

文章编号 1006-8147(2017)05-0458-02

论 著

天津某三甲医院 30 例多发性骨髓瘤首发表现及误诊原因分析

武大伟,魏殿军

(天津医科大学第二医院检验科,天津 300211)

摘要 目的:了解多发性骨髓瘤(MM)的首发症状,做到及时进行确诊,减少误诊率。方法:回顾性分析 30 例患者首发症状,首诊科室及误诊原因。结果:30 例 MM 中首诊表现为骨痛的占 36.67%,贫血、出血占 23.37%,肾损害占 16.67%,感染占 10.00%,乏力食欲不振占 6.67%,晕厥占 6.67%;在首诊科室中以骨科最多,其次为血液科、肾内科、感染科、消化内科、心血管科等。在 30 例 MM 中共有 27 例误诊,误诊率达到 90.00%,仅有 3 例首诊血液科确诊为 MM。结论:MM 的临床症状涉及多种器官系统,特异性差,首诊时容易被各专科医生忽视导致误诊,因此及时做相关检查,尽早确诊十分必要。

关键词 多发性骨髓瘤;首发症状;首诊科室;误诊

中图分类号 R733.3

文献标志码 A

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病。骨髓中克隆性浆细胞异常增生,并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M 蛋白),使得正常免疫球蛋白受到抑制以及广泛浸润,导致相关器官或组织损伤。MM 临床表现多种多样,常有骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等多系统表现,故特异性差,在临床工作中容易发生误诊。在我国 MM 发病率约为 1/10 万,发病年龄大多在 50~60 岁之间,40 岁以下者较少见,男女之比为 3:2^[1]。为了提高早期诊断率和减少误诊率,现将 2005-2015 年天津医科大学第二医院 30 例 MM 住院病人病例记录的首发症状及误诊因素进行总结性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本次收集 MM 病例 30 例,其中男性 23 例,女性 7 例,发病年龄 30~89 岁。本组 30 例经过血液科会诊及实验室各项检查,如骨髓细胞学检查,骨髓病理活检,血清蛋白电泳,免疫固定电泳,X 线片等相关检查,符合 2015 版《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[2]中 MM 的诊断标准。

1.2 方法 收集 30 例 MM 患者住院病例记录,回顾性总结病人的首发症状、首诊科室、疾病特点及误诊情况。

2 结果

2.1 首发表现 以骨痛为首诊症状的患者有 11 例,占 36.67%;首诊症状为贫血出血的患者有 7 例,占 23.37%;首发表现为肾损害的有 5 例,占 16.67%;首发表现为感染、乏力食欲不振及晕厥的分别有 3 例、

2 例、2 例,分别占 10.00%、6.67%、6.67%。

2.2 首诊科室及误诊率 在本组收集的病例中,首诊科室以骨科最多,其中误诊为腰椎间盘突出 5 例,胸腰椎压缩性骨折 2 例,类风湿关节炎 2 例,骨质疏松 2 例;其次为血液科,误诊为贫血 3 例,出血 1 例;再者是肾内科,误诊为肾小球肾炎 2 例,慢性肾功能不全 2 例,肾病综合征 1 例;其余为消化内科,心血管科,呼吸科,误诊为消化性溃疡 2 例,冠心病 2 例,肺部感染 3 例;余 3 例因病人有骨痛和血象异常的表现,初步诊断为 MM。

3 讨论

3.1 病因及发病特点 MM 的病因至今尚不明确,遗传、环境因素、化学物质、病毒感染、慢性炎症及抗原刺激等都可能与其发病有关^[1]。该病好发于中老年人,此次收集的 30 例病例中平均年龄为 56.5 岁,男女比例为 3:2。由于 MM 为恶性克隆性疾病,其无限增生、浸润及分泌大量的单克隆免疫球蛋白,导致各脏器均能受累,且程度不一,故使得本病的临床表现多种多样,缺乏特异性,早期诊断艰难,误诊率升高。在本组 30 例 MM 中,仅有 3 例首诊科室为血液科并予确诊,有 27 例误诊,误诊率达到 90.00%。

