

# 華氏巨球蛋白血症

## 医学检验



SUPPORT • EDUCATION • RESEARCH

# IWMMF

International Waldenstrom's  
Macroglobulinemia Foundation



## 华氏巨球蛋白血症 医学检查

### IWMF 愿景宣言

让世界没有 WM (华氏巨球蛋白血症)。

### IWMF 愿景宣言

致力研究治愈疗法的同时，给予每一位华氏巨球蛋白血症 (WM) 病友支持和教育。

为实现这一愿景，IWMF 为 WM 患者、护理人员、家庭成员和朋友提供了六项极具价值的服务：

- 我们网站和**出版物**中提供了方便患者理解的**信息**，以加深人们对罕见病的了解
- 我们年度教育论坛的**教育**内容可帮助患者和护理人员从 WM 研究人员和临床医生那里了解我们的疾病
- 通过我们的**IWMF Torch** 季刊杂志和**新闻发布**持续发送有关 WM 和 IWMF 的**最新消息**
- 由与您有相同经历的其他病友提供**同伴**支持
- 针对可能对我们的罕见病经验有限的医疗专业人员提供**信息**
- 在寻求治愈手段的同时，以改善治疗为方向开展**研究**

由于 WM 是一种罕见疾病，因此 IWMF 依靠个人提供经济支持，大部分工作依靠志愿者来完成。

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMF, International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) 出版

信息由 IWMF 免费提供。敬请考虑加入和/或支持 IWMF，帮助我们继续提供此类资料以支持研究，寻找更佳治疗并治愈华氏巨球蛋白血症。您可以通过我们的网站加入和/或支持我们：[www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)，或将您的捐赠邮寄至：  
6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238。

IWMF 为 501(c)(3) 免税非营利组织，联邦编号 #54-1784426。

2020 年修订

## 前言和致谢

本手册系面向有兴趣了解华氏巨球蛋白血症 (WM) 的个人编写。其总体目标是提供一本简明的医学检查参考手册，通常用于诊断和监测 WM 患者的疾病状态，尤其关注全血细胞计数 (CBC)、白细胞分类和免疫球蛋白。

感谢 Dana-Farber 癌症研究所的 Jorge Castillo 博士从医学角度对 2020 年修订版进行审阅。

原作：Guy Sherwood，医学博士，CCFP，FAAFP，2007 年

修订：Linda Nelson 和 Sue Herms，2016 年，2020 年

IWMF 版权所有 2007，2016，2020

# 目录

简介 .....	1
<b>WM 患者的血液和血清检查.....</b>	<b>1</b>
全血细胞计数 (CBC) 和白细胞分类.....	1
网织红细胞计数.....	6
血清免疫球蛋白.....	6
血清黏度 (SV).....	10
血清游离轻链 - (sFLC、 $\kappa$ 和 $\lambda$ 游离轻链) .....	11
血清 $\beta$ 2-微球蛋白 .....	11
<b>WM 患者的其他特定检查 .....</b>	<b>12</b>
基础代谢和综合代谢检查 .....	12
尿液检查.....	12
骨髓活检 (BMB).....	12
流式细胞术 .....	13
<b>医学遗传学检查 .....</b>	<b>13</b>
聚合酶链式反应 (PCR).....	13
基因组测序 .....	14
<b>检查 WM 中的某些病症 .....</b>	<b>14</b>
淀粉样变性 .....	14
贫血 .....	14
冷凝集素病 (CAD) .....	15
冷球蛋白血症.....	16
周围神经病变 (PN) .....	16
视觉障碍.....	16

## 简介

与医生交谈并告知健康史，通常是您医疗过程的第一步。医生对您进行的身體检查可以识别身體变化，查明身體问题或异常。通过这些信息，产生多项暂定或鉴别诊断。

然后医生通常会要求进行医学检查，以帮助缩小正确诊断的范围，就治疗目标达成暂定的一致。医学检查本身并不能做出诊断，也不能单独决定治疗。相反，它们是整个难题的一部分，应该以这种方式看待。

以下医学检查附带有 WM 可能出现的典型体征或症状的相关信息。但是需要认识到，具有相似医学检查结果的患者，其症状的类型和程度可能有明显的不同。患者应注意，这些体征和症状以及医学检查结果中有几种可能与其他病症有关，因此，不宜主观断定 WM 就是病因。

以下章节（如适用）包括以公制单位列出的“正常结果”。公制在全世界的医疗保健系统中几乎是通用的，不同国家/地区之间的主要区别在于用来表示浓度的术语。下面列出的每种检查的“正常结果”仅为近似值，因为每个实验室都会自行确定“正常”或参考范围，与您的结果一起列出。您实验室的参考范围可能与下面列出的参考范围有所不同。

## WM 患者的血液和血清检查

血液是一种流体组织，在人体中发挥着许多重要的生命功能。这些功能中，最重要的是将氧气从肺部运送并传递给人体组织，然后将废气（主要是二氧化碳）从人体组织运送到肺部以便排除。血液还具有其他重要功能，例如运送和传递免疫系统细胞；凝聚（凝结）；参与人体的酸碱和体液平衡系统；调节体温；将营养素和激素运送到人体组织；将废弃物运送到肾脏、肺和皮肤并通过这些器官进行最终清除。

血液粘稠度大约是水的三倍，味微咸，呈弱碱性或碱性 (pH 7.4)。动脉将鲜红色的富氧血液从肺部输送到组织，静脉则将暗红色的缺氧血液从组织输送回肺部。

血液有两种主要成分：血浆，淡黄色透明液体，含有蛋白质、酶、营养素和其他溶解分子；有形成分，包括红细胞、白细胞和血小板。

以下的血液检查中，一些是针对全血，其他则是针对血液的血清部分。血清是除去凝血因子的血浆。如果采集全血进行血清检查，会让其凝结，然后提取血清进行进一步检查。

### 全血细胞计数 (CBC) 和白细胞分类

全血细胞计数 (CBC) 是一组常用检查，用于评估红细胞、白细胞和血小板。CBC 是一种自动化检查，可以快速完成，有时需要病理学家或血液学家通过直接镜检进行最终评估。CBC 可测量血细胞比容、血红蛋白、每个红细胞 (RBC) 的体积 (MCV)、每个 RBC 的血红蛋白 (MCH)、红细胞中血红蛋白的浓度 (MCHC) 以及 RBC、白细胞 (WBC) 和血小板的数量。白细胞分类或“Diff”是对 WBC 的各种类型进行计数，包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。如果自动分类异常，会进行人工分类来验证结果。人工分类需要大量劳动，包括准备显微镜载玻片以及在显微镜下目测细胞计数并观察其形态。

本节将详细介绍以下内容：

1. 红细胞：包括红细胞计数、血细胞比容、血红蛋白和红细胞指数 (MCV、MCH 和 MCHC)。
2. 白细胞：包括白细胞计数和白细胞分类。
3. 血小板：血小板计数和平均血小板体积。

#### 1. 红细胞

## 红细胞计数 (RBC)

红细胞最重要的作用是将氧气从肺部运送到组织，然后将废气从组织运送到肺部排出。

### 为什么要进行这项检查？

1. 评估红细胞的数量和大小。
2. 确定血红蛋白含量和红细胞状况。
3. 协助诊断与血液有关的健康问题。

### 正常结果是什么？

**1. 男性：**每微升血液含有 420 万至 540 万 RBC ( $4.2-5.4 \times 10^{12}$  /L)。**女性：**每微升血液含有 360 万至 500 万 RBC ( $3.6-5.0 \times 10^{12}$  /L)。

