

Ig 同型转换及寡克隆蛋白条带在免疫固定电泳图谱中的形态特点及其对多发性骨髓瘤患者骨髓移植疗效评价的意义

黄建玲, 黄木荣, 潘碧燕, 刘绮婷, 周远青, 吕伟标, 李亚红 (广东省佛山市顺德区第一人民医院检验科 528300)

【摘要】 目的 探讨 Ig 同型转换及寡克隆蛋白条带在免疫固定电泳(IFE)图谱中的形态特点及其对多发性骨髓瘤(MM)患者骨髓移植疗效评价的意义。**方法** 选取 2004~2014 年本院收治的 MM 患者 64 例, 比较患者行骨髓移植前后血清蛋白电泳及 IFE 图谱资料, 并进行分析与统计。**结果** 64 例 MM 患者中, 48.4% 出现 Ig 同型转换和(或)寡克隆蛋白条带。异常蛋白条带(APB)首次出现中位数时间为移植后 1.8(0~29)月。血清 IFE 结果提示 71.0% 的患者首先出现的是 IgG kappa 同型转换, IgG lambda 占 9.7%, IgA kappa 占 3.2%, IgA lambda 占 9.7%, IgM kappa 占 3.2%, LC 占 3.2%。移植后首先出现是以 IgG kappa 同型转换为多见。出现 APB 的患者与非 APB 患者无进展生存率分别为 43% 和 0, 差异有统计学意义($P=0.049$); 完全缓解率分别为 86.7% 和 61.5%, 差异有统计学意义($P=0.03$)。至随访结束, 31 例 APB 患者与 33 例非 APB 患者比较 5 年生存期, 分别为 83% 和 57%, 差异无统计学意义($P=0.12$)。**结论** MM 治疗过程中出现 APB 往往提示疗效更高, 预后更好。对 MM 治疗过程中新出现 APB 特点的解释及正确认识也将影响疗效评价的正确判断。

【关键词】 多发性骨髓瘤; Ig 同型转换; 寡克隆蛋白条带; M 蛋白; 免疫固定电泳

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.06.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)06-0783-03

Morphological characteristics of immunoglobulin isotype switch and oligoclonal protein bands in immune fixation electrophoresis atlas and its significance to effect of bone marrow implantation in patients with multiple myeloma HUANG Jian-ling, HUANG Mu-rong, PAN Bi-yan, LIU Qi-ting, ZHOU Yuan-qing, LYU Wei-biao, LI Ya-hong (Department of Clinical Laboratory, Shunde District First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528300, China)

【Abstract】 Objective To study the morphological characteristic of immunoglobulin(Ig) isotype switch and oligoclonal protein bands in immune fixation electrophoresis(IFE) atlas and its significance to effect evaluation of bone marrow implantation in patients with multiple myeloma(MM). **Methods** Sixty-four MM patients treated in our hospital during 2004—2014 were selected. The atlas data of serum protein electrophoresis and IFE in the patients with bone marrow implantation were compared between before and after implantation and performed the statistical analysis. **Results** Among 64 cases of MM, 48.4% of cases had Ig isotype switch and (or) oligoclonal protein bands. The median time of the first appearance of abnormal protein band (APB) was 1.8 months after transplant (0—29 months). The IFE results demonstrated that 71.0% of cases had IgG kappa isotype switch as first appearance, IgG lambda accounted for 9.7%, IgA kappa for 3.2%, IgA lambda for 9.7%, IgM kappa for 3.2% and LC for 3.2%. After transplantation, first appearance of IgG kappa isotype switch was more common. The EFS rates in the patients appearing APB and non-APB were 43% and 0 respectively, the difference was statistically significant ($P=0.049$); the CR rates were 86.7% and 61.5% respectively with statistical difference ($P=0.03$). Until the follow up end, in the 5-year OS comparison between 31 cases of APB and 33 cases of non-APB, which were 83% and 57% respectively without statistical difference ($P=0.12$). **Conclusion** The APB appearance during MM treatment process often prompts higher curative effect and better prognosis. The interpretation and correct cognition of newly appeared APB characteristics also affect the correct judgment of the curative effect.

