

常规检验项目在多发性骨髓瘤诊断中的临床价值*

刘志伟¹ 李晓婷¹ 逢婷¹ 郭桂凤¹

[摘要] **目的:**探索常规检验项目在多发性骨髓瘤(MM)诊断中的临床价值。**方法:**收集 2012 年 1 月—2019 年 9 月在我院确诊的 MM 患者 75 例(病例组)和健康体检人群 75 例(对照组)。对病例组与对照组在常规检验项目中的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(NEUT%)、淋巴细胞比例(Lym%)、单核细胞比例(Mon%)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、血清总蛋白(TP)、血清球蛋白(Glb)、血清尿素(Urea)和血清肌酐(Crea)的数据进行均值及阳性率(结果不在参考范围内定义为阳性)比较,并对相应项目的阳性率进行病例组内比较,进一步筛选明显有异常的项目进行 Logistic 回归分析及受试者工作特征曲线分析,从而探索常规检验项目在 MM 诊断中的临床价值。**结果:**病例组和对照组比较,WBC、NEUT%、Lym%在均值水平上差异无统计学意义,其余项目均差异有统计学意义($P < 0.01$);2 组阳性率比较均差异有统计学意义($P < 0.01$)。病例组内进行比较发现,Hb(96.0%)、Glb(85.3%)和 TP(77.3%)的阳性率显著高于其他项目($P < 0.01$),其余项目的阳性率均低于 70.0%;联合 Hb 和 Glb 做 Logistic 回归分析并做受试者工作特征曲线分析,提示这两者联合对 MM 的预测及诊断价值较大。**结论:**常规检查项目的有效应用可为 MM 的诊断提供重要线索,可以减少 MM 的误漏诊,具有重要的临床价值。

[关键词] 多发性骨髓瘤;常规检验项目;临床应用

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.011

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

The clinical value of routine tests in the diagnosis of multiple myeloma

LIU Zhiwei LI Xiaoting PANG Ting GUO Guifeng

(Department of Clinical Laboratory, Panyu Central Hospital, Guangzhou, 511400, China)

Corresponding author: LIU Zhiwei, E-mail: seagul-goahead@163.com

Abstract Objective: To explore the clinical values of the routine test items in diagnosis of multiple myeloma (MM). **Methods:** We collected 75 patients(case group) and 75 healthy people(control group) from our hospital that were diagnosed with MM from January 2012 to September 2019. The mean value and positive rate(the result was not defined as positive within the reference range) of the data of white blood cell count(WBC), neutrophil ratio(NEUT%), lymphocyte ratio(Lym%), monocyte ratio(Mon%), hemoglobin(Hb), platelet count(PLT), total protein(TP), globulin(Glb), urea(Urea) and creatinine(Crea) in case group and control group were analyzed and compared, and the positive rate of the corresponding items was compared within the case group, further screening the obvious abnormal items for Logistic regression analysis and ROC curve analysis, so as to explore the clinical value of routine test items in the diagnosis of MM. **Results:** Compared between the two groups, WBC, NEUT%, Lym% were not statistically different in the mean level, but there were significant differences in the rest($P < 0.01$). All the positive rate was statistically significant difference between the two groups($P < 0.01$). Within the case group, the positive rates of Hb(96.0%), Glb(85.3%) and TP(77.3%) had significant differences($P < 0.01$) comparing with other items whose positive rates were lower than 70.0%. Combined with Hb, Glb for Logistic regression analysis and ROC curve analysis, it suggested that the combination of them had great value in the prediction and diagnosis of MM. **Conclusion:** The effective application of routine test items has great clinical value in the diagnosis of MM, and is of great significance in reducing the misdiagnosis and missed diagnosis of MM.

