

# 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

白志瑶 尹春琼 包艳 戴宏斌 李晓东 朱星成

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院检验科

通信作者: 白志瑶, Email: bzy3339399@sohu.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.008

**【摘要】 目的** 分析多发性骨髓瘤(MM)中高免疫球蛋白血症型与轻链型的实验室相关指标及临床特征,了解高免疫球蛋白血症型 MM 与轻链型 MM 的发病特点,以减少临床及实验室误诊、漏诊。**方法** 选择曲靖市第二人民医院 2014 年 5 月—2019 年 12 月诊断的 28 例高免疫球蛋白血症型 MM 患者(高 Ig MM 组)与 18 例轻链型 MM 患者(轻链型 MM 组)作为研究对象。收集两组患者的发病年龄及性别分布、临床症状、首诊入院科室、贫血类型等临床资料;采用骨髓细胞涂片观察两组患者原始和幼稚细胞形态学及比例;采用血细胞分析仪进行血液细胞分析,采用全自动生化仪检测血清总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB),采用全自动电泳分析仪和配套试剂进行血清蛋白电泳和免疫固定电泳检测;采用特定蛋白仪及配套试剂进行免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、血  $\kappa$  轻链( $\kappa$ )、血  $\lambda$  轻链( $\lambda$ )定量检测。对两组的临床资料及实验室检查资料进行对比分析。**结果** 高 Ig MM 组与轻链型 MM 组的发病年龄、性别分布比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者的贫血类型以中度和轻度正细胞贫血最多见,首诊入院科室以血液科最多见,临床症状以骨质疏松、骨痛、骨质破坏最多见,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。高 Ig MM 组和轻链型 MM 组骨髓涂片均检出原始和幼稚浆细胞,两组比例比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );血清蛋白电泳均检出单克隆免疫球蛋白(M 蛋白),高 Ig MM 组比例明显高于轻链型 MM 组[(46.75±13.87)%比(18.10±13.85)%],差异有统计学意义( $P<0.05$ )。实验室检查中高 Ig MM 组 TP、GLB、IgG、IgA、 $\kappa$ 、 $\lambda$  均明显高于轻链型 MM 组[TP(g/L): 93.13±16.99 比 60.80±4.66, GLB(g/L): 64.30±16.30 比 24.39±7.39, IgG(g/L): 58.76±22.73 比 5.57±3.77, IgA(g/L): 41.39±24.26 比 1.91±0.90,  $\kappa$ (g/L): 22.27±11.49 比 4.47±1.78,  $\lambda$ (g/L): 15.26±6.27 比 3.94±3.62];ALB 明显低于轻链型 MM 组(g/L): 27.72±4.82 比 36.41±5.59),差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。免疫固定电泳分型:高 Ig MM 组中, IgG 型 17 例(其中  $\kappa$  型 9 例、 $\lambda$  型 8 例), IgA 型 10 例(其中  $\kappa$  型 7 例、 $\lambda$  型 3 例), IgM  $\kappa$  型 1 例;轻链型 MM 组中,  $\lambda$  型 11 例,  $\kappa$  型 6 例,  $\kappa+\lambda$  双克隆型 1 例;两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 高免疫球蛋白血症型 MM 与轻链型 MM 在临床症状、发病年龄、贫血类型、原始和幼稚浆细胞形态及比例方面均无特异性,前者可因增高的 TP、GLB 和免疫球蛋白而较容易被实验室发现,而轻链型 MM 由于 TP、GLB 正常,免疫球蛋白正常或降低,临床及实验室更易漏诊和误诊;血清蛋白电泳、免疫固定电泳具有对高免疫球蛋白血症型 MM 与轻链型 MM 的确诊及鉴别诊断价值。因此,诊断轻链型 MM 时,应用骨髓细胞形态结合蛋白电泳、免疫固定电泳综合分析,能够提高轻链型 MM 诊断的准确性,为临床提供可靠依据。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤; 骨髓涂片; 血清蛋白电泳; 免疫固定电泳

