

血清游离轻链检测分析

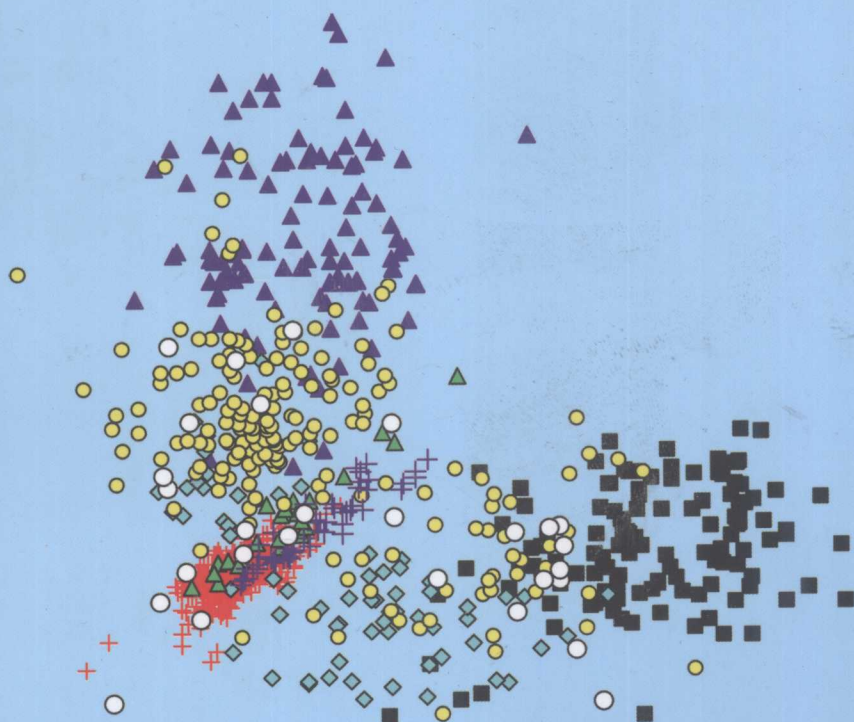
(第四版)

主译 王冠军 李 薇 崔久嵬 康丽花

Serum Free Light Chain Analysis

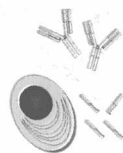
Fourth Edition

AR Bradwell



吉林大学出版社

血清游离轻链检测分析



(第四版)

主译 王冠军 李 薇 崔久嵬 康丽花

译者 (按姓氏笔画排序)

王冠军 王 旭 王金玲 王雅杰

田慧敏 孙京男 刘 敏 李 薇

李 丹 张灵丽 孟 莹 尚佩沛

杨胜楠 荆 蕾 崔久嵬 康丽花

柳晓雷 谭业辉

著者 AR Bradwell MB ChB, FRCP, FRCPath.

吉林大学出版社

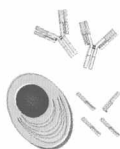
书 名 血清游离轻链检测分析
作 者 王冠军 译著

责任编辑、责任校对 魏丹丹
吉林大学出版社出版、发行
开本 787×1092 毫米 1/16
印张 18 字数 300 千字
ISBN 978 - 7 - 5601 - 3229 - 7

封面设计 李 薇
长春新华印刷有限公司印刷
2008 年 6 月第 1 版
2008 年 6 月第 1 次印刷
定价 80.00 元

版权所有 翻印必究
社址 长春市明德路 421 号 邮编 130021
网址 <http://www.jlup.com.cn>
E-mail jlup@mail.jlu.edu.cn

序



自 160 年前尿游离轻链首次发现以来,游离轻链逐渐成为多发性骨髓瘤的重要诊断标志物。在过去的几年,游离轻链研究经历了新的复兴,血清游离轻链检测在生理学、技术和临床应用方面的优势,及其在非分泌型多发性骨髓瘤、原发性淀粉样变性和意义未明的单克隆丙种球蛋白病诊断、监测和风险评估中的突破性进展,使其在浆细胞疾病诊断和监测上扮演着重要角色。

