

同时伴t(9;22)和inv(16)染色体异常的恶性血液病三例报告并文献复习

付海霞 古雨晴 赖悦云 秦亚溱 王景枝 陈欢 许兰平 张晓辉 刘开彦
黄晓军 江浩

北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心
100044

通信作者:江浩,Email:jiangha0090@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.010

Hematologic malignancies with coexisting t(9;22) and inv(16) chromosomal abnormalities: report of three cases and literature review

Fu Haixia, Gu Yuqing, Lai Yueyun, Qin Yazhen, Wang Jingzhi, Chen Huan, Xu Lanping, Zhang Xiaohui,
Liu Kaiyan, Huang Xiaojun, Jiang Hao

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical
Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Hao, Email: jiangha0090@sina.com

t(9;22)(q34;p11)是慢性髓性白血病(CML)的特征性染色体异常,也可见于少数前体淋巴细胞肿瘤和急性髓系白血病(AML)。inv(16)(p13q22)染色体异常主要见于AML-M_{4e6}患者,导致16号染色体长臂的CBFβ基因与短臂的平滑肌肌球蛋白重链1(MYH11)基因发生重排,形成CBFβ-MYH11和MYH11-CBFβ两种融合基因,其中CBFβ-MYH11融合基因易促使白血病发病。同时存在t(9;22)与inv(16)的恶性血液病非常少见。因目前文献报道较少,其临床特点、治疗策略及预后仍不十分清楚。我们报道我所诊治的3例合并存在inv(16)和t(9;22)染色体异常的恶性血液病并进行文献复习,以期能为未来制定有效临床策略提供帮助。

病例资料

例1,男,35岁。2010年1月确诊为CML急变期(BP),原始粒细胞40%,脾大平脐,予原研伊马替尼600 mg每日1次联合化疗(阿糖胞苷100 mg第1~3天,米托蒽醌2 mg第1天),曾短暂达到慢性期(CP)。2010年4月再次出现脾脏增大至肋缘下16 cm,血常规示WBC 3.5×10⁹/L,HGB 112 g/L,PLT 33×10⁹/L。骨髓原始细胞增至15%,伴嗜酸性粒细胞增多(35%)。BCR-ABL(P210)融合基因水平为38.8%,伴ABL激酶区Y253F突变,CBFβ-MYH11水平为8%,染色体核型(G显带):46,XY,t(9;22),inv(16)[18]/46,XY[3]。换用口服达沙替尼70 mg每日两次治疗,2010年6月原发病回到CP(CML-CP₂),BCR-ABL(P210)融合基因降至12.7%。染色体检测(FISH):共分析300个间期细胞,其中10个可见BCR-ABL融合信号,100个可见inv(16)信号。考虑为CML-CP₂。行母供子HLA3/6相合异基因造血干细胞移植

(allo-HSCT),白细胞和血小板顺利植活,+1、+2、+3个月骨髓BCR-ABL(P210)水平分别为0.0048%、0.097%、0.13%;CBFβ-MYH11水平分别为0.0048%、0.025%、0.33%。+106 d患者因中枢神经系统白血病复发合并右侧小脑疝死亡。自检出inv(16)(p13q22)与t(9;22)(q34;p11)同时阳性,患者共存活6个月。