## Clinical and laboratory analysis of multiple myeloma of hyperimmunoglobulinemia type and light chain type

Bai Zhiyao, Yin Chunqiong, Bao Yan, Dai Hongbin, Li Xiaodong, Zhu Xingcheng. Department of Laboratory, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China

Corresponding author: Bai Zhiyao, Email: bzy3339399@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the laboratory indexes and clinical characteristics of multiple myeloma (MM) of hyperimmunoglobulinemia type and light chain type, and understand the onset characteristics of hyperimmunoglobulinemia MM and light chain MM, so as to reduce clinical and laboratory misdiagnosis and missed diagnosis. **Methods** The 28 cases with hyperimmunoglobulinemia MM (high Ig MM group) and 18 cases with light chain MM (light chain MM group) diagnosed in Qujing Second People's Hospital from May 2014

to December 2019 were selected as research objects. The clinical data such as onset age, gender distribution, clinical symptoms, department of admission at the first diagnosis and anemia type were collected for comparative analysis. The morphology and proportion of primitive and immature cells of two groups were observed by bone marrow cell smear; the serum total protein (TP), albumin (ALB) and globulin (GLB) were detected using automatic biochemical analyzer; blood cell analysis was carried out by blood cell analyzer; automatic electrophoresis analyzer and matching reagents were used for serum protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis; the immunoglobulins (IgG, IgA, IgM),  $\kappa$  chain ( $\kappa$ ) and  $\lambda$  chain ( $\lambda$ ) were detected by specific protein instrument and matching reagents. **Results** There was no significant difference in age and gender distribution between high Ig MM group and light chain MM group (both  $P > 0.05$ ). The most common type of anemia was moderate and mild positive cell anemia; Department of Hematology was the most common department in the first hospital visit; the most common clinical symptoms were osteoporosis, bone pain and bone destruction. There was no significant difference among above indexes between the two groups (all  $P > 0.05$ ). In high Ig MM and light chain MM groups, 100% of the bone marrow smear showed primitive and immature plasma cells, without significant difference in the proportion ( $P > 0.05$ ). Serum protein electrophoresis detected monoclonal protein (M protein) in both groups, the average proportion of M protein in high Ig MM group was significantly higher than that in light chain MM group [(46.75 ± 13.87)% vs. (18.10 ± 13.85)%], with significant difference ( $P < 0.05$ ). The levels of TP, GLB, IgG, IgA,  $\kappa$ ,  $\lambda$  in high Ig MM group were significantly higher than those in light chain MM group [TP (g/L): 93.13 ± 16.99 vs. 60.80 ± 4.66, GLB (g/L): 64.30 ± 16.30 vs. 24.39 ± 7.39, IgG (g/L): 58.76 ± 22.73 vs. 5.57 ± 3.77, IgA (g/L): 41.39 ± 24.26 vs. 1.91 ± 0.90,  $\kappa$  (g/L): 22.27 ± 11.49 vs. 4.47 ± 1.78,  $\lambda$  (g/L): 15.26 ± 6.27 vs. 3.94 ± 3.62]; the ALB level of high Ig MM group was significantly lower than that of light chain MM group (g/L: 27.72 ± 4.82 vs. 36.41 ± 5.59), with significant differences (all  $P < 0.05$ ). Immunofixation electrophoresis: in high Ig MM group, there were IgG type 17 cases (type  $\kappa$  9 cases, type  $\lambda$  8 cases), IgA type 10 cases (type  $\kappa$  7 cases, type  $\lambda$  3 cases), IgM  $\kappa$  type 1 case, and in light chain MM group, there were type  $\kappa$  11 cases, type  $\lambda$  6 cases, double clone type 1 cases. There was significant difference between two groups in immunofixation electrophoresis ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Hyperimmunoglobulinemia type MM and light chain type MM had no specificity in clinical symptoms, onset age, anemia type, shape and proportion of primitive and immature plasma cells; the former can be found more easily by the laboratory because of the increased TP, GLB, and immunoglobulin. But because of the normal TP and GLB and normal or reduced immunoglobulin, light chain type MM was easier to escape diagnosis and be misdiagnosed in clinic and laboratory. Serum protein electrophoresis and immunostationary electrophoresis are of value in the diagnosis and differential diagnosis of hyperimmunoglobulinemia type MM and light chain type MM. Therefore, when diagnosing light chain type MM, the application of bone marrow cell morphology combined with protein electrophoresis and immunostationary electrophoresis can improve the accuracy of diagnosis of light chain type MM and provide a reliable basis for clinical practice.

