

DSP30和IL-2在慢性淋巴细胞白血病常规染色体检测中的应用

刘恒芳 黄海雯 白淑潇 公艳蕾 吴春晓 金正明 王元元 杨倩 张俊

仇惠英 陈苏宁 潘金兰

苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所 215006

通信作者:潘金兰,Email:jinlanpan@aliyun.com

【摘要】 目的 研究未甲基化胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸寡脱氧核苷酸(DSP30)和IL-2在慢性淋巴细胞白血病(CLL)常规染色体检测中的价值。方法 DSP30联合IL-2刺激CLL细胞增殖,CLL细胞培养72 h后进行染色体制备,采用R显带法进行核型分析。对85例患者进行FISH检测,与同期核型结果进行比较。结果 89例CLL患者中,无分裂象者5例,84例(94.38%)患者染色体分析成功,51例检测出染色体异常,异常检出率为60.71%(51/84),复杂核型者占52.94%(27/51)。对85例CLL患者进行了FISH检测,FISH探针为D13S25、RB1、P53、ATM、cen12。FISH检测结果显示74例异常,异常检出率为87.06%(74/85),其中复杂核型2例,占2.70%(2/74)。85例进行FISH检测的CLL患者中,50例常规染色体核型分析异常,30例核型正常,5例无分裂象,异常检出率为62.50%(50/80);其中FISH检测异常而核型正常者25例,核型异常而FISH检测正常者4例,两者结合检测出异常者78例,异常检出率91.76%。FISH检测到的13q-异常率明显高于常规核型分析(69.41%对16.67%, $P < 0.001$),11q-、+12、17p-异常检出率两种方法的差异无统计学意义($P > 0.05$)。常规核型分析对复杂异常的检出率(50.98%)高于FISH(2.70%)。另外,根据FISH结果进行预后分层的11例低危和9例中危患者均为复杂核型,根据核型结果被归为高危组。结论 DSP30联合IL-2可以提高CLL患者常规染色体异常的检出率,对复杂异常核型的检测更为有效。FISH异常检出率高于常规核型分析方法,对缺失片段较小的13q-异常更为敏感,两者结合不仅将染色体异常检出率提高至91.76%,还可对CLL患者进行更为准确的预后分层,为临床提供更多信息。

【关键词】 白血病,淋巴细胞,慢性; DSP30; 白细胞介素2; 细胞遗传学; 原位杂交,荧光

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.011

Chromosomal aberrations detection in chronic lymphocytic leukemia by conventional cytogenetics using DSP30 and IL-2

Liu Hengfang, Huang Haiwen, Bai Shuxiao, Gong Yanlei, Wu Chunxiao, Jin Zhengming, Wang Yuanyuan, Yang Qian, Zhang Jun, Qiu Huiying, Chen Suning, Pan Jinlan

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Pan Jinlan, Email:jinlanpan@aliyun.com

【Abstract】 Objective To study the value of unmethylated cytosine guanine dinucleotide oligodeoxynucleotide (DSP30) and IL-2 in the conventional cytogenetic (CA) detection of the chromosomal aberrations in chronic lymphocytic leukemia (CLL). **Methods** Bone marrow or peripheral blood cells of CLL patients were cultured with DSP30 plus IL-2 for 72 h, following which R-banding analysis was conducted. Fluorescence in situ hybridization (FISH) was performed in 85 patients. CA results were compared with data obtained by FISH. **Results** Among 89 CLL patients, the success rate of chromosome analysis was 94.38% (84/89). Clonal aberrations were detected in 51 patients (51/84, 60.71%). Of them, 27 (27/51, 52.94%) were complex karyotype. Among 85 CLL patients tested by FISH, chromosomal abnormalities were detected in 74 (74/85, 87.06%) patients, of which 2 (2/74) patients were complex karyotypes, accounting for 2.70%. Of the 85 CLL patients examined by FISH, 50 had abnormal karyotype analysis, 30 had normal karyotype, 5 failed to have chromosome analysis. Among them, 25 cases showed clonal aberrations by FISH assay but normal by CA, and 4 cases were normal by FISH but displayed aberrations in chromosome analysis, and totally 78 (91.76%) cases with abnormality detected by the combination of the two methods. The frequency of 13q- abnormality detected by FISH was significantly