例2,男,29岁。患者2005年9月确诊CML-CP,在发病最初6年口服羟基脲治疗,维持血常规正常,未监测BCR-ABL融合基因及染色体核型。2011年10月开始服用原研伊马替尼400 mg每日1次治疗,最好疗效曾达到部分细胞遗传学反应。但患者于2014年5月再次出现WBC升高、贫血及血小板减少,脾大平脐,骨髓检测诊断CML-BP(骨髓原始细胞42%)。予达沙替尼140 mg每日1次联合化疗[HA方案(高三尖杉酯碱2 mg第1~7天;阿糖胞苷200 mg第1~3天,100 mg第4~7天)2个疗程及EA方案(依托泊苷200 mg第1~4天;阿糖胞苷200 mg第1~4天)1个疗程]。此时患者脾脏肋缘下12 cm,血常规示WBC 2.73×10⁹/L,HGB 90 g/L,PLT 44×10⁹/L,骨髓原始细胞降至13.5%,伴嗜酸性粒细胞增多(41%),融合基因CBFβ-MYH11水平为98.2%,BCR-ABL(P210)为129.9%,并新检测出BCR-ABL融合基因ABL激酶区T315I突变,染色体核型(G显带):45,XY,add(4)(p16),t(9;22)(q34;q11),-14,inv(16)(p13q22),der(18)t(14;18)(q13;q21)[10]。遂停用达沙替尼,予HA方案及EA方案交替化疗,同时口服普纳替尼,但患者仅可达到短期血常规指标下降及脾脏回缩,未再回到CML-CP,于2014年10月患者死于感染。自检出inv(16)与t(9;22)同时阳性,患者共存活5个月。

例3,男,51岁。2013年8月因头晕、乏力起病,查体脾肋缘下未触及,血常规示WBC $4.63 \times 10^9/L$,HGB 128 g/L,PLT $79 \times 10^9/L$,骨髓原始粒细胞29%,嗜酸性粒细胞46%,融合基因CBF β -MYH11水平179.6%,BCR-ABL(P190)水平为25.8%,未检测到耐药基因,染色体核型(G显带):46,XY,t(9;22),inv(16)[9]/46,XY[1],确诊AML-M_{4e0}伴inv(16)(p13q22)与t(9;22)(q34;p11)同时阳性。予IAGA方案(去甲氧柔红霉素25 mg第1天,20 mg第2~3天;阿糖胞苷220 mg第1~7天;G-CSF 300 μ g第2~7天;维甲酸10 mg每日3次,第3~28天)诱导化疗,并口服原研伊马替尼400 mg每日1次。停化疗3周骨髓达到完全缓解,融合基因BCR-ABL(190)水平为0,CBF β -MYH11水平为0.57%。之后巩固化疗3个疗程,分别为IA方案(去甲氧柔红霉素20 mg第1~3天,阿糖胞苷200 mg第1~5天)1个疗程、中剂量阿糖胞苷方案(阿糖胞苷4600 mg每12 h 1次,第1~3天)2个疗程。患者BCR-ABL(P190)水平持续为0,CBF β -MYH11水平降至0.034%。2014年5月于我院行子女父HLA4/6相合allo-HSCT,白细胞和血小板顺利植活,移植后监测BCR-ABL及CBF β -MYH11融合基因水平均为0,无病存活状态。自诊断AML伴inv(16)与t(9;22)同时阳性至随访截止(2019年9月),患者共存活73个月。

讨论及文献复习

同时伴t(9;22)与inv(16)染色体异常的恶性血液病非常少见,目前国内外报道较少,故其临床特征、治疗策略及预后并不清楚。复习关于t(9;22)和inv(16)同时阳性的恶性血液病病例的报道,至目前共有22篇文献,报道病例39例,包括23例CML患者和16例AML患者。加上本文报道的3例患者,目前共报道42例t(9;22)和inv(16)同时阳性的恶性血液病病例,其中CML患者25例^[1-11],AML患者17例^[9,11-21]。

这类患者骨髓细胞形态学除表现为AML和CML各自特征外,其共同特征为嗜酸性粒细胞增多。尤其CML急变或加速期(AP)患者,其骨髓嗜酸性粒细胞增多,类似AML-M_{4e0}骨髓象;合并存在t(9;22)与inv(16)的AML患者,其骨髓象也表现为原始细胞增多以及异常的有粗大嗜酸性颗粒的嗜酸性粒细胞^[8]。如果不结合病史,可能很难单纯从形态学上区分AML与CML-BP。既往报道,BCR-ABL融合基因在CML患者大多为BCR-ABL(P210),而在AML患者大多为BCR-ABL(P190)^[10,22-23],我们的文献分析结果也与此一致,这可能有助于我们区分t(9;22)与inv(16)同时阳性的CML与AML病例,我们的后续分析显示,这两种疾病的预后有很大差异。