《血清游离轻链》编者 AR Bradwell 在游离轻链检测研究领域成就卓越,自 2003 年本书第一版出版以来,编者不断整合最新相关研究进展,对此书内容不断修补和完善,为游离轻链检测及临床应用提供重要参考。本书对游离轻链的发现和发展简史、相关基础知识、实验室检查和临床应用最新进展进行系统性阐述,其覆盖内容丰富、新颖,为读者掌握最新游离轻链研究进展前沿提供快捷方式,是一本难得的简明全面的参考书目。

王冠军、李薇教授为我国著名血液病学专家,基于血清游离轻链检测在单克隆免疫球蛋白检测方面应用的意义及其在国际上日益广泛应用的趋势,而我国尚未广泛开展的现状,与编者就相关问题进行多次交流和探讨,编者授予其翻译版权,就《血清游离轻链》最近一版(第四版)进行翻译出版,并又获编者授权对其正在撰写的第五版进行翻译出版。

本书的出版将有助于我国血液病工作者掌握血清游离轻链的进展和动向,并为血清游离轻链的临床应用提供参考指南,促进我国血液学与国际的交流和合作,相信此书的发行将推动血清游离轻链检测在我国临床上的广泛应用,以促进我国对浆细胞疾病的诊断监测水平的提高,使这种新兴的方法为更多浆细胞疾病患者带来益处。

中国医师协会血液科医师分会会长
中国病理生理学会实验血液学专业委员会副主任委员
北京大学人民医院血液病研究所所长

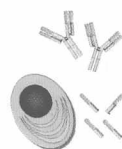
黄晓军

2008 年 6 月 10 日于北京

声 明

本书内容原为英文版本,本中文译本已获原创作者 AR Bradwell 教授的翻译授权。有鉴于原英文版作者不能对本中文译版进行审核,故作者本人对由翻译不准确所导致的任何直接或间接影响不承担责任。我们特别提醒读者在阅读和引用本书材料时,请事先对此免责声明认真阅读,如就本项声明未向原作者或中文译本作者提出异议,则视为接受本免责声明。

第四版序言



自从三年前本书第一版问世以来,关于血清 FLC 检测的研究如雨后春笋般地涌现并获得了速猛发展。本书也由最初如新生儿般,经由儿童期发展至成年期,不断充实、完善,并产生影响力。目前因发现的新观点、开辟的新视野日渐减少使本书修订速度日趋减慢。

最近在血清 FLC 检测研究上的一项重要进展是在 MGUS 中的应用。将其与 M 蛋白浓度及免疫球蛋白类型相结合,对 MGUS 患者进行危险度分层。从而明确许多患者属于良性病程,而对高危患者进行干预治疗,以延缓疾病进展。

血清 FLC 检测同时联合 SPE,可用于筛查有症状的单克隆丙种球蛋白病患者,相对于本周蛋白尿的检测更为敏感、简单及准确。许多医疗机构正采用以上方法提高了患者的诊疗准确性。新颁布的 MM 及 AL 型淀粉样变性的国际指南肯定了以上方法的作用。并确定了统一的疗效评价标准,先前被确诊为 NSMM 的患者现在也可以进入临床试验。

FLC 作为快速评价治疗反应标志物的作用尚未得到充分认识。但在一些医疗机构已经开始认为,治疗后血清 FLC 浓度未迅速下降应视为治疗失败,需据此调整药物剂量和方案,中止无效的化疗方案。

关于对血清 FLC 浓度和肾脏损害之间关系的认识是新近研究的重要进展。由于 FLC 的肾脏毒性而导致大量 MM 患者发生急慢性肾功能衰竭。通过 FLC 检测鉴别出高危人群有利于对患者进行早期治疗,从而可以阻止疾病的进展。另外,血清 FLC 能够迅速的被新研制的具有蛋白渗漏特性的透析膜所清除,这将对因 LCMM 和 AL 型淀粉样变性引起肾功能衰竭患者的治疗产生一定的影响。

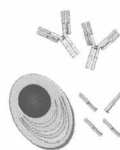
出版第四版书的目的在于为对此方面研究感兴趣者提供关于血清 FLC 检测的最新数据信息。随着 FLC 检测的扩展,应用血清取代尿液进行 FLC 检测的现代检测模式正在逐渐确立,其影响是重大和深远的,但是……

Change is not made without inconvenience, even from worse to better.

