

• 临床检验研究论著 •

M 蛋白阳性的慢性淋巴细胞白血病患者血清免疫特征分析*

衣鲁江, 蒋叶[△], 张炳峰, 杨璐, 颜承靖

(南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏南京 210029)

摘要:目的 探讨免疫固定电泳在慢性淋巴细胞白血病(CLL)中的临床应用价值。方法 对 41 例检出 M 蛋白的 CLL 患者的血清样本进行免疫固定电泳, 结合血清总蛋白、球蛋白、免疫球蛋白定量等实验室检查, 分析 CLL 患者的 M 蛋白特征, 研究免疫固定电泳对 CLL 的诊断意义。结果 41 例患者样本经免疫固定电泳分型, 发现以 IgG 型为主, IgG 型、IgM 型、IgA 型分别占 53.6%、36.6%、9.8%, 其免疫球蛋白定量结果显示 IgG 型和 IgM 型对应的免疫球蛋白显著高于健康对照组, 但很少引起总球蛋白增加。IgG 型 CLL 患者的 IgG 水平显著低于 IgG 型 MM 患者。结论 免疫固定电泳结合免疫球蛋白定量分析有助于 CLL 的鉴别诊断。

关键词:慢性淋巴细胞白血病; M 蛋白; 免疫固定电泳; 免疫球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.22.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)22-2978-02

Serum immunology analysis of patients with chronic lymphocytic leukemia accompanied with monoclonal M protein*

Yi Lujiang, Jiang Ye[△], Zhang Bingfeng, Yang Lu, Yan Chengjing

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of immune electrophoresis in chronic lymphocytic leukemia (CLL). **Methods** M protein was detected in 41 serum samples of CLL patients. Immunofixation electrophoresis, tests of serum total protein, globulin, immunoglobulin quantification, and analysis of the M protein were performed in the serum samples. **Results** After immunofixation electrophoresis, the serum samples contained mainly the IgG type. Types of IgG, IgM, and IgA accounted for 53.6%, 36.6%, and 9.8%, respectively. The immunoglobulin quantitative results showed that types of IgG and IgM both had significantly higher corresponding immunoglobulin than the healthy control group. However, the total globulin rarely increased. IgG levels of CLL patients (IgG type) was significantly lower than the MM patients (IgG type). **Conclusion** Immune electrophoresis combined with immunoglobulin quantitative analysis help in the differential diagnosis of CLL.

Key words: chronic lymphoblastic leukemia; M protein; immunofixation electrophoresis; immunoglobulin

免疫固定电泳(IFE)是区带电泳与免疫沉淀反应相结合的技术,常作为单克隆免疫球蛋白(M蛋白)鉴定和分型的首选方法^[1-2]。M蛋白阳性多见于多发性骨髓瘤(MM)、原发性巨球蛋白血症(PM),意义未明的单克隆球蛋白血症(MGUS)等多种淋巴细胞或浆细胞克隆增殖性疾病,其中以MM最为常见。在少数慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者中也有M蛋白阳性病例的存在^[3-4]。CLL是一种低度恶性的小淋巴细胞异质性疾病,以外周血及骨髓中成熟的淋巴细胞增多为主要临床特点,该病在我国发病率较低^[5],且早期诊断困难^[6]。本研究利用免疫固定电泳等技术,对本院伴M蛋白阳性的41例CLL住院患者的免疫固定电泳及相关检测结果作回顾性分析并讨论其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011~2012年在本院住院的确诊CLL,且M蛋白阳性的患者41例,其中男性32例,女性9例,年龄范围为35~85岁,>50岁者占80.5%。分别以同期50例健康体检者及100例多发性骨髓瘤初诊患者作为对照组。

1.2 方法 血常规测定应用日本SYSMEX公司全自动血球分析仪XE-2100。血清总蛋白、球蛋白应用OLYMPUS全自动生化仪AU5400及配套试剂检测。应用法国Sebia公司全自动琼脂糖凝胶电泳仪HYDRASYS 2及其原配套试剂进行免疫固定电泳。血清免疫球蛋白(Ig)使用Siemens BN-II特

定蛋白仪检测。

1.3 统计学处理 利用SPSS18.0软件进行。偏态分布的资料以中位数和四分位数间距[M(P25, P75)]表示,两组间比较用Mann-Whitney秩和检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CLL患者的免疫分型 41例CLL患者IFE分型结果如下见表1。IgG、IgM、IgA的比例分别为53.6%、36.6%、9.8%;κ型占65.9%、λ型为34.1%。初诊时血常规白细胞总数>10×10⁹/L占68.3%, ≤10×10⁹/L占31.7%。

