

## 浆细胞肿瘤多参数流式细胞免疫表型分析

白志瑶 堵艳 吴迪 代文芳 杨韵佳 陶景莉

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第一人民医院检验中心

通信作者: 陶景莉, Email: lili3133@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.03.003

**【摘要】** 目的 研究浆细胞肿瘤(PCN)流式细胞免疫表型特征,为 PCN 的辅助诊断、治疗和预后判断提供参考。方法 选择 2014 年 5 月—2020 年 12 月于曲靖市第一人民医院确诊的 46 例 PCN 患者作为研究对象,其中多发性骨髓瘤(MM)40 例,原发性浆细胞白血病(PPCL)3 例,华氏巨球蛋白血症(WM)3 例。40 例 MM 包括免疫球蛋白 G(IgG)型 17 例,免疫球蛋白 A(IgA)型 9 例和轻链(LC)型 14 例;3 例 PPCL 包括 IgG 型 1 例和 LC 型 2 例;3 例 WM 均为免疫球蛋白 M(IgM)型。采集所有研究对象肝素抗凝骨髓标本 3 mL,采用流式细胞分析系统进行骨髓流式细胞免疫表型检测,分析 MM、PPCL、WM 患者的免疫表型特点。结果 46 例 PCN 患者均检出单克隆性浆细胞,检出率为 100.0%; $\kappa$  轻链限制性表达 23 例,占 50.0%; $\lambda$  限制性表达 23 例,占 50%。40 例 MM 患者中 38 例(95.0%)表达 CD38,29 例(72.5%)表达 CD138,23 例(57.5%)表达 CD56,2 例(5.0%)部分表达 CD56,4 例(10.0%)表达 CD27,3 例(7.5%)表达 CD19,2 例(5.0%)表达 CD117,表达 CD13、CD200、CD54、CD61 的患者各 1 例,各占 2.5%。3 例 PPCL 患者中,3 例(100.0%)表达 CD38,表达 CD138、CD56、CD19 的患者各 1 例,各占 33.3%,3 例均为  $\kappa$  轻链限制性表达。3 例 WM 患者中,3 例(100.0%)表达 CD38,2 例(66.7%)表达 CD19,表达 CD56、CD138 的患者各 1 例,各占 33.3%,3 例均不表达 CD5、CD10、CD20 及 CD22,2 例为  $\kappa$  轻链限制性表达,1 例为  $\lambda$  轻链限制性表达。结论 流式细胞术是诊断和鉴别 PCN 的有效方法,对患者骨髓细胞进行免疫表型分析有助于 PCN 的精准诊断及治疗监测。

**【关键词】** 浆细胞肿瘤; 多参数流式细胞术; 免疫表型

**基金项目:** 云南省曲靖市第一人民医院院级课题(2022YJKTY07)

### Multiparameter flow cytometry immunophenotype analysis of plasma cell neoplasms

Bai Zhiyao, Du Yan, Wu Di, Dai Wenfang, Yang Yunjia, Tao Jingli. Laboratory Center, Qujing No. 1 Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China

