

· 论 著 ·

CD200 在慢性淋巴细胞白血病相关疾病诊断中的价值

洪俊¹, 饶永彩²

1. 武汉大学人民医院检验科, 湖北武汉 430060; 2. 武汉生物制品所, 湖北武汉 430060

摘要:目的 评估 CD200 在慢性淋巴细胞性白血病(CLL)诊断中的临床价值, 探讨在 Matutes 免疫表型评分(MS)系统中添加 CD200 是否可以提高原有免疫表型评分系统在 CLL 诊断中的效能。方法 采用流式细胞术对 136 例 CLL 相关疾病患者(CLL 相关组)和 64 例非 CLL 相关疾病患者(非 CLL 相关组)骨髓标本中的 CD5、CD23、FMC7、SmIg、CD79b 和 CD200 等多种标志物表达情况进行检测。CD200 表达水平的表示方式有阳性细胞百分比和平均荧光强度比(MFIR)两种。分析 CD200 作为单个标志物用于诊断 CLL 相关疾病的灵敏度、特异度和准确性。采用 McNemar 检验评估改进后的免疫表型评分系统(包含 CD200)和原 MS 在 CLL 相关疾病临床诊断中诊断效能的差异。结果 CD200 在 CLL 相关组的表达水平, 无论是以阳性细胞百分比还是以 MFIR 表示, 均高于非 CLL 相关组($P < 0.05$)。CD200 作为 CLL 诊断的单个标志物, 表达水平以阳性细胞百分比表示时, 其灵敏度明显高于 FMC7、CD79b 和 SmIg($P < 0.05$), 与 CD23 和 CD5 相比差异均无统计学意义($P > 0.05$); 其特异度明显低于其他标志物($P < 0.05$); 而其准确性明显高于 SmIg($P < 0.05$), 而与其他 MS 标志物相似($P > 0.05$)。在 MS 中添加 CD200 后改变了 200 例研究对象中 19 例的临床诊断, 可正确识别 136 例 CLL 相关疾病患者中的 124 例, 将 MS 的 CLL 诊断准确性从 84.3% 提高到 94.7% (McNemar 检验, $P < 0.01$)。结论 CD200 是 CLL 诊断中有价值的标志物, 单个标志在 CLL 诊断中特异性不强, 但当结合 MS 时可显著提高 CLL 诊断的准确性。

关键词:慢性淋巴细胞性白血病相关疾病; CD200; 免疫表型; 流式细胞术

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.024

中图法分类号:R446.61

文章编号:1673-4130(2022)13-1653-05

文献标志码:A

The clinical value of CD200 in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia-related diseases

HONG Jun¹, RAO Yongcai²

1. Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China; 2. Wuhan Institute of Biological Products, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical value of CD200 in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL), and to explore whether adding CD200 to the Matutes immune phenotype scoring (MS) system can improve the diagnostic efficacy of the original immune phenotype scoring system in the diagnosis of CLL related diseases. **Methods** CD5, CD23, FMC7, SmIg, CD79b, CD200 in bone marrow specimens of 136 patients with CLL-related diseases (CLL-related group) and 64 patients with non-CLL-related diseases (non-CLL-related group) were analyzed by flow cytometry. The expression levels of CD200 were measured by the percentage of positive cells and MFIR. The sensitivity, specificity and accuracy of CD200 as a single marker for diagnosing CLL-related diseases were analyzed. The McNemar's test was used to evaluate the difference in diagnostic performance between the improved immunophenotype scoring system (including CD200) and the original MS in the clinical diagnosis of CLL-related diseases. **Results** The expression level of CD200 in the CLL-related group, whether measured in the percentage of positive cells or MFIR, was higher than that in the non-CLL-related group ($P < 0.05$). As a single marker for the diagnosis of CLL, when the expression level is measured in the percentage of positive cells, its sensitivity is significantly higher than that of FMC7, CD79b and SmIg ($P < 0.05$), and there is no significant difference compared with CD23 and CD5 ($P > 0.05$); its specificity was significantly lower than other markers ($P < 0.05$); its accuracy was significantly higher than SmIg ($P < 0.05$), and similar to other MS markers ($P > 0.05$). The addition of CD200 to MS changed the clinical diagnosis of 19 of 200 patients, correctly identified 124 of 136 patients with CLL-related disease, and improved the accuracy of CLL diagnosis in MS from 84.3% to 94.7% (McNemar's test, $P < 0.01$). **Conclusion** CD200 is a valuable marker in the diagnosis of CLL, when used as a single marker it is not very specific

