

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.17.014

3 种方法筛查 M 蛋白的结果分析*

潘建华^{1,2}, 张 玲^{1,2△}, 李艳红^{1,2}, 曾子良^{1,2}

1. 广州金域医学检验中心血液室, 广东广州 510330; 2. 广州医科大学金域检验学院, 广东广州 510330

摘 要:目的 了解广东地区多发性骨髓瘤(MM)的发病情况。方法 收集来自广州金域医学检验中心广东地区 2016 年 1 月至 2019 年 12 月筛查 MM 的标本共 10 287 份, 采用血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳及血清游离轻链联合检测, 并对结果进行分析。结果 10 287 份标本中共检出 1 996 份 M 蛋白标本, 检出阳性率为 19.4%, 其中 651 份为 IgG-κ 型(61.6%); 405 份为 IgG-λ 型(38.4%); 227 份为 IgA-κ 型(45.4%); 273 份为 IgA-λ 型(54.6%); 74 份为 IgM-κ 型(77.1%); 22 份为 IgM-λ 型(22.9%); 4 份为 IgD-κ 型(4.0%); 97 份为 IgD-λ 型(96.0%); 1 份为 IgE-κ 型; 60 份为轻链-κ 型(24.8%); 182 份为轻链-λ 型(75.2%)。结论 通过联合检测, 提高 MM 检出率, 降低 MM 的漏诊、误诊率, 及早发现、及早预防, 对 MM 的预后治疗具有重要意义。

关键词: M 蛋白; 多发性骨髓瘤; 血清蛋白电泳; 免疫固定电泳; 血清游离轻链

中图法分类号: R733.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)17-2479-03

The results of screening M protein by three methods were analyzed

PAN Jianhua^{1,2}, ZHANG Ling^{1,2△}, LI Yanhong^{1,2}, ZENG Ziliang^{1,2}

1. Blood Laboratory, Kingmed Laboratory College of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510330, China; 2. Kingmed Laboraroty College, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510330, China

Abstract: **Objective** To investigate the screening status of multiple myeloma (MM) in Guangdong. **Methods** A total of 10 287 samples with MM from Guangzhou Kingmed Center for Clinical Laboratory from January 2016 to December 2019 in Guangdong were analyzed by serum protein electrophoresis, immuno fixation electrophoresis, serum free light chain, and the results were analyzed. **Results** A total of 1 996 samples with M protein were detected from 10 287 samples, with a detection rate of 19.4%. 651 cases was IgG-κ (61.6%), 405 cases was IgG-λ (38.4%); 227 cases was IgA-κ (45.4%), 273 cases was IgA-λ (54.6%); 74 cases was IgM-κ (77.1%), 22 cases was IgM-λ (22.9%); 4 cases was IgD-κ (4.0%), 97 cases was IgD-λ (96.0%); 60 cases was light chain-κ (24.8%), 182 cases was light chain-λ (75.2%). **Conclusion** To improve the detection rate of MM, reduce the rate of missed diagnosis and misdiagnosis of MM, have early detection and early prevention of MM by combined detection has great significance for the prognosis and treatment of MM.

Key words: M protein; multiple myeloma; immuno fixation electrophoresis; serum protein electrophoresis, SPE; serum free light chain, sFLC

多发性骨髓瘤(MM)是恶性浆细胞病中最常见的一种类型, 占恶性血液系统肿瘤的 10%^[1], 增生的浆细胞产生单克隆免疫球蛋白, 即 M 蛋白。M 蛋白是诊断浆细胞增殖疾病中的血清肿瘤标志物。一般情况下, M 蛋白的检测主要靠血清蛋白电泳(SPE)法或者毛细管区带电泳(CE)法筛查, 该方法可以将 M 蛋白从多克隆的免疫球蛋白背景中区分出来。通过琼脂糖免疫固定或毛细管免疫分型方法可以验证并得

