



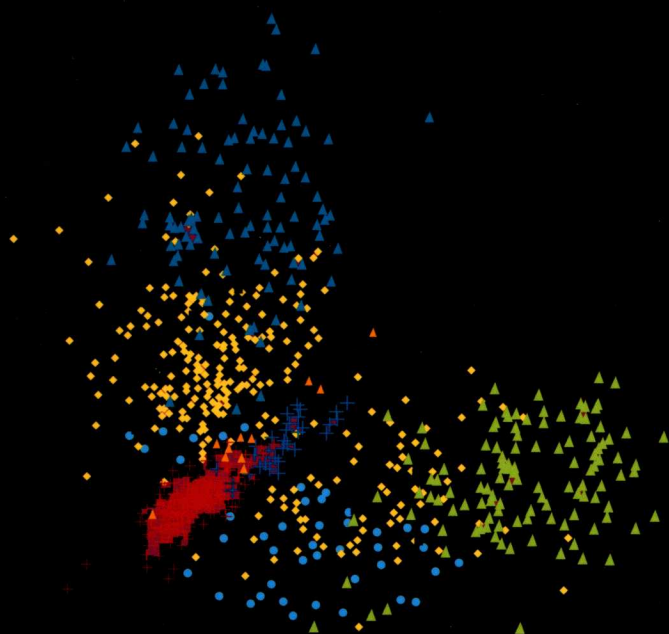
Serum Free Light Chain Analysis
(Sixth Edition)

血清游离轻链检测分析

(第6版)

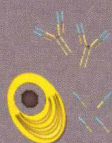
[英] A. R. 布拉德韦尔 著
李 薇 崔久嵬 康丽花 靳凤艳 等译

λ μ β δ α



κ α π ρ α

清华大学出版社



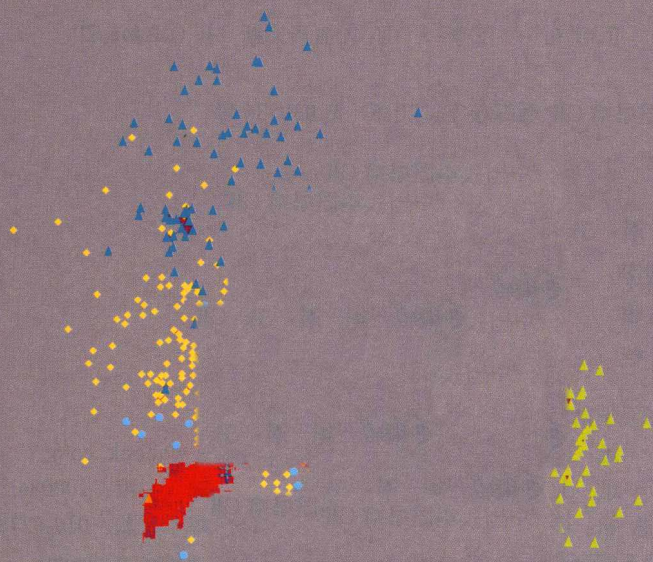
Serum Free Light Chain Analysis
(Sixth Edition)

血清游离轻链检测分析

(第6版)

[英] A. R. 布拉德韦尔 著
李 薇 崔久嵬 康丽花 靳凤艳 等译

λαμδα



Καππα

清华大学出版社

北 京

Serum Free Light Chain Analysis, sixth Edition by A.R. Bradwell

ISBN: 9780704427969

©A.R. Bradwell 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means—electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise—without the prior permission of the publisher.

