

神经细胞黏附分子阳性初治原发急性髓系白血病临床特点分析

姜艳红,陈光意,盛家和,许青霞[△]

(郑州大学附属肿瘤医院检验科,郑州 450008)

【摘要】目的 分析神经细胞黏附分子(CD56)阳性的初治原发急性髓系白血病(AML)患者的临床特征。

方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 12 月该院血液科 144 例初治原发 AML 住院患者的临床资料,其中男 76 例,女 68 例,根据患者免疫分型是否伴有 CD56 表达,分为 CD56⁺组($n=48$)和 CD56⁻组($n=96$)。分别采用 t 检验、秩和检验或 χ^2 检验比较各组临床特征的差异。结果 CD56⁺组出现发热症状、AML-M2b 亚型、伴有 AML-ETO 融合基因和 IKZF1 基因突变患者比例高于 CD56⁻组($\chi^2=4.064, 11.359, 11.359, 4.781, P<0.05$);CD56⁺组出现乏力症状、出血、AML-M3 亚型、伴有 PML-RARA 融合基因和 DNMT3A 基因突变患者比例低于 CD56⁻组($\chi^2=4.704, 5.262, 6.272, 4.013, 4.442, P<0.05$)。结论 CD56⁺患者多为 WHO 急性髓系白血病分型中伴有重现性遗传学异常的 M2b 型,常见发热症状,易伴 IKZF1 基因突变;而少见 WHO 急性髓系白血病分型中伴有重现性遗传学异常的 M3 型、乏力和出血症状,少伴 DNMT3A 基因突变。

【关键词】神经细胞黏附分子类;CD56;白血病,髓样,急性;临床特征

【中图分类号】R733.71 【文献标识码】A 【文章编号】1671-8348(2018)35-4491-06

Analysis on clinical features of initially treated primary AML with neural cell adhesion molecule positive

JIANG Yanhong, CHEN Guanyi, SHEN Jiahe, XU Qinxia[△]

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450008, China)

【Abstract】Objective To analyze the clinical features in the patients with initially treated primary acute myeloid leukemia(AML) with neural cell adhesion molecule (CD56) positive. Methods The clinical data in 144 cases of initially treated primary AML in the hematological department of this hospital from January 2015 to December 2016 were retrospectively analyzed, including 76 male cases and 68 female cases, and divided into the CD56⁺ group ($n=48$) and CD56⁻ group ($n=96$) according to whether the immune type complicating CD56 expression. The differences of clinical features were compared between the two groups by adopting the t test, rank-sum test and chi square test. Results The proportion of appearing fever symptom, AML-M2b subtype, complicating AML-ETO fusion gene and IKZF1 gene mutation in the CD56⁺ group was higher than that in the CD56⁻ group ($\chi^2=4.064, 11.359, 11.359, 4.781, P<0.05$). The proportion of appearing fatigue, bleeding, AML M3 subtype, complicating PML-RARA fusion gene and DNMT3A gene mutation in the CD56⁺ group was lower than that in the CD56⁻ group ($\chi^2=4.704, 5.262, 6.272, 4.013, 4.442, P<0.05$). Conclusion

The majority of the patients with CD56⁺ are the complicating reproducible genetic abnormalities of type M2b, the fever symptom is common, is easily accompanied with gene mutation; whereas complicating reproducible genetic abnormalities of type M3 in the classification of acute myelogenous leukemia by WHO, fatigue and bleeding symptoms are rare, which is rarely accompanied with DNMT3 gene mutation.

