

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2017.05.017

高球蛋白血症 268 例鉴别诊断

苏延军 胡小军 李改英 田芳

随着全自动生化分析仪广泛用于体检、门诊及住院患者的常规检查,相应的白蛋白及电解质指标得到充分重视,目前尚无系统的高球蛋白血症的临床及实验室研究报告。忽略血清球蛋白增高、A/G 倒置等极易导致包括多发性骨髓瘤在内的多种良、恶性疾病漏诊及误诊^[1]。本研究旨在分析高球蛋白血症患者临床疾病谱,探讨白蛋白、免疫球蛋白、补体 C3 检测的鉴别诊断意义。

1 材料与方方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2012 年 1 月~2016 年 6 月球蛋白增高的住院患者,入选标准:符合球蛋白 GLB>35g/L、IgG>16.0g/L、IgA>4.0g/L 或 IgM>2.3g/L 中的任一项,且相关临床诊断明确者。排除标准:①年龄<14岁;②同时合并两种可能导致球蛋白增高疾病及原发性肾病综合征患者;③7天及以上不能进食及危重症 APACHE-II 评分>15分。符合标准者共 268 例,男 125 例,女 143 例,年龄 14~96 岁,中位年龄 54 岁。依据临床诊断及生化特点分为 5 组:感染性疾病组诊断依据病原学及血清学;自身免疫性疾病组,包括自身免疫性肝炎,干燥综合征符合 2002 年欧洲-美国分类,类风湿性关节炎及系统性红斑狼疮等符合美国风湿病学会专科标准;慢性肝病组,包括病毒性肝炎、肝硬化(符合 2000 年西安全国病毒性肝炎及肝病学术会议修订标准)及原发性肝癌;恶性肿瘤组,有明确病理及影像资料(浆细胞病除外);浆细胞病组,诊断符合张之南^[2]的国内标准。比较各组年龄、性别、GLB、ALB 及部分患者免疫球蛋白及补体 C3。

1.2 实验室检查 采集空腹静脉血 3ml,采用 OLYM-

PUS Au5800 生化仪,英国朗道 RANDOX 配套试剂盒检测总蛋白、白蛋白及免疫透射比浊法测定 IgG (7.0~16.0g/L)、IgA (0.7~4.0g/L)、IgM (0.4~2.3g/L)、IgE (0~100IU/ml) 及补体 C3 (0.9~1.8g/L)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行方差分析,计数资料应用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

患者共 268 例,感染性疾病组 34 例,包括细菌性感染 5 例、支原体肺炎 8 例、肺结核 9 例、病毒感染 7 例及其他感染 5 例;慢性肝病组 83 例,包括慢性病毒性肝炎 20 例、肝炎后肝硬化 59 例及原发性肝癌 4 例;自身免疫性疾病组 98 例,包括干燥综合征 32 例、系统性红斑狼疮 25 例、类风湿性关节炎 21 例、自身免疫性肝炎 4 例及其他结缔组织病 16 例。恶性肿瘤组 22 例包括肺癌 3 例、大肠癌 8 例、胃癌 2 例、宫颈癌 3 例、卵巢癌 2 例及淋巴瘤 4 例(华氏巨球蛋白血症 1 例);浆细胞病组 31 例,包括多发性骨髓瘤 IgG 型 20 例、IgA 型 7 例及 IgM 型 1 例, MGUS 3 例。各组间年龄、性别构成及 GLB 水平有明显差异,见表 1。自身免疫病组女性比例明显高于其他各组。浆细胞病组以男性为主,年龄明显高于其他组。球蛋白水平浆细胞病组显著高于其他各组。

慢性肝病组白蛋白水平低于浆细胞病组,但差异无统计学意义,且均显著低于其他 3 组。见表 2。

IgA 水平各组间无显著差异, IgE 水平以自身免疫性疾病组最高。补体 C3 自身免疫病组显著低于其他 4 组。见表 3。

作者单位:102401 北京,首都医科大学良乡教学医院肿瘤血液科(苏延军、胡小军、李改英),检验科(田芳)

