



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.018

· 论著摘要 ·

球蛋白及血清蛋白电泳在多发性骨髓瘤早期诊断中的应用探索

秦福丽 郭志强 闫春艳 田冬华 宋君君 刘凯

[关键词] 球蛋白; 血清蛋白电泳; 多发性骨髓瘤; 早期诊断

[中图分类号] R553 [文献标识码] A

多发性骨髓瘤(MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白)是MM的重要临床和实验室特征,也是导致相关器官损伤的重要致病因素^[1-4]。MM初诊时临床表现多样,初诊时入院科室也常常不是血液科,为提高其早期诊断率,我院在2017年成立多发性骨髓瘤多学科会诊(MM-MDT)小组。现将3年来MM-MDT患者进行归纳分析,评价球蛋白、血清蛋白电泳(SPE)在MM早期诊断中的价值。

对象与方法

1. 对象:选取2017年8月~2020年10月我院经MM-MDT会诊的住院患者638例,其中男342例,女296例,年龄41~82岁,平均年龄(64.5±1.0)岁。纳入标准:(1)生化检查中球蛋白>40g/L;(2)年龄>40岁。

2. 方法:收集所有患者的临床资料、球蛋白水平、SPE、免疫固定电泳、血清游离轻链、骨髓细胞学及骨髓病理检测结果。SPE应用血清蛋白检测试剂盒进行规范检测和分析。记录确诊患者疾病类型、确诊MM患者临床情况及确诊浆细胞疾病患者科室来源。

3. 统计学处理:计数资料以例数和百分比表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结果

1. 所有患者SPE、免疫固定电泳及后续检测情况:所有患者中SPE阳性559例(87.6%,其中287例患者未行进一步检查),SPE、免疫固定电泳结果均阳性272例(42.6%,其中80例患者未行进一步检查),意义未明M蛋白血症16例(2.5%,骨髓细胞学、骨髓流式及染色体检查无异常),确诊176例(27.6%)。

2. 确诊患者疾病类型:(1)血液系统疾病135例:浆细胞疾病112例[20.03%(112/559),其中意义未明的单克隆免疫球蛋白病(MGUS)47例(41.96%)、MM57例(50.89%)、肺浆细胞瘤1例(0.89%)、浆细胞白血病3例(2.67%)、系统性淀粉样变性1例(0.89%)、冒烟性骨髓瘤2例(1.78%)、Castleman病1例(0.89%)];淋巴增殖性疾病19例[3.40%(19/559),其中淋巴瘤17例(89.47%)、慢性淋巴细胞白血病2例(11.76%)];髓系肿瘤4例[0.72%(4/559),其中骨髓增生异常综合征(MDS)

2例(50.00%)、MDS/骨髓增殖性肿瘤(MPN)2例(50.00%)];(2)实体瘤26例[4.65%(26/559),其中肺癌8例(30.76%)、膀胱癌2例(7.69%)、前列腺癌6例(23.07%)、食管癌1例(3.85%)、肝癌2例(7.69%)、肾癌2例(7.69%)、阴茎癌1例(3.85%)、卵巢癌2例(7.69%)、胆管癌1例(3.85%)、宫颈癌1例(3.85%)];(3)甲状腺疾病4例(0.72%,4/559);(4)自身免疫性疾病4例[0.72%(4/559),其中自身免疫性肝炎1例(25.00%)、干燥综合征2例(50.00%)、系统性血管炎1例(25.00%)];(5)肝炎6例[1.1%,6/559,其中乙肝3例(50.00%)、丙肝2例(33.33%)、戊肝1例(16.67%)];(6)结核1例(0.18%,1/559)。

3. 确诊MM患者临床的情况:57例MM患者的M蛋白类型以IgG(30例,52.6%)最常见,其他依次为IgA(13例,22.8%)、κ(6例,10.5%)、IgD(3例,5.3%)、λ(3例,5.3%)、IgM(2例,3.5%),未见IgE。骨髓浆细胞数多在10%~60%之间(50例,87.7%),≥60%仅有7例(12.3%)。脏器损害中以高钙血症最少见(2例,3.5%),其余为肾功能损害[15例(26.3%),其中4例需要血液净化]、贫血(24例,42.1%)及骨骼损害[28例(49.1%),其中9例需要骨科干预治疗]。22例(38.6%)患者β2微球蛋白升高(>3mg/L),20例(35.1%)患者乳酸脱氢酶升高(>200U/L)。

