

1 256 例 M 蛋白阳性患者的回顾性分析

汪 薇, 阎有功, 张利方, 石丽萍(广州军区武汉总医院检验科, 武汉 430070)

【摘要】 目的 通过对 1 256 例 M 蛋白阳性病例的分析, 提高对这类疾病的认识, 减少误诊和漏诊。**方法** 收集广州军区武汉总医院 2012 年 6 月至 2013 年 6 月 1 256 例 M 蛋白阳性的初诊患者相关资料, 分析病例的病种分布与年龄、性别的关系, 比较多发性骨髓瘤(MM)与非 MM 的首发症状, 分析 MM 的 M 蛋白类型和 M 蛋白水平。**结果** 1 256 例 M 蛋白阳性病例中, MM 1 215 例(96.7%), 良性或继发性单克隆免疫球蛋白疾病 41 例(3.3%)。患者男女比例 1.34 : 1, 平均年龄 63.1 岁, 50 岁以下初诊患者 306 例(25.2%)。MM 首发症状以腰痛、骨痛为主, 非 MM 以发热、贫血、乏力为主, 二者差异有统计学意义($P < 0.05$)。MM 患者中 IgG 型 742 例(61.2%), IgA 型 280 例(23.0%), IgM 型 81 例(6.7%), IgD 型 36 例(3.6%), 轻链型 53 例(4.4%), 双克隆 M 蛋白型 12 例(1.0%), 非分泌型 1 例(0.1%), 其中 IgG、A、M、D 型相应的免疫球蛋白显著增高。**结论** M 蛋白阳性主要见于 MM, 男性多于女性, 且近两年发病更趋于年轻化, 以 IgG 型为主。当患者出现腰痛、骨痛, 且免疫球蛋白异常增高或降低时, 应及时检查血清蛋白电泳和免疫固定电泳, 必要时进行骨髓检查。

【关键词】 M 蛋白; 多发性骨髓瘤; 单克隆丙种球蛋白; 分型

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)08-1042-02

Retrospective analysis of 1 256 patients positive with M protein WANG Wei, YAN You-gong, ZHANG Li-fang, SHI Li-ping (Department of Clinical Laboratory, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan, Hubei 430070, China)

【Abstract】 Objective To improve the understanding of M protein positive disease, in order to reduce misdiagnosis and missed diagnosis. **Methods** Clinical data of 1 256 patients with positive with M protein were analyzed to identify the relationship between diseases distribution and age, gender of patients, the primary symptoms of multiple myeloma(MM) and non-MM, and the types and levels of M protein in patients with MM. **Results** In all 1 256 cases positive with M protein, there were 1 215 cases of MM (96.7%) and 41 cases of benign or secondary monoclonal gammopathies (3.3%). The male female ratio of patients was 1.34 : 1. The average age of patients was 63.1 years old, and 306 cases (25.2%) were less than 50 years old. There was significant difference between MM and non-MM in primary symptoms($P < 0.05$). In patients with MM, the mainly primary symptoms were lumbago and bone pain, but in patients with non-MM, the mainly primary symptoms were fever, weight loss and fatigue. In patients with MM, 742 cases (61.2%) were IgG type, 280 cases (23.0%) were IgA type, 81 cases (6.7%) were IgM type, 36 cases (3.6%) were IgD type, 53 cases (4.4%) were light chain type, 12 cases (1.0%) were double-clonal type and 1 case (0.1%) was non-secretion type. The levels of immunoglobulin corresponding to M protein in IgG, A, M and D type were significantly higher. **Conclusion** Positive of M protein could be discovered mainly in patients with MM. The dominant type of MM could be IgG type, the incidence might be younger in recent years, and the incidence rate in males could be higher than females. Examination of serum protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis should be performed promptly, when patients are with lumbago and bone pain, and the levels of immunoglobulin are abnormally increased or decreased. Bone marrow examination should also be performed, when it is necessary.

