

# 惰性 B 细胞淋巴瘤诊断与鉴别 诊断中国专家共识(2025 年版) 专家解读

童向民 王世兵 张隽瑜

**【摘要】** 惰性 B 细胞淋巴瘤(iBCL)是一类成熟 B 细胞克隆性增殖性疾病,通常进展缓慢,但具有向侵袭性淋巴瘤转化的潜力。随着世界卫生组织第五版分类标准的发布,iBCL 的定义和分类方式发生了变化,并在此基础上形成了《惰性 B 细胞淋巴瘤诊断与鉴别诊断中国专家共识(2025 年版)》。本文依据该共识从临床特征、形态学特征、免疫表型、遗传学分析及治疗策略等方面,详细解析 iBCL 各亚型的诊断要点与鉴别诊断方法,以期促进该领域诊疗水平的提升。

**【关键词】** 惰性 B 细胞淋巴瘤;诊断要点;鉴别诊断



童向民,教授、主任医师,博士生导师。西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院党委书记,国家百千万人才,国家突出贡献中青年专家,享受国务院特殊津贴,浙江省万人计划科技创新领军人才,浙江省高层次卫生创新人才,浙江省 151 第一层次人才。

担任浙江省医师协会副会长,浙江省中西医结合学会血液学分会副主任委员,浙江省医学会精准医学分会候任主任委员等。国家新药重大专项首席科学家,主持国家自然科学基金资助项目 4 项、省部级重大重点项目 10 项。作为第一和通信作者发表 SCI 收录论文 122 篇。作为第一完成人获得浙江省科技进步奖二等奖 2 项。全国医学院校十二五规划教材《临床血液学检验》主编,《血液-肿瘤器官系统》教材编委。担任国家自然科学基金、国家重点研发计划项目以及省部级项目和人才评审专家。

惰性 B 细胞淋巴瘤(indolent B cell lymphomas, iBCL)是一组以 B 细胞为基础的克隆性增殖性疾病<sup>[1]</sup>,常见的疾病类型包括慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphoblastic leukaemia, CLL)、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)等<sup>[2]</sup>。iBCL 的诊断和鉴别诊断一直是临床工作中的难点。随着世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2022 年第五版造血与淋巴组织肿瘤分类的发布<sup>[3]</sup>,iBCL 的定义和分类方式经历了显著的变革。为了使 iBCL 的诊断方法更加符合中国的临床需求,2025 中国专家共识也进行了更新,即《惰性 B 细胞淋巴瘤诊断与鉴别诊断中国专家共识(2025 年版)》。本文从临床特征、形态学特征、免疫表型、遗传学分析及治疗策略等方面,详细解析 iBCL 各亚型的诊断要点与鉴别诊断方法,以期促进该领域诊疗水平的提升。

## 1 iBCL 的定义与分类

2022 年 WHO 第五版造血与淋巴组织肿瘤分类将 iBCL 定义为由成熟 B 细胞克隆增殖所引起的淋巴增殖性疾病<sup>[3]</sup>,疾病过程通常进展缓慢,但随着时间推移,部分患者可能出现转化为侵袭性淋巴瘤的风险。iBCL 的亚型按其细胞形态学特征、免疫表型以及遗传学特征进行区分,具体类型包括单克隆 B 淋巴细胞增多症(monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL)<sup>[4]</sup>、CLL/小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)<sup>[5]</sup>、MCL<sup>[6]</sup>、边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)、毛细胞白血病

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2025.47.24.2025-1933

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82470182)

作者单位:310006 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院血液科(童向民),医学检验科(王世兵);丽水市中心医院血液科(张隽瑜)

通信作者:童向民,E-mail:tongxiangmin@163.com

(hairy cell leukemia, HCL)、伴显著核仁的脾 B 细胞淋巴瘤/白血病(splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli, SBLPN)、脾弥漫性红髓小 B 细胞淋巴瘤(spleen-diffuse red pulp small B-cell lymphoma, SDRPL)、FL<sup>[7]</sup>、淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症、冷凝集素病以及免疫球蛋白 M 型意义未明的单克隆丙种球蛋白血症,其中, HCL、脾边缘区淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma, SMZL)、SBLPN、SDRPL 又统称为脾脏 B 细胞淋巴瘤/白血病<sup>[9]</sup>。此外,还包括部分 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病-不能分类型<sup>[2]</sup>。