**【Key words】** Multiple myeloma; Bone marrow smear; Serum protein electrophoresis; Immunostationary electrophoresis

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种终末分化的浆细胞恶性克隆性疾病,因骨髓克隆性浆细胞浸润及外周血中出现单克隆免疫球蛋白 (M 蛋白) 或轻链而导致相关器官或组织损伤<sup>[1]</sup>。MM 约占血液系统恶性肿瘤的 10%<sup>[2]</sup>,占恶性肿瘤的 1%~2%,欧美国家发病率约为 2~5/10 万人,我国发病率约为 1/10 万人<sup>[3]</sup>。发病人群以中老年居多<sup>[4]</sup>,主要表现为骨髓瘤细胞在骨髓中克隆性增殖<sup>[5]</sup>。根据其浆细胞分泌的免疫球蛋白 (Ig) 类型,MM 可分为 IgG、IgA、IgD、IgE、IgM、轻链型、不分泌型及双克隆型,其中 IgG、IgA 和轻链型占主导地位,分别占 MM 患者的 52%、21%、16%,几乎占全部 MM 的 90%<sup>[6]</sup>,

而 IgD、IgE、IgM 和双克隆型 MM 占比 <10%,约 3% 的 MM 为不分泌型。由于 MM 类型较多,临床表现复杂多样,首诊就诊科室、接诊医生多,易发生漏诊、误诊。本研究分析并比较高免疫球蛋白血症型 MM 和轻链型 MM 的临床特征和相关指标,旨在为临床诊断提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象及分组** 选择本院 2014 年 5 月—2019 年 12 月诊断的 46 例 MM 患者作为研究对象。28 例高免疫球蛋白血症 MM 患者为高 Ig MM 组,其中男性 18 例,女性 10 例;年龄 34~82 岁,平均 (62.4 ± 12.9) 岁;18 例轻链型 MM 患者为轻链型 MM

组,其中男性 11 例,女性 7 例;年龄 29~81 岁,平均(61.2±12.2)岁。所有病例均符合 MM 诊断标准<sup>[7]</sup>。

**1.2 骨髓涂片检查** 使用日本 Olympus BX53 显微镜观察原始和幼稚浆细胞形态学及比例。

**1.3 血液细胞分析** 采用日本 SYSMEX-XT4000I、SYSMEX-XN9000 血细胞分析仪及配套试剂进行血液细胞分析。

**1.4 蛋白电泳** 采用法国 Sebia-Hydrays 2 全自动电泳分析仪和配套试剂进行血清蛋白电泳和血清免疫固定电泳检测,根据检测结果进行 Ig 分型。

**1.5 生化指标检测** 采用日本 HITACHI 7600-110 全自动生化分析仪,检测血清总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB),TP、ALB 检测试剂为中生北控生物科技有限公司提供。