Corresponding author: Tao Jingli, Email: lili3133@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the immunophenotype of plasma cell tumors by flow cytometry, and to assist in the diagnosis of plasma cell malignant tumors, disease monitoring and prognosis judgment. **Methods** The 46 plasma cell neoplasm (PCN) patients in Qujing No. 1 Hospital from May 2014 to December 2020 were selected, including 40 cases of multiple myeloma (MM), 3 cases of primary plasma cell leukemia (PPCL) and 3 cases of Walter's macroglobulinemia (WM). There were 17 cases of immunoglobulin G (IgG) type, 9 cases of IgA type and 14 cases of light chain (LC) type. Among the 3 cases of PPCL, 1 case was IgG type, 2 cases were LC type. Three cases of WM were IgM type. The bone marrow sample (3 mL) was used to detect the immunophenotype of bone marrow by flow cytometry. The immunophenotype characteristics of MM, PPCL and WM were analyzed. **Results** Monoclonal plasma cells were detected in 46 patients (100.0%). The expression of  $\kappa$  light chain was restricted in 23 cases (50.0%) and  $\lambda$  restricted in 23 cases (50.0%). In 40 cases of MM, 38 cases (95.0%) expressed CD38, 29 cases (72.5%) expressed CD138, 23 cases (57.5%) expressed CD56, 2 cases (5.0%) partially expressed CD56, 4 cases (10.0%) expressed CD27, 3 cases (7.5%) expressed CD19, and 2 cases (5.0%) expressed CD117, one patient (2.5%) expressed CD13, CD200, CD54 and CD61 respectively. Among 3 cases of PPCL, 3 cases (100.0%) expressed CD38, one patient (33.3%) expressed CD138, CD56 and CD19, all 3 cases were  $\kappa$  light chain restricted expression. Three cases all expressed CD38 among 3 cases of WM, CD19 was expressed in 2 cases (66.7%), one patient (33.3%) expressed CD56 and CD138, CD5, CD10, CD20 and cCD22 were not expressed in 3 cases,  $\kappa$  light chain was restricted in 2 cases, and  $\lambda$  light chain was restricted in one case. **Conclusion** Flow cytometry is effective to identify plasma cell tumors. Immunophenotype analysis of bone marrow cells is helpful for accurate diagnosis and treatment monitoring of plasma cell tumors.

**【Key words】** Plasma cell neoplasm; Multiparameter flow cytometry; Immunophenotype

**Fund Program:** Project of Qujing No. 1 Hospital of Yunnan Province (2022YJKTY07)

浆细胞肿瘤(plasma cell neoplasm, PCN)由终末期 B 细胞(浆细胞或浆细胞样淋巴细胞)单克隆增殖导致,归巢于骨髓或骨髓外组织异常增殖并分泌同质性免疫球蛋白及片段(单克隆蛋白即 M 蛋白)。较常见的有浆细胞骨髓瘤(plasma cell myeloma, PCM),也包括累及淋巴细胞与浆细胞的重链型 PCN 和华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia, WM)及其他成熟 B 细胞肿瘤<sup>[1]</sup>。

在实际临床工作中,由于部分骨髓瘤细胞在形态上与正常浆细胞大致相同,很难区分,而且随着浆细胞的成熟, B 细胞系特异性抗原及表面免疫球蛋白丢失,使骨髓瘤细胞表面抗原呈异质性。流式细胞术具有速度快、精度高、准确性好等优点。根据浆细胞表面抗原分子表达的不同,可将其分为正常浆细胞和恶性浆细胞。因此,在 PCN 的临床诊断及科学研究中,对浆细胞表面抗原进行免疫表型分析具有广阔的应用前景,可作为 PCN 的辅助诊断、预后评估及微小残留监测标志物,其价值已被越来越多的学者所认同。本研究旨在总结并分析常见 PCN 的流式细胞免疫表型特征,为临床辅助诊断浆细胞恶性肿瘤、监测病情和判断预后提供参考,现将结果报告如下。

### 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 选择 2014 年 5 月—2020 年 12 月在本院确诊的 46 例 PCN 患者作为研究对象。40 例多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者中男性 23 例,女性 17 例;3 例原发性浆细胞白血病(primary plasma cell leukemia, PPCL)患者中男性 2 例,女性 1 例;3 例 WM 患者均为男性。所有确诊病例均符合国内诊断标准<sup>[2]</sup>。

**1.2 主要仪器** 贝克曼库尔特 Navios 流式细胞分析系统购自美国 Beckman 公司,生物安全柜购自美国 Thermo 公司,高速离心机购自德国 Sigma 公司。

**1.3 研究方法** 使用肝素抗凝管采集所有患者骨髓标本 3 mL,根据实验号编写管号。两个样本管中分别加入所需抗体及 100 μL 样本混匀,室温(20~25 ℃)避光染色 15~30 min。加入 2 mL FACS 溶解液溶解红细胞 15 min,振荡混匀,避光室温孵育至完全溶血。以 1 700 r/min 离心 5 min,弃上清混匀,加入 1% 小牛血清 2 mL 洗涤,1 700 r/min 离心 5 min,弃上清。2 号管加入打孔剂处理后,加入适量 Kappa-FITC 及 Lambda-PE 试剂孵育 30 min。加入 1% 多聚甲醛固定液 500 μL,等待上机检测。不立即检

