

1 例血清球蛋白升高对多发性骨髓瘤的早期预警分析

张黎明 刘道利 李秋明 周伟青

作者单位: 510400 广东广州, 广州医科大学附属中医医院检验科

通信作者: 张黎明, Email: wtliu_2008@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.019

【摘要】 目的 报告 1 例球蛋白(Glb)升高多发性骨髓瘤(MM)患者的诊断过程。**方法** 分析 2020 年 4 月 22 日广州医科大学附属中医医院收治 1 例 Glb 升高 MM 患者的临床资料。该患者入院后进行生化肝功能检测、免疫球蛋白(Ig)电泳检测、骨髓和外周血涂片检查以及影像学检查,分析各项检查结果。**结果** 患者为 71 岁男性,生化检测显示 Glb 异常升高;血清 IgG 电泳结果显示白蛋白(Alb)、 α_2 蛋白、 β 蛋白、Alb/Glb 比值(A/G)下降;骨髓和外周血涂片检查显示,骨髓有核细胞增生活跃,成熟红细胞呈缗钱状排列,血小板呈簇状分布;影像学检查显示,颅盖骨多个小圆形,边缘清楚如凿孔样骨质破坏,可疑腰椎骨质小破坏,左股骨中下段骨髓腔内高密度影性质待定。该患者最终确诊为 MM。**结论** 当血清 Glb 异常升高时,要警惕 MM 的可能性,可以通过实验室检查分析 Glb 的性质,为临床诊断提供指导。

【关键词】 异常球蛋白; M 蛋白; 本周蛋白; 电泳; 多发性骨髓瘤

Early warning analysis of a case of multiple myeloma with elevated serum globulin

Zhang Liming, Liu Daoli, Li Qiuming, Zhou Weiqing. Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510400, Guangdong, China

Corresponding author: Zhang Liming, Email: wtliu_2008@163.com

【Abstract】 Objective To report the diagnostic process of one case of multiple myeloma (MM) with elevated globulin (Glb). **Methods** The clinical data of one MM patient with elevated Glb admitted to Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University on April 22, 2020 were analyzed. After admission, the patient underwent biochemical liver function test, immunoglobulin (Ig) electrophoresis detection, bone marrow and peripheral blood smear, and the results were analyzed. **Results** The patient was a 71-year-old male, the biochemical examination showed abnormal increase of Glb. The results of serum IgG electrophoresis showed that albumin (Alb), α_2 protein, β protein and Alb/Glb ratio (A/G) decreased. Bone marrow and peripheral blood smears showed that nucleated cells proliferated actively, mature red blood cells were arranged in the shape of crisscross, and platelets were distributed in clusters. Imaging examination showed that the cranial cap bone was multiple small round, with clear edges and perforation like bone destruction, suspected small bone destruction of lumbar spine, and the nature of high-density image in bone marrow cavity of the middle and lower segment of left femur was undetermined. At last the patient was diagnosed as MM. **Conclusions** When the serum Glb is abnormally high, we should be alert to the possibility of MM. We can analyze the properties of Glb through laboratory examination to provide guidance for the clinical direction.

【Key words】 Abnormal globulin; M protein; Bence-Jones protein; Electrophoresis; Multiple myeloma

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是表现为骨髓内单一浆细胞株异常增生的恶性肿瘤,其特征为单克隆浆细胞恶性增殖并分泌过量的单克隆免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)^[1]。近年来,MM 的发病率呈上升趋势,其发病率约占全部恶性肿瘤的 1% 和血液系统恶性肿瘤的 10%^[2]。MM 多见于

中老年人,主要表现为正常的多克隆 Ig 合成受到抑制,尿液或血清出现单克隆 Ig,并伴有肾衰竭、贫血等症状^[3]。MM 起病缓慢、隐匿,临床表现复杂,易造成误诊或漏诊^[4-5],首诊科室也常非血液科。本文报告 1 例患者因球蛋白(globulin, Glb)异常升高而最终被诊断为 MM。

