

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.010

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221014.1537.010.html\(2022-10-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221014.1537.010.html(2022-10-14))

30 例成熟 NK 细胞淋巴瘤骨髓侵犯患者的临床特点及实验室检查特征*

陶廷露, 邓小娟, 张云, 杨武晨, 张曦, 彭显贵[△]

(陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心, 重庆 400037)

[摘要] **目的** 通过分析成熟自然杀伤细胞(NK 细胞)淋巴瘤骨髓侵犯的临床特点及实验室检查特征,探讨成熟 NK 淋巴瘤骨髓侵犯的临床诊断依据。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2021 年 1 月该中心收治的 30 例成熟 NK 淋巴瘤骨髓侵犯[包括侵袭性 NK 细胞白血病(ANKL)8 例,结外 NK/T 细胞淋巴瘤和鼻型 NK/T 淋巴瘤(ENKTL-NT)16 例,慢性 NK 细胞淋巴组织增生性疾病(cLPD-NK)6 例]患者的临床特点、血象、骨髓细胞形态学及流式免疫表型。外周血标本通过血细胞分析仪进行血象检查。骨髓涂片经瑞氏-吉姆萨染色分类计数,并根据瘤细胞形态特征及分化程度进行归类。采用多参数流式细胞仪对收集病例的淋巴瘤细胞比例及免疫表型进行分析。**结果** 大多数 ANKL、ENKTL-NT 患者临床表现及血象相似,难以鉴别。而 cLPD-NK 患者多为惰性临床过程,且白细胞(WBC)水平常增高。ANKL 患者瘤细胞多以原幼细胞型为主,ENKTL-NT 患者瘤细胞以单核细胞型为主,原幼细胞型也可见;cLPD-NK 患者以成熟小细胞型为主。ANKL 患者 CD57、CD7 表达较低,ENKTL-NT、cLPD-NK 患者高表达,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。诊断成熟 NK 淋巴瘤骨髓侵犯时流式细胞术的阳性率高于骨髓细胞形态学,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 成熟 NK 淋巴瘤骨髓侵犯患者早期临床表现不明显。WBC 增高可作为诊断 cLPD-NK 患者的参考,NK 细胞淋巴瘤不同亚型的形态学改变明显。多技术联合诊断能有效提高 NK 细胞淋巴瘤诊断率和不同类型的鉴别能力,为 NK 细胞淋巴瘤的临床诊治提供科学的参考依据。

[关键词] 自然杀伤细胞淋巴瘤;骨髓侵犯;流式细胞术;骨髓细胞形态学

[中图分类号] R714.254 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)23-4008-06

Clinical and laboratory detection features of 30 patients with mature NK cell lymphoma bone marrow invasion*

TAO Tinglu, DENG Xiaojuan, ZHANG Yun, YANG Wuchen, ZHANG Xi, PENG Xiangui[△]

(Hematology Medical Center, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical diagnosis basis of bone marrow invasion in mature natural killer (NK) cell lymphoma by analyzing its clinical and laboratory characteristics. **Methods** The clinical characteristics, hemogram, bone marrow cell morphology and flow immunophenotype of 30 cases of bone marrow invasion [including 8 cases of aggressive NK cell leukemia (ANKL), 16 cases of extranodal NK/T cell lymphoma and nasal type NK/T lymphoma (ENKTL-NT), 6 cases of chronic NK cell lymphoproliferative disease (cLPD-NK)] treated in this center from January 2015 to January 2021 were retrospectively analyzed. Peripheral blood samples were examined by blood test instrument. The bone marrow smears were classified and counted by Wright Giemsa staining, and classified according to the morphological characteristics and differentiation degree of tumor cells. The proportion of lymphoma cells and immunophenotype were analyzed by the multiparameter flow cytometry. **Results** Most ANKL and ENKTL-NT patients had similar clinical manifestation and hemogram, which was difficult to distinguish. However, most of cLPD-NK patients had indolent clinical process, moreover the level of white blood cells (WBC) often was increased. Most of the tumor cells in ANKL patients were mainly primitive cell type, and the tumor cells in ENKTL-NT patients were mainly