### 异常结果有什么意义？

1. 红细胞数量减少可能指示贫血、体液过多或严重出血。
2. 计数升高可能指示红细胞增多症（一种以 RBC 增加为特征的疾病状态）。
3. 需要进一步检查来作出准确诊断。

## 血细胞比容 (Hct)

这项检查测量的是血液样本中的红细胞百分比 (%)。结果因患者性别和年龄而异，年幼个体（例如婴儿和儿童）的数值较低。

### 为什么要进行这项检查？

1. 帮助诊断血液疾病。
2. 帮助计算血细胞的体积和浓度。

### 正常结果是什么？

**1. 男性：**42%-54%。**女性：**38%-46%。

### 异常结果有什么意义？

1. 血细胞比容百分比低可能指示贫血、体液过多或大量失血。
2. 血细胞比容百分比高可能指示红细胞增多症、脱水或其他病症。

## 血红蛋白 (Hb 或 Hgb)

血红蛋白分子是红细胞中含铁的金属蛋白。其用途是携带血液中的氧气。血红蛋白占 RBC 干重的 97%。CBC 的血红蛋白部分衡量的是单位体积全血的血红蛋白数量。

### 为什么要进行这项检查？

1. 检测贫血或红细胞增多症，或者评估对各种疗法的反应。
2. 协助计算全血细胞计数的其他信息。

### 正常结果是什么？

1. 血红蛋白浓度根据采集的样品类型（手指毛细血管采样、通过中心导管的中央循环采样或最常用的外周静脉采样）而有所不同。Hgb 值也取决于性别，并且最大值会随年龄下降。

**2. 男性：**14-18 g/dL 或 140-180 g/L。**女性：**12-16 g/dL 或 120-160 g/L。

### 异常结果有什么意义？

1. 血红蛋白值低可能指示贫血、近期失血或体液过多。

2. 血红蛋白值升高常见于红细胞增多症或脱水。

## 红细胞指数

红细胞指数提供有关样本中红细胞的体积或大小 (MCV)、血红蛋白重量 (MCH) 和血红蛋白百分比 (MCHC) 的重要信息。

### 为什么要进行这项检查?

1. 这些信息对于诊断和评估贫血非常重要。

### 正常结果是什么?

1. MCV - 平均血细胞比容 - 血细胞比容与红细胞计数之比: 80-100 fL。

2. MCH - 平均红细胞血红蛋白 - 平均红细胞中血红蛋白的重量: 26-32 pg。

3. MCHC - 平均红细胞血红蛋白浓度 - 给定体积的红细胞中血红蛋白的百分比水平: 30%-60% g/dL。

### 异常结果有什么意义?

1. MCV 计算 RBC 的平均大小, 并记录其是小红细胞 (偏小)、大红细胞 (偏大) 还是正常红细胞 (正常)。RBC 偏小常见于缺铁性贫血, 而 RBC 偏大则是某些维生素缺乏状态的典型特征。MCV 是评估贫血的重要指标。

2. MCH 通常会提供有关血红蛋白合成状态的线索。数值偏低常见于慢性疾病、缺铁性贫血等状态。

3. MCHC 值有助于区分正色 (正常着色) 红细胞与低色 (偏浅) 和高色 (偏深) 红细胞, 后者可能在某些疾病状态下出现。

## 红细胞分布宽度 (RDW)

RDW 是对循环 RBC 大小变化的定量测量。

### 为什么要进行这项检查?

1. 这是一种相当先进的检查方法, 由于年轻 RBC 大于年老 RBC, 所以此方法可用于粗略评估红细胞种群的年龄分布。

### 正常结果是什么?

1. 13.5%-15.5%。

### 异常结果有什么意义?

1. 结果升高通常可以指示对贫血治疗有反应, 因为年轻 RBC (较大) 的产生速度比平时更快。

2. 数值偏低则指示 RBC 种群不变, 大小 (和年龄) 没有太大变化。

## 2. 白细胞

### 白细胞计数 (WBC)

白细胞计数 (WBC) 又称白血细胞计数, 可确定给定体积血液中的白细胞数量。WBC 在任何一天之内的变化都可能高达 2000, 原因可能是剧烈运动、压力或感染。某些疾病可能导致白细胞数量显著增加或减少, 但是作为一种诊断工具, WBC 在考虑到患者的白细胞分类和健康状况时能够发挥最大作用。

### 为什么要进行这项检查?

1. 检测感染、炎症或某些血液系统的恶性肿瘤。

2. 确定对进一步评估的需求, 例如白细胞分类或骨髓穿刺及活检。

3. 监测患者对癌症治疗的反应。

### 正常结果是什么?

1.正常白细胞计数范围为每立方毫米( $\text{mm}^3$ )全血中 4000 至 10000 个 WBC ( $4-10 \times 10^9/\text{L}$ )。

### 异常结果有什么意义?

1.白细胞计数升高(又称白细胞增多)通常指示感染。创伤、中风或心脏病发作等压力事件也会导致 WBC 暂时升高。某些血液系统恶性肿瘤的特征是白细胞计数升高。某些个体可能存在良性的白细胞增多。

2.白细胞计数降低(又称白细胞减少)通常表示骨髓问题。有毒化学物质和病毒感染可导致 WBC 减少。流行性感冒或其他病毒感染、伤寒、麻疹、传染性单核细胞增多症、肝炎和风疹均有引起白细胞减少的特征。某些个体可能存在良性的白细胞减少。

### 白细胞分类

白细胞分类用于评估五种主要类型的白细胞或白血细胞的分布:中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。

### 为什么要进行这项检查?

- 1.评估人体抵抗和克服感染的能力。
- 2.确定感染的阶段和严重性。
- 3.检测寄生虫感染。
- 4.检测并评估过敏反应。
- 5.检测并识别各种类型的白血病和淋巴瘤。

### 正常结果是什么?

下表提供了白细胞分类中五种白细胞的相对水平。在某些实验室中,可能会看到“粒细胞”一词,指的是细胞质中包含颗粒的白细胞数量和/或百分比的总和。这些白细胞有中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。

细胞类型	细胞百分比	绝对数量
中性粒细胞	48%-77%	$1.9-8.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ( $\times 10^9/\text{升}$ )
淋巴细胞	16%-43%	$0.9-5.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ( $\times 10^9/\text{升}$ )
单核细胞	0.6%-9.6%	$0.16-1.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ( $\times 10^9/\text{升}$ )
嗜酸性粒细胞	0.3%-7%	$0.0-0.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ( $\times 10^9/\text{升}$ )
嗜碱粒细胞	0.3%-2%	$0.0-0.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ( $\times 10^9/\text{升}$ )

### 异常结果有什么意义?

下表总结了为各种疾病和病症提供证据的异常白细胞分类模式:

	增加因素:	减少因素:
中性粒细胞	<ul style="list-style-type: none"><li>• 感染</li><li>• 创伤</li><li>• 代谢障碍</li><li>• 压力反应</li><li>• 炎症性疾病</li><li>• 白血病</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 骨髓抑制</li><li>• 感染</li><li>• 肝脾疾病</li><li>• 胶原血管病</li><li>• 维生素缺乏症</li></ul>
嗜酸性粒细胞	<ul style="list-style-type: none"><li>• 过敏性疾病</li><li>• 寄生虫感染</li><li>• 皮肤病</li><li>• 恶性肿瘤</li><li>• 其他各种机制</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 压力反应</li><li>• 创伤</li><li>• 库欣综合征</li></ul>