【Key words】neural cell adhesion molecules; CD56; leukemia, myeloid, acute; clinical features

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是由于造血干细胞发生了染色体畸变、融合基因形成和/或同时存在体细胞突变等异常事件,导致正常造血干细胞的增殖失控、分化受阻及调控异常,从而促使其恶性转化并且无限增殖的一类高度异质性血液系统疾病。神经细胞黏附分子(CD56)抗原是存在于细胞表面的一种糖蛋白,属于免疫球蛋白超基因家族,主要在自然杀伤细胞和部分 T 细胞表面上表达,

是自然杀伤细胞特异性分化抗原,与细胞黏附有一定关系。有文献报道 15%~35% 的 AML 患者可表达 CD56^[1]。本文通过对比分析 CD56⁺与 CD56⁻初治原发 AML 常见临床特征的差异,为 AML 的诊断分型、治疗选择、随访监测、预后估计及发病机制的探讨提供参考数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2016 年 12 月河

南省肿瘤医院血液科所有初治原发 AML 住院患者 232 例,所有患者经细胞形态学、免疫学、遗传学、分子生物学分析,AML 诊断和疗效标准参照 WHO^[2]和张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[3],排除骨髓增生异常综合征转化型 AML、治疗相关 AML 及其他类型非原发 AML 和非初治 AML 患者,最终选出 144 例资料完整的 AML 患者纳入本研究。本研究均获得患者知情同意,并经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血常规检查 抽取患者外周静脉血 2 mL 并用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝,用 Sysmex-3000 血常规分析仪进行血常规检查。

1.2.2 细胞形态学检查 抽取骨髓液制涂片,快速干燥后进行瑞氏染色,根据需要进行特殊细胞化学染色,包括过氧化物酶、碱性磷酸酶、特异性酯酶、非特异性酯酶及糖原染色等,进行形态学分型。

1.2.3 免疫学分型检查 抽取骨髓液 2 mL 并用肝素抗凝,应用流式细胞仪和荧光标记的单克隆抗体检测白血病细胞的表面抗原,并通过计算幼稚细胞抗原的表达比例来确定阳性细胞数;以细胞膜抗原表达大于或等于 20%,细胞质抗原表达大于或等于 10% 为标准,计算抗原的阳性率。

1.2.4 细胞遗传学检查 通过骨髓细胞直接法和(或)24 h 培养法,按照常规制备染色体,正常核型至少要分析 20 个分裂象,异常核型至少要分析 10 个分裂象。核型异常描述依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2013)》的规定进行^[4]。

1.2.5 分子生物学检查 通过荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 AML1-ETO、PML-RAR α 、CBF β /MYH11 等 13 种 AML 相关融合基因,采用二代测序方法检测 NPM1、FLT3-ITD、FLT3-TKD 等 53 种 AML 相关基因突变。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析,计量资料若服从正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Student's *t* 检验;反之,用中位数(25%~75%)表示采用非参数秩和检验。计数资料以百分率表达,采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特点分析 144 例初治 AML 患者,其中男 76 例,女 68 例,正常核型 59 例(40.97%),异常核型 85 例(59.03%);按照 FAB 分型标准,M1 型 11 例、M2a 型 38 例、M2b 型 26 例、M3 型 21 例、M4 型 2 例、M5 型 45 例、M6 型 1 例;既往病史包括高血压 5 例、糖尿病 2 例、皮肤病 1 例、胃炎 1 例、前列腺炎 1 例、乳腺炎 1 例、乳腺癌 1 例、肝炎 1 例、痛风 1 例、脑梗死 1 例、过敏性哮喘 1 例;根据患者免疫分型检查是否有 CD56 表达,分为 CD56⁺ 组与 CD56⁻ 组,一般临床特点见表 1,CD56⁺ 组与 CD56⁻ 组初治原发 AML 相比较,易出现发热症状,而少见乏力和出血,

差异有统计学意义($\chi^2 = 4.064, 4.704, 5.262; P = 0.044, 0.030, 0.022; P < 0.05$);性别、年龄、既往病史和常见临床症状的面色苍白、肢体疼痛与牙龈受侵在两组中的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 CD56⁺ 与 CD56⁻ 初治原发 AML 一般临床特征

