

团体标准

T/CAGR 010—2023

多发性骨髓瘤实验室检查指南

Guidelines for laboratory examination of multiple myeloma

2023-09-28 发布

2023-09-28 实施

目 次

前 言	II
引 言	III
1. 范围	1
2. 规范性引用文件	1
3. 多发性骨髓瘤实验室检查的质量管理	1
3.1 建立实验全面质量管理体系	1
3.2 建立过程控制流程	1
4. 临床医生需向实验室提供患者的临床资料	2
5. 实验室检查	3
5.1 血液、尿液分析及其他常见指标	3
5.2 骨髓及浆膜腔积液涂片细胞形态学检查	5
5.3 骨髓活检	6
5.4 免疫分型	8
5.5 分子生物学	10
5.6 细胞遗传学检查	11
5.7 蛋白电泳	13
6. 影像学检查	16
7. 诊断标准和分期	18
8. 鉴别诊断	19
附录 A（资料性附录）多发性骨髓瘤实验室检查资料图	21
参考文献	24

前言

本文件按照GB/T1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本标准的某些内容可能涉及专利。本标准的发布机构不承担识别专利的责任。

本标准由中国老年保健医学研究会健康标准工作委员会提出。

本标准由中国老年保健医学研究会归口。

本标准起草单位：解放军总医院、中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）、中国医学科学院北京协和医院、首都医科大学附属北京朝阳医院、首都医科大学附属北京中医医院、海军军医大学第一附属医院、深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。

本标准主要起草人：蔡力力、卢学春、李莉、姚洪祥、王莉莉、李占琦、赵冠飞、王庚、周道银、罗晓亮、张晓梅、邓新立、丛玉隆。

引言

多发性骨髓瘤是克隆浆细胞异常增殖的恶性疾病，是血液系统常见恶性肿瘤，多发生于老年。多发性骨髓瘤起病隐匿，临床表现复杂，不典型病例多见且容易漏诊和误诊。实验室检查涉及血液学、体液学、生物化学、免疫学、分子生物学、组织学、影像学等多学科检测技术，方法学复杂、对检验人员技术要求高。因此，多发性骨髓瘤实验室检验的“全过程”需要各专业相互配合、相互连接、密切结合。随着检查方法的多样化和检测手段的提高，多发性骨髓瘤的实验室检查得以不断改进和完善，但因仪器、试剂、人员、方法学等因素的影响，会造成同一个实验室内及不同实验室之间的检查结果存在一定的偏差。

为指导医学实验室建立多发性骨髓瘤实验室检查的标准方法，本标准基于目前现有的多发性骨髓瘤相关指导文件和临床实践，针对多发性骨髓瘤临床表现、样本采集及处理、实验室检查、诊断标准和分期、以及鉴别诊断等方面提出指导意见，旨在提高多发性骨髓瘤诊断的精准性及可靠性。

多发性骨髓瘤实验室检查指南

1 范围

本标准规定了多发性骨髓瘤实验室检验的技术要求。

本标准适用于多发性骨髓瘤检验的医学实验室。

2 规范性引用文件

下列文件对于本指南的应用是必不可少的。其中，注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 22576.1-2018/ISO15189:2012 医学实验室 质量和能力的要求 第1部分：通用要求

2022年 中国多发性骨髓瘤诊治指南

2017年 EHA-ESMO 多发性骨髓瘤诊断、治疗和随访临床实践指南 (Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)

2023年 NCCN 多发性骨髓瘤临床实践指南 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma)

3 多发性骨髓瘤实验室检查的质量管理

3.1 建立实验室质量管理体系

实验室应针对分析检验的全过程分析可能影响检验结果的环节和要素，制定相应的规则，形成作业指导书，并参照执行。识别可能发生差错的风险点，并制定有效控制措施。

3.2 建立过程控制流程

应按照 ISO15189:2012《医学实验室质量和能力的通用要求》实施过程控制，具体包括：

①检验前质量管理：按时间顺序自医生开申请至分析检验启动的过程，包括检验申请、患者准备和识别、原始样本采集、运送和实验室内传递等；

②检验中质量管理：包括标准化检测体系的建立、技术人员培训、制定参考区间、室内质控及室间质评；

③检验后质量管理：包括结果复核、临床材料保留和储存、样本（和废物）处置，以

及检验结果的格式化、发布、报告及解读、检验后样本留存及检验与临床医生对检验结果的交流与解释等。

实验室应根据规模和任务通过自动化、数字化、智能化手段，文件化程序的规定途径，做好体系管理和过程控制工作。

4 临床医生需向实验室提供的患者临床资料

多发性骨髓瘤患者具有浆细胞浸润骨髓或其它脏器的表现，以及由免疫球蛋白沉积所引发的组织和/或器官损害，特别是肾功能损害。多发性骨髓瘤最常见症状包括：血钙增高（calcium elevation），肾功能损害（renal insufficiency），贫血（anemia），骨病（bone disease），简称为CRAB症状。临床医生应在检验申请单中提供不少于下列可能出现的临床信息。

4.1 贫血

贫血是多发性骨髓瘤最常见的临床表现。多数患者为正细胞正色素性贫血。

4.2 骨痛、溶骨性骨损害和病理性骨折

溶骨性骨损害为多发性骨髓瘤的主要特征。骨质破坏一般累及脊柱、头颅、骨盆、肋骨或长骨近端。骨骼疼痛是骨损伤最常见的临床症状，多表现在胸骨、肋骨或腰骶疼痛。骨骼破坏处易引起病理性骨折，常见为肋骨骨折和胸腰椎骨折。

4.3 肾脏损害

可作为首发症状。早期出现蛋白尿、管型尿；肾功能损害，其判断标准为肌酐清除率 $<40\text{ml/min}$ 或血清肌酐 $>177\ \mu\text{mol/L}$ ，少数患者以肾衰竭为首发临床表现。

4.4 高钙血症和高尿酸血症

多发性骨髓瘤可引起高钙血症。患者表现出胃肠道症状，如恶心、呕吐、厌食、便秘或腹痛；严重者可导致嗜睡，甚至昏迷。也可出现心血管症状，包括心律失常和QT间隔缩短。由于高钙血症可导致肾脏浓缩能力受损引起多尿症，可以发展为肾功能不全。瘤细胞裂解可引起高尿酸血症或者肾功能不全，排泄减缓。

4.5 感染

急性细菌感染可为多发性骨髓瘤首表现、治疗并发症及主要死因。肺部感染多见，其次是尿路感染和血流感染。随着新型抗骨髓瘤药物应用导致的全身免疫功能抑制，易继发病毒感染。严重免疫缺陷患者还可发生真菌等其他感染。

4.6 高黏滞综合征

因血液黏滞、血流不畅而引起头晕、头痛、眼花、视力障碍、肾损害、意识障碍、充血性心力衰竭以及呼吸困难等。少数患者M蛋白属冷球蛋白，可有雷诺现象和微循环障碍。高黏滞血症常见于IgM、IgG3或IgA1亚型，临床表现为口鼻出血、视物模糊、神经系统症状或意识模糊等。

4.7 神经病变

多为感觉神经病变，出现肌肉无力、麻木和痛性感觉迟钝。少数患者因椎体骨折或者浆细胞瘤等出现脊髓压迫，表现背痛伴下肢无力或感觉异常，排尿或排便功能障碍。

5 实验室检查

5.1 血液、尿液分析及其他常见指标

血细胞分析检查包括全自动血细胞分析仪完成的白细胞计数与分类、红细胞计数、血小板计数和血红蛋白测定、通过机内换算得出的红细胞形态参数如平均红细胞体积（mean corpuscular volume, MCV）、平均红细胞血红蛋白量（mean corpuscular hemoglobin, MCH）、平均红细胞血红蛋白浓度（mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC）、红细胞体积分布宽度（red blood cell volume distribution width, RDW）、网织红细胞计数等和外周血细胞形态学分析。尿液常规分析检查包括理化检查和尿液有形成分显微镜检查。尿液干化学仪器进行尿液化学成分检查，此类分析多是半定量，只起筛查作用；用于诊断和疗效监测时，应使用定量分析方法，如尿蛋白定量、尿红细胞形态学分析。

5.1.1 血细胞分析检查

5.1.1.1 检查质控要点

样本采用乙二胺四乙酸（EDTA）抗凝静脉血（宜使用标准化真空采血管）。仪器使用前应进行校准、制定室内质控和室间质评流程、编制作业指导书、培训并要求操作人员按指定程序完成每一步检查。在室温条件保存血液样本，应在样本采集后 8h 内完成检测。

5.1.1.2 血涂片制备及染色质控要点

血涂片制备及染色质量对形态学分析非常重要。推荐实验室使用自动推片染片机获得优质涂片。如需人工制片与染色，则同骨髓片要求（见 5.2.1）。血涂片染色后，先在低倍镜下观察红细胞排列、查找异常细胞（特别是浆细胞）并计数其百分比，然后选择适当区域在油镜下进行白细胞分类计数。

5.1.1.3 血细胞分析检查结果特点

白细胞计数正常、偏高或偏低；血小板计数正常或偏高；晚期患者三系减低；血红蛋白值低于参考范围下限 20g/L 或血红蛋白<100 g/L；不同患者可呈不同程度的贫血，多属于正细胞正色素。