嗜碱粒细胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 白血病</li> <li>• 溶血性贫血</li> <li>• 霍奇金淋巴瘤</li> <li>• 慢性炎症</li> <li>• 肾病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 甲亢</li> <li>• 排卵</li> <li>• 妊娠</li> <li>• 压力</li> </ul>
淋巴细胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染</li> <li>• 内分泌失调</li> <li>• 免疫紊乱</li> <li>• 慢性淋巴细胞性白血病</li> <li>• 炎症性疾病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 危重疾病</li> <li>• 皮质类固醇疗法</li> <li>• 免疫抑制</li> <li>• 化疗</li> <li>• 恶性肿瘤</li> </ul>
单核细胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染</li> <li>• 胶原血管病</li> <li>• 白血病</li> <li>• 淋巴瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 免疫抑制</li> </ul>

### 3. 血小板

#### 血小板计数 (Plt)

血小板或凝血细胞是血液中最小的有形成分，它们可以在受伤后促进血液凝结。

#### 为什么要进行这项检查？

1. 帮助确定血液是否正常凝结。
2. 评估血小板功能。
3. 评估化疗或放疗对血小板生成的影响。
4. 诊断和监测血小板计数的严重增加或减少。

#### 正常结果是什么？

1. 正常血小板计数范围为每立方毫米  $\text{mm}^3$  全血中 130000 至 400000 个血小板 ( $130-400 \times 10^9/\text{L}$ )。

#### 异常结果有什么意义？

1. 可能导致血小板计数低（血小板减少）的因素有：癌症或感染引起骨髓抑制；叶酸或维生素 B12 缺乏症；脾肿大时出现的血小板聚集；免疫紊乱导致血小板破坏增加；血小板机械性损伤。血小板计数低于 20000 有时可能导致自发性出血。如果降至 5000 以下，可能会导致致命的中枢神经系统出血或胃肠道大出血。某些个体可能存在良性的血小板减少。
2. 严重出血、感染、癌症、缺铁性贫血以及近期手术、怀孕或脾脏摘除可能导致血小板计数高（血小板增多）。炎症性疾病也可能导致计数高。某些个体可能存在良性的血小板增多。

#### 平均血小板体积 (MPV)

从平均血小板体积 (MPV) 中可获得血小板功能的其他信息。

#### 为什么要进行这项检查？

1. 平均血小板大小的测量通常可以为血小板减少症（血小板计数低）的发病机理提供间接证据。

#### 正常结果是什么？

1. 正常血小板大小为 7.2-11.1 fL。

### 异常结果有什么意义？

- 1.当血小板破坏加剧引起血小板减少症时会存在血小板偏大，或者极少情况下先天性血小板疾病也会存在血小板偏大。
- 2.平均血小板体积增加是因为较大的新生血小板占循环血小板的比例较高。
- 3.骨髓疾病会导致高质量血小板的生成受到影响，因此会出现 MPV 较低。

## 网织红细胞计数

网织红细胞是未成熟的红细胞。它们的体积通常大于成熟的红细胞。通过测量网织红细胞计数，可以评估有效 RBC 产量。网织红细胞的数量用总红细胞计数的百分比来表示。通常，网织红细胞计数越高，红细胞分布宽度 (RDW) 越高。

### 为什么要进行这项检查？

- 1.检测贫血或监测其治疗。
- 2.区分不同类型的贫血。
- 3.帮助评估失血或骨髓对贫血的反应。

### 正常结果是什么？

- 1.网织红细胞占红细胞数量的 0.5%-2.0%。

### 异常结果有什么意义？

- 1.网织红细胞计数低指示新红细胞产量低，例如发育不全或恶性贫血时的情况。骨髓衰竭、再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合征也会导致网织红细胞计数降低。
- 2.网织红细胞计数高表明对贫血治疗有反应，或者健康的骨髓对贫血或失血有反应。

## 血清免疫球蛋白

免疫球蛋白 M (IgM) 浓度及其升高或降低是恶性 WM B 细胞活性的关键指标之一。医师使用 IgM 水平作为 WM 诊断标准的一部分，也作为疾病进展和治疗效果的关键指标。IgM 水平是疾病缓解或复发的指标，许多医师会使用 IgM 水平尤其是 IgM 值随时间的变化趋势作为可能出现症状并需要治疗的实验室指征。

单克隆 IgM 是单克隆 WM B 细胞产生的免疫球蛋白。所有单克隆 IgM 分子均具有相同的分子组成。在极少数情况下，WM 患者可能具有两种类型的单克隆 IgM 蛋白，来自两种不同的恶性 WM B 细胞克隆。一些患者甚至可能具有来自一种癌性 WM 细胞系的单克隆 IgM 和来自其他癌性细胞系的另一种不同类别（通常是 IgG）的单克隆免疫球蛋白。这种情况也很少见，关于双克隆的全面讨论超出了本手册的范围。正常免疫系统 B 细胞产生的多克隆 IgM 根据 IgM 靶向的不同抗原而具有不同的分子组成。大部分多克隆 IgM 的产生是对外来病原体的反应，而 WM B 细胞的单克隆 IgM 则是在没有抗原刺激的情况下由肿瘤细胞分泌。

患者和医师应当警惕，循环中单克隆 IgM 的存在可能会干扰液基自动分析仪进行的一项或多项实验室检查，这可能是由于分析过程中的沉淀，也可能是由于 IgM 的特定结合特性。

上述情况中最常见的伪影是 HDL 胆固醇值低、胆红素值高以及无机磷酸盐测量值改变。其他可能的罕见例子包括干扰 LDL 胆固醇、C-反应蛋白、抗链球菌溶血素 O、肌酐、葡萄糖、钠、氯化物、碳酸氢盐、尿素氮、白蛋白、铁和无机钙的测量。

可以通过使用不同的检查方法对这些样品进行重新分析或将样品稀释来获得准确的测量结果。这些事件可能发生在临床医生不知道有潜在单克隆蛋白存在的患者中，并可能导致单克隆  $\gamma$  球蛋白病患者的错误治疗，尤其是在测量 HDL 和 LDL 胆固醇以及估计心血管风险等方面。

比浊法和电泳法是两种最为常见的测量患者血清中 IgM 浓度的实验室方法。

### 1. 比浊法测量

比浊法是一种测量饮用水等液体“浑浊度”的技术。更常用的术语是“浊度”，通过浊度计进行分析。浊度计可测量通过溶液时由于散射而损失的光量。悬浮在血清中的颗粒或大分子（例如 IgM 蛋白）会导致光散射。

浊度计读取的是粒子散射的光，而不是定向光束穿过样品后的强度。因此，没有颗粒的样品就不会散射光，读数为零。如果由于样品的沉淀而引入或产生颗粒，光会被散射，使用光传感器或检测器可测量散射光的强度。光散射的强度与样品中悬浮颗粒的数量成正比。