一般临床特征	CD56 ⁺ [n(%)]	CD56 ⁻ [n(%)]	χ^2	<i>P</i>
性别			0.683	0.409
男	23(47.92)	53(55.21)		
女	25(52.08)	43(44.79)		
年龄(岁)			0.821	0.365
<60	41(85.42)	76(79.17)		
≥60	7(14.58)	20(20.83)		
既往病史			0.251	0.616
无	40(83.33)	83(86.46)		
有	8(16.67)	13(13.54)		
常见临床症状				
发热			4.064	0.044
无	21(43.75)	59(61.46)		
有	27(56.25)	37(38.54)		
乏力			4.704	0.030
无	35(72.92)	52(54.17)		
有	13(27.08)	44(45.83)		
面色苍白			0.017	0.898 ^a
无	46(95.83)	90(93.75)		
有	2(4.17)	6(6.25)		
出血情况			5.262	0.022
无	43(89.58)	70(72.92)		
有	5(10.42)	26(27.08)		
肢体疼痛			3.668	0.055
无	38(79.17)	87(90.63)		
有	10(20.83)	9(9.37)		
牙龈受侵			0.141	0.708
无	42(87.50)	86(89.58)		
有	6(12.50)	10(10.42)		

^a:通过连续校正法计算得出的 *P* 值

2.2 血细胞常规和骨髓细胞形态分析 骨髓中原始细胞比例,外周血中白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)和血小板(PLT)的量在 CD56⁺ 和 CD56⁻ 组间的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 FAB 分型分析 按 FAB 分型,纳入研究的 144 例患者中伴 CD56⁺ 的 AML 在 M1、M2a、M2b、M3、M4、M5 和 M6 组所占比例分别为 54.55%、31.58%、61.54%、9.52%、0、26.67% 和 0;CD56⁺ 组与 CD56⁻ 组初治原发 AML 相比较,有较高比例的 M2b 型,较低比例的 M3 型 AML,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.359, 6.272; P = 0.001, 0.012; P < 0.05$);而在 M1、M2a、M4、M5 和 M6 型 AML 中的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 CD56⁺ 与 CD56⁻ 初治原发 AML 血细胞常规和骨髓细胞形态分析

项目	CD56 ⁺	CD56 ⁻	χ^2	<i>P</i>
原始细胞	0.63(0.39~0.85)	0.64(0.42~0.84)	2 297.500	0.978
WBC($\times 10^9/L$)	16.14(5.49~39.50)	11.10(2.77~38.11)	1 902.000	0.088
RBC($\times 10^{12}/L$)	2.34 \pm 0.61	2.48 \pm 0.66	-1.235	0.219
Hb(g/L)	78.00(68.00~84.50)	74.00(66.00~85.00)	2 284.500	0.934
PLT($\times 10^9/L$)	28.00(17.25~56.50)	35.50(20.25~60.75)	2 074.000	0.330

表 3 CD56⁺ 与 CD56⁻ 初治原发 AML 的 FAB 分型分析

FAB 分型	CD56 ⁺ [<i>n</i> (%)]	CD56 ⁻ [<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
M1			1.488	0.222 ^a
是	6 (12.50)	5 (5.21)		
否	42(87.50)	91(94.79)		
M2a			0.071	0.789
是	12(25.00)	26(27.08)		
否	36(75.00)	70(72.92)		
M2b			11.359	0.001
是	16(33.33)	10(10.42)		
否	32(66.66)	86(89.58)		
M3			6.272	0.012
是	2 (4.17)	19(19.79)		
否	46(95.83)	77(80.215)		
M4				0.052 ^b
是	0(0.00)	2(2.08)		
否	48(100.00)	94(97.92)		
M5			1.309	0.253
是	12(25.00)	33(34.38)		
否	36(75.00)	63(65.63)		
M6				1.000 ^b
是	0(0.00)	1(1.04)		
否	48(100.00)	95(98.96)		

