

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.10.007

论著·临床研究

多参数流式细胞术在儿童骨髓增生异常综合征 诊断和预后评估中的应用价值

刘超 安文彬 章婧嫻 张然然 孙聪聪 常丽贤 刘天峰 邹尧 王慧君 竺晓凡

(中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)儿童血液病诊疗中心, 天津 300020)

[摘要] **目的** 评估多参数流式细胞术(MFC)及流式细胞术积分系统(FCSS)在儿童MDS诊断和预后评估中的应用价值。**方法** 回顾性分析42例儿童MDS初诊患者的临床资料,采用MFC分析MDS患儿骨髓各细胞群的表型及比例,并对FCSS评分与儿童MDS分型的关系、FCSS评分与国际预后积分系统(IPSS)评分的关系、FCSS评分与修订国际预后积分系统(IPSS-R)评分的关系进行相关分析。**结果** 异常髓系原始细胞增多者共20例(48%),19例(45%)淋系/髓系比>1,淋系抗原在髓系细胞异常跨系表达者14例(33%),CD13/CD16分化抗原异常者8例(19%),CD56异常表达者5例(12%),3例(7%)粒系侧散射角(SSC)减弱或增强,3例(7%)有核红细胞CD36表达减弱,2例(5%)有核红细胞CD71表达减弱,髓系CD33表达缺失、粒系CD11b表达减弱或缺失、单核细胞系CD56及CD14表达缺失者各1例(2%)。FCSS评分低危组、中危组、高危组的中位总体生存时间以及无事件生存时间的差异均有统计学意义($P<0.05$);3个组的2年总体生存率以低危组最高,中危组与高危组间的差异无统计学意义($P>0.05$);3个组的2年无事件生存率依次95%、60%、46%,差异有统计学意义($P<0.05$)。FCSS评分与儿童MDS分型以及IPSS、IPSS-R的评分均呈正相关($P<0.05$)。**结论** MFC及FCSS可以协助儿童MDS的诊断和预后评估。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(10): 819-824]

[关键词] 骨髓增生异常综合征;流式细胞检测术;流式细胞术积分系统;儿童

Value of multiparameter flow cytometry in the diagnosis and prognostic evaluation of childhood myelodysplastic syndrome

LIU Chao, AN Wen-Bin, ZHANG Jing-Liao, ZHANG Ran-Ran, SUN Cong-Cong, CHANG Li-Xian, LIU Tian-Feng, ZOU Yao, WANG Hui-Jun, ZHU Xiao-Fan. Department of Pediatric Blood Diseases, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China (Zhu X-F, Email: xzfzhu@ihcams.ac.cn)

Abstract: Objective To investigate the value of multiparameter flow cytometry (MFC) and flow cytometric scoring system (FCSS) in the diagnosis and prognostic evaluation of childhood myelodysplastic syndrome (MDS). **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 42 children who were diagnosed with MDS. MFC was performed to investigate the phenotype and proportion of each lineage of bone marrow cells. The correlations of FCSS score with MDS type, International Prognostic Scoring System (IPSS) score, and revised IPSS (IPSS-R) score were analyzed. **Results** Of all the 42 children, 20 (48%) had an increase in abnormal marrow blasts, 19 (45%) had a lymphoid/myeloid ratio of >1, 14 (33%) had abnormal cross-lineage expression of lymphoid antigens in myeloid cells, 8 (19%) had abnormal CD13/CD16 differentiation antigens, 5 (12%) had abnormal expression of CD56, 3 (7%) had reduced or increased side scatter of granulocytes, 3 (7%) had reduced expression of CD36 in nucleated red blood cells, 2 (5%) had reduced expression of CD71 in nucleated red blood cells, 1 (2%) had absent expression of CD33 in myeloid cells, 1 (2%) had reduced or absent expression of CD11b in granulocytes, and 1 (2%) had absent expression of CD56 and CD14 in monocytes. There were significant differences in the median overall survival time and event-free survival time among the low-, medium-, and high-risk FCSS groups ($P<0.05$). Among the low-, medium-, and high-risk FCSS groups,

