

血液疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000598

荧光原位杂交联合染色体分析提高急性白血病的诊断率

牟 琴, 杨 静, 陈 希, 陈园园, 张大勇, 陈 茜, 邹 琳

(重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学中心、儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室、重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测联合染色体分析提高急性白血病(acute leukemia, AL)的临床诊断率。**方法:**无菌抽取 2011 年 1 月到 2012 年 12 月 410 例初诊为 AL 患儿的骨髓标本, 经细胞培养后, 采用 G 显带方法进行染色体分析, 其中 57 例患儿用 FISH 技术进行相应的基因检测。**结果:**在 410 例 AL 患儿中, 包括明确诊断为急性髓系白血病(acute myeloblastic leukemia, AML)132 例, 急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)251 例, 未明确诊断 27 例, 染色体异常检出率为 41%(168/410)。在 57 例 AL 患儿检测的染色体和 FISH 中, 染色体异常检出率为 52.6%(30/57); 而 FISH 检测异常率为 68.4%(39/57), 两种方法检测的一致性为 82.5%。**结论:**FISH 方法是检测白血病患者染色体异常的有效技术, 可提高染色体异常检出率, 明显优于单纯 G 显带染色体分析法, 联合应用 FISH 及染色体分析对急性白血病的诊断结果更加准确、可靠, 更适合于临床诊断、疗效判定。

【关键词】白血病; G 显带; 荧光原位杂交; 染色体异常**【中图分类号】**R446**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-04-08

Improving the diagnosis of acute leukemia by applying FISH combined with G-banding chromosome analysis

Mou Qin, Yang Jing, Chen Xi, Chen Yuanyuan, Zhang Dayong, Chen Qian, Zou Lin

(Center for Clinical Molecular Medicine, the Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders)

【Abstract】Objective: To investigate the diagnosis of acute leukemia by applying FISH combined with G-banding chromosome analysis. **Methods:** Bone marrow specimens were collected from 410 children with acute leukemia(AL) from 2011 January to 2012 December. The cells were cultured and chromosome analysis was made by using G-banding method. Among them, 57 AL cases were simultaneously examined by FISH with their corresponding alteration genes. **Results:** The chromosomal abnormal rate was 41%(168/410) in 410 AL cases. Among the 57 AL cases simultaneously examined with FISH and chromosome analysis, the chromosome abnormal rate of G-banding method was 52.6%(30/57). However, the abnormal rate of FISH was 68.4%(39/57). The consistency of G-banding chromosome analysis and FISH was 82.5%. **Conclusion:** FISH is superior to G-banding chromosome analysis when analyzing chromosome aberration in acute leukemia. Applying FISH combined with G-banding could improve the accurate and reliable results for clinical diagnosis of acute leukemia.

【key words】leukemia; G-banding; fluorescence in situ hybridization; chromosome abnormalities

白血病是一类造血干细胞异常的克隆性恶性疾病, 克隆的白血病细胞失去进一步分化成熟的能力而停滞在细胞发育的不同阶段。白血病约占肿瘤总发病率的 3%, 是儿童和青少年中最常见的一种恶

性肿瘤。白血病的实验室诊断依赖于形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学等多种手段共同完成。荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术近年来发展迅速, 具有不受中期分裂像质量、可准确分析间期细胞、敏感可靠与定位的特点, 对疾病诊断具有重要作用, 但在我国白血病的临床诊断中应用不够广泛。本研究综合分析了白血病临床实验室诊断中同时采用 FISH 及染色体分析

作者介绍:牟 琴, Email: mqzfz@aliyun.com,

研究方向: 白血病肿瘤及遗传。

通信作者:邹 琳, Email: zoulin_74@aliyun.com。**优先出版:** <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150403.0933.019.html>

(2015-04-03)

检测白血病细胞的异常,为白血病的实验室准确诊断提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例

收集 2011 年 1 月至 2012 年 12 月重庆医科大学附属儿童医院 410 例住院初诊为急性白血病(acute leukemia,AL)患儿骨髓标本,其中急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)251 例,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)132 例,未分类急性白血病 27 例,大部分患儿以头昏、贫血、乏力为主要临床表现入院。其中 57 例急性白血病患儿同时进行染色体和 FISH 检测,其中男性患儿 35 例,女性患儿 22 例,年龄 1 岁~16 岁(平均 8.4 岁)。