## 2 iBCL 临床特征与形态学特征

iBCL 的临床特征通常较为隐匿,许多患者在初期无明显症状,随着疾病的进展,患者可能出现淋巴结肿大、脾肿大、外周血淋巴细胞增多等表现<sup>[2]</sup>。

2.1 发病年龄 iBCL 主要发生于中老年人群,尤其是 60 岁以上的患者。尽管少数年轻患者也可患病,但总体上 iBCL 的发病年龄较高。

2.2 疾病进程 iBCL 通常表现为惰性病程,患者初期往往未表现出明显的临床症状。尽管大多数患者能够在治疗后获得一定的缓解,但治愈的概率低。

2.3 转化为侵袭性淋巴瘤的风险 尽管 iBCL 进展缓慢,但该疾病具有向侵袭性淋巴瘤转化的可能性,特别是向弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)转化。在这种转化过程中,患者可能新出现全身性症状、淋巴结迅速增大等表现。

2.4 形态学特征 iBCL 通常由成熟小至中等大小的淋巴细胞组成,部分患者可能出现伴有核仁的淋巴细胞。细胞形态的改变通常是初步诊断和鉴别诊断的关键。

## 3 各主要 iBCL 亚型的诊断要点

iBCL 的不同亚型在临床上具有不同的表现,尽管它们都属于成熟 B 细胞克隆性增殖性疾病,但诊断标准和特点各有不同。

3.1 CLL/SLL CLL/SLL 是最常见的 iBCL 类型,通常表现为外周血、骨髓、脾脏或淋巴结的淋巴细胞聚集<sup>[8]</sup>,临床可结合细胞形态、免疫表型、遗传学特性和细胞计数等特性进行诊断。(1)细胞形态:CLL/SLL 患者外周血涂片中常见成熟小淋巴细胞,伴有核仁的幼稚淋巴细胞比例 <15%,若 >15% 则可诊断为幼稚淋巴细胞进展型 CLL。(2)免疫表型:CLL/SLL 细胞通常表现为 CD19 阳性,CD5 和 CD23 共表达,CD200 高表达,受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 表达阳性,但 CD20 和表面免疫球蛋白

(surface immunoglobulin, slg)弱表达,FMC7(一种 B 细胞淋巴细胞标志物)、CD22 和 CD79b 常阴性或弱表达,不表达细胞周期蛋白 D1(cyclinD1)与 CD10;通常表达淋巴增强因子-1(lymphoid enhancer factor-1, LEF1)。流式细胞术的免疫标志积分系统可以帮助进一步确认 CLL/SLL 细胞免疫表型<sup>[9]</sup>。(3)遗传学特征:免疫球蛋白重链可变区(immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV)基因突变状态、染色体异常及 TP53 基因异常是 CLL 诊断时需要评估的关键遗传学特征<sup>[10-11]</sup>。基于 IGHV 基因突变状态可将患者分为 IGHV 突变型和 IGHV 未突变型,前者通常表现为疾病进展缓慢,预后较佳。染色体核型分析或荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)可检测到常见染色体异常,包括 13 号染色体长臂 14 区缺失、11 号染色体长臂 22 区共济失调毛细血管扩张突变(ataxia telangiectasia mutated, ATM)基因缺失、12 号染色体三体、17 号染色体短臂 TP53 基因缺失等。除上述染色体异常外,CLL 的重现性基因突变主要包括 Notch 同源物 1(Notch homolog 1, NOTCH1)、髓样分化主要响应基因 88、TP53、ATM、剪接因子 3b 亚基 1、F 框和 WD-40 域蛋白 7、端粒保护 1 同源物、染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 2、核糖体蛋白 S15、IKAROS 家族锌指蛋白 3、锌指蛋白 292、锌指 MYM 型蛋白 3、AT 丰富结合域 1A 和非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 11,具有染色体复杂核型异常、17 号染色体短臂缺失和(或)TP53 基因突变的患者预后最差,而 11 号染色体长臂缺失是另一个预后不良标志<sup>[12]</sup>。(4)细胞计数:2022 年版 WHO 分型规定,CLL 诊断标准之一为外周血单克隆 B 淋巴细胞  $\geq 5 \times 10^9/L$ ,如果没有髓外病变,单克隆 B 淋巴细胞  $< 5 \times 10^9/L$  时即使存在血细胞减少或疾病相关症状也不诊断为 CLL。2018 年国际 CLL 工作组则明确规定,外周血单克隆 B 淋巴细胞  $< 5 \times 10^9/L$ ,如存在 CLL 细胞浸润骨髓所致的血细胞减少时诊断为 CLL<sup>[13]</sup>。国内大多数专家也认为这种情况在排除其他原因导致的血细胞减少后,其临床意义及治疗同 CLL,因此应诊断为 CLL<sup>[8]</sup>。