测的样本可暂时避光保存,在 2 h 内完成检测。

**1.4 伦理学** 本研究经本院医学伦理委员会审批(审批号:2022YJKTY07),患者均签署知情同意书。

**1.5 统计学方法** 数据分析采用 Excel 软件。计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料以例(%)表示。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**流式细胞免疫分型结果** 40 例 MM 包括免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)型 17 例, IgA 型 9 例和轻链(light chain, LC)型 14 例。3 例 PPCL 包括 IgG 型 1 例和 LC 型 2 例。3 例 WM 均为 IgM 型。**2.1 MM 患者免疫分型结果** 40 例 MM 患者中表达 CD38 最多,为 38 例,其次为 CD138 表达 29 例。见表 1。

表 1 40 例 MM 患者流式细胞免疫分型结果

CD 分子类型	例数(例)	占比(%)	CD 分子类型	例数(例)	占比(%)
CD38	38	95.0	CD117	2	5.0
CD138	29	72.5	CD54	1	2.5
CD56	23	57.5	CD13	1	2.5
CD28	5	12.5	CD200	1	2.5
CD27	4	10.0	CD61	1	2.5
CD19	3	7.5	部分表达 CD56	2	5.0
细胞质 κ 限制表达	18	45.0	细胞质 λ 限制表达	22	55.0

注:MM 为多发性骨髓瘤

**2.2 PPCL 患者免疫分型结果** 3 例 PPCL 患者均表达 CD38,表达 CD138、CD56、CD19 各 1 例;3 例均为 κ 轻链限制性表达。见表 2。

表 2 3 例 PPCL 患者流式细胞免疫分型结果

CD 分子类型	例数(例)	占比(%)	CD 分子类型	例数(例)	占比(%)
CD38	3	100.0	CD19	1	33.3
CD138	1	33.3	CD56	1	33.3
细胞质 κ 限制表达	3	100.0	细胞质 λ 限制表达	0	0.0

注:PPCL 为原发性浆细胞白血病

**2.3 WM 患者免疫分型结果** 3 例 WM 患者均表达 CD38,2 例表达 CD19,表达 CD56、CD138 各 1 例;3 例均不表达 CD5、CD10、CD20 及 CD22,2 例为 κ 轻链限制性表达,1 例为 λ 轻链限制性表达。见表 3。

表 3 3 例 WM 患者流式细胞免疫分型结果

CD 分子类型	例数(例)	占比(%)	CD 分子类型	例数(例)	占比(%)
CD38	3	100.0	CD19	2	66.7
CD56	1	33.3	部分 CD138	1	33.3
细胞质 κ 限制表达	2	66.7	细胞质 λ 限制表达	1	33.3

注:WM 为华氏巨球蛋白血症

### 3 讨论

PCN 最常见的是 MM,骨髓中异常的浆细胞数量是其主要诊断标准和疗效判断指标之一,但 MM 不同于其他血液系统恶性肿瘤。分化良好的骨髓瘤细胞在形态上与成熟浆细胞相似,形态学计数有一定困难,且 MM 细胞呈灶性分布,易受穿刺部位、涂片水平和检验者经验等随机因素的影响,使得部分患者未能被及时诊断,错过了最佳的治疗时机,在临床实践中应该给予高度重视<sup>[3]</sup>。

目前,除浆细胞数量和形态可用于评判其克隆性外,免疫学表型是最常用的方法,浆细胞 CD38 和 CD138 阳性,CD19 阴性和(或) $\kappa/\lambda$  轻链限制性阳性为 PCN 的重要特征<sup>[1]</sup>。有研究表明,正常浆细胞为多克隆, $\kappa/\lambda$  轻链比值约为 1.5:1,肿瘤性浆细胞为轻链限制性表达,欧洲骨髓瘤组织将  $\kappa/\lambda$  轻链比值  $>8$ (存在  $\kappa$  轻链克隆)或  $<0.2$ (存在  $\lambda$  轻链克隆)作为出现单克隆异常浆细胞的标志<sup>[4]</sup>。通过增加获取的骨髓总细胞数可以检测出骨髓中  $>0.01\%$  的肿瘤浆细胞,直接评估骨髓肿瘤负荷。