4. 确诊浆细胞疾病患者科室来源:112例浆细胞疾病患者来源除血液科(15.2%)外,排在前4位依次为神经内科、骨科、心内科、肾内科,共占56.3%。见表1。

表1 确诊浆细胞疾病科室来源

来源科室	例数	占比	来源科室	例数	占比	来源科室	例数	占比
血液科	17	15.2%	肿瘤科	3	2.7%	风湿科	1	0.9%
神经内科	18	16.1%	消化科	6	5.4%	耳鼻喉科	2	1.8%
骨科	16	14.3%	胃肠外科	2	1.8%	肝胆外科	3	2.7%
心内科	16	14.3%	急诊病房	2	1.8%	中医科	2	1.8%
肾内科	13	11.6%	妇科	1	0.9%	肛肠科	2	1.8%
呼吸科	6	5.4%	胸外科	1	0.9%	疼痛科	1	0.9%

讨论

M蛋白是浆细胞或B淋巴细胞单克隆恶性增殖所产生的一种异常免疫球蛋白,见于恶性单克隆丙种球蛋白血症(如MM、恶性淋巴瘤等)、继发性单克隆丙种球蛋白血症(如急性白血病、冷球蛋白血症等)。70岁以上的老年人出现M蛋白血症

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200769)

作者单位:450007 郑州,郑州大学附属郑州中心医院血液科(秦福丽、郭志强、闫春艳、田冬华、宋君君),病理科(刘凯)

几率约为 3%。此类疾病大多缺乏特异性症状、体征,临床上易漏诊或误诊。随着我国人口老龄化,提高这类疾病的早期诊断率非常重要^[5]。如何有选择地应用检查,才能既不增加患者负担又可早期识别疾病,值得我们临床医生思索。

我们的研究对象为住院患者,若发现球蛋白升高,进一步询问核对病史(如肝炎、风湿免疫疾病、甲状腺疾病、慢性感染、肿瘤性疾病等),根据病史及体征判断是否进一步检查 SPE。SPE 阳性时,对于 40 岁以上存在不明原因骨痛、腰背痛或骨质疏松、骨折、尿蛋白阳性或肾功能异常、不明原因贫血、1 年内合并感染 ≥ 4 次、不明原因高钙血症、出凝血异常的患者,结合病史资料,进行分析评判(如口腔溃疡、龋齿、掉发、骨痛、盗汗、消瘦等),进一步检查(如抗核抗体谱、免疫球蛋白、补体、甲状腺功能、铁蛋白、SPE、血清游离轻链等);若有提示异常则进一步查骨髓细胞学、免疫学、染色体等;最终综合分析病例资料进行诊断治疗或随访。

本组球蛋白升高患者 638 例,进一步查 SPE 阳性 559 例,阳性率 87.6%;其中,确诊血液系统疾病占 24.2%,其中浆细胞疾病占 20.0%。浆细胞疾病患者来源除血液科(15.2%)外,排在前 4 位依次为神经内科、骨科、心内科、肾内科,共占 56.3%。均因明确症状如骨痛、骨折、胸闷、反复心绞痛、头晕、下肢无力、发现肾功能异常、尿中泡沫增多、水肿、反复肺部感染、顽固性咳嗽、腹胀不适、鼻腔出血、反复耳鸣等而就诊,但有 27 例(4.8%)因其他疾病就诊发现球蛋白异常,进一步检查而确诊。因有部分患者未进一步检查(SPE 阳性中未进一步检查 287 例,SPE、免疫固定电泳均阳性中未进一步检查 80 例),若进一步检查可能确诊患者会更多,这部分患者应注意追踪。

早期发现、早期诊断、早期治疗,能将癌症扼杀在萌芽阶段,如肺癌、乳腺癌和结直肠癌等癌症筛查已被证明是一种有效的临床手段^[6-7],能使患者得到最早、最佳的治疗效果,同时降低癌症患者的身心痛苦和费用支出。目前 MM 不提倡早期筛查,且无经济可行并适合多级医院的方法^[8]。Li 等^[9]将 SPE 放入肝功能检查项目中,会提高 MM 早期诊断率,患者脏器损害明显降低,延长总生存时间。本研究中 MGUS 47 例,占浆细胞疾病 42.0%。MGUS 可能会发展成 MM、淋巴瘤等疾病,高危患者应加强随访,以便及早干预,减少脏器损害及致残率^[10-12]。MGUS 诊断后的 1 年中 M 蛋白定量 >0.1 g/dl 与发展为 MM 的较高风险相关,要进行频繁监测,及早发现和诊断 MM。未来会针对这类患者如何进行预防、干预、评估等开展研究^[13-14]。目前观察患者中有 2 例高危型 MGUS,1 例 18 个月时转变为 MM,仅有生化指标异常,未造成靶器官损害,已启动治疗。