Key words multiple myeloma; routine inspection item; clinical application

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种 B 淋巴细胞恶性克隆性增生的疾病,也被称为恶性浆细胞骨髓瘤,目前仍然无法治愈。MM 的特点是骨髓被恶性浆细胞所代替,克隆性浆细胞异常增殖和广泛渗透,单克隆免疫球蛋白或其成分(M 蛋

白)大量的出现在血清或尿液中,抑制了正常的多克隆性浆细胞增殖和多克隆免疫球蛋白的分泌,损伤了多个器官系统,机体出现一系列的临床症状^[1-3]。MM 是一种好发于 50~60 岁(中位年龄 62 岁)中老年人的疾病,男女发病比例大于 1。MM 的年发病率约占所有恶性血液系统类疾病的 15%,约占人体所有恶性肿瘤的 1%^[4]。据相关文献报道,欧美国家 MM 的年发病率为 4/10 万^[5],而我国每年约有 2 万~5 万人患 MM,目前已成为

*基金项目:广州市番禺区科技局基金项目(No:2018-Z04-65)

¹广州市番禺区中心医院检验科(广州,511400)

通信作者:刘志伟,E-mail:seagul-goahead@163.com

仅次于淋巴瘤的第二位血液系统恶性肿瘤^[6]。

MM 的主要症状为高钙血症、肾功能损害、贫血和骨病,即“CRAB”症状^[7]。由于靶器官受影响的先后顺序和轻重程度都有所不同,临床上症状多为复杂表现,极易误漏诊^[8];且多数患者的首诊科室不是血液科,常为临床症状相对应的科室,以致 MM 确诊的难度增加。近些年来,我国 MM 的发病率随着人口老龄化的持续性发展及人们生活节奏的不断变化,呈现持续升高的趋势。现今已成为威胁群众健康与生命安全的重大疾病之一。因此,本文旨在探索常规检验项目在 MM 诊断中的临床应用价值,以减少 MM 的误漏诊,提升 MM 的确诊率。

1 资料与方法

1.1 资料

收集我院从 2012 年 1 月—2019 年 9 月被确诊为 MM 的患者 75 例(男 31 例,女 44 例;平均年龄 65 岁)和健康体检人群 75 例(男 30 例,女 45 例;平均年龄 64 岁)。对所有纳入研究对象的相应常规检验项目中的白细胞(white blood cell, WBC)计数、中性粒细胞比例(neutrophil, NEUT%)、淋巴细胞比例(lymphocyte, Lym%)、单核细胞比例(monocyte, Mon%)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelets, PLT)、血清总蛋白(total protein, TP)、血清球蛋白(globulin, Glb)、血清尿素(Urea)及血清肌酐(creatinine, Crea)进行比较分析。

1.2 试剂和仪器

贝克曼库尔特实验系统有限公司的球蛋白测定试剂盒和总蛋白测定试剂盒;强生肌酐测定干片试剂盒;强生尿素氮测定干片试剂盒。

Beckman Coulter AU 生化分析仪, Sysmex XE-5000 血液分析仪, Vitros FS5.1 全自动干化学分析仪。

1.3 方法

比较病例组与对照组常规检验项目均值及阳性率的差异;病例组内比较常规检验项目阳性率的差异;筛选差异有统计学意义的项目进一步做 Logistic 回归分析及受试者工作特征(ROC)曲线分析。

1.4 统计学处理

运用 SPSS 16.0 软件对数据进行分析。均值比较选用两独立样本 t 检验,构成比比较选用 χ^2 检验,多因数相关性分析采用 Logistic 回归分析,临床诊断价值则采用 ROC 曲线分析,以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与病例组常规检验项目的比较

病例组与对照组比较, WBC、NEUT%、Lym% 在均值水平上差异无统计学意义,其余项目均差异有统计学意义($P < 0.01$)。除 TP、Glb、Hb 有显著改变外,其余项目中即使差异有统计学意义,其均值水平大部分落在正常参考值区间。详见表 1。

2.2 病例组和对照组常规检验项目阳性率的比较

以临床参考范围为标准对病例组和对照组间常规检验项目在参考区间内的结果为阴性、以参考区间外的结果为阳性,比较 2 组常规检验项目阳性率的差异,发现所有项目均差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 病例组内常规检验项目阳性率的比较

参照表 2 的统计结果,可见病例组中常规检验项目的阳性率变化幅度较大,从 26.7%~96.0%,为更好比较它们在提示 MM 中的价值,我们对病例组常规项目阳性率进行组内比较,发现 Hb、Glb、TP 的阳性率显著高于其他项目($P < 0.01$),见表 3。