higher than that by CA analysis (69.41% vs 16.67%, $P < 0.001$), while the frequency of 11q-, +12 and 17p- detected by two methods showed no significant difference ($P > 0.05$). The detection rate of complex abnormalities in conventional karyotype analysis was higher than that in FISH (50.98% vs 2.70%). In addition, 11 low-risk and 9 intermediate-risk patients according to FISH results showed complex karyotype by cytogenetics, and were classified into high-risk cytogenetic subgroup. **Conclusion** DSP30 and IL-2 are effective in improving the detection rate of CA in CLL patients (60.71%) and CA is more effective to detect complex karyotype. However, FISH had a higher overall abnormality detection rate (87.06%) than CA, especially for 13q-. The combination of CA and FISH not only enhanced the detection rate of clonal aberrations to 91.76%, but also provided more precise prognosis stratification for CLL patients, thus to provide more information for clinical implication.

【Key words】 Leukemia, lymphocytic, chronic; DSP30; IL-2; Cytogenetics; FISH
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.011

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是一种西方国家常见的老年血液系统肿瘤,男性多见,临床预后具有较大异质性。因此,对CLL患者进行准确的预后评估非常重要。目前用于判断预后的指标除了免疫球蛋白重链可变区(IGVH)突变状态、分子突变、血液学指标、CD38、ZETA相关蛋白70(zeta associated protein kinase 70, ZAP70)以外,也包括染色体核型分析和FISH^[1]。长期以来,由于CLL细胞在体外通常具有极低的有丝分裂活性,且对经典有丝分裂原反应很差,使得对CLL细胞进行细胞遗传学分析非常困难,异常检出率很低。而FISH可对CLL中的非分裂细胞进行染色体异常检测,异常检出率可达80%^[2],但FISH受到使用探针的限制,无法对核型进行全面评估。文献报道,未甲基化胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸寡脱氧核苷酸(CpG-oligonucleotide, DSP30)结合IL-2能有效刺激CLL细胞体外增殖,使得CLL患者染色体异常检出率达到约80%^[3]。我们对89例CLL患者进行染色体核型分析,其中85例患者同时进行FISH检测,并将核型分析结果和同期FISH结果进行比较,旨在比较两种方法分别及联合应用对提高CLL细胞遗传学异常检出率的意义,现将结果报告如下。

病例与方法

1. 病例:2017年11月到2019年1月门诊及住院CLL患者89例,中位年龄63(36~89)岁,其中男57例(64%),女32例(36%),CLL的诊断符合《血液病诊断及疗效标准》^[4]。

2. 染色体核型分析:采用DSP30联合IL-2刺激培养法,DSP30的浓度2 μmol/L,IL-2的浓度100 μmol/L,常规制备染色体并采用R显带技术进行核型分析。染色体异常按照《人类细胞遗传学国

际命名体制(ISCN2016)》的相关规定识别和描述。依照Haferlach等^[2]的标准,分析5个及以上细胞分裂象为染色体制备成功,同时伴有≥3种无关异常者定义为复杂异常核型。

3. FISH:FISH探针均购自北京金菩嘉医疗科技有限公司,-20℃保存备用。探针包括D13S25、RB1、P53、cen12、ATM,分别检测13q-、17p-、+12、11q-异常,FISH操作步骤参照说明书进行。在Olympus BX60荧光显微镜下观察间期细胞荧光杂交信号,每例至少分析300个间期细胞(不计重叠细胞),计算阳性细胞比例。FISH结果阳性判断标准为 $\geq \bar{x} + 3s$;5种探针的阳性阈值分别为:4.8%、5.1%、4.62%、5.18%、5.35%。

4. 统计学处理:采用SPSS 23.0进行数据分析,计数资料用构成比表示,分组计数资料的比较采用 χ^2 检验,所有统计学分析采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料:89例CLL患者中,53例根据Rai和Binet分期系统进行了分期,其中Rai 0期、Binet A期3例,Rai I期、Binet A期8例,Rai I期、Binet B期8例,Rai II期、Binet B期10例,Rai III期、Binet C期5例,Rai IV期、Binet C期19例,其余34例患者因资料不全无法进行详细分期。其中初诊患者49例,复发患者30例,10例患者资料不全。