浊度计用于测量血清中的免疫球蛋白（IgG、IgA、IgM 和 IgD）。IgE 必须通过酶联免疫测定等更加灵敏的技术进行测量。各种技术会有所不同，但通常都是将血清样品添加到一定量的蒸馏水中，然后添加特定抗原，这会使目标免疫球蛋白在溶液中沉淀并形成微小颗粒。这些 Ig/抗原颗粒会散射光。可以将来自 Ig/抗原沉淀物的光量与已知 Ig 浓度标准值进行比较。

单克隆和多克隆 IgM 都会与抗原反应产生沉淀，从而散射光。比浊法不能区分全部 IgM 中有多少是单克隆。但是，我们知道在正常条件下，正常免疫系统的多克隆 IgM 在 50-300 mg/dL 之间。因此，我们可以推断出 1000 mg/dL 读数对应 800 mg/dL 单克隆 IgM（如果我们以平均值 200 mg/dL 作为“正常” IgM 值）。当然这是过于简化了，但在大多数情况下效果还是令人满意的，因为静态 IgM 值不如 IgM 值随时间变化趋势的测量重要。但是必须记住，WM 患者的 IgG 和 IgA 值通常会降低。

### **为什么要进行这项检查？**

1. 可快速准确地测量 IgA、IgG 和 IgM 的血清浓度。

#### **正常结果是什么？**

1. IgA: 60-400 mg/dL。

2. IgG: 750-1600 mg/dL。

3. IgM: 50-300 mg/dL。

#### **异常结果有什么意义？**

**IgA 结果异常：**

1. IgA 水平升高：慢性感染（尤其是胃肠道感染）、炎症性肠病、风湿热、IgA MGUS、IgA 多发性骨髓瘤。

2. IgA 水平降低：遗传性 IgA 缺乏症、无  $\gamma$  球蛋白血症、低  $\gamma$  球蛋白血症、蛋白丢失性胃肠病、化学疗法和/或免疫疗法。

**IgG 结果异常：**

1. IgG 水平升高：IgG 多发性骨髓瘤、IgG MGUS、慢性感染、超免疫、肝病、类风湿关节炎（以及其他结缔组织疾病）、风湿热。

2. IgG 水平降低：无  $\gamma$  球蛋白血症、低  $\gamma$  球蛋白血症、淋巴瘤、白血病、先兆子痫、化学疗法和/或免疫疗法。

**IgM 结果异常：**

1. IgM 水平升高：传染性单核细胞增多症、淋巴肉瘤、WM、IgM MGUS、IgM 多发性骨髓瘤，类风湿性关节炎（以及其他结缔组织疾病）。

2. IgM 水平降低：无  $\gamma$  球蛋白血症、低  $\gamma$  球蛋白血症、白血病、化学疗法和/或免疫疗法。

## **2. 电泳法测量**

血清蛋白电泳（SPE、SPEP）是评估 WM 和多发性骨髓瘤等血清蛋白偏高患者时极为常用的一种实验室技术。在某些情况下，虽然血清蛋白水平正常，也会对原因不明的神经系统疾病和其他疾病进行 SPE。

基本 SPE 可根据以下物理特性分离血清蛋白：蛋白分子的净电荷（正电荷或负电荷）以及蛋白的大小和形状。必要时，有时还会进行其他专用 SPE 检查：例如区带电泳和免疫荧光/免疫固定。

典型 SPE 的最终图谱取决于两种主要血清蛋白的浓度：白蛋白和球蛋白。肝脏产生的白蛋白是正常血清中的主要蛋白成分。而球蛋白占血清蛋白的比例通常要小得多。SPE 的主要目标是鉴定球蛋白的子集并确定其相对数量。

正常血清蛋白的最大成分白蛋白相应也是电泳图谱中最大的峰，最靠近正电极。接下来的五个蛋白成分代表球蛋白子集： $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ 。球蛋白峰向负电极迁移，其中  $\gamma$  部分最接近负电极。

### 血清蛋白电泳的指征

- 疑似多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、原发性淀粉样变性及相关疾病。
- 不明原因的周围神经病变（不能归因于长期糖尿病、毒素暴露、化学疗法等）。
- 与肾衰竭/功能不全和骨痛相关的新发性贫血。
- 背痛且怀疑多发性骨髓瘤。
- 高钙血症（高血钙）、体重减轻、疲劳、骨痛、异常出血。
- 外周血涂片上可见缙钱状形成（红细胞堆积和聚集）。
- 肾功能不全伴有血清蛋白升高。
- X 射线检查发现原因不明的病理性骨折或溶解性病变。
- 本周氏蛋白尿（尿液中蛋白过量）。

### 血清蛋白成分

白蛋白约占血清蛋白总量的 60%。它产生了血浆中的大部分胶体渗透压，同时也是脂肪酸、胆红素、许多药物和某些激素等大分子的主要转运蛋白。

$\alpha 1$  球蛋白部分包括  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶、甲状腺结合球蛋白和反式皮质激素。 $\alpha 2$  球蛋白由铜蓝蛋白、 $\alpha 2$  巨球蛋白和触珠蛋白组成。

$\beta$  球蛋白部分主要由转铁蛋白和  $\beta$  脂蛋白组成。罕见情况下，会在  $\beta$  球蛋白部分中鉴定出 IgA、IgM（有时还包括 IgG）以及补体。

WM 患者和医师特别关注  $\gamma$  球蛋白，因为免疫球蛋白会在电泳图谱的这个区迁移。尽管整个电泳图谱中都可以看到免疫球蛋白，但 IgM 多位于  $\gamma$  区。炎症标志物 C-反应蛋白 (CRP) 位于  $\beta$  和  $\gamma$  区带之间的区域。下图 1 所示为典型的 SPE 图谱。

### SPE 结果解读

血清蛋白的水平会响应急性炎症、恶性肿瘤、创伤性损伤、组织坏死、烧伤和化学损伤继发的机体生理变化而变化。

如前所述，对 SPE 的解读主要集中在含有免疫球蛋白的  $\gamma$  区带。尽管许多情况会导致  $\gamma$  区带增大，但某些疾病状态会导致均一的尖刺状峰。WM、MGUS 和多发性骨髓瘤等单克隆  $\gamma$  球蛋白病构成了一组以产生均一 M 蛋白的未成熟 B 细胞或浆细胞单克隆增殖为特征的疾病。这种独特的 M 尖峰是 SPE 上的一个经典特征。请参见图 2。

### 为什么要进行这项检查？

1. 恶性或潜在恶性克隆过程是单克隆  $\gamma$  球蛋白病的特征。另一方面，多克隆  $\gamma$  球蛋白病可能是任何数量的反应性过程或炎症过程的结果，例如感染、结缔组织疾病、肝病、恶性肿瘤、血液学和淋巴增生性疾病以及其他炎症性疾病。

### 正常结果是什么？

1. 白蛋白：3.3-5.7 g/dL
  - $\alpha 1$ ：0.1-0.4 g/dL
  - $\alpha 2$ ：0.3-0.9 g/dL
  - $\beta$ ：0.7-1.5 g/dL

$\gamma$  : 0.5-1.7 g/dL

- 2.M 蛋白（单克隆蛋白）的特征在于  $\gamma$  区存在清晰而尖锐的峰。多克隆  $\gamma$  球蛋白病的特征在于  $\gamma$  区存在宽峰。
- 3.需要注意的是，某些患者的 SPE 可能看起来正常，因为不存在完整的单克隆免疫球蛋白，或者水平低于检查灵敏度。

