

简介

华氏巨球蛋白血症 (WM) 是一种罕见的成熟 B 细胞淋巴增生性疾病，其特征是血液中存在可检测到的血清单克隆免疫球蛋白 M (IgM)，并伴随小淋巴细胞、浆细胞和淋巴浆细胞浸润骨髓。因为诊断 WM 必须证明 WM 细胞浸润骨髓，所以认识骨髓并了解骨髓受 WM 影响的方式以及诊断时使用的骨髓检查非常重要。

要了解关于骨髓和华氏巨球蛋白血症的基本信息，请访问 <https://iwmmf.com/publications/>，在页面中向下滚动，找到小册子《了解骨髓和华氏巨球蛋白血症的基本指南》。

骨髓组成

成人血流中循环的细胞来源于骨髓。骨髓是一种柔软的海绵状物质，存在于骨内部，位于骨坚硬的外部结构（即密质骨或皮质骨）下方。人类的大部分骨髓存在于骨盆的骨、胸骨和椎骨（脊骨）中。由于血流中循环的细胞和免疫球蛋白来源于骨髓，血液学（血液相关）问题的研究通常从骨髓开始。所有未成熟的血细胞或前体细胞都存在于骨髓中。

骨髓中有干细胞，这些细胞有可能分化成不同类型的细胞。干细胞有不同的类型，可以分化成成熟的血细胞、血管、脂肪、软骨或其他结构。造血干细胞分为髓系干细胞和淋巴干细胞。这些干细胞最终会成为血液循环中的红细胞、血小板和白细胞。

髓系干细胞成熟后可能会成为红系前体细胞（未成熟的红细胞），然后最终发育成为红细胞（成熟的红细胞）。在健康的红细胞中，有一种称为血红蛋白的蛋白质，血红蛋白在血细胞内负责携带氧气，随着红细胞在体内循环，将氧气释放到不同的组织中。血红蛋白的实验室值通常用作体内循环有效红细胞数量的替代标记。

髓系干细胞也可以发育成巨核细胞。巨核细胞是骨髓中已发现的最大的细胞。巨核细胞上脱落下来的小块胞质会进入血液循环，成为血小板。血小板在形成血块和防止出血方面发挥着重要作用。

白细胞有许多类型，它们都在免疫系统的功能中发挥着作用。白细胞由髓系干细胞和淋巴干细胞分化产生。髓系干细胞可以发育成嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞和嗜中性粒细胞，这些细胞在防止感染方面发挥着重要作用。淋巴干细胞分化成的细胞也参与构成免疫系统核心部分，

这些细胞包括 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、浆细胞和自然杀伤细胞。B 淋巴细胞是浆细胞的前体，它们分化成熟为浆细胞的正常途径在 WM 中会受到影 响。在 WM 中，突变通常发生在该途径中，突变后会产生克隆细胞群（由单个体细胞的有丝分裂形成）。因此，WM 中的异常克隆可能涉及该途径中的任何一种细胞，包括 B 淋巴细胞、淋巴浆细胞（具有 B 淋巴细胞和浆细胞特征的细胞）和浆细胞。

浆细胞产生抗体（也称为免疫球蛋白），抗体会被释放到血流中。每个抗体由四种蛋白质组成，包括一对称为重链的大蛋白质和一对称为轻链的小蛋白质。重链有许多种类，而轻链则有两类，称为 κ 轻链和 λ 轻链。在正常情况下，每个产生抗体的细胞会在 κ 轻链和 λ 轻链中选择其一，而该细胞产生的所有抗体或者都有 κ 轻链，或者都有 λ 轻链。通常情况下，存在多种不同的浆细胞，一些产生具有 κ 轻链的抗体，而另一些产生具有 λ 轻链的抗体。因此，血液中通常混合有不同重链和轻链的抗体。抗体也有不同类别。在 WM 中，占主导的类别是 IgM。IgM 抗体由 5 个相同的抗体组成，所有抗体连接成一个圆圈，形成一个大分子复合物。

骨髓中的细胞并非是随意排列的。科学家如果用显微镜仔细观察骨髓，就会看到所谓的“微环境”。微环境是由细胞和结构组成，骨髓细胞之间的信号传递通过微环境实现。微环境在恶性细胞和健康细胞的生长中都起着重要作用。目前，这方面的研究数量较多，研究者力求通过这些研究更好地了解微环境对恶性细胞发育和生长的作用，以及微环境对治疗反应的影响。

关于 WM，有一个问题是为什么恶性 WM 细胞优先存在于骨髓中，而不是身体其他部位。这方面的线索可能在于骨髓微环境。WM 细胞与骨髓环境中其他细胞以及结构之间的相互作用可能使骨髓更适宜 WM 细胞生长。使 WM 细胞以骨髓为目标的一种机制与 WM 细胞表面上的一种名为 CXCR4 的蛋白质有关，该蛋白质可与骨髓微环境中的信号相互作用。CXCR4 突变导致 CXCR4 在 WM 细胞表面积累，这样可能有助于它们在骨髓中留存和生长。可能还有其他信号可以帮助 WM 细胞在骨髓中留存和生长，而如何破坏这些信号是目前非常活跃的一个科学研究领域。

