

# 伴血清单克隆 IgM 的淋巴细胞增殖性疾病患者的免疫球蛋白水平分析

蒋 叶, 马建锋, 颜 群, 杨 璐, 颜承靖, 张炳峰\*

(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: 回顾性分析 51 例伴血清单克隆 IgM 的淋巴细胞增殖性疾病(lymphoproliferative disorders, LPD)患者的免疫球蛋白水平, 探讨其在华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia, WM)鉴别诊断中的意义。方法: 51 例未经治疗的 LPD 患者经血清蛋白电泳及免疫固定电泳鉴定为伴血清单克隆 IgM 增高, 同时定量检测其血清 IgM、IgG 和 IgA 水平, 并对结果进行分析比较。结果: 51 例患者均为 B 细胞性 LPD, 主要为 WM(47.0%)、慢性 B 淋巴细胞白血病(B-chronic lymphocytic leukemia, B-CLL)(21.6%), 和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, B-DLCL)(13.7%)。IgM- $\kappa$  型患者的 IgM 水平显著高于 IgM- $\lambda$  型患者 ( $P = 0.031$ ); 不同类型 LPD 组间 IgM 水平存在显著性差异 ( $P = 0.001$ ), 其中 WM 组 IgM 水平最高, 为 30.6 (11.9, 47.8)g/L。12 例 IgM > 30 g/L 的患者均为 WM 患者, 但有 6 例 WM 患者的 IgM < 10 g/L; IgM < 30 g/L 的 WM、B-CLL 及 B-DLCL 患者的 IgM 水平均显著高于健康对照组 ( $P$  均 < 0.01), 但仅 WM 组的 IgG、IgA 水平显著低于健康对照组 ( $P$  均 < 0.01)。结论: 免疫球蛋白水平分析可作为 WM 与其他伴单克隆 IgM 的 LPD 鉴别诊断的参考依据。

**[关键词]** 免疫球蛋白; 巨球蛋白血症; 淋巴瘤; 免疫固定电泳

**[中图分类号]** R553

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)06-836-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130626

M 蛋白是单株浆细胞异常增生而分泌的一种单克隆免疫球蛋白, 目前临床上广泛采用免疫固定电泳技术(immunofixation electrophoresis, IFE)对其分型, 大样本的统计数据显示 M 蛋白阳性患者中 IgG 型最为常见, IgM 型相对少见<sup>[1-2]</sup>。IgM 因其分子量巨大(950 000)又称巨球蛋白, 血中出现异常增多的 IgM 称为巨球蛋白血症, 有原发和继发之分。原发性巨球蛋白血症(primary macroglobulinemia, PM)又称华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia, WM), 其 IgM 多为单克隆性, 该病发病率低, 发病机制尚未明确<sup>[3]</sup>, 临床上不易诊断, 误诊率较高; 继发性巨球蛋白血症多继发于慢性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、自身免疫性疾病等, 其 IgM 多为多克隆性, 但也有少数为单克隆性<sup>[4]</sup>。现对本院经 IFE 鉴定为单克隆 IgM 的 51 例淋巴细胞增殖性疾病(lymphoproliferative disorders, LPD)患者的免疫球蛋白检测结果作回顾性分析并讨论其临床意义。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

**[基金项目]** 江苏省实验诊断学重点实验室(XK201114)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: bingfengzh2000@163.com

2011 年 3 月~2012 年 12 月期间, 经本院血液科确诊为 LPD 的住院患者 51 例, 住院前未经治疗, 其血清 M 蛋白阳性并经 IFE 鉴定为单克隆 IgM 型 M 蛋白。以同期健康体检者 30 例作为健康对照。

### 1.2 方法

血清蛋白电泳及 IFE 采用法国 Sebia 公司 Hydrasys 2 全自动电泳仪及配套试剂进行电泳、扫描与分析。免疫球蛋白定量检测采用美国德灵公司 BN-II 特种蛋白分析仪及配套试剂检测, 以速率散射比浊法测定。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计学软件进行分析。免疫球蛋白水平以中位数和四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 两组间比较用 Mann-Whitney 秩和检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 伴血清单克隆 IgM 增高的 LPD 患者临床特征

51 例伴单克隆 IgM 增高的 LPD 患者均为 B 细胞性, 其中 WM 患者最多, 占 47.0%, 其次为慢性 B 淋巴细胞白血病(B-chronic lymphocytic leukemia, B-CLL) 和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell

lymphoma, B-DLCL), 分别占 21.6% 和 13.7%, 其他 B 细胞淋巴瘤患者少见, 另有 4 例未分类。不同疾病

组患者的年龄、性别及 IgM 轻链类型的分布情况见表 1。

表 1 伴单克隆 IgM 的 LPD 患者的临床特征

(n)