5.1.1.4 外周血细胞形态学检查特点

红细胞常呈“缙钱”状排列，一般情况下还可见少量有核红细胞、中性幼稚粒细胞；淋巴细胞比例相对增高，可占 40%~50%。有时可见少量骨髓瘤细胞；个别患者可继发冷球蛋白血症，在血片中可见冷球蛋白结晶物。

5.1.1.5 红细胞沉降率测定

多数患者红细胞沉降率增快。

5.1.2 尿液分析检查

5.1.2.1 检查质控要点

尿液干化学仪器进行化学成分检查，此类分析多是半定量，只起筛查作用；检验结果用于诊断和疗效评估时，需使用定量方法（如尿蛋白定量等）。尿液有形成分分析应采用标准化的显微镜检查。目前许多实验室使用的自动化智能化的尿液有形成分分析仪结果只起筛查作用，触发实验室复检规则时，应进行标准化的显微镜检查，特别注意尿红细胞形态。

5.1.2.2 尿液分析检查结果特点

90%患者有蛋白尿，如患者并发肾脏损害，镜下可见异常形态红细胞、白细胞及各类管型。

5.1.3 常见其他指标

5.1.3.1 肝肾功能 血清总蛋白增高，以球蛋白增高为主，白/球蛋白比例倒置；尿素升高，肌酐清除率<40 mL/min 或血清肌酐>177 μ mol/L (2.0 mg/L)；血钙升高，较参考范围上限升高 0.25mmol/L 或>2.75mmol/L（有低白蛋白血症时需要校正）；血磷一般正常，肾功能不全时，血磷增高。

5.1.3.2 凝血功能 骨髓瘤细胞产生的免疫球蛋白Fab片段可以与凝血因子及纤维蛋白结合出现凝血功能异常。单克隆球蛋白还可抑制蛋白C的活性导致高凝。

5.1.3.3 肿瘤负荷和严重程度的标记 β_2 微球蛋白 (β_2 MG) 数量与全身瘤细胞负荷正相关， β_2 MG 和白蛋白作为多发性骨髓瘤临床分期和预后指标，见下文多发性骨髓瘤国际分期标准 (International staging system, ISS)；血清乳酸脱氢酶增高，反映肿瘤负荷和疾病的

严重程度；白介素-6（IL-6）和C-反应蛋白（CRP）正相关，水平升高与多发性骨髓瘤预后不良相关。

5.2 骨髓及浆膜腔积液涂片细胞形态学检查

5.2.1 样本采集、制片、染色要求及质控要点

骨髓穿刺取材部位有髂前上棘、髂后上棘或胸骨等，首选髂后上棘。抽吸的骨髓液样本，应立即快速制片，以免骨髓液发生凝固。要求涂片血膜约占载玻片面积的2/3，可明显分出“头、体、尾”三部分、厚薄适宜、两侧及两端留有空隙。推片与载玻片呈 30° ~ 45° 角（骨髓液较浓时，角度要小，推的速度要慢；骨髓液较稀时，角度要大，推的速度要快），自右向左，均匀向前推，使细沙样浅肉色的骨髓小粒分布均匀。推好后的涂片尽快在空气中晃动，使其迅速干燥。初诊患者推片不少于8张，复诊患者不少于6张。

采用瑞氏-吉姆萨染液进行骨髓涂片染色，染色时注意染液与缓冲液的比例，根据血膜厚薄（细胞多少）、染色环境及温度来调节染色时间。多发性骨髓瘤患者涂片染色后常显示免疫球蛋白所致弥漫性蓝紫色背景，有核细胞增多时有紫红色的沙粒感。涂片观察顺序，先在低倍镜下观察涂片厚薄、骨髓小粒、油滴、染色等，以及判断骨髓增生程度，全片观察有无体积较大或成堆分布的异常细胞（尤其要注意观察涂片边缘部位），然后选择适当区域在油镜下进行有核细胞分类计数及形态观察，一般分类计数200个有核细胞，特别注意分类计数各阶段的浆细胞比例。

5.2.2 骨髓细胞形态学检查表现

骨髓增生活跃或明显活跃，也可见骨髓增生低下，异常浆细胞比例10%以上，粒系、红系、巨核系可以受骨髓瘤细胞比例影响，而轻度减少或明显减少。骨髓瘤细胞常呈灶性分布，也可呈弥漫性分布，建议骨压痛处或多部位穿刺。

5.2.3 骨髓瘤细胞形态特点

典型的骨髓瘤细胞形态特点：形态大小不一，直径为 $30\sim 50\mu\text{m}$ ，细胞外形不规则，可有伪足，常成堆分布。胞核呈长圆形，双核、三核、多核和畸形核，常偏位，核染色质疏松，排列紊乱，可有1~2个大而清楚的核仁，胞质较丰富，呈灰蓝色，常含有少量嗜苯胺蓝（嗜天青）颗粒和空泡。有些瘤细胞胞质内质网含有浓缩或结晶的免疫球蛋白，表现形式多样，如Russell小体、Mott细胞、火焰状浆细胞及结晶体等。

5.2.3.1 原始型骨髓瘤细胞：胞体较大，异形性突出；细胞核大而畸形，或可见多核，核质

发育不平衡，细胞质呈多色性，可见大而蓝的核仁。

5.2.3.2 幼浆型骨髓瘤细胞：胞体较大，异形性明显，可见双核、多核，核仁隐约可见。

5.2.3.3 成熟型骨髓瘤细胞：胞体呈圆形，椭圆形，细胞质呈蓝色或灰色，少数可见核形改变，大小核，不规则形和核小体。部分小浆细胞核染色质呈淋巴细胞样的块状。

5.2.3.4 小细胞型骨髓瘤细胞：胞体比一般浆细胞小，呈淋巴细胞样或中晚幼红细胞样，胞质量较少，呈嗜多色性，胞核偏位。

5.2.3.5 网状细胞样骨髓瘤细胞：胞核圆形，胞质淡染、边界不清，核染色质颗粒状不致密或网状细胞样，核仁清晰可见。

5.2.3.6 火焰状骨髓瘤细胞：胞体较大，边缘不完整，胞质丰富，呈红色火焰状，多见于 IgA 型多发性骨髓瘤。

5.2.3.7 含有内容物的骨髓瘤细胞：瘤细胞胞质中含有数量不一的红色粗大的包涵体（Russell 小体）；瘤细胞中可见大小不一的空泡样包涵体（Mott 细胞），为空泡变性的一种类型；陷入瘤细胞核内小体（Dutcher 小体）。

5.2.3.8 浆膜腔积液中的骨髓瘤细胞形态：骨髓瘤细胞可侵犯浆膜腔，主要侵犯胸膜腔，引起骨髓瘤性胸腔积液。在骨髓瘤性胸腔积液中可检出骨髓瘤细胞，其形态特征多样。瘤细胞胞体直径 15~35 μm ，大者可达 40 μm 及以上。形态呈圆形，类圆形或不规则形。胞核占细胞 1/2 到 2/3，呈圆形、椭圆形或不规则形，多偏位于一侧。核染色质粗细不一，可较细致疏松分布均匀，也可粗糙致密甚至凝集结块。核仁清晰或隐约可见，或不见。胞质中等量至丰富，呈灰蓝色、灰红色、紫蓝色、淡蓝至深蓝色等；胞质不透明，近核处淡染，可有核周晕，可见胞质小空泡，胞质边缘可有突起。积液涂片中，骨髓瘤细胞常单个散在分布，也可见成群分布但细胞分界清楚。可见双核、三核、多核和畸形核瘤细胞。可见瘤细胞分裂象。

5.3 骨髓活检

5.3.1 样本采集、制备、染色要求及质控要点

用骨髓活检针钻取骨髓组织进行病理学检查。骨髓组织通过塑料或石蜡包埋并切片，用苏木素-伊红（H-E）或苏木素-姬姆萨-伊红（HGE）染色，光镜观察或 10%福尔马林固定后，石蜡包埋切片做免疫组化，进行疾病的诊断与研究。

5.3.1.1 取材质量及注意事项如下：

（1）活检部位可选髂后上棘或髂前上棘，首选髂后上棘，有禁忌证者及胸骨部位不宜进行此种检查。

参照骨髓活检穿刺术标准操作规程进行取材。取材组织应为直径0.2cm，不同国际组织长度标准各不相同，最低标准为WHO要求的1.5cm（不包括皮质骨、软骨和骨膜），至少包括10个骨小梁间区；合格的长度应 ≥ 1.0 cm，至少包括5~6个骨小梁间区。

（2）取材组织外观可见白色的骨皮质和红色的骨髓质，表面有沙粒感。如表面光滑、质地坚硬且为象牙白色，提示为皮质骨；如呈灰白色且表面有光泽，则提示软骨较多。取材过短或骨质、软骨较多时，应再取一次。

（3）活检组织离体后，应尽快放入固定液或立即送病理科取材固定，禁止用纱布包裹送检。骨髓活检样本为小组织，应全部取材并记录组织条数、大小、颜色、质地等。若组织过小，为防止组织漏出包埋盒，需用滤纸包裹后放入。