2. 染色体核型分析:89例患者中仅5例未见分裂象,染色体分析成功率94.38%(84/89),其中51例为染色体异常核型,异常检出率为60.71%(51/84)。染色体核型异常为数目和结构异常,且涉及包括22对常染色体和1对性染色体在内的所有染色体,根据核型异常数目分为1种异常、2种异常

及 ≥ 3 种异常,染色体异常分布情况见图1。其中复杂异常者26例,占50.98%(26/51);2种异常者6例,占11.76%(6/51);1种异常者19例,占37.26%(19/51)。84例CLL患者中检出13q-异常者14例(16.67%,14/84),其中单纯13q-异常者5例;检出+12异常者20例(23.81%,20/84),其中单纯+12异常者10例;检出11q-异常者8例(9.52%,8/84);检出17p-异常者5例(5.95%,5/84)。

3. FISH: 89例进行核型分析的CLL患者中,85例同时进行了FISH检测,其中包括5例核型分析失败标本。FISH检测结果为74例异常,11例正常,异常检出率87.06%(74/85)。按照异常的发生率从高到低依次为del(13q14)(69.41%,59/85)、+12(21.17%,18/85)、11q-(9.41%,8/85)、17p-(5.88%,5/85)。在FISH异常病例中,60例为单一异常;14例为2种及以上异常:13q-伴+12者5例,13q-伴11q-者3例,13q-伴17p-者3例,+12伴11q-者1例; ≥ 3 种复杂异常者2例。

4. 染色体核型和FISH的异常检出率比较: 85例进行FISH检测的CLL患者中,74例FISH异常,11例FISH无异常,异常检出率87.06%(74/85)。85例患者中,50例常规染色体核型分析异常,30例正常,5例无分裂象,异常检出率为62.50%(50/80)。进一步分析13q-、11q-、+12、P53缺失4种常见异常发现,FISH对13q-的异常检出率高于常规核型分析,且差异具有统计学意义,常规核型分析对11q-、+12、P53缺失的检出率略高于FISH,两者的差异无统计学意义(表1)。FISH检测异常而核型正常者25例,均为13q-。核型异常而FISH检测无异常者4例,2例为复杂核型,1例为del(14)(q23q32),1例为-X伴del(7)(q22q34)。另外5例患者核型分析失败,FISH检测显示其中3例异常,分别为11q-、13q-、13q-伴17p-。将FISH和常规核型分析检测

结合,检出异常者78例,异常检出率达91.76%。47例FISH检测为单纯13q-的患者中,9例的核型分析结果为包含13q-在内的3种异常,2例为不伴13q-的3种异常,5例为不伴13q-的2种异常。12例FISH检测为单纯+12异常的患者中,5例为包含+12在内的3种异常,1例为包含+12在内的2种异常,1例为正常核型。

5. FISH与核型分析的预后分层比较: 参照NCCN 2019,依据FISH结果对74例检测异常的患者进行预后分层:47例为预后良好组(包含13q-),17例为预后中等组(包含+12),10例为预后不良组(包含11q-、17p-)。依据核型分析结果对51例异常患者进行预后分层,26例为预后不良(复杂核型)组。10例FISH预后不良者中,6例为复杂核型,2例未见分裂象,2例包含11q-在内的2种异常。26例核型分析预后不良者中,6例FISH结果预后不良,9例预后中等,11例预后良好。结合2种结果提示预后不良者30例。

表1 FISH和常规染色体核型分析检测慢性淋巴细胞白血病患者染色体异常的类型和发生率(%)

染色体异常类型	FISH的异常检出率	染色体核型分析的异常检出率	χ^2 值	P值
13q-	69.41(59/85)	16.67(14/84)	47.902	<0.001
+12	21.18(18/85)	23.81(20/84)	0.168	>0.050
P53	5.88(5/85)	5.95(5/84)	0.000	>0.050
11q-	9.41(8/85)	9.52(8/84)	0.006	>0.050