Samuel Johnson: 1755 in the preface to
'A dictionary of the English Language'.

AR Bradwell March 2006

第一版序言



假想这样的一个场景:在一个漆黑的免疫实验室中,一名教授,一名低年资医生,一名医学生和一名技师在观察 SPE 结果。他们在争论到底哪个 SPE 结果是正常的而哪个需要进行 IFE。

稍显急躁的白发苍苍的老教授再次复查凝胶结果。

低年资医生:“您看到 γ 区微小的区带了吗?”

教授命令技师:“递给我另外的眼镜。”

他仔细调节他的双焦距眼镜,在凝胶 γ 区划了一条线,猜测这就是区带的位置。当年轻时他能看得和其他人一样好,甚至更好。

“是的,我现在能清晰地看到这条带,”他强调说。

年轻的学生并不十分确定自己所见到的东西,她提出质疑,想和教授讨论一下。

“这好像有两条带,”她试探性地说,旁边的低年资医生用胳膊碰了她一下。

他正在积极争取升职。他敬仰这位老教授并试图给他留下良好的印象。而且,他已经清楚地看见血清 FLC 检测的结果:游离 κ 型 FLC 浓度 625mg/L,游离 λ 型 FLC 浓度 5mg/L,血清 FLC κ/λ 比值 125:1。

“也许我们可以检测血清 FLC。”他小心地提议。

“我不想用这些新发明的方法,尿液检测非常好。对 Henry Bence Jones 有用的方法对我足够了。”教授回答道。

发展并评价重要的新的临床检测方法的机会非常罕见。在过去的五年里,我们逐步认识到免疫球蛋白 FLC 的血清检测方法具有技术可行性及临床重要性。来自于 Birmingham 的最初结果能够检测到至今其他血清检测手段不能发现存在异常的 LCMM、NSMM 和 AL 型淀粉样变性患者的血清 FLC。这些结果被来自于伦敦及各地的其它研究所证实。

血清 FLC 检测可以用来诊断并监测 95% 以上的各种类型的多发性骨髓瘤及 AL 型淀粉样变性患者。另外,相对于尿液检测,血清检测是监测疾病变化的更准确的指标。血清 FLC 免疫检测的方便性、敏感性以及准确性使其可以代替尿液检测。将来的研究应该着重对现行的多发性骨髓瘤诊治指南重新评价,然而仍有很多问题有待于解决,例如:

血清 FLC 的检测对于早期化疗效果的评价是否有效?

血清 FLC 是否是复发的早期指标?

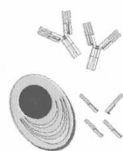
检测微小残留病变的敏感度?

对于 MGUS,血清 FLC 是否可以评价预后?

现有的实验结果仍需要其他实验室进一步验证。在血清 FLC 的临床意义被完全揭示以前,似乎有一个很好的回顾其历史、分析其临床意义并用以激励进一步深入探讨的时机。

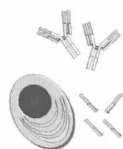
AR Bradwell. Serum Free Light Chain Assays. 2003 年 1 月

献辞



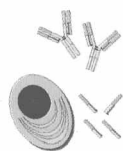
仅以此书献给我的妻子 Barbara 以及我的孩子们, Edward, Annie 和 Susie。是他们给我足够的时间与写作的灵感,才使得这本书迅速问世。感谢他们无私的爱与耐心。