北京市版权局著作权合同登记号 图字：01-2018-0454

版权所有，侵权必究。侵权举报电话：010-62782989 13701121933

图书在版编目 (CIP) 数据

血清游离轻链检测分析：第6版/（英）布拉德韦尔（Bradwell, A. R.）著；李薇等译．—北京：清华大学出版社，2018

书名原文：Serum Free Light Chain Analysis, 6e

ISBN 978-7-302-42954-8

I. ①血… II. ①布… ②李… III. ①血清诊断 IV. ①R446.62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 030536 号

责任编辑：李 君 王 华

封面设计：戴国印

责任校对：刘玉霞

责任印制：杨 艳

出版发行：清华大学出版社

网 址：<http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址：北京清华大学学研大厦A座 邮 编：100084

社 总 机：010-62770175 邮 购：010-62786544

投稿与读者服务：010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质量反馈：010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者：北京亿浓世纪彩色印刷有限公司

经 销：全国新华书店

开 本：185mm×260mm 印 张：18.25 字 数：419千字

版 次：2018年1月第1版 印 次：2018年1月第1次印刷

印 数：1~1000

定 价：238.00元

产品编号：047520-01

译者名单



李 薇	崔久崧	康丽花	靳凤艳
陈 晨	贾 琳	刘杉珊	刘 宇
孙京男	苏 龙	王 聪	王晓萌
徐英辉	赵杨祉		

第 6 版序言



自从 11 年前开展血清游离轻链检测以来，在理解其临床重要性方面取得了巨大的进展。目前，有 1000 多种出版物分析血清游离轻链的检测方法；有 6 个国际会议和第 6 版的《血清游离轻链检测分析》。我希望知识的更新能够有所减慢，这样能够广泛性地实现其在目前临床治疗中的应用。但看起来好像不是这样，因为确实有一定范围的新知识的应用。

首先，关于单克隆游离轻链（free light chain, FLC）确实有新的发现，最近的研究表明，FLC 意义未明的单克隆丙种球蛋白病（MGUS）是轻链多发性骨髓瘤的前期病变，这一发现为完善此疾病的癌前标志物的研究提供了依据，推测相似的发现将适用于其他的单克隆丙种球蛋白病。而且，在几个大型研究中，单克隆血清 FLC 的诊断重要性已被证明，并且联合血清蛋白电泳（SPE），已被充分应用于单克隆蛋白的研究中。除非在特殊条件下（例如，怀疑 AL 型淀粉样变性的诊断中），这种检测代替了血清和尿的免疫固定电泳（IFE），成了证明单克隆蛋白的最重要的方法。而且，在急性和慢性肾衰竭患者中，只要怀疑轻链疾病，就应用血清 FLC 检测代替尿液检测。随着这些研究成果应用到通过透析机治疗轻链管型的肾病患者中，具有轻链管型的急性肾衰竭患者已从中受益，通过透析和化疗快速清除这些毒性轻链后，肾的恢复率现已接近 80%。

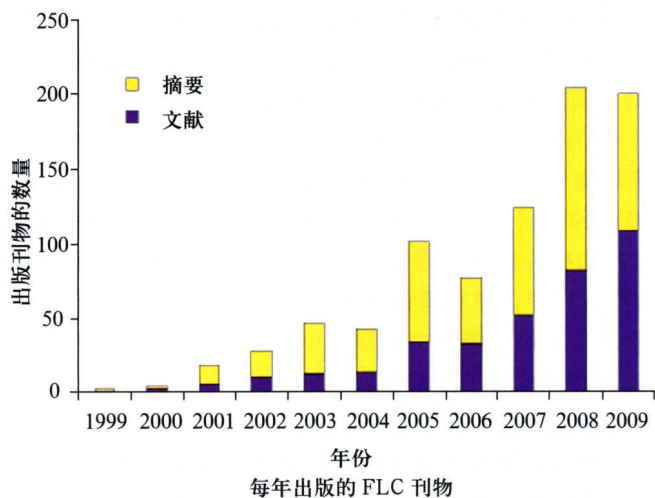
其次，关于多克隆 FLC 的确有新的发现。因为这些 FLC 分子都是由 B 细胞产生，随着炎症的进展，浓度增加，而且，这种增加在诊断上是敏感的。这种敏感已在系统性风湿性疾病、慢性肝病、HIV 感染、急性和慢性感染等疾病中得到验证，相关论文数量还不多。FLC 的增加来自于强烈的 B 细胞刺激，例如，口眼干燥综合征、HIV 和肝细胞病毒 C 的感染，预测了向恶性淋巴瘤的转变。而且，具有霍奇金淋巴瘤的患者有升高的多克隆 FLC，与疾病的预后呈正相关，其原因仍不清楚。当代谢受损时，血清多克隆 FLC 浓度增加。因此，血清 FLC 是肾小球滤过功能受损的敏感标志。早期的观察也提示多克隆 FLC 也是肝受损的敏感标志。受损的肝功能，尤其是正在进行的肝细胞炎症，往往引起与组织损伤相关的 FLC 的明显升高。即使在心血管疾病，虽然 C 反应蛋白检测对诊断有用，但是多克隆 FLC 往往有其他的临床敏感性。这些基本的观察提示，血清 FLC 检测在大多数的炎症条件下是有帮助的。