5.3.1.2 石蜡包埋样本制备

骨髓样本石蜡包埋包括固定、脱钙、脱水、包埋、切片、烤片和染色7个环节，每一步骤严格的质量控制（如时间、试剂浓度、脱钙液选择等），实验室应根据自己的条件和临床要求，摸索各环节的最佳条件并编写成操作规程（或操作卡），使技术人员随时现场查用。经包埋后，组织可达到一定的硬度和韧度，有利于切成厚薄均匀的切片。染色结果后，细胞核呈蓝色，结构清晰，细胞质呈不同程度的红色，红蓝对比鲜明，背景干净无杂质。

5.3.1.3 塑料包埋样本制备

用甲基丙烯酸羟乙基酯（HEMA）包埋，俗称塑料包埋，其优点是经半薄切片后，使细胞收缩很小，胞质及胞核细微结构清楚，各种细胞色彩层次丰富，光镜下辨认各种造血细胞及其分化成熟阶段较易。但塑料包埋由于处理程序繁多，抗原活性易丢失，影响免疫组化结果，常规病理已不采用，主要用于免疫电镜的超微切片前定位。

5.3.2 骨髓活检表现

骨髓活检是骨髓形态学的重要部分，与骨髓涂片形态学相互补充，能够更加可靠地评估骨髓增生程度，直观地观察造血细胞的真实分布特点，且可以评估骨髓间质纤维组织增生的情况等，在准确评估骨髓造血功能、血液疾病诊断和疗效评估中具有不可替代的作用。

在骨髓瘤的诊断和预后的评估中，骨髓活检发挥了重要作用。但活检在5%~10%的骨髓瘤患者中不能得出诊断，这与疾病的早期状态、浸润模式是局灶性，而活检只包含了无浸润的骨髓有关。在骨髓的网状纤维增生时，因为干抽，骨髓瘤细胞不易涂片，活检成为诊断及判断预后的唯一手段。因此，建议涂片和活检同时进行，两者相辅相成。

浆细胞在健康人骨髓中数量较少，比例为1%~3%，在正常儿童中尤其少见，多围绕血管分布。HE染色中成熟的浆细胞容易识别，具有丰富的胞质，嗜双色性，胞核圆形、偏位，胞核染色质凝集成粗块状，位于核周，染色质凝集块之间可见空隙，形成车轮样或钟面样外观，核旁有明显淡染的高尔基体区。病毒感染、自身免疫性疾病等疾病状态下可出现反应性浆细胞增多。而肿瘤细胞的形态多样，可以与正常浆细胞非常相似，也可以异型性很大，如多形性、间变样、母细胞性及肉瘤样等形态，少数可以呈成熟的小淋巴细胞样，也可呈印戒样外观。同时在瘤细胞中可以见到Dutcher小体、Russell小体、结晶体及Mott细胞。

在骨髓瘤细胞的分布方式上，可主要分为3种：①间质性：指瘤细胞分散在造血细胞和脂肪细胞之间，有或无骨小梁旁浆细胞聚集；②结节状或小片状：在一小片区域，瘤细胞呈界限清晰或不清晰的占位改变；③弥漫性：瘤细胞完全取代了骨髓的正常结构。3种分布方式在提示不良预后的程度上，呈递增性。而在反应性的浆细胞中，只能见到间质性的分布方式，不会见到浆细胞的大量聚集。

与骨髓瘤相关的其他变化包括造血功能减低、血管或间质的淀粉样物质的沉积、网状纤维的增生、淋巴细胞的浸润，偶尔可见肉芽肿。骨髓内血管的增多，提示预后差。溶骨性改变造成骨小梁变薄，偶有骨硬化，当发现后者时，应考虑到POEMS综合征的可能。

5.3.3 免疫组化表现

免疫组织化学染色（immunohistochemistry, IHC），简称免疫组化，是利用抗原抗体特异性结合的特性，用已知抗体结合组织中特定抗原，并以酶催化底物显色的方式，对待检细胞或结构进行定位、定性及半定量的染色技术。目前临床常用间接法染色。免疫组化在浆细胞骨髓瘤的诊断上推荐的抗体组合有CD138、CD38、CD56、Kappa、Lambda、CyclinD1、CD117、CD20、CD19、CD3和Ki67。其可根据实际工作中不同病例的特点进行增减。

Ki67比例在浆细胞骨髓瘤中的研究尚不完全明确，初步认为遵循一般肿瘤的规律，即比例增高预示不良的预后，但值得注意的是，骨髓活检由于脱钙步骤中酸的应用，使其表达并不理想，有些实验室应用弱酸并延长脱钙时间可改善染色，但效果有待进一步证实。

5.4 免疫分型

5.4.1 样本采集和处理质控要点

（1）新鲜骨髓样本 3~5mL 置于肝素抗凝管或 EDTA 抗凝管内，常温送检。样本接收后应尽快进行抗体标记处理；如需临时储存，可置于 2~8℃冰箱内保存 24~48h，因骨髓瘤细胞偏大容易破碎，建议 24h 内处理样本以免影响检测质量。

(2) 每个标记管中加入待标记的细胞数为 $(1\sim 2)\times 10^6$ 个，按照推荐剂量加入多种抗体的预混液进行细胞标记，反应体系的总体积不超过 $200\mu\text{L}$ 。室温孵育 $20\sim 30\text{min}$ 后进行溶血和洗涤。因骨髓瘤细胞的检测需要同时标记胞浆 kappa 和 Lambda 轻链，因此在标记抗体时应按照先胞膜后胞浆的顺序进行。上机检测时，初诊样本建议获取 1×10^5 个细胞，微小残留病（market requirement document, MRD）检测样本获取 1×10^6 个细胞。

5.4.2 免疫分型表现

流式细胞术检测骨髓瘤细胞所需要的基础抗体包括 CD138、CD38、CD45、CD19、CD56、ckappa 及 clambda；在此基础上联合运用 CD20、CD28、CD27、CD117、CD81、CD200 等抗体，可进一步提高骨髓瘤细胞检出的特异性和敏感性。因此，初诊时的检测方案至少需要采用 4~6 色标记，治疗后的残留病检测方案建议采用 Euro Flow 双管 8 色或者多参数 10 色标记。

诊断要点如下：

(1) 浆细胞的鉴定：CD138 是浆细胞的特异性抗原，但随着样本放置时间的延长，CD138 的表达强度有可能减弱；CD38 不仅在浆细胞上表达，也广泛表达于造血前体细胞、部分成熟粒细胞、单核细胞及淋巴细胞，但其在浆细胞上的表达强度高于其他造血细胞，因而也是鉴定浆细胞较为可靠的标记。因此 CD138 和 CD38 抗体的联合运用可以减少非特异性干扰，有效地区分浆细胞（包括正常浆细胞或异常浆细胞）与其他造血细胞。

(2) 正常浆细胞与异常浆细胞的鉴别：正常浆细胞或者反应性增生浆细胞具有相似的表型，通常表达 CD19、CD27、CD81、CD45，并且胞浆 kappa 及 lambda 轻链呈多克隆分布。而绝大多数肿瘤性浆细胞通常不表达 CD19，且 CD45、CD27、CD81 表达减弱，并常常伴有 CD28、CD56、CD117 或者 CD20 的异常表达；同时，判别单克隆浆细胞的重要依据是肿瘤细胞限制性表达胞浆 kappa 或者胞浆 lambda。因此运用上述免疫标记进行联合检测，可以将恶性浆细胞与正常浆细胞、反应性增生浆细胞或者 B 细胞淋巴瘤伴浆样分化等情况进行有效的鉴别。

(3) 微小残留病的检测：流式细胞术可以对骨髓瘤细胞进行定量检测，其优势是检测速度快，每秒可获取数千至上万个细胞；要求敏感性达到 10^{-5} ，其检测细胞数至少要达到 2×10^6 ；由于上述用于流式诊断的免疫标记在不同患者骨髓瘤细胞上的表达概率不同，例如 CD56、CD28、CD117 和 CD20 的阳性率分别为 60~70%、36%、25~32%、20%，而 CD19、CD81、CD27 表达减弱或表达阴性的概率分别为 95%、81%、50%，而且治疗后的骨髓中可能同时存在数量较低的正常浆细胞和异常浆细胞，因而需要多种抗体联合运用

(如 8-10 色标记) 以提高对异常浆细胞识别的特异性; 另外, 部分多发性骨髓瘤患者的异常浆细胞还可以表达 CD13、CD33 等髓系抗原, 也可用于 MRD 的辅助诊断。目前国内外 MRD 诊断共识中推荐使用的一线抗体为 CD45、CD19、CD138、CD38、CD81、CD56、CD27、胞浆 kappa、胞浆 lambda, 可增加的二线抗体有 CD28、CD20、CD117、CD200、CD13、CD33 等。因此高通量多参数流式细胞术(二代流式检测)是骨髓瘤微小残留病检测不可或缺的手段。

(4) 预后分层与靶向治疗相关检测: CD28 在骨髓瘤细胞上的阳性率增高提示疾病进展与预后不良; CD56 阴性骨髓瘤亦与疾病预后不良相关; 约 30% 的 t(11;14) 易位骨髓瘤表达 CD20, 并且 CD20 阳性提示预后相对良好。在骨髓瘤的靶向治疗中, 针对 CD38、CD269 (BCMA)、CD279 (PD-1)、CD319 (SLAMF7)、CD56、CD138 等靶点的检测, 可以为单克隆抗体治疗和 CAR-T 细胞治疗的选择提供重要依据。

