

髓过氧化物酶在淋巴造血系统疾病表达的最新研究进展

张梦娜¹, 李文生² (1. 西安医学院, 西安 710021; 2. 陕西省人民医院病理科, 西安 710068)

摘要: 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 是一种血红素蛋白, 存在于髓系细胞 (主要是中性粒细胞和单核细胞) 的嗜天青颗粒中, 是髓系细胞的特异性标志, 在宿主防御感染中起重要作用。近年来研究发现, MPO 不仅表达于急性髓系白血病, 还可表达于淋巴造血系统中其他疾病, 例如慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征、髓系肉瘤、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、组织细胞坏死性淋巴结炎等。该文主要阐述 MPO 在淋巴造血系统疾病中的表达, 探讨其在疾病诊断和鉴别诊断中的意义。

关键词: 髓过氧化物酶; 淋巴造血疾病; 急性髓系白血病; 组织细胞坏死性淋巴结炎

中图分类号: R446.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 02-195-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.039

Recent Research Progress of Myeloperoxidase Expression in Lymphatic Hematopoietic Diseases

ZHANG Meng-na¹, LI Wen-sheng² (1. Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China;

2. Department of Pathology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Myeloperoxidase (MPO) is a hemeprotein that exists in the azurophilic granules of myeloid cells (mainly neutrophils and monocytes). It is a specific marker of myeloid cells and plays an important role in host defense against infection. Recent studies have found that MPO is not only expressed in acute myeloid leukemia, but also in other diseases of the lymphatic hematopoietic system, such as chronic myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, myeloid sarcoma, acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma, histiocytic necrotizing lymphadenitis, etc. This article mainly expounds the expression of MPO in lymphatic hematopoietic diseases, and discusses its significance in disease diagnosis and differential diagnosis.

Keywords: myeloperoxidase; lymphatic hematopoietic diseases; acute myeloid leukemia; histiocytic necrotizing lymphadenitis

髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO), 一种存在于粒细胞初级颗粒中的血红素蛋白, 早期曾是诊断急性白血病的一个非常重要的标志。后经研究发现 MPO 不仅表达于急性髓系白血病, 还可表达于淋巴造血系统中其他疾病, 例如慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征、髓系肉瘤、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、血管内淋巴瘤、组织细胞坏死性淋巴结炎等。本文对于 MPO 在淋巴造血系统疾病中的表达进行综述, 并对其表达机制进行探讨, 不仅有助于临床相关疾病的正确诊断及鉴别诊断, 而且, 对于了解 MPO 与淋巴造血系统疾病发生、发展及相关疾病疗效观察和预后具有重要意义。

1 MPO 概述

MPO 基因位于 17 号染色体的长臂上, 位于 q23 区域, 大小约为 14 kb, 由 11 个内含子和 12 个外显子组成, 长约 14 638bp^[1]。MPO 是两个轻链和两个重链的四聚体, 它首先表达的是一条前体蛋白, 经过翻译后加工, 切割成 α 和 β 两种亚基, 再聚

合为成熟的 MPO 分子, 加上糖链, 最后形成有功能的 MPO^[2]。

在正常造血中, MPO 只存在于骨髓细胞中, 它的检测表明骨髓分化, 但其缺乏并不能排除髓系分化, 因为早期原粒细胞和单核细胞可能缺乏髓过氧化物酶^[3]。正常骨髓细胞中 MPO 基因的表达与骨髓细胞的成熟密切相关。在骨髓细胞的分化过程中, MPO mRNA 在早幼粒细胞阶段积累峰值, 在骨髓成熟的后期逐渐下降。当细胞分化为粒细胞时, MPO mRNA 消失, 而 MPO 蛋白仍可检测, 反映了该蛋白的长半衰期。MPO 基因的多态性影响其基因的转录和表达, 对机体的疾病易感性有一定的影响。MPO 主要功能是利用过氧化氢和氯离子产生次氯酸盐, 并形成具有氧化能力的自由基, 构成 MPO-H₂O₂- 卤素系统, 在吞噬细胞内杀灭微生物^[4]。

2 MPO 在造血系统疾病的表达

2.1 急性髓系白血病 急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是髓系造血干细胞恶性疾病, 以骨髓与外周血中原始和幼稚髓系细胞异常增

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2019SF-089); 陕西省人民医院领军人才项目 (2021LJ-12)。

作者简介: 张梦娜 (1991-), 女, 在读硕士, 研究方向: 肿瘤病理, E-mail: 18391044910@163.com。

通讯作者: 李文生 (1968-), 男, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肿瘤病理及淋巴瘤病理研究, E-mail: liwensheng263@sohu.com。