^a:通过连续校正法计算得出的 *P* 值,^b:通过确切概率法直接计算得出的 *P* 值

2.4 细胞遗传学分析 染色体核型按对预后影响进行分组,分为预后良好、预后中等和预后不良组,预后不良组按复杂核型和单体核型的有无分组,CD56⁺ 组与 CD56⁻ 组初治原发 AML 相比较,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),见表 4。

2.5 融合基因分析 纳入研究的 144 例患者,检测到的常见融合基因有 AML-ETO、PML-RARA、CBF β -MYH11 和 MLL-ELL,CD56⁺ AML 患者在伴有以上融合基因患者中所占比例分别 61.54%、9.52%、0 和 0;CD56⁺ 组与 CD56⁻ 组初治原发 AML 相比较,AML-ETO 在 CD56⁺ 组所占比例高于 CD56⁻ 组,PML-RARA 在 CD56⁺ 组所占比例低于

CD56⁻ 组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05);而 CBF β -MYH11 和 MLL-ELL 在 CD56⁺ 组和 CD56⁻ 组所占比例的差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),见表 5。

表 4 CD56⁺ 与 CD56⁻ 初治原发 AML 细胞遗传学分析

染色体核型	CD56 ⁺ [<i>n</i> (%)]	CD56 ⁻ [<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
预后良好				0.059 0.808
是	19(39.58)	36(37.50)		
否	29(60.42)	60(62.50)		
预后中等				1.681 0.195
是	20(41.67)	51(53.13)		
否	28(58.33)	45(46.87)		
预后不良				2.571 0.109
是	9(18.75)	9(9.38)		
否	39(79.59)	87(90.62)		
复杂核型				3.104 0.083
是	8(16.67)	7(7.29)		
否	40(83.33)	89(92.71)		
单体核型				0.000 1.000 ^a
是	3(6.25)	6(6.25)		
否	45(93.75)	90(93.75)		

^a:通过连续校正法计算得出的 *P* 值

2.6 基因突变分析 对 144 例入选患者进行基因突变检测,共检测到 33 种突变基因,DNMT3A 和 IKZF1 突变在 CD56⁺ 组中分别为 0 例和 6 例(75.00%),而在 CD56⁻ 组分别为 11 例(100.00%)和 2 例(25.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.442$ 、 4.781 ; *P*=0.035、0.029; *P*<0.05);除去以上 2 种突变基因,其他 31 种突变基因在 CD56⁺ 组和 CD56⁻ 组间的差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 6。

表 5 CD56⁺ 与 CD56⁻ 初治原发 AML 融合基因分析

融合基因	CD56 ⁺ [<i>n</i> (%)]	CD56 ⁻ [<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
AML-ETO				11.359 0.001
无	32(66.66)	86(89.58)		
有	16(33.33)	10(10.42)		
PML-RARA				6.272 0.012

续表 5 CD56⁺ 与 CD56⁻ 初治原发 AML 融合基因分析

融合基因	CD56 ⁺ [n(%)]	CD56 ⁻ [n(%)]	χ^2	P
无	46(95.83)	77(80.215)		
有	2(4.17)	19(19.79)		
CBF β -MYH11			1.269	0.260 ^a
无	48(100.00)	91(94.79)		
有	0(0.00)	5(5.21)		
MLL-ELL				1.000 ^b
无	48(100.00)	95(98.96)		
有	0(0.00)	1(1.04)		