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM140);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2017shmsA130003)。作者

简介:陶廷露(1992-),主管技师,学士,主要从事血液病实验诊断技术细胞形态学及流式细胞学技术的研究。△ 通信作者, E-mail:pxg1964@163.com。

monocyte type, and the protoblastic type was also visible; the cLPD-NK patients were dominated by mature small cell type. The expression levels of CD57 and CD7 were lower in ANKL patients and higher in ENKTL-NT and cLPD-NK patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of flow cytometry in diagnosing bone marrow invasion was higher than that of bone marrow cell morphology ($P < 0.05$). **Conclusion** The early clinical manifestation of the bone marrow invasion patients with mature NK cell lymphoma is not obvious. WBC increase could be used as a reference for the diagnosis of cLPD-NK patients. Different subtypes of NK cell lymphomas have obvious morphological changes. The combined diagnosis of multiple technologies can effectively increase the diagnostic rate of NK cell lymphoma and the identification ability of different types, which provides the scientific reference for the clinical diagnosis and treatment of NK cell lymphoma.

[Key words] natural killer cell lymphoma; bone marrow invasion; flow cytometry; morphology of bone marrow cells

自然杀伤细胞(NK 细胞)是不同于 T、B 淋巴细胞的淋巴细胞亚群,具有细胞毒活性,能产生具有免疫调节功能的细胞因子和趋化因子。日本学者在研究 NK 细胞发育过程中提出了 NK 细胞五阶段理论,其在各阶段发育中克隆性增生可导致特定恶性肿瘤^[1]。随着对 NK 细胞发育的研究和认识的深入,2008 版 WHO 恶性淋巴瘤分类标准中将以下 4 类疾病,即慢性 NK 细胞淋巴组织增生性疾病(cLPD-NK)、侵袭性 NK 细胞白血病(ANKL)、结外 NK/T 细胞淋巴瘤、鼻型 NK/T 淋巴瘤(ENKTL-NT)归为成熟 NK 细胞肿瘤,并认为其发病是第 4、5 阶段成熟 NK 细胞恶性克隆所致。将前体和未成熟 NK 细胞如髓系/NK 前体细胞白血病和前体 NK-淋巴母细胞淋巴瘤/白血病均归为白血病范围^[2]。此前,由于成熟 NK 细胞淋巴瘤在非霍奇金淋巴瘤中发病率较低,对该疾病的认识不充分、命名繁多,导致误、漏诊率均较高。近年来,随着流式细胞术及分子生物学等综合诊断技术的快速发展,对成熟 NK 细胞淋巴瘤的认知及诊断水平均有很大提高。本研究回顾性统计了本中心收治的 30 例成熟 NK 细胞淋巴瘤患者的临床资料,分析了其临床特点及实验室检查特征,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 1 月至 2021 年 1 月本中心收治的 30 例成熟 NK 细胞淋巴瘤骨髓侵犯患者的临床资料,其中男 18 例,女 12 例;年龄 14~75 岁,中位年龄 42 岁;ANKL 8 例,ENKTL-NT 16 例,cLPD-NK 6 例。所有患者的诊断均参照 2008 年 WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类标准^[2]。流式细胞术检测呈 CD2⁺、sCD3⁻、cCD3⁺、CD5⁻、CD56⁺,无 T 淋巴细胞抗原受体(TCR) $\gamma\delta$ 及 TCR $\alpha\beta$ 表达,无 T、B、髓系特异性标志表达,判定为存在抗原异常表达及克隆性增生的 NK 细胞来源的肿瘤细胞。临床分期参照 Ann-Arbor 分期。所有患者均为组织病理检查确诊为 NK/T 淋巴瘤后经骨髓穿刺细胞形态学及流式细胞术检测诊断为成熟 NK 细胞淋巴瘤骨髓侵犯病例。

