

• 点石成金 •

华氏巨球蛋白血症引起肌酐假性升高 1 例

徐 龙¹, 李 丽^{2△}

1. 泸州市人民医院医学检验科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属中医医院检验科, 四川 泸州 646000

关键词: 华氏巨球蛋白血症; 聚乙二醇沉淀法; IgM; M 蛋白; 酶法肌酐

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.15.010

文章编号: 1673-4130(2026)15-1848-04

中图法分类号: R733.7; R730.43

文献标识码: A



点评专家 王 蕾



第一作者 徐 龙

华氏巨球蛋白血症(WM)是一种罕见的血液系统恶性疾病,源自 B 淋巴细胞,属于一种浆细胞样淋巴细胞的恶性增生性疾病,其主要特征是分泌大量的单克隆免疫球蛋白 M(IgM)^[1]。该疾病在临床上相对罕见,主要好发于年龄>50 岁的老年男性。肌酐是评估肾功能的重要指标之一,基于其几乎全部经肾小球滤过,不被肾小管重吸收的特点,肌酐还可用于估算肾小球滤过率,其测定的主要方法为苦味酸法和酶法两种。相较于苦味酸法,酶法不受胆红素、葡萄糖或乙酰乙酸等物质的干扰^[2],还具有成本低廉、检测方便和特异性高等特点,已广泛应用于临床肌酐的测定。本文报道了 1 例因高浓度 IgM 导致酶法肌酐假性升高的 WM 患者,探讨排除干扰的方法及疾病诊断思路,以期为此类患者的临床诊疗提供参考。

1 案例经过

1.1 临床资料 患者,男,67 岁,常规体检人员,体检当时无自觉症状。既往史:发现肺部结节 7 年,于 2 个月前因肺炎在其他医院治疗,据外院病历记载,其一般情况良好。个人史:常住本地,否认肝炎、结核或其他传染病史,已接种乙型肝炎疫苗、卡介苗、脊髓灰质炎、麻疹、百白破、乙型脑炎等疫苗,无过敏史,无外伤史,无手术史,无输血史,无特殊病史。

1.2 实验室检查结果 采用迈瑞 2800M 全自动生

化分析仪进行检测,患者常规生化结果显示,其肌酐水平显著升高,达 2 829.3 μmol/L,其余肾功能指标亦有升高。见表 1。

表 1 患者检查结果			
项目	结果	参考区间	方法学
ALT(U/L)	87 ↑	9~50	速率法
AST(U/L)	31	15~40	速率法
TP(g/L)	161 ↑	65~85	双缩脲法
ALB(g/L)	34.2 ↓	40~55	溴甲酚绿法
GLO(g/L)	126.8 ↑	20~40	计算
A/G	0.27 ↓	1.2~1.4	计算
TBIL(μmol/L)	6.2	0~26	氧化法
DBIL(μmol/L)	3.4	0~8	氧化法
TC(mmol/L)	5.3	0~5.6	氧化酶法
TG(mmol/L)	0.51	0~2.3	氧化酶法
GLU(mmol/L)	4.85	3.6~6.1	己糖激酶法
Urea(mmol/L)	10.81 ↑	3.6~9.5	酶法
CREA(μmol/L)	2 829.3 ↑	57~111	酶法
UA(μmol/L)	573.2 ↑	202~416	酶法

注:ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天冬氨酸氨基转移酶,TP 为总蛋白,ALB 为白蛋白,GLO 为球蛋白,A/G 为白球比例,TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,TC 为总胆固醇,TG 为甘油三酯,GLU 为葡萄糖,Urea 为尿素,CREA 为肌酐,UA 为尿酸。

为验证患者肌酐检测结果的准确性,实验室对原样本肌酐进行稀释复查,复查后结果与初次检测值并无明显差异。然而,两次肌酐检测的反应曲线均出现异常,并触发仪器报警。肌酐检测是评估肾脏功能的关键指标。本例患者肌酐水平虽显著升高,但并未出现与之匹配的典型临床症状,如水、电解质及酸碱平衡紊乱引起的瘙痒、呼吸困难、心律失常等。同时,结合患者近期无急性肾损伤的病史及其他相关检查结果,需高度警惕肌酐检测过程中受干扰的可能性。常