知 M 蛋白的轻链、重链类型。血清游离轻链(sFLC)法则可以补充电泳技术对不分泌性多发性骨髓瘤(NSMM)的漏检^[2]。3 种方法联合检测可为临床诊断治疗和疗效评估提供指导依据^[3]。本研究通过对 10 287 份标本结果进行回顾性分析, 旨在了解广东地区 MM 的发病情况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析广东地区 2016 年 1 月

* 基金项目: 广东省广州市海珠区科技计划项目(2012ZD02)。

作者简介: 潘建华, 男, 主任技师, 主要从事血液病方向研究。△ 通信作者, E-mail: zhangling_75@126.com。

至 2019 年 12 月送往广州金域医学检验中心筛查 MM 的 10 287 份标本,其中男 5 567 例,女 4 720 例,年龄 28~90 岁,平均 68.9 岁。所有标本均采用 SPE 法、血清免疫固定电泳(IFE)法及 sFLC 法进行检测分析。

1.2 仪器与试剂 SPE、IFE 和单克隆免疫球蛋白抗血清[IgG、IgA、IgM、Kappa 轻链(轻链-κ)、Lambda 轻链(轻链-λ)]采用美国 Helena Laboratories 全自动快速电泳系统(spife-3000)及配套试剂盒。SPE 批号 11598975;IFE 批号 82-19-552559;抗血清批号 8-19-551822。sFLC 采用美国贝克曼库尔特公司 Image 800 全自动特定蛋白分析仪检测系统,试剂采用英国 Binding Site 公司 Freelite™sFLC 检测试剂盒(κFLC 批号 453705-C1,λFLC 批号 424542-C1);Freelite™sFLC 配套校准品(κFLC 批号 469277,λFLC 批号 465406);Freelite™sFLC 配套质控品(κFLC Control 批号 453712,κFLC High Control 批号 453713,λFLC High Control 批号 465408,λFLC Control 批号 465409)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 空腹采集静脉血 3 mL,避免溶血和脂血,尽快离心并至少分离 0.5 mL 血清。清晨空腹采集静脉血并分离血清,置于一 20 ℃ 冰箱保存。SPE 法采用新鲜血清(样品可以在 2~8 ℃ 冷藏 48 h,或在一 20 ℃ 保存 2 周)。血清标本不需要稀释,取 40 μL 未稀释标本加到仪器样品盘中的正确位置,在 SPIFE3000 电泳仪上按预先设置好的程序电泳条件下进行加样、电泳和烘干凝胶片,取出胶片放进染色槽全自动染色烘干,最后进行成像扫描,血清蛋白水平和组分比例更表现出明显的变化。

1.3.2 SPE 法 新鲜血清经琼脂糖凝胶电泳可将血清蛋白分为 5 个条带,从正极到负极依次为清蛋白、α1 球蛋白、α2 球蛋白、β 球蛋白和 γ 球蛋白区带,同时对条带进行定性(M 蛋白)和定量分析(测得条带浓度百分比,根据总蛋白含量×M 蛋白条带百分比得到 M 蛋白水平)。

1.3.3 IFE 法 电泳时蛋白先分离出来,可溶解抗原与抗体发生反应,可变为不溶解的沉淀,未反应的蛋白在清洗中清除,抗原抗体反应物染色后,可以看到密集沉淀条带。将蛋白条带与免疫固定后的沉淀条带进行比较,得到 M 蛋白的鉴定与分型。

1.3.3 sFLC 法 利用散射免疫比浊法通过抗体与游离轻链上暴露的抗原决定簇发生特异性抗原抗体反应进行定量检测。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS19.0 软件进行描述统计分析,计数资料以频数或百分率表示。