表 1 病例组和对照组常规检验项目的比较

项目	对照组	病例组	正常参考值	t	P
年龄/岁	64.48±11.08	65.03±13.09		-0.283	0.779
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	6.11±1.45	5.36±2.71	3.5~9.5	2.110	0.037
NEUT%	57.56±8.06	59.79±15.33	40~75	-1.116	0.267
LYM%	32.61±6.68	30.54±13.20	20~40	1.211	0.228
MONO%	5.94±1.30	7.41±3.40	3~10	-3.491	0.001
Hb/($g \cdot L^{-1}$)	138.57±12.04	73.61±22.44	男:130~175 女:115~150	22.094	0.000
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	239.69±62.12	149.59±77.50	125~350	7.857	0.000
TP/($g \cdot L^{-1}$)	73.71±4.10	97.85±22.16	65~85	-9.274	0.000
Glb/($g \cdot L^{-1}$)	32.12±5.50	69.83±26.14	20~40	-12.25	0.000
Urea/($mmol \cdot L^{-1}$)	5.31±1.53	7.86±6.17	2.8~8.2	-3.471	0.001
Crea/($mmol \cdot L^{-1}$)	83.28±18.75	166.79±158.07	男:58~110 女:46~92	-4.543	0.000

表 2 病例组和对照组检验项目阳性率的比较
例(%)

项目	对照组 (75 例)	病例组 (75 例)	χ^2	P
WBC	3(4.0)	22(29.3)	17.328	0
NEUT%	0(0)	20(26.7)	23.077	0
LYM%	13(17.3)	37(49.3)	17.280	0
MONO%	0(0)	20(26.7)	23.077	0
Hb	4(5.3)	72(96.0)	1.233	0
PLT	5(6.7)	32(42.7)	26.154	0
TP	2(2.7)	58(77.3)	87.110	0
Glb	3(4.0)	64(85.3)	1.004	0
Urea	4(5.3)	27(36.0)	21.510	0
Crea	10(13.3)	46(61.3)	36.930	0

2.4 建立 Logistic 模型分析预测 MM 发生的危险因素

结合上述统计结果,以 $P < 0.1$ 为标准筛选有价值的自变量,将病例组 MM 直接导致改变明显的项目 Hb、Glb 纳入 Logistic 回归分析,其中把 Hb 转变为分级变量再纳入 Logistic 回归分析,按

照以下标准:在参考区间内定义为 0 级、 $90 \text{ g/L} < \text{Hb} < \text{参考区间下限}$ 定义为 1 级、 $60 \text{ g/L} < \text{Hb} < 90 \text{ g/L}$ 定义为 2 级、 $30 \text{ g/L} < \text{Hb} < 60 \text{ g/L}$ 定义为 3 级、 $\text{Hb} < 30 \text{ g/L}$ 定义为 4 级,建立的 Logistic 模型: $\text{Logit}(P) = -6.923 + 3.894X_{\text{Hb}} + 0.105X_{\text{Glb}}$ (表 4)。从回归模型可见,Glb 为预测 MM 发生的危险因素,而 Hb 为预测 MM 发生的保护性因素。

表 3 病例组内构成比的比较 例(%)

项目	病例组	χ^2	P
WBC	22(29.3)		
NEUT%	20(26.7)		
LYM%	37(49.3)		
MONO%	20(26.7)		
Hb	72(96.0)	1.783	0
PLT	32(42.7)		
TP	58(77.3)		
Glb	64(85.3)		
Urea	27(36.0)		
Crea	46(61.3)		

表 4 Hb、Glb 预测 MM 发生的 Logistic 回归分析

项目	B	S. E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%CI for EXP(B)	
							下限	上限
Step 1								
Hb	3.894	0.852	20.912	1	0	49.116	9.255	260.663
Glb	0.105	0.045	5.498	1	0.019	1.111	1.017	1.212
Constant	-6.923	1.807	14.680	1	0	0.001		

2.5 绘制 ROC 曲线判断常规项目在 MM 中的诊断价值

结合上述统计分析的结果,对 Hb、Glb 和 TP 绘制 ROC 曲线(图 1),判断它们在 MM 中的诊断价值,并分析它们的最佳临界值及相应的灵敏度和特异性(表 5)。