[收稿日期] 2018-04-24; [接受日期] 2018-08-23

[作者简介] 刘超, 女, 博士研究生。

[通信作者] 竺晓凡, 女, 主任医师, 教授。

the low-risk FCSS group had the highest 2-year overall survival rate, while there was no significant difference between the medium- and high-risk FCSS groups ($P>0.05$). The three groups had a 2-year event-free survival rate of 95%, 60%, and 46% respectively ($P<0.05$). FCSS score was positively correlated with MDS type, IPSS score, and IPSS-R score ($P<0.05$). **Conclusions** MFC and FCSS help with the diagnosis and prognostic evaluation of childhood MDS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(10): 819-824]

Key words: Myelodysplastic syndrome; Flow cytometry; Flow cytometric scoring system; Child

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一组起源于造血干细胞的获得性克隆性疾患。临床特征是外周血细胞减少、骨髓一系或多系造血细胞发育异常, 且向急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 转变的风险高^[1-4]。寻找 MDS 血细胞发育异常的证据, 除借助细胞形态学, 还可结合流式细胞术行免疫表型分析。尤其当 MDS 缺乏特征性形态学和/或细胞遗传学依据时, 流式细胞学检测的意义更加突出。儿童与成人 MDS 无论在病因、发病机制、临床表现, 还是治疗及预后方面均有一定差异。目前关于多参数流式细胞术 (multiparameter flow cytometry, MFC) 及流式细胞术积分系统 (flow cytometric scoring system, FCSS) 在儿童 MDS 应用的研究较少, 为明确其在儿童 MDS 诊断和预后评估中的作用, 本研究对进行了 MFC 检测和 FCSS 评分的儿童初诊 MDS 患者的临床资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以中国医学科学院北京协和医学院血液病医院儿童血液病诊疗中心 2014 年 5 月至 2017 年 5 月期间诊治的 42 例儿童 MDS 初诊患者为研究对象。MDS 诊断及分型依据 2015 年儿童骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识^[5], 必须具有第 1~4 条中的至少 2 条, 并满足第 5 条。①外周血细胞一系或一系以上不同程度持续下降 3 个月以上且原因不明; ②至少两系骨髓细胞发育和形态异常; ③出现特征性克隆性染色体核型异常; ④外周血和/或骨髓原始细胞异常增多; ⑤除外其他可导致血细胞减少和发育异常的疾患。纳入标准: ①发病年龄 0~14 岁; ②初诊时具有完整的骨髓细胞形态学及流式细胞学检测结果; ③确诊前未接受免疫抑制治疗。排除标准: ①具有先天性骨髓

衰竭的体征和/或实验室检查结果; ②既往有化疗药物使用史或/和放射线接触史; ③继发于自身免疫疾病、感染等的血细胞减少。

42 例患者中难治性血细胞减少症 (refractory cytopenia of childhood, RCC) 27 例 (64%), 难治性贫血伴原始细胞增多 (refractory anemia with excess blasts, RAEB) 10 例 (24%), 转化中 RAEB (RAEB in transformation, RAEB-t) 5 例 (12%)。42 例中男 23 例、女 19 例, 男女比例为 1.3:1; 中位年龄 5.5 (1~14) 岁; 中位中性粒细胞水平 1.07 (0.13~14.68) $\times 10^9/L$, 中位血红蛋白水平 85.5 (42~130) g/L, 中位血小板水平 38 (6~528) $\times 10^9/L$, 中位红细胞体积 94.6 (81.3~114.9) fl。

1.2 MFC 分析

采用的单克隆抗体及相应标记的荧光素见表 1, 主要为 Becton Dickinson、Beckman Coulter、Biolegend/Dako 三个公司产品。采用 Becton Dickinson 的 Ootilyse 溶解红细胞。多参数流式细胞仪采用 Becton Dickinson 公司的 FACSCanto II, 数据分析采用 FACSDiVa Version 6.1.3 软件。

