

• 论 著 •

多参数流式细胞术检测儿童急性 B 淋巴细胞白血病 免疫表型与预后分析^{*}

张 霞¹, 付笑迎², 覃文琪¹, 李济填¹, 周 杰¹, 刘新刚^{2△}

(1. 深圳大学总医院检验科, 广东深圳 518000; 2. 广东省深圳市儿童医院检验科, 广东深圳 518055)

摘要:目的 探讨儿童急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)的免疫表型特征及其在疾病预后判断中的价值。方法 采用多参数流式细胞术对 120 例 B-ALL 患儿进行免疫表型检测, 并进行跟踪随访, 分析免疫表型与预后的关系。结果 B-ALL 患儿 CD19 (100. 0%)、CD10 (95. 8%)、TdT (94. 2%)、CyCD79a (91. 7%)、CD9 (81. 7%)、CD22 (80. 8%)、CD58 (64. 2%) 的阳性率均较高; 不同 B-ALL 亚型患儿 CD22、CD9、CyCD79a、TdT 阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$), CD58 阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。120 例 B-ALL 患儿中有 87 例 (72. 5%) 表达髓系相关抗原; 干/祖细胞系相关抗原 CD34 (79. 2%)、CD38 (90. 0%)、HLA-DR (99. 2%)、CD123 (60. 0%) 在 B-ALL 患儿中阳性率较高; 不同 B-ALL 亚型患儿髓系及干/祖细胞系相关抗原阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。不同 B-ALL 亚型患儿疗效比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 髓系相关抗原阳性患儿完全缓解(CR)率为 65. 5%, 低于髓系相关抗原阴性患儿 (84. 8%), 差异有统计学意义($P<0.05$); CD34 阳性患儿 CR 率为 65. 3%, 低于 CD34 阴性患儿 (92. 0%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 B-ALL 各亚型间免疫表型存在差异, 免疫表型分析有助于 B-ALL 的诊断和预后判断。

关键词:急性 B 淋巴细胞白血病; 多参数流式细胞术; 免疫表型; 预后**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 12. 006 **中图法分类号:**R733. 71**文章编号:**1673-4130(2020)12-1430-05 **文献标识码:**A

Multi-parameter flow cytometry detection of immunophenotype and prognostic analysis of children with acute B-lymphoblastic leukemia^{*}

ZHANG Xia¹, FU Xiaoying², QIN Wenqi¹, LI Jitian¹, ZHOU Jie¹, LIU Xingang^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518055, China)

Abstract: Objective To investigate the immunophenotype features of children with acute B-lymphoblastic leukemia (B-ALL) and its value in prognosis judgment. **Methods** Multi-parameter flow cytometry was used for the detection of the immunophenotype in 120 children with B-ALL, and follow-up, the relationship between immunophenotype and prognosis was analyzed. **Results** The positive rates of CD19 (100. 0%), CD10 (95. 8%), TdT (94. 2%), CyCD79a (91. 7%), CD9 (81. 7%), CD22 (80. 8%) and CD58 (64. 2%) were higher in B-ALL children. There was no significant difference in the positive rates of CD22, CD9, CyCD79a and TdT between children with different B-ALL subtypes ($P>0.05$), and there was a significant difference in the positive rate of CD58 between children with different B-ALL subtypes ($P<0.05$). Expression of myeloid associated antigen in 120 children with B-ALL was 87 cases (72. 5%). The positive rates of stem/progenitor cell line associated antigen CD34 (79. 2%), CD38 (90. 0%), HLA-DR (99. 2%) and CD123 (60. 0%) were higher in B-ALL children. There was no significant difference in myeloid and stem/progenitor cell line associated antigen positive rates among children with different B-ALL subtypes ($P>0.05$). There was no significant difference in curative effect among children with different B-ALL subtypes ($P>0.05$). The complete remission (CR) rate of children with positive expression of myeloid associated antigen was 65. 5%, which was lower than that of children with negative expression of myeloid associated antigen (84. 8%), the difference was statistically signifi-

^{*} 基金项目: 广东省深圳市科技创新委员会基础研究(自由探索)项目(JCYJ20160429175202720)。

作者简介: 张霞, 女, 主管技师, 主要从事临床血液病诊断研究。 △ 通信作者, E-mail: 573106794@qq. com。

本文引用格式: 张霞, 付笑迎, 覃文琪, 等. 多参数流式细胞术检测儿童急性 B 淋巴细胞白血病免疫表型与预后分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1430-1434.

cant ($P < 0.05$). The CR rate of CD34 positive children was 65.3%, which was lower than that of CD34 negative children (92.0%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The immunophenotype of each B-ALL subtype is different, and immunophenotype analysis is helpful for the diagnosis and prognosis judgment of B-ALL.