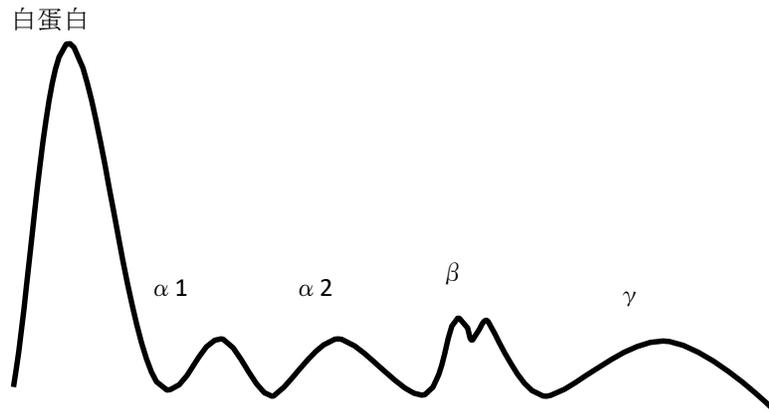


图1 典型的正常血清蛋白电泳图谱

### 异常结果有什么意义？

一旦 SPE 确定存在局部蛋白条带（M 峰），通常在  $\gamma$  区，就必须通过免疫固定电泳 (IFE) 来识别  $\gamma$  球蛋白病的类型。异常结果的存在本身很难作为诊断依据，但它可以提供线索。通常会接着进行后续检查来确定潜在疾病的性质。这些检查可能包括骨髓活检、流式细胞术、尿液检查、特定突变的基因检查等。单克隆  $\gamma$  球蛋白病的最常见原因是意义不明的单克隆  $\gamma$  球蛋白病 (MGUS)、多发性骨髓瘤、WM、其他淋巴瘤和淀粉样变性。

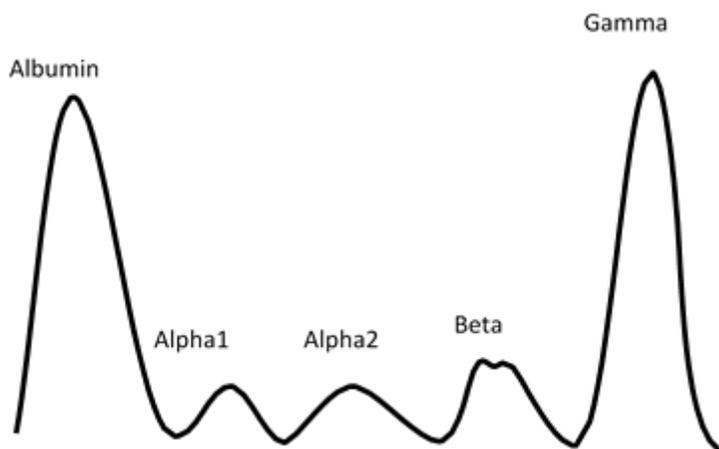


图2 单克隆性  $\gamma$  球蛋白病患者的异常 SPE 图谱。

下表总结了 SPE 蛋白特征以及几种相关病症或疾病：

<p><b>白蛋白增多</b> 脱水</p> <p><b>白蛋白减少</b> 慢性恶病质或消耗性疾病 慢性感染 出血、烧伤或蛋白丢失性肠病 白蛋白合成减少导致肝功能受损 营养不良 肾病综合征 怀孕</p> <p><b>α 1 球蛋白增多</b> 怀孕</p> <p><b>α 1 球蛋白减少</b> α 1-抗胰蛋白酶缺乏症</p> <p><b>α 2 球蛋白增多</b> 肾上腺功能不全 腺皮质激素治疗 晚期糖尿病 肾病综合征</p> <p><b>α 2 球蛋白减少</b> 营养不良 巨幼细胞性贫血 蛋白丢失性肠病 严重肝病 威尔逊氏病</p>	<p><b>β 球蛋白增多</b> 胆汁性肝硬化 癌 库欣病 糖尿病 甲状腺功能减退 缺铁性贫血 恶性高血压 肾病 结节性多动脉炎 梗阻性黄疸 孕晚期</p> <p><b>β 球蛋白减少</b> 营养不良</p> <p><b>γ 球蛋白增多</b> 淀粉样变性 慢性感染 慢性淋巴细胞性白血病 肝硬化 霍奇金淋巴瘤 WM 其他 B 细胞淋巴瘤 多发性骨髓瘤 类风湿和胶原蛋白疾病（结缔组织疾病）</p> <p><b>γ 球蛋白减少</b> 无 γ 球蛋白血症 低 γ 球蛋白血症</p>
--	---

## 血清黏度 (SV)

血清黏度是血液中阻挡其流动的血清部分的特性。它要与室温下蒸馏水的黏度比较，同时是血清中蛋白浓度的函数。

血清黏度偏高（高黏血症）可能是由于免疫球蛋白（例如 WM 中的 IgM）过量而引起。血浆置换术是高黏血症初期治疗的首选治疗方法。高黏血症的最佳治疗方法包括对潜在疾病的治疗（化学疗法、免疫疗法等）。如果不对潜在的疾病过程进行处理，血浆置换术后高黏血症会复发。

检测过程中，让血清流经狭窄的试管（黏度计），对流速进行计时，并与蒸馏水的流速进行比较。血清黏度值越高，血清的粘滞性（浓稠度）就越高。

### 为什么要进行这项检查？

1. 进行血清黏度检查是为了监测有罹患血液高黏滞综合征风险的患者。

### 正常结果是什么？

1. 正常血清黏度为 1.0-1.8。
2. 没有针对高黏血症的确切诊断界限，因为不同的患者产生症状的数值不同。

## 血清游离轻链 - (sFLC、 $\kappa$ 和 $\lambda$ 游离轻链)

进行这项检查是为了帮助检测、诊断和监测浆细胞疾病，包括 WM、多发性骨髓瘤、多发性骨髓瘤和淀粉样变性，并监测治疗效果。与传统的血清蛋白检查（血清蛋白电泳和免疫固定电泳）相比，它在检测血液中低水平的游离轻链时更加灵敏。

免疫球蛋白由两条轻链和两条重链组成。各个免疫球蛋白分子中的重链由用希腊字母表示的五种类型之一组成： $\mu$  - IgM； $\gamma$  - IgG； $\alpha$  - IgA； $\delta$  - IgD； $\epsilon$  - IgE。各个免疫球蛋白分子中的轻链可以是希腊字母  $\kappa$  或  $\lambda$  所表示的两种类型之一。浆细胞产生的轻链通常多于重链，产生的  $\kappa$  轻链多于  $\lambda$  轻链。这些多余的轻链没有与重链连接，它们以游离轻链 (FLC) 的形式在血液中循环。

存在 WM、多发性骨髓瘤或淀粉样变性等浆细胞疾病时，恶性细胞不受控制地分裂，产生大量异常的单克隆免疫球蛋白 (M 蛋白)。这种蛋白的形式可以是完整的免疫球蛋白或其组成部分之一  $\kappa$  或  $\lambda$  轻链，在极少情况下也可能是重链。

血清游离轻链检查可以与血清蛋白电泳检查一起进行，以检测异常单克隆蛋白质 (M 蛋白) 的产生并计算  $\kappa/\lambda$  游离轻链比。如果蛋白电泳检查结果异常，则进行免疫固定电泳检查以确定过量的免疫球蛋白。如果检测到血浆异常，则可以定期进行游离轻链检查以监测病情并评估治疗效果。