1.3 FCSS、国际预后积分系统、修订国际预后积分系统

目前尚没有建立独立的儿童 MDS 预后评估系统, 本研究将 FCSS 评分试用于 42 例患者的预后分组, 并与国际预后积分系统 (International Prognostic Scoring System, IPSS) 和修订国际预后积分系统 (revised IPSS, IPSS-R) 危险分组进行了比较。根据文献^[6]FCSS 评价标准见表 2, 积分 0~1 分为低危, 2~3 分为中危; ≥ 4 分为高危。根据文献^[7]IPSS 评价标准见表 3, 0 分为低危组, 0.5~1.0 分为中危-1 组, 1.5~2.0 分为中危-2 组, ≥ 2.5 分为高危组。根据文献^[8]IPSS-R 评价标准见表 4, ≤ 1.5 分为极低危组, $>1.5\sim 3$ 分为低危组, $>3\sim 4.5$ 分为中危组, $>4.5\sim 6$ 分为高危组, >6 分为极高危组。

表1 单克隆抗体组合

序号	FITC	PE	Percepcy 5.5	PE-CY7	APC	APC-Cy7	V450	V500	BV421
1	CD16	CD117	CD34	CD38	CD13	HLA-DR	CD11b	CD45	
2	CD15	CD5	CD34	CD2	CD7	CD3		CD45	
3	CD35	CD16	CD4	CD14	CD33	HLA-DR	CD64	CD45	
4	CD36	CD105	CD56	CD117	CD71	CD10		CD45	CD19

表2 流式细胞术积分系统

分值	粒系异常	单核异常
0	CD45/SSC 正常 不同程度表达 CD11b HLA-DR ⁺ CD13/CD16 分化抗原正常 CD33 ⁺ CD19/CD5/CD34/CD56/ CD7 ⁺ 同步左移	CD45/SSC 正常 CD11b ⁺ , 不同程度表达 HLA-DR CD13/CD16 共表达 CD33/CD14 共表达 CD19/CD5/CD34/CD56/ CD7 ⁺
1	存在任意1种以下异常 SSC 异常 CD45 表达强度减弱 表达 HLA-DR 或不表达 CD11b CD13/CD16 分化抗原异常 CD56 表达异常 CD33 表达缺失 非同步左移	存在任意1种以下异常 SSC 异常 CD11b 或 HLA-DR 表 达 异常 CD13 或 CD16 表达减弱 表达 CD56 CD33 或 CD14 表达缺失
2	存在 2~3 种上述异常或粒 系表达 CD34 或跨系表 达淋系抗原	存在 2~3 种上述异常或 单核系表达 CD34 或跨 系表达淋系抗原 (除外 CD4)

续表2

分值	粒系异常	单核异常
3	≥ 4 种上述异常或 ≥ 1 种 上述异常加上粒系表达 CD34 或跨系表达淋系 抗原	≥ 4 种上述异常或 ≥ 1 种 上述异常加上单核系 表达 CD34 或跨系表达 淋系抗原

注：额外分值：异常髓系原始细胞 <5% 或淋系 / 髓系比 >1.0 计 1 分；异常髓系原始细胞 5%~10% 计 2 分；异常髓系原始细胞 11%~20% 计 3 分；异常髓系原始细胞 21%~30% 计 4 分。

表3 国际预后积分系统

变量	分值				
	0	0.5	1	1.5	2.0
骨髓原始细胞 (%)	<5	5~10	—	11~20	20~30
染色体核型	良好	中间	不良	—	—
血细胞减少系数	0~1	2~3	—	—	—

注：预后良好核型即正常核型、-Y、5q-、20q-；预后不良型：≥ 3 种异常的复杂核型、7 号染色体核型异常；预后中间型：其他核型异常。

表4 修订国际预后积分系统

变量	分值						
	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0
染色体核型	极好	—	良好	—	中间	不良	极差
骨髓原始细胞 (%)	≤ 2	—	>2~<5	—	5~10	>10	—
血红蛋白 (g/dL)	≥ 10	—	8~<10	<8	—	—	—
血小板 (× 10 ⁹ /L)	≥ 100	50~100	<50	—	—	—	—
中性粒细胞 (× 10 ⁹ /L)	≥ 0.8	<0.8	—	—	—	—	—

注：染色体核型极好：-Y、del(11q)；良好：正常核型、del(5q)、del(12p)、del(20q)，包括 del(5q) 的 2 种异常；中间：del(7q)、+8、+19、i(17q) 及其他 1~2 种核型异常；差：-7、inv(3)/t(3q)/del(3q)、包括 -7/del(7q) 的 2 种核型异常和复杂核型 (3 种核型异常)；极差：>3 种染色体核型异常的复杂核型。