本研究 PCN 患者中,CD38 和 CD138 是识别浆细胞的重要标志物。虽然 CD34<sup>+</sup> 造血祖细胞、自然杀伤细胞(nature killer cell, NK)、活化 T 细胞以及单核细胞均可表达 CD38,但正常浆细胞表面的 CD38 分子表达水平明显高于其他类型的细胞,异常浆细胞表面 CD38 表达往往减弱。CD138 分子为浆细胞分化抗原,出现于浆细胞祖细胞阶段,并随着浆细胞的分化成熟,其表达不断增强。正常骨髓中不表达 CD138,仅浆细胞表达 CD138,因此,CD138 是最具特异性的浆细胞标志物<sup>[5]</sup>。

CD45 是白细胞表面共同抗原,除血小板和红细胞以外,CD45 可在所有的造血细胞中表达。CD45 在正常的未成熟阶段的浆细胞中高表达,而在浆细胞的分化和发育中,CD45 表达逐渐下调<sup>[6]</sup>。

CD56 是介导造血细胞黏附的分子之一,属于免疫球蛋白超家族成员,同时也是 NK 细胞的表面抗原。CD56 一般不表达于正常成熟浆细胞表面,但可在神经外胚层来源的肿瘤细胞中检测到,并且 CD56 在 MM 细胞中表达率较高,因此,常用于检测异常浆细胞,与不良预后有关<sup>[7-8]</sup>。本研究 40 例 MM 患者中,23 例表达 CD56,2 例部分表达 CD56;3 例 PPCL 和 WM 患者中均有 1 例表达 CD56。

CD27 属于肿瘤坏死因子家族成员,是成熟 B 淋巴细胞向浆细胞转化的重要分子,表达于 B 细胞和大

部分外周 T 细胞。此外,CD27 在正常浆细胞和意义未明单克隆丙种球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)患者浆细胞表面均有表达,而在患者疾病进展期丢失,因此是临床判断 MGUS 转归的指标<sup>[9]</sup>。本研究 40 例 MM 中,4 例表达 CD27,3 例 PPCL 和 WM 均不表达 CD27。林阳等<sup>[10]</sup>的研究报道提出,PCN 患者骨髓中常出现正常和异常浆细胞同时存在的情况,当正常浆细胞占骨髓总浆细胞比值  $\geq 5\%$  时,有助于鉴别和诊断 MGUS 与 MM,并评估 MGUS 向 MM 转化的危险程度,同时识别良好型的 MM。此外,约半数 MM 细胞不表达 CD27,在疾病进展期和复发期更明显<sup>[11-12]</sup>。

CD28 是 T 细胞限制性抗原,在正常浆细胞中一般不表达,CD28 过表达时提示有疾病进展或复发情况发生<sup>[13]</sup>。本研究 40 例 MM 患者中,5 例表达 CD28,3 例 PPCL 和 WM 患者均不表达 CD28。CD19 是相对分子质量为 95 000 的糖蛋白,是 B 细胞群的重要表面分子,与 B 细胞活化及发育调节有关,有研究证实,CD19 在 MM 细胞中很少表达甚至不表达,本研究 40 例 MM 患者中 3 例表达 CD19;3 例 PPCL 患者中 1 例表达 CD19;3 例 WM 患者中 2 例表达 CD19。CD117 和 CD34 分子为干组细胞标志物,在浆细胞表面不表达,本研究 40 例 MM 患者中 2 例表达 CD117。CD200 是一种跨膜糖蛋白,与 CD200<sup>+</sup> 骨髓瘤患者比较,有 CD200<sup>-</sup> 的骨髓瘤患者无事件生存期更长<sup>[14]</sup>。

