

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.018

血清免疫球蛋白检测在急性白血病患者中的临床意义

施青青, 孙 幸, 吴 蔚, 倪 军, 方悦之, 朱 森, 孙 梅, 顾 健[△]

江苏省苏北人民医院血液病实验室/扬州市血液学研究所, 江苏扬州 225001

摘要:目的 探讨血清免疫球蛋白(Ig)在急性白血病(AL)患者中的水平及与临床特征和感染指标的关系。方法 收集 2016—2018 年在该院初诊的 AL 患者 123 例,所有患者按照初诊时的疾病类型分为急性早幼粒细胞白血病(APL)组 20 例、急性非淋巴细胞白血病(ANLL)组(除 APL 外)66 例、急性淋巴细胞白血病(ALL)组 37 例,对照组为同期 50 例健康体检者。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 IgG、IgA、IgM、kappa 轻链(κ)、Lambda 轻链(λ)水平,分析其表达与患者临床特征[性别、年龄、外周血白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)]以及感染指标[C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)]的关系。结果 ANLL 组患者 IgG、IgA、 λ 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。ALL 组 IgG 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。当外周血 WBC $> 10 \times 10^9/L$ 或 PLT $> 300 \times 10^9/L$ 时,各项 Ig 水平均高于 WBC、PLT 在其他范围时的 Ig 水平。当 PCT ≥ 0.5 ng/mL 或 CRP ≥ 10.0 ng/L 时,IgG 水平显著升高($P < 0.05$)。发生感染患者的各项 Ig 水平均高于未感染患者($P < 0.05$)。结论 AL 患者血清 Ig 水平与外周血 WBC 和 PLT 以及感染指标存在一定相关性,可为初诊 AL 患者的临床诊断和感染评估提供依据。

关键词:急性白血病; 免疫球蛋白; 感染; C 反应蛋白; 降钙素原

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)20-2975-04

Clinical significance of serum immunoglobulin detection in patients with acute leukemia

SHI Qingqing, SUN Xing, WU Wei, NI Jun, FANG Yuezhi, ZHU Miao, SUN Mei, GU Jian[△]

Laboratory Room of Hematosis, Northern Jiangsu People's Hospital/

Yangzhou Municipal Institute of Hematology, Yangzhou, Jiangsu 225001, China

Abstract: Objective To explore the levels of serum immunoglobulins in the patients with acute leukemia (AL) and their relationship with the clinical features and infection indicators. **Methods** A total of 123 patients with newly diagnosed AL in this hospital during 2016—2018 were collected and divided into the acute promyelocytic leukemia (APL) group (20 cases), acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) group (except APL, 66 cases) and acute lymphocyte leukemia (ALL) group (37 cases). Contemporaneous 50 subjects undergoing the healthy physical examination served as the control group. The levels of serum IgG, IgA, IgM, kappa (κ) light chain and Lambda (λ) light chain in each group were determined by ELISA. The relationship between the expression levels of serum immunoglobulins and patient's clinical characteristics such as gender, age, count of peripheral blood white blood cells (WBC), hemoglobin (Hb), platelets count (PLT), and the infection indexes of C reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were analyzed. **Results** The levels of IgG, IgA and λ in the ANLL group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The IgG level in the ALL group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). When the peripheral blood WBC $> 10 \times 10^9/L$ or PLT $> 300 \times 10^9/L$, the average level of each Ig was higher than that when WBC and PLT were in the other ranges; when PCT ≥ 0.5 ng/mL or CRP ≥ 10.0 ng/L, the level of IgG were significantly increased ($P < 0.05$). In the patients with infection occurrence, the levels of various Ig were higher than those in the patients with non-infection ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum Ig level in the patients with AL has a certain relationship with peripheral blood WBC and PLT and the infection indexes in the patients, which can provide a basis for clinical diagnosis and infection assessment for the patients with newly diagnosed AL.