1.4 随访

生存情况随访方式主要为电话随访，随访终点为患者死亡或 2018 年 4 月 20 日。总体生存率定义为自诊断至死亡或末次随访日期的生存率。将转化为急性白血病定义为事件。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 进行数据处理。非正态分布计量资料采用中位数范围表示，多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法估算，其组间比较采用 Log-Rank 检验。变量相

关性分析采用 Spearman-Rank 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MFC 检测到的 MDS 异常免疫表型结果

42 例 MDS 患者中 9 例 (21%) 未发现免疫表型异常, 其中 RCC 8 例、RAEB 1 例。33 例 (79%) 均有至少一种免疫表型异常: 异常髓系原始细胞增多者共 20 例 (48%), 淋系 / 髓系比大于 1 者共 19 例 (45%), 淋系抗原在髓系细胞异常跨系表达者 14 例 (33%), CD13/CD16 分化抗原异常者 8 例 (19%), CD56 异常表达者 5 例 (12%), 粒系 SSC 减弱者 3 例 (7%), 有核红细胞 CD36 表达减弱者 3 例 (7%), 有核红细胞 CD71 表达减弱者 2 例 (5%), 粒系 CD33 表达缺失、粒系 CD11b 表达缺失、单核细胞表达 CD56、单核细胞 CD14 表达缺失者各 1 例 (2%)。其中 RCC 患者最常见的异常为淋系 / 髓系比大于 1, RAEB 和 RAEB-t 最多见的免疫表型异常则均为粒系跨系表达淋系抗原。见表 5。

表 5 MFC 检测到的异常免疫表型 [例 (%)]

异常免疫表型	RCC (n=27)	RAEB (n=10)	RAEB-t (n=5)	合计 (n=42)
异常髓系原始细胞 (%)				
<5	4(15)	2(20)	0(0)	6(14)
5~10	1(4)	5(50)	1(20)	7(17)
11~20	0(0)	3(30)	4(80)	7(17)
粒系抗原表达异常				
SSC 异常	1(4)	2(20)	0(0)	3(7)
CD13/CD16 分化抗原异常	4(15)	3(30)	1(20)	8(19)
CD56 表达异常	0(0)	2(20)	3(60)	5(12)
CD33 表达缺失	0(0)	0(0)	1(20)	1(2)
跨系表达淋系抗原	3(11)	6(60)	5(100)	14(33)
CD11b 表达缺失	0(0)	1(10)	0(0)	1(2)
淋系 / 髓系 >1	15(56)	2(20)	2(40)	19(45)
单核系抗原表达异常				
CD56 异常表达	0(0)	1(10)	0(0)	1(2)
CD14 表达缺失	1(4)	0(0)	0(0)	1(2)
红系抗原表达异常				
CD36 表达减弱	1(4)	2(20)	0(0)	3(7)
CD71 表达减弱或缺失	1(4)	1(10)	0(0)	2(5)