5.5 分子生物学

5.5.1 样本采集要求及质控要点

推荐采用新鲜骨髓立即送检, 样本要求为 EDTA 或枸橼酸钠抗凝静脉血, 禁止使用肝素抗凝管。静脉血或组织样本也可用于分子生物检测。如不能立即送检, 样本应置 4℃ 冷藏, 48h 内送达实验室; 如使用冻存样本, 应在 -80℃ 保存并尽快送检。初诊患者骨髓采集量以 1~3mL 为宜, 治疗后患者骨髓采集量以 3~5mL 为宜, 如果白细胞计数偏低, 应适当增加采集量, 使有核细胞总数达到 1×10^7 以上。

5.5.2 基因组学检验结果表现

(1) 基因表达异常: 目前有多种基于全基因表达谱 (GEP) 技术的多发性骨髓瘤预后模型, 如 GEP70、GEP92 模型, 通过微阵列基因芯片技术鉴定多发性骨髓瘤预后相关的基因, 用上调和下调基因平均表达水平比值的高低区分多发性骨髓瘤高危组和低危组, 用于评估多发性骨髓瘤患者的危险度。这些基因包括 D 型细胞周期蛋白家族 (cyclinD1, D2 和 D3)、MAF 家族 (MAFA, MAFB 和 c-MAF)、c-MYC, 骨髓瘤 SET 结构蛋白域 (MMSET) 及成纤维生长因子受体 3 (FGFR3) 等。但各个模型之间重叠基因较少且缺乏统一共识, 在临床患者中普遍应用还有一定困难。

(2) 融合基因: IgH 基因易位及 IgH 调控的癌基因的异常表达是多发性骨髓瘤发生发展的重要事件。比较常见的涉及 IgH 基因的易位有 t(4;14)、t(11;14)、t(6;14)、t(8;14)、t(14;20) 和 t(14;16), 分别形成 IGH/FGFR3、IGH/CCND1、IGH/CCND3、IGH/MYC、

IGH/MAFB、IGH/c-MAF融合基因，其中IGH/FGFR3、IGH/MAFB、IGH/c-MAF均与多发性骨髓瘤的不良预后相关。

(3) 基因突变：约50%的多发性骨髓瘤患者存在体细胞突变，包括KRAS、NRAS和BRAF基因在内的丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路是MM中最常见的突变信号通路，影响核因子κB（NF-κB）通路的突变也较为常见。与浆细胞分化有关的基因如IRF4，EGR1突变，提示预后相对良好；而与DNA修复途径有关的基因如TP53、ATM和ATR的突变则提示预后不良。同时，一种新的预后模型提出“double hit”多发性骨髓瘤亚组，定义为在ISS III期背景下的TP53双等位基因失活和/或CKS1B（1q21）的扩增（≥4个拷贝），预后极差。

(4) 分子生物学技术在多发性骨髓瘤患者MRD检测中的应用：多发性骨髓瘤治疗的缓解深度与长期预后相关，随着多发性骨髓瘤治疗手段的进步，需要更灵敏更准确的技术用于MRD检测。IG基因克隆性重排可作为多发性骨髓瘤患者MRD检测的目标基因，采用BIOMED-2系统引物，多重PCR扩增并应用毛细管电泳法进行分析，多克隆的PCR产物呈现高斯分布规律，单克隆PCR产物表现为一个明显的单峰。但毛细管电泳法只能对目的片段进行定性，不能检测克隆性重排的具体类型和比例。高通量、高敏感性的NGS可以克服这一缺点，实现了克隆序列的准确识别和定量，已成为多发性骨髓瘤患者MRD评估的主要研究方法之一。值得注意的是，NGS监测多发性骨髓瘤患者MRD需要基线（初治）样本来提供可跟踪的序列，在患者治疗后的随访样本中，以基线样本检测到的克隆性重排作为分子标志进行MRD监测。目前国内外研究指南推荐多发性骨髓瘤患者的MRD检测灵敏度至少达到 10^{-5} ，即 10^5 个有核细胞中可检测出1个克隆性浆细胞。推荐使用骨髓进行MRD检测，同时外周血中循环肿瘤细胞(CTCs)和循环DNA(ctDNA)NGS检测（液体活检）可克服骨髓局灶受累或髓外病变的局限性，但由于其灵敏度较低，可作为骨髓NGS-MRD检测的补充。

5.6 细胞遗传学检查

5.6.1 样本采集、处理要求及质控要点

(1) 样本采集：无菌条件下抽取新鲜骨髓或外周血3~5 mL（荧光原位杂交FISH检测如需进行浆细胞分选富集，则抽取样本量需增加2~3倍），注入真空无菌的肝素或EDTA抗凝管中（染色体核型分析的样本必须使用肝素抗凝，FISH检测也可使用EDTA抗凝剂抗凝），立即上下颠倒摇匀，常温送检。疑诊骨髓瘤的患者首选骨髓作为细胞遗传学检测的样本，外周血行细胞遗传学检测时需要明确存在足够的浆细胞。

(2) 样本处理：染色体核型分析，样本接收后尽快进行白细胞计数，根据计数结果，按 $1\sim 2\times 10^6/\text{mL}$ 的密度，无菌条件下接种到预先分装好的培养体系中（胎牛血清+1640培养基），置于恒温的二氧化碳孵箱中， 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 培养24h~72h，培养后的细胞进行低渗、固定处理后，制备细胞悬液， 4°C 储存备用。处理好的样本经制片、烤片、显带、染色、镜检，进行染色体核型分析。可采用添加刺激因子（例如：白介素6、粒-单细胞集落刺激因子等）和调整培养时间等方法提高染色体核型检出率。FISH检测，多发性骨髓瘤的患者推荐使用CD138磁珠分选后进行FISH检测，接收的样本无需培养，分离单个核细胞后加入缓冲液制备成细胞悬液，加入CD138磁珠，孵育后过柱分离浆细胞，纯化的浆细胞经低渗、固定后制备为细胞悬液， 4°C 储存备用。处理好的样本经制片、变性、杂交、洗涤、复染、镜检，进行相应的FISH检测。

5.6.2 细胞遗传学检验结果表现

多发性骨髓瘤患者中已明确的细胞遗传学异常包括染色体易位、缺失和扩增等。多发性骨髓瘤的主要细胞遗传学异常多同时包含数量异常和结构异常，复杂核型常见。数量异常中常见的有3、5、7、9、11、15、17、19、21号染色体的扩增（染色体三体），以及13、14、16、22号染色体的缺失（染色体单体）等，结构异常中最常见的是涉及14号染色体上的免疫球蛋白重链（IgH）基因座（14q32.33）的易位，其伙伴染色体包括4、6、8、11、14、20染色体等。上述遗传学异常中，染色体三体和IgH易位被认为是原发性细胞遗传学异常，发生于多发性骨髓瘤早期（如MGUS时期），其它的细胞遗传学异常被认为是继发性细胞遗传学事件，随着多发性骨髓瘤的病程进展而相继出现，例如： $\text{gain}(1\text{q})$ 、 $\text{del}(1\text{p})$ 、 $\text{del}(17\text{p})$ 、 $\text{del}(13)$ 和涉及8号染色体MYC基因的易位。

细胞遗传学异常在多发性骨髓瘤的危险度分层中占有重要地位，例如，R-ISS分期在ISS分期基础上结合LDH和高危核型 $t(4;14)$ 、 $t(14;16)$ 和17p13缺失任何一个]进行分期，该分期能更好地诠释多发性骨髓瘤患者的预后；美国梅奥医学中心骨髓瘤分层体系（mSMART 3.0）中，将 $t(4;14)$ 、 $t(14;16)$ 、 $t(14;20)$ 、 $\text{del}(17\text{p})$ 、p53突变、 $\text{gain}(1\text{q})$ 纳入高危组，而 $t(11;14)$ 、 $t(6;14)$ 、染色体三体被列为标危组；国际骨髓瘤工作组(IMWG)危险分层中，以 $t(4;14)$ 、17p13缺失为高危组指标，以无 $t(4;14)$ 、17p13缺失和1q21扩增为低危组的指标。

由于传统的染色体核型分析受多发性骨髓瘤患者样本中恶性浆细胞的增殖活性低、浆细胞数量少等原因影响，常常难以获得足够的分裂相，因此FISH检测做为核型分析的有力补充手段，是多发性骨髓瘤预后分层的重要依据。目前FISH检测建议的位点包括：IgH重排、

del(17p13)、del(13q14)、1q21扩增、del(1p)等。若FISH检测发现IgH重排阳性，则进一步检测t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)、t(14;20)等。

5.7 蛋白电泳

5.7.1 血清蛋白电泳

血清蛋白电泳（Serum protein electrophoresis, SPEP）是临床常规的检测手段之一，目前常用技术主要包括以醋酸纤维膜和琼脂糖等固体物质作为支持介质的区带电泳技术，以及毛细管电泳，即不同蛋白质分子在电场作用下迁移，从点样处开始，根据各自蛋白质的迁移率及相应的电荷量可清晰分离出5~6条区带，通过后续的染色、脱色、光密度扫描进行定性及相对定量分析。