Key words: acute B-lymphoblastic leukemia; multi-parameter flow cytometry; immunophenotype; prognosis

急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)发病率约占急性淋巴细胞白血病(ALL)的 85%, 是儿童最常见的肿瘤^[1-2]。B-ALL 恶性肿瘤细胞抗原的表达具有高度异质性, 其诊断依赖于白血病相关免疫表型(LAIP)。近年来, 多参数流式细胞术已广泛用于 LAIP 检测, 为 B-ALL 的诊断、分型及微小残留病灶(MRD)的监测提供了有力的帮助^[3-4], 而 LAIP 的存在是多参数流式细胞术监测 MRD 的基础^[5]。本研究分析了儿童 B-ALL 免疫表型特点, 结合患儿预后, 探讨了免疫表型在不同预后中的差异, 有助于预测疾病和指导临床个体化治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2017 年 12 月在深圳市儿童医院诊断及治疗的 B-ALL 患儿 120 例为研究对象, 其中男 69 例, 女 51 例, 年龄 2~4 岁。所有患儿均依据 MICM 分型标准明确诊断为 B-ALL。其中细胞遗传学异常患儿 45 例, 包括 TEL-AML1 融合基因 27 例, E2A-PBX1 融合基因 7 例, BCR-ABL 融合基因 6 例, MLL-AF4 融合基因 2 例, MLL-AF10 融合基因 1 例, MLL-ENL 融合基因 1 例, TLS-ERG 融合基因 1 例。依据 CCLG-ALL-2008 化疗方案 MICM 危险度分级标准进行危险度分级, 其中低危 15 例, 中危 78 例, 高危 27 例。本研究经深圳市儿童医院医学伦理委员会批准, 患儿家属均知情同意(法定监护人签署知情同意书)。

1.2 多参数流式细胞术检测 采用肝素抗凝管抽取患儿 2~4 mL 骨髓标本, 24 h 内进行检测。骨髓标本通过细胞计数后, 取 $(1 \sim 2) \times 10^5$ 个有核细胞于流式测定管中。所用的荧光抗体标记物包括 BD Horizon V500、异硫氰酸荧光素(FITC)、别藻青蛋白(APC)、藻红蛋白(PE)、多甲藻黄素叶绿素蛋白复合物(PerCP)、PerCP-Cy5.5、PE-Cy7、APC-Cy7、BD Horizon V450。单克隆抗体包括 CD45、淋巴细胞系相关抗体(CD19、CD10、CD20、CD22、CD9、CyCD79a、CD58、SmIgM、CyIgM、TdT、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8)、髓系和干/祖细胞系相关抗体(CD13、CD64、CD14、CD15、CD33、CD117、CD66c、CD11b、CD34、CD38、HLA-DR、CD123、cMPO)及同型对照 IgG 等。以上抗体购自美国 Becton Dickinson 公司及 Beckman Coulter 公司。流式管中加入抗凝标本后根据试剂说明书加入抗体, 充分混匀后, 室温(18~25 °C)下

避光孵育 15 min; 加入溶血素充分混匀, 避光放置 10 min, 1 300 r/min 离心 5 min, 弃去上清液; 加入磷酸盐缓冲液(PBS)充分混匀, 以 $300 \times g$ 离心 5 min, 弃去上清液; 加入 500 μ L PBS 混匀后用 FACS Canto II 流式细胞分析仪(美国 Becton Dickinson 公司)进行检测。采用 FACSDiva Version 7.0 软件进行标本分析。初诊时免疫分型至少记录 1×10^4 个有核细胞。胞浆或胞核抗原表达阳性率 $\geq 10\%$ 为阳性, 其他抗原表达阳性率 $\geq 20\%$ 为阳性。