1.2 方法

1.2.1 骨髓细胞形态学

无菌条件下行骨髓穿刺,抽吸 0.2~0.5 mL 骨髓液,涂片 8 张备用。骨髓涂片经瑞氏-姬姆萨染液染色,在油镜下分类计数 200~500 个有核细胞,并加做过氧化物酶(POX)和糖原(PAS)染色。淋巴瘤细胞占有核细胞比例 5%~<20% 诊断为骨髓侵犯,淋巴瘤细胞占有核细胞比例 $\geq 20\%$ 诊断为淋巴瘤细胞白血病,淋巴瘤细胞占有核细胞比例 <5% 诊断为疑似侵犯。参考法美英三国协作组提出的 FAB 形态学分型方案中关于急性淋巴细胞白血病(ALL)分型方法及细胞分化程度(原始、幼稚、成熟)将瘤细胞形态大致分为 3 类:(1)小细胞成熟型,以小细胞为主,较不规则,细胞质较少,呈灰蓝色,含 A 颗粒;核呈圆形或类圆形,染色质聚集呈小块状,核仁消失或留有核仁残迹。(2)原幼细胞型,细胞体多数为中等大小,不规则,细胞质丰富,深蓝色,个别含 A 颗粒;核型呈圆形或类圆形,染色质粗颗粒,核仁隐约可见。(3)单核细胞型,细胞体大小不一,极不规则,细胞质多少不一,呈灰蓝色,A 颗粒多少不定;核畸形变显著,染色质粗细不定,核仁大而可见。

1.2.2 流式细胞术

采取 2 mL 肝素抗凝的骨髓标本,用直接免疫标记法进行流式细胞术检测。流式细胞仪购自美国 BKM 公司(型号:BC Navios),标记的抗体有 CD10、CD79b、CD19、CD20、CD22、FMC7、CD23、CD25、CD103、CD11c、sCD3、cCD3、CD5、CD2、CD16、CD56、CD57、CD1a、CD26、CD7、CD4、CD8、CD13、CD14、CD33、MPO、CD41a、CD61、CD71、CD34、CD38、CD45、HLA-DR、TdT、Kappa、Lambda 等。获取 500 000 个有核细胞,采用 CD45/SSC/FSC 设门。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床特点

8 例 ANKL 患者多数出现发热,淋巴结肿大并伴

有不同程度肝功能损害,乳酸脱氢酶(LDH)、铁蛋白升高,5例继发噬血细胞综合征(HPS);16例 ENKTL-NT 患者表现为发热 15 例,伴有不同程度淋巴结、肝肿大 10 例,脾肿大 8 例,其临床表现与 ANKL 患者极为相似。1 例 cLPD-NK 患者有发热,淋巴结肿大现象。ANKL 患者血象多以全血细胞减少为主

(6 例),ENKTL-NT 患者以两系或三系血细胞下降为主,但二者血象差异无统计学意义($P>0.05$)。6 例 cLPD-NK 患者均出现白细胞(WBC)总数增高,WBC 总数较 ANKL、ENKTL-NT 患者均明显增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 NK 淋巴瘤临床特点

项目	ANKL($n=8$)	ENKTL-NT($n=16$)	cLPD-NK($n=6$)	F	P
临床表现[$n(\%)$]					
发热	7(87.5)	15(93.8)	1(16.7)	15.210	0.001
淋巴结肿大	5(62.5)	10(62.5)	1(16.7)	4.051	0.132
肝肿大	4(50.0)	10(62.5)	0	6.897	0.032
脾肿大	3(37.5)	8(50.0)	0	4.714	0.030
继发 HPS	5(62.5)	7(43.8)	0	5.833	0.016
肝功能损害	4(50.0)	7(43.8)	0	4.200	0.040
LDH 升高	7(87.5)	9(56.2)	2(33.3)	4.381	0.036
铁蛋白升高	5(62.5)	9(56.2)	0	6.646	0.036
EB 病毒阳性	7(87.5)	9(56.2)	0	10.664	0.005
血常规($\bar{x}\pm s$)					
WBC($\times 10^9/L$)	3.19 \pm 2.37	2.79 \pm 1.21	20.68 \pm 7.78	56.091	0.001
血红蛋白(g/L)	93.50 \pm 27.17	91.31 \pm 23.37	107.50 \pm 23.20	0.986	0.386
血小板计数($\times 10^9/L$)	111.88 \pm 143.60	111.44 \pm 86.54	162.33 \pm 60.79	0.607	0.553