生为主要特征。MPO 是法美英 (FAB) 分型和 WHO 分型中诊断 AML 的重要标志。研究发现 MPO 基因表达与 FAB 分型密切相关, M3 细胞的 MPO 基因表达水平最高, 其次是 M2 和 M4 细胞, M1 与 M5 细胞相对较低^[5]。一些研究表明, 粒细胞集落刺激因子可诱导 MPO 基因表达, 而干扰素- γ (interferon γ , INF- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 抑制其表达^[6]。急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 高水平的 MPO 活性与 t(15; 17) 染色体易位或重排有关^[7]。不同亚型 AML 表达 MPO 总体阳性率为 58%~96%^[5,8]。

近期研究发现 MPO 的表达高低与 AML 相关基因有一定的关系。一项在 60 例初诊正常核型 AML 患者中的研究发现 CEBPA 双位点突变与 MPO 高表达相关^[9]; KAMIJO 等^[10]对 164 例初诊 AML 患者进行 51 种基因的靶向测序发现 MPO 高表达组更易发生 KIT 基因及 CEBPA 基因双位点突变, 而 DNMT3A, TP53 基因突变更常见于 MPO 低表达组。董晓燕等^[11]在 233 例初诊 AML 患者中发现 MPO 低表达与 RNA 剪接复合物相关基因 (SF3B1/SRSF2/U2AF1) 及 RUNX1 基因突变相关。在临床疗效方面, 多项研究显示 MPO 的表达高低影响患者的缓解率和预后, MPO 高表达患者的缓解率和预后明显高于低表达组^[10-11]。

2.2 慢性粒细胞白血病 慢性粒细胞白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 是一种造血干细胞克隆增生性疾病。有学者认为 MPO 阳性率与粒细胞成熟有关, 也有研究发现与 CML 中的早幼粒细胞嗜天青颗粒结构异常有关, 促使 MPO 缺陷中性粒细胞数量增加, 导致 MPO 阳性率下降。曹旭东等^[12]对 60 例 CML 患者血细胞化学染色, 结果显示幼稚粒细胞平均 MPO 活性明显低于成熟粒细胞, 提示随着粒细胞的成熟 MPO 表达增高。ANAND 等^[13]对 161 例 CML 患者的外周血原粒细胞进行了 MPO 细胞化学研究, 并与 30 例 AML(M2) 进行了比较, 其中 147 例 (91.3%) MPO 呈阴性, 与 MPO 在 AML(M2) 病例中强阳性相比, MPO 染色阳性颗粒数量少, 染色强度弱, 无论从强度还是从比例来看, CML 病例的阳性率普遍较低, 说明 MPO 阴性或弱阳性是 CML 所有阶段原粒细胞的固有特性。我们推测 MPO 在 CML 中的表达可能与疾病的进展有密切关系。

2.3 急性淋巴细胞白血病及淋巴母细胞淋巴瘤 急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种起源于 B 系或 T 系淋巴祖细胞的肿瘤性疾病, 与淋巴母细胞淋巴瘤 (lymphoblastic

lymphoma, LBL) 是一种病的两种不同表现形式。MPO 阳性的 ALL 或 LBL 较少见, 一些文献报道, 在 mRNA 水平和蛋白质水平上, 均发现了 MPO 在 ALL 细胞中的微量表达。MPO 在 ALL 细胞中表达可解释为混合表型的急性白血病, 同时具有淋巴母细胞和髓系分化。STEINER 等^[14]研究发现 390 例 ALL 患者中有 5 例 (1.3%) 淋巴母细胞化学染色显示 MPO 阳性。而另一项研究显示, MPO 在儿童 ALL 患者中有较高的表达, 在 148 例患儿中, 32 例 (22%) 为 MPO 阳性^[15]。如果 MPO 表达是这些病例中唯一的髓样特征, 则应谨慎诊断急性混合表型白血病。针对 MPO 阳性典型 ALL 患者的回顾性研究表明, MPO 阳性 ALL 与 MPO 阴性 ALL 相比, 复发风险增加, 无事件生存率降低^[16]。LBL 表达 MPO 可能是由于存在髓系分化, 张景航等^[17]检测了 61 例确诊为 LBL 病例中 MPO 的表达情况, 8 例 (13.11%) 有不同程度的表达, 其中 T 细胞型 4 例、B 细胞型 4 例。SUGGS 等^[18]对 21 例确诊的 T-LBL 进行了髓系标记物分析, 1 例 (4.8%) MPO 阳性, 在 71 例 B-LBL 中, 2 例 (2.9%) MPO 阳性。综上所述, MPO 表达并不是 AML 的绝对谱系特异性标志, 这为 AML 与少数 ALL (或 LBL) MPO 表达阳性病例的鉴别诊断提供了难度。