【Key words】 M-protein; multiple myeloma; monoclonal immunoglobulin; type

多发性骨髓瘤(MM)是骨髓内单一浆细胞株异常增生的恶性肿瘤, 发病机制不完全清楚, 临床症状多样。骨髓瘤细胞异常增生引起骨质破坏, 产生大量单克隆免疫球蛋白(M蛋白)和出现感染、血黏滞度高综合征、肾功能不全以及淀粉样变性等一系列临床表现。M 蛋白是诊断 MM 的重要指标, MM 的早期分型对诊断、疗效观察和预后估计有重要意义^[1]。作者对 1 256 例 M 蛋白阳性病例进行分析, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 标本 收集 2012 年 6 月至 2013 年 6 月广州军区武汉总医院初诊 M 蛋白阳性患者 1 256 例, 其中 MM 患者 1 215 例(96.7%), 非 MM 患者 41 例(3.3%)。所有病例均符合目前国内诊断标准^[2]。

1.2 仪器 全自动电泳仪 Hydrasys(法国 Sebia 公司), 扫描

仪 Hyrys(法国 Sebia 公司), 图形分析软件 Phoresis(法国 Sebia 公司)。

1.3 试剂 抗血清、琼脂糖凝胶板、染液等均采用原装配套耗材(法国 Sebia 公司)。

1.4 检测方法 应用琼脂糖凝胶板作为载体, 行血清蛋白电泳, 用图形分析软件 Phoresis(法国 Sebia 公司)进行分析。应用免疫固定电泳进一步确定 M 蛋白的免疫学分型。

1.5 血清免疫球蛋白定量 采用速率散射比浊法 所有操作严格按照说明书进行。

1.6 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行统计学处理, 所测量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验比较。MM 与非 MM 组首发症状的比较用率表示, 采用 χ^2 检验。显著性检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床表现 1 256 例患者首发症状为腰痛 507 例(40.4%)、发热 33 例(2.6%)、乏力 79 例(6.3%)、贫血 355 例(28.3%)、蛋白尿 184 例(14.6%)、骨折 19 例(1.5%)、水肿 45 例(3.6%)、其他症状 34 例(2.7%)。部分患者具有两种以上的症状。MM 病例以腰痛、骨痛、蛋白尿、骨折等为首发症状者占 61.6%，而非 MM 病例以上述为首发症状者仅占 14.6%，差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 MM 患者与非 MM 患者首发症状的比较[n(%)]

总例数	腰痛、骨痛、骨折 蛋白尿、水肿	发热、乏力 贫血	其他症状
MM 患者	749(61.6)	436(35.9)	30(2.5)
非 MM 患者	6(14.6)	31(75.6)	4(9.8)

2.2 性别、年龄分布 1 256 例 M 蛋白阳性患者，其中男 720 例(57.3%)，女 536 例(42.7%)，男女比例 1.34：1。患者年龄 25~87 岁，平均 63.1 岁，中位数 56.3 岁。其中 40 岁以下 58 例(4.6%)，41~50 岁 248 例(19.7%)，51~60 岁 305 例(24.3%)，61~70 岁 360 例(28.7%)，71~80 岁 265 例(21.1%)，80 岁以上 20 例(1.6%)。

2.3 1 215 例 MM 患者 M 蛋白免疫学分型 其中有 1 例非分泌型 MM 血中无 M 蛋白、尿中无本周氏蛋白，经骨髓细胞学检查确诊 MM。见表 2。

表 2 1 215 例 M 蛋白免疫学分型[n(%)]

分型	总例数	κ	λ
IgG	742(61.2)	400(53.8)	342(46.2)
IgA	280(23.0)	122(43.6)	158(56.4)
IgM	81(6.7)	63(77.8)	18(22.2)
IgD	46(2.9)	4(8.7) ^a	42(91.3)
轻链型	53(4.4)	30(56.6)	23(43.4)
双克隆型	12(1.0)	5(41.7)	7(58.3)
非分泌型	1(0.1)	—	—

注：与 λ 分布比较，^a $P<0.05$ ；—表示无数据。

2.4 各类型 M 蛋白阳性患者血清 Ig 的测定结果 IgG、IgA 和 IgM 型患者对应 Ig 的血清浓度均显著高于正常范围($P<0.01$)，而非对应 Ig 的血清浓度只有 IgA 型患者的 IgG 浓度明显低于正常范围($P<0.01$)；IgG 和 IgM 型患者非对应 Ig 的血清浓度虽然略有降低，但差异无统计学意义($P>0.05$)。IgD 型患者非对应 Ig 的血清浓度明显低于正常范围($P<0.01$)。轻链型和非分泌型患者各类 Ig 的血清浓度均显著降低($P<0.01$)。见表 3。

表 3 1 215 例 MM 各型免疫球蛋白的测定结果(g/L, $\bar{x}\pm s$)