—:表示无数据。

2.2 细胞形态学

各类型成熟 NK 细胞淋巴瘤在骨髓中的细胞大小及形态特征表现不同,ANKL 患者瘤细胞多数以原幼细胞型为主,ENKTL-NT 患者瘤细胞以单核细胞型为主,原幼细胞型也可见;cLPD-NK 患者以成熟小细胞型为主。见图 1~3、表 2。

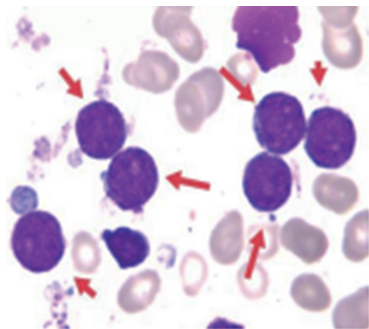


图 1 原幼细胞型

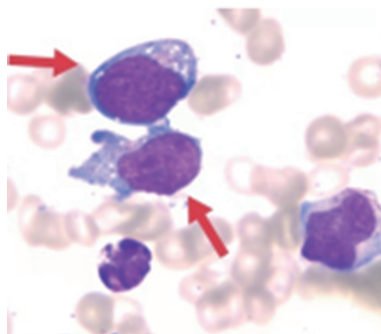


图 2 单核细胞型

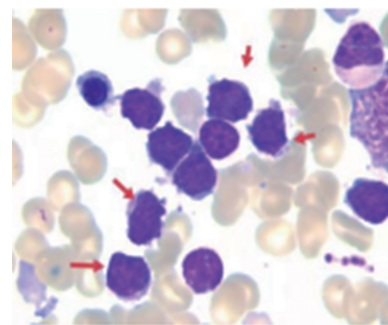


图 3 成熟小细胞型

表 2 NK 淋巴瘤骨髓细胞学分型情况

细胞形态学	ANKL ($n=8$)	ENKTL-NT ($n=16$)	cLPD-NK ($n=6$)
成熟小细胞型[$n(\%)$]	0	1(6.2)	5(83.3)
原幼细胞型[$n(\%)$]	5(62.5)	4(25.0)	1(16.7) ^a
单核细胞型[$n(\%)$]	1(12.5)	9(56.2)	0
瘤细胞比例(%)	0~59.0	0~17.5	35.0~94.0

^a:该病例含 6%原始和幼稚淋巴细胞及 46%大颗粒淋巴细胞。

2.3 免疫表型

30 例患者免疫表型主要为 CD56、CD2、CD57、CD16、CD7、cCD3、CD26 等,见表 3。多数 ANKL、ENKTL-NK、cLPD-NK 患者 CD56、CD2 呈阳性,ANKL 患者 CD57、CD7 低表达,ENKTL-NK、cLPD-NK 患者 CD57、CD7 高表达,差异均有统计学意义($P<0.05$)。1 例临床诊断 ANKL 患者流式免疫分

型检测到两群细胞, A 群免疫表型 CD56^{med}CD7⁺CD11c⁺cCD3⁺CD2⁺CD4⁻CD8⁻mCD3⁻CD94⁻CD161⁺考虑为 NK T 淋巴细胞, 占 11. 11%; B 群免疫表型 CD34⁺CD117⁺DR⁺CD38⁺CD13⁺CD33⁺CD56^{bri}CD7⁺cCD3⁻cd161⁻CD94⁻为异常髓系 NK 前体细胞, 占 46. 78% 瘤细胞形态表现为原幼细胞型, 比例占 59%。1 例 cLPD-NK 患者细胞形态可见原始及幼稚淋巴细胞占 6%, 大颗粒成熟淋巴细胞占 46%, 免疫表型 CD56⁺CD2⁺CD57⁺cCD3⁻CD16⁺CD4⁻CD8⁻, 免疫组织化学检查 Ki-67 结果为 35%。

