

• 论 著 •

MM 患者血清 M 蛋白轻重链的型别构成及与血清或尿液中游离轻链检出的关系

张 岩¹, 李 湛², 谭延国^{1△}, 王志阳¹, 亢 涛¹, 李惠君¹, 张 磊¹, 曾海青¹, 张 莉¹, 陈 哲¹, 车冬丽¹

(1. 首都医科大学附属复兴医院检验科, 北京 100038; 2. 首都医科大学医学检验系

2012 级本科毕业生 100050)

摘 要:目的 探讨多发性骨髓瘤患者(MM)血清单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)轻、重链型别分布的规律,以及不同重链型患者血清或尿液中游离轻链的检出状况。**方法** 对采用免疫固定电泳对 312 例 MM 患者血清 M 蛋白进行分析的结果(不含分泌型)进行回顾性分析。**结果** 在 312 例 MM 患者中,IgG 型、游离轻链型、IgA 型和 IgM 型分别占 62.82%、20.51%、15.38% 和 1.28%。IgG 和 IgM 重链型 MM 患者均分别以 κ 轻链为主, $\kappa:\lambda=1.55:1.00$ 和 $3.00:1.00$,而 IgA 以 λ 轻链为主, $\kappa:\lambda=0.71:1.00$ 。IgG 型 MM 患者中,血液中检出游离轻链的患者占 43.88%,显著高于 IgA 型的 20.83% 和 IgM 型的 25.00%($P=0.003, 0.004$)。血液中检出游离轻链的 IgA 型 MM 患者,其尿液中有 70.00% 亦同时出现游离轻链,这一比例显著高于 IgG 型的 16.28%($P=0.000$)。**结论** MM 患者仍以 IgG 型为主,游离轻链型居于第 2 位。MM 患者的重链分型,与血液或尿液中检出游离轻链的概率高低有关。

关键词:多发性骨髓瘤; 免疫固定电泳; 游离轻链

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)02-0169-03

The composition of heavy chain and light chain isotypes of serum monoclonal immunoglobulin in patients with multiple myeloma and the link between different types and the occurrence of free light chain in serum or urine

ZHANG Yan¹, LI Zhan², TAN Yanguo^{1△}, WANG Zhiyang¹, KANG Tao¹,

LI Huijun¹, ZHANG Lei¹, ZENG Haiqing¹, ZHANG Li¹, CHEN Zhe¹, CHE Dongli¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China;

2. Grade 2012, Department of Medical Laboratory, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: **Objective** To investigate the composition of heavy chain and light chain types of serum monoclonal immunoglobulin (M protein) in patients with multiple myeloma (MM, excluding non-secretory patients) and the link between different types with the occurrence of free light chain in serum or urine. **Methods** The results of serum and urine immunofixation electrophoresis of 312 patients with MM were retrospectively analyzed. **Results** Of all the 312 MM patients, patients with M protein of IgG, free light chain, IgA and IgM types accounted for 62.82%, 20.51%, 15.38% and 1.28%, respectively. The ratio of patients with IgG κ type to that of IgG λ was 1.55:1.00, IgM κ to IgM λ was 3.00:1.00, and IgA κ to IgA λ was 0.71:1.00, respectively. Serum free light chain in 43.88% of MM patients with IgG M protein could be observed, which was significantly higher than that of patients with IgA (20.83%) and IgM (25.00%) ($P=0.003, 0.004$). Urine free light chain could also be detected in 70.00% of MM patients with IgA M protein whose serum free light chain was observed, which was significantly higher than that of IgG (16.28%) ($P=0.000$). **Conclusion** The most prevalent type of MM patients is IgG type, and the second is free light chain. The heavy chain type of MM patients is related to the probability of detection of free light chain in blood or urine.

Key words: multiple myeloma; immunofixation electrophoresis; free light chain

多发性骨髓瘤(MM)患者的瘤细胞无节制增殖和广泛浸润,产生大量病理性单克隆免疫球蛋白(M 蛋白),导致正常多克隆免疫球蛋白分泌受抑、广泛的骨质破坏、反复感染、贫血、高钙血症、高黏滞综合征和肾功能不全等。MM 的发病率占造血系统恶性肿瘤的 10%, 占所有恶性肿瘤的 1%^[1]。MM 的诊断中, M 蛋白的定性和定量检测是必要环节之一。而血清免疫固定电泳则是 M 蛋白轻、重链分型鉴定的金标准方法。MM 中 M 蛋白轻、重链型别分布规律如何、血液或尿液中能够检测出游离轻链,是否与型别存在着关联,各种类型 MM 血清中免疫球蛋白水平是否不同,尚缺乏基于大样本的研究。本文对 312 例经免疫固定电泳试验免疫球蛋白分型的 MM 患者进行回顾性分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 312 例 MM 患者为分别来自北京大学人民医