### 为什么要进行这项检查？

1. sFLC 检查通常是在初始诊断评估时进行，建立基准以备将来参考。但是，目前对于大多数 WM 患者而言，如果是为了确定对治疗的反应或进行常规监测，这项检查并不是必需的。它对于接受轻链淀粉样变性或轻链沉积病评估的特定患者以及已经患有上述任何一种疾病的患者可能会有帮助。

### 正常结果是什么？

1.  $\kappa$  : 3.3-19.4 mg/L。  $\lambda$  : 5.7-26.3 mg/L。

2. 游离轻链在血液中的浓度通常较低， $\kappa/\lambda$  比约为 0.26-1.65。

### 异常结果有什么意义？

1. 单项受累 (单克隆)  $\kappa$  或  $\lambda$  轻链浓度升至远高于正常范围，与受累 FLC/未受累 FLC 的比例升高关联，表明 WM 细胞正在产生更多的单克隆蛋白并增殖。若结果相反，则表明患者可能对治疗有反应。这些值可能会在 IgM 变化之前几周出现。这是重要的趋势。

2. 检查结果需要随时间推移关联以下因素：SPEP 检测的 M 蛋白水平、比浊法检测的 IgM、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、肾功能检查、骨髓检查结果、患者日常活动的总体能量水平、患者可能患有的其他疾病的状况以及肿瘤科医生对疾病状况的印象。

## 血清 $\beta$ 2-微球蛋白

$\beta$  2-微球蛋白 ( $\beta$  2-M) 是与 I 类主要组织相容性复合蛋白的重链相关的小膜蛋白，位于所有有核细胞的表面。在与细胞更新加快有关的疾病中，血清  $\beta$  2-M 的浓度会升高。

慢性炎症、肝病、肾功能不全等几种良性病症，一些急性病毒感染以及许多恶性肿瘤，尤其是与 B 细胞系相关的血液系统恶性肿瘤，例如 WM 和多发性骨髓瘤，会出现浓度升高。

### 为什么要进行这项检查？

$\beta$  2-微球蛋白是一种多种病症均可能出现的非特异性标记物，因此  $\beta$  2-微球蛋白浓度升高不能单独作为诊断依据，但它通常会作为确定预后和治疗时所用指标的一部分。

### 正常结果是什么？

1.0-3  $\mu\text{g/mL}$

### 异常结果有什么意义？

1.  $\beta$  2-微球蛋白可能会与肿瘤成比例增加，与其他检查结合使用时对于确定预后至关重要。结合其他检查， $\beta$  2-微球蛋白浓度低可能表明疾病活动减少或没有疾病。同样，浓度升高可能反映疾病负担增加。

## WM 患者的其他特定检查

### 基础代谢和综合代谢检查

基础代谢检查 (BMP) 是一种血液检查，由一组七项或八项生化检查组成，是医疗服务人员最常要求进行的实验室检查之一。BMP 可提供有关液体和电解质状态（钙、钾和钠）、肾功能（血尿素氮、肌酐），以及血糖（葡萄糖）水平的关键信息。它是体检期间经常使用的一个筛查工具，因为它可以提供人体代谢功能的整体概况。综合代谢检查 (CMP) 包括其他分析物的总蛋白、球蛋白、白蛋白、镁，以及 ALT（丙氨酸氨基转移酶）、AST（天冬氨酸氨基转移酶）和总胆红素等肝功能检查。关于各项检查的讨论超出了本手册的范围，但要注意的是，随着 WM 疾病的进展，这些分析物中有几种的水平可能会受到影响。尤其是，随着 IgM 增加，总蛋白和球蛋白将增加，而白蛋白可能减少。极少情况下，WM 患者可能患有与该病相关的肾脏并发症，从而可能导致血液尿素氮、肌酐和某些电解质水平异常。

### 尿液检查

本周氏蛋白：这些蛋白是在某些患者（特别是多发性骨髓瘤和 WM 患者）尿液中发现的免疫球蛋白轻链的异常二元（二聚体）复合物。对 24 小时内采集的尿液样品进行蛋白质电泳，然后进行免疫固定。

尿液分析：一项低成本检查，对单个尿液样本进行检查以筛查各种疾病。该检查可确定是否存在以下项目：比重（尿液浓度）、pH（酸度）、蛋白质（主要是白蛋白）、葡萄糖（糖）、酮（脂肪代谢产物）、红细胞、白细胞（白血细胞）、胆红素（提示肝病或红细胞破坏）和尿胆素原（提示肝病）。尿液显微镜检还可以检测是否存在细胞、细菌或酵母菌和结晶。如果这些结果检出异常，可能需要进行其他检查。

尿酸：尿酸是嘌呤的分解产物，主要通过肾脏和胃肠道排泄，而嘌呤是 DNA 的组成部分。增加的尿酸结晶会沉积在各种组织中：首选区域是膝盖、肘部、脚踝，特别是“大脚趾”关节。尿酸晶体沉积在关节中可引起非常痛苦的炎性疾病，一般称为“痛风”。作为药物治疗（尤其是利尿剂和某些化学疗法）的结果，以及在许多其他病症中，尿酸会随着细胞快速更新而增加，例如癌症（尤其是在有大量细胞死亡的癌症化疗期间）。

### 骨髓活检 (BMB)

骨髓是某些骨骼（髌骨和骨盆、胸骨、脊椎等）中的软组织，是产生红细胞、白细胞和血小板的场所。

在需要解释与个人的红细胞、白细胞或血小板有关的异常检查结果时，会进行骨髓穿刺和活检。医生也可能出于以下目的进行这项检查：评估已知血液疾病的状况；确定是否需要治疗；确定对已知疾病的治疗是否需要进一步调整；评估特定治疗的结果（例如化疗后）。

骨髓活检还可以提供有关骨髓中是否正常产生血细胞或在产生某些血细胞系方面是否存在问题的重要信息。

这一手术可在局部麻醉或轻度镇静下进行。骨髓活检通常是从后上棘（髌骨后上方）采集。用消毒液清洁皮肤后，使用局部麻醉剂麻醉这一区域。插入一个大口径针头进行穿刺，取出悬浮有骨髓的液体样本。为了制作活检标本，从中取出带有骨的实心骨髓细胞核心。由病理学家对所得标本进行评估，然后提供诊断。可以对穿刺和活检标本进行专门的检查，例如流式细胞术（见下文）和骨髓细胞染色，以检测表面抗原（免疫分型）。手术引起的不适程度因患者而异。大多数人会在手术过程中以及之后数天感觉到深处骨痛，因此普遍会尽可能在轻度镇静下进行手术。

## 流式细胞术

这项检查可测量骨髓样本中细胞的百分比，并可提供有关细胞特征的信息：大小、形状、粒度以及是否存在肿瘤标志物/抗原。

细胞上的这些表面抗原可通过荧光染料标记的抗体识别。将抗体标记的细胞悬浮在液流中。让液流通过一种叫做流式细胞仪的仪器，这是一种基于激光的电子检测仪器，每秒可分析数千个细胞，并根据上述特征进行识别和分类。