1 病例资料

患者男性, 71 岁, 入院 2 个月前无明显诱因出现消瘦、乏力, 未予重视治疗, 入院 1 周前上述症状加重, 遂于 2020 年 4 月 22 日至本院就诊, 收住于内分泌科。入院时患者精神稍倦, 消瘦、乏力, 口干、多饮, 无多食、易饥, 夜尿每日 3~4 次, 有泡沫尿, 无尿频、尿急、尿痛; 双下肢无水肿, 活动及侧卧位时双肋部隐痛, 休息后缓解; 四肢麻木, 无恶心、呕吐、胸闷、气促, 口苦, 偶有咳嗽, 咳少量白色清稀痰, 无腹痛、腹泻。既往史: 有甲状腺功能亢进病史 10 余年, 规律服药; 否认高血压、糖尿病、慢性肝病、冠心病等慢性病史; 否认结核病、乙型肝炎等传染病史; 否认药物过敏史。影像学检查显示, 患者颅盖骨可见多个小圆形, 边缘清楚, 有凿孔样骨质破坏; 存在可疑腰椎骨质小破坏; 左股骨中下段骨髓腔内高密度影性质待定, 建议进一步检查。

患者入院当日血常规及尿常规部分异常项目: 白细胞计数(white blood cell count, WBC) $3.75 \times 10^9/L$, 红细胞计数(red blood cell count, RBC) $2.46 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(hemoglobin, Hb) 79 g/L, 平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV) 99.60 fL, 血细胞比容(hematocrit, HCT) 0.245, 平均红细胞血红蛋白量(mean corpuscular hemoglobin, MCH) 32.10 pg, 平均红细胞血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) 322.00 g/L, 血小板计数(platelet count, PLT) $80 \times 10^9/L$, 尿蛋白弱阳性。患者入院第一次检查 Glb 异常升高, 随后几次生化肝功能检查均为高球蛋白血症。见表 1。

表 1 1 例 MM 患者不同时间点肝功能检测结果

日期	TP (g/L)	Alb (g/L)	Glb (g/L)	A/G (g/L)
2020 年 4 月 22 日	118.70 ↑	14.50 ↓	104.20 ↑	0.14 ↓
2020 年 4 月 23 日	120.00 ↑	17.80 ↓	102.20 ↑	0.17 ↓
2020 年 4 月 28 日	109.10 ↑	16.60 ↓	92.50 ↑	0.18 ↓

注: MM 为多发性骨髓瘤, TP 为总蛋白, Alb 为白蛋白, Glb 为球蛋白, A/G 为白蛋白/球蛋白比值; TP 正常参考值范围 65~85 g/L, Alb 正常参考值范围 35~50 g/L, Glb 正常参考值范围 20~40 g/L, A/G 正常参考值范围 1.2~2.4; ↑ 为升高, ↓ 为降低

2 其他项目检查结果

2.1 免疫 5 项检测 该患者免疫 5 项检测结果为 IgG 18.66 g/L, IgA 0.16 g/L, IgM 0.02 g/L, 补体 C3 0.43 g/L, 补体 C4 0.03 g/L, 尿本周蛋白呈强阳性。

2.2 血清蛋白电泳及免疫固定电泳结果

2.2.1 血清蛋白电泳 采用琼脂凝胶电泳法分析血清各蛋白组分, 白蛋白(albumin, Alb) 为 23.97% (正

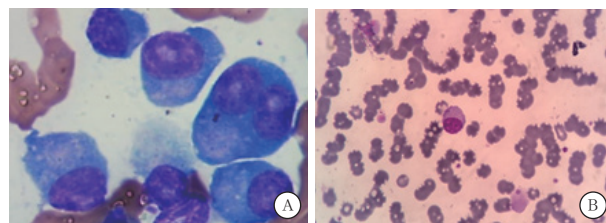
常参考值范围 50.97%~63.52%), $\alpha 1$ 蛋白为 2.57% (正常参考值范围 2.13%~4.56%), $\alpha 2$ 蛋白为 5.66% (正常参考值范围 5.94%~11.71%), β 蛋白为 5.56% (正常参考值范围 8.81%~14.97%), γ 蛋白为 62.27% (正常参考值范围 14.05%~23.38%), 白蛋白/球蛋白比值(A/G) 为 0.32 (正常参考值范围 1.04~1.74); 可见异常 M 蛋白条带 (35.15%)。