讨论

尽管本研究CLL患者例数较少(89例),但中位发病年龄(63岁)、以男性多见等基本特征与文献报道相似^[5]。长期以来,为提高CLL患者的染色体异常检出率,各种刺激剂均被尝试应用,但效果不

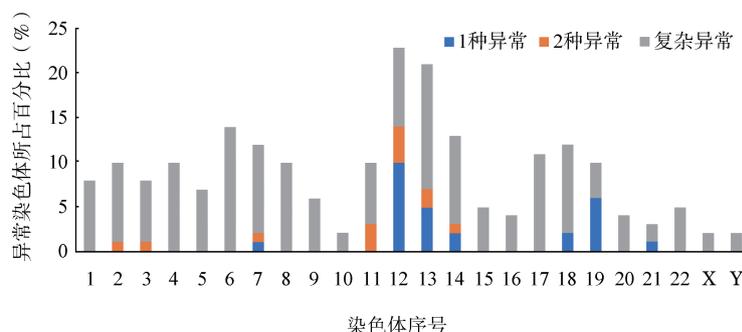


图1 89例慢性淋巴细胞白血病患者染色体异常情况

佳。丝裂原如脂多糖(LPS)和美洲商陆(PWM)刺激剂的异常检出率分别为12.5%和17.3%~37%,佛波醇酯(TPA)刺激剂效果较好,为38%~70%,但TPA本身有一定的毒性,故不适合常规实验室使用^[6-10]。近来研究发现,DSP30联合IL-2可刺激慢性B淋巴细胞白血病细胞,提高成功率的同时也极大提高了异常检出率^[7-9]。DSP30为一组19~25个碱基对的未甲基化CpG基序,可激活包含B细胞在内的免疫细胞,诱导其增殖并产生细胞因子。另有研究表明IL-2具有抗凋亡作用,而DSP30可使B细胞表面表达IL-2受体^[11-12]。因此,DSP30、IL-2与CLL细胞共同培养既可促使成熟的B细胞增殖,又能通过抗凋亡降低细胞的死亡率,从而提高细胞活性。

2006年,Dicker等^[3]首先将DSP30联合IL-2应用于132例慢性B淋巴细胞白血病患者的细胞培养并进行染色体分析,发现其成功率及异常检出率分别高达95%和81%。次年,Haferlach等^[2]再次应用同样的刺激剂对506例CLL患者进行染色体分析,其成功率和异常检出率分别为98.8%和83%,同期FISH异常检出率分别为79%和78%,略低于核型分析结果。国外其他团队也进行了相应研究,其染色体异常检出率为51%~80%^[13-17],均较既往方法有明显提高。本研究应用DSP30和IL-2对89例CLL患者进行染色体分析,84例患者分析成功,成功率为94.38%,其中51例核型异常,异常检出率为60.71%,与Heerema等^[10]和Liaw等^[18]的报道一致。尽管国外各研究的异常检出率均高于既往结果,但远低于Dicker等^[3]报道的80%以上。推测其原因可能为:①采用的标本不同:Dicker等将骨髓或外周血经淋巴细胞分离液分离出单个核细胞进行培养,而其他实验室均为全血或全骨髓细胞培养;②秋水仙素作用时间不同:Dicker等在培养48h后加入秋水仙素,共同作用24h后再制备染色体,而其他实验室一般培养72h后加入秋水仙素,共同作用3~6h后制备染色体;③核型分析者的水平差异。

应用FISH可使80%的CLL患者检测出细胞遗传学异常。Kotkowska等^[19]对62例CLL患者进行了FISH检测,总体异常检出率为84%,其中13q-、11q-、+12和P53缺失的异常检出率分别为66%、26%、16%和4.8%。本组89例患者中85例进行了13q-、11q-、+12和P53缺失的FISH检测,包括核型分析成功的80例和核型分析失败的5例患者。其中74例发现异常,总体异常检出率为87.06%,各探针的异常检出率分别为69.41%、21.18%、9.41%