in the diagnosis of CLL, but it can significantly improve the accuracy of CLL diagnosis when combined with MS.

Key words: chronic lymphocytic leukemia; CD200; immunophenotype; flow cytometry

B 细胞慢性淋巴细胞增生性疾病(B-CLPD)是由成熟 B 淋巴细胞引起的累及外周血、骨髓和继发性淋巴器官如淋巴结和脾脏的一大类疾病。世界卫生组织(WHO)根据这类疾病的组织病理学特征、免疫表型和遗传变异特征对其进行了分类^[1-3]。慢性淋巴细胞性白血病(CLL)相关疾病是 B-CLPD 中最常见的一类,其特点为成熟形态的淋巴细胞在体内积聚,使血液和骨髓中淋巴细胞增多,进而引起淋巴结、肝、脾大,并可累及其他组织器官,CLL 相关疾病主要包括 CLL、单克隆 B 细胞淋巴瘤增多症(MBL)和小淋巴瘤淋巴瘤(SLL),现在一般认为 CLL 与 SLL 本质上是同一种疾病,因主要累及部位不同而造成了不同表现形式^[3-4]。研究表明,免疫表型在 CLL 相关疾病的诊断中具有重要的参考价值,一般认为如果患者每微升血液出现超过 5 000 个具有独特免疫表型(即 SmIg 弱表达,CD5⁺CD19⁺、CD20 弱表达和 CD23⁺)的单克隆 B 细胞,即可诊断 CLL 相关疾病^[4-7]。MATUTES 等^[7]根据细胞免疫表型抗原谱设计了 Matutes 免疫表型评分(MS)系统用于 CLL 相关疾病的诊断。在该评分系统中,根据 5 个标记的表达情况进行计分(CD5、CD23、FMC7、SmIg 和 CD79b 阳性各记 1 分);大多数 CLL 相关疾病病例的得分为 4 或 5 分,而非 CLL 相关疾病病例的得分小于 4 分。目前,国际 CLL 工作组(IWCLL)、WHO 和欧洲 CLL 研究倡议(ERIC)已更新了当前的 CLL 诊断标准^[8-11]。大量研究表明,CD200 可能是诊断 B-CLPD 特别是 CLL 相关疾病极为有用的标志物^[12-15]。本研究的目的是验证 CD200 在 CLL 诊断中是否实用,并分析了添加 CD200 是否可以提高 MS 在 CLL 相关疾病诊断中的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 11 月至 2019 年 6 月在武汉大学人民医院就诊及住院治疗的 200 例疑似 B-CLPD 患者的骨髓标本。纳入标准:淋巴细胞数量增多($>5 \times 10^9/L$)和/或发现轻链限制表达单克隆 B 细胞群;根据 IWCLL 和 WHO 指南确诊^[2]。排除标准:合并其他肿瘤以及可能影响 CD200 表达水平的浆细胞疾病患者。在 B-CLPD 患者中,CLL 相关疾病患者(CLL 相关组)136 例,占 68%(136/200),包括 CLL 108 例、MBL 20 例和 SLL 8 例;非 CLL 相关疾病患者(非 CLL 相关组)64 例,占 32%(64/200),包括边缘区淋巴瘤(MZL)32 例、套细胞淋巴瘤(MCL)8 例、滤泡性淋巴瘤(FL)2 例,其他 B-CLPD 22 例。纳入研究的患者均对本研究知情同意,并自愿签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2 仪器与试剂 主要检测仪器为 BD Canto II 流式细胞仪,美国 BD 公司生产。所用检测试剂为 BD 公司原厂配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 流式细胞术 流式检测样本处理方法参考文献[16]。流式细胞仪检测以下荧光标记单克隆抗体组合:CD8、CD19/CD3、CD56/CD4、 κ/λ /CD19、FMC7/CD5/CD19、CD79b/CD23/CD19、CD38/CD200/CD19、CD79b/CD20/CD10。用 4 色组合的单克隆抗体进行全骨髓染色(1×10^6 个/ $100 \mu L$)。在黑暗中孵育 30 min 后,细胞在 5 min 内用 BD FACS 裂解液裂解,并在磷酸盐缓冲液(PBS)中洗涤。随后,将细胞重悬于 500 μL PBS 中,并用美国 BD Canto II 流式细胞仪对所有样本进行检测,数据分析采用 FACS-Diva 软件;检测前,用 CST 校准微球校准流式细胞仪的电压及增益。每个样品测定管至少取细胞数 200 000 个。