3.2 首诊表现分析 骨痛:本组中 36.67%的患者以骨痛为首诊症状。进行性骨质破坏是 MM 的临床特点之一,据统计大约 85%左右的 MM 患者有不同程度的骨质破坏,产生骨痛^[3]。其机制主要是骨髓瘤细胞在骨髓中增生,刺激成骨细胞过度表达 IL-6,继而激活破骨细胞,破骨细胞是一类高度分化的对骨质具有再吸收作用的细胞,导致溶骨性破坏及骨质疏松等,在全身骨骼中以腰骶部最多见,

其次为胸背部,肋骨和下肢骨骼,且当活动程度较大或摔伤扭伤时极易发生骨折。因而由MM导致的骨痛极易与其他病因造成的疼痛混淆,从而导致误诊。贫血出血:本组23.37%患者以此为首发症状。引起贫血的机制有许多,主要有骨髓瘤细胞增殖抑制了正常造血功能,从而出现不同程度的贫血;肾功能的损伤引起不同程度的贫血;治疗相关的骨髓抑制等。引起出血的机制主要有3点:(1)由于正常造血受抑制,使得血小板减少。(2)M蛋白与纤维蛋白单体结合,影响纤维蛋白多聚化,造成凝血障碍。(3)高免疫球蛋白血症和淀粉样变性损伤血管壁。肾损害:本组中有16.67%的患者以肾损害为首发症状,表现为蛋白尿,管型尿及急慢性肾衰竭。急性肾衰竭主要是因脱水、感染及静脉肾盂造影等导致的。而慢性肾衰竭的原因主要有以下几方面:本周蛋白被近曲小管吸收后沉积在上皮细胞胞质内,使肾小管细胞变性,功能受损;高钙血症引起多尿及少尿;尿酸过多,沉积在肾小管,导致尿酸性肾病。感染:本组中10.00%患者首发症状为感染。感染大多是因为正常多克隆免疫球蛋白和中性粒细胞减少,机体免疫力下降,引起各种感染,其中以肺部感染及尿路感染较为多见。

3.3 首诊科室分析 MM的首诊表现多种多样,缺乏特异性,使得患者就诊时临床医生难以及时确诊,导致误诊,甚至患者有可能错过了最佳治疗时间。本组30例病例记录显示,仅23.37%的患者直接到血液科进行就诊,其他患者分别被收入骨科、肾内科、感染科、消化内科、呼吸内科等,其中以骨科最多。

3.4 误诊原因分析 MM瘤细胞增殖比例低,起病隐匿,早期症状不典型,临床表现复杂多样,极易误诊误治并承受不必要的药物治疗和手术,国内报道误诊率可达54%~69%^[4-5]。导致MM误诊的原因有:(1)我国MM发病率约为1/10万,约占所有血液系统肿瘤的10%^[6],所以临床医生一般不会将其作为首诊考虑。(2)当患者未能及时到血液科就诊时,由于其他科室医生只专研于本科室的临床疾病诊断,对MM的了解微乎其微,缺乏经验,没有警惕性,思维较局限,忽略其他检查结果的异常(如红细胞沉降率加快,轻度贫血等)或未做全面的检查(如骨髓穿刺,血清免疫球蛋白电泳等),对结果分析不正确,未能详细询问病史等,都会发生误诊。(3)多发性骨髓瘤起病缓慢,隐匿性较强,侵犯较多器官和系统,症状多样,程度不同,且不同个体变异早晚不同,导致无法进行确诊。(4)MM临床症状特异性差,易与多种疾病(如骨关节病、肾脏疾病、其他血液