流式细胞术可用于 WM 诊断。如果骨髓中未发现 WM 细胞，但检测到 MYD88 突变以及 IgM 水平升高或 IgM M 峰，则可诊断为 MGUS（意义不明的单克隆  $\gamma$  球蛋白病）。大量 WM 细胞标志存在活动性 WM 或很可能会发展为 WM 的冒烟型（无症状）WM。

## 医学遗传学检查

### 聚合酶链式反应 (PCR)

聚合酶链式反应 (PCR) 分析可以检测和鉴定病原生物；帮助诊断遗传疾病；检测生物学关系，例如鉴定孩子的父母；鉴定和表征某些癌症中发现的基因突变和重排。

PCR 是分子遗传学中的一项技术，可用于扩增 DNA 或 RNA 的选定部分以便分析。PCR 在试管中进行，需要进行热循环，包括重复加热和冷却反应的循环以便于 DNA 融解和 DNA 酶促复制。引物（DNA 短片段）包含与靶区域互补的序列以及一种称为 DNA 聚合酶的酶，是实现选择性扩增和重复扩增的关键成分。随着 PCR 进行，生成的 DNA 本身会用作复制模板，从而启动链式反应，DNA 模板呈指数扩增。然后将扩增的片段与已知来源的其他核苷酸片段进行比较，以查看患者的样本中是否存在该特定的 DNA 片段。

通过 PCR 检查，可以检出 90% 以上 WM 患者体内会表达的 MYD88 L265P 突变。在 WM 患者的诊断和治疗中，这种突变的存在与否越来越重要，针对该突变的 PCR 检测现在也已纳入 WM 诊断检查建议。大约 30%-40% 的 WM 患者存在 CXCR4 突变，这些突变的存在与依鲁替尼治疗反应率降低和无进展生存期较劣相关。CXCR4 的突变可能

是 DNA 序列的插入或缺失会导致 DNA 读取方式发生变化的移码突变 (CXCR4<sup>F5</sup>)，也可能是 DNA 序列的突变会导致蛋白提前终止的无义突变 (CXCR4<sup>N5</sup>)。

## 基因组测序

全基因组测序 (WGS) 是一种通过确定构成一个生物体 DNA 的 DNA 核苷酸或碱基 (腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤和胞嘧啶) 顺序来确定该生物体完整 DNA 序列 (全基因组) 的方法。几乎任何包含 DNA 完整副本的人类生物样本都可以提供全基因组测序所需的遗传材料。这些样本可能包括唾液、上皮细胞、骨髓、毛发 (前提是毛发包含毛囊) 等。

如今，全基因组测序可通过特殊仪器中的自动化处理进行。原则上，全基因组测序可以提供一个人 DNA 中所有 60 亿个核苷酸的原始数据。排序会生成大量数据，因此输出数据以电子方式存储，并且需要大量的计算能力和存储容量。

可通过骨髓中 WM 细胞的全基因组测序以及其他验证性测试来证明 WM 患者体内广泛表达的 MYD88 L265P 突变以及 CXCR4 突变。确定这些突变存在与否有助于诊断和治疗 WM。

还可以使用其他基因组测序变异，包括全外显子组测序，这种技术仅对蛋白编码的 DNA 子集 (外显子组) 进行测序。人类拥有约 18 万个此类基因，约占人类基因组的 1%，即大约 3000 万个碱基对。这种方法的目标是识别会导致某些常见疾病的遗传变异，同时无需花费全基因组测序目前的高昂费用。

尽管基因组测序目前尚未应用于 WM 的临床环境，但它已成为一项广泛使用的研究工具，贡献了该疾病的许多最新发现，并在某些临床试验中作为检查的一部分纳入。随着基因组测序的成本日益低廉，我们有望看到它更为广泛的临床应用。

## 检查 WM 中的某些病症

### 淀粉样变性

淀粉样变性是一组不同病因导致的病症，特征在于不溶性纤维蛋白 (淀粉样蛋白) 在人体各个器官和组织中积累，从而危及生命机能。相关的疾病状态可能是炎症性、遗传性或肿瘤性，沉积可能是局部的，也可能是全身性的。WM 中的淀粉样变性通常由轻链断裂引起，主要影响肾脏和心脏。

可通过很多测试来诊断淀粉样变性并判断身体哪些部位受到影响。活检是确诊淀粉样变性的唯一方法。活检样本由少量组织 (通常为腹部脂肪) 组成，将其染色以便检测是否存在淀粉样蛋白，在显微镜下检查。另一种方法是对皮下脂肪进行细针穿刺活检 (FNAB)。可以使用影像学检查来查明心脏或肾脏等器官是否受到影响。活检样本也可以取自肝脏、神经、心脏或肾脏。这些手术更具侵入性。

直接荧光抗体技术可用于检测免疫复合物在肾脏等组织中的沉积，也可用于淀粉样变性的组织学诊断。这种方法利用由荧光分子标记的抗体直接检测目标分子。

诊断出轻链淀粉样变性之后，可以通过上一节中所述的血清游离轻链检查来监测患者的疾病活动状态。

### 贫血

贫血最简单的定义是健康红细胞不足时出现的病症。它是最常见的血液疾病，也是 WM 患者骨髓中淋巴浆细胞浸润的最常见表现。贫血症状通常是 WM 诊断过程的开端。这些症状可能包括面色苍白、虚弱、疲倦、头晕、心悸和呼吸急促。

为了诊断贫血，医生可能会询问病史和家族史，进行体检并要求进行全血细胞计数 (CBC) 检查，如本手册前文所述。特别要关注红细胞数量、血细胞比容、血红蛋白和红细胞指数。还可能会在显微镜下检查红细胞是否有大小、形状和颜色异常。

医生可能还会要求进行其他检查以确定潜在原因，包括检查慢性失血根源（结肠镜检查、内窥镜检查）、铁缺乏症（血液铁含量检查）、维生素缺乏症、冷凝集素、直接抗球蛋白试验、尿液分析、血清生化检查等。对于 WM，通常需要检查骨髓样本以便全面诊断贫血原因。

贫血有 400 多种类型，按一般原因可分为三大类：

**失血引起的贫血** - 红细胞可能因为出血而流失，这种出血通常会在很长一段时间内缓慢发生，并且未被发现。这种慢性出血通常是由以下原因引起：

- 胃肠道疾病，例如溃疡、痔疮、胃炎和癌症。
- 服用可能会引起溃疡和胃炎的阿司匹林或布洛芬等非类固醇抗炎药 (NSAID)。
- 其他健康状况，例如多次怀孕和月经量多。

**红细胞减少或缺陷引起的贫血** - 患有这种类型的贫血时，人体产生的血细胞可能太少或血细胞可能无法正常运行。红细胞出现缺陷或减少的原因可能有形状异常、血红蛋白异常、缺乏正常产生红细胞所需的矿物质和维生素或慢性骨髓病症。与这些贫血原因相关的病症包括：

- 遗传性疾病 - 镰状细胞贫血、地中海贫血
- 缺铁性贫血
- 维生素缺乏 - 例如维生素 B12 和叶酸
- 骨髓和干细胞问题 - 再生障碍性贫血、骨髓增生异常
- 其他慢性病症，例如白血病或淋巴瘤 - 肿瘤细胞增多并挤占骨髓中的正常造血细胞，导致它们无法充分满足人体对 RBC 的需求。一些癌症可能会产生趋化因子或者可能干扰红细胞正常形成机制的物质。慢性肾病可导致贫血，因为肾脏无法产生足够的促红细胞生成素（一种刺激红细胞生成的激素）。