通过 CD45 和散射光侧向角(SSC)的特点将细胞分为淋巴细胞群、单核细胞群、粒细胞群、原始细胞群、前体细胞群及有核红细胞群。使用 BD Paint-A-Gate 软件(Becton Dickinson)对根据前向和侧向散射特征(FSC/SSC)控制的淋巴细胞群体进行了分析。选择 CD19⁺ 细胞,并收集每种标志物阳性细胞的百分比。另外,CD200 表达采用阳性细胞百分比和平均荧光强度比(MFIR)两种方式表示。根据 B 细胞群上荧光轴的对数刻度,评估 CD200 表达模式(弱、中或高):当阳性峰值在第 1 个对数百分位数之内时为弱表达,在 $>$ 第 1 个对数百分位数至 $\leq$ 第 2 个百分位数时为中等表达,而在第 2 个百分位数及以上的则为高表达^[5]。

1.3.2 MS MS 的判定方法参考文献[7]。具体如下:当 FMC7 和 CD79b 阳性细胞群 $<30\%$ 时,被认为在 CLL 相关疾病的诊断中得 1 分;当 CD5 和 CD23 阳性细胞群为 $\geq 30\%$ 时,得分为 1 分;当 SmIg 表达较弱时,得分为 1 分。典型的 CLL 相关疾病的病例被定义为 ≥ 4 分,非典型病例定义为 <4 分。在确诊非典型 CLL 相关疾病之前,应参考临床和/或细胞遗传学/分子生物学检查结果以排除白血病期的淋巴瘤。

为了研究 CD200 在 CLL 相关疾病中的诊断价值,根据以往研究,将 CD200 阳性细胞比例 30%作为阳性判断的临界值: $\geq 30\%$ 为阳性, $<30\%$ 为阴性^[17-18]。当 CD200 阳性细胞群 $\geq 30\%$ 时,被视为得 1 分。同时对采用 MFIR 判别 CD200 阳性的临界值进行评估。根据以往的研究^[15],阳性阈值设置为 18 分,MFIR ≥ 18 分为阳性,MFIR <18 分为阴性。

1.4 统计学处理 使用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。对灵敏度、特异度和准确性进行分析。当 CD200 添加到 MS 时,总积分 ≥ 4 分,考虑 CLL 相关疾病的诊断。以原 MS 为对照,采用 McNemar 检验评估采用 CD200 改进评分系统后与原 MS 系统间的差异。非正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,使用 Whitney's U 检验进行组间比较。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