疾病类型	例数(%)	中位年龄 [岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	性别		轻链类型	
			男	女	$\kappa$ 型	$\lambda$ 型
WM	24(47.0)	59(51, 68)	19	5	18	6
B-CLL	11(21.6)	68(51, 76)	9	2	6	5
B-DLCL	7(13.7)	54(35, 66)	4	3	5	2
滤泡细胞淋巴瘤	2(3.9)	60	1	1	0	2
套细胞淋巴瘤	1(2.0)	77	1	0	0	1
伯基特淋巴瘤/白血病	1(2.0)	67	1	0	1	0
胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤	1(2.0)	72	1	0	1	0
未分类	4(7.8)	62(52, 65)	3	1	4	0

### 2.2 伴血清单克隆 IgM 增高的 LPD 患者血清 IgM 水平

51 例 LPD 患者血清 IgM 水平为 7.6(3.4, 27.0) g/L, IgM 的轻链类型以  $\kappa$  型居多,  $\kappa$  型与  $\lambda$  型的比率为 35:16, 且 IgM- $\kappa$  型患者的 IgM 水平显著高于 IgM- $\lambda$  型患者 ( $Z = -2.163, P = 0.031$ ); 不同疾病组间 IgM 水平存在显著性差异 ( $P = 0.001$ ), 其中 WM 组 IgM 水平最高, 为 30.6(11.9, 47.8)g/L, 最低为 B-DLCL 除外的其他 B 细胞淋巴瘤组, IgM 水平为 1.2(1.0, 6.6)g/L, 见表 2。

表 2 伴单克隆 IgM 的 LPD 患者的血清 IgM 水平  
[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

	例数	IgM(g/L)	P 值
轻链类型			
$\kappa$ 型	35	10.0(5.6, 32.1)	0.031
$\lambda$ 型	16	4.4(1.6, 12.3)	
疾病类型			
WM	24	30.6(11.9, 47.8)	0.001
B-CLL	11	5.9(2.74, 9.22)	
B-DLCL	7	2.7(2.0, 4.3)	
其他 B 细胞淋巴瘤	5	1.2(1.0, 6.6)	
未分类 B-LPD	4	9.4(4.8, 21.7)	
合计	51	7.6(3.4, 27.0)	

### 2.3 不同 IgM 水平的患者分布情况

统计血清 IgM < 10、10~30 和 >30 g/L 3 个浓度区间的患者分布情况, 发现 29 例(56.9%)LPD 患者

的血清 IgM 浓度 < 10 g/L, 10 例 (19.6%) 血清 IgM 浓度介于 10~30 g/L, 12 例 (23.5%) IgM > 30 g/L 且均为 WM 患者。24 例 WM 患者中有 12 例 IgM < 30 g/L, 其中有 6 例 IgM < 10 g/L, B-DLCL 患者的血清 IgM 浓度均 < 10 g/L。

### 2.4 IgM 水平 < 30 g/L 的 LPD 患者血清 Ig 水平

分析 IgM 水平 < 30 g/L 的 WM 患者与单克隆 IgM 出现频率最高的另两类 (B-CLL 和 B-DLCL) 患者的血清免疫球蛋白水平, WM 组 IgM 水平显著高于健康对照组 ( $P < 0.01$ ), 且 IgG、IgA 水平均显著低于健康对照组 ( $P$  均 < 0.01), 而 B-CLL 和 B-DLCL 组仅 IgM 水平显著高于健康对照组 ( $P$  均 < 0.01), IgG、IgA 水平与健康对照组无显著差异 (表 3)。

## 3 讨论

WM 是骨髓中合成单克隆 IgM 的浆细胞样淋巴细胞增生性疾病, 世界卫生组织分类系统将其定义为“淋巴浆细胞样淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症” (lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia, LPL/WM), 认为其属于 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的一种, 临床症状常表现为贫血和高黏综合征<sup>[5-7]</sup>。WM 诊断应该满足两个条件: 一是骨髓中出现小淋巴细胞, 表现浆细胞样和(或)浆细胞的分化特征; 二是外周血中有 IgM 增高<sup>[8]</sup>。但在实际诊断过程中, 由于本病少见, 缺乏典型临床表现, 且并发症多, 临床医师有时只注重局部病变

表 3 IgM < 30 g/L 的 3 类 LPD 患者血清免疫球蛋白水平

[(g/L,  $M(P_{25}, P_{75})$ )]