**1.6 Ig 定量检测** 采用德国 SIEMENS BN II 特定蛋白仪及配套试剂检测 IgG、IgA、IgM、血 κ 轻链(κ)、血 λ 轻链(λ)。

**1.7 伦理学** 本研究符合医学伦理学标准,经本院伦理批准(审批号:20200421),所有检测均获得过患者或家属的知情同意。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 *t* 检验,计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 不同类型两组 MM 患者的发病年龄与性别比较** 高 Ig MM 组与轻链型 MM 组的发病年龄和性别分布比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 不同类型两组 MM 患者的发病年龄及性别分布

| 组别        | 例数(例) | 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ ) | ≤ 40 岁 > 40 岁 |           |
|-----------|-------|------------------------|---------------|-----------|
|           |       |                        | [例(%)]        | [例(%)]    |
| 高 Ig MM 组 | 28    | 62.4±12.9              | 3(10.71)      | 25(89.29) |
| 轻链型 MM 组  | 18    | 61.2±12.2              | 2(11.11)      | 16(88.89) |
| 组别        | 例数(例) | 男性[例(%)]               | 女性[例(%)]      |           |
| 高 Ig MM 组 | 28    | 18(64.29)              | 10(35.71)     |           |
| 轻链型 MM 组  | 18    | 11(61.11)              | 7(38.89)      |           |

注:MM 为多发性骨髓瘤,Ig 为免疫球蛋白

**2.2 不同类型两组 MM 患者的贫血类型** 高 Ig MM 组与轻链型 MM 组中度和轻度正细胞贫血最多见(分别占 39.29%、35.71% 和 38.89%、33.33%)。见表 2。

**2.3 不同类型两组 MM 患者的首诊入院科室** 高 Ig MM 组与轻链型 MM 组的首诊入院科室以血液科为主(分别占 42.86% 和 44.44%)。见表 3。

表 2 不同类型两组 MM 患者的贫血类型

| 组别        | 例数(例) | 贫血类型[例(%)] |           |          |         |         |
|-----------|-------|------------|-----------|----------|---------|---------|
|           |       | 中度正细胞贫血    | 轻度正细胞贫血   | 全血细胞减少   | 中度大细胞贫血 | 重度正细胞贫血 |
| 高 Ig MM 组 | 28    | 11(39.29)  | 10(35.71) | 5(17.86) | 1(3.57) | 1(3.57) |
| 轻链型 MM 组  | 18    | 7(38.89)   | 6(33.33)  | 3(16.67) | 1(5.56) | 1(5.56) |

注:MM 为多发性骨髓瘤,Ig 为免疫球蛋白

表 3 不同类型两组 MM 患者的首诊入院科室情况

| 组别        | 例数(例) | 首诊入院科室[例(%)] |          |          |
|-----------|-------|--------------|----------|----------|
|           |       | 血液科          | 骨科       | 呼吸内科     |
| 高 Ig MM 组 | 28    | 12(42.86)    | 6(21.43) | 4(14.29) |
| 轻链型 MM 组  | 18    | 8(44.44)     | 4(22.22) | 3(16.67) |

  

| 组别        | 例数(例) | 首诊入院科室[例(%)] |         |         |
|-----------|-------|--------------|---------|---------|
|           |       | 消化内科         | 肾病学科    | 肝胆内科    |
| 高 Ig MM 组 | 28    | 3(10.71)     | 2(7.14) | 1(3.57) |
| 轻链型 MM 组  | 18    | 2(11.11)     | 1(5.56) | 0(0)    |

注:MM 为多发性骨髓瘤,Ig 为免疫球蛋白

**2.4 不同类型两组 MM 患者的临床症状** 高 Ig MM 组与轻链型 MM 组的首诊临床症状以骨质疏松、骨痛、骨质破坏最多见(分别占 89.29% 和 88.89%),其次为骨痛、骨质破坏合并肾功能不全(分别占 78.57% 和 80.00%)。见表 4。

表 4 不同类型两组 MM 患者的首诊临床症状

| 组别        | 例数(例) | 首诊临床症状[例(%)] |                |               |             |
|-----------|-------|--------------|----------------|---------------|-------------|
|           |       | 骨质疏松、骨痛、骨质破坏 | 骨痛、骨质破坏合并肾功能不全 | 发热、咳嗽、乏力、恶心心悸 | 咳嗽伴喘息 消化道出血 |
| 高 Ig MM 组 | 28    | 25(89.29)    | 22(78.57)      | 3(10.71)      | 3(10.71)    |
| 轻链型 MM 组  | 18    | 14(93.33)    | 12(80.00)      | 2(13.33)      | 2(13.33)    |