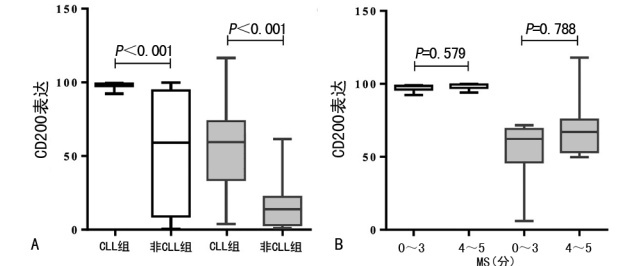
2.1 CD200 在 B-CLPD 中的表达 CD200 在 B-

CLPD 中的表达情况见表 1。当 CD200 的表达情况以阳性细胞百分比表示时,CLL 相关组的 CD200 表达水平高于非 CLL 相关组 [99.4% (95.0%, 100.0%) vs. 70.1% (0.4%, 99.9%), $U = 38, P < 0.05$],见图 1A。所有 CLL 相关组患者的 CD200 阳性细胞百分比均高于 30%;而在非 CLL 相关组中,CD200 阳性细胞百分比呈高度异质性,例如 MCL 的百分比非常低,而其他 B-CLPD 的百分比较高。此外,1 例 MCL (1/8, 12.5%),18 例 MZL (18/32, 56.2%)和 2 例 FL (2/2, 100.0%)的 CD200 阳性细胞百分比超过 30%。

表 1 CD200 在 B-CLPD 中的表达情况

疾病类型	n	CD200 阳性 细胞百分比 [$M(P_{25}, P_{75})$]	通过 CD200 阳性 细胞比例判断[n(%)]		CD200 MFIR [$M(P_{25}, P_{75})$]	通过 CD200 MFIR 判断[n(%)]		MS[分(n)]
			阳性	阴性		阳性	阴性	
CLL	108	99.4(95.0,100.0)	108(100.0)	0	65.0(50,121)	95(88.0)	13(12.0)	5(44),4(36),3(18),2(8),1(2)
MBL	20	98.5(90.7,99.7)	20(100.0)	0	44.0(4.2,66.1)	18(90.0)	2(10.0)	5(8),4(11),2(1)
SLL	8	98.8(95.5,99.0)	8(100.0)	0	66.2(51.9,68.5)	8(100.0)	0	5(7),4(1)
MZL	32	69.8(0.8,99.3)	18(56.2)	14(43.8)	9.9(1.0,62.1)	5(15.6)	27(84.4)	3(2),2(4),1(6),0(20)
MCL	8	3.0(0.4,80.0)	2(25.0)	6(75.0)	29.5(2.0,60.7)	5(62.5)	3(37.5)	3(2),2(4),1(2)
FL	2	93.0(90.0,96.0)	2(100.0)	0	15.0(12,18)	0	2(100.0)	1(2)
其他	22	65.0(1.0,99.9)	9(41.0)	13(59.0)	19.9(1.1,57.9)	14(63.6)	8(36.4)	3(1),2(8),1(13)

当 CD200 表达强度以 MFIR 表示时,CLL 相关组 CD200 表达水平同样高于非 CLL 组 [51.4 (4.2, 121.0) vs. 13.0 (1.0, 62.1), $U = 44, P < 0.05$],见图 1A。CLL 相关组 136 例患者中有 121 例 (88.9%) 表现出 CD200 高表达,非 CLL 相关组 64 例患者中有 24 例 (37.5%) 表现出 CD200 高表达。CD200 细胞的 MFIR 通常在 CLL 病例中较高,在 FL 和 MZL 中为中等,而在 MCL 中则较低。在 CLL 组中,80 例典型 CLL (MS 4~5 分) 和 28 例非典型 CLL 病例 (MS 0~3 分) 间比较,无论是以 CD200 阳性细胞百分比还是 MFIR 表示,CD200 均为高表达,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见图 1B。



注:A 为 CLL 相关组和非 CLL 相关组 CD200 表达水平的比较;B 为 MS 4~5 分和 MS 0~3 分的 CLL 患者间 CD200 表达水平的比较;无填充颜色为以阳性细胞百分比表示的 CD200 表达水平,浅灰色表示以 MFIR 表示的 CD200 表达水平。