浆细胞白血病(plasma cell leukemia, PCL)是一种罕见的浆细胞疾病,具有高度侵袭性,其特征是常规治疗反应率低,预后不良,且骨髓检查可见浆细胞恶性增殖,并可累及外周血<sup>[15-16]</sup>。PCL 的发病率极低,目前多为个案或少数病例的报道。本研究 3 例 PPCL 患者均表达 CD38,且为胞内免疫球蛋白  $\kappa$  轻链限制性表达,1 例表达 CD138,1 例表达 CD56,1 例部分表达 CD19。林阳和万岁桂<sup>[10]</sup>报道 PCL 细胞表型 CD38、CD2、CD3、CD10、CD13、CD16、CD138、CD15 表达与 MM 相似,PPCL 的 CD28 表达率明显低于继发性 PCL,CD28 有助于鉴别 PPCL 与继发性 PCL。因 PCL 病例数较少,其免疫表型与 MM 的差异还有待进一步观察积累。

WM 为惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,约占非霍奇金淋巴瘤的 1%~2%,指伴有 IgM 分泌的淋巴浆细胞淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma, LPL),诊断时患者年龄为 63~75 岁,男女比例约为 2:1<sup>[17]</sup>。

本研究 3 例 WM 患者均表达 CD38, 2 例表达 CD19, 1 例表达 CD56, 1 例部分表达 CD138, 3 例均不表达 CD5、CD10、CD20、cCD22, 2 例为胞内免疫球蛋白  $\kappa$  轻链限制性表达, 1 例为  $\lambda$  轻链限制性表达。林阳和万岁桂<sup>[10]</sup>报道 LPL 的肿瘤细胞具有与浆细胞相同的分化特征, 单从形态上很难与 PCN 区分, 流式细胞免疫表型分析在 LPL 与肿瘤细胞的鉴别诊断中有一定作用。

对 PCN 流式细胞免疫表型进行分析时, 合理的设门是提高检测敏感性和可重复性的关键。现有文献报道多以 CD138/ 散射光和 CD38/ 散射光设门。此外, 值得关注的是, 采用 CD38/SSC 设门方法检测 CD38 表达相对较弱的 MM 细胞时易出现假阴性结果<sup>[10]</sup>。采用 CD38/CD138 设门方法虽可提高浆细胞检出率, 但因混有其他细胞的概率较高, 易影响浆细胞异常免疫表型分析, 而采用 CD38/CD45 设门方法虽可减少污染其他细胞的概率, 但同时也容易遗漏大多数 CD45<sup>+</sup> 的恶性浆细胞。因此, 采用 CD38、CD138、CD45 及散射光特性联合分析, 不但可提高异常浆细胞的检出率, 同时也可以保证不同操作者之间检测结果的一致性。目前认为 CD38<sup>++</sup>、CD138<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD56<sup>-</sup>、CD19<sup>-</sup>、CD56<sup>+</sup> 是鉴别良性与恶性浆细胞的主要免疫表型<sup>[18-21]</sup>。因此, 联合检测 CD19/CD56 与 CD20、CD117、CD27、CD28、CD33, 可提高恶性浆细胞的检出率。

综上所述, 运用流式细胞术, 对细胞进行免疫表型分析, 可同时具备操作简便速度快, 结果准确性和灵敏度高优点, 在 PCN 的诊断及鉴别、预后判断、微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 监测等方面具有极大的应用价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- 1 卢兴国, 叶向军, 徐根波, 等. 骨髓细胞与组织病理诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 645.
- 2 沈梯, 赵永强, 周道斌, 等. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 290-293.
- 3 鲁真真, 栾芳, 鞠瑛, 等. 免疫固定电泳在多发骨髓瘤辅助诊断中的应用价值 [J]. 临床输血与检验, 2014, 16 (2): 125-128. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2014.02.004.
- 4 白志瑶, 尹春琼, 包艳, 等. 高免疫球蛋白血症型多发性骨髓瘤与轻链型多发性骨髓瘤临床及实验室指标综合分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2020, 12 (2): 90-94. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.008..
- 5 朱杰, 赵成艳, 王敏, 等. 多发性骨髓瘤免疫表型及胞浆轻链检测的临床意义 [J]. 实用检验医师杂志, 2013, 5 (1): 47-50. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.01.014..