2 结 果

2.1 MM 阳性各分型分布情况 10 287 份标本中共检出 1 996 份 M 蛋白的标本,检出阳性率为 19.4%,其中 IgG 型 1 056 份,占总检数的 10.3%,IgA 型 500 份,占 4.9%,IgM 型 96 份,占 0.9%,IgD 型 101 份,占 1.0%,轻链型 242 份,占 2.4%。1 996 份阳性标本中,IgG 型占有阳性标本的 52.9%,其中以 IgG-κ 型所占比例最高,有 651 份,占 IgG 型的 61.6%;IgA 型占阳性标本的 25.1%,以 IgA-λ 型所占比例最高,有 273 份,占 IgA 型的 54.6%;IgM 型占阳性标本中的 4.8%,IgM-κ 型所占比例最高,有 74 份,占 IgM 型的 77.1%;IgD 型占阳性标本中的 5.1%,IgD-λ 型所占比例最高,有 97 份,占 IgD 型的 96.0%;IgE 型仅有 1 份,故不计入统计;轻链型占阳性标本中的 12.1%,轻链-λ 所占比例最高,有 182 份,占轻链型的 75.2%。

2.2 MM 阳性年龄分布情况 将 1 996 份阳性标本分为<45 岁,45~<60 岁,60~<75 岁,75~<90 岁,≥90 岁 5 个年龄段,89 份标本来自<45 岁人群,579 份标本来自 45~<60 岁人群,982 份标本来自 60~<75 岁人群,331 份标本来自 75~<90 岁人群,14 份标本来自≥90 岁人群。60~<75 岁人群在 IgG、IgA、IgM、轻链型中均占比最高,IgD 型中 45~<60 岁人群占比最高,其次是 60~<75 岁人群。见表 1。

表 1 年龄分布情况

分型	检出份数(n)	年龄段阳性占比[n(%)]				
		<45 岁	45~<60 岁	60~<75 岁	75~<90 岁	≥90 岁
IgG 型	1 056	45(4.3)	276(26.1)	556(52.7)	169(16.0)	10(0.9)
IgA 型	500	10(2.0)	156(31.2)	223(44.6)	110(22.0)	1(0.2)
IgM 型	96	8(8.3)	16(16.7)	44(45.8)	27(28.1)	1(1.04)
IgD 型	101	10(9.9)	42(41.6)	40(39.6)	8(7.9)	1(1.0)
轻链型	242	15(6.2)	89(36.8)	119(49.2)	18(7.4)	1(0.4)

注:IgE 型仅有 1 份,故不计入统计。

2.3 MM 阳性性别分布情况 MM 阳性中,男性阳性数(1 138 例)是女性阳性数(858 例)的 1.33 倍。所有分型中,男性占比均高于女性,在 IgG、IgA、IgM、IgD 型中男性占比分别为 54.3%、58.2%、77.1%、60.4%、57.0%,女性占比分别为 45.7%、41.8%、22.9%、39.6%、43.0%。IgE 型仅有 1 份,故不计入统计。

3 讨 论

本研究中,M 蛋白类型构成比从高到低依次为 IgG>IgA>轻链>IgD>IgM>IgE,轻链- κ >轻链- λ ;MM 在 60~<75 岁人群中发病率最高,其次是 45~<60 岁人群;男性发病率高于女性。值得注意的是,本研究中轻链型所占比例较高,且 IgD 型高于国外报道的 2%^[4],提示广东地区 M 蛋白轻链型和 IgD 型较西方国家人群高。有研究报道,M 蛋白轻链分布中轻链- κ 型较轻链- λ 型明显更多,但是本研究中轻链- λ 型明显多于轻链- κ 型^[4],分析原因可能与 IgD- λ 型 M 蛋白较多和游离轻链型 M 蛋白有关。

MM 是一种老年病,其中位诊断年龄为 69 岁,低于 40 岁的患者较为少见^[5]。本研究中,患者发病年龄集中于 45~<75 岁,75~<90 岁次之,40 岁以下和 ≥ 90 岁者少见。广东地区 MM 阳性检出年龄段分布略高于周爱花等^[6]报道的发病年龄,是否由于标本来源及区域性差异有待增加样本量做进一步统计分析。