致谢



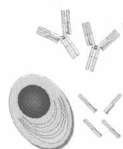
许多人士参加了本书中实验研究,在此表示感谢。包括:Graham Mead, Hugh Carr - Smith, Paul Showell, Steven Reid, Richard Hampton and Laura Smith, The Binding Site Ltd; Mark Drayson, University of Birmingham, UK; Jerry Katzmman, Robert Kyle, Roshini Abraham, Vincent Rajkumar and Raynell Clark, The Mayo Clinic, USA; David Keren, University of Michigan Medical School, USA; Philip Hawkins and Helen Lachmann, UK Amyloidosis Centre, Royal Free Hospital, London; Peter Hill and Julia Forsyth, Derby NHS Trust, UK; G Pratt, Heartlands Hospital, Birmingham; M Chappell and N Evans, University of Warwick; S Abdalla, St Mary's Hospital, London; Timothy Harvey and Gary Galvin, Walsall Manor Hospital, UK; Mohammad Nowroussian, Essen University, Germany. 另外,感谢无数的为实验研究提供标本的临床医生,感谢 Margaret Richards,他在本书的编撰发行的各种辅助性工作中做出了巨大的贡献,项目的开始阶段得到了工业商贸部基金的大力资助。(No. WMR/26799/SP)

缩写词



ABCM	阿霉素、白消安、环磷酰胺、美法仑
ASMM	无症状型多发性骨髓瘤
B - CLL	B 细胞慢性淋巴细胞白血病
CZE	毛细管区带电泳
CSF	脑脊液
C - VAMP	环磷酰胺和 VAMP
Dex	地塞米松
FcBr	Brambell Fc 受体
FLC	游离轻链(单数)
FLCs	游离轻链(复数)
HDM	大剂量美法仑
IFE	免疫固定电泳
IgG	免疫球蛋白 G
IIMM	分泌完整免疫球蛋白型多发性骨髓瘤
κ/λ	κ/λ 比值
LCDD	轻链沉积病
LCMM	轻链型多发性骨髓瘤
MGUS	意义未明的单克隆丙种球蛋白病
MM	多发性骨髓瘤
NR	正常范围
NSMM	非分泌型多发性骨髓瘤
NT - proBNP	B 型利钠肽氨基末端片段
PBSCT	外周血干细胞移植
PIgs	多克隆免疫球蛋白
SAP	血清淀粉样物质 P
sFLC	血清 FLC
sIFE	血清免疫固定电泳
SLE	系统性红斑狼疮
SPE	血清蛋白电泳
TSP	血清总蛋白
uFLC	尿 FLC

uIFE	尿免疫固定电泳
UPE	尿蛋白电泳
VAD	长春新碱、阿霉素、地塞米松
VED	长春新碱、表柔比星、地塞米松
VAMP	长春新碱、阿霉素、美法仑、甲基强的松龙



血清游离轻链检测的重要性

160 多年来,尿 Bence Jones 蛋白即尿游离轻链(Free light chain, FLC)的出现已经成为多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)诊断的一个重要的标志物。事实上,它是第一个关于癌症的实验,比其他的实验早了 1 个世纪。^[1]在过去的几年中,对于 FLC 的关注开始复兴,血清 κ 和 λ 型 FLC 检测技术的进步为其开拓了更新的应用前景,并且增强了血清 FLC 在临床应用方面的重要性^[2]。这就同糖尿病治疗的发展过程一样,当血糖的监测代替尿糖以后,糖尿病的治疗就有了突飞猛进的发展。

从生理学角度上来看,小分子量蛋白的血液检测优于尿液检测。血清 FLC 可以被肾小球以 2-6h 的血浆半衰期快速的清除,然后被肾单位的近端肾小管代谢。在正常的情况下,尿液中几乎没有蛋白。所以在肾脏的吸收机制受损之前,血清中的 FLC 浓度就已经增长了很多倍^[3]。这使得尿液的检测在监测血清 FLC 变化中具有不稳定性,而血清学的监测则为以前未能发现的疾病进展提供更准确的评价。