**红细胞破坏引起的贫血** - 红细胞变得脆弱并提前破裂（溶血），称为溶血性贫血。溶血性贫血可能在出生时就出现，也可能在以后发展。有时没有已知原因。已知会导致溶血性贫血的原因可能包括：

- 应激源，例如感染、药物、蛇毒或蜘蛛毒液或某些食物（例如蚕豆，如果个体缺乏葡萄糖-六-磷酸盐脱氢酶）
- 晚期肝病或肾病产生的毒素
- 血管移植物、人工心脏瓣膜、肿瘤、严重烧伤、接触某些化学药品、严重高血压和凝血障碍
- 脾脏肿大可能会截留红细胞，在其设定的正常细胞死亡时间之前将其破坏
- 免疫系统不当攻击 - 在罕见的 WM 病例中，癌性 B 细胞会产生单克隆 IgM，在低温下对人体自身的红细胞发起抗体攻击，导致其破坏。这种情况称为冷凝集素病或冷溶血性贫血。请参见下文**冷凝集素病**。

## 冷凝集素病 (CAD)

冷凝集素病是一种由自身抗体引起的自身免疫性溶血性贫血，这种自身抗体称为冷凝集素，它们会在低温下与皮肤和皮下组织毛细血管中的红细胞结合，从而导致红细胞破坏（溶血）。如果这些抗体大量存在，会引发严重的红细胞破坏，从而导致贫血。正常患者可检出低水平的冷凝集素，通常不显著。冷凝集素的存在可帮助诊断某些类型的非典型肺炎和某些溶血性贫血。

有几项检查可以诊断冷凝集素病并确定任何可能的相关病症，包括全血细胞计数、网织红细胞计数、尿液分析、冷凝集素滴度、血清生化检查和直接抗球蛋白试验（又称 DAT 或直接 Coombs 试验）。进一步检查可能涉及感染性和自身免疫性疾病的血清学检查、血清蛋白电泳、骨髓穿刺和活检以及流式细胞术。在实验室中，某些血液测试在室温下进行时会受到影响，可能需要在加热样品后重复进行。

## 冷球蛋白血症

冷球蛋白的字面意思是“血液中的冷性抗体”，指相关抗体在温度低于 37° C（体温）时发生沉淀，加温后再溶解的现象。与冷凝集素的自身抗体不同，冷球蛋白不会与红细胞结合。冷球蛋白会产生多种症状，因为沉淀的抗体会在小血管中形成物理阻塞。患有冷球蛋白血症的 WM 患者在受凉时可能出现疼痛、发绀、手指和脚趾发麻。临床疾病也可能与肾脏和其他组织中免疫复合物抗原抗体（冷沉淀免疫复合物）沉积物的形成有关。

人们已经对三种类型的冷球蛋白血症进行了描述：I 型（单克隆冷球蛋白）；II 型（混合单克隆 IgM-多克隆 IgG 免疫复合物），见于自身免疫性疾病；III 型（混合多克隆 IgM-多克隆 IgG 免疫复合物），见于自身免疫性疾病、感染和其他疾病。

WM 患者应在诊断时进行冷球蛋白血症检查，因为这种病症不仅会增加治疗的复杂程度，还会影响治疗该疾病时进行的其他实验室检查的结果。进行冷球蛋白检查时，使用温暖 (37° C) 试管采集血液样本，保持温暖的同时通过离心去除血清。然后将血清样品在 4°C 下温育，观察沉淀的发展。I 型一般会在 24 小时内沉淀，而 III 型可能需要长达 7 天才会沉淀。其他检查可以帮助鉴定冷球蛋白血症的类型和严重性，包括类风湿因子和其他自身抗体、病毒和其他感染的血清滴度、尿液分析、补体评估、血清蛋白电泳、血清黏度、肝功能检查和组织活检。

## 周围神经病变 (PN)

周围神经病变是一种脊髓外侧神经功能存在永久性或暂时性问题的临床病症。存在 WM 的情况下，神经病变可能是由于单克隆 IgM 结合并攻击髓鞘等神经组成部分而引起，或者是由于某些具有神经毒性的 WM 治疗所致。神经病变的症状可能包括麻木、虚弱、灼痛和反射丧失。疼痛可能是轻度，也可能是重度且致残。

为了确定神经病变的原因和程度，可以结合患者的临床情况进行多项检查：

**肌电图 (EMG)** - 肌电图可测量静止和主动收缩期间骨骼肌中的微小放电，用于诊断神经肌肉疾病。将 EMG 使用的电极透过皮肤插入，记录由此产生的放电或运动单位电位。可以同时进行构成单独诊断方案的神经传导检查。神经传导检查可测量神经传递电信号的速度，通常用于诊断周围神经病变以及腕管综合症。

**神经传导检查** - 这些检查是评估神经承载神经冲动的能力及其传输速度的一种非侵入性方法。沿着运动神经，以不同间隔对较大的周围运动神经和感觉神经施加电刺激。通常会将两块金属板彼此隔开一定距离放置在皮肤上。电刺激穿过一块金属板，引起神经放电，从而产生可以测量和记录的“复合”肌肉动作电位。

**血液检查** - 评估糖尿病、钴胺素缺乏症、甲状腺功能障碍、HIV 感染、莱姆病、梅毒和自身免疫病症，以及抗 MAG 和抗神经节苷脂抗体。

## 视觉障碍

WM 会影响视力，特别是如果患者由于 IgM 水平升高（通常高于 3000 mg/dL）而表现出高黏血症迹象。以下检测可用于监测视觉障碍：

**眼底镜检查（检眼镜检查）** - 指使用眼底镜检查眼睛后部（眼底），这是患者常规检查的一部分。检眼镜检查可以对血管、神经和视网膜进行放大评估。使用这种技术可以很容易地观察到视网膜出血、视网膜脱离和血管肿胀等血清黏度升高和存在其他异常情况的患者可能出现的病症。

**眼压测定** - 这项技术通过在眼球上施加直接压力或吹气来测量眼压（单位为毫米汞柱）。眼压测定可用于青光眼和高眼压症的诊断和治疗以及常规眼科检查。正常眼压范围为 15-20 毫米汞柱。一位具有 WM 专业知识的眼科医生指出，高血清黏度可能同时是低压性青光眼和高压性青光眼的危险因素，但 WM 的肿瘤学专家尚未观察到青光眼与 WM 的关联。

IWMMF 願景宣言

沒有 WM (華氏巨球蛋白血症) 的世界

IWMMF 使命宣言

致力於尋找治癒療法的同時，給予每一位華氏巨球蛋白血症 (WM) 病友支持與教學

---

国际华氏巨球蛋白血症基金会(IWMMF) 出版

此信息是免费提供的。请考虑加入和/或捐助国际华氏巨球蛋白血症基金会，让我们可以持续提供这样的免费服务并支持相关研究，以发现更好的治疗和治愈华氏巨球蛋白血症的方法。您可以通过我们的网站 ([www.iwmmf.com](http://www.iwmmf.com)) 加入和/或捐助，或者您可以邮寄您的捐献到以下地址：  
6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



国际华氏巨球蛋白血症基金会是一个免税非营利组织，联邦编号  
Fed ID # 54-1784426 °  
2020 年 3 月修訂