Key words: acute leukemia; immunoglobulin; infection; C reactive protein; procalcitonin

急性白血病(AL)是造血干细胞的恶性克隆性疾病,骨髓中异常的原始细胞及幼稚细胞(白血病细胞)大量增殖,不断地形成适合肿瘤生长的炎症环境,诱

导免疫紊乱,造成肿瘤免疫逃避,进一步促进肿瘤的发生、发展^[1],众多的免疫因素参与这一过程,其中免疫球蛋白(Ig)是一类重要的免疫效应分子。Ig是由

淋巴细胞产生的蛋白质,经抗原的诱导可以转化为抗体。有研究表明,Ig 与机体内肿瘤细胞的增殖、迁移有关,在病理条件下,其质和量均会发生一定的变化^[2]。本研究采用酶联免疫吸附试验检测初诊 AL 患者的 Ig 水平,并分析其与患者临床特征及感染指标的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016—2018 年在本院初诊为 AL 的 123 例患者,其中男 56 例、女 67 例,年龄 13~88 岁、中位年龄 59 岁。所有患者根据 WHO 白血病诊断标准进行骨髓形态分析、免疫分型、染色体检查、基因诊断(MICM)分析后确诊,按照初诊时的疾病类型分为急性早幼粒细胞白血病(APL)组 20 例、急性非淋巴细胞白血病(ANLL)组(除 APL 外)66 例、急性淋巴细胞白血病(ALL)组 37 例。选择同期 50 例健康体检者纳入对照组,其中男 20 例、女 30 例,年龄 17~79 岁、中位年龄 55 岁。本研究经本院伦理委员会审批,所有研究对象均知情同意。

1.2 方法 所有受试对象清晨抽取空腹静脉血 2~3 mL 装入抗凝管,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后用于检测。采用酶联免疫吸附试验检测 IgG、IgM、IgA、kappa 轻链(κ)、Lambda 轻链(λ)水平。采用化学发光法检测血清降钙素原(PCT)水平(全自动化学发光测定仪,深圳新产业公司),免疫比浊法检测 C 反应蛋白(CRP)水平(全自动生化分析仪,罗氏公司),严格按照试剂盒说明书进行操作。收集 AL 患者性别、年龄、外周血白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板数计数(PLT)等临床指标。

1.3 感染判断标准 采用《医院感染诊断标准(试行)》(原卫生部办公厅 2001 年颁布)。符合下列三者之一即可诊断临床感染:(1)体温≥38.0℃且持续 2 d 以上;(2)有急性炎症表现,如咽痛,咳嗽,咳黏稠痰,恶心呕吐,腹痛腹泻,尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症

状,皮肤有破溃、脓疱、软组织感染等;(3)X 线检查发现肺部炎性浸润性病变。病原菌培养阳性即可诊断病原学感染。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prism5.0 统计软件进行统计处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个样本均数的比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 Ig 水平比较 ANLL 组、ALL 组的 IgG、IgM、IgA、κ、λ 水平均高于对照组,其中 ANLL 组 IgG、IgA、λ 水平显著高于对照组($P < 0.05$),ALL 组 IgG 水平显著高于对照组($P < 0.05$);APL 组与对照组 IgG、IgM、IgA、κ、λ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 AL 患者血清 Ig 水平与临床指标的关系 AL 患者血清 Ig 水平与性别、年龄、Hb 水平无关($P > 0.05$)。外周血 WBC $>10 \times 10^9/L$ 时的各项 Ig 水平均高于 WBC 在其他范围时的 Ig 水平,其中 IgG、λ 差异有统计学意义($P < 0.05$);外周血 PLT $\geq 300 \times 10^9/L$ 时的各项 Ig 水平均高于 PLT 在其他范围时的 Ig 水平,其中 IgG 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 AL 患者血清 Ig 水平与感染指标的关系 123 例 AL 患者中有 99 例发生感染,其中 64 例体温 $\geq 38.0^\circ\text{C}$,26 例胸部 CT 出现肺部浸润表现,12 例病原菌培养阳性(其中大肠埃希菌 2 例,嗜麦芽窄食单胞菌 2 例,肺炎克雷伯菌 2 例,阴沟肠杆菌 1 例,屎肠球菌 1 例,丝状真菌 2 例,白色念珠菌 2 例)。当患者 PCT $\geq 0.5 \text{ ng/mL}$,IgG 水平升高($P < 0.05$);CRP $\geq 10.0 \text{ ng/L}$,IgG、IgA 水平显著升高($P < 0.05$);发生感染的患者各项 Ig 水平均高于未发生感染的患者($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 各组血清 Ig 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IgG(mg/dL)	IgA(g/L)	IgM(mg/dL)	κ(mg/dL)	λ(mg/dL)
ANLL 组	66	13.38±3.78*	2.38±1.11*	1.42±1.35	3.27±1.31	1.87±0.85*
APL 组	20	11.89±4.13	2.01±0.85	1.04±0.73	2.74±1.02	1.51±0.44
ALL 组	37	13.99±4.25*	1.94±0.50	1.18±0.81	3.09±1.00	1.69±0.65
对照组	50	11.53±3.59	1.88±0.85	1.15±0.56	2.78±1.53	1.56±0.49