3.2 MBL MBL 指外周血单克隆 B 淋巴细胞低水平,并排除 CLL/SLL 与其他 iBCL<sup>[14]</sup>。该类患者免疫分型检测示 B 细胞克隆性异常,外周血 B 淋巴细胞  $< 5 \times 10^9/L$ ,无肝、脾、淋巴结肿大(所有淋巴结最大径  $< 1.5 \text{ cm}$ )、无贫血及血小板减少、无 iBCL 的其他临床症状。大多数 MBL 为 CLL 表型,但也存在其他表型。CLL 表型的 MBL 依据外周血克隆性 B 淋巴细胞计数分为低计数型 MBL ( $< 0.5 \times 10^9/L$ )和高计数型 MBL ( $\geq 0.5 \times 10^9/L$ )<sup>[8]</sup>。诊断非 CLL 表型的 MBL 需要充分排除其他 iBCL 侵犯外周血可能。

**3.3 MCL** MCL 是一种具有较差预后的 iBCL 类型<sup>[15]</sup>, 通常需结合免疫表型和遗传学特征进行诊断。(1) 免疫表型: 同时表达 CD5 和 cyclinD1、CD10、CD23 (50% 弱阳性)<sup>[16]</sup>, B 细胞淋巴瘤 (B-cell lymphoma, Bcl)-6 常阴性; CD20、CD79b 和 slg 表达较 CLL 强, 且 CD23 阴性、CD200 阴性、FMC7 阳性, 并因此与 CLL 相鉴别。免疫组织化学染色示 SOX11 (位于人类 2 号染色体的转录因子基因) 阳性。(2) 遗传学特征: t(11;14)(q13;q32) 易位是 MCL 的特征性遗传改变<sup>[17]</sup>, FISH 检测可帮助确诊。基因突变包括 ATM (突变率 >40%)、TP53 (突变率 >25%)、NSD2 (一种组蛋白甲基转移酶基因)、KMT2 (一种组蛋白甲基转移酶基因) A/C/D、鞘氨醇-1-磷酸受体 1、半胱天冬酶募集结构域 11、SMARCA4 (19 号染色体上编码染色质重塑复合物的 ATP 酶催化亚基)、SP140 (斑点蛋白家族基因)、Notch1/2 (突变率均 <15%)<sup>[18]</sup>。

**3.4 MZL** MZL 包括黏膜相关淋巴组织结外 MZL (mucosa associated lymphoid tissue type extranodal MZL, EMZL)、淋巴结 MZL、SMZL、原发性皮肤 MZL 以及儿童淋巴结 MZL, 其中 EMZL 最常见<sup>[2,19]</sup>, 一般通过免疫表型和遗传学特征进行诊断<sup>[20]</sup>。(1) 免疫表型: 通常表达 B 细胞标志, 如 CD19、CD20、PAX5 (B 细胞发育的一个关键转录因子) 等; 不表达 CD5、CD10、CD103、cyclinD1、SOX11、LEF1; 极少表达生发中心标志 (包括 CD10、Bcl-6、人类生发中心相关淋巴瘤和 LIM 结构域蛋白 2), 免疫受体酪氨酸激活基序 1 和髓系核分化抗原可在 EMZL 和淋巴结 MZL 中表达<sup>[21]</sup>。(2) 遗传学特征: 3 号和 18 号染色体三体在所有类型 MZL 中均较常见, t(11;18)(q21;q21) 导致的凋亡抑制蛋白 3 基因/MALT1 基因易位是 EMZL 最常见的异常 (15%~50%), 特别是胃和肺的 EMZL。t(14;18)(q32;q21) 导致的免疫球蛋白重链 (immunoglobulin heavy chain, IGH)/MALT1 易位在非胃 MALT 中常见, 占 15%~20%。7 号染色体长臂 31~32 区缺失在 SMZL 中的发生率高达 39%, 在其他类型中罕见<sup>[20]</sup>。