以最佳临界值为标准,联合 Hb、Glb 对 MM 的诊断价值灵敏度及特异性分别为 80.0% 和 98.7%。

3 讨论

在 1850 年,英国医生 William Macintyre 首次提出 MM,一种骨髓浆细胞异常增殖的血液系统恶性肿瘤^[9]。

MM 患者的机体基因发生突变和造血的微环境发生改变等原因,骨髓恶变浆细胞无限增殖,导致多个器官脏器受到损伤,这也导致了 MM 的临床表现复杂且常见,早期难以轻松下诊断,极易导致临床医师漏误诊^[10]。除起病隐匿,临床表现缺乏特异性外,误漏诊的原因也可能在于初诊医师对

MM 及其相关知识了解甚少,缺乏一定的认识和鉴别能力^[11]。

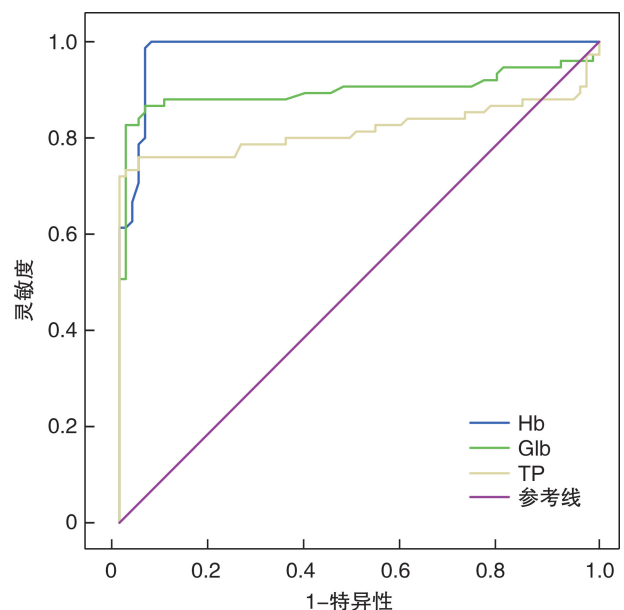


图 1 Hb、Glb、TP 的 ROC 曲线分析

表 5 病例组 Hb、Glb、TP 的 ROC 曲线分析

检验项目	曲线下面积	标准误	P	最佳临界值	灵敏度/%	特异性/%	95%CI	
							下限	上限
Hb	0.983	0.009	0.000	112.00	93.3	100.0	0.965	1.001
Glb	0.899	0.031	0.000	42.30	82.7	98.7	0.838	0.960
TP	0.818	0.041	0.000	83.85	72.0	100.0	0.739	0.897
Glb+Hb					80.0	98.7		

MM 在我国的发生率为 1/10 万,即使在血液科中是一种常见病,但对于其他非血液科的临床医生来说仍是一种少见病。而大多数 MM 患者的首诊科室并非血液科,而往往是其临床表现所相对应的科室。非血液科的临床医生对 MM 缺乏一定的了解,常被 MM 的复杂的临床表现所迷惑,从而耽误了诊治。曾有文献调查发现,初诊为 MM 的患者仅有 14.17%~23.37% 是直接到血液科就诊的,其他患者首诊科室则以骨科最多(29%~39%),其次为肾病内科(16.54%~16.57%)^[12]。倘若就诊医生经验不足,对 MM 缺乏足够的认识,就会导致 MM 的误诊和漏诊。因此,需要加强非血液科的临床医师对于 MM 的认识。