注: 1 个患者可有 >1 种的免疫表型异常。[RCC] 难治性贫血细胞减少症; [RAEB] 难治性贫血伴原始细胞增多; [RAEB-t] 转化中 RAEB。

2.2 FCSS 评分系统与预后的关系

FCSS 评分低危组、中危组、高危组分别 23 例、4 例、15 例, 中位随访 28 (5~47) 个月。3 例 (7%) 失访: 低危组 2 例、高危组 1 例。随访的 39 例患者中死亡 7 例 (1 例为低危组 RAEB, 2 例为中危组 RCC, 2 例为高危组的 RAEB-t, 1 例为高危组 RCC, 1 例为高危组 RAEB)。低危组随访的 21 例中 5 例 (4 例 RCC、1 例 RAEB) 因输血依赖行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT); 15 例 (14 例 RCC、1 例 RAEB) 患者口服雄激素、免疫抑制剂等药物治疗; 1 例 RAEB 患者转化为 AML, 保守治疗无效后死亡。中危组 4 例 RCC 患者中 1 例因输血依赖接受化疗, 后因脑出血死亡; 1 例进展为 AML 接受化疗, 后因重度感染死亡; 1 例因输血依赖接受 allo-HSCT; 1 例长期口服药物治疗。高危组随访的 14 例患者中 3 例 (2 例 RAEB-t、1 例 RAEB) 因进展为 AML 接受化疗, 其中 2 例 RAEB-t 患者死亡; 4 例 (3 例 RAEB-t、1 例 RCC) 因进展为 AML 行 allo-HSCT; 5 例 (4 例 RAEB、1 例 RCC) 因输血依赖行 allo-HSCT; 2 例 (RAEB、RCC 各 1 例) 接受口服药物治疗, 分别死于脑出血、消化道出血。FCSS 低危组、中危组、高危组总体生存时间分别为 36.0 (21.0~47.0) 月、25.5 (14.0~28.0) 月、22.5 (7.0~45.0) 月, 无事件生存时间分别为 36.0 (21.0~47.0) 月、24.5 (14.0~26.0) 月、10.5 (3.0~32.0) 月, 差异均有统计学意义 ($H=12.27$ 、 13.88 , $P<0.05$)。FCSS 低危组、中危组、高危组 3 个组的 2 年总体生存率以低危组最高, 中危组与高危组间的差异无统计学意义 ($\chi^2=7.36$, $P=0.813$); 3 个组的 2 年无事件生存率依次 95%、60%、46%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.72$, $P<0.05$)。见图 1、图 2。

2.3 FCSS 评分与儿童 MDS 分型的关系

27 例 RCC 患者的中位 FCSS 评分为 1.0 分, 10 例 RAEB 的中位 FCSS 评分为 5.0 分, 5 例 RAEB-t 的中位 FCSS 评分为 6.0 分。随着疾病的发展, 患者 FCSS 评分逐渐升高, FCSS 评分与儿童 MDS 进展呈正相关 ($r_s=0.674$, $P<0.05$)。见图 3。

2.4 FCSS 评分与 IPSS 预后评分的关系

IPSS 分组级别越高, 其 FCSS 值越高, IPSS 分组级别与 FCSS 预后积分具有高度相关性 ($r_s=0.604$, $P<0.05$), 见图 4。

2.5 FCSS 评分与 IPSS-R 预后评分的关系

IPSS-R 危险分组的级别升高, 其 FCSS 值亦逐渐升高, IPSS-R 分级与 FCSS 预后积分具有相关性 ($r_s=0.693$, $P<0.05$)。见图 5。