图 1 CD200 在 B-CLPD 中的表达水平

2.2 CD200 作为单个标志物用于 CLL 诊断的价值 为了研究 CD200 在区分 CLL 相关疾病和其他 B-CLPD 中的价值,对 CD200 的灵敏度、特异度和准确性进行了分析并与 MS 中的标志物进行了比较,见表 2。CD200 表达水平以阳性细胞百分比表示时,其灵敏度明显高于 FMC7、CD79b 和 SmIg ($\chi^2 = 6.51, 6.12, 6.78, P < 0.05$),与 CD23 和 CD5 相比差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.21, 0.32, P > 0.05$);其特异度为 44.1%,明显低于其他标志物 (FMC7、CD79b、CD23、CD5、SmIg, $\chi^2 = 7.41, 6.21, 6.98, 7.18, 6.98, P < 0.05$);而其准确性明显高于 SmIg ($P < 0.05$),而与其他 MS 标志物相似 ($P > 0.05$)。对 CD200 表达水平的两种表示方式(阳性细胞百分比和 MFIR)进行评估,结果表明二者在准确性方面相似(分别为 81.1% 和 80.1%)而灵敏度方面 MFIR 较低 (100.0% vs. 77.9%, $\chi^2 = 6.20, P < 0.05$),特异度方面 MFIR 更高 (44.1% vs. 85.1%, $\chi^2 = 8.20, P < 0.05$)。

2.3 将 CD200 加入 MS 中的实用价值 在本研究中,136 例 CLL 病例中有 108 例表现出典型表型 (MS ≥ 4 分),28 例表现出非典型表型 (MS < 4 分),见表 3。所有非 CLL 相关患者均显示 MS 低于 4 分。在 MS 中添加 CD200 (以阳性细胞百分比表示表达水平)改变了 19 例患者的诊断:在 CLL 相关组,原 MS 诊断为非典型 CLL 相关疾病的 28 例患者中有 16 例

从 3 分变为≥4 分;在非 CLL 相关组,当添加 CD200 后,64 例中有 3 例的 MS 变为 4 分。CD200 的添加将 MS 的准确性从 84.3%提高到 94.7%(McNemar 检验, $P<0.01$)。值得注意的是,MS 中 CD200 替代

SmIg 后,准确性从 84.3%提高到 94.5%(McNemar 检验, $P<0.01$),见表 4。使用 MFIR 表示 CD200 的表达水平也显示了相似的准确性(数据未展示)。

表 2 单个标志物在 CLL 相关疾病与非 CLL 相关疾病鉴别诊断中的灵敏度、特异度和准确性

标志物	记分规则(分)		灵敏度[$M(P_{25},P_{75})$, %]	特异度[$M(P_{25},P_{75})$, %]	准确性[$M(P_{25},P_{75})$, %]
	阴性/弱表达	阳性/中强表达			
CD200 ^a	0	1	100.0(92.5,100.0)	44.1(41,80.0)	80.1(72.1,87.7)
CD200 ^b	0	1	77.9(55.2,87.9)	85.1(72.3,94.6)	81.1(73.9,92.7)
FMC7 ^c	1	0	73.4(58.9,86.6)	96.6(91.3,99.9)	84.7(81.2,94.3)
CD79b ^c	1	0	67.9(53.9,81.1)	90.4(81.3,99.1)	81.7(72.4,90.9)
CD23	0	1	91.7(79.7,100.0)	83.9(78.1,91.8)	87.1(81.9,91.9)
CD5	0	1	99.8(98.1,100.0)	80.9(73.7,89.9)	85.0(78.2,91.8)
SmIg ^d	1	0	43.7(32.2,55.2)	90.0(81.0,100)	60.1(49.1,70.0)

注:^a表示当阳性细胞百分比≥30%时,CD200、CD23 和 CD5 被记为 1 分;^b表示当 MFIR≥18 分时,CD200 被记为 1 分;^c表示当阳性细胞百分比<30%时,FMC7 和 CD79b 被记为 1 分;^d表示当 SmIg 弱表达时,SmIg 被记为 1 分。

表 3 按 MS 和改进替代评分对患者进行分类(*n*)

评分	原 MS		加 CD200		CD200 替代	
	CLL 相关	非 CLL 相关	CLL 相关	非 CLL 相关	CLL 相关	非 CLL 相关
≥5 分	48	0	50	0	49	0
4 分	60	0	74	3	76	3
3 分	20	5	4	2	3	2
2 分	5	16	5	15	5	17
1 分	3	24	3	25	3	23
0 分	0	19	0	19	0	19
合计	136	64	136	64	136	64