血清 FLC 的浓度取决于浆细胞及其前体细胞生成与肾脏清除之间的平衡。当多克隆免疫球蛋白增多和/或肾脏功能受损时,血清的 κ 和 λ 型 FLC 会同时增长 30-40 倍。因此, κ/λ 比值不变。与此相反,肿瘤性浆细胞会过量的产生一种单克隆免疫球蛋白轻链,而同时骨髓对于另一种轻链的生成产生抑制,因此 κ/λ 的比值会明显异常。对于 κ/λ 比值的准确检测增强了血清 FLC 免疫检测的实用性,并且对肿瘤细胞产生单克隆 FLC 的能力提供了数字化的指标^[4]。尿液中 κ/λ 比值不如血清中的可靠,因为非肿瘤细胞产生的轻链的量很低不能持续地通过肾单位。免疫球蛋白电泳只能应用于单克隆轻链峰值的定量,不能敏感的分辨非肿瘤细胞产生的 FLC 浓度。

早期对于血清 FLC 的临床检测是应用于尿本周蛋白阳性的 MM 患者。在两个试验中,抽取了 270 名具有临床症状患者的血清,在每个血清样本中都发现了高浓度的异常的血清 FLC^[5-6]。而且,在化疗过程中,尿蛋白检测已恢复正常时血清 FLC 仍然异常,表明血清 FLC 对残留病有更高的敏感性。在此项研究中,尿 FLC 检测完全可以被血清 FLC 检测代替。这对于年老体弱的患者更有帮助,因为 24h 尿液样本难于收集并且可靠性差^[7]。

MM 患者中有 3-4% 属于非分泌型,通过血清蛋白电泳(Serum protein electrophoresis, SPE)或尿蛋白电泳(Urine protein electrophoresis, UPE)不能发现单克隆免疫球蛋白。然而,在 Drayson 等开展的 28 名患者参与的研究中^[8]通过血清 FLC 检测,70% 患者血清

中可检测得到单克隆 FLC 增高。在 Katzmman 等的研究中^[9]发现 5 名非分泌型多发性骨髓瘤 (Nonsecretory multiple myeloma, NSMM) 患者都存在异常的 FLC 浓度。显而易见, 这种类型患者的肿瘤细胞可产生微量的单克隆免疫球蛋白。这种微量的蛋白在 SPE 中不能检测出来, 而且在肾脏清除的阈值之内, 尿中也无本周蛋白出现。更重要的是, 这种类型的患者可以通过血清 FLC 检测监测病情, 而不用反复进行骨髓活检或全身扫描。

大约 20% 的 MM 患者属于轻链型或者非分泌型, 其余的 80% 为分泌完整免疫球蛋白型多发性骨髓瘤 (Intact immunoglobulin multiple myeloma, IIMM)。IIMM 患者中, 在出现临床症状时约有 95% 患者血清 FLC 异常¹⁰。值得注意的是, 血清 FLC 浓度与完整的单克隆免疫球蛋白浓度并没有相关性 ($R = < 0.02$)。因此, 单克隆血清 FLC 可以作为疾病过程的独立标志物。这对于产生大量的 FLC 但少量完整单克隆免疫球蛋白的肿瘤具有潜在的临床应用价值。那些通过完整单克隆免疫球蛋白检测判断的表面的缓解, 也许仍存在在单克隆 FLC, 预示着有残留病变。同样的道理, 当患者病情复发时, FLC 浓度也是最升高的, FLC “逃逸” 发生在 2-5% 的经过中、高强度化疗后复发的患者中。

血清 FLC 的一个特点是, 与完整的单克隆免疫球蛋白相比, 它们具有潜在的肾脏毒性。在很多 IIMM 患者中, 血清 FLC 浓度 $> 1000\text{mg/L}$ (正常的 50-100 倍)。这是 IgD 型 MM 患者的特点, 在 10-15% IgA 和 IgG 型的患者中也存在这种现象。一些研究对单克隆 FLC 的肾前负荷正在进行评估, 初步的研究结果表明: 在这些患者的治疗中, 治疗的目的是使血清 FLC 浓度降至正常以避免肾脏损伤^[11]。