  

| 组别        | 例数(例) | 首诊临床症状[例(%)] |           |          |          |
|-----------|-------|--------------|-----------|----------|----------|
|           |       | 反复上腹痛 6 个月   | 既往有肺癌、白内障 | 肾衰竭、血液透析 | 死亡       |
| 高 Ig MM 组 | 28    | 1(3.57)      | 1(3.57)   | 2(7.14)  | 2(7.14)  |
| 轻链型 MM 组  | 18    | 1(6.67)      | 0(0)      | 2(13.33) | 2(13.33) |

注:MM 为多发性骨髓瘤,Ig 为免疫球蛋白

**2.5 不同类型两组 MM 患者的骨髓涂片及血清蛋白电泳** 高 Ig MM 组和轻链型 MM 组骨髓涂片均检出原始和幼稚浆细胞,细胞比例比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );血清蛋白电泳均检出 M 蛋白,高 Ig MM 组平均 M 蛋白比例明显高于轻链型 MM 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 5。

**2.6 不同类型两组 MM 患者的生化指标水平及 Ig 定量比较** 高 Ig MM 组 TP、ALB、GLB、IgG、IgA、κ 轻链、λ 轻链水平均明显高于轻链型 MM 患者(均  $P<0.05$ )。见表 6。

表 5 不同类型两组 MM 患者的骨髓原始和幼稚浆细胞以及 M 蛋白比例

| 组别           | 例数<br>(例) | 原始和幼稚浆细胞比例 (%)  |              | M 蛋白比例 (%)                 |               |
|--------------|-----------|-----------------|--------------|----------------------------|---------------|
|              |           | $\bar{x} \pm s$ | 范围           | $\bar{x} \pm s$            | 范围            |
| 高 Ig<br>MM 组 | 28        | 35.57 ± 24.67   | 9.80 ~ 91.50 | 46.75 ± 13.87              | 16.08 ~ 76.90 |
| 轻链型<br>MM 组  | 18        | 41.11 ± 26.45   | 4.20 ~ 93.00 | 18.10 ± 13.85 <sup>a</sup> | 3.50 ~ 59.60  |

注: MM 为多发性骨髓瘤, Ig 为免疫球蛋白, 与高 Ig MM 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05

表 6 不同类型两组 MM 患者的生化指标比较

| 组别           | 例数<br>(例) | TP                        | ALB                       | GLB                       | IgG                      |
|--------------|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
|              |           | (g/L, $\bar{x} \pm s$ )   | (g/L, $\bar{x} \pm s$ )   | (g/L, $\bar{x} \pm s$ )   | (g/L, $\bar{x} \pm s$ )  |
| 高 Ig<br>MM 组 | 28        | 93.13 ± 16.99             | 27.72 ± 4.82              | 64.30 ± 16.30             | 58.76 ± 22.73            |
| 轻链型<br>MM 组  | 18        | 60.80 ± 4.66 <sup>a</sup> | 36.41 ± 5.59 <sup>a</sup> | 24.39 ± 7.39 <sup>a</sup> | 5.57 ± 3.77 <sup>a</sup> |

  

| 组别           | 例数<br>(例) | IgA                      | IgM   | κ                        | λ                        |
|--------------|-----------|--------------------------|-------|--------------------------|--------------------------|
|              |           | (g/L, $\bar{x} \pm s$ )  | (g/L) | (g/L, $\bar{x} \pm s$ )  | (g/L, $\bar{x} \pm s$ )  |
| 高 Ig<br>MM 组 | 28        | 41.39 ± 24.26            | 6.60  | 22.27 ± 11.49            | 15.26 ± 6.27             |
| 轻链型<br>MM 组  | 18        | 1.91 ± 0.90 <sup>a</sup> |       | 4.47 ± 1.78 <sup>a</sup> | 3.94 ± 3.62 <sup>a</sup> |