MM 发病率男性略多于女性,且受种族和遗传因素的影响,其发病也受环境因素影响,如暴露于农业及石化工业的化学品^[7],本研究结果显示,广东地区 MM 男性发病率为女性的 1.33 倍,男女发病率比例与周爱花等^[6]和刘玉梅等^[8]报道的相当,表明广东地区男女发病比例与西北兰州地区相似。但是,广东地区 MM 各分型男女阳性率明显高于周爱花等^[6]报道的数据,造成差异的原因可能与临床检测技术及方法的联合应用有很大关系,是否由于地域或经济条件及

环境因素有待进一步研究。本研究中,IgD 和 IgM 型 MM 阳性率男性明显高于女性,其他文献对这两种类型少有统计,尤其是 IgM 型 MM,阳性率为 4.8%,提示此型较少见。IgM 分型除具有 MM 的一般临床表现外,因其相对分子质量较大,易形成五聚体而使血液黏滞性增高,易发生高黏滞性综合征,其预后极差。因此,通过联合检测,提高 MM 检出率,降低 MM 的漏诊、误诊率,及早发现、及早预防,对 MM 的预后治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] 周健,陈安辉,季苕,等.多发性骨髓瘤患者 M 蛋白水平的回顾性分析[J].临床检验杂志,2012,30(3):231-232.
- [2] KYLE R A, GERTZ M A, WITZIG T E, et al. Review of 1 027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(1): 21-33.
- [3] 贾雁春,杜鹃.多发性骨髓瘤的预后评估体系[J].临床检验杂志,2019,37(11):820-824.
- [4] ZAGOURI F, KASTRITIS E, SYMEONIDIS A S, et al. Immunoglobulin D myeloma clinical features and outcome in the era of novel agents[J]. Eur J Haematol, 2014, 92(4): 308-312.
- [5] KYLE R A, GERTZ M A, WITZIG T E, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(2): 21-33.
- [6] 周爱花,韩平治,常若云.兰州地区多发性骨髓瘤患者 M 蛋白免疫固定电泳结果分析[J].国际检验医学杂志, 2012, 33(9): 1062-1063.
- [7] RIEDEL D A, POTTERN L M. The epidemiology of multiple myeloma[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1992, 6(1): 225-247.
- [8] 刘玉梅,赵有利,石翀,等.107 例多发性骨髓瘤 M 蛋白检测与免疫学分型分析[J].现代检验医学杂志,2011,26(4):132-134.

(收稿日期:2019-12-21 修回日期:2020-03-17)

(上接第 2478 页)

- [8] NICOLETTI M, IACOBINO A, PROSEDA G, et al. Stenotrophomonas maltophilia strains from cystic fibrosis patients: genomic variability and molecular characterization of some virulence determinants[J]. Int J Med Microbiol, 2011, 301(1): 34-43.
- [9] 桂铭芹,朱卫民.嗜麦芽窄食单胞菌耐药机制的研究[J].进展国外医药(抗菌药物分册),2018,39(6):501-505.
- [10] WU K H, WANG F P, SUN J J, et al. Class 1 integron gene cassettes in multidrug-resistant Gram-negative bacteria in southern China [J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 40(3): 264-267.
- [11] 刘阳,汤雪萍,尚学义,等.嗜麦芽窄食单胞菌感染危险因素和耐药性分析[J].中国消毒学杂志,2018,35(4):258-261.

- [12] 刘加军,刘春晓,郭秀英.152 例临床感染嗜麦芽窄食单胞菌分析[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(4):389-393.
- [13] 赵苏瑛,杨琳,李鹏飞,等.嗜麦芽寡养单胞菌获得性耐药的机制研究及整合子分布调查[J].中华医院感染学杂志,2017,27(2):263-271.
- [14] 陈曦,胡立芬,马雪娇,等.安徽地区嗜麦芽寡养单胞菌中整合子及 ISCR1 流行情况研究[J].中国抗菌药物杂志, 2015, 40(4): 285-289.

(收稿日期:2019-12-26 修回日期:2020-04-11)