2.2.2 血清免疫固定电泳 采用琼脂糖凝胶电泳法, 对 M 蛋白的类型进行定性分析, 结果显示特殊蛋白阳性, IgG 弱阳性, IgA 阴性, IgM 阴性。IgG 和 λ 泳道内均可见沉淀条带, IgG 类型为 IgG- λ 伴 λ 游离轻链型 (不排除 IgD 和 IgE)。

2.3 骨髓及外周血涂片

2.3.1 骨髓涂片 ① 骨髓取材、涂片、染色良好, 可见骨髓小粒、脂肪滴; ② 骨髓有核细胞增生活跃, 粒红比值为 1.13; ③ 粒细胞系比例为 7.2%, 各阶段粒细胞形态未见明显异常, 可见嗜酸性粒细胞; ④ 红细胞系比例为 6.4%, 以中晚幼红细胞为主, 幼红细胞形态未见明显异常, 成熟红细胞呈缗钱状排列; ⑤ 全片可见 32 个巨核细胞, 巨核细胞形态未见明显异常, 血小板呈簇状分布; ⑥ 淋巴细胞形态未见明显异常; ⑦ 骨髓瘤细胞比例为 85.4%, 该类细胞大小不一, 胞体呈类圆形, 外形不规则, 可有伪足; 细胞核偏位, 呈圆形或类圆形, 核染色质疏松, 排列紊乱, 部分细胞可见 1~2 个较清晰核仁, 可见双核, 细胞质丰富, 呈灰蓝色; ⑧ 未见寄生虫; ⑨ 骨髓铁染色显示细胞外铁阴性, 细胞内铁阳性率为 64%, 未见环形铁粒幼红细胞。见图 1A。

2.3.2 外周血涂片 ① 可见骨髓瘤细胞比例为 3%; ② 可见成熟红细胞呈缗钱状排列, 未见有核红细胞; ③ 血小板呈小簇状分布。见图 1B。



注: A 为骨髓涂片, 可见骨髓瘤细胞大小不一, 外形不规则; 细胞核偏位, 呈圆形或类圆形, 核染色质疏松, 排列紊乱, 部分细胞可见 1~2 个较清晰核仁, 可见双核, 细胞质丰富, 呈灰蓝色; B 为外周血涂片, 镜下可见红细胞呈缗钱状排列

图 1 1 例多发性骨髓瘤(MM)患者的骨髓涂片(A)和外周血涂片(B) (瑞氏染色 高倍放大)

2.4 诊断意见 该患者最终被确诊为 MM, 后转至血液科继续治疗。

3 讨论

总蛋白(total protein, TP)、Alb、Glb 以及 A/G 比值是生化检验中最常见的肝功能指标。人体血清中含有多种蛋白质, 其中 Alb 由肝实质细胞合成, 可维持血管内外液体平衡, 营养修复组织蛋白等功能。Glb 由免疫器官产生, 与机体免疫功能及血浆黏度关系密切。其中含量较多的有 Ig、补体和多种糖蛋白。在常规肝功能检测中, MM 患者多出现血清 Glb 和 TP 升高、Alb 正常或减少, A/G 比例倒置^[6]。同时, MM 患者的 Glb 水平明显高于健康人群^[7]。本例患者入院时 Glb 异常升高引起了临床医师的重视, 通过进一步相关检查最终发现了异常 IgG, 从而诊断为 MM。因此, 笔者认为, 当血清 TP > 95 g/L、Glb > 55 g/L、血块收缩不佳时, 要注意考虑 MM 的可能性。建议加做血清蛋白电泳等相关检查, 从而提高 MM 的诊断和鉴别准确率, 降低漏诊率与误诊率。参考以上预警范围, 本院已诊断并治疗 3 例 MM 患者, 分别来自骨科、内分泌科以及肾内科, 结果与骨髓细胞学检查符合率达 100%。

M 蛋白是浆细胞或 B 淋巴细胞单克隆恶性增殖所产生的异常 Ig。该蛋白不仅没有正常的免疫功能, 并且可导致高黏滞血症或形成其他对人体有害的成分(如冷球蛋白、冷凝集素、淀粉样蛋白和其他血清蛋白复合物等), 引起不同的临床表现^[8]。M 蛋白多见于 MM、巨球蛋白血症及恶性淋巴瘤等, 这些疾病英文名称均以字母 M 开头, 故称为“M 蛋白”。在 M 蛋白异常增多的疾病中 MM 最常见。该病好发于肾脏及骨骼。起病徐缓, 临床表现多样, 主要有贫血、骨痛、骨骼变形和病理性骨折、肾功能不全、感染、出血、神经症状、高钙血症、淀粉样变等, 容易被误诊和漏诊。本例患者血清蛋白电泳可见含量高达 35.15% 的 M 蛋白。患者发病早期无明显症状, 然而随着异常浆细胞的不断产生, 出现本周蛋白尿、双侧肋骨隐痛、贫血等与 MM 相符的症状。