分型	IgG	IgA	IgM
IgG 型	58.29±30.6 ^a	0.68±0.26	0.98±0.56
IgA 型	5.82±2.88 ^a	42.30±22.45 ^a	0.42±0.37
IgM 型	9.42±4.17	1.53±1.24	33.50±16.25 ^a
IgD 型	5.87±2.63 ^a	0.46±0.37 ^a	0.32±0.20 ^a
轻链型	6.98±2.07 ^a	0.57±0.31 ^a	0.40±0.27 ^a
双 M 蛋白型	15.20±2.13	1.96±0.25	4.06±0.26
非分泌型	3.10 ^a	0.14 ^a	0.18 ^a

注：本实验室各种免疫球蛋白血清浓度正常参考范围：IgG 7.51~15.6 g/L，IgA 0.82~4.53 g/L，IgM 0.46~3.04 g/L。与正常值比较，^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

M 蛋白增高是浆细胞疾病的重要标志。M 蛋白阳性在临

床上分为两大类，一类是恶性浆细胞病，临床上最常见的疾病是 MM；另一类是良性或继发性单克隆免疫球蛋白疾病，与引起浆细胞增生的原发疾病有关^[3]。本组 1 256 例患者标本近半数取自外院送检标本，其标本送本院检验之前就已高度怀疑 MM，所以本组 M 蛋白阳性患者最终确诊 MM 1 215 例(96.7%)，显著多于非 MM 患者 41 例(3.3%)，其 MM 检出率明显高于其他文献报道^[4]。

本组 MM 患者以腰痛、骨痛、蛋白尿、骨折等为首发症状者占 61.6%，而非 MM 病例以上述为首发症状者仅占 14.6%，差异具有统计学意义($P<0.05$)。因此，上述症状可作为 MM 临床主要首发症状。这提示具有上述症状的患者一旦出现 M 蛋白阳性应高度怀疑 MM。

M 蛋白在本质上属于免疫球蛋白，由克隆性增生的浆细胞分泌。根据重链结构不同将其分为 IgG、IgA、IgM、IgD、IgE 五类，按轻链结构又可分为 κ 、 λ 两型。本组标本中 IgG 型最多，占到 61.2%，IgA、IgM、IgD、轻链型、双克隆型分别占 23.0%、6.7%、2.9%、4.4%、1.0%，与文献^[5]相符。在 MM 患者中，其相应类型的免疫球蛋白水平往往显著升高，并同时伴有其他免疫球蛋白水平的降低，导致正常的免疫功能降低。故免疫球蛋白定量可对 MM 患者进行初步筛查，对免疫球蛋白异常增高或降低的患者，应及时检查血清蛋白电泳和免疫固定电泳，以便作出进一步诊断和分型。非分泌型多发性骨髓瘤约占浆细胞疾病的 0.01%，往往因血中无 M 蛋白、尿中无本周氏蛋白而被漏诊或误诊。因此，对血清免疫球蛋白水平明显低下或血清蛋白电泳谱 γ 球蛋白组分明显降低，应及早进行骨髓检查。广州军区武汉总医院检验科免疫室曾报道过 1 例非分泌型 MM^[6]。

本组 1 215 例 MM 患者年龄范围 25~87 岁，平均发病年龄 63.1 岁，中数发病年龄 56.3 岁。50 岁以下初诊患者 306 例(25.2%)。与国内报道相比，呈现低龄化趋势；而欧美等地区的中数发病年龄为 65 岁，发病高峰为 60~80 岁^[7]；我国 MM 的发病年龄与欧美比较明显提前。同时中国老龄化人口发展迅速，预计到 2015 年老年人总数将突破 2 亿，2027 年超过 3 亿。因此，应更重视老年患者的早期诊断、早期治疗。

随着对 MM 认识的深入，越来越多的诊断手段为人们所认识，在众多的诊断中，M 蛋白分型检测可作为一种独立因素，它对 MM 早期诊断、治疗及预后、评价具有重要意义。

参考文献

[1] 史小安. 206 例多发性骨髓瘤 M 蛋白分型及意义[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(3): 494-495.
[2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.
[3] 陈世伦, 李燕郴, 张鹏, 等. 798 例 M 蛋白阳性患者的临床分析[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(6): 398-400.
[4] 李佳, 周越, 王轩, 等. 多发性骨髓瘤危险因素及早期诊断指标的研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(2): 328-330.
[5] Pontet F. A data base for 3000 monoclonal immunoglobulin cases and a new classification[J]. Clin Chim Acta, 2005, 355(1/2): 13-21.
[6] 石莉萍. 实验室检查发现非分泌型多发性骨髓瘤一例[J]. 华南国防医学杂志, 2013, 27(5): 364.
[7] Anguille S, Bryant C. Monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. CMAJ, 2013, 185(15): 1345.