2.4 骨髓增生异常综合征 骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组以骨髓无效造血、成熟障碍、外周血细胞减少及形态功能异常为特征的克隆性疾病。MPO 缺陷在 MDS 患者中很常见。DUNPHY 等^[19]对 50 例 MDS 患者骨髓切片进行免疫组织化学染色, 有 12 例 MPO 阳性。BOGDANOVIC 等^[20]从患有治疗相关骨髓增生异常综合征患者骨髓中建立了新细胞系 (PC-MDS 细胞), 经免疫细胞化学染色后, 发现 16% 的 PC-MDS 细胞 MPO 阳性染色。总之, MPO 在 MDS 患者中表达率较低, 可能与 MDS 克隆异常有关, 还需进一步研究证实。

2.5 髓系肉瘤 髓系肉瘤 (myeloid sarcoma, MS) 由成熟程度不同的髓样细胞组成, 发生在除骨髓或外周血以外的其他部位。MPO 是髓系细胞最特异的标志, 在髓系肉瘤中高表达, 常用于鉴别诊断 MS 与淋巴瘤。MPO 的高表达使这些肿瘤呈绿色, 因此它们的别名为“绿色瘤”。然而, “肉瘤”是最常用的术语, 因为约 30% 的肿瘤 MPO 染色阴性, 这种情况可以用细胞分化或成熟的丧失来解释^[21]。KAWAMOTO 等^[22]对 131 例 MS 免疫组化标记发现 MPO 表达阳性率为 63.2%; 董振坤等^[23]对 96 例 MS 免疫组织化学染色发现 87.5% 表达 MPO, 这与 MAGDY 等^[24]报道的 MPO 在

66%~96%的MS中表达相符。

2.6 其他造血疾病 MPO在其他造血疾病中的表达多为个案报道。HASHII等^[25]报道了1例MPO阳性髓系/NK前体细胞急性白血病患者,杜汉芳等^[26]研究发现自身免疫性溶血性贫血患者抗MPO抗体阳性数量显著增加。

3 MPO在淋巴组织疾病的表达

3.1 组织细胞坏死性淋巴结炎 MPO几乎都是在恶性淋巴造血系统肿瘤病变中表达,在淋巴造血系统良性病变中极少报道,目前为止得以证实的就是在组织细胞坏死性淋巴结炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis, HNL)中表达。HNL是一种以组织细胞增生为主的淋巴结良性自限性疾病,又称为Kikuchi病。MPO是诊断HNL具有特征性的标记物。宋红杰等^[27]在39例HNL中研究发现MPO的阳性率为82.1%,MPO在早期病变及坏死明显的区域表达比较弱。多项研究发现^[28],在HNL中CD68阳性的组织细胞胞质中可见到MPO弥漫中至强阳性表达,这表明HNL中增生的组织细胞可同时表达CD68和MPO。另外,MPO阳性组织细胞在非特异性反应性淋巴结炎或肉芽肿性淋巴结炎中都没有发现。也有报道称表达CD123的浆样树突状细胞亦表达MPO^[29]。MPO在HNL中的表达可能与HNL损伤中核碎片的存在有关^[30]。

3.2 其他淋巴组织疾病 MPO在其他淋巴组织疾病中的表达多为个案报道。TIAN等^[31]报道了1例MPO阳性原发性骨NK/T细胞淋巴瘤患者。有研究发现在血管内淋巴瘤患者血清中存在高水平MPO-ANCA^[32]。

4 小结

MPO作为髓系细胞的特异性标志,不仅表达于急性髓系白血病,还可表达于淋巴造血系统中其他疾病,例如慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征、髓系肉瘤、急性淋巴细胞白血病等肿瘤性疾病,同时还在淋巴组织非肿瘤性疾病Kikuchi病中表达。MPO在基因水平和蛋白水平参与了淋巴造血系统疾病的发生、发展过程,其分子机制复杂,目前尚不十分明确,随着研究技术与研究方法的不断进步,相信在未来的研究中关于MPO在淋巴造血系统疾病中的表达机制会进一步阐明,对疾病的诊断与鉴别诊断具有重要的意义。

参考文献:

- [1] ABDO A I, RAYNER B S, VAN REYK D M, et al. Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase oxidants induces endothelial dysfunction[J]. Redox Biol, 2017, 13: 623-632.
- [2] GARAI D, RÍOS-GONZÁLEZ B B, FURTMÜLLER P G, et al. Mechanisms of myeloperoxidase catalyzed

oxidation of H₂S by H₂O₂ or O₂ to produce potent protein Cys-polysulfide-inducing species[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 113: 551-563.