最后，应用单克隆完整的免疫球蛋白衡量方法，又称为重链检测。以前，IgG、IgA、IgM 检测包括通过 SPE 的单克隆衡量方法或者通过免疫组化检测总体的免疫球蛋白。这两种方法都没有考虑到抑制无关的免疫球蛋白，这些蛋白构成了血清 FLC 分析的临床值。重链检测现在已经能够在各种临床条件下完成，在多发性骨髓瘤中，对于像 IgA 疾病的患者，不仅诊断更准确，而且在监测临床变化，尤其是预后意义方面，较 IFE 更加敏感。后者的观察极大地联系到了相同表型的无关免疫球蛋白的抑制，在 MGUS 患者中也做了同样的观察。这些和其他的结果导致了许多的有趣问题。抑制的机制是什么？这能应用到其他的单克隆丙种球蛋白病中吗？在骨髓中有免疫球蛋白特异性克隆吗？在预后价值方面，重链检测应该与 IFE 一起使用吗？重链检测能够预测冒烟型骨髓瘤转变到多发性骨髓瘤吗？

因此，我本人和其他人在这些新的发展中并肩而行，现在是完成这本书第6版的时机了，许多专家帮助我完成了撰写，尤其是 Richard Hughes 教授的帮助。我作为主编，非常感谢那些在撰写过程中付出辛勤劳动的人们。

A.R. 布拉德韦尔，2010 年 8 月

附：



资料来源：Wikilite.com

第5版序言



血清游离轻链的临床应用逐渐被人所知，进展速度逐渐变缓。很多细节仍未明确，但是这幅广阔画卷已被展开。这是一个具有巨大影响的事件。

目前已经取得了引人瞩目的成就。应用血清游离轻链检测在 AC 型淀粉样变性和非分泌型多发性骨髓瘤的诊治上取得了革命性的进展。患者可以得到最合适的治疗，生存期得以延长。对于轻链型多发性骨髓瘤，用尿本周蛋白检测已经很过时了，较好的方法是应用血清游离轻链检测，对于那些伴有肾功能损伤者，血清游离轻链是关键所在。最近有证据显示，游离轻链的浓度在多发性骨髓瘤中是一个独立的预后因素，所以应该被列入多发性骨髓瘤的国际分期系统中。同样，血清游离轻链的检测在意义未明的单克隆丙种球蛋白血症中具有重要的意义。将其与 M 蛋白浓度和免疫球蛋白类型相结合，对其进行危险分层，从而明确许多患者属于良性病程，而对其他的高危患者，可用来监测疾病早期进展。

血清游离轻链检测联合血清蛋白电泳，可用于有症状的丙种球蛋白血症患者的筛选。其相对于尿本周蛋白检测更简单，且临床上更为方便。许多医生都采用以上方法，使本病的诊断及治疗有了较大改善。

需要特别注意血清 FLC 检测的两个新的应用。由于多发性骨髓瘤轻链的肾毒性，使大量的患者发生急性肾衰竭。通过血清 FLC 检测鉴别出高危人群，有利于对患者进行早期治疗，防止肾衰竭的发生。另外，血清游离轻链能迅速被具有蛋白渗漏特性的透析膜滤过。早期证据显示，多发性骨髓瘤患者“骨髓瘤肾”可以恢复肾功能，脱离透析。由于此病具有较高的发病率和早期死亡率，应用血清 FLC 检测，每年可使 5000 人获益。