FLC 的另一个有趣的特点是它们在血液中的半衰期很短 ($\kappa 2-4\text{h}$, $\lambda 3-6\text{h}$)。这几乎比半衰期 21 天的 IgG 分子短 100-200 倍, 因此, 对于治疗反应的监测可谓是“实时的”。很显然, 疾病的骨髓状态与 FLC 浓度具有良好相关性而与 IgG 浓度具有较差的相关性^[12], 因此血清 FLC 浓度比单克隆 IgG 更能快速的评价化疗的作用。这种评价方法的影响是相当巨大的。例如, 对某种药物或某种药物组合耐药的患者通过此种评价可以及早的发现并且及时的选用其他方案替代。在 1 或 2 个周期化疗后或者干细胞移植之前, 血清 FLC 因其半衰期短可以清楚的分辨出部分和完全肿瘤的反应。21 天半衰期的 IgG 掩盖了完全的肿瘤治疗反应, 而 FLC 提供了更准确的评估^[13-14]。

血清 FLC 检测对于 AL 型淀粉样变性也有巨大的作用。轻链纤维沉积于各种组织和器官直接导致了疾病的发生。这些纤维源于缓慢增长的浆细胞克隆所产生的单克隆 FLC。因单克隆 FLC 浓度较低, SPE 检测往往敏感性不够, 不能检测出来。然而, 血清 FLC 评估可以定量检测出 90-95% 患者的循环中的轻链纤维前体^[15-16]。而且, 这种检测还可以评估患者对治疗的反应性和疾病的复发, 这些都与预后相关。近来 Dispenzieri 等指出: 血清 FLC 检测的开展对于我们评价低肿瘤负荷患者的血液学反应是一个重大的革新^[17]。

Katzmann 等提出了进一步的证据支持血清 FLC 在 AL 型淀粉样变性中的重要作用^[9]。一项应用血清 FLC 联合血清免疫固定电泳 (Immunofixation electrophoresis, IFE) 对 110 名患者进行诊断, 诊断出 109 名患者。单用血清 FLC 的诊断率为 91%, 而 IFE 的诊断率仅为 69%, 尿液的检测也未能检测出那个唯一的两种血液检测都阴性的患者。FLC 检测的高敏感性也可应用于轻链沉积病中^[4,9]。

新的英国及国际指南中已将 FLC 的检测纳入了 AL 型淀粉样变性和 MM 的诊治

中^[18-19]。与完整的单克隆免疫球蛋白一样血清 FLC κ/λ 比值下降至正常将成为治疗后完全血液学反应的标志而应用于浆细胞疾病。

FLC 的另一个正在发掘的作用是用来评价意义未明的单克隆丙种球蛋白病 (Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) 患者的病情进展的风险。MGUS 可以说是癌前病变, 患者进展为 MM 和 AL 型淀粉样变性或其他浆细胞恶性疾病的概率为每年 1%。Rajkumar 等^[20] 最近指出异常的 κ/λ 比值是病情进展的独立危险因素。尤其是 40% 的 IgG 型, M 蛋白 $< 15\text{g/L}$, 并且 κ/λ 比值正常的 MGUS 患者比 M 蛋白 $> 15\text{g/L}$, κ/λ 比值异常及非 IgG 型患者的进展风险低 21 倍。看起来低危患者可以对他们的疾病保持乐观并且在较长的时间内不需要监测。