点评专家简介:王蕾,主任技师,教授,江苏大学医学院硕士生导师,上海交通大学医学院客座教授,上海市第八人民医院检验科主任,主要从事临床实验室管理工作,研究方向为感染性疾病、自身免疫性疾病的实验诊断及中西医结合抑菌机制的相关研究;以第一作者或通信作者发表论文 70 余篇,其中 SCI 10 余篇,参编检验专著 5 部,主持并参与完成国家及省市级课题 10 余项。

作者简介:徐龙,男,主管技师,主要从事临床生物化学检验研究。△ 通信作者,E-mail:425126066@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20260515.1704.002\(2026-05-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20260515.1704.002(2026-05-09))

见干扰因素包括胆红素、血红蛋白、脂质等内源性物质,或某些药物代谢产物。为此,笔者进行了常规干扰排查,目视观察样本未见明显的溶血、脂血和黄疸,相关生化指标检测结果亦在正常范围内。见表 2。

表 2 溶血、脂血和黄疸相关检测结果							
项目	溶血 指数	脂血 指数	黄疸 指数	TC	TG	TBIL	DBIL
结果	N	N	N	5.3	0.5	6.2	3.4
参考区间	N	N	N	0~5.6	0~2.3	0~26.0	0~8.0
单位	/	/	/	mmol/L	mmol/L	μmol/L	μmol/L

注:TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,TC 为总胆固醇,TG 为甘油三酯;N 表示未检测;/表示无单位。

根据文献报道,异常升高的单克隆免疫球蛋白干扰生化检测的案例并不罕见^[2-6]。该样本蛋白结果显示,总蛋白(TP)和球蛋白(GLO)显著升高,而白蛋白(ALB)正常,见表 1。基于此,进一步测定血清免疫球蛋白定量,见表 3。

免疫球蛋白定量结果显示,患者血清中存在大量 IgM 型免疫球蛋白。综合以上结果,推测该患者肌酐异常升高可能与单克隆免疫球蛋白 IgM 干扰检测有关。为验证这一猜想,对该样本进行聚乙二醇(PEG)

沉淀后再进行检测。具体方法如下:配制 25% 的 PEG 溶液,分别取 200 μL 25% PEG6000 与 200 μL 患者血清,1:1 等体积混合后振荡混匀 15 min,15 000 r/min 离心 15 min 以沉淀免疫球蛋白。取上清液重新测定肌酐水平,若回收率小于 60%,则判定存在免疫球蛋白干扰。

为验证检测结果的可靠性,随机选取 1 例患者样本进行平行试验。经 PEG 沉淀法预处理后,复测 3 项肾功能指标,所有检测项目曲线均未报警。结果显示,患者样本肌酐回收率仅 3.77%,而且其余肾功能项目回收率均大于 80%(表 4)。同时,将患者样本送至第三方检测机构进行质谱法验证,测得肌酐为 103.2 μmol/L,该结果与 PEG 沉淀后肌酐结果相符。以上证据表明,高浓度 IgM 会对酶法肌酐检测造成严重干扰。

表 3 免疫球蛋白定量结果(g/L)			
项目	结果	参考区间	方法学
IgA	<0.20 ↓	0.72~4.29	免疫比浊法
IgG	5.06 ↓	8.00~17.00	免疫比浊法
IgM	>48.00 ↑	0.60~2.60	免疫比浊法

表 4 患者样本和对照样本 PEG 沉淀后结果

项目	患者样本			对照样本		
	PEG 沉淀前	PEG 沉淀后	回收率(%)	PEG 沉淀前	PEG 沉淀后	回收率(%)
Urea(mmol/L)	10.8	9.5	87.88	11.7	10.8	92.31
CREA(μmol/L)	2 829.3	106.8	3.77	110.9	108.3	97.66
UA(μmol/L)	573.2	560.0	97.70	668.2	653.6	97.80