疾病的诊断往往是从常规检验项目开始发现异常,完善相关检查最终明确诊断。大多数 MM 患者的骨髓瘤细胞发生异常增殖,骨髓基质受到损伤,造血微环境异常,无法进行正常的造血,因此 MM 患者多半是贫血的。血红蛋白含量和红细胞计数大多数都会降低,在病例组中的 Hb 均值为(73.61±22.44) g/L,显著低于对照组($P < 0.01$)。Hb 降低可作为一个有价值的提示指标,但由于导致贫血的疾病很多,显然单独 Hb 降低在预测 MM 方面的意义并不大。而 MM 作为血液肿瘤也不像其他血液肿瘤会引起外周血白细胞计数及分类的显著异常,从结果分析看来,病例组外周血白细胞计数及分类的均值水平较对照组并没有统计学差异,即使血小板计数存在差异,但与其参考区间相比阳性率仅为 40%,这是导致 MM 误漏诊率较高的原因。MM 患者的肾脏损伤中主要是骨髓瘤细胞所分泌的单克隆性免疫球蛋白轻链在肾脏的沉积^[13]。病例组尿素、肌酐的均值水平分别为(7.86±6.17) mmol/L、(166.79±158.07) mmol/L,显著高于对照组,但两者的阳性率分别为 36.0%、61.3%,这可能与疾病发展的病程有关,患者处于不同的疾病阶段对应的肾损伤改变不一,这也是导致 MM 误漏诊率较高的原因。

大多数 MM 患者的球蛋白会升高,总蛋白因此也会升高。从均值水平上看,病例组中的 TP(97.85±22.16) g/L、Glb(69.83±26.14) g/L 显著高于对照组。且在组间和组内的阳性率比较中也差异有统计学意义($P < 0.01$)。因此 TP 和 Glb

可以作为提示 MM 的指标,然而从数据分析中可见 TP 的阳性率要低于 Glb,而 ROC 曲线结果也显示 TP 对 MM 的诊断价值及灵敏度也不如 Glb,分析原因一方面是 Glb 的升高程度不足以让 TP 超出参考值水平,另外从疾病的发生与发展的过程看 MM 患者的肝细胞白蛋白的合成水平会下降,同时由于肾功能的损伤导致白蛋白肾性的丢失,白蛋白会降低,在球蛋白与白蛋白一升一降的情况下总蛋白的水平未必会升高。因此,本文将 Hb 和 Glb 纳入 Logistic 回归分析作为预测 MM 的危险因素,建立的 Logistic 模型: $\text{Logit}(P) = -6.923 + 3.894X_{\text{Hb}} + 0.105X_{\text{Glb}}$,在 Logistic 模型中,我们发现 Glb 为预测 MM 发生的危险因素,而 Hb 为预测 MM 发生的保护性因素。进一步联合 Hb 和 Glb 对 MM 进行诊断分析,灵敏度及特异性分别为 80.0% 和 98.7%。

综上所述,我们在常规检验项目中若发现患者贫血、高球蛋白、白细胞计数及分类未见明显异常时,应及时开展 MM 相关的检验项目,如血清免疫球蛋白检测、血清蛋白电泳、血尿轻链检测等,必要时进行骨髓分析,以减少 MM 的误诊与漏诊。

参考文献

- [1] 万一柯,侯健. 复发难治性多发性骨髓瘤治疗的现状与挑战[J]. 肿瘤防治研究,2019,46(9):759-765.
- [2] 巨小英,徐华,常军林,等. 多发性骨髓瘤患者白蛋白和球蛋白比值对红细胞凝聚及输注的影响[J]. 临床血液学杂志,2019,32(8):612-613.
- [3] 孙春艳,胡豫. 初治多发性骨髓瘤治疗进展[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(2):121-125.
- [4] 韩虹晓,李剑. 多发性骨髓瘤与静脉血栓形成[J]. 临床血液学杂志,2020,33(7):456-459.
- [5] San Miguel J. Multiple myeloma: a model for scientific and clinical progress[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2014,2014(1):1-7.
- [6] Siegel RL, Miller KD. Cancer statistics,2017[J]. CA Cancer J Clin,2017,67(1):7-30.
- [7] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)[J]. 中华内科杂志,2017,56(11):866-870.
- [8] 刘志伟,郭桂凤,韩泽平. 流式细胞技术在多发性骨髓瘤诊断中的应用研究[J]. 临床血液学杂志,2017,30(9):714-716.