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 AL 患者血清 Ig 水平与临床指标的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	IgG(mg/dL)	IgA(g/L)	IgM(mg/dL)	κ(mg/dL)	λ(mg/dL)
性别						
男	56	13.30±3.75	2.32±1.04	1.36±1.64	3.02±0.98	1.64±0.46
女	67	13.04±4.08	2.20±1.01	1.28±0.70	3.22±1.40	1.88±0.93
年龄(岁)						
<60	63	12.95±4.24	2.25±1.00	1.22±0.66	3.24±1.48	1.76±0.97
≥60	60	13.34±3.64	2.25±1.04	1.40±0.53	3.03±0.94	1.79±0.55

续表 2 AL 患者血清 Ig 水平与临床指标的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	IgG(mg/dL)	IgA(g/L)	IgM(mg/dL)	κ(mg/dL)	λ(mg/dL)
Hb(g/L)						
<100	87	13.43±4.03	2.26±1.08	1.39±1.34	3.20±2.97	1.82±0.87
≥100	36	12.43±3.62	2.24±0.87	1.13±0.64	2.97±0.93	1.66±0.43
WBC(×10 ⁹ /L)						
<4	43	12.31±3.76	2.18±0.99	1.18±0.68	2.94±0.95	1.59±0.53
4~10	19	13.19±3.69	1.97±0.96	1.40±0.72	2.86±0.97	1.59±0.46
>10	61	14.44±4.05	2.42±1.07	1.42±1.64	3.41±1.49	2.01±0.96
PLT(×10 ⁹ /L)						
<30	54	13.45±3.64	2.39±1.10	1.22±0.72	3.28±1.47	1.85±0.97
30~<100	43	13.40±4.26	2.11±1.04	1.50±1.79	3.03±1.04	1.78±0.52
100~<300	21	11.47±3.38	2.06±0.81	1.18±0.71	2.90±0.89	1.47±0.50
≥300	5	14.95±5.60	2.47±0.68	1.60±0.92	3.43±1.14	2.12±0.91

表 3 AL 患者血清 Ig 水平与感染指标的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	PCT(ng/mL)		CRP(ng/L)		感染	
	<0.5(<i>n</i> =74)	≥0.5(<i>n</i> =34)	<10.0(<i>n</i> =30)	≥10.0(<i>n</i> =84)	无(<i>n</i> =24)	有(<i>n</i> =99)
IgG(mg/dL)	12.80±3.97	15.42±3.88	12.23±3.15	14.68±4.09	11.69±1.96	14.03±4.14
IgA(g/L)	2.18±0.96	2.55±1.19	2.07±0.98	2.36±1.07	1.84±0.82	2.34±1.06
IgM(mg/dL)	1.37±1.41	1.31±0.65	1.32±0.80	1.37±0.36	0.89±0.32	1.43±1.33
κ(mg/dL)	3.11±1.10	3.51±1.79	3.08±1.02	3.24±1.36	2.59±0.30	3.29±1.34
λ(mg/dL)	1.74±0.56	2.08±1.31	1.62±0.52	1.88±0.87	1.45±0.29	1.87±0.84