分组	例数	IgM	IgG	IgA
WM	12	11.9(6.2, 17.1)*	9.5(7.7, 10.8)*	0.4(0.3, 1.0)*
B-CLL	11	5.9(2.7, 9.2)*	13.1(11.8, 18.9)	1.3(1.0, 2.7)
B-DLCL	7	2.7(2.0, 4.3)*	9.7(8.2, 15.2)	1.8(1.6, 2.1)
健康对照组	30	1.1(0.7, 1.4)	12.2(11.1, 14.0)	2.0(1.6, 2.4)

与健康对照组比较, \* $P < 0.01$ 。

和片面的实验室检查,而忽视全面检查,尤其是 IgM 的检测,易将 WM 误诊为 B-CLL、恶性淋巴瘤、再生障碍性贫血等<sup>[9]</sup>,故 IgM 是 WM 诊断的常规检查项目,包括对 IgM 的定量检测及利用 IFE 对单克隆 IgM 的鉴定。

血清单克隆 IgM 增高可见于多种疾病,尤其以血液系统疾病较为常见。本研究回顾性分析了本院伴单克隆 IgM 增高的 51 例 LPD 患者,发现均为 B 细胞性 LPD,出现频率较高的 3 类依次为:WM(47.0%)、B-CLL(21.6%)和 B-DLCL(13.7%),在其他多种 B 细胞淋巴瘤中也可检测到 IgM 单克隆区带。

通常将血清单克隆 IgM 增高且 IgM 水平 > 10g/L 作为 WM 的诊断依据之一。本研究结果显示,不同疾病组间 IgM 水平存在显著性差异 ( $P = 0.001$ ),WM 组的 IgM 中位水平最高,为 30.6(11.9,47.8)g/L,且 IgM- $\kappa$  型患者的 IgM 水平显著高于 IgM- $\lambda$  型患者 ( $P = 0.031$ );51 例中有 12 例(23.5%)患者的 IgM 水平 > 30 g/L,均为 WM 患者,但还有 25% 的 WM 患者的 IgM 水平 < 10 g/L。故 IgM 水平 > 30 g/L 才有助于鉴别 WM 与其他 LPD;IgM 水平 < 10 g/L 亦不能排除 WM 可能。

IgM < 30 g/L 的 3 类 LPD 患者中,尽管 WM、B-CLL 和 B-DLCL 组 IgM 水平均显著高于健康对照组 ( $P$  均 < 0.01),但仅 WM 组的 IgG、IgA 水平显著下降 ( $P$  均 < 0.01),这与文献报道结果一致<sup>[10]</sup>,提示结合分析 IgG 和 IgA 水平有助于对 IgM < 30 g/L 的 WM 患者的诊断。

本研究结果表明,IgM 及 IgG、IgA 水平分析有助于 WM 与其他 LPD 患者的鉴别诊断,故对伴单克隆 IgM 增高的 LPD 患者应重视其血清免疫学检查结果。

#### [参考文献]

- [1] 徐玲玲,杨再兴,赵文静,等. M 蛋白阳性患者 2007 例的体液免疫特征分析[J]. 第二军医大学学报,2004,25(12):1343-1345
- [2] 贾成瑶,余 霆,朱焕玲,等. M 蛋白阳性患者 314 例体液免疫特征分析[J]. 现代预防医学,2011,38(4):758-760
- [3] Braggio E,Philipsborn C,Novak A,et al. Molecular pathogenesis of Waldenstrom's macroglobulinemia [J]. Haematologica,2012,97(9):1281-1290
- [4] Lin P,Hao S,Handy BC,et al. Lymphoid neoplasms associated with IgM paraprotein:A study of 382 patients [J]. Am J Clin Pathol,2005,123(2):200-205
- [5] Shaheen SP,Talwalkar SS,Lin P,et al. Waldenström macroglobulinemia;a review of the entity and its differential diagnosis [J]. Adv Anat Pathol,2012,19(1):11-27
- [6] Stone MJ,Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia[J]. Haematologica,2010,95(3):359-364
- [7] 王继军,景红梅,申红卫,等. 16 例淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症临床特点 [J]. 中国实验血液学杂志,2010,18(6):1494-1498
- [8] Owen RG,Treon SP,Al-Katib A,et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia;consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia [J]. Semin Oncol,2003,30(2):110-115
- [9] 杜遵民,孙军山,章卫平,等. Waldenstrom 巨球蛋白血症的诊断(附 16 例报告)[J]. 临床军医杂志,2001,29(4):49-51
- [10] Hunter ZR,Manning RJ,Hanzis C,et al. IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia[J]. Haematologica,2010,95(3):470-475

[收稿日期] 2013-01-31