1.2 细胞遗传学检测

收集所有患儿骨髓标本。细胞经 24~48 h 培养后收获,按实验室常规制备染色体标本和 G 显带。核型分析根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN,2009)》加以描述。

1.3 FISH 检测

1.3.1 探针 购自 Vysis 公司。t(15;17)/t(8;21)/t(9;22)融合基因探针均为双色双融合型探针,11 号探针为双色分离探针,8 号染色体为着丝粒单色探针。

1.3.2 杂交 培养的骨髓细胞滴片,60℃过夜老化,加探针混合物 8 μl(探针 0.5 μl 及缓冲液 7.5 μl)于杂交区域,盖片,封胶,杂交仪 72℃解链 2 min 后取出,置于湿盒中 37℃杂交 18~24 h 后,依次放入 72℃ 0.4×柠檬酸钠(sodium saline citrat,SSC)中 2 min,2×SSC/0.1%乙基苯基聚乙二醇中 1 min 漂洗,避光风干,加 DAPI 复染,盖片计数。

1.3.3 荧光显微镜观察 用 Olympus BX51 荧光显微镜在三色滤光片的激发下观察间期细胞的荧光杂交信号。每例观察 500 个间期细胞,计算阳性细胞的百分比。对于融合基因来说,正常细胞可见 2 红 2 绿彼此分离的 4 个杂交信号(2R2G),阳性细胞可见 1 红 1 绿分离的 2 个信号和 2 个黄色融合典型信号(RG2F)或非典型融合的信号。对于 11 号染色体 MLL 基因来说,正常细胞可见 2 个黄色融合信号(2F),阳性细胞可见 1 红 1 绿及 1 个黄色融合信号(RGF)。对于 8 号染色体,正常细胞可见 2 个红色信号(2R),阳性细胞可见 3 个红色信号(3R)。

2 结果

2.1 410 例 AL 患儿染色体分析结果

男性患儿 227 例,女性患儿 183 例,男女比例 1.2:1,其中 ALL 患儿男女比例为 1.2:1(137/114),AML 患儿男女比例 1.2:1(72/60),AL 异常率为 41%(168/410),其中 ALL 异常率为 37.1%(93/251),结构异常 40 例(43.0%),数目异常 31 例(33.3%),两者兼有 22 例(23.7%),复合核型占 24 例(9.6%)。在 ALL 患儿中以 L1 和 L2 为主;AML 异常率为 55.3%(73/132),结构异常 55 例(75.3%),数目异常 12 例(16.5%),两者

兼有 6 例(8.2%),复合核型占 3 例(2.3%)在 AML 患儿中以 M2,M3 和 M5 为主,染色体检出率及核型分布见(表 1、表 2)。

表 1 AL 患儿染色体检出率

Tab.1 Chromosome abnormal rate of acute leukemia

染色体	总例数 (n)	异常例数 (%)	失败例数 (%)	未完成例 数+(%)	复合核型 例数(%)
AL	410	168(41.0)	33(8.1)	111(27.1)	27(6.6)
ALL	251	93(37.1)	30(12.0)	84(33.5)	24(9.6)
ALL-L1	96	28(29.1)	14(14.6)	39(40.6)	
ALL-L2	125	49(39.2)	12(9.6)	39(31.2)	
ALL-L3	10	6(60)	1(10)	2(20)	
不明确	20	10(50)	3(15)	4(20)	
AML	132	73(55.3)	2(1.5)	21(15.9)	3(2.3)
AML-M1	4		1(25)	1(25)	
AML-M2	38	23(82.1)	1(2.6)	7(18.4)	
AML-M3	25	15(60)		5(20)	
AML-M4	6	5(83.3)			
AML-M5	29	15(51.7)		5(17.2)	
AML-M6	5	3(60)			
AML-M7	9	4(44.4)		1(11.1)	
不明确	16	8(50)		2(12.5)	

注: + 为正常核型,但是分析的分裂像 < 20 个分裂像

表 2 AL 患儿染色体分布

Tab.2 Chromosome distribution in children with acute leukemia

核型	AML(n, %)	ALL(n, %)
正常	57(43.2)	128(51.0)
低超二倍体(47~50)	7(5.3)	
高超二倍体(>50)	2(1.5)	26(10.4)
假二倍体	1(0.8)	2(0.8)
-7/7q	1(0.8)	1(0.4)
+8	1(0.8)	2(0.8)
+21	1(0.8)	2(0.8)
t(8;21)	18(13.6)	
t(9;22)		15(6.0)
t(15;17)	12(9.1)	
t(1;19)		2(0.8)
t(11;14)		2(0.8)
t(4;11)		7(2.8)
t(8;14)		3(1.2)
其他	30(22.7)	31(12.4)