1.3 ALL 免疫表型判断标准 参考 2016 年版世界卫生组织(WHO)淋巴组织肿瘤分类, B-ALL 判断标准: CD19+ 和(或)CyCD79a+、CD22+; 急性 T 淋巴细胞白血病判断标准: CD7+、CD2+/-、CyCD3+、CD3+/-。B-ALL 按免疫表型又分为早前 B-ALL(CD19+、CD10-、CD34+、CyIgM-、SmIgM-)、普通 B-ALL(CD19+、CD10+、CD34+、CyIgM-、SmIgM-)、前 B-ALL(CD19+、CD10+/-、CD34-、CyIgM+、SmIgM-)和成熟 B-ALL(CD19+、CD10+/-、CD34-、SmIgM+)。

1.4 治疗方案 所有患儿均采用 CCLG-ALL-2008 化疗方案进行治疗。根据不同危险度分级予以相对应的强度方案及药物剂量。具体包括, (1)诱导缓解治疗: VDLD 方案; (2)早期强化治疗: CAM 方案; (3)巩固治疗: 低、中危使用 HD-氨甲蝶呤(MTX)+6-MP 方案, 高危使用 HR-1、HR-2、HR-3 方案; (4)延迟强化治疗: VDLD、CAM 方案; (5)维持治疗: 6-MP+MTX 等。定期鞘内注射预防中枢神经系统白血病。于化疗后第 15 天、第 33 天、第 12 周分别进行骨髓、外周血细胞形态学及 MRD 检测。

1.5 疗效评价标准 疗程结束后, 所有患儿随访至 2018 年 6 月, 然后根据《血液病诊断及疗效标准》进行疗效评价, 完全缓解(CR): 骨髓中幼稚淋巴细胞比例 $< 5\%$; 部分缓解(PR): 骨髓中幼稚淋巴细胞比例为 $5\% \sim < 25\%$; 未缓解(NR): 骨髓中幼稚淋巴细胞比例 $\geq 25\%$ 。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 B-ALL 各亚型分类结果 患儿初诊时根据多参数流式细胞术所检测的免疫表型进行亚型分类, 在

120 例 B-ALL 患儿中,早前 B-ALL 5 例(4.2%),普通 B-ALL 75 例(62.5%),前 B-ALL 35 例(29.2%),成熟 B-ALL 5 例(4.2%)。

2.2 淋巴细胞系相关抗原在不同 B-ALL 亚型患儿中的阳性率 120 例 B-ALL 患儿中,CD19 阳性率最高,为 100.0%,其他淋巴细胞系相关抗原主要为 CD10、TdT、CyCD79a、CD9、CD22、CD58,阳性率依次为 95.8%、94.2%、91.7%、81.7%、80.8%、64.2%。1 例早前 B-ALL 和 1 例普通 B-ALL 患儿 CD2、CD7 表达阳性,其他亚型均未见 T 淋巴细胞系相关抗原表达。不同 B-ALL 亚型患儿 CD22、CD9、CyCD79a、TdT 阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$);CD58 阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),其中普通 B-ALL CD58 阳性率最高(72.0%)。CD20 只表达于普通 B-ALL 和前 B-ALL,在早前 B-ALL 和成熟 B-ALL 中不表达;5 例成熟 B-ALL 表达 SmIgM。见

表 1。

2.3 髓系和干/祖细胞系相关抗原在不同 B-ALL 亚型患儿中的阳性率 120 例 B-ALL 患儿中,有 87 例(72.5%)患儿表达髓系相关抗原,阳性率由高到低依次为 CD33(59.2%)、CD66c(40.8%)、CD13(30.0%)、CD15(6.7%);B-ALL 中均未见髓系相关抗原 CD117、CD14 表达。早前 B-ALL、普通 B-ALL、前 B-ALL 和成熟 B-ALL 髓系相关抗原阳性率分别为 80.0%(4/5)、78.7%(59/75)、57.1%(20/35)、80.0%(4/5),差异无统计学意义($P>0.05$)。干/祖细胞系相关抗原 CD34、CD38、HLA-DR、CD123、CD64 在 B-ALL 中表达,其阳性率分别为 79.2%、90.0%、99.2%、60.0%、0.8%;CD34 的表达最常见于早前 B-ALL(100.0%)和普通 B-ALL(85.3%)。不同 B-ALL 亚型患儿干/祖细胞系相关抗原阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 淋巴细胞系相关抗原在不同 B-ALL 亚型患儿中的阳性率[n(%)]