和5.88%,与文献报道相符。

FISH与常规细胞遗传学方法敏感性不同,Haferlach等^[20]报道,FISH检测出1种异常的敏感性显著高于常规核型分析方法,而后者对2种及以上异常的检出率则高于前者。同样,本研究中FISH方法检测出1种异常的敏感性高于核型分析,而核型分析对复杂异常的检出率高于FISH。与文献不同的是,核型分析方法对2种异常的检测率略低于FISH。另外,分别将13q-、11q-、+12和17p-的FISH检出率与核型分析的检出率比较,FISH对13q-的异常检出率高于常规核型分析($P < 0.05$),因为相当一部分13q-异常由于缺失片段较小属于微缺失,无法被核型分析鉴别^[2-3]。对于其他3种异常,两种方法的检出率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在FISH检测到的60例单一异常中,大多为13q-(47例),其中包括25例核型正常者。其他异常片段较大,均可通过常规核型分析方法鉴别。另外,FISH检测到的单一异常中1例为11q-,但核型分析未见分裂象。故FISH的异常检出率高于常规核型很大程度上是因为FISH可以检测小片段异常,并且不受分裂象限制,可以检测核型分析无法检测的间期细胞。

众所周知,复杂异常核型为CLL的预后不良因素。伴复杂异常核型者总生存(OS)期和首次治疗时间(TTFT)短。Thompson等^[21]报道,复杂核型较非复杂核型CLL患者的OS时间明显缩短(9个月对28个月, $P = 0.007$);Baliakas等^[22]于2014年对1001例CLL患者研究发现,复杂异常核型者的TTFT较非复杂异常核型者显著缩短。另外,Rigolin等^[23]的研究将两组CLL患者根据FISH结果进行预后分层,低危组分别为106和160例,中危组分别为16和34例,高危组分别为23和44例。结合常规核型分析结果将患者再次分组发现,第1组FISH低危和中危者中分别有6例和2例为复杂异常核型;第2组FISH低危和中危者中分别有15例和6例为复杂异常核型,从而将第1组中的8例和第2组中的21例纳入高危组。本研究中,常规核型分析对复杂核型的检出率高于FISH,故根据FISH进行预后分层的结果与文献报道类似。联合常规核型分析,FISH预后分层低危和中危组分别有11例和9例患者为复杂核型,重新将20例患者纳入高危组(共30例)。其中23例可进行明确分期,包括Rai I期、Binet A期3例,Rai I期、Binet B期3例,Rai II期、Binet B期4例,Rai III期、Binet C期3例,Rai IV期、Binet C

期10例,表明根据细胞遗传学结果进行预后分层的高危患者大多为CLL晚期。

综上所述,采用DSP30联合IL-2刺激剂对CLL患者进行常规染色体核型分析能极大提高CLL核型分析成功率和异常检出率,尤其利于鉴定复杂核型,其检出率显著高于FISH,但易漏检小片段或小克隆异常,且受分裂象限制,导致部分病例核型分析失败。而FISH则能克服这些缺点,对小片段和小克隆异常的检出率显著高于常规核型分析,但受所选探针的限制,无法检测所选探针以外的异常。故DSP30联合IL-2刺激后染色体核型分析与FISH可以相互补充,有助于更全面、更灵敏地检测CLL的细胞遗传学异常,增加我们对CLL发病机制中遗传学复杂性和异质性的认识。此外,近年来发展起来的基因芯片技术可以更全面、更灵敏地检测不平衡基因组拷贝数异常、杂合性丢失或单亲二倍体,因此,从DSP30和(或)IL-2刺激、培养的细胞中提取DNA进行基因芯片检测,再联合核型分析和FISH可以为临床提供更多信息。