【Key words】 multiple myeloma; Ig isotype switch; oligoclonal bands; M-protein; immunofixation electrophoresis

多发性骨髓瘤(MM)是源于浆细胞的恶性克隆性疾病,可浸润骨髓、骨质和髓外组织产生溶骨病变,并可合成和分泌大量单克隆 Ig 或其轻链,引起骨骼疼痛、骨折、反复感染、贫血、肾功能异常等临床表现^[1]。血清蛋白电泳与免疫固定电泳(IFE)是目前国内检测 M 蛋白水平普遍且成熟的方法, M 蛋白的水平是诊断及疗效评估的一个重要参数^[2-3]。但国外部分学者研究发现, MM 患者在自体或异体造血干细胞移植后,可

出现不同于诊断时 M 蛋白轻链或重链成分的新 M 蛋白和(或)寡克隆条带,将其定义为异常蛋白条带(APB),推测可能是移植后免疫重建所致^[4]。其中,新出现的 M 蛋白称为 Ig 同型转换,同时出现两条或更多的单克隆轻链和(或)重链条带,又被称为寡克隆条带。本研究通过对自体或异体移植的患者进行一个可溯源的追踪分析,目的在于了解 APB 的一系列实验室特征,帮助实验室人员正确认识 APB 及探讨此特征出现

对移植后患者预后的意义。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

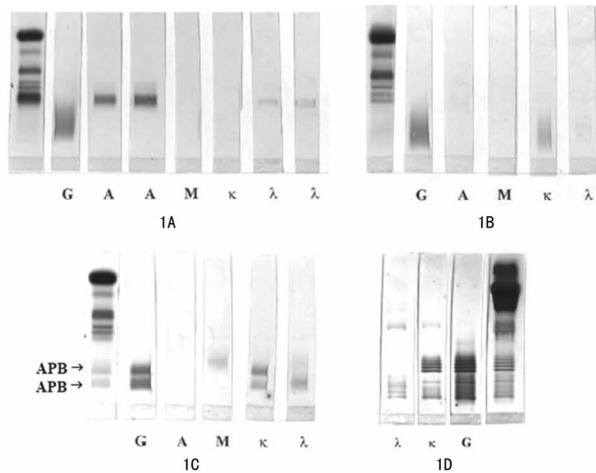
1.1 一般资料 选取 2004~2014 本院收治的 MM 患者 64 例,于外院接受骨髓移植后,转至本院行后续化学治疗。所有患者均符合《血液病诊断及疗效标准》,并对移植后的患者进行每月一次的血清蛋白电泳及 IFE 图谱分析,每例跟踪观察 3 年^[5]。

1.2 方法 采用 SEBIAHYDRASYS 电泳仪及其配套试剂 (Sebia 公司)对患者血清标本进行血清蛋白电泳及 IFE,并定期对患者进行骨髓细胞形态学分析。采用国际骨髓瘤工作小组 (IMWG)疗效标准进行疗效评价,分为完全缓解 (CR),非常好的部分缓解 (VGPR),部分缓解 (PR),疾病稳定 (SD)和疾病进展 (PD)。估测患者无进展生存时间 (EFS)及总生存时间 (OS)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对数据进行处理及统计学分析,一般资料比较采用 Fisher's 精确概率法。EFS 和 OS 采用 Kaplan-Meier 曲线估测,生存比较采用 Long-rank 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者移植后出现 Ig 同型转换及寡克隆蛋白条带情况 以某一患者为例,展示患者移植后出现 Ig 同型转换及寡克隆蛋白条带及其在血清蛋白电泳及 IFE 图谱的具体形态特征及变化。见图 1。



注:1A 为该病例初诊时异常蛋白类型为 IgA lambda;1B 为患者行骨髓移植后,APB 消失;1C 为患者移植后 6 个月,出现 2 条不同于初诊时 M 蛋白的少量 IgG;1D 为通过免疫固定电泳图谱分析,该新条带为单克隆 IgG kappa 及 IgG lambda 条带。

图 1 患者移植后出现 Ig 同型转换及寡克隆蛋白条带图示

2.2 31 例出现 Ig 同型转换及(或)寡克隆蛋白条带的具体表型 本研究 64 例患者中,至观察日期为止,共有 31 例出现 Ig 同型转换及(或)APB。具体表型见表 1。

2.3 APB 对 MM 患者骨髓移植疗效评价 本研究 64 例患者中,31 例出现 APB(48.4%),其中寡克隆条带 6 例,Ig 同型转换 30 例,5 例有 Ig 同型转换及寡克隆蛋白条带。APB 首次出现中位数时间为移植后 1.8(0~29)月,且血清 IFE 结果提示 71.0%的患者首先出现的是 IgG kappa 同型转换,Ig lambda 占 9.7%,IgA kappa 占 3.2%,IgA lambda 占 9.7%,IgM kappa 占 3.2%,LC 占 3.2%。可见,移植后首先出现是以 IgG kappa 同型转换为多见。