**3.5 HCL** HCL 的典型特征是脾大和全血细胞减少。其诊断要点包括<sup>[22]</sup>: (1) HCL 细胞通常强阳性表达 CD20、CD11c、CD25、CD103, 并可通过检测 Annexin A1 的表达进行辅助诊断。(2) 骨髓病理常呈现“煎鸡蛋”样的改变, 并伴有纤维化。(3) 约 90% 的 HCL 患者存在 BRAF<sup>V600E</sup> 突变, 这一突变是确诊 HCL 的关键标志。

**3.6 FL** FL 是一种较为常见的 iBCL, 通常表现为生发中心的 B 细胞增殖, 多数患者诊断时即处于晚期 (III/IV 期), 主要侵犯淋巴结、脾、骨髓和外周血。FL 免疫表型通常为成熟 B 细胞和生发中心抗原 CD10、Bcl-2、Bcl-6

阳性, 部分患者 CD23 阳性, 通常不表达 CD5。85% 以上有 t(14;18)(q32;q21) 染色体异常, 导致 Bcl-2/IGH 易位。主要通过淋巴结病理确诊, 首选淋巴结切除活检, 且建议取正电子发射计算机断层显像-计算机断层扫描 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 代谢高的部位进行活检, 以排除向大 B 细胞淋巴瘤等转化的可能<sup>[23]</sup>。

#### 4 iBCL 各亚型的鉴别诊断

iBCL 的鉴别诊断比较复杂, 需结合形态学、免疫表型、遗传学和分子检测等多方面信息。常见的鉴别诊断要点包括<sup>[24]</sup>: (1) 细胞形态学特征。如 HCL 细胞通常具有对称性的毛绒状突起, 而 SMZL 细胞则表现为细胞两极非对称的毛状凸起。(2) 免疫表型: CLL/SLL 常表达 CD5 和 CD23<sup>[25]</sup>, 而 HCL 则表达 CD11c 和 CD25 等<sup>[26]</sup>。(3) 遗传学异常: 特定的染色体易位, 如 t(11;14) 易位通常在 MCL 中出现<sup>[17]</sup>, 而 t(14;18) 易位在 FL 中较为常见<sup>[27]</sup>。

#### 5 高级别转化 (high-grade transformation, HGT) 的识别

尽管 iBCL 通常呈惰性病程, 但部分患者会经历 HGT<sup>[28]</sup>。HGT 通常表现为淋巴结迅速增大、新出现全身性症状 (如发热、夜间盗汗、体重下降) 等。PET-CT 是检测 HGT 的重要手段, 特别是在发现高代谢区域时。通过组织活检确诊 HGT 转化为 DLBCL 或其他类型的侵袭性淋巴瘤对于制定后续治疗方案至关重要。

#### 6 小结与展望

《惰性 B 细胞淋巴瘤诊断与鉴别诊断中国专家共识 (2025 年版)》为 iBCL 的诊断提供了全面的标准, 涵盖了 iBCL 临床症状、病理形态学、免疫表型、遗传学特征和分子学特征等多方面内容。随着分子生物学技术和遗传学技术的发展, iBCL 的诊断和治疗将变得更加精准, 可为临床制定个体化治疗方案提供依据。

#### 7 参考文献

- [1] Smyth E, Cheah CY, Seymour JF. Management of indolent B-cell lymphomas: a review of approved and emerging targeted therapies[J]. Cancer Treat Rev, 2023, 113:102510. DOI:10.1016/j.ctrv.2023.102510.
- [2] 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. B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识 (2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5):359-365. DOI:10.3760/cma.j.issn.

