

Igκ、Igλ 及 Igκ 与 Igλ 比值在多发性骨髓瘤诊断中的作用*

郑 伟, 李 坤, 王玉红, 刘 畅, 胡晓芳[△] (沈阳军区总医院检验科, 沈阳 110840)

【摘要】 目的 探讨 Igκ、Igλ 及 Igκ 与 Igλ 比值在多发性骨髓瘤(MM)临床诊断中的作用。方法 采用 Hevylite™法测定 122 例 MM 患者及 30 例健康者血清 Igκ、Igλ 水平并计算其比值, 同时对 MM 患者血清进行免疫固定电泳。结果 血清免疫固定电泳分型: κIgG 型 MM 26 例(21.31%), λIgG 型 MM 58 例(47.54%); κIgA 型 MM 14 例(11.48%), λIgA 型 MM 18 例(14.75%); κIgM 型 MM 4 例(3.28%), λIgM 型 MM 2 例(1.64%)。κIgG 型 MM 患者血清 IgGκ 水平中位数为 36.900 g/L, IgGκ 与 IgGλ 比值的中位数为 97.300, 均明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与之相反, IgGλ 水平中位数为 0.380 g/L, 明显低于健康对照组(34.900 g/L), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。λIgG 型 MM 患者血清中 IgGλ 水平中位数为 34.900 g/L, 明显高于健康对照组(3.420 g/L), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与之相反, IgGκ 水平中位数为 0.495 g/L, IgGκ 与 IgAλ 比值中位数为 0.016, 均明显低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。IgA 型 MM 患者血清中 IgAκ、IgAλ 水平及 IgAκ 与 IgAλ 比值与健康对照组比较, 与 IgG 型 MM 患者呈相同的变化模式。结论 Igκ、Igλ 及 Igκ 与 Igλ 比值在 MM 临床诊断中具有重要价值。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 免疫球蛋白 κ; 免疫球蛋白 λ; 免疫固定电泳

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.03.012 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)03-0317-02

Study on the role of Igκ, Igλ and Igκ/Igλ in diagnosis of multiple myeloma* ZHENG Wei, LI Kun, WANG Yuhong, LIU Chang, HU Xiaofang[△] (Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Shenyang Military Area Command, Shenyang, Liaoning 110840, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the role of Igκ, Igλ and Igκ/Igλ in diagnosis of multiple myeloma(MM). **Methods** The serum levels of Igκ, Igλ for 122 MM patients and 30 healthy people were detected by Hevylite™ assay. Then the ratio of Igκ/Igλ was calculated. Immunofixation electrophoresis(IFE) was performed on serum samples of MM patients. **Results** Serum IFE show: there were 26(21.31%) cases κIgG MM, 58(47.54%) cases λIgG MM, 14(11.48%) cases κIgA MM, 18(14.75%) cases λIgA MM, 4(3.28%) cases κIgM MM, 2(1.64%) cases λIgM MM, respectively. The median levels of IgGκ and IgGκ/Igλ for κIgG MM patients were 36.900 g/L and 97.300, which were higher than those of control group($P < 0.05$). Contrastly, the median levels of IgGλ were 0.380 g/L, which were lower than that of control group(34.900 g/L), $P < 0.05$. λIgG MM patients had a higher level median (34.900 g/L) than that of control group(3.420 g/L), $P < 0.05$. But the median levels of IgGκ and IgGκ/Igλ for κIgG MM patients were 0.495 g/L and 0.016, which were lower than those of control group($P < 0.05$). Compared with the control group, the median levels of IgAκ, IgAλ and IgAκ/λ for IgA MM patients showed a similar trends with IgG MM patients. **Conclusion** Serum Igκ, Igλ levels and Igκ/Igλ ratio has a significant value in the diagnosis of MM.

【Key words】 multiple myeloma; immunoglobulin κ; immunoglobulin λ; immunofixation electrophoresis

多发性骨髓瘤(MM)是浆细胞克隆性增生的恶性肿瘤, 以血中单一类型免疫球蛋白异常增多为主要特征^[1]。在中国, MM 的发病率呈逐渐增高趋势, 仍为高发的血液系统恶性肿瘤之一^[2]。由于 MM 发病机制及病程的复杂性, 使治疗时机的选择及病程监测和疗效观察尤为重要。目前, 除了骨髓细胞学检查外, 血清免疫学诊断已经成为确诊 MM 的重要手段。尽管国际诊治指南推荐, 血清蛋白电泳和血清游离轻链测定作为监测 MM 病情进展的免疫学方法, 但是二者无法反映 MM 患者完整免疫球蛋白分子亚型在 MM 病程进展中的变化特点^[3]。本研究通过检测 MM 患者完整单一免疫球蛋白亚型