2.4 APB 与疗效的相关性 31 例出现 APB 的患者,移植后

的疗效高于 33 例非 APB 的患者。出现 APB 的患者与非 APB 患者 EFS 率分别为 43%和 0%,差异有统计学意义 ($P=0.049$);CR 率分别为 86.7%和 61.5%,差异有统计学意义 ($P=0.03$)。见图 2。

表 1 31 例出现 Ig 同型转换和(或)寡克隆蛋白条带的具体表型

患者编号	初诊 M 蛋白	APB 的表型
1	LC- κ	IgG kappa+IgM kappa
2	IgG lambda	IgG kappa+IgG kappa+2LC- κ
3	IgG lambda	IgG lambda+IgG lambda
4	LC- κ	IgG kappa+IgG kappa
5	LC- κ	IgG kappa+IgG kappa
6	IgG lambda	IgG kappa+2IgG kappa+2LC- κ
7	LC- λ	IgG kappa+IgG lambda
8	IgA kappa	IgA kappa+IgG lambda
9	IgA kappa	IgM kappa+IgG lambda+IgA kappa
10	IgG kappa	IgG kappa+IgG lambda
11	IgA lambda	IgA lambda+IgG kappa+IgG lambda
12	IgG lambda	IgG lambda+2IgG kappa
13	IgA kappa	2LC- κ
14	IgA lambda	IgG kappa+IgG lambda
15	IgG kappa	IgG kappa+IgG lambda+2LC- λ
16	IgD kappa	IgG kappa+IgG lambda
17	IgG kappa	2IgG kappa+IgG lambda+2LC- λ
18	IgA lambda	2IgA lambda+IgG kappa+IgG lambda
19	IgG kappa	IgG kappa+2LC- λ
20	LC- λ	3IgG kappa+IgG lambda
21	IgA lambda	IgA lambda+IgG kappa+IgG lambda
22	IgG kappa	2IgG kappa+IgG lambda
23	LC	IgG kappa+IgG lambda
24	IgA kappa	IgG kappa+IgG lambda
25	LC- λ	IgG kappa+IgG lambda
26	IgG lambda	2IgG kappa+2IgG lambda
27	IgG lambda	IgG lambda
28	IgG kappa	3IgG kappa
29	IgA kappa	IgG kappa+IgG lambda
30	IgG kappa	3IgG kappa
31	IgG lambda	IgG kappa+IgG lambda

注:LC 即轻链。

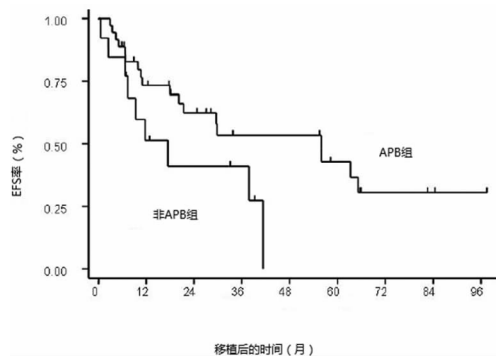


图 2 APB 患者与非 APB 患者 EFS 曲线

2.5 两组患者 OS 比较 至随访结束,31 例 APB 患者与 33 例非 APB 患者比较 5 年 OS 期分别为 83%和 57%,差异无统计学意义 ($P=0.12$)。

3 讨 论

MM 是恶性浆细胞病中最常见的一种类型, 又称骨髓瘤, 浆细胞骨髓瘤或 kahler 病。其特征是单克隆浆细胞恶性增生并分泌大量 M 蛋白, 从而引起广泛骨质破坏、反复感染、贫血、高钙血症、高黏滞综合征、肾功能不全等一系列临床表现并导致不良后果^[6]。MM 诊断重要依据是 M 蛋白或其多肽链亚单位合成及分泌增多的现象, 血清蛋白电泳及 IFE 成为 MM 诊断, 复发监测的重要手段。在早期, 往往根据 Ig 水平的增高对 MM 疾病进展, 疗效作判断, 从而影响患者下一步治疗。后期的研究发现, 在进行高剂量的化学治疗和细胞移植后(包括自体或异体)在 IFE 图谱中, 可出现不同于诊断时的 APB^[4]。本研究 64 例患者, 接受自体或异体骨髓移植后, 31 例出现 APB。通过图谱的观察可见 APB 在血清蛋白电泳及 IFE 图谱上表现的形态明显异于初诊时的电泳图谱, 究其原因蛋白成分已发生改变, 而且并非恒定不变。通过对病例的观察, APB 可伴随初诊时的 M 蛋白同时出现, 也可在 M 蛋白消失后出现。APB 的成分可先以 IgG kappa 的形式出现, 后可转换为 IgG lambda, 或先由 IgA lambda 的形式出现, 后转换为 IgG kappa。但普遍以 IgG kappa 类型首先出现为多见, 比例占 71.0%。64 例患者中, 48.4% 出现 APB。其中寡克隆条带 6 例, Ig 同型转换 30 例, 5 例有 Ig 同型转换及寡克隆蛋白条带。APB 首次出现中位数时间为移植后 1.8(0~29)月。出现 APB 的患者与非 APB 患者 EFS 率分别为 43% 和 0; CR 率分别为 86.7% 和 61.5%, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