参考文献

- [1] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(9):946-965. DOI: 10.1002/ajh.24826.
- [2] Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, et al. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping [J]. *Leukemia*, 2007, 21(12):2442-2451. DOI: 10.1038/sj.leu.2404935.
- [3] Dicker F, Schnittger S, Haferlach T, et al. Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: A study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression [J]. *Blood*, 2006, 108(9):3152-3160. DOI: 10.1182/blood-2006-02-005322.
- [4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007:139-143.
- [5] Wren C, Moriarty H, Marsden K, et al. Cytogenetic investigations of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 198(2):155-161. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.12.014.
- [6] 吴亚芳, 薛永权, 陈苏宁, 等. 应用GpG-寡脱氧核苷酸免疫刺激进行慢性淋巴细胞白血病的染色体研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2010, 27(1):86-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2010.01.019.
- [7] Struski S, Gervais C, Helias C, et al. Stimulation of B-cell lymphoproliferations with CpG-oligonucleotide DSP30 plus IL-2 is more effective than with TPA to detect clonal abnormalities [J]. *Leukemia*, 2009, 23(3):617-619. DOI: 10.1038/leu.2008.252.
- [8] Put N, Konings P, Rack K, et al. Improved detection of chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia by conventional cytogenetics using CpG oligonucleotide and interleukin-2 stimulation: A Belgian multicentric study [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(10):843-853. DOI: 10.1002/gcc.20691.
- [9] Shi M, Cipollini MJ, Crowley-Bish PA, et al. Improved detection rate of cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia and other mature B-cell neoplasms with use of CpG-oligonucleotide DSP30 and interleukin 2 stimulation [J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(5):662-669. DOI: 10.1309/AJCP7G4VMYZJQVFI.
- [10] Heerema NA, Byrd JC, Dal Cin PS, et al. Stimulation of chronic lymphocytic leukemia cells with CpG oligodeoxynucleotide gives consistent karyotypic results among laboratories: a CLL Research Consortium (CRC) Study [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 203(2):134-140. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.07.128.
- [11] Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA [J]. *Nature*, 2000, 408(6813):740-745. DOI: 10.1038/35047123.
- [12] Bauer S, Kirschning CJ, Häcker H, et al. Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(16):9237-9242. DOI: 10.1073/pnas.161293498.
- [13] Sparwasser T, Koch ES, Vabulas RM, et al. Bacterial DNA and immunostimulatory CpG oligonucleotides trigger maturation and activation of murine dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 1998, 28(6):2045-2054. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199806)28:06<2045::AID-IMMU2045>3.0.CO;2-8.
- [14] Decker T, Bogner C, Oelsner M, et al. Antiapoptotic effect of interleukin-2 (IL-2) in B-CLL cells with low and high affinity IL-2 receptors [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(11):1125-1132. DOI: 10.1007/s00277-010-0994-1.
- [15] Jenderny J, Goldmann C, Thede R, et al. Detection of clonal aberrations by cytogenetic analysis after different culture methods and by FISH in 129 patients with Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2014, 144(3):163-168. DOI: 10.1159/000369543.
- [16] Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(26):1910-1916. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602.
- [17] Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107(2):742-751. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2093.
- [18] Liaw FP, Lau LC, Lim AS, et al. CpG Oligonucleotide and Interleukin 2 stimulation enables higher cytogenetic abnormality detection rates than 12-*o*-tetradecanophorbol-13-*o*-acetate in Asian patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-

CLL)[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(6):545-553. DOI: 10.1007/s12185-014-1681-0.

[19] Kotkowska A, Wawrzyniak E, Blonski JZ, et al. Chromosomal aberrations in chronic lymphocytic leukemia detected by conventional cytogenetics with DSP30 as a single agent: comparison with FISH [J]. *Leuk Res*, 2011, 35 (8):1032- 1038. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.01.020.

[20] Haferlach C, Dicker F, Weiss T, et al. Toward a comprehensive prognostic scoring system in chronic lymphocytic leukemia based on a combination of genetic parameters [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49 (9):851- 859. DOI: 10.1002/gcc.20794.

[21] Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del (17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens [J]. *Cancer*, 2015, 121(20):3612-3621. DOI: 10.1002/ncr.29566.

[22] Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(3):249-255. DOI: 10.1002/ajh.23618.

[23] Rigolin GM, del Giudice I, Formigaro L, et al. Chromosome aberrations detected by conventional karyotyping using novel mitogens in chronic lymphocytic leukemia: Clinical and biologic correlations[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54 (12):818-826. DOI: 10.1002/gcc.22293.

(收稿日期:2019-08-01)
(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

2020年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转移酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验	本刊编辑部