a:通过连续校正法计算得出的 P 值,b:通过确切概率法直接计算得出的 P 值

表 6 CD56⁺ 与 CD56⁻ 初治原发 AML 基因突变分析

AML 相关突变	CD56 ⁺ (阳性/阴性,n/n)	CD56 ⁻ (阳性/阴性,n/n)	χ^2	P
FLT3-ITD	6/42	25/71	3.474	0.062
FLT3-TKD	1/47	4/92	0.026	0.872 ^a
NPM1	9/39	11/85	1.423	0.233
TET2	2/46	8/88	0.336	0.563
CEBPA	4/44	6/90	0.215	0.643 ^a
CDKN2A	0/48	1/95		1.000 ^b
DNMT3A	0/48	11/85	4.442	0.035 ^a
IDH1	1/47	1/95		1.000 ^b
IDH2	2/46	1/95	0.383	0.536 ^a
E2H2	1/47	0/96		0.333 ^b
SMC3	1/47	0/96		0.333 ^b
ATRAX	1/47	0/96		0.333 ^b
MPL	1/47	0/96		0.333 ^b
SH2B3	1/47	0/96		0.333 ^b
c-KIT	5/43	3/93	2.002	0.157 ^a
EP300	5/43	2/94	3.172	0.075 ^a
CSF1R	1/47	0/96		0.333 ^b
NRAS	1/47	2/94	0.000	1.000 ^a
RUNX1	2/46	4/92	0.000	1.000 ^a
SRSF2	0/48	1/95		1.000 ^b
PTPN11	0/48	1/95		1.000 ^b
KRAS	1/47	1/95		1.000 ^b
FBXW7	1/47	0/96		0.333 ^b
ROBO2	1/47	0/96		0.333 ^b
IL7R	0/48	1/95		1.000 ^b
ASXL1	1/47	1/95		1.000 ^b
GATAT 2	0/48	1/95		1.000 ^b
TNFAIP3	0/48	1/95		1.000 ^b
CREBBP	0/48	1/95		1.000 ^b

续表 6 CD56⁺ 与 CD56⁻ 初治原发 AML 基因突变分析

AML 相关突变	CD56 ⁺ (阳性/阴性,n/n)	CD56 ⁻ (阳性/阴性,n/n)	χ^2	P
WT1	3/45	2/94	0.647	0.421 ^a
DEK-CAN	1/47	0/96		0.333 ^b
BCOR	0/48	1/95		1.000 ^b
IKZF1	6/42	2/94	4.781	0.029 ^a

a:通过连续校正法计算得出的 P 值,b:通过确切概率法直接计算得出的 P 值

3 讨 论

CD56 主要在 NK 细胞和部分 T 细胞表面上表达,是 NK 细胞特异性分化抗原,与细胞黏附有一定关系。有文献报道 15%~35% 的 AML 患者可表达 CD56^[5]。本研究 144 例 AML 患者中,有 48 例伴有 CD56 表达(33.33%),与文献相符。有研究显示 CD56 的表达与 AML 患者疗效呈负相关,为预后不良因素^[6]。

本研究中 CD56⁺ 组男性患者所占比例(47.92%) 低于女性(52.08%),而 CD56⁻ 组男性(52.08%) 高于女性(44.79%),但差异并无统计学意义($P=0.409$), 可见伴不伴有 CD56 表达并不受性别的影响。白血病发病的机制为基因位点改变而导致一些系列特异性基因在本不该表达的情况下被错误地表达出来,而基因位点改变主要受机体内在因素和外界环境因素的影响。患者年龄越大,受到这两种因素影响的机会就越大,那么基因位点的改变的概率就大。本研究发现在不同年龄分组中,CD56⁺ 与 CD56⁻ 患者所占比例差异并无统计学意义($P=0.365$)。常见病如高血压、糖尿病、皮肤病、胃炎、前列腺炎、乳腺炎、肝炎等,在 CD56⁺ 与 CD56⁻ 组所占比例均较低,且差异无统计学意义($P=0.616$),可见既往病史的常见病并不是 CD56 跨系表达的影响因素。本文中有发热的 AML 患者在 CD56⁺ 组所占比例(56.25%) 高于 CD56⁻ 组(38.54%),差异有统计学意义($P=0.044$),究其原因,可能是表达 CD56 的白血病细胞会引起某种内生致热源(EP)的升高而导致发热。贫血常引起乏力,而白血病患者多伴有贫血,患者常感乏力,本研究发现有乏力的 AML 患者在 CD56⁺ 组所占比例(27.08%) 低于 CD56⁻ 组(45.83%),差异有统计学意义($P=0.030$),可能是由于伴有 CD56 表达的 AML 患者贫血较轻的原因,这与本文关于 AML 患者外周血 Hb 的分析是一致的(CD56⁺ 组 Hb 有高于 CD56⁻ 组的趋势,但差异无统计学意义)。面色苍白是贫血的主要表现,虽然 CD56⁺ 组所占比例低于 CD56⁻ 组,但差异并无统计学意义($P=0.898$),可能是由于本研究病例少,统计量代表性不好。出血是白血病的常见症状,而本文数据显示,出血患者在 CD56⁺ 组所占比例(10.42%) 低于 CD56⁻ 组(27.08%),差异有统计学意