5.7.1.1 样本采集要求及质控要点

离心后的血清样本应尽快检测。如不能立即检测，样本冷藏（2°C~8°C）保存，不应超过一周。如需更长的保存期，宜将样本冷冻（-24°C~-16°C）。冷冻时可加入0.2 g/L叠氮化钠，有助于其保存稳定性。保存期一般不超过3个月。不应使用溶血样本，否则会影响 α_2 和 β 区。避免使用血浆样本，因为纤维蛋白原会在点样位置附近形成一个区带，会被误认为单克隆免疫球蛋白，从而降低相应区所占的百分比。

5.7.1.2 血清蛋白电泳实验结果表现

血清蛋白电泳检验结果包含两种形式：经光密度扫描呈现的电泳条带图像和根据血清总蛋白含量给出每个条带的百分比和含量。当总蛋白在正常范围内，以上两种表示形式是一一对应的。当出现异常蛋白血症时，需要检测各蛋白条带的百分含量，来区分血清总蛋白的变化是由某一条区带含量的变化还是所有蛋白条带变化所致。

在单克隆高球蛋白血症中，如多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤或良性单克隆丙球蛋白血症等，由于M蛋白的产生，在 γ 区内(也可位于 β 或 α 区)蛋白电泳会形成狭窄均一的深染条带，经光密度扫描可见窄底高峰的曲线图。

在多克隆高球蛋白血症中，如肝病、艾滋病、自身免疫病及慢性感染等，患者免疫球蛋白的增加以多克隆为主，蛋白电泳会形成均质样深染条带，经光密度扫描可见宽底的曲线图。

在寡克隆高球蛋白血症中，多重单克隆条带的寡克隆组分是由几种Ig亚型的增加所致的高球蛋白血症，称寡克隆图谱，蛋白电泳会形成多条狭窄均一的条带，经光密度扫描可见曲线图呈现多个峰。

M蛋白峰通常出现在 γ 区（如IgG、IgA及IgM型）；少数出现在 β 区（如IgA型）；极少数出现在 α_2 区（如IgG型）。IgG常出现在 γ 区，IgA在 β 区，IgM、IgD和IgE在 β 与 γ 区带之间。非分泌型和轻链型多发性骨髓瘤M蛋白峰不出现或不明显。IgD型和IgE型以及游离轻链型M蛋白检测没有常规的商用试剂盒，导致目前无法检测。

M蛋白定量是确定为单克隆免疫球蛋白恶性增值性疾病的患者在接受治疗过程中疗效和预后判断均需要M蛋白含量的测定。检测频率为一周至一月一次，取决于临床疗效评估周期需要。血清/尿蛋白电泳可以根据电泳图谱中M蛋白峰在总蛋白电泳图谱面积中所占百分比以及总蛋白含量，可计算出M蛋白浓度可共临床参考。

5.7.2 血清免疫固定电泳

血清免疫固定电泳（Serum immunofixation electrophoresis, SIFE）是对血清中的各种蛋白成分进行分离，用于确定是否存在单克隆蛋白及类型。免疫固定电泳是一种包括琼脂凝胶蛋白电泳和免疫沉淀两个过程，可检测IgG、IgM、IgA、IgD、IgE等及 κ 轻链、 λ 轻链。

5.7.2.1 样本采集要求及质控要点

同血清蛋白电泳。

5.7.2.2 血清免疫固定电泳实验结果表现

临床中出现以下情况应进行免疫固定电泳检测：血清蛋白电泳出现M蛋白、原因不明的丙种球蛋白偏低、患者有高骨髓瘤风险(老年、性别、病史、骨痛等)、血清电泳结果正常，但患者有骨髓瘤、轻链沉淀病、淀粉样病变等疾病临床症状。

免疫固定电泳对分泌型骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、轻链病、重链病等研究有重大意义。图谱表现可以是一条单克隆带，也可以是双克隆 γ 球蛋白病或呈单体及多聚体状态的异常蛋白，或者出现了一种完整的异常蛋白，伴随过量的游离轻链。

如果电泳图谱中出现2条深浅各异的单克隆条带，可能包括以下几种情况：IgA单体和多聚体形式，可用巯基乙醇进行解聚，解聚后可见仅剩1条单克隆条带；轻链相同的IgG或IgA的两个亚型（如IgG包括IgG1、IgG2、IgG3、IgG4，IgA包括IgA1、IgA2）；完整的单克隆IgG或IgA和过度合成的轻链；双克隆丙种球蛋白血症。

当样本与重链抗血清无反应而与 κ 或 λ 呈阳性反应，则需再作抗IgD和抗IgE检测。除了单克隆免疫球蛋白外，血清中也可呈现过度合成的游离轻链。当多发性骨髓瘤患者经治疗后出现新的单克隆成分应结合流式测定排除Secondary MGUS、寡克隆免疫重建以及单克隆抗体药物。

当血清蛋白电泳M成分定量值异常增高，而相应的球蛋白定量与之不符时，建议将血清多倍稀释后重新检测。

5.7.3 免疫分型电泳

免疫分型电泳（ImmunoTyping Electrophoresis）基于毛细管电泳技术鉴定和分型M蛋白的方法之一。使用抗 IgG、IgA、IgM、kappa和 lambda 的抗血清来改变毛细管电泳中免疫球蛋白的迁移。与参考迹线相比，加入抗血清泳道异常条带的消失表明存在M蛋白并允许鉴定其同种型。

5.7.3.1 样本采集要求及质控要点

同血清免疫固定蛋白电泳。

5.7.3.2 血清免疫分型电泳实验结果表现

检测意义同上述血清免疫固定电泳部分。检测原理采用自动化毛细管电泳，分辨率进一步提高；通过异常峰消失和/或减少来确认单克隆免疫球蛋白类型，在多克隆背景较高时对微弱的单克隆免疫球蛋白识别会更清晰；对消减区域面积进行软件积分计算后，可做更准确的M成分定量。

5.7.4 尿蛋白电泳

尿蛋白电泳（Urine Protein Electrophoresis，UPEP）：分离尿液蛋白质组分的方法。尿蛋白电泳可分为多个条带：低分子量蛋白区、中分子量蛋白区和高分子量蛋白区。

5.7.4.1 样本采集要求及质控要点

样本应为24h尿液，不建议加防腐剂。可冷藏（2℃~8℃）或冷冻（-24℃~-16℃）保存。

5.7.4.2 尿蛋白电泳检验结果表现

尿蛋白电泳有助于判断尿蛋白成分：小分子蛋白尿还是混合性蛋白尿。M蛋白包括三种类型：某种重链的片段，尿中出现大量单一的轻链，而另一种轻链含量很低甚至检测不到，此为多发性骨髓瘤特征之一，具有诊断意义；完整的免疫球蛋白分子，分子结构均相同，轻链仅具一种抗原性，或者是κ链或者是λ链；游离的κ链或λ链，如从尿中排出即称为本周蛋白（Bene Jones protein，BJP）。

5.7.5 尿免疫固定电泳

尿免疫固定电泳（Urine immunofixation electrophoresis, UIFE）：对尿液中各种蛋白成分进行分离，区分尿蛋白的类型，可检测IgG、IgA、IgM、IgD、IgE， κ 轻链、 λ 轻链及 κ 游离轻链、 λ 游离轻链。

5.7.5.1 样本采集要求及质控要点

取随机新鲜尿（晨尿最佳），样本无需浓缩，若收集后不能立即进行分析，应冷藏储存（2°C~8°C），不超过72h。

5.7.5.2 尿免疫固定电泳检验结果表现

单克隆免疫球蛋白（常见于肾病综合征患者）或者轻链异常升高，重链和轻链比例失衡，大量轻链、重链或Fab片段从肾小球滤过并造成肾小管损伤致球蛋白尿。尿免疫固定电泳可检出低浓度水平的单克隆游离轻链（FLC），尿本周蛋白阳性。

5.7.6 24h尿轻链

5.7.6.1 样本采集要求及质控要点

收集24h尿样本时，留取前应将尿液排空，然后收集24h时段内（含截止时间点）排出的所有尿液。收集时不能加入防腐剂，若收集后不能立即进行分析，应冷藏储存（2°C~8°C），不超过72h，不推荐使用冰冻样本，污染有血液的样本不能使用，在分析前将尿液样本离心（室温，1500g，10min），以去除细胞和其他碎片。

5.7.6.2 24h尿轻链检验结果表现

轻链型多发性骨髓瘤尿液轻链检出率为100%，分子量较小的轻链从肾脏排出，尿中检测阳性。24h尿轻链定量有助于疾病诊断及疗效判断。

6 影像学检查

影像学是多发性骨髓瘤患者全面评估的重要组成部分。疑似多发性骨髓瘤可选用以下4种主要的检测方式，包括X线平片、全身低剂量CT平扫、全身MRI检查和PET-CT全身检查。多发性骨髓瘤的影像学表现为多发溶骨性病变及骨髓浸润，国际骨髓瘤工作组（International Myeloma Working Group, IMWG）将X线片、CT、MRI或PET-CT显示1处或多处溶骨性骨破坏（直径 \geq 5mm）作为多发性骨髓瘤骨病的诊断标准^[1]。既往多发性骨髓瘤诊断标准将骨病定义为溶骨性骨病变及广泛骨质疏松，IMWG最新的标准已经将广泛骨质疏松去掉，是由于多发性骨髓瘤好发于老年人，而老年人又常常伴发骨质疏松，无法判别骨质疏松是否由多发性骨髓瘤引起，但如果年轻患者伴有骨质疏松时应被是由于多发性骨髓瘤引起。