注:加 CD200 表示在原 MS 中添加 CD200;CD200 替代表示在原 MS 中用 CD200 替代 SmIg。

表 4 几种评分系统在 CLL 相关与非 CLL 相关疾病鉴别诊断中的灵敏度、特异度和准确性[$M(P_{25},P_{75})$, %]

评分系统	灵敏度	特异度	准确性
MS	79.4(57.6,84.1)	100.0(99.0,100.0)	84.3(81.2,94.1)
加 CD200	91.1(71.0,95.0)	95.2(92.8,100.0)	94.7(88.2,98.1)*
CD200 替代	91.9(72.4,96.4)	95.2(92.8,100.0)	94.5(87.7,98.8)*

注:加 CD200 表示在原 MS 中添加 CD200;CD200 替代表示在原 MS 中用 CD200 替代 SmIg;与 MS 比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

流式细胞仪免疫表型分析是诊断 B 淋巴细胞增生性疾病(包括 CLL)不可或缺的技术^[2,3,11]。有学者基于白血病细胞膜表面分化抗原 CD5、CD23、FMC7、SmIg 和 CD22/CD79b 的表达情况,建立了用于 CLL 诊断的 MS 系统,时至今日仍被认为是一种非常有效的 CLL 诊断工具,并被众多临床实验室广泛使

用^[7-8]。国外研究发现了多种 CLL 肿瘤细胞表达的新免疫标志物^[18-19]。其中,作为 Ig 受体膜蛋白超家族成员的 CD200 被认为对 CLL 诊断有较好的特异性^[14,17]。本研究旨在探讨 CD200 在 CLL 诊断中的作用,以及该标志物是否能增加 MS 的诊断效能。

目前,多个研究从方法学角度证实了无论是以阳性细胞百分比还是以 MFIR 表示 CD200 的表达水平,其在几种淋巴增生性疾病中的表达水平都有差异^[14,17]。此外,有部分学者认为使用 MFIR 来表示 CD200 表达水平有助于确保不同实验室之间检测的可重复性。本研究发现 CD200 的 MFIR 和阳性细胞百分比两种表达方式在区分不同类别的 B-CLPD 方面具有相同的准确性。此外,虽然 MFIR 在确保不同实验室之间的技术可重复性方面有部分优势,但由于 MFIR 存在换算环节,因此在常规临床实践中并不十分方便。

本研究中,所有 CLL 相关疾病病例(包括具有非典型表型的病例)CD200 均为阳性表达,而且 CLL 相关疾病中的 CD200 表达水平明显高于其他 B-CLPD;这与国外研究结论基本一致,这表明 CD200 具有作为 CLL 相关疾病表型标志物的潜在价值^[12-13,17]。国外研究主要集中在 CD200 区分 CLL 和 MCL 的作用,而在这些研究中 CD200 在 CLL 中全部阳性,而在 MCL 中几乎不表达^[20]。本研究中,发现有少数 MCL 病例的 CD200 可以呈现出与 CLL 相比较低水平的表达。此外,本研究还观察到在其他 B-CLPD(非 MCL)中 CD200 存在差异性表达。综上所述,笔者认为 CD200 强表达在 CLL 中很常见,但 CD200 可以在包括 MZL 和 FL 在内的 B 细胞肿瘤中呈现不同程度的差异性表达^[21]。因此,仅靠 CD200 一个标志物是不能够完全区分不同 B-CLPD 的,但是如果将 CD200 加

入 MS 系统中也许有改善 MS 对 CLL 相关疾病诊断准确性的可能;当前相关研究极少^[13]。本研究对这个问题进行了探讨,结果表明加入 CD200 能有效提高 MS 在 CLL 诊断中的准确性。此外,本研究还表明,在 MS 中直接加入 CD200 或用 CD200 代替 SmIg 作为诊断标志物都能起到类似的作用,且二者效果无差别。这是可能与 SmIg 的表达水平难以评估,而且在 B-CLPD 中的表达存在高度差异性有关^[18]。