义($P=0.022$),这与本文关于 AML 的 FAB 分型的分析中 CD56⁻组 AML-M3 病例所占比例高是一致的, M3 患者往往伴有出血。白血病患者出现肢体疼痛是骨髓中白血病细胞大量增殖而引起骨髓腔中压力过大造成的,本研究发现,两组间出现肢体疼痛患者所占比例的差异无统计学意义($P=0.055$),说明二者的骨髓增生程度没太大差别,这与本文关于骨髓原始细胞比例分析结果是一致的。有研究认为伴 CD56 表达的 AML 一般分化较差,容易出现髓外浸润^[7]。本文对 AML 患者有无牙龈受侵进行了分析,并未发现 CD56⁺组和 CD56⁻组存在太大差异($P=0.708$),与上述文献不符,但与本文关于 AML 的 FAB 分型中 AML-M5 在两组中所占比例的分析是一致的,AML-M5 常常伴有牙龈受侵。

本研究中尽管 CD56⁺组的骨髓原始细胞比例、外周血 RBC 和 PLT 的量有低于 CD56⁻组的趋势,而外周血 WBC 和 Hb 有高于 CD56⁻组的趋势,但两组间的差异并无统计学意义(均 $P<0.05$),这可能与 CD56 的生理功能有关,CD56 抗原是存在于细胞表面的一种糖蛋白,属于免疫球蛋白超基因家族,富含聚唾液酸,可形成一种高腺苷酸屏障,降低细胞的黏附力,使肿瘤细胞更易侵袭性生长。可见 CD56 与 AML 患者白血病细胞的髓外侵袭性有关,而对骨髓的增殖并无影响,所以 CD56⁺组与 CD56⁻组间骨髓原始细胞比例和外周血 WBC、RBC、Hb 和 PLT 的差别不大。

有文献报道 15%~35% 的 AML 患者可表达 CD56,主要在 M1、M2、M5 中表达^[4];按 FAB 分型,本文纳入研究的 144 例患者中伴 CD56⁺的 AML 在 M1、M2(包括 M2a 和 M2b)、M3、M4 和 M6 组所占比例分别为 54.55%、43.75%、9.52%、0、26.67% 和 0,可见 CD56 在 M1 中表达最高,其次是 M2、M5,与上述文献相符。但通过对 AML 的 FAB 分型的各亚型在 CD56⁺组和 CD56⁻组所占的比例进行分析,发现 M2b 型在 CD56⁺组所占比例高于 CD56⁻组,而 M3 型在 CD56⁺组所占比例低于 CD56⁻组,差异均有统计学意义($P=0.001$ 、 0.012),这与本文关于这两亚型特有的融合基因的分析结果是一致的;而其他亚型在 CD56⁺组和 CD56⁻组所占比例间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究把染色体核型按照对预后的影响进行分组,分为预后良好、预后中等和预后不良组,预后不良组按有无复杂核型和单体核型进行分组,CD56⁺组与 CD56⁻组初治原发 AML 患者各种核型所占比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),与上述文献不符,究其原因,可能是 AML 的细胞遗传学异常研究的分组标准与本研究的不同所造成的。