出版本书第 5 版的目的，简单地说，作为参考资料，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，其影响是重大深远的，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。

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

Samuel Johnson (1755 年在前言中写到)

A.R. 布拉德韦尔 2008 年 3 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的试验研究，在此表示感谢。包括 Graham Mead、Hugh Carr-Smith、Paul Showell、Steven Reid、Richard Hampton、Laura Smith、Nicolas Fourrier 和 Jenny Harris (The Binding Site Ltd); Mark Drayson、Paul Cockwell 和 Colin Hutchison (University of Birmingham, UK); Jerry Katzmann、Robert Kyle、Roshini Abraham、Vincent Rajkumar 和 Raynell Clark (The Mayo Clinic, USA); David Keren (University of Michigan Medical School, USA); Philip Hawkins 和 Helen Lachmann (UK Amyloidosis Centre, Royal Free Hospital, London); Peter Hill 和 Julia Forsyth (Derby NHS Trust, UK); G Pratt (Heartlands Hospital, Birmingham); M Chappell 和 N Evans (University of Warwick); S Abdalla (St Mary's Hospital, London); Mohammad Nowrousian (Essen University, Germany)。另外，感谢无数为试验研究提供标本的临床医师，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；感谢 Michelle Surmacz 对这本书的包装设计；感谢 Josie Hobbs、Alex Legg、Lakhvir Assi 和 Roger Williams 对这本书的校对。对你们所有人表示衷心的感谢。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)。

Wikilite.com



2009 年 6 月，第 5 版的完整电子版已经在网上发布，被称作 Wikilite.com，它的版式与具有科研潜力、文献超链接、扩大的数据基础的 Wikipedia 相似。Wikilite.com 是可利用的只读性网站，但是作者可以增加新的数据，主编将确保内容和体系的一致性。在这种方式下，我的同事和我将与那些对血清游离轻链分析检测有兴趣的同道一起更新文献综述。



图表致谢

感谢允许本书采用图表的期刊文献

图 2.1A Albumen print by Maull c.1850s, reproduced with permission from The Royal Institution, London and The Bridgeman Art Library.

图 2.1B Charcoal and chalk on paper by Richmond 1865, reproduced with permission from The Royal Institution, London and The Bridgeman Art Library.

图 3.7、图 13.1 Acute renal failure: Myeloma kidney. Winearls CG. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology, Mosby: Page 238, figure 17.5 . Elsevier (2003).

图 3.8、图 13.2 Investigation of renal disease: Urinalysis. Fogazzi GB. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology, Mosby: Page 41, figure 4.3B . Elsevier (2003).

图 5.3 Solling K. Polymeric forms of free light chains in serum from normal individuals and from patients with renal diseases. Scand J Clin Lab Invest 1976;36:447-452.

图 7.1 Kumar S, Rajkumar VS, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improving survival in multiple myeloma: Impact of novel therapies. Blood 2007;110:3594a. . the American Society of Hematology.

图 10.6 Anderson CL, Chaudhury C, Kim J, Bronson CL, Wani MA, Mohanty S. Perspective—FcRn transports albumin: relevance to immunology and medicine. Trends Immunol 2006;27:343-348.

图 10.7 Alexanian R. Blood volume in monoclonal gammopathy. Blood 1977;49:301-317. the American Society of Hematology.

图 11.1、图 11.2 Ayliffe MJ, Davies FE, de Castro D, Morgan GJ. Demonstration of changes in plasma cell subsets in multiple myeloma. Haematologica 2007;92:1135-1138.

图 11.10 van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K, Pineda-Roman M, Anaissie E, Epstein J, et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. Blood 2007;110:827-832. the American Society of Hematology.

图 11.11 Dispenzieri A, Zhang L, Katzmann JA, Snyder M, Blood E, DeGoey R, et al. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. Blood 2008;111:4908-4915. the American Society of Hematology.