病,感染等)混淆。(5)MM多发于老年人,极易与中老年发病率较高的疾病(如骨质疏松、腰椎间盘突出等)的症状混淆,且MM患者常有典型的骨骼X线异常表现(在本组中仅有1例有典型的骨骼异常表现),但在疾病早期影像学上不易发现典型的骨质破坏,仅表现为胸背部及腰背部疼痛,如果骨科医生不注意鉴别,很容易误诊。建议可做PET/CT检查,可较X线检查提前3~6个月发现骨病变。(6)在本组30例病例中,有23例在首次骨髓穿刺出现空抽或取材不良,导致骨髓涂片镜检的结果不准确,使得临床医生误诊。由于在MM早期时骨髓瘤细胞在骨髓内呈弥漫性分布,或灶性、斑片状分布,骨髓穿刺不易获得瘤细胞,而且大量分泌的M蛋白增加了粘附力,使得细胞越幼稚,粘附力越强,容易出现空抽^[7]。所以在临床进行骨髓穿刺时,1次的结果有时不能作为诊断是否为MM的依据,需要多部位穿刺才能诊断。

3.5 提高早期诊断效率,减少误诊的建议 骨科医生应该加强有关MM的了解,注意与骨质疏松、腰椎间盘突出等常见骨科疾病鉴别,另外肾内科、感染科及消化内科等科室医生也应该加以注意,保证患者能早诊断早治疗,减少并发症,提高生活质量。因此上述专科医生在中老年患者就诊时,应该警惕以下情况:(1)原因不明的进行性骨痛,全身广泛的骨质疏松,轻度外伤后的骨折,尤其是伴有高钙血症。(2)原因不明的贫血,服用补血药物后不见好转并且贫血程度与初诊疾病程度不相符。(3)原因不明的水肿、蛋白尿、肾损害,尤其是伴有高球蛋白血症。(4)反复发生的肺部、泌尿系统等的感染,不易康复。(5)原因不明的四肢乏力,红细胞沉降率加快且外周血涂片呈缗钱样排列,出现心脏疾病等。对于存在上述可疑症状时需要及时进行免疫球蛋白定量检测、血清蛋白电泳、免疫固定电泳、骨髓穿刺细胞学检查及病理性活检、骨骼X线片等检查,必要时行MRI、放射性核素扫描(ECT)或正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查^[8-9],尽早确诊,给予合适的治疗,提高患者的生存率和生活质量。

参考文献:

- [1] 葛均波,徐永健,梅长林,等.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:602-606
- [2] 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(2015年修订)[J].中华内科杂志,2015,54(12):1066
- [3] 李勇华,侯健.多发性骨髓瘤的发病机制[J].中国全科医学,2007,10(18):1492

3 讨论

基于前期药理学实验^[13]发现,SHF 皂苷部位的抗抑郁作用明显优于 SHF 黄酮部位,证明皂苷部位是 SHF 抗抑郁的有效部位。鉴于有效部位经过“去粗取精、去伪存真”的过程,杂质成分较少,有效成分含量较高,使其服用量减少的同时疗效更为突出。前期建立的皂苷指纹图谱仅着眼于整体定性鉴别,因此本文将含量测定方法深入到 SHF 抗抑郁皂苷部位,使质量控制方法更加科学和准确,为研制简单有效、质量可控的现代中药奠定了基础。

在试验前期工作中,对流动相及洗脱条件进行了大量的摸索和优化,通过对比 3 种流动相组合:乙腈-0.1%磷酸水、乙腈-水、甲醇-水的洗脱效果,结果表明,乙腈-0.1%磷酸水是洗脱效果相对较好的流动相,并比较了不同洗脱程序下的洗脱效果,最终确定本研究所采用的最优线性梯度洗脱程序,在选定条件下,图谱中各成分峰均能达到较好分离。

本研究建立的含量测定方法共包含 5 个指标成分,其中,以白芍指标成分居多,包括氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷;白桦酯酸在白芍、酸枣仁、合欢皮、柏子仁 4 味中药中均有体现;丁香树脂酚苷来自合欢皮。已有实验证明白桦酯酸具有良好抗抑郁功效^[14];芍药苷可使小鼠脑内的 NE、DA 和 5-HT 含量明显升高($P<0.05$)^[15-16];芍药内酯苷可明显降低嗅球切除导致抑郁大鼠的运动时间、速度和距离($P<0.05$)及大鼠血清中 CORT 和 ACTH 水平($P<0.05$)^[17-18]。