有关 WM 的另一个问题是，为什么 WM 细胞群尽管发生了 MYD88 突变和其他改变，使得其比正常细胞生长得更好、存活水平更高，但在无症状（留观）患者、甚至一些有症状的患者中，其扩增却如此缓慢（或根本就没有扩增！）。这个问题的答案正在调查研究中，但**关键**可能在于骨髓微环境中的免疫细胞。这些免疫细胞可能在控制 WM 细胞的生长方面发挥着重要作用。研究人员正在尝试更加深入地了解人体对 WM 细胞的免疫反应，希望使用特定的药物来改善免疫反应的某些**关键**方面。

骨髓活检和穿刺

进行骨髓活检和穿刺的原因多种多样，包括调查血细胞减少（低血细胞计数）的原因或评估是否存在血液系统恶性肿瘤。如果需要对骨髓进行彻底调查，通常会获得**两个**样本：骨髓穿刺液和骨髓取芯活检样本。骨髓穿刺液是骨髓的液体样本，而骨髓取芯活检样本是骨髓的固体部分。

通常情况下，取骨髓样本时，患者采用侧卧或俯卧位。该手术可以在各种地点进行，包括门诊、介入放射科室或手术室。在骨髓活检和穿刺过程中会使用局部麻醉剂（麻醉药物），该麻醉剂与牙科手术中使用的类似。此外，根据患者或医师偏好，可以使用清醒镇静减轻患者的**不适**。但清醒镇静在很多机构都并未成为标准做法，在大多数情况下，使用局部麻剂即可轻松完成该手术。局部麻醉剂给药后，手术医生会使用空心针头和注射器来采集骨髓样本。尽管可以利用相应皮肤和骨骼对应的原始麻醉位置来获取这两个样本，但一般情况下会使用单独的针头来采集**每个**样本。骨髓活检完成后，需要在活检手术部位按压一段时间，防止发生任何出血情况，然后使用绷带包扎。尽管可以预期该部位会出现一些暂时性酸痛，但患者通常在活检完成的同一天就能够恢复日常活动。

解读华氏巨球蛋白血症的骨髓报告

根据获取活检样本的不同原因，可以将骨髓样本送去进行**多种**不同的检测。以下检测中有许多经常在 WM 患者中进行，相关检测随附关于 WM 常见结果的说明。

骨髓取芯活检

骨髓取芯活检一般用于评估骨髓的结构、细胞结构、细胞成熟程度以及不同细胞类型的比例。

细胞结构

细胞结构（骨髓中存在的细胞数量）会随着年龄的不同而变化。随着年龄的增长，骨髓中的细胞数量会减少，而脂肪量则会增加。一般来说，骨髓中的脂肪量应与患者年龄的数值相似（即 70 岁的患者骨髓中可能有 60-80% 的脂肪）。病理学医生在检查骨髓时进行的第一个评估通常为骨髓细胞结构评估，以确定细胞数量与患者年龄的相关性。在某些情况下（例如白血病和淋巴瘤），脂肪被恶性细胞取代，这时细胞数量会增加。在 WM 中，由于恶性 WM 细胞会充满骨髓，患者骨髓出现细胞过多的情况（骨髓的细胞数量比患者当前年龄预期应有的数量要多）较常见。

细胞鉴别

通过观察细胞的形状、大小和结构，病理学医生可以轻松鉴别出取芯活检中存在的细胞类型。病理学医生会对活检进行研究，确定健康细胞数量是否过多或大量减少。名为免疫组织化学染色的特殊染色有助于鉴别每种细胞类型。在 WM 中，骨髓中通常会出现过量的浆细胞、淋巴细胞或淋巴浆细胞。这些异常细胞或其他恶性肿瘤细胞通常成簇，而非均匀分布在整个骨髓中。WM 中异常细胞的数量通常报告为淋巴浆细胞浸润骨髓的百分比，即与患者讨论结果时通常提到的恶性细胞的数量。

在疑似 WM 的情况下，一旦检测到浆细胞、淋巴细胞和/或淋巴浆细胞过量，通过使用原位杂交检查所有细胞是否具有相同的抗体轻链表达，病理学医生可以确定这些细胞是否为单克隆（相关联的恶性细胞）（参见上文“骨髓组成”部分中对抗体轻链的描述）。原位杂交是一种实验室技术，病理学医生利用这种技术评估细胞内的 mRNA（遗传物质），确定细胞会产生的轻链类型。