表 3 30 例患者免疫表型

流式细胞学(MFC)	ANKL (n=8)	ENKTL-NT (n=16)	cLPD-NK (n=6)
CD56[n(%)]	8(100.0)	15(93.8)	4(66.7)
CD2[n(%)]	7(87.5)	16(100.0)	4(66.7)
CD57[n(%)]	1(12.5)	12(75.0) ^a	6(100.0) ^a
CD16[n(%)]	3(37.5)	4(25.0)	4(66.7)
CD7[n(%)]	1(12.5)	11(68.8) ^a	4(66.7) ^a
cCD3[n(%)]	4(50.0)	9(56.2)	4(66.7)
CD26[n(%)]	2(25.0)	8(50.0)	3(50.0)
瘤细胞比例(%)	3.68~79.03	2.35~17.80	32.64~75.60

^a: P<0.05, 与 ANKL 比较。

2.4 骨髓细胞学与流式细胞术诊断率

30 例患者根据骨髓形态学诊断骨髓侵犯阳性 15 例, 疑似 11 例, 阴性 4 例。流式细胞学检测诊断骨髓侵犯阳性 26 例, 疑似 3 例, 阴性 1 例。流式细胞术检测阳性率明显高于涂片检测, 差异有统计学意义 (86. 7% vs. 50. 0%, P<0. 05)。

3 讨论

2008 年 WHO 标准将 ANKL、ENKTL-NT、cLPD-NK 均归入成熟 NK 细胞肿瘤, 这类疾病的发病率、分布状况因地域和种族的不同而有所差异。与欧美国家比较, 成熟 NK 细胞淋巴瘤发病率在包括中国的亚洲国家相对较高^[3]。ENKTL-NT 首发于骨髓患者的临床表现与 ANKL 患者极为相似, 且病情进展快, 加大了临床诊断的难度。cLPD-NK 较为罕见, 表现为无痛性的临床过程, 通常以 WBC 增多被发现, 外周血 NK 细胞不明原因增高, >2×10⁹/L 至少 6 个月^[4]。本研究结果显示, cLPD-NK 患者 WBC 总数均高于前二者, 但由于 NK 细胞缺乏一种特征性的重排抗原受体基因, 使得很难区分恶性克隆和反应性过程, 因此, 诊断往往被推迟, 临床鉴别诊断困难。

ANKL 临床罕见, 起病急, 病死率极高。本研究 8 例 ANKL 患者中 7 例临床表现出发热, 5 例淋巴结肿大, 6 例患者全血细胞减少, 4 例患者肝肿大, 并伴有不同程度的肝功能不全, 分别有 7 例和 5 例患者 LDH、铁蛋白升高, 与文献报道一致^[5]。ENKTL-NT

占有非霍奇金淋巴瘤的 5%~15%, 多首发于鼻部及其周围组织, 以发热为主, 侵袭性强, 进展快, 预后较差^[6-7]。本研究 ENKTL-NT 骨髓侵犯患者也有不同程度的肝、脾、淋巴结肿大, 且多数表现为发热, 外周血常规可有不同程度的一系或多系血细胞减少, 在临床表现方面与 ANKL 难以鉴别。本研究统计的多数 ANKL、ENKTL-NT 患者 EB 病毒-DNA 载量、LDH、铁蛋白均升高的临床数据可用于协助肿瘤负荷的评估, 帮助指导早期 ANKL、ENKTL-NT 的分期及预后。TAKAHARA 等^[8]通过聚合酶链式反应测定了 20 例 ENKTL-NT 患者血清 EB 病毒-DNA 水平, 结果显示, 20 例患者 EB 病毒-DNA 均处于较高水平。随着治疗的进行 EB 病毒-DNA 水平降低, 而在复发时增加。SUZUKI 等^[9]和 FEI 等^[10]也研究了 ENKTL-NT 患者治疗前血浆 EB 病毒-DNA 水平与几个临床因素的关系, 结果表明, 可检测的血浆 EB 病毒-DNA 与更高的临床阶段、B 症状、更差的表现状态有关, 临床分期、治疗前血浆 EB 病毒-DNA 水平是重要的预后因素。因此, ANKL、ENKTL-NT 被认为是 EB 病毒相关淋巴瘤^[11]。