IRIYAMA 等^[8]的研究结果显示伴 AML-ETO 的 AML 患者中,CD56 表达率约为 65%,高于 AML 其他亚型 CD56 的平均表达水平,且 CD56 表达是评

估该类 AML 患者病情复发的独立预后因子^[7]; MONTESIONS 等^[9]发现,APL 白血病细胞若表达 CD56,则患者治疗效果差,无进展生存期较短,总生存期缩短^[9]。纳入研究的 144 例患者,检测到的常见融合基因有 AML-ETO、PML-RARA、CBF β -MYH11 和 MLL-ELL,CD56⁺AML 患者在伴有以上融合基因患者中所占比例分别 61.54%、9.52%、0 和 0;可见 CD56 在伴有 AML-ETO 的 AML 患者中表达的频率与有学者的研究结果接近。结合本文前面关于 AML 的 FAB 分型各亚型的分析,CD56 在伴有 AML-ETO 的 AML-M2b 患者中表达的频率最高,与有学者的研究结果相符合。但通过统计学分析,CD56⁺组与 CD56⁻组初治原发 AML 相比较,AML-ETO 在 CD56⁺组所占比例高于 CD56⁻组,PML-RARA 在 CD56⁺组所占比例低于 CD56⁻组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);而 CBF β -MYH11 和 MLL-ELL 在 CD56⁺组和 CD56⁻组所占比例的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),结合前面关于 AML 的 FAB 分型,可得出 CD56 在 AML 中的跨系表达,易见于伴有重现性遗传学异常的 AML-M2b,而少见于伴有重现性遗传学异常的 AML-M3。

近年研究证实, DNMT3A (DNAmethyltransferase 3A, DNMT)与实体肿瘤及血液恶性肿瘤的发生、发展密切相关,在白血病细胞株和急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征患者中均有异常表达^[10]。约 11%~35% 正常核型 AML 患者具有该类突变。多项临床研究显示合并 DNMT3A 基因突变的 AML 患者预后较差, DNMT3A 突变往往与 FLT3-ITD/NPM1 突变共存在^[11]。本文 144 例患者中,发生 DNMT3A 突变的有 11 例,占有患者的 7.64%;正常核型有 59 例,发生 DNMT3A 突变的有 10 例,占正常核型 AML 的 16.95%,与上述文献相符。但这 11 例 DNMT3A 突变患者全都不伴有 CD56 表达,与 CD56⁺组相比较,差异有统计学意义($P=0.035$)。IKZF1 基因表达于造血干细胞、所有的淋巴细胞及部分髓系细胞。IKZF1 突变发生于基因组水平,是 ALL 发病的一个重要促进因素,也是 ALL 患者独立的预后不良因素^[12]。IKZF1 突变在急性髓性白血病中的突变情况鲜有报道,本组资料 144 例 AML 患者中,48 例伴有 CD56 表达的患者中有 6 例发生 IKZF1 基因突变,而 96 例不伴有 CD56 表达的患者中仅有 2 例发生 IKZF1 基因突变,两组间差异有统计学意义($P=0.029$)。通过以上分析,可以发现伴有 CD56 表达的 AML 患者,易见 IKZF1 基因突变,而较少见 DNMT3A 基因突变,至于它们之间的相关性,有待于进一步收集更多病例进行分析。

综上所述,与 CD56 阴性初治原发 AML 患者相比,CD56 阳性 AML 患者易见发热症状,伴有重现性遗传学异常的 AML-M2b 和 IKZF1 基因突变;而少见