2 案例分析与讨论

IgM 升高常见病因包括感染、慢性炎症、自身免疫性疾病等,但这些情况通常引起多克隆免疫球蛋白升高。本案例中仅 IgM 型免疫球蛋白升高,提示可能存在血液系统疾病。因此,建议临床将患者转到肿瘤血液科就诊,并进行相关专项检查。后续检查结果显示:M 蛋白比例为 46.14%,血清游离 κ 轻链为 451 mg/L,免疫固定电泳显示为 IgM-κ 型 M 蛋白,影像学检查提示该患者颈部、双肺门、纵隔及心膈角区、腹腔及腹膜后多发淋巴结显示部分增大,骨髓结果考虑为淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)/WM,基因结果显示 MYD88 L265P/CXCR4 基因突变(阳性)。结合患者临床表现及辅助检查,该患者最终被诊断为 LPL/WM。

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免疫球蛋白,多见于多发性骨髓瘤(MM)、WM 和意义不明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS)等多种疾病^[7-8]。LPL/WM 是一种罕见的

惰性成熟 B 细胞淋巴瘤,在非霍奇金淋巴瘤中所占比例<2%。LPL 侵犯骨髓同时伴有血清单克隆性 IgM 丙种球蛋白时诊断为 WM^[9]。其临床表现常包括贫血、乏力、高黏滞血症、周围神经病变等症状。本案例患者伴 MYD88 L265P/CXCR4 基因突变,二者是 WM 的核心驱动和调节因子,它们的检测对诊断、预后评估和治疗选择具有决定性意义。MYD88 是先天免疫信号通路中的一个关键适配蛋白。L265P 是其第 265 号氨基酸从亮氨酸变为脯氨酸的特定点突变,该突变导致 MYD88 蛋白持续活化,进而异常激活下游的核因子-κB(NF-κB)信号通路^[10]。这是驱动淋巴细胞生存、增殖和避免凋亡的核心机制。90% 以上 WM 发生 MYD88 L265P 突变^[11],使其成为 WM 关键的诊断标志物(但非绝对特异,也见于其他淋巴瘤),亦是机体产生单克隆 IgM 的驱动因素。另外,CXCR4 基因的突变(多见于 C-末端结构域的移码突变)会导致其受体功能获得性增强,使其持续激活下游的 AKT/mTOR 和 MAPK 信号通路。这会增强肿

瘤细胞的迁移、归巢到骨髓(黏附性增强)和生存能力。携带 CXCR4 突变的患者通常表现为更高的血清 IgM 水平、更高的骨髓浸润负荷。更高的血清 IgM 水平可显著增强其对肌酐检测的干扰效应,二者呈正相关,同时还会削弱 BTK 抑制剂的疗效。突变患者对伊布替尼等药物的起效速度更慢,达到主要缓解的比例更低,且更容易发生耐药。基于该突变谱,临床医生更多会采取 BTK 抑制剂(泽布替尼)联合 CD20 单抗(利妥昔单抗)的治疗方案,该联合策略有助于克服 CXCR4 突变可能导致的靶向治疗耐药,从而提升治疗反应深度与持续性。

肌酐检测的方法学种类繁多,不同检测方法的干扰因素及其作用机制存在显著差异。例如,盐酸利多卡因可对干化学法检测肌酐产生正向干扰^[12],羟苯磺酸钙则会对酶法肌酐检测产生负向干扰^[13]。而 M 蛋白对酶法肌酐检测的干扰机制主要为,在血清样本检测过程中,加入相应试剂后,反应体系的 pH、渗透压等理化性质发生改变,样本中大量 IgM 发生聚集并产生混浊,进而引起反应体系吸光度假性增高,最终导致肌酐检测结果出现假性升高。在以往的报道中采用的解决方案有以下几种:(1)更换其他不受干扰的检测方法,如酶法更换为苦味酸法,目前已有相关机构选取大量样本开展验证实验,以明确各类干扰因素对肌酐检测结果的影响及作用机制;(2)用生理盐水或去离子水稀释血清样本,降低 M 蛋白对肌酐检测的干扰;(3)采用 PEG 使 M 蛋白发生沉淀,从而消除其干扰;(4)使用离心超滤管将大分子的 M 蛋白过滤掉。由于 M 蛋白的干扰机制存在多样性(主要以蛋白浊度干扰、非特异性结合及空间位阻效应为核心,辅以渗透压改变、沉淀干扰及方法学特异性不足等次要因素共同作用),干扰的表现不尽相同,因此实验室对该类异常结果的识别存在一定困难,尤其是经验不足的检验人员,更容易忽略这个问题,从而发出错误的报告。此外,传统的处理无论是更换检测方法、稀释样本、PEG 沉淀或是超滤去除大分子 M 蛋白,都对实验室的条件和操作人员的技能有较高的要求,增加了问题解决的难度。通常在大型实验室可能对同一个项目有多种检测方法,但中小型实验室往往难以做到,因此更换检测方法并不适用于大部分实验室。对于稀释的方案,有时用生理盐水稀释有效,而有时则需使用去离子水,可能的原因是干扰机制的多样性复杂性,目前尚无明确规律指导何种情况应选用何种稀释液,同时,稀释也会降低检测效率和增加成本。PEG 沉淀法需针对不同蛋白类型调整最适浓度,若浓度配制不当则会影响沉淀效果,这对缺少经验的实验室人员是一个挑战。离心超滤管需要根据样本特性和实验目的选择合适的膜孔径,超滤过程的注意事项