本研究将 30 例成熟 NK 肿瘤细胞根据其骨髓细胞形态特征分为 3 种类型, ANKL 骨髓侵犯以原幼细胞型为主。据文献报道, 根据免疫表型 CD56 的表达强度, NK 细胞可分为两种亚型, 即 90% 的 NK 细胞为 CD56^{dim}/CD16^{bri}, 另外 10% 的 NK 细胞为 CD56^{bri}/CD16^{dim}。后一组被认为代表了 NK 细胞分化的早期阶段, 因该组中的细胞端粒较长, 并且在转基因造血干细胞移植后出现的时间早于前一组^[12-13]。CD56^{dim}/CD16^{dim} NK 细胞属中间阶段的细胞, 逐渐失去增殖能力, 开始表达偏后期的 CD57 和 KIR^[14]。本研究结果显示, 7 例 ANKL 患者的异常 NK 细胞为 CD56^{bri}/CD16^{dim} 和 CD57 阴性, 提示赘生的白血病细胞存在分化失败和凋亡障碍。而早期的 NK 细胞也意味着侵袭力较强, 这也解释了 ANKL 骨髓侵犯的细胞类型表现为原幼细胞型的说法。本研究中 ENKTL-NK 骨髓侵犯则以单核细胞型为主, 原幼细胞型也可见; TAKAHARA 等^[8]回顾 ENKTL-NT 发展史提到, 以前组织学上 ENKTL-NT 由血管中心性和多形性淋巴网状浸润组成, 被称为多形性网状细胞增多症, 形态学上网状细胞与变形性大的单核细胞具有相似之处, 与本研究 ENKTL-NT 骨髓侵犯以单核细胞型为主的结果一致。cLPD-NK 以成熟小细胞型为主, 与杨再林等^[15]提出的形态学分类结果一致。可见, 3 种成熟 NK 肿瘤的骨髓细胞形态学的细胞特点差异较大, 特征明显, 可为临床诊断与鉴别诊断及进一步检查提供思路与方向。

有研究表明, 流式细胞学对这三类疾病骨髓侵犯的阳性检出率高于细胞形态学。但当淋巴瘤细胞骨髓侵犯比例大于 5% 时两种方法的阳性检出率较为一

致。而差异主要体现在细胞形态变异性小且瘤细胞比例少的病例中,细胞形态学对瘤细胞比例少、形态特征明显的淋巴瘤细胞的阳性检出率较高。而流式细胞学检测对少量的、形态变异程度不高的细胞淋巴瘤的检测更具有优势,其灵敏度也高,与张巧梅等^[16]研究结果一致。本研究中有 1 例临床诊断 ANKL 淋巴瘤患者流式细胞学查见两群异常细胞群,A 群免疫表型 CD56^{med}CD7⁺CD11c⁺cCD3⁺CD2⁺CD4⁻CD8⁻mCD3⁻CD94⁻CD161⁺考虑为 NK T 淋巴细胞,占 11.11%;B 群免疫表型 CD34⁺CD117⁺DR⁺CD38⁺CD13⁺CD33⁺CD56^{bri+}CD7⁺cCD3⁻cd161⁻CD94⁻考虑为异常髓系 NK 前体细胞,占 46.78%;该患者细胞形态学表现为原始及幼稚淋巴细胞,占 59%。国外学者将 NK 细胞肿瘤按其起源分为两类五型,第一类为前体 NK 细胞肿瘤,包括髓系/NK 前体细胞急性白血病和前体 NK-淋巴母细胞白血病/淋巴瘤;第二类为成熟 NK 细胞肿瘤,包括 ANKL、ENKTL-NT 和 cLPD-NK^[17]。根据上述分类,该患者可划为髓系/NK 前体细胞急性白血病。而这类白血病在 2008 年 WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类中并未分类于 T/NK 细胞淋巴瘤中,只是在系列不明的急性白血病章节中进行了非结论性的论述,加之该疾病临床罕见,临床医师对 NK 细胞的发育途径及 NK 细胞肿瘤诊疗尚未达成共识,最后诊断为 ANKL。但二者需进行鉴别,髓系/NK 前体细胞急性白血病起病隐匿,常以淋巴结、纵隔等部位的髓外浸润为首表现,最终转化为白血病,预后较差,免疫表型强调 CD34 阳性,同时表达髓系/NK 细胞标志^[18]。ANKL 虽也常见于髓外浸润,但免疫表型除表达 CD56 外,还常表达 CD2、CD16,而 CD34 阴性,发病常与 EB 病毒感染有关,一般不表达髓系抗原。