乏力和出血症状,伴有重现性遗传异常的 AML-M3 和 DNMT3A 基因突变。

参考文献

- [1] 王会芳,苏显都,于彩霞,等. 125 例成人急性髓系白血病免疫表型特点分析[J]. 解放军医学院学报,2015(4):363-367.
- [2] VARDIMAN J W, HARRIS N L, BRUNNING R D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms[J]. *Blood*,2002,100(7):2292-2302.
- [3] 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,2007:106.
- [4] SHAFFER L G, MCGOWAN-JORDAN J, SCHMID M. ISCN(2013): An international system 9 for human cytogenetic nomenclature [M]. Basel, Switzerland: Karger, 2013:16-31.
- [5] 胡婷. 342 例急性白血病免疫表型分析及 CD44、CD87、CD123 在急性白血病中表达的意义[D]. 南昌:南昌大学,2015.
- [6] 郭睿,沈安俐,王琰,等. CD56 阳性急性髓系白血病患者的免疫表型分析[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(5):1231-1234.
- [7] 杨林林,甘思林,刘延方,等. CD56⁺ 急性单核细胞白血病的临床特征及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志,2013,

21(3):596-600.

- [8] IRIYAMA N, HATTA Y, TAKEUCHI J, et al. CD56 expression is an Independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21)[J]. *Leuk Res*,2013,37(9):1021-1026.
- [9] MONTESINOS P, RAYON C, VELLENGA E, et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens[J]. *Blood*, 2011, 117(6):1799-1805.
- [10] HOPFER O, KOMOR M, KOEHLER I S, et al. Aberrant promotor methylation in MDS hematopoietic cells during in vitro lineage specific differentiation is differently associated with DNMT isoforms[J]. *Leuk Res*,2009,33(3):434-442.
- [11] MARKOVÁ J, MICHKOVÁ P, BURCKOVÁ K, et al. Prognostic impact of DNMT3A mutations in patients with intermediate cytogenetic risk profile acute myeloid leukemia[J]. *Eur J Haematol*,2012,88(2):128-135.
- [12] MEDEIROS B C. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*,2009,360(17):10.

(收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-08-02)

(上接第 4490 页)

- TALPAZ M, et al. Clinical significance of minimal residual disease in leukemia[J]. *Int J Oncol*,2000,17(6):1277-1287.
- [2] 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,2007:131-133.
- [3] BUCCISANO F, MAURILLO L, DEL PRINCIPE M I, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*,2012,119(2):332-341.
- [4] BRÜGGEMANN M, RAFF T, FLOHR T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*,2006,107(3):1116-1123.
- [5] PETERS J M, ANSARI M Q. Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia[J]. *Arch Pathol Lab Med*,2011,135(1):44-54.
- [6] MARSHALL G M, HABER M, KWAN E, et al. Importance of minimal residual disease testing during the second year of therapy for children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*,2003,21(4):704-709.
- [7] RUBNITZ J E, INABA H, DAHL G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia; results of the AML02 multicentre trial [J]. *Lancet Oncol*,2010,11(6):543-552.
- [8] BUCCISANO F, MAURILLO L, DEL PRINCIPE M I, et

al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*,2012,119(2):332-341.

- [9] BUCCISANO F, MAURILLO L, DEL PRINCIPE M I, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*,2012,119(2):332-341.
- [10] LEUNG W. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia[J]. *Blood*,2012,120(2):468-472.
- [11] 徐翀,何妙侠,郑建明. 儿童急性淋巴细胞白血病微小残留病检测及其进展[J]. 检验医学,2013,28(04):342-347.
- [12] SAN MIGUEL J F, VIDRIALES M B, L? PEZ-BERGES C, et al. Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and May contribute to postinduction treatment stratification [J]. *Blood*, 2001, 98(6):1746-1751.
- [13] KERN W, BACHER U, HAFERLACH C, et al. The role of multiparameter flow cytometry for disease monitoring in AML [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*,2010,23(3):379-390.

(收稿日期:2018-06-20 修回日期:2018-09-04)