本文建立了同时测定 SHF 抗抑郁皂苷部位 5 个指标成分含量的 HPLC-DAD 测定方法。经方法学考证,本试验采用的测定方法灵敏、准确,能够达到一次进样同时测定氧化芍药苷等 5 个成分含量的目的,为进一步完善 SHF 抗抑郁皂苷部位质量控制方法、制定更加全面的质量标准提供了方法和依据。

参考文献:

[1] 和昱辰. 抑郁症临床研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(7):

832

- [2] 李金兵. 逍遥散抗抑郁有效部位最佳配伍筛选及谱效关系研究[D]. 太原: 山西大学, 2013
- [3] 洪兰, 魏慧军, 马彦, 等. 综合医院抑郁症的常见表现形式研究[J]. 国际中医中药杂志, 2010, 32(3): 259
- [4] 张颖, 陈宇霞, 黄世敬. 柴胡及柴胡类复方的抗抑郁研究现状[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 985
- [5] Juang H, Chen P, Chien K. Using antidepressants and the risk of stroke recurrence: report from a National representative cohort study[J]. BMC Neurol, 2015, 15(1): 86
- [6] 严华成. 促成年海马神经元再生的新抗抑郁中药筛选及其机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2010
- [7] 王睿, 王琪, 金明顺, 等. 中药复方抗抑郁研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016(3): 440
- [8] 高耀, 高丽, 高晓霞, 等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究[J]. 药学报, 2015, 50(12): 1589
- [9] 胡占嵩, 乔卫, 金桂红, 等. 均匀设计法优选酸枣仁合欢方抗抑郁作用的最佳配伍[J]. 中药材, 2010, 33(4): 603
- [10] 刘婧姝, 乔卫, 郝兰芳, 等. 酸枣仁合欢方中酸枣仁皂苷 A 的薄层色谱鉴别和含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 77
- [11] 董占玲, 周慧, 曹相兰, 等. 酸枣仁合欢方提取物中酸枣仁皂苷 A 和 B 含量的 HPLC-ELSD 法同时测定[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1796
- [12] 孟飞, 张庆伟, 李佩孚, 等. 酸枣仁合欢方提取物中(-)-丁香树脂酚-4-O- β -D-呋喃芹糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷含量的反相高效液相色谱法测定[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(9): 2065
- [13] 任利妍, 乔卫, 刘婧姝, 等. 酸枣仁合欢方抗抑郁有效部位的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(6): 602
- [14] 乔卫, 段宏泉, 孙燕, 等. 白桦脂醇、白桦酯酸的新用途[P]. CN: 201410092538, 2014-03-13
- [15] 崔广智, 金树梅. 芍药苷对利血平诱导抑郁模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 272
- [16] 崔广智, 金树梅. 芍药苷对强迫游泳小鼠脑内单胺递质的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(2): 83
- [17] 张建军, 王景霞, 李伟, 等. 芍药内酯苷抗抑郁作用的实验研究[J]. 中药与临床, 2011, 2(6): 35
- [18] 陈岚, 龚正华, 薛瑞, 等. 芍药内酯苷对嗅球切除抑郁模型大鼠行为学以及下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(3): 340

(2016-12-29 收稿)

(上接第 459 页)

- [4] 武永吉. 多发性骨髓瘤的诊断及鉴别诊断思维程序[J]. 中国实用内科杂志, 1995, 15(9): 516
- [5] 李守静, 李宏然, 赵相印. 多发性骨髓瘤诊断的探讨: 附 2547 例分析[J]. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(1): 43
- [6] 陈广华, 林凤茹. 多发性骨髓瘤的误诊因素分析[J]. 临床荟萃, 2015, 30(10): 1120
- [7] 林志美, 朱焕玲, 饶进, 等. 多发性骨髓瘤 127 例首发表现及首

诊科室分析[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(4): 25

- [8] Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(9): 1121
- [9] 姜波, 蒋志勇, 张海军. 多发性骨髓瘤的实验室特点及误诊分析[J]. 临床输血与检验, 2010, 12(3): 268

(2016-12-19 收稿)