(IgGκ、IgGλ、IgAκ、IgAλ)及其比值, 从单一肿瘤克隆这一全新视角, 探讨肿瘤和非肿瘤免疫球蛋白亚型增殖和抑制程度的变化特点, 旨在明确其在 MM 患者发病机制中的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2013 年 6 月本院住院和门诊 MM 患者 122 例, 其中男 69 例, 女 53 例, 平均年龄(61.4±13.7)岁, 全部符合 MM 国内诊断标准, 无合并其他肿瘤^[4]。健康对照组: 选取本院体检中心的健康人群 30 例作为健康对照组, 其中男 15 例, 女 15 例, 平均年龄(60.1±11.3)岁。

1.2 仪器与方法 免疫固定电泳采用 Sibia Hydrasys 全自动

* 基金项目: 辽宁省博士启动课题(20111091)。

作者简介: 郑伟, 男, 医学博士, 副主任医师, 主要从事生物化学和分子生物学实验室诊断。

[△] 通讯作者, E-mail: hxf630212@msn.com。

电泳仪及其配套试剂盒进行检测。采用 Dade Behring 公司的 BNII 浊度仪检测 IgG κ 、IgG λ 、IgA κ 、IgA λ 水平,并计算 Ig κ 与 Ig λ 比值,试剂为配套试剂。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对检测数据进行统计分析,资料采用中位数 M 表示,组间比较采用非参数秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MM 患者血清免疫固定电泳分型结果 见表 1。122 例 MM 患者经免疫固定电泳后,各型呈现明显浓集的浓染带,由表 1 可见,IgG 型最多,其次为 IgA 型,最少为 IgM 型。

表 1 MM 患者血清免疫固定电泳分型结果[n(%)]

免疫分型	κ	λ	合计
IgG 型	26(21.31)	58(47.54)	84(68.85)
IgM 型	4(3.28)	2(1.64)	6(4.92)
IgA 型	14(11.48)	18(14.75)	32(26.23)
合计	44(36.07)	78(63.93)	122(100.00)

2.2 IgG 型 MM 患者免疫血清中 IgG κ 、IgG λ 水平及 IgG κ 与 IgG λ 比值 见表 2。由表 2 可见, κ IgG 型 MM 患者血清中 IgG κ 水平中位数和 IgG κ 与 IgG λ 比值的中位数均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与之相反,IgG λ 水平中位数明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IgG 型 MM 患者血清中 IgG λ 水平中位数明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与之相反,IgG κ 水平中位数和 IgG κ 与 IgG λ 比值中位数均明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 IgA 型 MM 患者免疫血清中 IgA κ 、IgA λ 水平及 IgA κ 与 IgA λ 比值 见表 3。由表 3 可见, κ IgA 型 MM 患者血清中 IgA κ 水平中位数和 IgA κ 与 IgA λ 比值中位数均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与之相反,IgA λ 水平中位数明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IgA 型 MM 患者血清中 IgA λ 水平中位数明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与之相反,IgA κ 水平中位数和 IgA κ 与 IgA λ 比值中位数均明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 MM 患者血清中 IgG κ 、IgG λ 水平及 IgG κ 与 IgG λ 比值

组别	n	IgG κ (g/L)	IgG λ (g/L)	IgG κ 与 IgG λ 比值
κ IgG 型	26	36.900(5.700~78.000)*	0.380(0.077~2.030)*	97.300(17.300~866.000)*
λ IgG 型	58	0.495(0.070~5.900)*	34.900(4.990~73.000)*	0.016(0.001~0.089)*
健康对照组	30	6.725(3.990~9.650)	3.420(1.990~5.870)	1.820(1.060~2.550)

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$ 。

表 3 MM 患者血清中 IgA κ 、IgA λ 水平及 IgA κ 与 IgA λ 比值

组别	n	IgA κ (g/L)	IgA λ (g/L)	IgA κ 与 IgA λ 比值
κ IgA 型	14	38.800(5.200~88.000)*	0.090(0.010~0.880)*	442.300(65.000~1 100.000)*
λ IgA 型	18	0.365(0.020~2.180)*	31.900(1.990~50.800)*	0.016(0.001~0.050)*
健康对照组	30	1.275(0.470~2.890)	0.935(0.300~1.990)	1.330(0.900~2.060)