2.2 57 例染色体分析和 FISH 检测结果

57 例 AL 患儿中,AML20 例,ALL37 例,依据临床资料进行相对应基因的 FISH 检测,t(9;22)-BCR/ABL 基因 32 例:染色体分析异常 15 例,FISH 检测异常 22 例;t(15;17)-PML/RARa 基因 12 例:染色体分析异常 5 例,FISH 检测异常 6 例;t(8;21)-ETO/AML1 基因 6 例:染色体分析异常 5 例,FISH 检测异常 6 例;MLL 基因 4 例:染色体分析异常 2 例,FISH 检测异常 2 例;而对于 CEP8 基因来说,染色体均未发现 8 号染色体三倍体,而 FISH 检测却发现 3 例(表 3、表 4)。

表 3 57 例 AL 患儿染色体和 FISH 检测结果

Tab.3 Results of 57 acute leukemia cases with both in chromosome G-banding and FISH analysis

病例	性别	年龄 (岁)	染色体核型	分型	FISH (%)
1	女	11	46,XX,t(15;17)(q22;q11.2)[4]	M5	P-84.8
2	男	10.8	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[20]	M5	E-94
3	男	10	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[20]	M5	E-95.8
4	女	7	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[20]	M5	E-82.8
5	男	8	48,XY,der(15)t(15;17)(q22;q11.2),-17,+21,+mar,+mar[19]/46,XY[1]	M3	P-93.6
6	男	1	46,XY[9]	M2	M-0
7	男	10	46,XY[49]	L2	B-0
8	男	13	46,XY[49]	L3	C-75.6
9	女	1	63,XXX,-1,-9,-10,-13,-15,-20[3]/46,XX[8]	M2	C-61.6
10	男	10	46,XY[49]	M5	C-7.4
11	女	9	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[11]/46,XX[9]	L2	B-68.8
12	女	8	46,XX[20]	L2	B-69 ^a
13	男	2	46,XY[20]	L2	B-63.4 ^b
14	女	6	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[4]	L2	B-97.2
15	女	7	46,XX[20]	L2	B-0
16	男	3	46,XY,t(1;9;22)(p36.3;q34;q11.2),t(8;15)(q22;q15)[19]/46,XY[1]	L2	B-96.8 ^c
17	男	3	46,XY[20]	L1	B-0
18	男	4	46,XY,t(8;14)(q24.1;q32),add(11)(q22)[5]/46,XY[2]	L2	M-86.4
19	女	13	45,XX,der(9)t(9;18)(p22;q11.2),-18,t(9;22)(q32;q11.2),der(22)t(9;22)[2]	L1	B-65
20	男	11	46,XY,der(19)t(13;19)(q13;p13)[20]	M2	P-0
21	男	1	46,XY,t(4;11)(q21;q23)[4]/46,XY[4]	L1	M-76.2
22	男	10	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[20]	L2	B-96
23	男	6	46,XY[49]	L1	B-49.2
24	男	6	47,XY,t(9;22)(q32;q11.2),+der(22)t(9;22)[11]/46,XY[9]	L2	B-10
25	男	14	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[13]/53, idem,+4,+6,+8,+12,+15,+22,+der(22)t(9;22)[7]	L1	B-74
26	男	14	46,XY,t(10;17)(p15;q21)[10]/46,XY[10]	M2	P-0
27	男	5	46,XY[8]	L2	B-88.6 ^d
28	女	7	46,XX[20]	L2	B-0
29	男	13	46,XY,del(15)(q25),der(17)t(15;17)(q22;q11.2),del(18)(q22),add(20)(q12)[5]	M2	P-92.4 ^c
30	男	5	46,XY[1]	M5	P-0
31	男	10	46,XY[16]	L1	B-0
32	男	5	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[20]	L2	B-99.8
33	男	13	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[18]/46,XY[2]	M2	E-95.8
34	女	8	46,XX[20]	L2	M-0
35	女	14	46,XX,t(15;17)(q22;q11.2)[20]	M3	P-83.8
36	男	8	46,XY[18]	M3	P-0
37	女	10	46,XX[20]	M3	P-0
38	女	12	52-57,XX,+X,+X,+2,+4,+5,+6,t(9;22)(q34;q11.2),+10,+20,+21,+21,+der(22)t(9;22)[cp7]/46,XY[13]	L1	B-93.4 ^d
39	男	9	46,XY[20]	M5	E-3.8
40	女	4	46,XX[20]	L1	B-0
41	男	5	46,XY[20]	M3	P-0
42	女	14	46,XX[20]	L1	B-7
43	男	8	46,XY[1]	L2	B-0
44	男	8	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[20]	M5	E-89.6
45	男	13	45,XY,der(9)t(9;22)(q34;q11.2),der(14)t(14;22)(q10;q11.2),der(15)t(9;15)(q34;q10),-22[20]	L1	B-98.6 ^b
46	男	13	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[20]	L2	B-98.4
47	男	16	46,XY[20]	M3	P-10.2
48	男	5	46,XY,t(15;17)(q22;q11.2)[17]/46,XY[3]	M3	P-13
49	女	9	46,XX[20]	L2	B-0
50	女	13	46,XX[20]	L1	B-45.6
51	女	3	45,XX,der(4)t(1;4)(q25;p16),der(7)t(7;9)(q21;q12),-9,t(9;22)(q34;q11.2)[4]/46,XX[15]	L2	B-71.4
52	女	15	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[20]	L2	B-96
53	男	10	46,XY[23]	L2	B-7.8
54	女	4	46,XX,del(9)(p13),t(9;22)(q34;q11.2)[3]/46,XX[17]	L2	B-10
55	男	10	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[20]	L2	B-33
56	女	4	46,XX[20]	L2	B-0
57	女	7	46,XX[20]	L2	B-0