由许多正常细胞组成的细胞群会显示为使用 κ 轻链的细胞和使用 λ 轻链的其他细胞的混合物。在 WM 患者中，恶性克隆会一致表达为 κ 轻链或 λ 轻链，导致该特定轻链的数量异常升高。通过各种检测，尤其是血清免疫固定电泳 (SIFE) 或血清游离轻链 (FLC) 测定，病理学医生可以确定骨髓中的细胞克隆与血液测试中看到的轻链类型的关联性。

骨髓穿刺

骨髓穿刺提取的是液体样本，通常用于评估**每种**类型细胞的数量以及细胞形态（形状/形式）。在大多数情况下，需要使用穿刺术来进行详细的基因检测。

穿刺涂片

穿刺涂片是取自骨髓液体部分的一层薄薄的细胞，病理学医生可以对其进行检查，分析单个细胞。理想情况下，骨髓穿刺液应包含骨针（小块骨），包含骨针即可表明标本合乎需要，而且在骨髓内的采集位置**正确**。穿刺涂片在**多种**骨髓疾病的评估中都发挥重要作用，例如骨髓增生**异常**（一种骨髓疾病，同样可能导致细胞生成**减少**或形状**异常**细胞的生成）。

流式细胞术

也可以使用流式细胞术处理骨髓穿刺液。该技术可以利用细胞外部的标记物鉴别特定的细胞类型（即浆细胞或 B 淋巴细胞）。通过流式细胞术鉴别特定细胞类型的方法称为免疫分型。通过该测试，病理学医生可以**确定**是否存在**异常**（克隆）细胞群。需要注意的是，并非所有细胞都能在此测试的处理过程中存活下来。对于浆细胞而言尤其如此，因此在该测试中检测到的**异常**细胞百分比可能低于取芯活检报告的百分比。

核型分析和荧光原位杂交 (FISH)

核型分析可详细评估染色体的整体大小、形状和数量。染色体是细胞核内的结构，因此也存在于骨髓细胞中，它携带着 DNA（人体的遗传物质）。核型可以大致体现染色体是否有任何增加、缺失或任何易位（不同染色体之间的物质互换）。对染色体的深入检测还包括荧光原位杂交 (FISH) 测试，荧光原位杂交测试可以发现是否存在可能与其他骨髓疾病（如多发性骨髓瘤或滤泡性淋巴瘤）相关的特定染色体变化。虽然我们在常规情况下不会使用该信息来**确定**治疗方案或进行 WM 的诊断，但在这些测试中会发现一些在 WM 中常见的突变，例如 TP53 突变和 6q 缺失。

突变分析

获得穿刺液后，还应将该样本的一部分送去再进行检测，评估通常与 WM 相关的特定基因突变。应对 MYD88 突变和 CXCR4 突变进行彻底检测，以此作为 WM 初步综合检查的一部分。该检测可以通过许多不同的程序进行，例如下一代测序、聚合酶链式反应 (PCR) 测试或桑格测序。在决定治疗方案时，了解是否存在 MYD88 突变或 CXCR4 突变至关重要。

WM 的诊断要求必须证实骨髓中存在淋巴浆细胞性淋巴瘤。包含免疫分型和基因分析的骨髓穿刺和活检，通过将 WM 与 IgM 多发性骨髓瘤和其他 IgM 分泌疾病（如边缘区淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病）区分开来确诊 WM。

致谢

IWMF 感谢华氏巨球蛋白血症国际研讨会 (IWWM) 和国家综合癌症网 (NCCN®) 对此处发表的关于 WM 知识的重大贡献。IWMF 感谢丹娜法伯癌症研究所 (Dana-Farber Cancer Institute) 的 Shayna Sarosiek 博士帮助撰写和审核本情况说明书。

关于 IWMF

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMF) 是由患者出资和志愿者领导的非营利性 501 (c) (3) 组织，其重要愿景是“让世界没有华氏巨球蛋白血症 (WM)”，其使命是“致力于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。”

如需了解有关华氏巨球蛋白血症的更多信息和 IWMF 及其附属组织提供的服务与支持，请访问我们的网站 www.iwmf.com。

IWMF 依靠捐款来持续完成其使命，我们欢迎您支持。基金会业务办事处位于 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238。您可通过致电 941-927-4963、传真 941-927-4467 或发送电子邮件到 info@iwmf.com 联系办事处。



骨髓和 华氏巨球蛋白血症 (高级版) 说明资料

本文中提供的信息仅用于教育用途。其并不意味着可以替代专业医疗建议。患者若使用文中所提供的信息，应向拥有 WM 治疗经验的专业医疗专科医生进行完整咨询，并接受医疗照护。我们不鼓励患者在未告知自己专科医生的情况下，使用本文中包含的任何信息。

版权所有© 国际华氏巨球蛋白血症基金会

2022 年 6 月

本说明资料得到了 *AbbVie* 旗下公司 *Pharmacyclics* 和 *Janssen Biotech, Inc.* 的支持。