表1 CLL患者IFE分型[n(%)]

| 免疫分型 | κ型 | λ型 | WBC总数 | |
|------------|----------|----------|------------------------|------------------------|
| | | | >10×10 ⁹ /L | ≤10×10 ⁹ /L |
| IgG型(n=22) | 13(31.7) | 9(21.9) | 14(34.1) | 8(19.5) |
| IgM型(n=15) | 10(24.4) | 5(12.2) | 12(29.3) | 3(7.3) |
| IgA型(n=4) | 4(9.8) | 0(0.0) | 2(4.9) | 2(4.9) |
| 合计 | 27(65.9) | 14(34.1) | 28(68.3) | 13(31.7) |

2.2 CLL患者Ig水平 41例CLL患者血清Ig测定结果见表2, IgA型因病例数较少,增高无统计学意义, IgG和IgM型对应的免疫球蛋白含量均高于健康对照(P<0.01),但仅有7例(17.1%)伴有球蛋白增高;100例MM对照组中IgG型、

* 基金项目:江苏省实验诊断学重点实验室资助项目(XK201114)。 作者简介:衣鲁江,男,技师,主要从事临床生化检验。 △ 通讯作者, E-mail:oneadd317@163.com。

IgA 型分别占 53%、21%，未见 IgM 型 MM，IgG 型、IgA 型对应的免疫球蛋白含量也均高于健康对照 ($P < 0.01$)，且增高幅度较大，常引起总球蛋白增高，占全部 IgG 和 IgA 型的

83.8%。CLL、MM 患者 M 蛋白均以 IgG 型为主，比较两组间 IgG 水平，CLL 组显著低于 MM 组 ($P < 0.01$)。

表 2 41 例 CLL 患者及对照组血清 Ig 浓度

| 分组 | n | IgG[M(P25,P75),g/L] | IgA[M(P25,P75),g/L] | IgM[M(P25,P75),g/L] | 伴球蛋白增高[n(%)] |
|-------|----|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------|
| CLL | | | | | |
| IgG 型 | 22 | 13.80(10.10,23.33) ^{a,d} | 1.23(0.50,1.61) | 0.55(0.36,0.88) | 5(22.7) |
| IgM 型 | 15 | 12.50(11.35,16.75) | 1.22(0.90,2.47) | 2.32(0.88,5.74) ^c | 0(0.0) |
| IgA 型 | 4 | 15.50(8.75,24.95) | 4.49(0.98,10.51) | 0.61(0.34,1.06) | 2(50.0) |
| MM | | | | | |
| IgG 型 | 53 | 37.80(21.80,73.33) ^a | 0.46(0.27,0.62) | 0.28(0.22,0.47) | 48(90.6) |
| IgA 型 | 21 | 4.50(3.25,5.92) | 18.1(1.83,41.75) ^b | 0.39(0.28,0.66) | 14(66.7) |
| 轻链型 | 24 | 6.17(3.98,8.68) | 0.65(0.43,1.08) | 0.43(0.24,0.74) | 0(0.0) |
| 未分泌性 | 2 | 9.10(9.05,9.15) | 1.64(1.62,1.66) | 0.63(0.62,0.64) | — |
| 健康对照组 | 50 | 9.80(8.85,11.65) | 2.28(1.74,2.90) | 0.99(0.69,1.13) | — |

^a:与健康对照组 IgG 比较, $P < 0.01$; ^b:与健康对照组 IgA 比较, $P < 0.01$; ^c:与健康对照组 IgM 比较, $P < 0.05$; ^d:与 MM 对照组 IgG 比较, $P < 0.01$; —:无数据。

2.3 IgG 型 CLL 患者与 MM 患者的 IgG 水平分布情况 鉴于 CLL 患者与 MM 患者的 M 蛋白分型都以 IgG 型居多,对两类患者的 IgG 水平分布情况作进一步分析,发现 90.9% IgG 型 CLL 患者 IgG 定量小于 32 g/L, $\leq 10 \times 10^9$ /L 的 IgG 型 CLL 患者,其 IgG 定量值全部小于 32 g/L。而 IgG 型 MM 患者 84.9% 超出 32 g/L。