注: MM 为多发性骨髓瘤, Ig 为免疫球蛋白, TP 为总蛋白, ALB 为白蛋白, GLB 为球蛋白; IgM 仅为 1 例; 与高 Ig MM 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 空白为无此项

**2.7 不同类型两组 MM 患者的免疫固定电泳类型** 28 例高免疫球蛋白血症型 MM 患者中, IgG 型 17 例, 其中 κ 型 9 例 (32.14%), λ 型 8 例 (28.57%); IgA 型 10 例, 其中 κ 型 7 例 (25.00%), λ 型 3 例 (10.72%); IgM 型 1 例 (κ 型, 3.57%)。18 例轻链型 MM 患者中, λ 型 11 例 (61.11%), κ 型 6 例 (33.33%), κ + λ 双克隆型 1 例 (5.56%)。见表 7。

表 7 不同类型两组 MM 患者的免疫固定电泳分型

| 组别        | 例数<br>(例) | IgG 型 [例 (%)] |           | IgA 型 [例 (%)] |           |
|-----------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|
|           |           | κ 型           | λ 型       | κ 型           | λ 型       |
| 高 Ig MM 组 | 28        | 9 (32.14)     | 8 (28.57) | 7 (25.00)     | 3 (10.71) |
| 轻链型 MM 组  | 18        | 0 (0)         | 0 (0)     | 0 (0)         | 0 (0)     |

  

| 组别        | 例数<br>(例) | IgM 型 [例 (%)] |       | 轻链 [例 (%)]             |                         |
|-----------|-----------|---------------|-------|------------------------|-------------------------|
|           |           | κ 型           | λ 型   | κ 型                    | λ 型                     |
| 高 Ig MM 组 | 28        | 1 (3.57)      | 0 (0) | 0 (0)                  | 0 (0)                   |
| 轻链型 MM 组  | 18        | 0 (0)         | 0 (0) | 7 (38.89) <sup>a</sup> | 12 (66.67) <sup>a</sup> |

注: MM 为多发性骨髓瘤, Ig 为免疫球蛋白; 18 例轻链型 MM 患者中 κ + λ 双克隆型 1 例; 与高 Ig MM 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05

### 3 讨论

MM 是发生于 B 淋巴细胞的恶性浆细胞疾病, 患者体内出现单克隆的异常 Ig 或本周氏蛋白。MM 好发于 40 岁以上人群, 由于该病患者早期无明显临床症状, 后期易因发热、腰腿痛、肾功能不

全等被误诊而延误病情, 临床上 MM 的误诊率高达 40% ~ 50%<sup>[8]</sup>。因此, 许多 MM 患者错过了最佳治疗时机, 在临床诊治中应高度重视。近年来随着 MM 治疗的研究进展和新化疗药物的使用, MM 患者的生存期明显延长, 但该病目前仍难以治愈<sup>[9]</sup>。

本研究对 28 例高免疫球蛋白血症型 MM 与 18 例轻链型 MM 患者的发病年龄、临床症状、贫血类型、首诊入院症状、入院科室等相关指标进行综合分析。高 Ig MM 组男性 18 例 (占 64.29%), 女性 10 例 (占 35.71%); 发病年龄 ≥ 40 岁者 25 例 (占 89.29%), 平均 (62.4 ± 12.9) 岁。轻链型 MM 组男性 11 例 (占 61.11%), 女性 7 例 (占 38.89%); 发病年龄 ≥ 40 岁者 16 例 (占 88.89%), 平均 (61.2 ± 12.2) 岁。两组患者均首诊入住血液科最多, 贫血类型以中、轻度正细胞贫血最多见, 临床症状以骨质疏松、骨痛、骨质破坏最多见, 其次为骨痛、骨质破坏合并肾功能不全, 组间比较差异无统计学意义。本研究显示, 高免疫球蛋白血症型与轻链型 MM 患者的发病年龄、临床症状、首诊入院科室、贫血类型比较差异均无统计学意义, 表明两种类型 MM 均无特异性临床表现, 两组中首诊入住血液科的患者仅占本研究纳入病例约 43%, 约 50% 的患者分别入住不同科室, 经 2 个或以上科室诊断不清, 最后转入血液科确诊为 MM, 表明高免疫球蛋白血症型与轻链型 MM 临床表现均复杂多样, 同时临床症状亦缺乏特异性, 首诊入院科室较多、接诊医生多是造成该类患者未得到正确诊断和治疗的主要原因。