本研究 57 例 MM 患者中肾功能损害 15 例(26.3%),其中 4 例需要血液净化;骨骼损害 28 例(49.1%),其中 9 例需要骨科干预治疗;骨髓浆细胞比例在 60% 以上 7 例。57 例患者均存在多脏器损害、生活质量下降且住院费用增加。如何能更早识别症状性骨髓瘤值得进一步总结资料。

一级医院以及部分二级医院无法行 SPE、免疫固定电泳检查,但若注意将患者临床资料与球蛋白结合,可以识别高风险

人群,对可疑浆细胞疾病患者要及早请上级医院会诊或转诊,以提高疾病的发现率。本研究发现,以球蛋白为观察指标来决定下一步检查,既提高了隐匿疾病诊断率,又减少了疾病误诊率,且不增加患者负担,便于推广。Rustad 等^[15]探索研究 MM 的病因学及如何能早期预防和发现疾病,将来可能会给临床提供常规检测方法,值得期待。

综上所述,我们国家各级医院尤其是一、二级医院医生应提高对浆细胞疾病的认识,可以常规应用肝功能中球蛋白的检测以提高对浆细胞疾病的早期诊断率,有利于减少误诊且方法简单、经济易行。根据疾病情况及时进一步行 SPE 检查,有助于提高我国 MM 患者的早期诊断率,减少脏器损害,延长生存期。本研究中球蛋白升高的最佳界定值、SPE 的假阴性应如何预防等方面尚有待进一步探索;同时对早期诊断 MM 的组织损伤情况和规范治疗后的生存预后情况应进一步关注。

参 考 文 献

- [1] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:568-577.
- [2] 罗子怡,周芙蓉.2019年美国国立综合癌症网多发性骨髓瘤诊治的指南更新解读[J].临床内科杂志,2020,37(1):71-72.
- [3] 陈文明.多发性骨髓瘤诊治进展[J].临床内科杂志,2021,38(12):793-796.
- [4] 杜建华,庄俊玲.髓外病变—多发性骨髓瘤的另一面[J].临床内科杂志,2021,38(12):797-800.
- [5] 张瑞,王亮,张正昊,等.40岁以上人群中意义未明单克隆免疫球蛋白血症的发病情况分析[J].中国实验血液学杂志,2019,27(2):623-628.
- [6] Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 100-121.
- [7] Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk; 2015 Guideline Update From the American Cancer Society[J]. JAMA, 2015, 314(15): 1599-1614.
- [8] Bird J, Behrens J, Westin J, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) [J]. Br J Haematol, 2009, 147(1): 22-42.
- [9] Li J, Wang Y, Liu P. The impact on early diagnosis and survival outcome of M-protein screening-driven diagnostic approach to multiple myeloma in China: a cohort study[J]. J Cancer, 2019, 10(20): 4807-4813.
- [10] María-Victoria M, Ola L. MGUS and smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology[J]. Cancer Treat Res, 2016, 169: 3-12.
- [11] González-Calle V, Mateos MV. Monoclonal gammopathies of unknown significance and smoldering myeloma: Assessment and management of the elderly patients[J]. Eur J Intern Med, 2018, 58: 57-63.
- [12] Carlos FL, Ignacio I, Arturo P, et al. Evolving M-protein pattern in patients with smoldering multiple myeloma: impact on early progression [J]. Leukemia, 2018, 32(6): 1427-1434.
- [13] 刘俊茹,李娟.冒烟型骨髓瘤需要治疗吗[J].临床血液学杂志,2016,29(7):532-535.
- [14] Niels van N, Ingrid S, Reinier R, et al. From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells[J]. Cancer Res, 2018, 78(10): 2449-2456.
- [15] Rustad EH, Yellapantula V, Leongamornlert D, et al. Timing the initiation of multiple myeloma[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1917-1929.

(收稿日期:2021-04-25)

(本文编辑:李昊阳)