表 1 高球蛋白血症各组性别、年龄及球蛋白水平对比

组别	n	性别[n(%)]		年龄(岁)	GLB(g/L)
		男	女		
感染组	34	26(76.5)	8(23.5)	35.29±22.02	35.74±3.89
恶性肿瘤组	22	12(54.5)	10(45.5)	58.5±12.41	38.55±3.10
自身免疫病组	98	20(20.4)	78(79.6)	50.26±15.99	41.99±6.91
慢性肝病组	83	51(61.4)	32(38.6)	54.53±11.58	42.51±8.72
浆细胞病组	31	16(51.6)	15(48.4)	65.61±12.75*	61.97±19.35*
F/χ^2		20.315		19.627	38.848
P		0.000		0.000	0.000

注:与其他各组比较,* $P<0.05$

表 2 各组血生化白蛋白、胆碱酯酶指标比较

组别	n	GLB(g/L)	ALB(g/L)	A/G
感染组	34	35.74±3.89	39.56±3.99	1.11±0.18
恶性肿瘤组	22	38.55±3.10	34.86±4.68	0.92±0.15
自身免疫病组	98	41.99±6.91	39.29±3.24	0.96±0.16
慢性肝病组	83	42.51±8.72	28.53±6.38*	0.67±0.23
浆细胞病组	31	61.9±19.35	29.68±6.65*	0.54±0.36
F		38.848	66.693	51.030
P		0.000	0.000	0.000

注:与感染组、恶性肿瘤组、自身免疫病组比较,* $P<0.05$

表 3 各组免疫球蛋白及补体 C3 比较

组别	n	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	IgE(IU/L)	C3(g/L)
感染组	34	13.04±4.62	2.61±2.23	3.05±1.75	45.28±35.16	1.13±0.44
恶性肿瘤组	22	15.2±2.82	3.35±1.74	1.65±0.35	34.94±30.68	0.83±0.27
自身免疫病组	98	23.69±11.37	2.85±2.11	1.48±0.79	153.31±312.36*	0.65±0.23*
慢性肝病组	83	22.65±8.31	3.30±1.31	1.49±0.71	142.46±142.99	0.76±0.23
浆细胞病组	31	27.41±22.86	4.01±5.99	1.28±3.78	18.21±25.12	1.06±0.20
F		7.122	0.993	4.926	3.540	21.468
P		0.000	0.413	0.001	0.008	0.000

注:与其他各组比较,* $P<0.05$

3 讨论

忽略高球蛋白血症的生化结果会导致某些疾病延误诊治。球蛋白大部分由肝脏合成,γ球蛋白由浆细胞合成,后者主要成分为免疫球蛋白,故球蛋白异常为肝脏疾病及免疫系统受累疾病的间接表现^[3],甚至为某些疾病的临床早期指标,研究表明^[4]不对称单关节炎和持续的高球蛋白血症为类风湿性关节炎预测因素。

本研究表明高球蛋白血症常见临床疾病包括急慢性感染、恶性肿瘤、自身免疫病、慢性肝病及浆细胞病(多发性骨髓瘤为主),部分无明确相关临床诊断可能为非免疫球蛋白增高所致。慢性肝病患者肝Kupffer细胞对抗原呈递异常,肠道门静脉系统来源的抗原直接暴露于全身免疫系统并诱导产生大量抗体。感染及恶性肿瘤刺激淋巴细胞活化,分泌免疫球蛋白增高。多发性骨髓瘤(MM)主要特征为骨髓内浆细胞恶性增生并浸润髓外软组织,浆细胞分泌大量M蛋白。临床特征差异表现为自身免疫病组女性为主,年龄相对较轻,而浆细胞病组及

恶性肿瘤组以男性为主,中老年患者多见,与分析一致^[5]。球蛋白水平组间有明显差异,浆细胞病组最高。

上述各组疾病均可伴ESR、CRP增高,鉴别无特异性。本研究表明白蛋白在浆细胞病组及慢性肝病组较其他组显著下降,A/G倒置常见。白蛋白为肝脏合成含量最多的蛋白,其反映肝脏合成功能,且为个体营养状态评价指标。浆细胞病中多发性骨髓瘤患者肝受侵少见,低蛋白血症与肿瘤消耗及白蛋白合成所需氨基酸不足有关,ALB水平与多发性骨髓瘤R-ISS分期及预后相关。

研究表明各组均有不同程度的体液免疫紊乱及补体水平异常。B细胞受抗原刺激,发生免疫球蛋白重链基因重排,分化为浆细胞,分泌多克隆Ig。补体C3为血清含量最高补体成分,主要由巨噬细胞及肝脏合成,为机体急性反应蛋白。感染性疾病相关研究^[6-8]多为儿科领域及不典型病原体为主。病毒感染及支原体肺炎^[6,7]患者表现为IgG、IgM伴或不伴IgA增高,常伴有补体系统过度激活,补体C3增高。活动性结核病患者细胞免疫减损而体液免疫