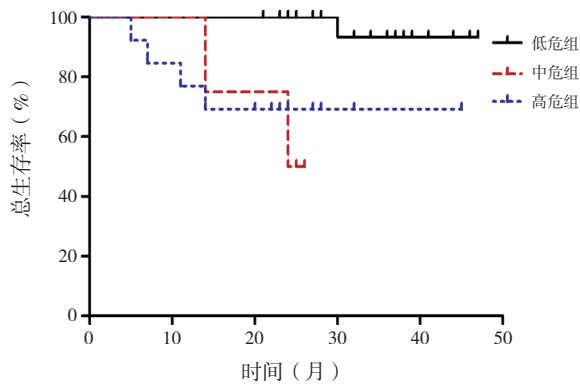


图1 根据 FCSS 评分的各危险组总体生存率的比较
[FCSS] 流式细胞术积分系统。

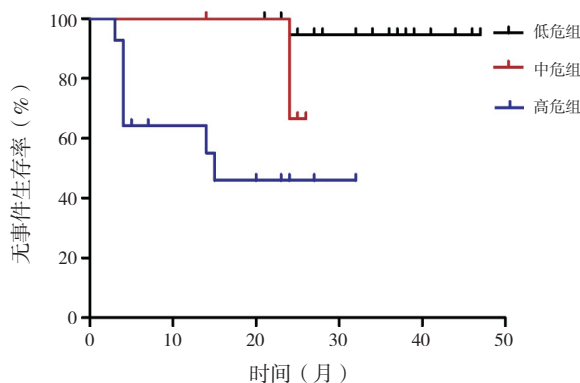


图2 根据 FCSS 评分的各危险组无事件生存率的比较
[FCSS] 流式细胞术积分系统。

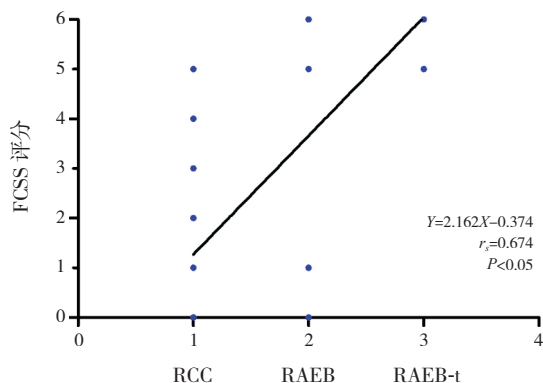


图3 FCSS 评分与儿童 MDS 分型之间的相关性
[FCSS] 流式细胞术积分系统; [RCC] 难治性血细胞减少症; [RAEB] 难治性贫血伴原始细胞增多; [RAEB-t] 转化中 RAEB。

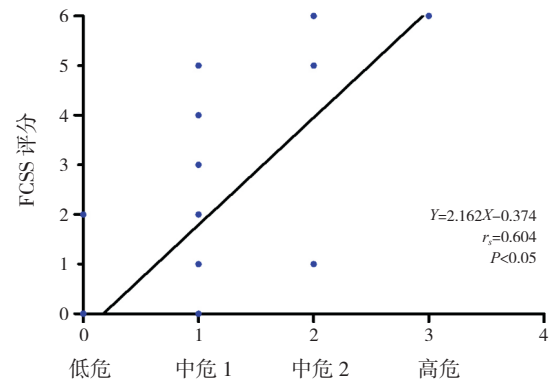


图4 FCSS 评分与 IPSS 预后分组之间的相关性
[FCSS] 流式细胞术积分系统; [IPSS] 国际预后积分系统。

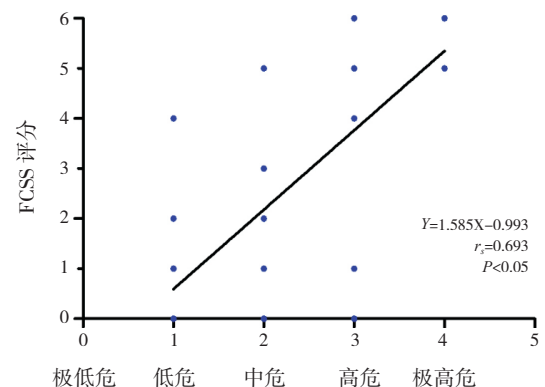


图5 FCSS 评分与 IPSS-R 预后分组之间的相关性
[FCSS] 流式细胞术积分系统; [IPSS-R] 修订国际预后积分系统。

3 讨论

目前对 MDS 患者幼稚细胞群的研究主要集中在免疫表型异常的 $CD34^+$ 髓系原始细胞, 包括 $CD38$ 表达强度减弱、异常表达晚期阶段抗原、跨系表达淋系抗原以及 $CD34^+$ 幼稚细胞比例增加^[6,9]。但不推荐用 MFC 对 MDS 的原始细胞进行计数^[5,10]。MDS 的髓系异常主要表现为粒细胞成熟障碍, 其流式细胞学的相应表现为粒系的 SSC 和前散射角 (forward scatter, FSC) 异常、 $CD45$ 表达强度改变以及早晚期分化抗原混杂表达。此外, 还包括淋系抗原的跨系列表达, 比如 $CD7$ 、 $CD19$ 、 $CD56$ ^[11]。本研究患儿的免疫表型异常与成人相似, 45% 的淋系 / 髓系比 >1 , 这可能与大多数儿童 MDS 患者尤其是 RCC 患儿的骨髓增生程度减低有关^[10]。本研究异常髓系原始细胞增多者共 20 例, 淋系抗原跨系表达者 14 例, $CD33$ 表达减弱者 1 例, 幼稚细胞群的特点与文献相符; 但未检测到 $CD38$ 表达