图 13.9 Cserti C, Haspel R, Stowell C, Dzik W. Light-chain removal by plasmapheresis in myeloma-associated renal failure. Transfusion 2007;47:511-514.

图 14.2~图 14.4 Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood 2008;111:785-789. the American Society of Hematology.

图 15.10~图 15.19 Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, Rajkumar SV, Abraham RS, Hayman SR, et al. Absolute

values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006;107:3378-3383. the American Society of Hematology.

图 15.15 Wechalekar AD, Goodman HJB, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457-464. the American Society of Hematology.

图 15.16 Tan T-S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, et al. Melphalan and dexamethasone is an effective therapy for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;110:3608a. the American Society of Hematology.

图 15.20 Mignot A, Bridoux F, Thierry A, Varnous S, Pujo M, Delcourt A, et al. Successful heart transplantation following melphalan plus dexamethasone therapy in systemic AL amyloidosis. *Haematologica* 2008;93:e32-35.

图 18.2~图 18.4 Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006;108:1979-1983. the American Society of Hematology.

图 18.6 Itzykson R, Le Garff-Tavernier M, Katsahian S, Diemert MC, Musset L, Leblond V. Serum-free light chain elevation is associated with a shorter time to treatment in Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2008;93:793-794.

图 19.2~图 19.4 Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-817. the American Society of Hematology.

图 19.6 Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, 3rd, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010;375:1721-1728.

图 21.4、图 21.6 Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J, Sordet C, Jahn I, Busson M, et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:23-27.

图 21.10、图 21.11 Terrier B, Sene D, Saadoun D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Delluc A, et al. Serum-free light chain assessment in hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:89-93.

图 21.12 Thio M, Blokhuis BR, Nijkamp FP, Redegeld FA. Free immunoglobulin light chains: a novel target in the therapy of inflammatory diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:170-174.

图 24.7 Sinclair D, Wainwright L. How lab staff and the estimation of free light chains can combine to aid the diagnosis of light chain disease. *Clin Lab* 2007;53:267-271.



缩写词

ABCM	多柔比星、白消安、环磷酰胺、美法仑	LCMM	轻链型多发性骨髓瘤
ACD	枸橼酸葡萄糖	LPL	淋巴细胞浆细胞性淋巴瘤
ASMM	无症状型（冒烟型）多发性骨髓瘤	LM	淋巴瘤性脑膜炎
β_2 M	β_2 微球蛋白	MALT	黏膜相关淋巴组织淋巴瘤
B-CLL	B 细胞慢性淋巴细胞白血病	MDRD	肾病研究中的饮食调节
BJP	本周蛋白	MGUS	意义未明的单克隆丙种球蛋白病
BM	骨髓	M-IgS	单克隆完整的免疫球蛋白
BrdU	溴脱氧尿苷	M-protein	单克隆蛋白
CAP	美国病理学家学院	MRI	磁共振影像
CCP	循环的瓜氨酸肽	MIL	边缘区淋巴瘤
CKD	慢性肾病	MM	多发性骨髓瘤
CR	完全反应	NR	正常范围
C _r Cl	肌酐清除率	ND	无法确定
CZE	毛细管区带电泳	NPV	阴性预测值
CSF	脑脊液	NSMM	非分泌型多发性骨髓瘤
C-VAMP	环磷酰胺和 VAMP	NT-proBNP	B 型利钠肽氨基末端片段
Dex	地塞米松	PBSCT	外周血干细胞移植
DSS	疾病特异性存活	PEL	原发性渗出性淋巴瘤
ECLAM	欧洲统一的狼疮活性测量法	PET	正电子成像术
FcBr	Brambell Fc 受体	PIgs	多克隆免疫球蛋白
FLC	游离轻链（单数）	POEMS	单克隆浆细胞增殖性疾病综合征
FLCs	游离轻链（复数）	PPV	阳性预测值
HDM	大剂量美法仑	PR	部分反应
IFE	免疫固定电泳	QA	质量保证
IgG	免疫球蛋白 G	RBCs	红细胞
IIMM	完整免疫球蛋白型多发性骨髓瘤	ROC	受试者工作特征
κ/λ	κ/λ 值	SAP	血清淀粉样蛋白
LCDD	轻链沉积病	SCR	严格意义的完全缓解
		SD	稳定性疾病
		SDS-AGE	十二烷基硫酸钠琼脂糖凝胶电泳
		SDS-PAGE	十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳

sFLC	血清游离轻链	uIFE	尿免疫固定电泳
sIFE	血清免疫固定电泳	UPE	尿蛋白电泳
SLE	系统性红斑狼疮	VAD	长春新碱、多柔比星、地塞米松
SPE	血清蛋白电泳	VED	长春新碱、表柔比星、地塞米松
TSP	血清总蛋白	VAMP	长春新碱、多柔比星、美法仑、 甲泼尼龙
TRITC	异硫氰酸四甲基若丹明	WM	华氏巨球蛋白血症
uFLC	尿游离轻链		



导 言

血清游离轻链检测的重要性

150 多年来,尿本周蛋白(免疫球蛋白游离轻链)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试验,比其他的试验早了一个世纪(Jones^[1])。在过去的几年中,对于游离轻链的关注开始增多,血清游离 κ 和 λ 轻链检测技术的进步为其开拓了更新的应用前景,并且增强了血清游离轻链在临床应用方面的重要性(Bradwell^[3])。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,小分子质量蛋白质的血液检测优于尿液检测。血清游离轻链可以被肾小球以 2~6 小时的血浆半衰期快速地清除,然后被肾单位的远端肾小管代谢。在正常的情况下,尿液中几乎没有蛋白质。在肾的吸收机制受损之前,血清中的游离轻链浓度就已经增长了很多倍(第 3 章)。这使得尿液的分析在监测血清游离轻链(free light chain, 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清除之间的平衡。当多克隆免疫球蛋白增多和(或)肾功能受损时,血清的游离 κ 和 λ 轻链都会增长 30~40 倍。但是, κ/λ 值是没有变的。与此相反,肿瘤性浆细胞会过量地产生一种单克隆免疫球蛋白轻链,而同时骨髓对另一种轻链的生成产生抑制,因此, κ/λ 值会明显异常。对于 κ/λ 值的准确检测增强了血清 FLC 免疫分析的实用性,并且对肿瘤细胞产生单克隆游离轻链的能力提供了数字化的指标(Katzmann^[6])。尿液中 κ/λ 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,不能敏感地分辨非肿瘤细胞产生的游离轻链浓度。

早期对于血清 FLC 的临床检测是应用于尿本周蛋白阳性的多发性骨髓瘤患者。在两个试验中,抽取了 252 例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(Bradwell^[1], Abraham^[3])。而且,在化疗过程中,尿蛋白已恢复时正常血清 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。这对年老体弱的患者更有帮助,因为 24 小时尿液样本难以收集并且可靠性差(Alyanakian)。

多发性骨髓瘤患者中有 3%~4% 属于不分泌型(第 9 章),即通过血清或尿蛋白电泳不能发现单克隆免疫球蛋白。然而,在 Drayson 等开展的研究中(28 例患者参与),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 Katzmann 等的研究中,发现 5 例不分泌型多发性骨髓瘤患者 FLC 浓度异常。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。这种微量的蛋白在血浆蛋白电泳中不能检测出来,而且在肾清除的阈值之内,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% 的多发性骨髓瘤患者属于轻链型或者不分泌型, 其余的 80% 为产生完整单克隆免疫球蛋白的多发性骨髓瘤。这种类型患者中, 在出现临床症状时约有 96% 患者血清 FLC 异常 (Mead^[1]) (第 10 章)。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 ($R \leq 0.02$)。因此, 单克隆血清 FLC 可以作为疾病过程的独立标志物, 并且对评价预后有帮助 (Snozek^[2])。这对于产生大量的 FLC 和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, 也许仍存在单克隆 FLC, 预示着残留病变。同样的道理, 当患者病情复发时, FLC 浓度也是最先升高的, 游离轻链“逃逸”发生在 2%~5% 的中、高强度化疗后复发的患者中 (Kühnemund^[2]) (第 12 章)。