本研究中 1 例 cLPD-NK 患者淋巴细胞异常增生,原始及幼稚淋巴细胞占 6%,由于慢性 NK 细胞增多症多数为含大颗粒的成熟淋巴细胞,免疫表型 CD56⁺CD2⁺CD57⁺cCD3⁻CD16⁺CD4⁻CD8⁻,免疫组织化学检查 Ki-67 结果为 35%;结合该患者初诊时伴发热及淋巴结肿大的临床表现,较其他 cLPD-NK 患者而言,疾病侵袭力较大,警示该患者应密切随访,观察病情是否进展。目前国内尚未见 cLPD-NK 高级别转化的文献报道,但在国外有患者转化为 ANKL 的文献报道^[19]。BARCENA 等^[20]采用流式细胞术对 60 例患者外周 CD56^{low} NK 细胞进行了大量标记物评估,通过人雄激素受体测定建立克隆性,结果显示,与正常 NK 细胞比较,克隆 NK 细胞显示 CD7、CD11b、CD38 表达降低,CD2、CD94、人类白细胞抗原(HLA)-DR 水平升高,同时 CD158a、CD158b、CD161 杀伤相关受体表达受限,得出了 CD94^{hi}/HLA-DR⁺表型图谱可用于证明是 NK 细胞克隆性的结论。

综上所述,本研究将成熟 NK 细胞肿瘤侵犯骨髓

的临床表现及实验室特征进行了归纳总结,证实其临床特征和血象特点具有一定的诊断价值。而细胞形态学是发现瘤细胞简便、快捷的手段,对分型具有一定指导意义。但仅依靠形态学检查也不能确诊,对精准诊断肿瘤类型流式细胞学的特异度及灵敏度均高于细胞形态学。而二者联合应用能提高诊断准确性,特别是针对临床表现较为惰性的 cLPD-NK,联合检测才能做到早期精准诊断。所以,NK 细胞克隆性的有用标记物的选择对诊断该疾病尤为重要。当然,需要进行更多前瞻性临床研究,检测所有杀伤细胞免疫球蛋白样受体亚型,并对 NK 细胞进行二代基因测序,以更好地了解该疾病的发病机制,更好地进行临床靶向治疗。

参考文献

- [1] FREUD A G,CALIGIURI M A. Human natural killer cell development[J]. Immunol Rev, 2006,214:56-72.
- [2] 李甘地. 2008 年版 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤的新分类介绍[J]. 国际输血及血液学杂志, 2008,31(6):566-569.
- [3] VOSE J,ARMITAGE J,WEISENBURGER D, et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes[J]. J Clin Oncol, 2008,26(25):4124-4130.
- [4] MAGNANO L,RIVERO A,MATUTES E. Large granular lymphocytic leukemia: current state of diagnosis,pathogenesis and treatment[J]. Curr Oncol Rep,2022,24(5):633-644.
- [5] 周剑峰,李春蕊. 侵袭性 NK 细胞白血病的诊断与鉴别诊断[J]. 中华血液学杂志,2014,35(4):278-279.
- [6] 王馨辰,丁凯阳,王志华,等. 侵袭性 NK 细胞白血病 5 例临床特点分析[J]. 山东医药,2017,57(30):98-101.
- [7] 赵世华,杨秋实,陈喜林,等. 107 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者临床特点及预后分析[J]. 军事医学,2020,44(10):767-772.
- [8] TAKAHARA M,KUMAI T,KISHIBE K, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: genetic,biologic,and clinical aspects with a central focus on epstein-barr virus relation[J]. Microorganisms,2021,9(7):1381.
- [9] SUZUKI R,YAMAGUCHI M,IZUTSU K, et al. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma,