院(2016 年 1—5 月)和首都医科大学附属复兴医院(2015 年 1 月至 2016 年 5 月)的初诊患者。其中男 180 例,女 132 例。年龄 33~89 岁,平均(62.9±10.8)岁。均清晨空腹采集静脉血 3 mL, 4 000 r/min 离心 4 min, 取血清待用。

1.2 仪器、试剂与方法 蛋白电泳和免疫固定电泳采用法国 Sebia HYDRASYS 全自动电泳仪及其配套试剂完成;血清免疫球蛋白定量使用美国 Beckman Image800 特定蛋白分析仪及其配套试剂完成。实验操作均严格按仪器和试剂说明书规定的操作流程进行。

1.3 统计学处理 使用 SPSS19.0 软件进行数据处理,非正态分布计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以例数或率表示。计数资料的多组间比较先用行×列表 χ^2 检验,再行两两比较。检验水准 $\alpha=0.05$,行×列表分割后显著性水准校正为 $\alpha'=0.05/N$ 。非正态分布的计量资料,多组间用多组秩和

检验,再行两两比较。而两组间采用两组秩和检验比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MM 患者 M 蛋白的型别分布特点 所有 312 例 MM 中,以 IgG 型和游离轻链型为主,分别占 62.82% 和 20.51%,其次为 IgA 型,占 15.38%,最少为 IgM 型,占 1.28%。见表 1。不同重链型及游离轻链型 MM 患者,与其配对的 κ 和 λ 轻链的构成如下,IgG、IgM 和游离轻链型均以 κ 轻链为主($\kappa : \lambda = 1.55 : 1.00, 3.00 : 1.00$ 和 $1.91 : 1.00$);而 IgA 型以 λ 型为主($\kappa : \lambda = 0.71 : 1.00$)。而正常血清与各种重链型配对的轻链,其 $\kappa : \lambda$ 均为为 $1.53 : 1.00 \sim 3.29 : 1.00$ 。经行 $\times$ 列表 χ^2 检验显示,3 种重链型和游离轻链型 MM 患者,总体上其 κ 和 λ 的构成差异有统计学意义($P = 0.044$)。经行 $\times$ 列表分割,进一步比较后显示,IgA 和 IgG 型、以及 IgA 和 IgM 型的 MM 患者间,其 κ 和 λ 轻链的构成差异有统计学意义($P = 0.013, 0.009, < \alpha' = 0.0167$),而 IgM 和 IgG 型 κ 和 λ 轻链的构成差异无统计学意义($P > 0.0167$)。

表 1 MM 患者 M 蛋白的重、轻链的型别分布特点[n(%)]

重链型别	κ 型	λ 型	总计
IgA	20 (6.41)	28(8.97)	48 (15.40)
IgG	119(38.10)	77(24.70)	196(62.80)
IgM	3 (0.96)	1 (0.32)	4 (1.28)
游离轻链型	42 (13.50)	22(7.05)	64 (20.50)
合计	185(59.00)	127(41.00)	312(100.00)

2.2 不同重链型 MM 患者血清中游离轻链检出情况 重链型为 IgG、IgA 和 IgM 的 MM 患者,血清中出现游离轻链的患者比例依次为 43.88% (86/196)、20.83% (10/48) 和 25.00% (1/4)。经行 $\times$ 列表 χ^2 检验,3 种重链型 MM 患者,其血清出现游离轻链患者的比例差异有统计学意义($P = 0.011$)。两两比较显示,IgG 重链型的 MM 患者,其血清中游离轻链的检出率均分别显著高于 IgM 和 IgA 型($P = 0.003, 0.004, < \alpha' = 0.$

0167),而后两者间差异无统计学意义($P > 0.0167$)。见表 2。

表 2 不同重链型 MM 患者血清中检出游离轻链患者情况(n)

项目	IgA 型	IgG 型	IgM 型	合计
伴游离轻链	10	86	1	97
不伴游离轻链	38	110	3	151
总计	48	196	4	248

2.3 不同重链型 MM 患者尿液中游离轻链检出情况 血清中未出现游离轻链的 MM 患者,尿液中也均未检出。血清中检出游离轻链的 IgG 型 MM 患者,尿液中出现游离轻链比例为 16.28% (14/86),显著低于 IgA 型的 70.00% (7/10),差异有统计学意义($P = 0.000$)。1 例血液中出现游离轻链的 IgM 型患者,尿液中也未检出。见表 3。