血清游离轻链的另一个特点是, 与完整的单克隆免疫球蛋白相比, 它们具有潜在的肾毒性 (第 13 章)。在很多分泌完整免疫球蛋白的患者中, 血清 FLC 浓度 $>1000\text{mg/L}$ (正常值的 50~100 倍)。这是 IgD 型多发性骨髓瘤患者的特点, 但在 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, 治疗的目的应该是使血清 FLC 浓度降至正常以避免肾损伤 (Hutchison^[2])。

FLC 的另一个有趣的特点是它们在血液中的半衰期很短 (κ 2~4 小时, λ 3~6 小时) (第 12 章)。这几乎为半衰期 21 天的 IgG 分子的 1/100~1/200, 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 浓度相关性良好, 但与 IgG 浓度相关性较差 (Mead^[1]), 因此, 血清 FLC 浓度比单克隆 IgG 更能快速地评价化疗的作用。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发现并且及时选用其他方案替代。在 1 或 2 个化疗周期后或者干细胞移植之前 (Hassoun^[3]), 血清 FLC 因其半衰期短可以清楚地分辨出部分和完全肿瘤的反应。21 天半衰期的 IgG 掩盖了完全的反应, 而 FLC 提供了更准确的评估 (Pratt^[2]、VanRhee、Orlowski)。

血清 FLC 对于原发性淀粉样变性也有巨大的作用 (第 15 章)。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 较低, 血浆蛋白电泳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 88%~98% 患者的循环中的轻链纤维前体 (Lachmann、Abraham^[4])。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。

Katzmann 等提出了进一步的证据支持血清 FLC 在原发性淀粉样变性中的重要作用。血清 FLC 与血浆免疫固定电泳联合应用于 110 例患者的诊断, 结果诊断出 109 例。单用血清 FLC 的诊断率为 91%, 而免疫固定电泳的诊断率仅为 69%, 尿液的分析也不能检测出两种血液检测结果都为阴性的那个唯一的患者。FLC 检测的高敏感性也可应用于轻链沉积病中 (Katzmann^[3, 6])。

新的英国及国际指南中将 FLC 的检测纳入了原发性淀粉样变性和多发性骨髓瘤的诊治中 (Bird、Durie、Gertz^[1]) (第 25 章)。 κ/λ 值与完整的单克隆免疫球蛋白一样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这些及其他浆细胞疾病。

FLC 的另一个作用是用来评价 MGUS 患者的病情进展的风险 (第 19 章)。MGUS 可以说是癌前病变, 患者进展为多发性骨髓瘤和原发性淀粉样变性或其他浆细胞恶性疾病的概率为每年 1%。Rajkumar 等最近指出, 异常的血清 FLC κ/λ 值是病情进展的独立危险因素 (Rajkumar^[5])。尤其是 40% 的 IgG 型, M 蛋白 $<15\text{g/L}$, 并且 κ/λ 值正常的 MGUS 患者比 M 蛋白 $>15\text{g/L}$, κ/λ 值异常及非 IgG 型患者的进展风险低, 风险仅为其 1/21。

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选。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（第 24 章）。在 Bakshi 等人的试验中，对 1003 个连续的未知标本进行分析，血清毛细管区带电泳只检测出 39 例单克隆蛋白阳性患者，而血清 FLC 检测比前者多检测出 16 例患者。在这 16 例患者中，B 细胞 / 浆细胞肿瘤患者占 9 例，包括 2 例轻链骨髓瘤和 1 例不分泌型骨髓瘤患者。Katzmann 等人证明了血清检测的敏感性，在 428 例尿单克隆免疫球蛋白阳性的患者中，这些患者除 1 例外（这 1 例患者仅仅是尿检测阳性，却没有其他的临床表现），都被证明为血清学阳性（Katzmann^[4]），而且，其他的研究也得到了类似的结果（Hill、Abadie^[2]、Katzmann^[8]）。