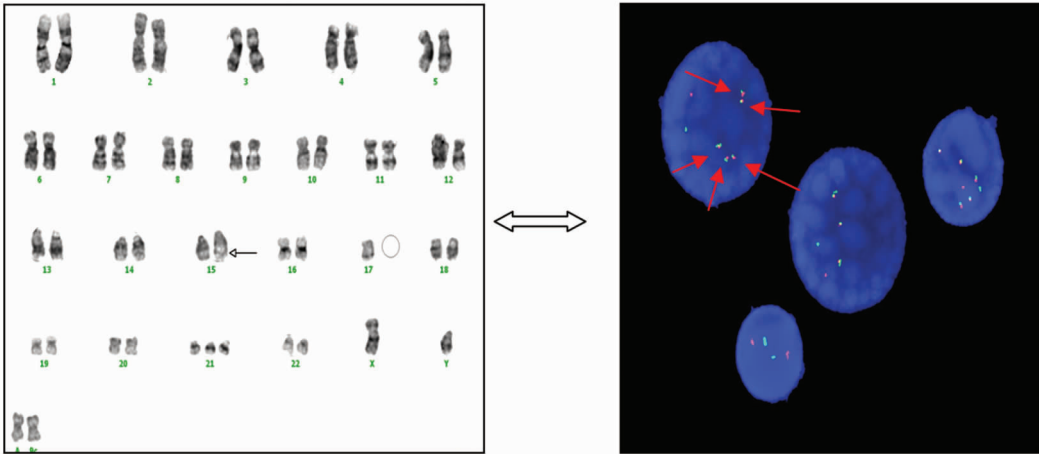
注:P:PML/RARa;B:BCR/ABL;E:ETO/AML1;C:CEP8;M:MLL;a 为缺失 ABL 基因(1R2G),b-d 是存在融合信号,但都是非典型的融合,分别是(2R2G1F)/(2R1G2F)/(1R1G3F)

表 4 57 例 AL 患儿细胞染色体和 FISH 异常率

Tab.4 Abnormal rate of 57 acute leukemia cases with both chromosome G-banding and FISH analysis

所涉基因/染色体	例数 (n)	染色体异常率 (n/%)	FISH异常率 (n/%)	一致性* (n/%)
BCR/ABL-t(9;22)	32	15 (46.9)	22 (68.8)	25 (78.1)
PML/RARa-t(15;17)	12	5 (41.7)	6 (50)	9 (75.0)
ETO/AML1-t(8;21)	6	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)
MLL-(11q23)	4	2 (50)	2 (50)	4 (100)
CEP/8-(+8)	3	0	3 (100)	0
其他		3 ⁺		
合计	57	30 (52.6)	39 (68.4)	47 (82.5)