抗原	早前 B-ALL(n=5)	普通 B-ALL(n=75)	前 B-ALL(n=35)	成熟 B-ALL(n=5)	总 B-ALL(n=120)
CD19	5(100.0)	75(100.0)	35(100.0)	5(100.0)	120(100.0)
CD10	0(0.0)	75(100.0)	35(100.0)	5(100.0)	115(95.8)
CD20	0(0.0)	16(21.3)	7(20.0)	0(0.0)	23(19.2)
CD22	5(100.0)	57(76.0)	30(85.7)	5(100.0)	97(80.8)
CD9	5(100.0)	57(76.0)	31(88.6)	5(100.0)	98(81.7)
CyCD79a	4(80.0)	67(89.3)	34(97.1)	5(100.0)	110(91.7)
SmIgM	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(100.0)	5(4.2)
CD58	1(20.0)	54(72.0)	20(57.1)	2(40.0)	77(64.2)
TdT	5(100.0)	69(92.0)	34(97.1)	5(100.0)	113(94.2)
CyIgM	1(20.0)	0(0.0)	34(97.1)	3(60.0)	38(31.7)
CD2	1(20.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.7)
CD7	1(20.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.7)
CD3	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CD4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CD5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CD8	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2 髓系和干/祖细胞系相关抗原在不同 B-ALL 亚型患儿中的阳性率[n(%)]

系别	抗原	早前 B-ALL(n=5)	普通 B-ALL(n=75)	前 B-ALL(n=35)	成熟 B-ALL(n=5)	总 B-ALL(n=120)
髓系	CD33	4(80.0)	47(62.7)	18(51.4)	2(40.0)	71(59.2)
	CD13	3(60.0)	23(30.7)	9(25.7)	1(20.0)	36(30.0)
	CD15	2(40.0)	1(1.3)	3(8.6)	2(40.0)	8(6.7)
	CD117	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	CD66c	1(20.0)	33(44.0)	12(34.3)	3(60.0)	49(40.8)
	CD14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
干/祖细胞系	cMPO	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	CD64	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
	CD11b	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

续表 2 髓系和干/祖细胞系相关抗原在不同 B-ALL 亚型患儿中的阳性率[n(%)]

系别	抗原	早前 B-ALL(<i>n</i> = 5)	普通 B-ALL(<i>n</i> = 75)	前 B-ALL(<i>n</i> = 35)	成熟 B-ALL(<i>n</i> = 5)	总 B-ALL(<i>n</i> = 120)
	CD34	5(100. 0)	64(85. 3)	22(62. 9)	4(80. 0)	95(79. 2)
	CD38	5(100. 0)	68(90. 7)	31(88. 5)	4(80. 0)	108(90. 0)
	HLA-DR	5(100. 0)	75(100. 0)	34(97. 1)	5(100. 0)	119(99. 2)
	CD123	4(80. 0)	48(64. 0)	19(54. 3)	1(20. 0)	72(60. 0)

2.4 免疫表型与预后的关系 对 120 例 B-ALL 患儿的随访资料分析显示,CR 患儿 85 例,NR 患儿 35 例,无 PR 患儿。不同 B-ALL 亚型患儿疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。B-ALL 髓系相关抗原阳性患儿 CR 率为 65.5%,低于髓系相关抗原阴性患儿(84.8%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。CD34 阳性患儿 CR 率为 65.3%,低于 CD34 阴性患儿(92.0%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 3 不同 B-ALL 亚型患儿疗效比较[n(%)]

亚型	<i>n</i>	CR	NR
早前 B-ALL	5	2(40. 0)	3(60. 0)
普通 B-ALL	75	53(70. 7)	22(29. 3)
前 B-ALL	35	27(77. 1)	8(22. 9)
成熟 B-ALL	5	3(60. 0)	2(40. 0)
χ^2		3. 260	
<i>P</i>		0. 353	

表 4 髓系相关抗原阳性与阴性 B-ALL 患儿疗效比较[n(%)]