减弱,可能与样本量较小有关。MDS患者单核细胞免疫表型异常的发生率相对较低,本文42例患者仅检测到2例单核细胞异常:1例表达CD56,1例CD14表达缺失。需要注意的是细胞免疫表型异常并非MDS患者所特有,但MDS的免疫表型异常累及两个以上细胞群体,并出现跨系列和/或跨阶段表达。成熟细胞群的次要免疫表型异常对MDS诊断不具特异性^[12-13]。

国际联盟和ELN(European LeukemiaNet Working Group)MDS流式工作组提出红系的免疫表型异常包括以下四种:CD117⁺红系祖细胞比例增加、CD36、CD71抗原表达减低、CD71/CD235分化抗原表达规律异常^[11]。2013年提出的Red-score是评估红系免疫表型异常的重要参考,结合Ogata评分,其灵敏度和特异度为87.9%和88.9%^[14]。但国际联盟和ELNMDS流式工作组提出Ogata评分不适用于骨髓增生减低和/或儿童MDS^[11]。而RED-score采用骨髓细胞标本制备法,国内多采用溶解红细胞法。本研究采用MFC对42例MDS患者进行检测,有核红细胞CD36表达减弱者仅7%、CD71表达减弱者5%,而细胞形态学提示红系存在明确病态造血者占31%。因此采用MFC对红系免疫表型异常进行评定仍是难点。

有研究^[15]报道,以FCSS积分 ≥ 2 分作为MDS诊断标准时,敏感性为75%、特异性可达100%。但本研究42例儿童MDS中FCSS积分 ≥ 2 分者仅19例。因此FCSS在儿童MDS的诊断界值仍需进一步研究。

FCSS是基于细胞表面抗原的一种预后评分系统,本研究中根据FCSS评分各危险组的总体生存时间及无事件生存时间的差异均有统计学意义,IPSS-R、IPSS的分组级别与FCSS评分成正相关,提示三者MDS预后评估方面具有一致性。因此初步认为FCSS可以辅助评估儿童MDS患者的预后,但由于患者治疗方式不同、随访时间偏短等干扰,FCSS在儿童MDS预后评估中的应用仍需进一步观察。综上所述,免疫表型异常已被列为MDS的次要诊断标准,流式细胞检测术是判断免疫表型异常的重要辅助检查,可为儿童MDS的诊断和预后评估提供重要信息。

[参考文献]

- [1] 肖志坚.骨髓增生异常综合征的精确诊断[J].中华血液学杂志,2015,36(05):361-362.
- [2] Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children[J]. Br J Haematol, 2011, 154(2): 185-195.
- [3] Glaubach T, Robinson LJ, Corey SJ. Pediatric myelodysplastic syndromes, they do exist![J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36(1): 1-7.
- [4] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组,中华儿科杂志编辑委员会.儿童骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2015年版)[J].中华儿科杂志,2015,53(11):804-809.
- [6] Wells DA, Benesch M, Loken MR, et al. Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood, 2003, 102(1): 394-403.
- [7] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 1998, 91(3): 1100.
- [8] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2012, 120(12): 2454-2465.
- [9] Ogata K, Della Porta MG, Malcovati L, et al. Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: A prospective validation study[J]. Haematologica, 2009, 94(8): 1066-1074.
- [10] Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, et al. Childhood myelodysplastic syndrome[M]//Steven H, Elias C, Nancy LH. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. WHO Publications Center, 2008: 104-107.
- [11] Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for flow cytometry in MDS[J]. Leukemia, 2014, 28(9): 1793-1798.
- [12] Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms[J]. Blood, 2008, 111(8): 3941-3967.
- [13] Maynadié M, Picard F, Husson B, et al. Immunophenotypic clustering of myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2002, 100(7): 2349-2356.
- [14] Mathis S, Chapuis N, Debord C, et al. Flow cytometric detection of dyserythropoiesis: a sensitive and powerful diagnostic tool for myelodysplastic syndromes[J]. Leukemia, 2013, 27(10): 1981-1987.
- [15] Chu SC, Wang TF, Li CC, et al. Flow cytometric scoring system as a diagnostic and prognostic tool in myelodysplastic syndromes[J]. Leuk Res, 2011, 35(7): 868-873.

(本文编辑:俞燕)