注:有部分患者未检测 PCT、CRP,因而总例数少于 123。

3 讨 论

炎症诱发的感染严重威胁 AL 患者的生命安全^[3]。炎症微环境通过基因突变诱导免疫紊乱,促进肿瘤形成、血管新生和肿瘤迁徙性转移^[4]。血液是各种免疫细胞的载体,也是各种免疫反应主要的发生场所。Ig 是指一组直接参与免疫反应,具有抗体活性的蛋白质,由两条重链和两条轻链通过二硫键连接而构成,重链分为 IgG、IgA、IgM、IgD、IgE,轻链分为 κ、λ 两个类别^[5]。本研究对 123 例初诊 AL 患者血清中各 Ig 水平进行检测发现,ANLL 组、ALL 组中 IgG、IgM、IgA、κ、λ 水平均高于对照组,提示着 AL 患者体内存在一定程度的免疫紊乱。其中 ANLL 组、ALL 组的 IgG 水平显著高于对照组($P<0.05$),可能原因是 IgG 作为血清中最主要的抗体成分,不仅是初级免疫应答中最持久、最重要的抗体,也是机体再次免疫应答的主要抗体,在抗感染中起到主力军作用^[6]。ANLL 组 IgA 水平显著高于对照组($P<0.05$),而健康人血清中 IgA 占血清 Ig 的 10%~20%,其主要参与机体黏膜的感染免疫过程,以分泌型 IgA(SIgA)为主。SIgA 在外分泌系统中发挥重要的免疫功能,在呼吸道、消化道、泌尿生殖道的感染及炎症事件中,SIgA 是防止病原体入侵机体的第一道防线^[7]。IgM 是初次体液免疫应答中最早出现的抗体,是机体抗感染的先头部队,在机体的早期防御中起着重要的作用,

血清中检出 IgM,提示新近发生感染,可用于感染的早期诊断^[8]。

本研究将 AL 患者血清 Ig 水平与性别、年龄、外周血 WBC、PLT 等临床指标的关系进行分析。结果显示,当外周血呈现高血象时($WBC>10 \times 10^9/L$ 或 $PLT>300 \times 10^9/L$),各项 Ig 水平均高于 WBC、PLT 在其他范围时的 Ig 水平。这可能是由于白细胞作为机体防御系统的组成部分,在抵抗病原体入侵、提高机体免疫力方面发挥着重要作用。当发生感染时,人体会动员大量白细胞吞噬细菌,产生抗体,发挥免疫效应^[9];而血小板作为重要的炎症因子,其数量的增多和激活也提示着肿瘤炎症环境的形成。研究表明,血小板数量的动态变化对于预测急性髓系白血病的病情进展或缓解也具有重要的意义^[10]。

CRP 作为急性时相反应蛋白,可快速监测和诊断感染^[11];PCT 是降钙素的一种无激素活性的前肽糖蛋白,作为一种新型炎性蛋白,可以作为感染的预后判断指标^[12]。本研究分析了 AL 患者血清 Ig 水平与 CRP 和 PCT 两个感染指标的关系,结果表明,当患者 PCT 或 CRP 处于较高水平时,IgG 水平也显著升高($P<0.05$)。而临床发生感染的患者,其各项 Ig 水平均高于未发生感染的患者($P<0.05$)。这提示 Ig 检测在血液病感染的诊断和评估中具有高敏感性。

综上所述,Ig 的测定可以为初(下转第 2981 页)

但也有研究显示,PA 患者较原发性高血压患者 PTH 水平明显升高,PTH 在 PA 的 APA、IHA、单侧肾上腺增生 3 种亚型之间差异无统计学意义($P>0.05$)^[12]。目前仍需要更大样本量及在不同人群间进行研究,分析 PTH 在 PA 诊断分型中的价值。