6.1 X 线检查

目前 X 线检查仍然是多发性骨髓瘤最基本的影像学检查方法^[1]。IMWG 提出的多发性骨髓瘤 Durie-Samon 分期当中,认为 X 线检查作为判断多发性骨髓瘤病情分期程度的参考标准^[2,3]。在普通 X 线检查中多发性骨髓瘤既可表现为局部的溶骨改变,也可为广泛的骨质疏松,典型的 X 线表现是骨质破坏,单个病灶破坏区直径一般不大于 1cm,无硬化边和骨膜反应。

6.2 其他影像学检查

CT 检查可发现早期骨质破坏,并且可发现病程中出现的溶骨性病变,CT 较 X 线平片能更早期显示骨质细微破坏和骨质疏松^[4],目前全身低剂量 CT (WBLD-CT) 能在有效检出骨质破坏病灶的前提下显著降低辐射剂量,所以推荐应用全身低剂量 CT 评估多发性骨髓瘤全身骨骼病变的受累范围^[5]。多发性骨髓瘤在 CT 上有特征性的影像学表现,以溶骨性破坏为主,病变周围未见硬化边及骨膜反应。病灶形态多出现多发小圆型、锯齿状突起型骨质破坏,多发性骨髓瘤致椎体压缩骨折多发于中老年男性,病变椎体 CT 横断面可见“虫蚀样”溶骨性破坏。

6.2.2 磁共振成像 (MRI)

全身 MRI (whole body MRI, WB-MRI) 目前对于多发性骨髓瘤的诊断、分期及预后具有重要指导价值, MRI 对局灶性骨髓浸润的检出率优于 X 线和 CT, 约 50% 的多发性骨髓瘤患者采用 MR 检查可以检测出 X 光片和 CT 难以发现的骨髓浸润病变。对检测骨骼和骨髓局灶病变高度敏感,且可预测进展情况。MRI 是目前评价多发性骨髓瘤骨髓浸润的金标准。

多发性骨髓瘤肿瘤组织细胞密集程度高,水分子扩散受限, DWI 常呈高信号、ADC 图呈低信号。DWI 所提供的参数与骨髓浆细胞浸润的组织学检查结果具有较好的一致性, ADC 图可以区分骨髓活动性骨髓瘤与缓解期骨髓瘤的变化,提供临床相关数据关于肿瘤生存能力, ADC 值对判断骨骼病变处于活动期还是静止期具有较高的灵敏度和特异度, ADC 降低对判断肿瘤活动与否、预示疾病复发等方面具有较高的准确度。

6.2.3 ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描-CT (¹⁸F-DG PET-CT)

PET-CT 被认为是多发性骨髓瘤疗效评价的金标准。PET-CT 检查可高效的发现多发性骨髓瘤的代谢活动,还可以进行全身范围的扫描,能更好地显示骨髓浸润和骨质破坏,同时可以用于评价多发性骨髓瘤骨髓病变的活性。其检测髓外病变的敏感性高于 CT,对检测骨损伤的效果优于全身骨骼检查。高血糖患者、大剂量使用类固醇患者可见假阴性结果。

检测多发性骨髓瘤伴骨骼破坏，判断是否有髓外浆细胞瘤及微小残留病，适用于预后及治疗的缓解程度的评估。

7 诊断标准和分期

7.1 诊断标准

综合参考美国国立综合癌症网络（NCCN）、国际骨髓瘤工作组（IMWG）的指南和中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022年修订），多发性骨髓瘤分三个阶段。

7.1.1 意义未明的单克隆免疫球蛋白病（monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS）

诊断标准：血清M蛋白 $<30\text{g/L}$ ，24h尿轻链 $<0.5\text{g}$ ，骨髓单克隆浆细胞 $<10\%$ ；且无SLiM、CRAB。

7.1.2 冒烟性骨髓瘤（smoldering multiple myeloma, SMM）

诊断标准：血清M蛋白 $\geq 30\text{g/L}$ 或24h尿轻链 $\geq 0.5\text{g}$ 或骨髓单克隆浆细胞 $\geq 10\%$ 和/或组织活检证明为浆细胞瘤；且无SLiM、CRAB。

7.1.3 活动性骨髓瘤（active multiple myeloma, aMM）

诊断标准，骨髓单克隆浆细胞 $\geq 10\%$ 和/或组织活检证明为浆细胞瘤；且有SLiM、CRAB特征之一。

注：SLiM：[S]骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 60\%$ ；[Li]受累/非受累血清游离轻链比 ≥ 100 （受累轻链数值至少 $\geq 100\text{mg/L}$ ）；[M]MRI检测有 >1 处 5mm 以上局灶性骨质破坏。CRAB：[C]校正血清钙 $>2.75\text{mmol/L}$ [校正血清钙（ mmol/L ）=血清总钙（ mmol/L ）- $0.025\times$ 血清白蛋白浓度（ g/L ）+ 1.0 （ mmol/L ），或校正血清钙（ mg/dl ）=血清总钙（ mg/dl ）-血清白蛋白浓度（ g/L ）+ 4.0 （ mg/dl ）]；[R]肾功能损害（肌酐清除率 $<40\text{ml/min}$ 或血清肌酐 $>177\mu\text{mol/L}$ ）；[A]贫血（血红蛋白低于正常下限 20g/L 或 $<100\text{g/L}$ ）；[B]溶骨性破坏，通过影像学检查（X线片、CT、PET-CT）显示1处或多处溶骨性病变。

7.2 分期

7.2.1 Durie-Salmon(DS)分期体系标准

7.2.1.1 Durie-Salmon(DS)I期

- a. 血红蛋白 $>100\text{g/L}$
- b. 血清钙 $\leq 2.65\text{mmol/L}$ (11.5mg/dl)
- c. 骨骼X线片：骨骼结构正常或孤立性骨浆细胞瘤
- d. 血清或尿骨髓瘤蛋白：a) IgG $<50\text{g/L}$; b) IgA $<30\text{g/L}$; c) 尿本周蛋白 $<4\text{g/24h}$

7.2.1.2 Durie-Salmon(DS)II期标准

不符合I期或III期的所有患者

7.2.1.3 Durie-Salmon(DS)III期标准

满足以下一项或多项者

a. 血红蛋白 $<85\text{g/L}$

b. 血清钙 $>2.65\text{mmol/L}$ (11.5mg/dl)

c. 骨骼X线片检查中溶骨病变大于3处

d. 血清或尿骨髓瘤蛋白: a) IgG $>70\text{g/L}$; b) IgA $>50\text{g/L}$; c) 尿本周蛋白 $>12\text{g/24h}$

7.2.2 分型 骨髓瘤I、II、III期患者根据肾功能变化可分为A亚型、B亚型

7.2.2.1 A亚型标准: 肾功能正常[肌酐清除率 $>40\text{ml/min}$ 或血清肌酐水平

$<177\mu\text{mol/L}$ (2.0mg/dl)

7.2.2.2 B亚型标准: 肾功能正常[肌酐清除率 $\leq 40\text{ml/min}$ 或血清肌酐水平 $\geq 177\mu\text{mol/L}$

(2.0mg/dl)

7.2.3 ISS (International staging system) 分期标准

7.2.3.1 I期: 白蛋白 $\geq 35\text{g/L}$ 和 $\beta_2\text{-MG} < 3.5\text{mg/L}$

7.2.3.2 II期: 介于I期和III期两者之间

7.2.3.3 III期: $\beta_2\text{-MG} \geq 5.5\text{mg/L}$

7.2.4 R-ISS (revised international staging system) 分期标准

7.2.4.1 I期: ISS I期和非细胞遗传高危患者同时LDH正常水平

7.2.4.2 II期: 不符合R-ISSI期和III期的所有患者

7.2.4.3 III期: ISS III期同时细胞遗传学高危患者或者LDH高于正常水平

注: 细胞遗传学高危指间期荧光原位杂交检测出 $\text{del}(17\text{p})$ 、 $\text{t}(4;14)$ 、 $\text{t}(14;16)$

8 鉴别诊断

8.1 反应性浆细胞增多 (Reactive plasmacytosis): 可由慢性炎症、伤寒、系统性红斑狼疮、肝硬化、转移癌、黑热病等引起。浆细胞一般不超过15%，免疫球蛋白增多且系多克隆性 (非单克隆性M蛋白)，免疫表型为 $\text{CD}45^+$ 、 $\text{CD}38^+$ 、 $\text{CD}56^-$ ，无胞浆kappa及lambda的限制性表达。

8.2 意义未明的单克隆免疫球蛋白病 (Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS): 患者除有M蛋白外并无其他临床表现，无骨骼、组织、器官病变，单克隆免疫球蛋白未达到骨髓瘤诊断标准；骨髓瘤疾病前期，部分病人在若干年后转化为骨髓瘤或相关疾病。