血清 FLC 免疫检测的高敏感性表明它可以对浆细胞恶性疾病进行筛查。目前, 有症状患者采用血清和尿液的蛋白电泳来进行评估。因为尿液通常难以获得, 所以在当前的检查常规中加用血清 FLC 是符合逻辑的。在 Bakshi²¹ 等人的实验中, 对 1003 个连续的未知标本进行检测, 血清毛细管区带电泳 (Capillary zone electrophoresis, CZE) 只检测出 39 名单克隆蛋白阳性患者, 而血清 FLC 检测比前者多检测出 16 名患者。这 16 名患者中 B 细胞/浆细胞肿瘤患者占 9 名, 这其中包括 3 名轻链型多发性骨髓病 (Light Chain multiple myeloma, LCMM) 患者。这些初步的研究表明, SPE 联合血清 FLC 检测作为诊断单克隆丙种球蛋白病的敏感方法将广泛应用于临床。加用血清 IFE 可以作为适当的额外临床检测。Katzmann 等^[9] 的研究表明: 加用免疫固定电泳检测出 AL 型淀粉样变性的概率可以增加 9%, AL 型淀粉样变性是一种罕见病, 如果在血清 FLC 检测与血清或尿免疫固定电泳间选择, 血清 FLC 检测更加有用。

在脑脊液中检测 FLC 浓度的研究也已经开展。Fischer 等人^[22] 发现 κ 型 FLC 检测与单克隆带检测的意义相当, 他们得出结论, 脑脊液 κ 型游离 FLC 检测在发现和监测鞘内免疫球蛋白合成方面是一种非常有用的手段。

那么尿液 FLC 检测是否还有价值? 答案是肯定的。当血液和尿液都可以检测时, 如果两种不同的实验方法都得到了同样的结果, 那么我们在临床上就可以更加明确。样本偶尔也会被错误的检测, 贴错标签或者放错地方, 因此额外的证据对于诊断和调整治疗方案都很有用。而且尿液的变化与临床的关联性是值得探讨的, 极少数患者的血清 FLC 正常而在尿液中存在少量的单克隆免疫球蛋白。

总之, 血清 FLC 检测在发现和监测单克隆丙种球蛋白病中的作用越来越大, 这种新兴的方法将会为许多浆细胞恶性疾病的患者带来极大益处。

References

1. Jones HB. Papers on Chemical Pathology, Lecture III. Lancet 1847; II: 88-92.
2. Bradwell AR, Carr - Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, Drew R. Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001; 47: 673-680.
3. Bradwell AR. Serum Free Light Chain Analysis (4th Edition). Pub: The Binding Site Ltd., 2006; ISBN: 0704425297.
4. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. Serum Reference Intervals and Diagnostic Ranges for Free λ and Free κ Immunoglob-

- ulin Light Chains: Relative Sensitivity for Detection of Monoclonal Light Chains. *Clin Chem* 2002; 48: 1437 – 1444.
5. **Bradwell AR, Carr – Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT.** Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361: 489 – 491.
6. **Abraham RS, Clark RJ, Bryant SC, Lymp JF, Larson T, Kyle RA, Katzmann JA.** Correlation of serum immunoglobulin free light chain quantitation with urine Bence Jones protein in Light Chain Myeloma. *Clin Chem* 2002; 48: 655 – 657.
7. **Alyanakian MA, Abbas A, Delarue R, Arnulf B, Aucouturier P.** Free Immunoglobulin Light – chain Serum Levels in the Follow – up of Patients With Monoclonal Gammopathies: Correlation with 24 – hr Urinary Light – chain Excretion. *Am J Hematology* 2004; 75: 246 – 248.
8. **Drayson MT, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr – Smith HD, Bradwell AR.** Serum free light – chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97:2900 – 2902.
9. **Katzmann J, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA.** Diagnostic performance of Quantitative Kappa and Lambda Free Light Chain Assays in Clinical Practice. *Clin Chem* 2005; 51: 878 – 881.
10. **Mead GP, Carr – Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR.** Serum Free Light Chains for Monitoring Multiple Myeloma. *Br J Haem* 2004; 126: 348 – 354.
11. **Nowrousian MR, Brandhorst D, Sammet C, Kellert M, Daniels R, Schuett P, Poser M, Mueller S, Ebeling P, Welt A, Bradwell AR, Buttkereit U, Opalka B, Flasshove M, Moritz T, Seeber S.** Serum Free Light Chain Analysis and Urine Immunofixation Electrophoresis in Patients with Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (24): 8706 – 8714.
12. **Mead GP, Reid S, Augustson B, Drayson MT, Bradwell AR, Child JA.** Correlation of Serum Free Light Chains and Bone Marrow Plasma Cell Infiltration in Multiple Myeloma. *Blood* 2004; 104: 4865, p299b.
13. **Cavallo F, Rasmussen E, Zangari M, Tricot G, Fender B, Fox M, Burns M, Barlogie B.** Serum xx Free – Lite Chain (sFLC) Assay in Multiple Myeloma (MM): Clinical Correlates and Prognostic Implications in Newly Diagnosed MM Patients Treated with Total Therapy 2 or 3 (TT2/3). *Blood* 2005; 106 (11): 3490, p974a.
14. **Hassoun H, Reich L, Klimek VM, Dhodapkar M, Cohen A, Kewalramani T, Zimman R, Drake L, Riedel ER, Hedvat CV, Teruya – Feldstein J, Filippa DA, Fleisher M, Nimer SD, Comenzo RL.** Doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective well tolerated initial therapy for multiple myeloma. *Br J Haem* 2006; 132: 155 – 161.
15. **Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr – Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB, Hawkins PN.** Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in con-