至随访结束, 31 例 APB 患者与 33 例非 APB 患者比较 5 年 OS 期分别为 83% 和 57%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。文献报道 MM 患者治疗过程中 APB 的出现提示预后更好。美国 Mayo 中心分析 1 942 例 MM 患者, 128 例 APB 患者 OS 明显高于非 APB 组, 分别为 73、38 个月, 差异有统计学意义($P<0.01$)^[7]。因此, 笔者认为, 随着例数的增加和移植后随访时间的延长, 可能会出现统计学差异。由于有文献推测 APB 出现, 可能与造血干细胞移植后, 早期重建 B 细胞引起, 其具体机制仍有待医学界同行进一步研究探讨^[8-9]。

由此可见, 本文的研究结论与文献报道提及的 MM 治疗过程中出现 APB 往往提示预后更好的结论相符, APB 可作为 MM 患者疗效评价的一个重要指标。因此定期 IFE 监测 M 蛋

白, 注意对患者出现 APB 的观察显得尤为重要。同时, 对新出现 APB 的判断, 对新出现 APB 的特点的正确认识, 也将影响疗效评价的正确判断。

参考文献

[1] 吴晓雄. 多发性骨髓瘤[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 268.

[2] 李娟, 黄蓓晖, 周振海, 等. 多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞移植后感染的临床特征[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(1): 44-47.

[3] Grie B, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma[J]. Leukemia, 2006, 20(9): 1467-1473.

[4] Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(8): 1211-1225.

[5] 武永吉. 多发性骨髓瘤[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.

[6] 李娟, 刘俊茹, 黄蓓晖, 等. 含硼替佐米的诱导化疗序贯自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(4): 279-283.

[7] Wadhera RK, Kyle RA, Larson DR, et al. Incidence, clinical course, and prognosis of secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with multiple myeloma[J]. Blood, 2011, 118(11): 2985-2987.

[8] Ruben N, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete-and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma[J]. Blood, 2008, 111(3): 1101-1109.

[9] Xiang Z, Cutler AR, Fairfax K, et al. FcγRIIb controls bone marrow plasma cell persistence and apoptosis. [J]. Nat Immunol, 2007, 8(4): 419-429.

(收稿日期: 2015-09-28 修回日期: 2015-11-18)

(上接第 782 页)
心, 值得临床推广。

参考文献

[1] 吴琼, 石林, 夏志鹏, 等. 不同时长和内容的正念训练对抑郁的干预效果[J]. 中国临床心理学杂志, 2013, 21(4): 685-689.

[2] 王涂路, 李颖雯, 李松健, 等. 耳鸣临床特征与主观心理严重程度的关系[J]. 现代预防医学, 2012, 39(9): 18-20.

[3] 张中华, 刘庭惠, 邓莹莹, 等. 认知护理干预对耳鸣患者焦虑抑郁情绪的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2013, 19(2): 133-136.

[4] 龙斌, 林瑟芬, 丁水平. 心理干预对肝硬化失代偿期患者的影响[J]. 中国实用医药, 2013, 8(19): 241-242.

[5] 王云霞. 心理护理干预对癌症化疗患者心理及生活质量的影响[J]. 当代医药论丛, 2013, 11(11): 119-121.

[6] 刘焕霞, 周勤. 女性恶性肿瘤患者心理护理干预效果[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(6): 713-715.

[7] 邹小春, 吴治芳. 骨肿瘤患者康复护理的临床价值分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(6): 722-723.

[8] 刘兴华, 徐慰, 王玉正, 等. 正念训练提升自愿者幸福感的 6 周随机对照试验[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(8): 597-601.

[9] Katz I, Eilat K, Nevo N. Type of motivation, self-efficacy and homework procrastination[J]. Motiv Emot, 2014, 38(1): 111-119.

[10] Hughes JW, Fresco DM, Myerscough R, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction for prehypertension[J]. Psychosom Med, 2013, 75(8): 721-728.

(收稿日期: 2015-09-27 修回日期: 2015-11-18)