较多,否则容易损坏滤过膜。IgM 为五聚体,是相对分子质量最大的免疫球蛋白,亦称为巨球蛋白,是初次体液免疫应答中最早出现的抗体。因此,当血清中 IgM 这类大分子蛋白水平增高时,可能导致血清肌酐检测的假性增高。各实验室在遇到巨球蛋白血症等患者出现与临床症状不符的肌酐异常增高时,应警惕 IgM 大分子蛋白可能对检测造成干扰,并选择适合本实验室条件的复查方法进行验证,以确保为临床提供真实、可靠的结果。

【案例点评】

本文报道了一例华氏巨球蛋白血症引起肌酐假性升高的案例。作者从一份看似“肾功能严重衰竭”的生化报告入手,通过临床症状与检验结果的显著不符,层层递进,最终揭示免疫球蛋白 M(IgM)型 M 蛋白干扰酶法肌酐测定的本质。分析逻辑严谨,验证方法科学,具有重要的临床警示意义。

该案例的核心启示在于:异常的结果“不等于”患者的真实情况。患者肌酐高达 $2\,829.3\ \mu\text{mol/L}$,已达终末期肾病水平,却无相应临床表现。这种临床症状与检验结果之间的“分离现象”,是实验室人员关注异常结果排查的关键信号。作者遵循规范的干扰排查流程,逐一排除了溶血、脂血、黄疸等常见内源性干扰因素,并敏锐捕捉到总蛋白与球蛋白极度升高这一重要线索,最终锁定 IgM 型 M 蛋白为干扰源。在本案中,作者采用聚乙二醇(PEG)沉淀法有效去除干扰,并同步以质谱法验证:沉淀后肌酐从 $2\,829.3\ \mu\text{mol/L}$ 降至 $106.8\ \mu\text{mol/L}$,回收率仅 3.77%,而尿素、尿酸的回收率均正常,有力证明了干扰的特异性,也验证了 PEG 沉淀法在处理此类干扰中的可靠性和实用性。

M 蛋白对检验项目的干扰并非孤例。有文献报道,M 蛋白可通过物理性浊度干扰、光谱性吸光度改变及结合消耗等多种方式影响检测结果,其干扰范围已从传统的生化项目,如胆红素、载脂蛋白、尿酸等,扩展至免疫球蛋白定量及治疗药物监测,如万古霉素等,且不同方法学的抗干扰能力存在显著差异。这些证据共同提示,高浓度单克隆免疫球蛋白是实验室检测的重要干扰源,值得实验室人员高度警惕。本文作者在讨论部分进一步聚焦于肌酐检测,详细分析了 M 蛋白对酶法肌酐检测的干扰机制——反应体系 pH、渗透压改变,IgM 聚集产生浊度,引起吸光度假性增高。同时,作者还补充了其他可致肌酐检测偏差的情形,如盐酸利多卡因对干化学法的正向干扰及羟苯磺酸钙对酶法的负向干扰。在此基础上,作者系统梳理了应对 M 蛋白干扰的 4 种方案:更换检测方法、稀释样本、PEG 沉淀法及超滤法,并结合临床实验室实际,