8.3 华氏巨球蛋白血症（Waldenström's macroglobulinemia, WM）：是一种特殊类型的淋巴浆细胞淋巴瘤（LPL），骨髓中由淋巴浆细胞浸润或骨髓活检小淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞浸润，常累及骨髓、淋巴结和脾脏，伴有血清单克隆IgM型免疫球蛋白，90%-95%的LPL为WM（IgM），仅小部分分泌单克隆性IgA、IgG或不分泌型单克隆免疫球蛋白。多数情况下患者存在MYD88突变。

8.4 其他产生M蛋白的疾病：如重链病、慢性B淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、原发性淀粉样变和反应性单株免疫球蛋白增多等，偶见于慢性肝炎、自体免疫性疾病和肿瘤等。

8.5 骨转移癌、老年骨质疏松、肾小管酸中毒及甲状旁腺功能亢进等伴有骨质破坏但均不是溶骨性破坏，因伴有成骨过程（注意也有骨转移仅为破骨的恶性肿瘤，如前列腺癌、乳腺癌及非小细胞肺癌），可见到血清碱性磷酸酶的升高（骨髓瘤碱性磷酸酶低，除非伴有肝脏淀粉样变性）。

附录 A
(资料性附录)
多发性骨髓瘤实验室检查资料图

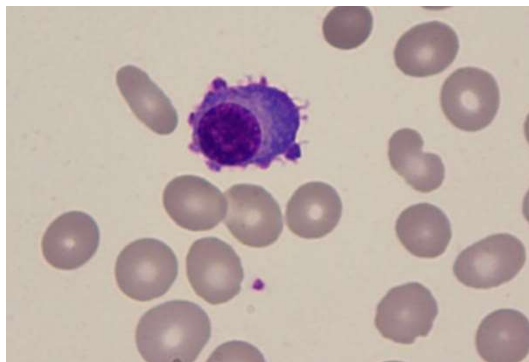


图 1 外周血图片可见骨髓瘤细胞

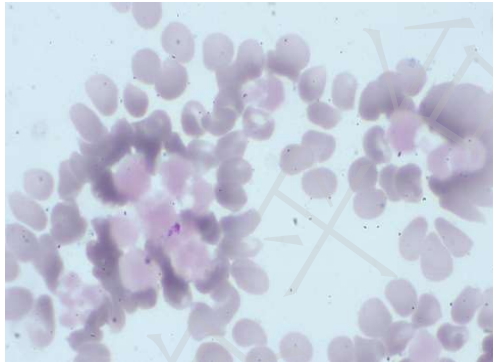


图 2 外周血涂片可见冷球蛋白

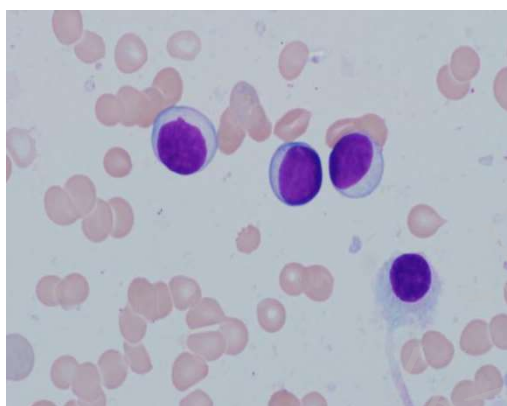


图 3 原始型骨髓瘤细胞

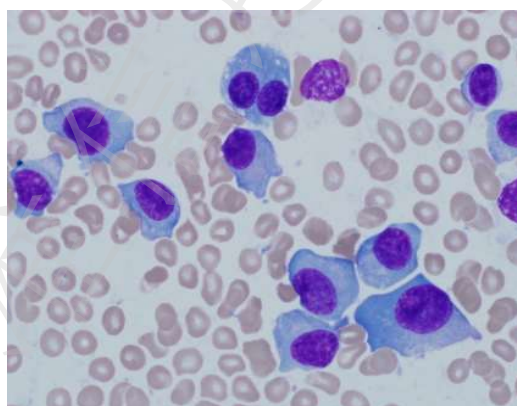


图 4 幼浆型骨髓瘤细胞

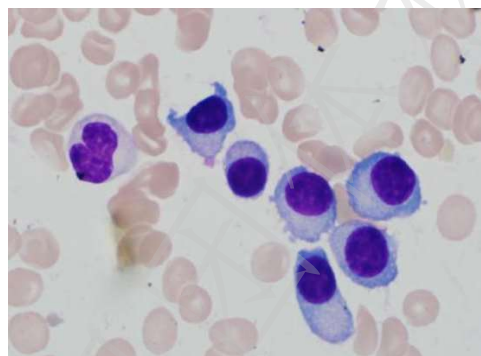


图 5 小细胞型骨髓瘤细胞

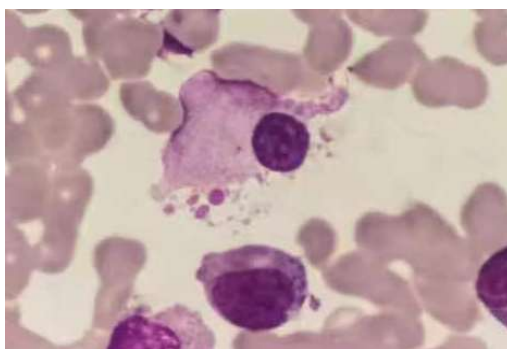


图 6 火焰状骨髓瘤细胞

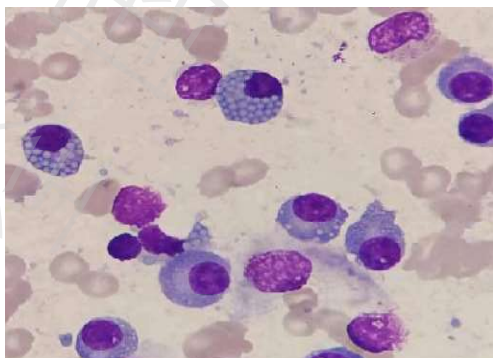


图 7 Mott 细胞

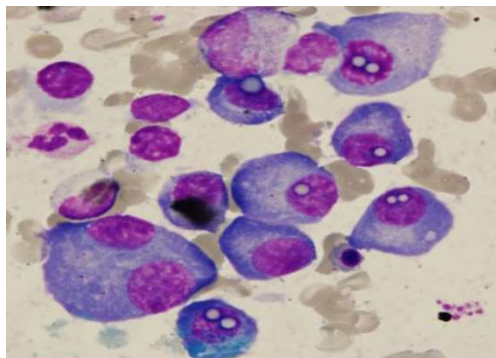


图 8 Dutcher 细胞

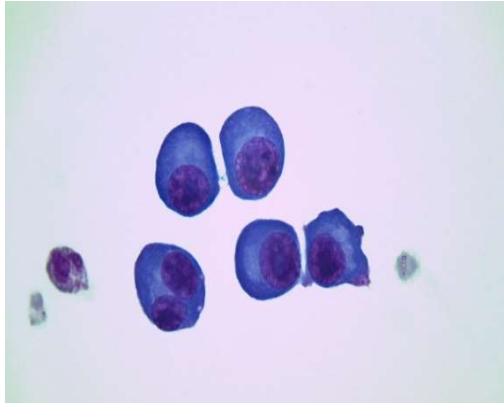


图 9 浆膜腔积液中骨髓瘤细胞

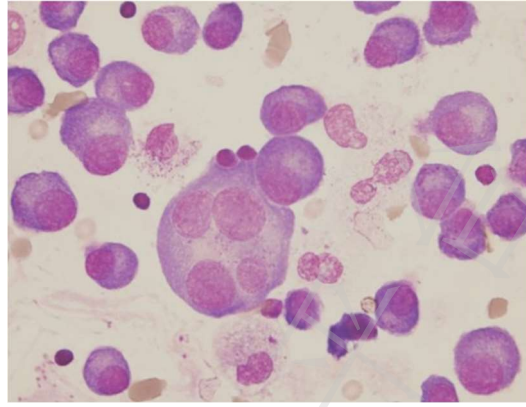


图 10 浆膜腔积液中骨髓瘤细胞

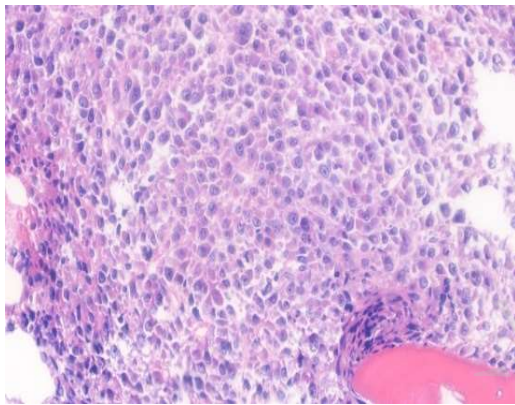


图 11 骨髓活检（石蜡包埋）

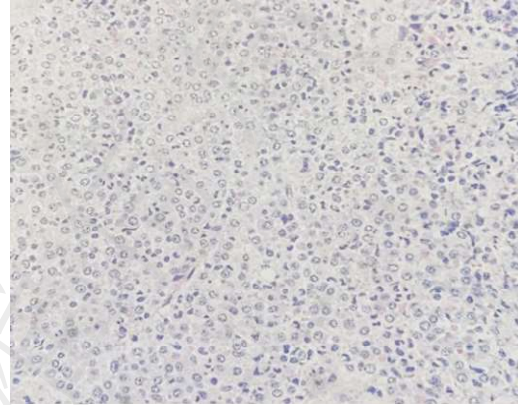


图 12 骨髓活检（塑料包埋）

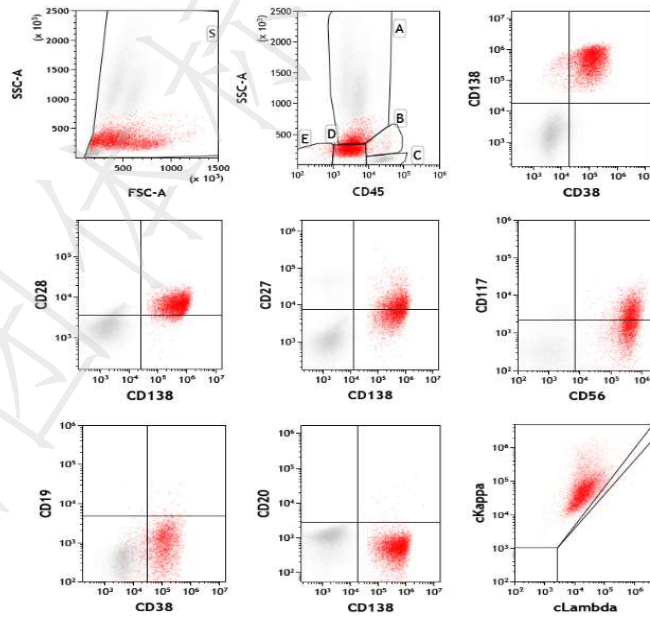