表 3 血清中检出游离轻链的不同重链型 MM 患者尿液中游离轻链的检出情况(n)

血清中检出游离轻链	IgA 型	IgG 型	合计
检出	7	14	18
未检出	3	72	80
合计	10	86	98

2.4 不同重链型 MM 患者血清 Ig 水平的比较 经检验分析,IgA 型、IgG 型和 IgM 型重链型 MM 患者组间,其血清 IgA 型(或 IgG、IgM 水平)差异有统计学意义($P = 0.000$),即某重链型 MM 患者(如 IgA),血清以该重链型(IgA)水平极度的增高为主。进一步观察不同的轻重链组合型 MM 患者的血清轻链水平。由于 IgM 型例数较少,只做了 IgG 与 IgA 型的比较。IgG κ 型和 IgA κ 型,其血清 κ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),而 IgG λ 型和 IgA λ 型,其血清 λ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4、5。

表 4 不同重链型 MM 患者血清免疫球蛋白分布规律[M(P₂₅, P₇₅), g/L]

血清 Ig 水平	IgA 型	IgG 型	IgM 型	P
IgA	19.9(16.3,30.3)	0.45(0.24,0.66)	0.56(0.36,0.78)	0.000
IgG	6.36(3.85,10.28)	28.60(22.4,43.3)	6.40(3.53,12.6)	0.000
IgM	0.33(0.15,0.67)	0.41(0.23,0.81)	14.60(13.45,39.6)	0.000

表 5 MM 患者不同轻、重链型血清中轻链水平的比较[M(P₂₅, P₇₅), g/L]

分型	κ	λ
IgG κ	2.93(2.31,3.92)	0.30(0.19,0.44)
IgG λ	0.72(0.43,1.16)	1.98(1.63,3.27)
IgA κ	3.11(2.13,4.02)	0.24(0.18,0.36)
IgA λ	0.68(0.43,1.18)	1.80(1.62,2.45)

3 讨 论

由于 MM 起病隐匿、临床表现复杂多样,很容易误诊,误诊率为 40%~50%^[2-3]。血清或尿中检出单克隆 M 蛋白是分泌型 MM 的诊断标准之一^[4],而免疫固定电泳由于其方法学的独特优势,成为明确 M 蛋白血症的金标准,对 MM 患者血

清 M 蛋白轻、重链的分型鉴定具有特殊意义,所以成为 MM 患者必查的项目之一^[4]。本文回顾性分析了 312 例 MM 患者中 M 蛋白轻重链的型别分布特点、血液或尿液中的游离轻链的有无与各种型别的关系以及各种类型 MM 患者血清免疫球蛋白定量水平的分布特点等。

本文结果显示,312 例 MM 患者中,以 IgG 型为主,比例高达 62.82%,其次为游离轻链型和 IgA 型,而 IgM 型少见,仅为 1.28%。本文报道的 IgG 型所占比例要高于文献报道^[5-6],而这 2 个研究并未明确说明其分型所用手段为免疫固定电泳。但与王金行等^[7]以免疫固定电泳为研究手段统计的 340 例 MM 患者所得到的 62.35% 的结果,以及 Greipp 等^[8]对 10 750 例 MM 患者统计发现的 IgG 型占 60% 的结果十分接近;本研究游离轻链型(20.5%),与文献^[5-6]接近(25.6%与 20.5%),而相比王金行等^[7]、Greipp 等^[8]报道的 2.94%、11% 却高得多;

IgA 型(15.4%)则略低于文献报道(20.6%、21.8%、25.0%);本文 IgM 型与之前研究报道的 0.9% 及 5.88% 也基本类似^[5-6]。本研究并未检测出 IgD 型和 IgE 型。

对不同重链型轻链构成情况的进一步分析显示, IgG 和 IgM 重链型 MM 患者是以 κ 轻链为主, 而 IgA 是以 λ 轻链为主, 二者具有非常显著的差异。而麦玉洁等^[6]报道 IgA 型 MM 的 $\kappa : \lambda = 1.247 : 1$, 王金行等^[7]报道的 $\kappa : \lambda = 2.4 : 1$ 。而这 2 个研究例数都在 400 左右, 与本研究的例数相当。造成这种差异的原因尚不明确。