客观分析了各方案的适用范围与局限性。这种基于实践经验的客观分析,为不同层级实验室选择适合自身条件的验证方案提供了切实可行的参考。

此外,本文在病例探索与跟踪方面做得较为全面。作者从异常的肌酐检测结果出发,层层递进地排查干扰因素,并主动追踪患者的后续检查结果。值得肯定的是,作者并未止步于干扰识别,而是在案例分析中进一步对 MYD88 L265P/CXCR4 基因突变状态进行了探讨,分析了基因型与干扰强度的关联,提升了文章的整体价值。

综上所述,本文具有较好的临床警示意义和学术价值。作者从一个看似矛盾的检验结果出发,遵循严谨的逻辑推理,综合运用多种验证方法,成功揭示了 IgM 型 M 蛋白干扰酶法肌酐测定的本质,并在此基础上系统梳理了干扰机制、解决方案,为实验室人员处理类似 M 蛋白干扰问题提供了从识别、验证到结果解读的可操作解决路径。

(点评专家:王蕾 上海市第八人民医院)

参考文献

[1] Askari E, Rodriguez S, Garcia-Sanz R, Waldenström's macroglobulinemia: an exploration into the pathology and diagnosis of a complex B-cell malignancy[J]. J Blood Med, 2021, 12: 795-807.

[2] Oliveras L, Coloma A, Escartín T, et al. False positive elevation in serum creatinine: a case report[J]. Front Med, 2024, 11: 1375173.

[3] Li B, Thompson S, Igot K, et al. Artefactually low creatinine by Beckman Coulter enzymatic method due to immunoglobulin M paraprotein interference[J]. Ann Clin Biochem, 2023, 60(6): 423-427.

[4] Rubio-Sánchez R, Izquierdo-Martínez A, Martínez-Rodríguez S, et al. Diagnosis of patients with IgM monoclonal gam-

mopathy due to analytical interference[J]. Clin Biochem, 2025, 140: 111033.

[5] Flowers K C, Tuddenham E, Leiva A, et al. Negative interference from immunoglobulin M paraproteinaemia on the Roche enzymatic creatinine method[J]. Ann Clin Biochem, 2022, 59(3): 205-210.

[6] Pagaduan J V. Commentary on M protein interference in renal function assays: a quest for true kidney function[J]. J Appl Lab Med, 2025, 10(4): 1063-1064.

[7] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(12): 1186-1195.

[8] Landgren O. Advances in MGUS diagnosis, risk stratification, and management: introducing myeloma-defining genomic events[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2021(1): 662-672.

[9] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国华氏巨球蛋白血症工作组, 等. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国指南(2022 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(8): 624-630.

[10] 李卫滨, 陈娅, 张胜行. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2024, 42(7): 514-518.

[11] Gertz M A. Waldenström macroglobulinemia: 2025 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. American J Hematol, 2025, 100(6): 1061-1073.

[12] 邵文琦, 于正麟, 吴群, 等. 盐酸利多卡因致血清干化学肌酐定量结果异常 1 例报道[J]. 检验医学, 2021, 36(4): 381-383.

[13] 潘练华, 麦爱芬, 吕婉娴, 等. 羧苯磺酸钙对肌酐检测的干扰效应评价[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(19): 2400-2402.

(收稿日期: 2026-01-12 修回日期: 2026-03-22)

(本文编辑: 宣艳艳 张耀元)

(上接第 1847 页)

[5] Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2023, 98(12): 1934-1950.

[6] 王萌, 张靖岚, 万鼎铭, 等. POEMS 综合征患者的临床特征及疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(5): 1645-1648.

[7] Lee-Chen L, Williams-de-Roux R, Chiquete E, et al. Clinical and neurophysiological description of patients with POEMS syndrome[J]. Gac Med Mex, 2021, 157(5): 466-472.

[8] 祝雯萍, 严琪, 赵超, 等. 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的治疗进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(11): 1433-1439.

[9] Ikeda S, Koike H, Nishi R, et al. Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(9): 988-996.

[10] 梁庆健, 符家武, 刘洲, 等. POEMS 综合征 1 例报道并文献复习[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(7): 901-905.

[11] Huang H P, Ran H M, Li Z S, et al. A case of POEMS syndrome comprising of a complicated diagnostic procedure: case report[J]. Medicine, 2024, 103(9): e37200.

(收稿日期: 2025-10-08 修回日期: 2026-01-02)

(本文编辑: 宣艳艳 张耀元)