- 6 MEDINA F, SEGUNDO C, CAMPOS-CARO A, et al. The heterogeneity shown by human plasma cells from tonsil, blood, and bone marrow reveals graded stages of increasing maturity, but local profiles of adhesion molecule expression [J]. Blood, 2002, 99 (6): 2154-2161. DOI: 10.1182/blood.v99.6.2154.
- 7 LIN P, OWENS R, TRICOT G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma [J]. Am J Clin Pathol, 2004, 121 (4): 482-488. DOI: 10.1309/74R4-TB90-BUWH-27JX.
- 8 KRAJ M, SOKOLOWSKA U, KOPEC-SZLEZAK J, et al. Clinicopathological correlates of plasma cell CD56 (NCAM) expression in multiple myeloma [J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49 (2): 298-305. DOI: 10.1080/10428190701760532.
- 9 GUIKEMA J E, HOVENGA S, VELLENGA E, et al. CD27 is heterogeneously expressed in multiple myeloma: low CD27 expression in patients with high-risk disease [J]. Br J Haematol, 2003, 121 (1): 36-43. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04260.x.
- 10 林阳, 万岁桂. 流式细胞术免疫表型分析在多发骨髓瘤及其他浆细胞疾病诊断中的应用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20 (1): 60-62. DOI: 10.11748/hjmy.issn.1006-1703.2013.01.021.
- 11 MOREAU P, ROBILLARD N, JEGO G, et al. Lack of CD27 in myeloma delineates different presentation and outcome [J]. Br J Haematol, 2006, 132 (2): 168-170. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05849.x.
- 12 CAO W, GOOLSBY C L, NELSON B P, et al. Instability of immunophenotype in plasma cell myeloma [J]. Am J Clin Pathol, 2008, 129 (6): 926-933. DOI: 10.1309/8UVF7YQ1D4D4ETQV.
- 13 ROBILLAED N, JEGO G, PELLAT-DECEUNYNCK C, et al. CD28, a marker associated with tumoral expansion in multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res, 1998, 4 (6): 1521-1526.
- 14 MOREAUX J, HOSE D, REME T, et al. CD200 is a new prognostic factor in multiple myeloma [J]. Blood, 2006, 108 (13): 4194-4197. DOI: 10.1182/blood-2006-06-029355.
- 15 VALENTINI C G, BOZZOLI V, FIANCHI L, et al. Primary plasma cell leukemia followed by testicular plasmacytoma [J]. Int J Hematol, 2011, 93 (2): 224-227. DOI: 10.1007/s12185-010-0745-z.
- 16 PAGANO L, VALENTINI C G, De STEFANO V, et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients [J]. Ann Oncol, 2011, 22 (7): 1628-1635. DOI: 10.1093/annonc/mdq646.
- 17 GERTZ M A. Waldenstrom macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2015, 90 (4): 346-354. DOI: 10.1002/ajh.23922.
- 18 BATAILLE R, JEGO G, ROBILLARD N, et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy [J]. Haematologica, 2006, 91 (9): 1234-1240.
- 19 DAMGAARD T, KNUDSEN L M, DAHL I M, et al. Regulation of the CD56 promoter and its association with proliferation, anti-apoptosis and clinical factors in multiple myeloma [J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50 (2): 236-246. DOI: 10.1080/10428190802699332.
- 20 RAWSTRON A C, ORFAO A, BEKSAC M, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders [J]. Haematologica, 2008, 93 (3): 431-438. DOI: 10.3324/haematol.11080.
- 21 KOBAYASHI S, HYO R, AMITANI Y, et al. Four-color flow cytometric analysis of myeloma plasma cells [J]. Am J Clin Pathol, 2006, 126 (6): 908-915. DOI: 10.1309/vwaraag9dapq31y.

(收稿日期: 2022-06-16)

(本文编辑: 邵文)