髓系相关抗原	<i>n</i>	CR	NR
阳性	87	57(65. 5)	30(34. 5)
阴性	33	28(84. 8)	5(15. 2)
χ^2		4. 328	
<i>P</i>		0. 037	

表 5 CD34 阳性与阴性 B-ALL 患儿疗效比较[n(%)]

CD34	<i>n</i>	CR	NR
阳性	95	62(65. 3)	33(34. 7)
阴性	25	23(92. 0)	2(8. 0)
χ^2		6. 449	
<i>P</i>		0. 011	

3 讨 论

血液病的诊断依赖于细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学,即 MICM 分型。流式细胞术因具有快捷、灵敏、定量和应用广泛等特点,已成为白血病免疫表型和 MRD 检测的主要方法之一。ALL 是儿童恶性肿瘤中最常见的类型,随着白血病诊断技术

的不断提高及化疗方案的改进,如今 ALL 患儿的 5 年无事件生存率可达 90%^[6-7]。儿童 ALL 疗效的显著提高主要依赖于个体化治疗,尤其是根据危险度分级和早期调整化疗方案^[8]。特殊免疫表型与临床预后相关,采用多参数流式细胞术检测 ALL 免疫表型,结合临床预后,可为临床危险度分级提供依据^[9]。

本研究 120 例 B-ALL 患儿中,危险度分级中危患儿 78 例,所占比例最高(65.0%),这与代庆凯等^[10]的研究结果一致。在不同 B-ALL 亚型中,普通 B-ALL 患儿占比最高(62.5%),其次为前 B-ALL(29.2%)。B-ALL 患儿细胞遗传学异常以 TEL-AML1 融合基因(27 例)最为常见,其次为 E2A-PBX1 和 BCR-ABL 融合基因,分别为 7 例和 6 例,这与徐一卓等^[11]的研究结果一致。本研究所有 B-ALL 患儿均表达 CD19,其他淋巴细胞系抗原 CD10(95.8%)、TdT(94.2%)、CyCD79a(91.7%)、CD9(81.7%)、CD22(80.8%)的阳性率也均较高,与赵雪飞等^[12]的报道一致。本研究显示,CD58 在不同亚型 B-ALL 间的阳性率存在差异,在普通 B-ALL 中阳性率最高(72.0%)。CD58 作为淋巴细胞系相关功能抗原,其表达差异可能与 B 淋巴细胞系前体细胞发育过程中 CD58 分子出现的早晚有关。120 例 B-ALL 患儿均未见 CD3、CD4、CD5、CD8 抗原表达,仅 1 例早前 B-ALL 和 1 例普通 B-ALL 患儿表达 CD2、CD7,这与王晓雪等^[13]的研究结果基本一致。B-ALL 患儿表达 T 淋巴细胞系相关抗原是否与临床预后相关,有待进一步扩大样本量进行研究。

一般认为骨髓系相关抗原表达的 ALL 起源于比淋巴细胞系定向干/祖细胞更原始的干细胞。本研究显示,120 例 B-ALL 患儿髓系相关抗原阳性率为 72.5%,其中 CD33 阳性最为常见,其次为 CD66c、CD13、CD15,与马琼等^[14]的报道一致,与杨硕等^[9]的报道不一致,这可能与使用的单克隆抗体、阳性判断标准及研究方法不同有关。不同 B-ALL 亚型间髓系相关抗原阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),可能与髓系相关抗原作为 LAIP 在 B 淋巴细胞系前体细胞发育过程中本身不表达有关。本研究干/祖细胞系相关抗原 CD34、CD38、HLA-DR、CD123 在 B-ALL 中的阳性率也较高,与陈敬潮等^[15]的报道一致。不同 B-ALL 亚型干/祖细胞系相关抗原阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),可能与 ALL 由共同的淋巴细胞系