亢进, IgG/IgM 增高, IgE 增高, C3 增高^[8]。本研究感染性疾病病例少, 不足以评估不同病原体的体液免疫特点。肿瘤免疫以细胞免疫为主, 同时肿瘤产生免疫抑制因子抑制 Ts 细胞, 促使 B 细胞分化, 大肠癌、卵巢癌等^[9]患者血清 IgG、IgA 明显增高, 球蛋白增高还与如鼻咽癌^[10]预后相关。自身免疫性疾病^[11, 12]表现为 CD4⁺/CD8⁺T 细胞失衡, NK 细胞功能失调, 活化 B 淋巴细胞产生大量多克隆自身抗体, 抗原抗体复合物激活补体系统, 引起补体成分 C3、C4 下降, 本研究自身免疫病组补体水平明显低于其他各组。陈竹等^[13]研究表明慢性肝病自肝炎至肝硬化期均有不同系列的 Ig 增高, 补体 C3 合成不足而下降。多发性骨髓瘤为浆细胞恶性克隆性增生, 除不分泌型及轻链型导致 Ig 减少外, 免疫球蛋白异常增高, 并呈单克隆性 M 蛋白, 与其他组多克隆性具有显著差异。多发性骨髓瘤^[14]有明确克隆性游离轻链 (FLC) 增高, 为预后相关因素, 高莉^[15]、姚弘^[16]研究表明自身免疫病及某些恶性肿瘤 FLCs 浓度以及 κ/λ 比值异常, 但 κ/λ 值多正常范围内, 有条件单位可联合 FLC 检测鉴别。

总之, 高球蛋白血症可能为恶性肿瘤及自身免疫病等系列良恶性疾病早期异常指标, 诊疗中需加以关注以免延误诊治。结合患者临床特征, 联合血生化、免疫球蛋白及补体检测, 有条件单位完善免疫固定电泳及 FLC 分析, 对相关疾病鉴别诊断具有重要意义。

参 考 文 献

- 林志美, 朱焕玲, 饶进, 等. 多发性骨髓瘤 127 例首发表现及首诊科室分析[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(4): 25-27
- 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-244
- 王鸿利. 实验诊断学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 297-300
- Foocharoen C, Nanagara R, Suwannaroj S, et al. Clinical features and disease outcomes of undifferentiated arthritis in Thailand[J]. Int J Rheum Dis, 2011, 14(3): 14-21
- 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, 2007: 497-521
- 郝丽, 郑成中. 支原体肺炎患儿二聚体、免疫功能变化及其意义[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(3): 156-159
- 张红芳, 王金强, 马景翠. 预防重症手足口病患儿医院感染免疫功能监测的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(14): 3320-3322
- 蒋纾芳, 张嵘, 冯晓燕. IgG、IgM、IgA 与结核分枝杆菌感染[J]. 生物技术通讯, 2015, 26(3): 433-435
- 王育芳, 王佳丽, 马顺高. 肿瘤患者血清免疫球蛋白检测结果分析[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(29): 225-227
- 钟丽婷, 王慧, 梁焕清, 等. 治疗前血清球蛋白升高可预测鼻咽癌的不良预后[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(2): 151-156
- 宋爱华, 王昕升. 自身免疫性疾病患者免疫学指标和血清细胞因子的检测及临床意义[J]. 河北医药, 2015, 37(22): 3379-3381
- Hongo D, Tang X, Dutt S, et al. Interactions between NKT cells and tregs are required for tolerance to combined bone marrow and organ transplants[J]. Blood, 2012, 119: 1581-1589
- 陈竹, 曾义岚, 唐玉珍, 等. 成都某院乙型肝炎患者的免疫特点分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10(1): 78-82
- Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N, et al. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients[J]. Leukemia, 2013, 27(1): 213-219
- 高莉, 赵丹丹, 刘红, 等. 血清游离轻链用于多发性骨髓瘤及自身免疫性高球蛋白血症鉴别诊断价值研究[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(8): 635-638
- 姚弘, 林永财, 张忠英. 恶性肿瘤患者 Kappa 与 lamabda 轻链检测及临床意义[J]. 国际检验医学, 2009, 30(6): 562-563

(收稿: 2017-02-27)