- [3] ABDU A G, SSLEIT I, BAKRY O A, et al. Leukemia cutis from CD56 positive, myeloperoxidase negative acute myeloid leukemia[J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2013, 21(3): 189-192.
- [4] 时小淋, 王晓丰, 刘鹏, 等. 中性粒细胞杀菌机理的最新研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 161-164.
SHI Xiaolin, WANG Xiaofeng, LIU Peng, et al. Recent research progress on germicidal mechanism of neutrophils[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 161-164.
- [5] 尚磊, 陈雪晶, 李元媛, 等. 502例急性髓系白血病患者髓过氧化物酶的表达及其在分型诊断中的意义[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(11): 906-911.
SHANG Lei, CHEN Xuejing, LI Yuanyuan, et al. Expression of cMPO in 502 cases of acute myeloid leukemia (AML) and its diagnosis significance in AML subtypes [J]. Chinese Journal of Hematology, 2015, 36(11): 906-911.
- [6] ITONAGA H, IMANISHI D, WONG Y F, et al. Expression of myeloperoxidase in acute myeloid leukemia blasts mirrors the distinct DNA methylation pattern involving the downregulation of DNA methyltransferase DNMT3B[J]. Leukemia, 2014, 28(7): 1459-1466.
- [7] BRAS A E, OSMANI Z, DE HAAS V, et al. Standardised immunophenotypic analysis of myeloperoxidase in acute leukemia[J]. Br J Haematol, 2021, 193(5): 922-927.
- [8] 韩秀蕊, 杨娣娣, 王九菊, 等. 136例急性白血病免疫表型特点及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(4): 91-93.
HAN Xiurui, YANG Didi, WANG Jiuju, et al. Immunophenotype characteristics and clinical significance of 136 patients with acute leukemia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(4): 91-93.
- [9] TOMINAGA-SATO S, TSUSHIMA H, ANDO K, et al. Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts[J]. Int J Hematol, 2011, 94(1): 81-89.
- [10] KAMIJO R, ITONAGA H, KIHARA R, et al. Distinct gene alterations with a high percentage of myeloperoxidase-positive leukemic blasts in de novo acute myeloid leukemia[J]. Leuk Res, 2018, 65: 34-41.
- [11] 董晓燕, 李玉龙, 姜丽, 等. 髓过氧化物酶表达与急性髓系白血病基因突变和预后的相关性研究[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(1): 40-45.
DONG Xiaoyan, LI Yulong, JIANG Li, et al. Correlation between myeloperoxidase expression and gene alterations and prognosis in acute myeloid leukemia [J]. Chinese Journal of Hematology, 2019, 40(1): 40-45.