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$ 。

3 讨 论

免疫固定电泳可为 MM 进行定型,指导治疗,判断预后。免疫固定电泳在检出单克隆成分的同时,可从电泳图谱上确定单克隆成分的类型:IgG、IgA、IgM、轻链型、重链型。还可从出现的克隆化条带数判断瘤细胞是否为单克隆、双克隆或寡克隆,从而为 MM 的治疗和判断预后提供依据^[5]。本研究结果显示,122 例 MM 患者进行免疫固定分型,其中 κ 型 IgG 26 例,占 21.31%; λ 型 IgG 58 例,占 47.54%; κ 型 IgA 14 例,占 11.48%; λ 型 IgA 18 例,占 14.75%; κ 型 IgM 4 例,占 3.28%, λ 型 IgM 2 例,占 1.64%,这与其他报道基本相符^[6]。

有研究显示,不同轻链类型免疫球蛋白(IgG κ 、IgG λ 、IgA κ 、IgA λ)及其比值的测定可精确反映 MM 患者肿瘤免疫球蛋白及非肿瘤免疫球蛋白的增殖和受抑制程度,同时二者与 MM 的病情进展和预后密切相关^[7]。本研究结果显示, κ IgG 型 MM 患者 IgG κ 及 IgG κ 与 IgG λ 比值明显高于健康对照组,与之相反,IgG λ 水平明显低于健康对照组。 λ IgG 型 MM 患者 IgG λ 水平明显高于健康对照组,与之相反,IgG κ 及 IgG κ 与 IgG λ 比值明显低于健康对照组。 κ IgA 型和 λ IgA 型 MM 患者的结果变化趋势与之类似。由此提示,高浓度肿瘤免疫球蛋白

可能通过反馈机制抑制非肿瘤免疫球蛋白的合成。这种抑制机制可能为产生 IgG、IgA 的肿瘤细胞选择性影响骨髓微环境所致^[8]。而 IgG κ 、IgG λ 、IgA κ 、IgA λ 及其比值测定是反映上述变化的敏感、理想标志物。此外,有研究进一步显示,异常的 Ig κ 与 Ig λ 比值与 MM 患者的生存周期缩短密切相关。而 Ig κ 与 Ig λ 比值与 β_2 微球蛋白是预测 MM 患者预后生存的独立危险因素^[9]。

值得关注的是,MM 患者红细胞比容和血浆容量的变化可能造成免疫球蛋白血清浓度发生 50% 以上的变化,而 Ig κ 、Ig λ 在测定时受到同等程度的影响^[10]。因此,Ig κ 与 Ig λ 比值能够不受红细胞比容和血浆容量变化的影响,精确反映骨髓瘤细胞的增殖速率。

综上所述,评估免疫球蛋白分子亚型在 MM 发病进程中的变化特点是 MM 临床诊断和病程监测中亟待解决的重点课题。而 Ig κ 、Ig λ 及 Ig κ 与 Ig λ 比值可全面反映肿瘤及非肿瘤免疫球蛋白的增殖和受抑制程度,是预测患者病情预后的理想血清标志物,这一发现无疑可为完善 MM 实验室诊断流程提供有益的新线索。

来源,67.1%的患者对糖尿病足的概念并不清楚,80.4%以上的患者无有效的足部护理知识,以致病变多发、再发,且病变初始未及及时寻求医疗帮助,延误了最佳治疗时间而导致最终截肢、死亡。因此,为了提高糖尿病足患者的相关知识掌握度,增强患者的自护能力,降低复发率,提高生活质量的目的,建立一种持续、有效的护患糖尿病足信息传递平台迫在眉睫。