在实验室检查中, 高免疫球蛋白血症型 MM 患者 TP、ALB、GLB、IgG、IgA、κ 轻链、λ 轻链水平均明显高于轻链型 MM 患者, 差异均有统计学意义。因此, 高免疫球蛋白血症型 MM 患者即使入住不同科室也可因为较高的 TP、GLB 和 M 蛋白被实验室人员发现并追踪进行骨髓穿刺而确诊, 而轻链型 MM 由于不具备特异的实验室检查特征, 更易漏诊和误诊。

28 例高免疫球蛋白血症型 MM 患者骨髓涂片均检出原始和幼稚浆细胞, 比例为 9.80% ~ 91.50%, 平均 (35.57 ± 24.67)%, 其中 1 例 < 10%, 浆细胞形态除了常见的原始和幼稚浆细胞外, 1 例为 Dutcher 小体浆细胞<sup>[10]</sup>, 1 例为胞体较大、三核、多核浆细胞, 1 例为胞体巨大、多核、胞浆融合类似转移癌的浆细胞, 首诊骨髓涂片有 > 95% 的 MM 患者原始和幼稚浆细胞比例 > 10%, 有 12 例进行了外周

血涂片(占 42.86%), 11 例显示成熟红细胞呈缙钱状(占 39.29%), 1 例外周血涂片正常(占 3.57%), 12 例中 3 例发现幼稚浆细胞(占 10.71%); 18 例轻链型 MM 患者骨髓涂片均检出原始和幼稚浆细胞, 比例为 4.20%~93.00%, 平均(41.11±26.45)%, 其中 3 例<10%(占 16.67%), 浆细胞形态除了常见的原始和幼稚浆细胞外, 1 例为胞浆内多个球形包涵体 RUSSEL 小体浆细胞<sup>[11]</sup>, 1 例为胞浆内多个小空泡 MOTT 细胞<sup>[12]</sup>, 1 例为胞浆内短杆状或针状紫红色 AUER 样杆状小体<sup>[13]</sup>, 首诊骨髓涂片有 83.33%(15 例)的 MM 患者原始和幼稚浆细胞比例>10%, 其中有 11 例进行了外周血涂片(占 61.11%), 9 例显示成熟红细胞呈缙钱状(占 60%), 2 例外周血涂片正常(占 11.11%), 1 例发现幼稚浆细胞(占 6.67%)。组间比较浆细胞比例差异均无统计学意义, 因此浆细胞形态及比例不能区分 MM 类型。由于 MM 肿瘤性浆细胞局灶性分布的特点, 2018 年出版的新版诊断标准不再强调骨髓检查中浆细胞的具体数值<sup>[7]</sup>。