急性髓细胞白血病免疫表型伴淋系表达与染色体核型异常的关系*

孙幸¹ 王红¹ 吴蔚¹ 倪军¹ 方悦之¹ 沈连军¹ 施青青¹ 吉薇¹ 顾健¹

[摘要] **目的:**探讨急性髓细胞白血病(AML)免疫表型伴系表达与染色体核型异常的相关性。**方法:**选择2017年1月—2019年6月我院血液科初诊 AML 患者共 131 例,男 69 例,女 62 例,平均年龄 58 岁(年龄分布 22~88 岁),其中包括 M1 6 例,M2 68 例,M3 15 例,M4 30 例,M5 10 例,M6 1 例,急性混合细胞白血病 1 例。**结果:**131 例患者中伴系表达 62 例,其中伴淋系异常表达,依次为伴 CD56⁺ 31 例,CD7⁺ 15 例,CD19⁺ 10 例,CD2⁺、CD5⁺ 各 1 例,其中两种以上伴系表达 19 例。131 例患者中有 31 例未见染色体核型异常分裂相改变,未列入统计,15 例 M3 患者由于免疫分型及染色体的特殊性,也不列入统计,最终入组 85 例。采用 χ^2 检验统计分析发现,染色体异常患者更容易出现伴系表达,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.994, P = 0.0457$)。**结论:**AML 免疫表型伴淋系异常表达主要为 CD56、CD7、CD19 等,存在伴系表达的患者更容易出现染色体异常。CD56 可能是重现性染色体异常出现的重要提示指标。

[关键词] 急性髓细胞白血病;伴系表达;染色体异常

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.012

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Relationship between abnormal expression of immunophenotypes in acute myeloid leukemia and karyotypic abnormalities

SUN Xing WANG Hong WU Wei NI Jun FANG Yuezhi SHEN Lianjun
SHI Qingqing JI Wei GU Jian

(Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou Institute of Hematology, Yangzhou, 225001, China)

Corresponding author: GU Jian, E-mail: maolujiu918@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between the expression of immunophenotypes in acute myeloid leukemia(AML) and karyotypic abnormalities. **Methods:** We selected a total of 131 patients with AML in our department of Hematology from January 2017 to June 2019. There were 69 males and 62 females with an average age of 58 years(age distribution 22 to 88 years), including 6 cases of M1, 68 cases of M2, 15 cases of M3, 30 cases of M4, 10 cases of M5, 1 case of M6, and 1 case of acute mixed cell leukemia. **Results:** Among the 131 patients, 62 cases were associated with mistranslation expressed, which abnormal expression were accompanied with 31 cases of CD56⁺, 15 cases of CD7⁺, 10 cases of CD19⁺, 1 case of CD2⁺, 1 case of CD5⁺, and 19 cases of two or more concomitant lines. In this group 31 patients had no abnormal mitotic phase changes, which were not included in the statistics. Fifteen patients with M3 were not counted because of their immunophenotyping and chromosome specificity. Finally, 85 patients were enrolled. Statistical analysis of chi-square test showed that the patients with chromosomal abnormalities were more likely to be associated with the expression, and the difference was statistically significant($\chi^2 = 3.994, P = 0.0457$). **Conclusion:** The abnormal expression of immunophenotypes in AML mainly includes CD56, CD7, CD19, etc. Patients with abnormal expression are more likely to have chromosomal abnormalities. CD56⁺ may be a very important indicator of recurrent chromosomal abnormalities.

Key words acute myeloid leukemia; lineage expression; chromosomal abnormalities

*基金项目:院级课题项目(No:yzucms201630)
¹江苏省苏北人民医院扬州市血液学研究所(江苏扬州,225001)
通信作者:顾健,E-mail:maolujiu918@163.com

[9] 王宁,孙继芹,李晓东,等. 43 例多发性骨髓瘤临床特征分析[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(4): 595-597.

[10] 曾敏,羊裔明. 误诊疾病数据库 2004—2013 年单病种误诊文献研究: 多发性骨髓瘤[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(1): 31-35.

[11] 何剑,秦凯炜. 12 例多发性骨髓瘤误诊为高血压并肾损害的临床分析[J]. 空军医学杂志, 2019, 35(5): 418-421.

[12] 赵璠,张晨露,黄红铭,等. 某三级甲等综合性医院非血液专业科室多发性骨髓瘤筛查的调查研究[J]. 交通医学, 2019, 33(3): 291-292.

[13] 汪薇. 多发性骨髓瘤实验室检查特点[J]. 检验医学, 2015, 30(8): 847-851.

(收稿日期:2020-09-20)