- 0253-2727.2018.05.002.
- [3] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36: 1720-1748. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2.
- [4] Serafin A, Sant'Antonio E, Mavilia F, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis: the silent clone the haematologists should not neglect[J]. *Hematol Oncol*, 2025, 43(suppl 2):e70084. DOI:10.1002/hon.70084.
- [5] Scarfo L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 104:169-182. DOI:10.1016/j.crit-revonc.2016.06.003.
- [6] Silkenstedt E, Dreyling M. Mantle cell lymphoma—update on molecular biology, prognostication and treatment approaches [J]. *Hematol Oncol*, 2023, 41(suppl 1):36-42. DOI:10.1002/hon.3149.
- [7] Carbone A, Roulland S, Glohini A, et al. Follicular lymphoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5:83. DOI:10.1038/s41572-019-0132-x.
- [8] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 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(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(5):353-358. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.05.001.
- [9] 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, 8:1640-1645. DOI:10.1002/jso.2930570212.
- [10] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 update on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Am J Hematol*, 2025, 100:450-480. DOI:10.1002/ajh.27546.
- [11] Jain N, Wierda WG, O'Brien S. Chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Lancet*, 2024, 404:694-706. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00595-6.
- [12] Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia[J]. *New Engl J Med*, 2000, 343:1910-1916. DOI:10.1056/NEJM200012283432602.
- [13] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL[J]. *Blood*, 2018, 131: 2745-2760. DOI:10.1182/blood-2017-09-806398.
- [14] Marti GE. MBL: mostly benign lymphocytes[J]. *Blood*, 2011, 118:6480-6481. DOI:10.1182/blood-2011-09-379073.
- [15] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会. 套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(7):7. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.07.001.
- [16] 易树华, 李增军, 王慧君, 等. 260例CD5<sup>+</sup>慢性B淋巴瘤增殖性疾病患者免疫表型分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4):337-341. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.019.
- [17] Vandenberghe E. Mantle cell lymphoma[J]. *Blood Rev*, 1994, 8:79-87. DOI:10.1016/s0268-960x(05)80011-6.
- [18] Sarkozy C, Tessoulin B, Chiron D. Unraveling MCL biology to understand resistance and identify vulnerabilities[J]. *Blood*, 2025, 145:696-707. DOI:10.1182/blood.2023022351.
- [19] Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:17-29. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.010.
- [20] Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-zone lymphomas[J]. *New Engl J Med*, 2022, 386:568-581. DOI:10.1056/NEJMra2102568.
- [21] Zhang LF, Zhang Y, Shui RH, et al. MNDA expression and its value in differential diagnosis of B-cell non-Hodgkin lymphomas: a comprehensive analysis of a large series of 1293 cases[J]. *Diagn Pathol*, 2024, 19:60. DOI:10.1186/s13000-024-01481-6.
- [22] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国慢性淋巴增殖性疾病工作组. 毛细胞白血病诊断与治疗中国指南(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(12):969-976. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.12.001.
- [23] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组, 中国滤泡淋巴瘤工作组, 等. 中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2023年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(7): 529-534. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.07.001.
- [24] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组, 中国惰性淋巴瘤协作组. 惰性B细胞淋巴瘤诊断与鉴别诊断中国专家共识(2025年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2025, 46(7):601-610. DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20250220-00081.
- [25] Hsu A, Kurt H, Zayac AS, et al. CD5 expression in marginal zone lymphoma predicts differential response to rituximab or bendamustine/rituximab[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63:31-42. DOI:10.1080/10428194.2021.1973670.
- [26] Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, et al. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia[J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 124:414-420. DOI:10.1309/3G1X-DX0D-VHBN-VKB4.
- [27] Nann D, Ramis-Zaldivar JE, Muller I, et al. Follicular lymphoma t(14;18)-negative is genetically a heterogeneous disease [J]. *Blood Adv*, 2020, 4:5652-5665. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002944.
- [28] Vaughn JL, Ramdhanny A, Munir M, et al. A comparative analysis of transformed indolent lymphomas and de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based cohort study [J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14:212. DOI:10.1038/s41408-024-01194-5.

(本文由浙江省医学会推荐)

(收稿日期:2025-10-15)

(本文编辑:沈亚芳)