延伸护理模式突破了传统护理模式,不仅可以提高患者的健康知识掌握程度和健康生活行为的执行情况,同时拓展了优质护理服务的内涵,让患者足不出户就可以享受到专业的护理服务,提高了患者的生活质量和幸福指数,在疾病防治过程中具有重要意义^[10]。本研究结果显示,延伸护理干预可有效提高糖尿病足相关知识掌握率及对护理的满意度,降低了再次入院率,与常规护理组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。表明延伸护理服务在提高知识掌握率,规范健康行为,有效预防糖尿病足的发生及其促进良性转归,起着积极的作用,其可能的作用机制为:(1)架起医务人员与患者的信息支撑桥梁,通过每个月1次的家庭随访、每季度1次的门诊随访、每2周1次的电话随访、每半年1次的联谊活动、微信平台的时时互动架起了医患互动的桥梁,交流的是信息,传递的是真情。白衣天使耐心叮嘱,专业指导,时刻提醒患者对生命的敬畏、尊重。(2)强化健康教育的效果,糖尿病足患者常因创面的暂时痊愈而忽略疾病反复发作的严重性;护士也因日常工作繁忙,可能存在健康宣教不到位。患者回家找不到可靠的医学知识来源,凭记忆常有缺失。延伸护理小组根据糖尿病足患者的需求,充分评估患者的基本情况,量身定做地为患者制订延伸护理计划并落到实处。通过门诊、电话、家庭随访等多种方式评价患者知识掌握程度,并针对性进行一对一再教育,从而达到强化健康教育的效果、提高自护能力的目的。提高患者自护意识,自觉规范自身健康行为:多途径、多时点知识传递方式,在提高患者知识掌握率的同时,提高患者自护意识,使其充分认识到提高自护能力的重要性,逐渐地、自觉地规范自身健康行为。另外,医

护人员、家庭照护者、病友通过延伸护理小组建立的平台对其健康行为进行监督,长此以往,糖尿病足患者就形成一套自身健康行为,也验证了成立延伸护理小组的目的。

参考文献

[1] 国际血管联盟中国分会糖尿病足专业委员会. 糖尿病足诊治指南[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(9): 705-708.
 [2] 叶任高. 内科学[J]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 162-163.
 [3] 童奥, 王振宇, 朱慧娟, 等. 糖尿病足的治疗与护理进展[J]. 中华现代护理杂志, 2010, 16(14): 1638-1640.
 [4] 姜节卫, 周韵娇, 胡惠芳, 等. 糖尿病并发症患者自我效能与生存质量相关研究[J]. 上海护理, 2011, 11(2): 12-14.
 [5] 徐建秀. 我国延续护理模式研究进展[J]. 中国护理管理, 2012, 12(9): 18-19.
 [6] 杨辉, 曾勉东. 脱细胞异种真皮修复糖尿病足溃疡的疗效[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(15): 2587-2588.
 [7] Gibbons GW, Shaw PM. Diabetic vascular disease; characteristics of vascular disease unique to the diabetic patient[J]. Semin Vasc Surg, 2012, 25(2): 89-92.
 [8] 黄荣曦, 杨刚毅, 李伶, 等. 高压氧辅助治疗糖尿病足溃疡有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(12): 1081-1087.
 [9] Aalaa M, Malazy OT, Sanjar M, et al. Nurses' role in diabetic foot prevention and care; a review[J]. J Diabetes Metab Disord, 2012, 11(1): 24-30.
 [10] 刘雯, 胡倩. 延伸护理模式对直肠癌结肠造瘘术后患者生活质量的影响[J]. 吉林医学, 2013, 34(35): 7509-7510.

(收稿日期: 2014-07-15 修回日期: 2014-10-18)

(上接第 318 页)

参考文献

[1] Mailankody S, Mena E, Yuan CM, et al. Molecular and biologic markers of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma [J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(12): 2159-2170.
 [2] 克晓燕, 王艳芳, 杨玉花, 等. 多发性骨髓瘤的过去、现在及未来[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(2): 231-239.
 [3] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders[J]. Leukemia, 2009, 23(2): 215-224.
 [4] 张之南. 血液病诊断及诊疗标准[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 1998: 373-379.
 [5] 白洁, 孙玲, 殷宗健, 等. 血清免疫固定电泳在骨髓瘤肾脏病患者诊断中的意义[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(9): 543-545.
 [6] 王金行, 赵越, 刘柏新, 等. 血清免疫固定电泳在多发性骨

髓瘤诊断中的意义[J]. 广东医学, 2011, 32(15): 2018-2020.

[7] Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2006, 81(12): 1575-1578.
 [8] Bradwell A, Harding S, Fourrier N, et al. Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig'κ/Ig'λ ratios in multiple myeloma patients[J]. Leukemia, 2013, 27(1): 202-207.
 [9] Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N, et al. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients[J]. Leukemia, 2013, 27(1): 213-219.
 [10] Alexanian R. Blood volume in monoclonal gammopathy [J]. Blood, 1977, 49(2): 301-307.

(收稿日期: 2014-08-25 修回日期: 2014-10-20)