28 例高免疫球蛋白血症型 MM 患者血清蛋白电泳均检出 M 蛋白, 比例为 16.08%~76.9%, 平均(46.75±13.87)%, 免疫固定电泳分型结果显示, IgG 型 17 例, 其中 κ 型 9 例(32.14%), λ 型 8 例(28.57%); IgA 型 10 例, 其中 κ 型 7 例(25.00%), λ 型 3 例(10.71%); IgM κ 型 1 例(3.57%)。18 例轻链型 MM 患者血清蛋白电泳均检出 M 蛋白, 比例为 3.5%~59.6%, 平均(18.1±13.85)%, 免疫固定电泳分型结果显示, λ 型 11 例(61.11%)、κ 型 6 例(33.33%)、κ+λ 双克隆型 1 例(5.56%), 两组血清蛋白电泳、免疫固定电泳结果比较差异均有统计学意义。由于肿瘤性浆细胞分泌 Ig 的能力存在很大差异, 部分 MM 甚至不分泌 Ig<sup>[6]</sup>, 我们在实际工作中发现, 高免疫球蛋白血症型 MM 患者由于在入院检查中有 TP、GLB、Ig 的增高, 再结合外周血涂片, 检验科通常比较容易第一时间发现。本研究中, 高免疫球蛋白血症型 MM 患者首诊入住骨科、呼吸内科、消化科及肝胆科等约 50% 的患者均通过检验科入院检查 TP、GLB、Ig 增高, 从而及时通知患者进行骨髓穿刺涂片、血清蛋白电泳、免疫固定电泳检查确诊; 而轻链型 MM 患者由于 TP、GLB 正常, Ig 正常或降低, 无明显实验室检查特征更易漏诊和误诊, 本院 2015 年以前基本未诊断轻链型 MM。因此, 2018 年

出版的新诊断标准中 Ig 不再作为诊断的必要条件, 血尿 M 蛋白鉴定是判断浆细胞克隆性的良好手段。

综上所述, 高免疫球蛋白血症型 MM 与轻链型 MM 在临床症状、发病年龄、贫血类型、原始和幼稚浆细胞形态及比例方面无特异性, 前者可因 TP、GLB、Ig 升高而被实验室发现, 而轻链型 MM 由于 TP、GLB 正常, Ig 正常或降低, 临床及实验室易漏诊和误诊; 血清蛋白电泳、免疫固定电泳具有对以上两种 MM 的确诊及鉴别诊断价值。因此, 诊断 MM 时, 应用骨髓细胞形态结合蛋白电泳、免疫固定电泳综合分析, 能够提高轻链型 MM 诊断的准确性, 为临床治疗和疾病分期提供可靠依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- Blad é J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999, 13 (6): 1259-1272. DOI: 10.1016/s0889-8588(05)70125-8.
- Reisenbuckler C. Multiple myeloma and diagnostic imaging [J]. *Radiol Technol*, 2014, 85 (4): 391-410; quiz 411-413.
- 卢兴国, 徐根波, 马顺高, 等. 骨髓细胞学和病理学 [M]. 北京: 科学出版社, 2008: 836.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62 (5): 283-298. DOI: 10.3322/caac.21153.
- 白志瑶, 包艳, 戴宏斌, 等. 高免疫球蛋白血症多发性骨髓瘤临床与实验室综合分析 [J]. *实用检验医师杂志*, 2019, 11 (4): 227-230. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.011.
- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78 (1): 21-33. DOI: 10.4065/78.1.21.
- 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.
- 陈云峰, 葛亮, 沈建江. 免疫固定电泳及免疫球蛋白定量在多发性骨髓瘤诊断和分型中的应用 [J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20 (11): 1881-1883.
- 李翰卿, 翟勇平. 流式细胞术检测多发性骨髓瘤免疫表型和残留病灶的研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23 (1): 241-245. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.01.045.
- Wehrmacher W, Messmore H. Winrobe's Atlas of clinical hematology [J]. *JAMA*, 2007, 297 (23): 2641. DOI: 10.1001/jama.297.23.2645.
- Russell W. An Address on a Characteristic Organism of Cancer [J]. *Br Med J*, 1890, 2 (1563): 1356-1360. DOI: 10.1136/bmj.2.1563.1356.
- Bain BJ. Russell bodies and Mott cells [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84 (8): 516. DOI: 10.1002/ajh.21397.
- Steinmann B. Über azurophile stabchenförmige Einschlüsse in den Zellen eines multiple myeloms [J]. *Dtsch Arch Klin Med*, 1940, 185: 49-61.

(收稿日期: 2020-02-07)

(本文编辑: 邵文 张耘菲)