25例伴inv(16)阳性的CML患者^[1-11]包括男20例,女5例,中位年龄41(10~78)岁,中位随访时间7(0~72)个月。疾病分期分别为:BP 21例(84.0%),AP 2例(8.0%),CP 2例(8.0%),CP的2例患者中有1例也于发现inv(16)阳性后3个月进展至BP。此25例CML-BP或CML-AP患者的骨髓原始细胞仅1例为淋系原始细胞,其余均为原始粒细胞

或粒-单核细胞,伴嗜酸性粒细胞增多,类似AML-M_{4e0}骨髓象。超过90%的CML患者出现inv(16)时已进展至BP或AP,即使最初为CP的患者也快速进入BP,提示我们inv(16)的出现可能与疾病进展相关。虽然既往其他报道均并未对患者BCR-ABL耐药突变进行检测,但是本文报道的2例CML-BP患者均存在BCR-ABL耐药点突变(分别为Y235F和T315I),为酪氨酸激酶抑制剂(TKI)疗效不佳提供了直接证据。截至各自报道随访时止,这25例患者中,共9例(36%)无病存活,从出现inv(16)开始的中位随访时间为48(1~72)个月;16例患者死亡(64%),包括本中心的2例患者也最终死于疾病进展。这16例死亡患者,从出现inv(16)至死亡的中位时间为6(0~30)个月。提示inv(16)可能与CML患者疾病快速进展及不良预后相关。

在过去20年间,TKI类药物已经是各期CML患者首选的一线治疗,但是对于AP和BP的患者,单独TKI疗效较差,患者长期生存率低^[24-25]。目前普遍研究发现,allo-HSCT对于改善CML-BP患者预后具有重要作用^[25],我中心的既往研究显示allo-HSCT也会改善CML-AP患者长期生存^[26]。文献报道的这25例伴inv(16)的CML患者中23例为BP或AP阶段,有9例接受过allo-HSCT,其中6例(66.7%)无病存活,1例死于原发病进展,2例死于严重GVHD;16例未接受allo-HSCT的患者中,仅3例(18.8%)无病存活,12例死于原发病进展,1例死于败血症。因此,allo-HSCT可能会改善伴inv(16)的CML患者的预后,该结论需要更多数据的支持。

既往研究发现,伴inv(16)/t(16;16)的AML患者化疗CR率高,预后相对较好,长期生存率在70%以上^[27-28],但是合并t(9;22)对伴inv(16)/t(16;16)的AML患者的预后有何影响,却鲜有报道。文献报道的17例伴t(9;22)AML患者包括男10例,女7例,中位年龄36.5(9~64)岁,中位随访时间15(1~99)个月。在治疗方面,17例AML患者中9例接受allo-HSCT,其中5例无病存活,2例死于原发病进展,1例死于GVHD,1例死于感染;另外8例未接受allo-HSCT的患者均无病存活。最终13例(76.5%)患者无病存活,4例死亡,患者的长期生存(OS)优于inv(16)与t(9;22)同时阳性的CML患者,提示我们,或许合并t(9;22)并未改变inv(16)阳性AML患者的良好预后,该结论需要前瞻性研究结果支持。

这17例AML患者中9例接受allo-HSCT,其中2例(22.2%)死于移植相关并发症,2例(22.2%)死于疾病进展,5例(55.6%)长期无病存活,而没有接受allo-HSCT的8例患者均长期无病存活。这也说明t(9;22)与inv(16)同时阳性的AML患者预后较好,部分患者不需要进行allo-HSCT即可达到长期存活。虽然allo-HSCT患者因移植相关死亡,较化疗患者有更高的死亡率,但这可能是由于患者因疾病进展或缓解不理想才需要进行allo-HSCT,不能说明化疗效果优于allo-HSCT。