注:3⁺ 为染色体检测为异常,但是并不涉及上述几个基因,但在 FISH 检测中,3 例中有 2 例检测了 PML/RARa 基因(均为阴性),1 例检测了 CEP8(为阳性),FISH 结果已计算在相应基因里面。一致性* 为某基因染色体和 FISH 检测结果相符合(包括正常和异常)



染色体核型:46,XY,der(15)t(15;17)(922;911.2),-17,+21,+mar[19]/46,XY[1],箭头表示染色体易位的部位;FISH 核型:nuc ish(PML×6),(RARa×6),(PML con RARa×5)[450/500]/(PML×4),(RARa×4),(PML con RARa×3)[18/500]/(PML×2),(RARa×2)[32/500],箭头表示 PML,RARa 基因易位而产生的融合基因

图 1 1 例白血患儿染色体及 FISH(PML/RARa)结果

Fig.1 Results of one acute leukemia case with both chromosome G-banding and FISH analysis

2.3 57 例 AL 患儿染色体和 FISH 异常率

57 例 AL 患儿中,染色体检测的异常率为 52.6%,而 FISH 检测的异常率为 68.4%,FISH 检测的异常率明显高于染色体检测,而在检测所涉及的基因中,2 种方法检测的一致性达到 82.5%(表 4)。在检测的异常病例中,染色体检测不能确定或怀疑的异常染色体则可以通过 FISH 检测进行确定;经典的 FISH 易位是产生 2 个融合信号,而图中有 5 个融合信号,结合染色体分析可见,缺失 1 条 17 号,多 2 条 mar,而 mar 则是由 2 个融合信号组成见图 1)。

3 讨论

白血病的诊断主要依靠骨髓细胞学检查,大多数患儿需要住院确诊,因此住院患儿资料一定程度上反映该地区白血病情况。重庆医科大学附属儿童医院作为西南地区最大的一所儿童专科医院,医院

血液中心有 120 张床位,年收初诊白血病患者 250 例左右,收治了重庆大部分及周边地区白血病患者,且本研究 410 例资料和重庆儿童白血病年增长速度 19.6%相符^[1],因此提高白血病的诊断率尤为重要。

以 G 显带为主的染色体核型分析是作为急性白血病临床诊断及预后一种必要的检测方法。但是由于培养细胞分裂像缺乏或显带质量低,难以识别等原因,使得染色体的制备成功率不高(ALL 白血病细胞易于凋亡,因而染色体制备成功率相对低,只有 70%~75%^[2],本组资料显示 ALL 制备成功率 88%,明显低于 AML 制备成功率 98.5%)。在制备成功的 377 例标本中,111 例(29.4%)未达到分析标准(正常核型未计数 20 个分裂像)。整个 AL 中,染色体培养失败率为 8.1%,其中在 ALL 中失败率则高达 12%。本组资料显示染色体分析的异常率为 41%,

这也与细胞培养,显带技术,分辨能力有关。但核型分析不受探针的限制,能对全部染色体上的异常进行检测,仍是细胞遗传学分析的首选技术。

细胞遗传学染色体核型分析只能检测到 10~12 Mb 大小的异常,FISH 能分析 20~50 kb 的变化^[3],从本组资料中可以看出,通过 FISH 检测,可以将细胞遗传学的检出率从 52.6%提高到 68.4%,与文献^[4]报道相符。FISH 技术不受培养细胞中期分裂像质量、数量的影响,通过原位杂交技术可准确分析间期细胞,计数数百个细胞阳性率,对已知有某种异常,尤其是小克隆异常的检测,FISH 方法分析更敏感可靠,使细胞遗传学异常的检出率提高,弥补染色体核型分析的不足。在本研究 2 例病例中,G 显带染色体分析计数 50 个中期分裂像只发现 1 个中期分裂像存在 8 号染色体三倍,但没有形成克隆,染色体分析结果为正常,但 FISH 检测为 8 号染色体三倍体,中期分裂像和间期细胞异常克隆检出率差异的原因不甚清楚,可能原因是,其一染色体分析受到培养细胞中期细胞数影响,所计数的细胞数远远小于 FISH 的计数;其二是异常细胞在体外具有增殖优势,细胞周期时间较正常二倍体细胞短,细胞间期和中期的不同步,造成其中期分裂像为正常 8 号染色体^[5]。