表 3 IgG 型 CLL 和 MM 患者 IgG 水平分布比较(n)

| IgG 水平(g/L) | IgG 型 CLL | | IgG 型 MM |
|-------------|-----------------------|--------------------------|----------|
| | $> 10 \times 10^9$ /L | $\leq 10 \times 10^9$ /L | |
| < 16 | 8 | 5 | 2 |
| 16~32 | 4 | 3 | 6 |
| > 32 | 2 | 0 | 45 |

3 讨 论

CLL 绝大多数起源于 B 细胞。本病是欧美国家最常见的成人白血病,占有白血病的近 30%。而在包括本国在内的亚洲国家则相对少见,本文收集病例中位发病年龄 62 岁,与文献记录相符^[7]。在 CLL 发病中遗传因素比环境因素起到更重要的作用。男性发病率高于女性,本文收集病例中男女比例为 3.5 : 1,略高于文献记录^[7-8]。

CLL 存在发病率较低、起病十分缓慢、症状隐匿等特点,早期症状可能仅表现为乏力、疲倦及贫血等,且初期血象增高不明显,本文收集 41 例 M 蛋白阳性的 CLL 患者初期血象白细胞总数在正常范围内的占 31.7%,常常等后期出现淋巴结肿大时才引起患者注意。IFE 是在载体上直接用抗血清与血清中蛋白结合,使得目标蛋白在电泳位置上被固定,免疫固定后 M 蛋白呈现为单一免疫复合物带。免疫固定电泳对于 M 蛋白检测具有很高的灵敏度和特异度,是目前 M 蛋白检测最为常用和最为重要的检测方法。本研究结果显示,CLL 患者 IFE 分型 IgG 型最多见,约占一半比例,其次为 IgM 型,占 36.58%,IgA 型较少见,未见轻链型;结合免疫球蛋白定量可以发现,IgG、IgM 型 CLL 相对应的球蛋白都有明显的增高,但幅度有限,且很少引起球蛋白总数的增加。

对比其他常见 M 蛋白的血液疾病,如 MM 和 PM,发现与 CLL 有明显区别。本研究选取的 100 例 MM 对照及文献报道^[9]的 IFE 检测结果均显示 MM 患者的免疫分型与 CLL 一

样,都以 IgG 型为主,但与 CLL 患者不同的是,MM 极少出现 IgM 型,且轻链型常见,在免疫球蛋白定量上,MM 各型对应的球蛋白增加幅度较大,常引起总球蛋白的增高,IgG 型 MM 患者 IgG 水平普遍高于 32 g/L,而 IgG 型 CLL(尤其白细胞计数正常)患者的 IgG 水平普遍低于 32 g/L;IgM 型 M 蛋白多见于 PM 患者,但其 IgM 水平通常高于 30 g/L^[4],远高于 IgM 型 CLL 患者。

因此,利用 IFE 技术,以 M 蛋白区带作为线索,结合血清免疫球蛋白水平分析,有助于 CLL 与其他常见 M 蛋白血症(如 MM 和 PM)的鉴别诊断。此方法和临床上骨髓活检及淋巴瘤组织病理学检查相比要简便、快速,无创伤性痛苦,值得推广应用。

参考文献

- [1] 孙建良. 单克隆免疫球蛋白血症免疫固定电泳 52 例分析[J]. 临床医学, 2010, 30(11): 89-90.
- [2] 崔凡. 免疫固定电泳检查在 M 蛋白分型鉴定中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(8): 587-588.
- [3] Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study[J]. Blood, 2009, 114(24): 4928-4932.
- [4] Yin CC, Lin P, Carney DA, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma associated with IgM paraprotein A clinicopathologic study of 26 cases[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 123(4): 594-602.
- [5] Gale RP, Cozen W, Goodman MT, et al. Decreased chronic lymphocytic leukemia incidence in Asians in Los Angeles County[J]. Leuk Res, 2000, 24(8): 665-669.
- [6] 李增军, 吴瞳, 邱录贵, 等. 以淋巴增殖性疾病为表现的套细胞淋巴瘤的临床与诊断分析[J]. 临床血液学杂志, 2009, 22(5): 225-228.
- [7] Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M, et al. Chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2005, 352(8): 804-815.
- [8] 缪扣荣, 徐卫, 李建勇. 慢性淋巴细胞白血病的诊断与治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17(5): 260-262.
- [9] 周健, 陈安辉, 季荏, 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.