综上所述,尽管t(9;22)与inv(16)同时阳性的恶性血液病很少见,但却有独特的临床特征及预后。对于CML患者,

inv(16)(p13q22)的出现带来快速疾病进展和不良预后,在临床过程中,应引起足够重视,allo-HSCT或许能改善其不良预后;而对于伴inv(16)的AML患者,在TKI治疗时代,合并t(9;22)可能并未改变其良好预后,尽管这些均有待于前瞻性随机对照研究来证实。

参考文献

- [1] Heim S, Christensen BE, Fioretos T, et al. Acute myelomonocytic leukemia with inv(16)(p13q22) complicating Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1992, 59(1):35-38. DOI: 10.1016/0165-4608(92)90154-z.
- [2] Enright H, Weisdorf D, Peterson L, et al. Inversion of chromosome 16 and dysplastic eosinophils in accelerated phase of chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 1992, 6(5):381-384.
- [3] Asou N, Sanada I, Tanaka K, et al. Inversion of chromosome 16 and bone marrow eosinophilia in a myelomonocytic transformation of chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1992, 61(2):197-200. DOI: 10.1016/0165-4608(92)90086-n.
- [4] Evers JP, Bagg A, Himoe E, et al. Temporal association of marrow eosinophilia with inversion of chromosome 16 in recurrent blast crises of chronic myelogenous leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1992, 62(2):134-139. DOI: 10.1016/0165-4608(92)90251-3.
- [5] Myint H, Ross FM, Hall JL, et al. Early transformation to acute myeloblastic leukaemia with the acquisition of inv(16) in Ph positive chronic granulocytic leukaemia[J]. *Leuk Res*, 1997, 21(5):473-474. DOI: 10.1016/s0145-2126(97)00070-2.
- [6] Colović M, Janković G, Bila J, et al. Inversion of chromosome 16 in accelerated phase of chronic myeloid leukaemia: report of a case and review of the literature[J]. *Med Oncol*, 1998, 15(3):199-201. DOI: 10.1007/BF02821939.
- [7] Tsuboi K, Komatsu H, Miwa H, et al. Lymphoid blastic crisis of chronic myelogenous leukaemia with inv(16)(p13;q22) [J]. *Leuk Res*, 2002, 26(8):771-774. DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00199-0.
- [8] Ninomiya S, Kanemura N, Tsurumi H, et al. Coexistence of inversion 16 and the Philadelphia chromosome comprising P190 BCR/ABL in chronic myeloid leukemia blast crisis [J]. *Int J Hematol*, 2011, 93(6):806-810. DOI: 10.1007/s12185-011-0854-3.
- [9] Wu Y, Slovak ML, Snyder DS, et al. Coexistence of inversion 16 and the Philadelphia chromosome in acute and chronic myeloid leukemias: report of six cases and review of literature[J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(2):260-266. DOI: 10.1309/F0MX-5CL8-CEDY-3W86.
- [10] Merzianu M, Medeiros LJ, Cortes J, et al. inv(16)(p13q22) in chronic myelogenous leukemia in blast phase: a clinicopathologic, cytogenetic, and molecular study of five cases[J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 124(5):807-814. DOI: 10.1309/3HFE-16DK-MB1D-BFMN.
- [11] Han E, Lee H, Kim M, et al. Characteristics of hematologic malignancies with coexisting t(9;22) and inv(16) chromosomal abnormalities[J]. *Blood Res*, 2014, 49(1):22-28. DOI: 10.5045/br.2014.49.1.22.
- [12] Ruiz S, Chen YH. Acute myeloid leukemia with coexistence of t(9;22) and inv(16) [J]. *Blood*, 2018, 131(11):1263. DOI: 10.1182/blood-2017-12-820829.
- [13] Siddiqui AD, Sheikh ZS, Liu D, et al. Coexistence of inversion 16 and the Philadelphia chromosome in patients with acute myelogenous leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(5):1137-1140. DOI: 10.1080/10428190290021434.
- [14] Preudhomme C, Lai JL, Plantier I, et al. Cytogenetic and molecular remission in a case of acute myeloid leukaemia (AML) with inversion of chromosome 16 (Inv(16)) and Philadelphia chromosome (Ph) [J]. *Br J Haematol*, 1992, 82(3):623-626. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb06480.x.