血清蛋白电泳是筛查 M 蛋白的最佳工具。免疫固定电泳可对 M 蛋白进行鉴定以及疗效评估, 其检测标本可以是血清、尿液、脑脊液或其他体液。

本周蛋白是骨髓瘤细胞合成的异常 Ig, 当轻链合成过剩时可自由通过肾小球滤过膜, 从尿液中排出, 造成本周蛋白尿或轻链尿, 由于本周蛋白在一定 pH 值和不同温度下的凝溶特性, 又可被称为凝溶蛋

白^[9]。约 90% 的 MM 患者有蛋白尿, 约 70% 的患者尿液中可发现本周蛋白^[1]。本例患者尿常规显示蛋白质为弱阳性, 而尿本周蛋白却为强阳性。这是由于尿液分析仪的试带条蛋白模块对尿液中的 Alb 较灵敏, 而对 Glb 的灵敏度仅为 Alb 的 1/100 ~ 1/50, 故容易漏检本周蛋白^[10]。

综上所述, 我们可将生化检验中异常升高的 Glb 作为过筛试验对 MM 进行筛查, 但此方法不适用于仅占 MM 总数 1% 的非分泌型骨髓瘤和极低水平异常免疫球蛋白血症的骨髓瘤患者。骨髓涂片和活检是诊断 MM 的主要手段之一^[11]。国内对 MM 的诊断标准为骨髓中浆细胞明显增多(细胞比例 > 15%), 并有幼稚浆细胞(骨髓瘤细胞)出现或组织活检证实为瘤细胞。国外的 MM 诊断标准为骨髓中异常浆细胞比例 ≥ 10% 或组织活检证实为浆细胞^[12]。

综上所述, 对于中老年患者, 如果出现不明原因的贫血、消瘦、骨痛、泡沫尿等症状, 应及时到医院就诊。同时, 对于不明原因的血清 Glb 升高患者须多加关注, 必要时加做血清蛋白电泳等相关检查, 减少 MM 的误诊与漏诊, 尽量做到早诊断、早治疗, 提高患者生活质量, 延长生存期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 许文荣, 王建中. 临床血液学与检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 300.
- 2 张之南, 单渊东, 李蓉生, 等. 协和血液病学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 497-515.
- 3 白志瑶, 包艳, 戴宏斌, 等. 高免疫球蛋白血症多发性骨髓瘤临床与实验室综合分析[J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (4): 227-230. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.011.
- 4 杨宝友, 白波, 刘宝利. 肾脏受累的轻链型多发性骨髓瘤 1 例分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23 (2): 158-159.
- 5 张宇梅, 王亚平, 王会接. 以浮肿首诊的多发性骨髓瘤 1 例[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23 (6): 607-608.
- 6 王兰兰. 临床免疫学检验[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- 7 苏延军, 胡小军, 李改英, 等. 高球蛋白血症 268 例鉴别诊断[J]. 中国现代医药杂志, 2017, 19 (5): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2017.05.017.
- 8 江荣科. 多发性骨髓瘤的实验室诊断[J]. 求医问药(下半月刊), 2013, 28 (6): 206-207.
- 9 蔡勇进. 血清免疫球蛋白轻链测定与多发性骨髓瘤诊断相关性探讨[J]. 实用检验医师杂志, 2010, 2 (1): 22-24. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2010.01.006.
- 10 刘玉成, 罗春丽. 临床检验基础[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 161.
- 11 侯健. 多发性骨髓瘤诊断的思考[J]. 临床血液学杂志, 2009, 22 (1): 1-2. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2806.2009.01.001.
- 12 卢兴国. 造血和淋巴组织肿瘤现代诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 467-478.

(收稿日期: 2020-07-08)

(本文编辑: 邵文)