祖细胞克隆性扩增及白血病细胞相关抗原的表达异质性相关。

本研究对 120 例患儿的随访数据分析发现,不同 B-ALL 亚型患儿疗效比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示存在于不同 B-ALL 亚型间的免疫表型差异与疾病预后无关。代庆凯等^[10]研究发现,诱导缓解治疗结束时 MRD 的免疫表型可能与初发白血病时的免疫表型有差异,但这种抗原表达的改变与预后无关,而可能与治疗过程中动态监测 MRD,并进行危险度评估,及时调整治疗方案有关,本研究结果也存这种可能。有学者认为,髓系相关抗原阳性的 ALL 预后差,然而目前大多数观点认为髓系相关抗原的表达与疾病预后无关^[16]。本研究结果显示,髓系相关抗原阳性和阴性的 B-ALL 患儿 CR 率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),与大多数研究结果不符,可能与分析的样本量及化疗方案的不同导致的研究结果差异有关。CD34 是造血干细胞的特异性标志物,既往研究指出,在白血病患者中 CD34 阳性率高于 90%,尤其是在髓系白血病 M1 和 M2 型中,但在 M3 型等较为成熟的白血病细胞中阳性率较低,因此推测 CD34 表达与白血病低分化型有关^[17]。据报道,ALL 患者中,CD34 阳性白血病细胞与 CD34 阴性白血病细胞相比,更不易凋亡,本研究 CD34 阴性患儿较 CD34 阳性患儿疗效更佳,可能与 CD34 阳性白血病细胞分化程度更低,细胞更不易凋亡有关。

4 结 论

B-ALL 各亚型间免疫表型存在差异,分析 B-ALL 患儿免疫表型特点并进行预后评估,有助于预测特殊性的免疫表型在 B-ALL 预后中的意义,为 B-ALL 患儿的危险度分级及个体化治疗提供依据。

参考文献

- [1] WICKENHAUSER C. WHO classification of myeloid neoplasms[J]. Der Pathologe, 2018, 39(2): 315-318.
- [2] 罗源,王春美,盛光耀. 复发儿童急性淋巴细胞白血病 58 例临床分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2016, 21(4): 201-206.
- [3] WANG Y, PENG L, DAI Q, et al. Clinical value to quantitate hematogones in Chinese childhood acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry analysis[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38(3): 246-255.
- [4] PUI C H, PEI D, COUSTAN S E, et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4): 465-474.
- [5] PATKAR N, ALEX A A, AHMED R, et al. Standardizing minimal residual disease by flow cytometry for precursor

B lineage acute lymphoblastic leukemia in a developing country[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2012, 82(4): 252-258.

- [6] MORICKE A, REITER A, ZIMMER M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2 169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95[J]. Blood, 2008, 111(9): 4477-4489.
- [7] SCHULTZ K R, PULLEN D J, SATHER H N, et al. Risk and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG) [J]. Blood, 2007, 109(3): 926-935.
- [8] BING C, LU J, MENGLING Z, et al. Identification of fusion genes and characterization of transcriptome features in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(2): 373-378.
- [9] 杨硕,刘新颖,王会芳,等. 初诊儿童急性淋巴细胞白血病形态学及免疫表型特征[J]. 中国热带医学, 2017, 17(2): 167-175.
- [10] 代庆凯,彭欢,陈岚,等. 儿童急性 B 淋巴细胞白血病患者诱导化疗后免疫表型的改变及其临床意义[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2018, 6(4): 216-221.
- [11] 徐一卓,王西阁,陈力溶. 河南地区 248 例儿童急性淋巴细胞白血病融合基因类型分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(3): 470-473.
- [12] 赵雪飞,王洪岩,赵旭,等. 急性淋巴细胞白血病的免疫分型和基因研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(4): 947-952.
- [13] 王晓雪,王萍萍,梁颖,等. 成人急性淋巴细胞白血病免疫表型的特点分析[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(10): 904-908.
- [14] 马琼,何国民,刘红,等. 错译表达髓系和淋系相关抗原急性白血病患者异质性生物学特征和预后的相关因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(5): 1263-1268.
- [15] 陈敬潮,师江龙,张苏伟,等. 流式细胞术在急性白血病免疫分型中的应用探讨[J]. 中国现代医生, 2018, 56(16): 135-138.
- [16] VITALE A, GUARINI A, ARIOLA C, et al. Adult T cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMALAL 0496 protocol [J]. Blood, 2006, 107(2): 473-479.
- [17] SARMA A, HAZARIKA M, DAS D, et al. Expression of aberrant CD markers in acute leukemia: a study of 100 cases with immunophenotyping by multiparameter flowcytometry[J]. Cancer Biomark, 2015, 15(4): 501-505.