- nasal type[J]. *Blood*, 2011, 118(23):6018-6022.
- [10] FEI Q, TIAN X K, WU J, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus DNA in NK/T-cell lymphoma: a meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:997-1004.
- [11] FUJIWARA S, KIMURA H. Editorial: epstein-barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7:285.
- [12] LURTKE-EVERSLOH M, KILLIG M, ROM AGNANI C. Signatures of human NK cell development and terminal differentiation [J]. *Front Immunol*, 2013, 4:499.
- [13] POLI A, MICHEL T, THERESINE M, et al. CD56^{bright} natural killer (NK) cells: an important NK cell subset[J]. *Immunology*, 2009, 126(4):458-465.
- [14] BJORKSTROM N K, RIESE P, HEUTS F, et al. Expression patterns of NKG2A, KIR, and CD57 define a process of CD56dim NK-cell differentiation uncoupled from NK-cell education [J]. *Blood*, 2010, 116(19):3853-3864.
- [15] 杨再林, 刘灵, 叶枫, 等. 伴骨髓浸润的成熟自然杀伤细胞肿瘤 15 例临床和实验室特征及预后分析[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(11):1635-1639.
- [16] 张巧梅, 席大力, 康成, 等. 骨髓细胞形态学和流式细胞术在非霍奇金淋巴瘤患者骨髓侵犯诊断中的价值比较[J]. *医学综述*, 2019, 25(23):4781-4785.
- [17] 马燕, 许小平, 林果为. 髓系/NK 前体细胞急性白血病[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(1):63-65.
- [18] 倪明, 陈宝安. 髓系/前体 NK 细胞急性白血病及髓系/NK 细胞急性白血病的回顾和进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(2):525-529.
- [19] MAGNANO L, RIVERO A, MATUTES E. Large granular lymphocytic leukemia: current state of diagnosis, pathogenesis and treatment [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(5):633-644.
- [20] BARCENA P, JARA-ACEVEDO M, TABER NRRO M D, et al. Phenotypic profile of expanded NK cells in chronic lymphoproliferative disorders: a surrogate marker for NK-cell clonality[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40):42938-42951.

(收稿日期:2022-02-18 修回日期:2022-06-08)

(上接第 4007 页)

- ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine[J]. *Circulation*, 2010, 121(13):e266-369.
- [26] ETZ C D, WEIGANG E, HARTERT M, et al. Contemporary spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aortic surgery and endovascular aortic repair: a position paper of the vascular domain of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(6):943-957.
- [27] HNATH J C, MEHTA M, TAGGERT J B, et al. Strategies to improve spinal cord ischemia in endovascular thoracic aortic repair: outcomes of a prospective cerebrospinal fluid drainage protocol[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48(4):836-840.
- [28] BISDAS T, PANUCCIO G, SUGIMOTO M, et al. Risk factors for spinal cord ischemia after endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysms[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 61(6):1408-1416.
- [29] HANNA J M, ANDERSEN N D, AZIZ H, et al. Results with selective preoperative lumbar drain placement for thoracic endovascular aortic repair[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(6):1968-1974.
- [30] ARNAOUTAKIS D J, ARNAOUTAKIS G J, BESULIEU R J, et al. Results of adjunctive spinal drainage and/or left subclavian artery bypass in thoracic endovascular aortic repair [J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(1):65-73.

(收稿日期:2022-03-19 修回日期:2022-07-08)