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)具有相对特异的形态学特征及特异的细胞分子遗传特征,细胞分子遗传学特征为染色体检查可见特异的 t(15;17)改变,分子水平上可通过 FISH 或 PCR 的方法检测出与 t(15;17)相关的 PML/RARα 融合基因。在 4 例 PML/RARα 研究中,FISH 检测全为阳性,而细胞遗传分析有 3 例阳性及 1 例阴性,造成 1 例漏诊。染色体分析缺乏 t(15;17)可能有以下因素:其一为残留的正常骨髓细胞掩盖 t(15;17)异常细胞的存在;其二是隐形易位(包括插入易位和复杂易位)和其它 APL 相关易位的存在,这时靠常规的 G 显带技术处理后,在显微镜下进行染色体分析难以识别,但是 FISH 可以在分子水平检测出隐形易位^[6]。特别是由于一些其它因素,在 G 显带技术处理后,染色体分析难以识别,FISH 则能进行鉴别(图 1)。FISH 方法是用已知探针检测靶基因,而对白血病患者不确定的异常难以检出,文中失败的 33 例未能进行相应 FISH 检测也是基于此,但是有文献报道对无法判断的患儿(无分裂像和核型正常)加用 FISH 补充检测对白血病诊断、治疗与预后有重要意义^[7]。

在 16 例费城(Ph)染色体检测中,有 4 例染色

体和 FISH 的结果不吻合,均为染色体阴性而 FISH 阳性,这可能与 Ph 存在假阳性有关。在 FISH 阳性病例中,4 例为非典型异常。1 例是 9 号染色体 ABL 基因缺失,另 3 个非典型是:1 个是在典型异常中 1 个黄色融合信号分离,可能由多个染色体易位引起;1 个在典型异常上再多出 1 个 ABL 基因;1 个在典型异常上多个黄色融合信号。结果显示 FISH 检测敏感性更高,结果更直观。染色体分析中,除 Ph 染色体阳性外,有些还出现附加染色体异常,对于随访,预后判断,指导治疗都具有一定的临床价值。正常人可出现带有 BCR/ABL 融合信号的细胞可能是 BCR 及 ABL 基因在空间上靠近或重叠引起,而并非融合基因产生,所以结合两者对诊断具有重要意义^[8-9]。FISH 可发现一些常规染色体显带难以检测的微小染色体,弥补染色体分析的不足^[10]。

染色体分析可发现未知异常,继发改变,如本实验中存在有 ETO/AML1 融合基因的同时还有 Y 染色体缺失,有无继发改变对临床也是有意义的,因此需结合染色体分析^[11]。而且单以 FISH 检测为手段,会因基因在空间上靠近或重叠引起融合信号,而并非融合基因产生,所以结合两者对诊断具有重要意义^[8-9]。

FISH 的 MLL 基因检测,只能检测出 11 号染色体 MLL 基因是否有重排,但是具体和哪一个染色体发生易位或其它异常并不能显示出来,但是染色体分析基本可以分析出染色体之间的异常。

总之,FISH 拓展染色体分析的检测范围,但 FISH 也只有在染色体分析提供的线索指引下选用相应的探针进行检测。因此,联合应用 FISH 技术与染色体分析,2 种方法互为补充,用于白血病的细胞遗传学与分子诊断,可提高异常检出率,使结果更加准确与可靠,为其临床诊断和疗效判定提供实验室基础。

参 考 文 献

- [1] 朱美君,徐酉华,胡燕妮.重庆地区 2000~2009 年儿童白血病流行病学回顾性分析[J].重庆医科大学学报,2010,35(11):1742-1745.
- [2] Mr6zek K,Harper DP,Aplan PD.Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia[J].Hematol Oncol Clin NorthAm,2009,23(5):991-1010.
- [3] Urban Novak,Elisabeth Oppliger Leibundgut,Jorg Hager,et al.A high-resolution allelotype of B-cell chronic lymphocytic leukemia(B-CLL)[J].Blood,2002,100(5):1787-1794.
- [4] McGrattan P,Campbell SL,Cuthbert R,et al.Integration of conventional Cytogenetics,comparative genomic hybridization and inter-