- [15] Li YS, Hayhoe FG. Ph1 chromosome positive acute myelomonocytic leukaemia with inverted chromosome 16[J]. *Br J Haematol*, 1988, 69(4):576. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb02422.x.
- [16] Secker-Walker LM, Morgan GJ, Min T, et al. Inversion of chromosome 16 with the Philadelphia chromosome in acute myelomonocytic leukemia with eosinophilia. Report of two cases [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1992, 58(1):29-34. DOI: 10.1016/0165-4608(92)90129-v.
- [17] Miura I, Takatsu H, Yamaguchi A, et al. Standard Ph chromosome, t(9;22)(q34;q11), as an additional change in a patient with acute myelomonocytic leukemia (M4Eo) associated with inv(16)(p13q22) [J]. *Am J Hematol*, 1994, 45(1):94-96. DOI: 10.1002/ajh.2830450118.
- [18] Tirado CA, Valdez F, Klesse L, et al. Acute myeloid leukemia with inv(16) with CBFβ-MYH11, 3'CBFβ deletion, variant t(9;22) with BCR-ABL1, and del(7)(q22q32) in a pediatric patient: case report and literature review [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 200(1):54-59. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.03.001.
- [19] Svaldi M, Lanthaler A, Venturi R, et al. Simultaneous occurrence of bcr-abl and inv16 in a case of M1 acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2001, 15(4):695. DOI: 10.1038/sj.leu.2402082.
- [20] Cividin M, Brizard F, Sorel N, et al. p190 (BCR-ABL) rearrangement as a secondary change in a case of acute myelomonocytic leukemia with inv(16)(p13q22) [J]. *Leuk Res*, 2004, 28(1):97-99. DOI: 10.1016/s0145-2126(03)00161-9.
- [21] Roth CG, Contis L, Gupta S, et al. De novo acute myeloid leukemia with Philadelphia chromosome (BCR-ABL) and inversion 16 (CBFβ-MYH11): report of two cases and review of the literature [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(3):531-535. DOI: 10.3109/10428194.2010.538941.
- [22] Dai HP, Xue YQ, Wu LL, et al. p210 BCR/ABL1 as a secondary change in a patient with acute myelomonocytic leukemia (M4Eo) with inv(16) [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(6):814-817. DOI: 10.1007/s12185-012-1190-y.
- [23] Bustamante D, Chan KR, Czuchlewski DR, et al. Patterns of BCR breakpoints in patients with coexisting inv(16)(p13.1q22) and t(9;22)(q34;q11.2) [J]. *Int J Hematol*, 2012, 95(3):324-326. DOI: 10.1007/s12185-011-0990-9.
- [24] Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up [J]. *Haematologica*, 2009, 94(2):205-212. DOI: 10.3324/haematol.13529.
- [25] Gratwohl A, Heim D. Current role of stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22(3):431-443. DOI: 10.1016/j.beha.2009.05.002.
- [26] Jiang Q, Xu LP, Liu DH, et al. Imatinib mesylate versus allogene-

ic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase [J]. Blood, 2011, 117(11):3032-3040. DOI: 10.1182/blood-2010-09-308510.

- [27] Schwind S, Edwards CG, Nicolet D, et al. inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia with non-type A CBFβ-MYH11 fusions associate with distinct clinical and genetic features and lack KIT mutations [J]. Blood, 2013, 121(2):385-391. DOI: 10.1182/

blood-2012-07-442772.

- [28] Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CAL-GB 8461 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(6):1087-1094. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.012.