综上所述,PA 患者合并 PTH 水平升高,升高的 PTH 与醛固酮相互作用,PTH 水平与血钙呈负相关。PTH 对 PA 诊断分型有一定的临床意义。

参考文献

- [1] 张翠,王卫庆. 原发性醛固酮增多症中甲状旁腺素的变化及作用[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(9):789-791.
- [2] 马建强,李平,李洪运,等. 原发性醛固酮增多症中血清甲状旁腺素水平的变化、影响因素及与左心室结构参数之间的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(4):482-487.
- [3] ANAND V, JENIFER M B, JONATHAN S, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones[J]. J Hum Hypertens, 2015, 29(9): 515-521.
- [4] 蒋怡然,王卫庆. 中国原发性醛固酮增多症诊治专家共识解读[J]. 诊断学理论与实践,2016,15(4):350-353.
- [5] 李丹,秦映芬,罗佐杰,等. 原发性醛固酮增多症患者 88 例甲状旁腺激素与血钾关系及诊断价值研究[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(4):381-383.
- [6] MANIERO C, FASSINA A, SECCIA T M, et al. Mild hy-

perparathyroidism; a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism[J]. J Hypertens, 2012, 30(2): 390-395.

- [7] LUIGI P, LAURA Z, AMINA S, et al. Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 836529.
- [8] ZHANG Y, FENG B. Association of serum parathyrene and calcium levels with primary aldosteronism; a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 14625-14633.
- [9] MANIERO C, FASSINA A, GUZZARDO V, et al. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism[J]. Hypertension, 2011, 58(3): 341-346.
- [10] RIZK-RABIN M, ASSIE G, RENE-CORAIL F, et al. Differential expression of parathyroid hormone-related protein in adrenocortical tumors; autocrine/paracrine effects on the growth and signaling pathways in H295R cells[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(9): 2275-2285.
- [11] ROSSI G P, RAGAZZO F, SECCIA T M, et al. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma[J]. Hypertension, 2012, 60(2): 431-436.
- [12] JIANG Y, ZHANG C, YE L, et al. Factors affecting parathyroid hormone levels in different types of primary aldosteronism[J]. Clin Endocrinol, 2016, 85(2): 267-274.

(收稿日期:2019-12-22 修回日期:2020-05-14)

(上接第 2977 页)

诊 AL 患者的临床诊断和感染评估提供依据。但本研究样本量有限,存在一定局限性,需进一步扩大样本量,采用前瞻性研究去反复验证。另外,AL 患者化疗前后、缓解时、复发时的 Ig 水平有待进一步分析,以评估其对临床预后的作用。

参考文献

- [1] HOHTARI H, BRUCK O, BLOM S, et al. Immune cell constitution in bone marrow microenvironment predicts outcome in adult ALL[J]. Leukemia, 2019, 33(7): 1570-1582.
- [2] PEREZ E E, ORANGE J S, BONILLA F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(3): S1-S46.
- [3] 柯芳,郭晓林,穆莉莉,等. 白血病干细胞及其微环境的起源和克隆性演化[J]. 生命科学, 2017, 29(10): 1083-1087.
- [4] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. Ann Afr Med, 2019, 18(3): 121-126.
- [5] 鲁家才,田小龙,唐小勇. 血清免疫固定电泳检测在临床中的运用价值[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2017, 30(6): 476-477.
- [6] OMAR S Y A, MARSHALL E, MIDDLETON D, et al. In-

creased killer immunoglobulin-like receptor expression and functional defects in natural killer cells in lung cancer[J]. Immunology, 2011, 133(1): 94-104.

- [7] 罗珍瑶,梁爱武. SIgA 在呼吸道免疫中的作用及中医药干预研究进展[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(11): 72-73.
- [8] 郑敏华,唐莉,祝俭平. 肺炎支原体感染患儿免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA 水平检测的临床意义[J]. 中国实用医药, 2015, 10(11): 49-50.
- [9] NIRENBERG A, PARRY BUSH A, DAVIS A, et al. Neutropenia; state of the knowledge part II[J]. Oncol Nurs Forum, 2006, 33(6): 1193-1220.
- [10] YAN M, JURASZ P. The role of platelets in the tumor microenvironment; from solid tumors to leukemia[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863(3): 392-400.
- [11] GRAD E, PACHINO R M, FITZGERALD G A, et al. Role of thromboxane receptor in C-reactive protein-induced thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(10): 2468-2474.
- [12] 顾国夏,魏辉,王迎,等. 降钙素原对合并细菌血流感染急性白血病患者感染转归的预测价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(3): 671-677.

(收稿日期:2019-12-10 修回日期:2020-05-02)