图 13 骨髓瘤患者的免疫分型：异常浆细胞表达 CD138、CD38、CD28、CD56，弱阳性表达 CD45、CD27、CD117，不表达 CD19、CD20；胞浆 Kappa 轻链呈限制性表达。

注：FSC 为前向散射，反映细胞的大小；SSC 为侧向散射，反映细胞内的颗粒性

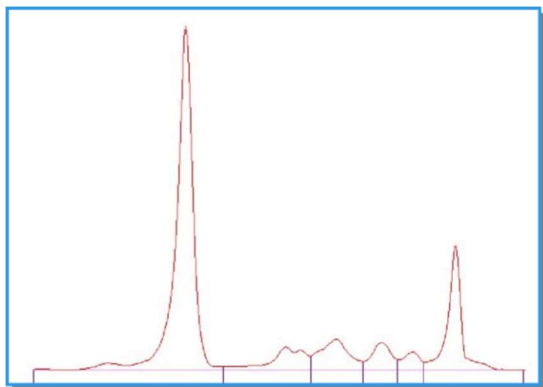


图14：血清蛋白电泳— γ 区M蛋白



图15：血清免疫固定电泳—IgA- λ

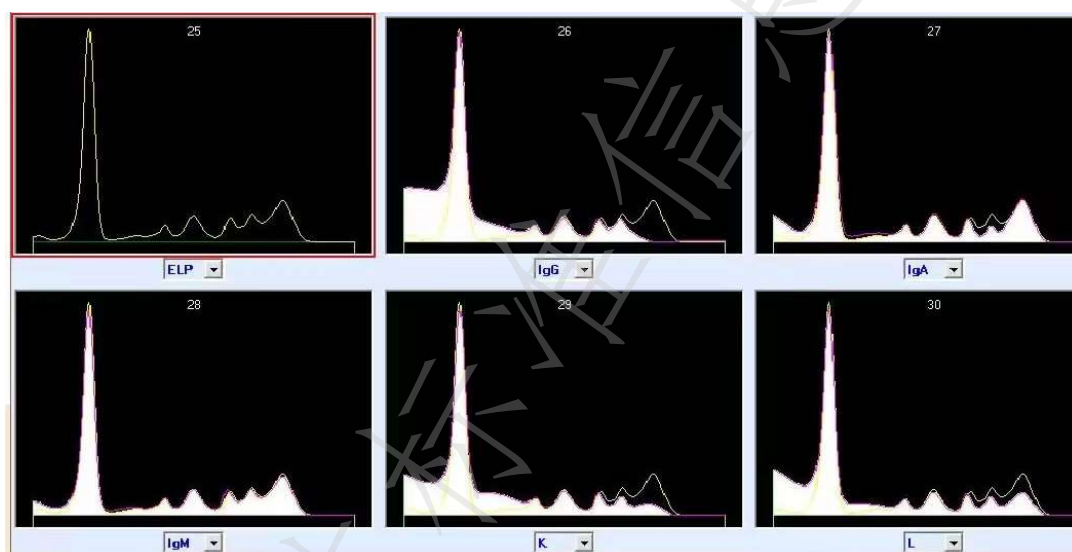


图16：毛细管免疫分型电泳—IgG- κ 型

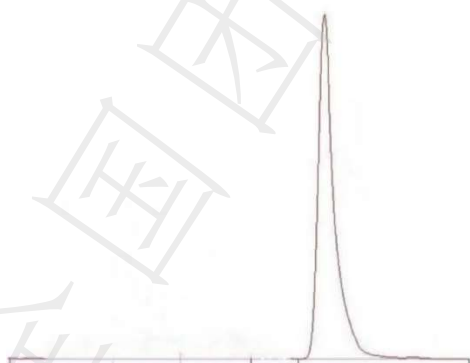


图17：尿蛋白电泳—本周蛋白阳性



图18：尿免疫固定电泳— κ 型M蛋白

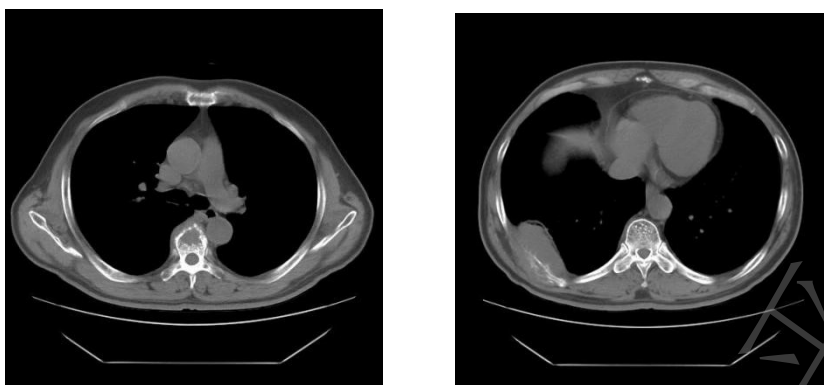


图19-20 MM患者胸部CT图像 显示胸椎骨质破坏，右侧肋骨骨质破坏并周围软组织肿块。

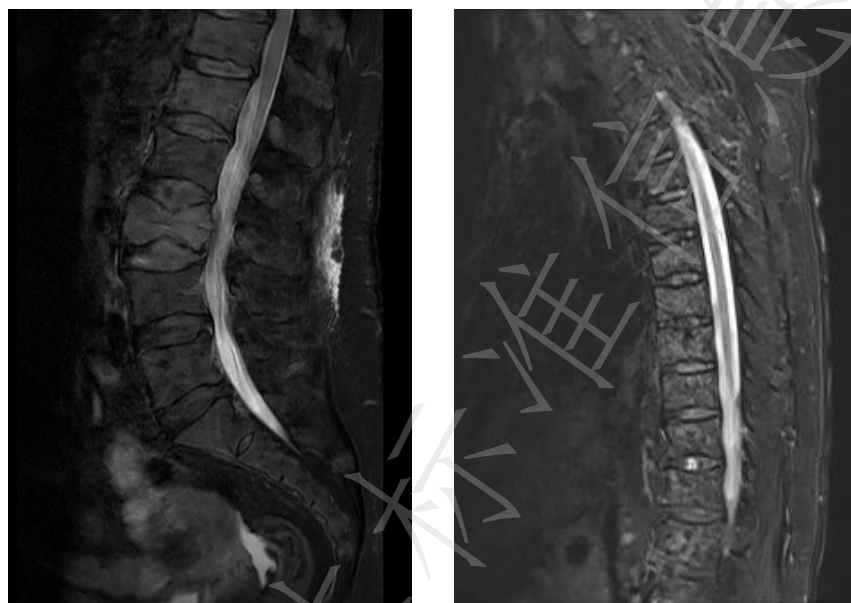


图21-22 为矢状位T2+脂肪抑制 图20显示MM腰椎病变为多发，并腰3椎体病理性骨折；图22显示胸椎椎体广泛骨质疏松，并胸椎多发病变。

参考文献

- [1] Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al. Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021 Mar;22(3):e119-e130.
- [2] Di Giuliano, F, et al. Radiological imaging in multiple myeloma: review of the state-of-the-art. *Neuroradiology*, 2020. 62(8): p. 905-923.
- [3] Amos, B, A. Agarwal, and S. Kanekar. Imaging of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016. 30(4): p.843-65.
- [4] Razek, A.A, et al. Role of whole-body 64-slice multidetector computed tomography in treatment planning for multiple myeloma. *Radiol Med*, 2013. 118(5): p.799-805.
- [5] Mosebach, J, et al. Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates: Implications for Imaging. *Rofo*, 2019. 191(11): p. 998-1009.