总之,CD200 是 CLL 相关疾病诊断中有价值的标志物,尽管特异性不强,但结合 MS 使用可明显提高 CLL 相关疾病诊断的准确性。此外,CD200 在疑似 CLL 相关疾病病例中可能是有用的诊断标记,特别是在 CLL 相关疾病与 MCL 的鉴别诊断中。

参考文献

- [1] DE LEVAL L, JAFFE E S. Lymphoma classification[J]. Cancer J, 2020, 26(3): 176-185.
- [2] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [3] KIKUSHIGE Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies[J]. J Clin Exp Hematop, 2020, 60(4): 146-158.
- [4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 353-358.
- [5] PLOSKER G L, FIGGITT D P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia[J]. Drugs, 2003, 63(8): 803-843.
- [6] HALLEK M, CHESON B D, CATOVSKY D, et al. IW-CLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL[J]. Blood, 2018, 131(25): 2745-2760.
- [7] MATUTES E, OWUSU-ANKOMAH K, MORILLA R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL[J]. Leukemia, 1994, 8(10): 1640-1645.
- [8] EICHHORST B, ROBAK T, MONTSERRAT E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2021, 32(1): 23-33.
- [9] WIERDA W G, BYRD J C, ABRAMSON J S, et al. NCCN Guidelines insights: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 2. 2019[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1): 12-20.
- [10] WIERDA W G, BYRD J C, ABRAMSON J S, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma,

version 4. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(2): 185-217.

- [11] QUINQUENEL A, AURRAN-SCHLEINITZ T, CLAVERT A, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia; recommendations of the French CLL Study Group(FILO)[J]. Hemasphere, 2020, 4(5): e473.
- [12] EL DIN FOUAD N B, IBRAHIM N Y, ABDEL AZIZ R S, et al. CD200 Expression in diagnostic and prognostic assessment of mature B cell lymphoproliferative neoplasms[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(12): 3383-3392.
- [13] KOHNKE T, WITTMANN V K, BUCKLEIN V L, et al. Diagnosis of CLL revisited: increased specificity by a modified five-marker scoring system including CD200[J]. Br J Haematol, 2017, 179(3): 480-487.
- [14] HOFFMANN J, ROTHER M, KAISER U, et al. Determination of CD43 and CD200 surface expression improves accuracy of B-cell lymphoma immunophenotyping[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2020, 98(6): 476-482.
- [15] D'ARENA G, DE FEO V, PIETRANTUONO G, et al. CD200 and chronic lymphocytic leukemia: biological and clinical relevance[J]. Front Oncol, 2020, 10(3): 584427-584429.
- [16] STAROSTKA D, KRIEGOVA E, KUDELKA M, et al. Quantitative assessment of informative immunophenotypic markers increases the diagnostic value of immunophenotyping in mature CD5-positive B-cell neoplasms[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2017, 94(4): 576-587.
- [17] 洪俊, 饶永彩. 流式免疫表型特征在判断二次或三次打击淋巴瘤生存结局中的临床价值[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(7): 500-505.
- [18] FALAY M, SERDAR M A, DALGALI H, et al. Which markers should be used for diagnostic chronic lymphocytic leukemia immunophenotyping scoring system by flow cytometry[J]. Clin Lab, 2019, 65(11): 546-547.
- [19] RAWSTRON A C, KREUZER K A, SOOSAPILLA A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL(ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis(ESCCA) harmonisation project[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2018, 94(1): 121-128.
- [20] DAVID S, EVA K, MILOS K, et al. Quantitative assessment of informative immunophenotypic markers increases the diagnostic value of immunophenotyping in mature CD5-positive B-cell neoplasms[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2017, 94(4): 576-587.
- [21] RAHMAN K, KUMAR P, GUPTA R, et al. Role of CD200 in differential diagnosis of mature B-cell neoplasm[J]. Int J Lab Hematol, 2017, 39(4): 384-391.