centration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003; 122: 78 – 84.

16. **Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, Bradwell AR, Kyle RA, Gertz MA.** Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. *AmJ Clin Pathol* 2003; 119: 274 – 278.

17. **Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA.** Determining appropriate treatment options for patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2004; 104: 2992.

18. **Bird JM, Cavenagh J, Samson D, Mehta A, Hawkins P, Lachmann H.** Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125: 681 – 700.

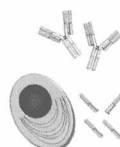
19. **Kumar S, Gertz MA, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Zeldenrust AR, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Fonseca R, Rajkumar SV.** Use of the Serum Free Light Chain Assay in Assessment of Response to Therapy in Multiple Myeloma: Validation of Recently Proposed Response Criteria in a Prospective Clinical Trial of Lenalidomide Plus Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood* 2005; 106 (11): 3479, p971a.

20. **Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ III, Bradwell AR, Clark RJ, Larson DR, Plevak MF, Dispenzieri A, Katzmann JA.** Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812 – 817.

21. **Bakshi NA, Guilbranson R, Garstka D, Bradwell AR, Keren DF.** Serum Free Light Chain (FLC) Measurement Can Aid Capillary Zone Electrophoresis (CZE) In Detecting Subtle FLC M – Proteins. *Am J Clin Path* 2005; 124: 214 – 218.

22. **Fischer C, Arneth B, Koehler J, Lotz J, Lackner K.** Kappa Free Light – chains in Cerebrospinal Fluid as Markers of Intrathecal Immunoglobulin Synthesis. *Clin Chem* 2004; 50: 1809 – 181

目录



2006 年第四版序言	VIII
2004 年第一版序言	IX
献词	XI
致谢	XI
缩写词	XII
总论 - 血清游离轻链检测的重要性	XIV

第一部分

免疫球蛋白 FLC 及其检测

1 引言	3
2 Dr Bence Jones 与 FLC 的历史	6
3 免疫球蛋白轻链的生物学	11
3.1 结构	11
3.2 合成	12
3.3 产生	13
3.4 清除和代谢	14
小结	17
4 FLC 的检测方法	19
4.1 FLC 的实验室检测	19
4.2 FLC 的免疫检测法的发展	21
A. 抗 FLC 血清的制备	21
B. 抗血清的特异性	21
C. 准确性及标准化	21
D. 检测的敏感性	23
E. 检测范围	24
F. 抗原过剩	24
G. 精密度	24
H. 线性关系	24
I. FLC 的多聚化	25
J. 稳定性	26