(收稿日期:2020-04-14)

(本文编辑:王叶青)

Ph⁺骨髓增生异常综合征伴单纯 del(5q) 一例报告 并文献复习

张延清¹ 刘仁同² 潘佳琪¹ 徐萍¹ 李晓云¹ 于丽倩¹ 高海燕¹ 姜永芳¹

¹哈尔滨医科大学附属第二医院血液内科 150086; ²滨州医学院附属医院血液科 256600

通信作者:李晓云, Email: likaigu60@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.011

Myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion and philadelphia chromosome: case report and literatures review

Zhang Yangqing, Liu rentong, Pan Jiaqi, Xu Ping, Li Xiaoyun, Yu Liqian, Gao Haiyan, Jiang Yongfang

¹Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001,

China; ²Department of Hematology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, China

Corresponding author: Li Xiaoyun, Email: likaigu60@126.com

骨髓增生异常综合征(MDS)伴单纯 del(5q) 是 MDS 分型中的一个独立的亚型, WHO 2016 版 MDS 诊断标准将仅有 del(5q) 或 del(5q) 伴有 1 个其他异常[-7、del(7q) 除外] 均定义为 MDS 伴单纯 del(5q)^[1]。这一概念的更新, 扩大了 MDS 伴单纯 del(5q) 的诊断范围, 刘丹等^[2] 分析了 77 例 MDS 伴单纯 del(5q) 患者, 其中 13 例伴 1 个非-7/del(7q) 的其他染色体异常。目前国内尚未见 MDS del(5q) 伴 Ph⁺ 染色体异常的报道, 本研究我们报道 1 例 Ph⁺ 的 MDS 伴单纯 del(5q) 患者的诊治情况, 现报告如下。

病例资料

女, 72 岁。因“乏力半年, 加重 2 周”于 2019 年 9 月就诊。血常规: HGB 42 g/L、WBC 4.29×10⁹/L、PLT 112×10⁹/L、网织红细胞 1.1%。骨髓象: 增生 IV 级, 粒红比为 13.6:1, 粒系占 0.610, 原始粒细胞占 0.015, 部分细胞胞质颗粒缺乏, 可见假性 Pelger-Huët 畸形, 发育异常细胞占 0.170; 红系占 0.045, 偶见巨幼样变及泪滴样红细胞, 成熟红细胞大小不

等, 可见巨大红细胞; 全片共见巨核细胞 36 个, 易见单圆、双圆及小巨核细胞, 发育异常细胞占 66%, 易见大血小板。流式细胞术 (FCM) 免疫分型示成熟淋巴细胞占 32.83%, CD34⁺CD117⁺ 细胞占 0.19%, 幼稚及成熟粒细胞占 47.02%; 幼红细胞占 11.52%。白血病融合基因筛查示: BCR-ABL 190 阳性 (外周血 14.76%, 骨髓 13.22%)。染色体核型: 46, XX, del(5)(q15q35)[11/41]/46, XX, del(5)(q15q35), t(9;22)(p13;q11.2)[3/41]/46, XX [27] (G 显带) (图 1); FISH: del(5q31, EGR1) 52%, 分析 > 5 000 个间期核, 发现 4 个 BCR-ABL1 融合基因阳性间期核 (图 2); 骨髓活检: 骨髓增生活跃 (70%~80%), 粒红比大致正常, 巨核细胞形态异常, 多为胞体小、分叶少的巨核细胞及单圆核巨核细胞, 网状纤维染色 MF-2 级。二代测序: JAK2 V617F 阳性 (dbSNP: rs77375493)。促红细胞生成素 (EPO) > 2 250 IU/L (参考值 5.4~31 IU/L), 阵发性睡眠性血红蛋白尿 (PNH) 克隆 (CD55、CD59) 阴性。为证实 BCR-ABL 190 表达的细胞来源, 我们采集患者外周血, 进行 FCM 细胞分选, 后再检测