- [12] 曹旭东,孙续国,宋敬敬,等.微流控芯片单细胞分析慢性粒细胞白血病患者粒细胞表达髓过氧化物酶[J].天津医科大学学报,2014,20(2):157-158.
CAO Xudong,SUN Xuguo,SONG Jingjing, et al.Analysis of myeloperoxidase expression in granulocytes of patients with chronic myelogenous leukemia by single cell microfluidic chip[J]. Journal of Tianjin Medical University, 2014,20(2):157-158.
- [13] ANAND M, GHARA N, KUMAR R, et al. Myeloperoxidase cytochemical negativity: an unexpected but intrinsic property of blasts of all phases of chronic myeloid leukemia[J].Ann Hematol,2005,84(12):767-770.
- [14] STEINER M, ATTARBASCHI A, DWORZAK M, et al.Cytochemically myeloperoxidase positive childhood acute leukemia with lymphoblastic morphology treated as lymphoblastic leukemia[J].J Pediatr Hematol Oncol,2010,32(1):e4-e7.
- [15] MCGINNIS E, YANG D, AU N, et al.Clinical and laboratory features associated with myeloperoxidase expression in pediatric B-lymphoblastic leukemia[J]. Cytometry B Clin Cytom,2020,100(4):446-453.
- [16] 陈枫煜,裴强,王启,等.以骨髓增殖性肿瘤为首发表现的T淋巴母细胞淋巴瘤合并急性髓系白血病1例并文献复习[J].重庆医学,2020,49(14):2373-2376,2379.
CHEN Fengyu,PEI Qiang,WANG Qi,et al. Myeloproliferative neoplasm as the first manifestation in T-lymphoblastic lymphoma with progression to acute myelocytic leukemia: a case report and literature review [J].Chongqing Medicine, 2020,49(14):2373-2376,2379.
- [17] 张景航,高子芬,颜野,等.淋巴母细胞淋巴瘤105例临床病理学特点[J].白血病·淋巴瘤,2012,21(11):650-653.
ZHANG Jinghang, GAO Zifen, YAN Ye, et al. Clinicopathological study of 105 lymphoblastic lymphoma cases[J]. Journal of Leukemia and Lymphoma,2012,21(11):650-653.
- [18] SUGGS J L, CRUSE J M, LEWIS R E.Aberrant myeloid marker expression in precursor B-cell and T-cell leukemias[J].Exp Mol Pathol,2007,83(3):471-473.
- [19] DUNPHY C H, OMALLEY D P, PERKINS S L,et al.Analysis of immunohistochemical markers in bone marrow sections to evaluate for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias[J].Appl Immunohistochem Mol Morphol,2007,15(2):154-159.
- [20] BOGDANOVIC G, JAKIMIV D, STOJILJKOVIC B, et al.The cell growth, morphology and immunocytochemistry of novel cell line established from a bone marrow of the patient with therapy-related myelodysplastic syndrome, entitled PC-MDS[J].Med Oncol(Northwood, London, England), 2007, 24(4):419-424.
- [21] SHAHIN O A, RAVANDI F. Myeloid sarcoma[J].Curr Opin Hematol,2020,27(2):88-94.
- [22] KAWAMOTO K, MIYOSHI H, YOSHIDA N, et al.Clinicopathological, cytogenetic, and prognostic analysis of 131 myeloid sarcoma patients[J]. Am J Surg Pathol,2016,40(11):1473-1483.
- [23] 董振坤.97例髓系肉瘤临床特征及预后因素分析[D].郑州:郑州大学,2019.
DONG Zhenkun. Clinical characteristics and prognostic factors analysis of myeloid sarcoma: a report of 97 cases[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019.
- [24] MAGDY M, ABDEL K N, ELDESSOUKI I, et al. Myeloid Sarcoma[J].Oncol Res Treat, 2019, 42(4):224-229.
- [25] HASHII Y, OKUDA T, OHTA H, et al.Pediatric myeloid/NK cell precursor lymphoma/leukemia expressing T/NK immunophenotype markers[J].Int J Hematol,2010,91(3):525-529.
- [26] 杜汉芳,许海军,赵颖.抗MPO、抗GBM、抗PR3、抗Ku抗体诊断自身免疫性溶血性贫血的分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(1):66-70.
DU Hanfang,XU Haijun,ZHAO Ying. Analysis of the clinical value of anti MPO, anti GBM, anti PR3 and anti Ku antibody in autoimmune hemolytic anemia[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019, 40(1):66-70.
- [27] 宋红杰,马捷.组织细胞坏死性淋巴结炎的研究进展[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(5):569-571.
SONG Hongjie,MA Jie.Progress histiocytic necrotizing lymphadenitis[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015,31(5):569-571.
- [28] 柳倩.探讨组织细胞坏死性淋巴结炎的临床病理特点和免疫表型[J].中国冶金工业医学杂志,2020,37(1):118-119.
LIU Qian.To investigate the clinicopathologic ceatures and immunophenotypes of histiocytic necrotizing lymphadenitis[J].Chinese Medical Journal of Metallurgical Industry,2020, 37(1):118-119.
- [29] SUKSWAI N, JUNG H R, AMR S S, et al. Immunopathology of Kikuchi-Fujimoto disease: A reappraisal using novel immunohistochemistry markers[J]. Histopathology,2020,77(2):262-274.
- [30] 杜华,师永红,师迎旭.组织细胞坏死性淋巴结炎84例的临床病理和免疫表型特点[J].中华病理学杂志,2016,45(2):86-90.
DU Hua, SHI Yonghong, SHI Yingxu.Clinicopathologic characteristics and immunophenotypes of histiocytic necrotizing lymphadenitis:an analysis of 84 cases[J]. Chinese Journal of Pathology,2016,45(2):86-90.
- [31] TIAN Chen, WANG Yafei, ZHU Lei, et al.Primary bone natural Killer/T cell lymphoma, nasal type without EBV infection: a case report[J].Int J Clin Exp Pathol,2015,8(11):14836-14839.
- [32] SUGIYAMA A, KOBAYASHI M, DAIZO A, et al.Diffuse cerebral vasoconstriction in a intravascular lymphoma patient with a high serum MPO-ANCA level[J]. Intern Med, 2017, 56(13):1715-1718.

收稿日期:2021-12-01

修回日期:2022-02-18