MM 患者经肾小球过滤的游离轻链, 是造成肾脏损伤的关键因素^[9]。通过血清中游离轻链的有无, 可以对尿液中游离轻链有无进行有效的预测, 并提醒对尿液中的游离轻链进行定期监测, 有利于防止 MM 患者肾脏损伤的发生。这对目前临床实验室中游离轻链的定量检测尚不普及的情况下尤为重要。本文结果显示, IgG 重链型 MM 患者, 血清中伴游离轻链的比例, 显著高于 IgM 型及 IgA 型, 基本是后两者的 2 倍。而这些血液中具有游离轻链的 MM 患者, 其尿液中出现游离轻链患者的比例, 仍以 IgA 型的最高, 高达 70.00%, 显著高于 IgG 的 16.28%。说明当发现 MM 为 IgA 型且血清中伴有游离轻链时, 其血清中游离轻链的水平应普遍高于 IgG 型, 从而尿液中更容易被检出。这也提示, IgA 型 MM 与肾脏损伤的关系可能更密切。

本文还显示, 某种重链型的 MM 患者, 血清中其他种类重链的水平显著降低。这表明肿瘤细胞的广泛浸润, 抑制了分泌其他种类免疫球蛋白浆细胞或 B 细胞的正常增殖和分泌。3 种重链型 MM 中, 以 IgG 型血清 IgG 水平最高, 其次为 IgA 型和 IgM 型, 表明 IgG 型的瘤细胞分泌功能较为旺盛。

参考文献

[1] 韩青, 孙国华. 免疫固定电泳技术在多发性骨髓瘤诊断及

分型中的应用[J]. 大连医科大学学报, 2011, 33(2): 175-177.

- [2] 卢新兆, 吴定昌, 黄晓华. 免疫固定电泳及分型对多发性骨髓瘤诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(2): 1657-1659.
- [3] Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, Serna JD, et al. Remission status defined by immunofixation vs. electrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients[J]. Br J Haematol, 2000, 109(2): 438-446.
- [4] 中国医师协会血液科医师分会中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1066-1070.
- [5] 李娟, 赵莹, 罗绍凯, 等. 223 例新诊断多发性骨髓瘤临床特点及疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(30): 2140-2143.
- [6] 麦玉洁, 邱录贵, 李睿, 等. 432 例多发性骨髓瘤临床分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2004, 13(41): 198-201.
- [7] 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.
- [8] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3420.
- [9] 朱婉秋, 卢静, 路谨, 等. 初诊多发性骨髓瘤合并肾功能不全患者的临床分析. 中华医学杂志[J]. 2015, 95(10): 741-744.

(收稿日期: 2016-08-22 修回日期: 2016-10-28)

(上接第 168 页)

菌药物对 MSSA 具有较好的抗菌活性。环丙沙星、庆大霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、四环素对 MSSA 敏感性较好, 但对 MRSA 较差。克林霉素、喹奴普定/达福普汀、利福平、复方磺胺甲噁唑对 MSSA 和 MRSA 敏感性无明显区别。

临床中治疗多重耐药 MRSA 的首选药物一般是万古霉素, 自从 2002 年 6 月美国报道了第 1 株对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌(VRSA)^[3], 引起了全世界对科学界的极大关注, 此后陆续有报道出现, 尤其是中介耐药或异质耐药的金黄色葡萄球菌临床分离株^[4-8]。本次研究并未发现耐万古霉素的金黄色葡萄球菌, 可能与入组的菌株数少有关。面对金黄色葡萄球菌特别是 MRSA 对常用抗菌药物的耐药率逐年上升, 临床医务工作者应加强条件致病菌的感染防控意识, 对病情需要的患者合理规范用药, 对人民群众普及隔离消毒措施及抗菌药物的合理使用, 以减少该种细菌耐药性的产生。

参考文献

- [1] 王贺, 张小江, 刘文静, 等. 2011 年北京协和医院细菌耐药性检测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 9(6): 421-426.
- [2] 周茂亮, 赵彩萍, 黄东标. 234 株金黄色葡萄球菌的耐药性分析[J]. 浙江预防医学, 2009, 21(3): 23-25.

- [3] 李金钟, 刘利平. 金黄色葡萄球菌对万古霉素的耐药机制[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(7): 648-650.
- [4] Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat[J]. Clin Microbiol Rev, 2001, 14(4): 933-951.
- [5] Bush K. New beta lactamases in gram negative bacteria: diversity and impact on the selection of anti microbial therapy[J]. Clin Infect Dis, 2010, 32(7): 1085-1089.
- [6] 弓艳娥, 刘文恩, 简子娟, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌基因分型和同源性分析[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(3): 223-225.
- [7] 余方友, 胡龙华, 谭立明, 等. 金黄色葡萄球菌临床分离株的耐药谱变迁分析[J]. 中华传染病杂志, 2014, 22(1): 59-60.
- [8] 韦莉萍, 靳士英, 李春梅, 等. 金黄色葡萄球菌医院感染危险因素的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(3): 175-176.

(收稿日期: 2016-08-16 修回日期: 2016-10-22)