最近，国际骨髓瘤工作组推荐联合使用血清电泳、血清免疫固定和 FLC 检测 3 种方法来诊断临床上的多发性骨髓瘤患者，并将此作为临床诊断的敏感方法（Dispenzieri^[7]）。对于临床上怀疑淀粉样变性的疾病，推荐加用尿液免疫固定方法（Dispenzieri^[7]）。目前，对于评估单克隆丙种球蛋白病，血清 FLC 检测已经广泛应用于临床。然而，还未明确血清检测是否可以代替尿液检测。

在脑脊液中检测 FLC 浓度的研究也已经开展（第 22 章）。Fischer 等人发现 κ 轻链检测与寡克隆带检测的意义相当，他们得出结论，脑脊液游离 κ 轻链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效的手段。

总之，血清 FLC 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重大益处（Rajkumar^[6]、Jagannath、Mayo、Pratt^[3]、Siegel^[1]）。



目 录

导言 血清游离轻链检测的重要性	XXI
-----------------	-----

第 1 部分

免疫球蛋白游离轻链及其检测	1
---------------	---

第 1 章 简介	1
第 2 章 Dr Bence Jones 和 FLC 的历史	5
第 3 章 免疫球蛋白 FLC 的生物学特性	8
3.1 结构	8
3.2 合成	9
3.3 产生	10
3.4 清除和代谢	10
第 4 章 FLC 的检测方法	15
4.1 引言	15
4.2 FLC 的免疫检测	16
4.3 应用不同仪器进行检测的比较	24
4.4 不同血清 FLC 免疫检测方法之间的比较	25
4.5 抗 FLC 血清及试剂盒的质量控制	25
4.6 增加抗血清的制备	27
第 5 章 FLC 正常范围及参考区间	28
5.1 血清 FLC 正常范围	28
5.2 儿童的正常值范围	31
5.3 正常范围 / 参考区间的变异——医用范围	32
5.4 参考值	32
5.5 血清 FLC 的检测在疾病诊断过程中的应用	33
5.6 尿 FLC 的正常范围	33
第 6 章 FLC 临床检测的比较	36
6.1 引言	36
6.2 血清蛋白电泳和尿蛋白电泳 (SPE 和 UPE)	37
6.3 免疫固定结合电泳 (IFE)	38

6.4 毛细管区带电泳 (CZE)	39
6.5 总 κ 型和 λ 型轻链免疫检测	40
6.6 尿 FLC 检测	41
6.7 血清与尿 FLC 检测结果的不一致性	43
结论	45

第2部分

游离轻链及单克隆丙种球蛋白病	46
----------------------	----

第2部分 (A)

多发性骨髓瘤	48
--------------	----

第7章 多发性骨髓瘤的简介	48
---------------------	----

第8章 轻链型多发性骨髓瘤 (LCMM)	50
----------------------------	----

8.1 应用血清 FLC 对 LCMM 患者进行诊断	50
----------------------------------	----

8.2 应用血清 FLC 对 LCMM 患者进行监测	53
----------------------------------	----

临床病例 1	55
--------------	----

临床病例 2	55
--------------	----

第9章 非分泌型多发性骨髓瘤 (NSMM)	57
-----------------------------	----

9.1 引言	57
--------------	----

9.2 NSMM 的诊断	57
--------------------	----

9.3 NSMM 的监测	60
--------------------	----

临床病例 3	61
--------------	----

临床病例 4	62
--------------	----

第10章 完整免疫球蛋白型多发性骨髓瘤 (IIMM) ——	
-------------------------------	--

血清 FLC 和 Ig 检测的推断性思考	64
----------------------------	----

10.1 引言	64
---------------	----

10.2 血清 FLC 的半衰期	65
------------------------	----

10.3 IgG、IgA、IgM 的半衰期及由 FcRn 受体介导的再循环	65
---	----

10.4 肿瘤细胞的杀伤速率和免疫球蛋白的半衰期	66
--------------------------------	----

10.5 单克隆 γ 球蛋白病中血容量的变化	68
-------------------------------------	----

10.6 治疗过程中血清 FLC 及免疫球蛋白的变化	69
----------------------------------	----