

# 肺癌患者化疗前后血尿 $\beta_2$ -微球蛋白水平的变化及其意义\*

易艳军<sup>1</sup>, 蒋显勇<sup>1△</sup>, 陈 婕<sup>1</sup>, 袁才佳<sup>1</sup>, 李国亮<sup>2</sup>, 李 庆<sup>3</sup> (1. 湘南学院医学检验系 423000; 2. 湘南学院附属医院肿瘤科 423000; 3. 湘南学院附属医院放射科, 湖南 郴州 423000)

**【摘要】目的** 了解化疗对肾功能的损害情况, 确定血、尿  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG) 在化疗过程中的监控价值。**方法** 对 41 例肺癌患者于化疗前及化疗后 4、8 和 15 天提取血清和尿液标本, 测定  $\beta_2$ -MG、血尿素氮 (BUN) 和肌酐 (Cr)。**结果** 化疗前后血  $\beta_2$ -MG、BUN 和 Cr 其差异无统计学意义, 而尿  $\beta_2$ -MG 化疗后第 4 天与化疗前比较其差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 第 8 天和第 15 天有所下降, 但与治疗前相比其差异仍有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 顺铂 (DDP) 等药物对肾功能有一定的损伤作用, 临床仅以 BUN、Cr 作为化疗患者的肾功能损伤指标是不够的。血、尿  $\beta_2$ -MG 具有早期肾损伤诊断价值, 而且监测血、尿  $\beta_2$ -MG 对临床医师及时调整化疗药物用量及确定化疗间隙期长短具有重要价值。

**【关键词】** 肺癌;  $\beta_2$ -微球蛋白; 化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.12.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)12-1412-02

Observation on the change of  $\beta_2$ -MG in blood and urine pre-as well as post-treatment for lung cancer YI Yan-jun<sup>1</sup>, JIANG Xian-yong<sup>1△</sup>, CHEN Jie<sup>1</sup>, YUAN Cai-jia<sup>1</sup>, LI Guo-liang<sup>2</sup>, LI Qing<sup>3</sup> (Department of Medical Laboratory, Xiangnan University, Chenzhou, Hunan 423000, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of high dose chemotherapy on renal function and evaluate the importance of blood and urine  $\beta_2$ -MG for chemotherapy process monitoring. **Methods** Blood and urine samples were collected from 41 cases of lung cancer on the 4th, 8th and 15th day of both pre-and post-chemotherapy, respectively. Blood BUN and Cr were measured. **Results** There were no significant differences for blood  $\beta_2$ -MG, BUN and Cr at any stage of both pre-and post-chemotherapy. However, urine  $\beta_2$ -MG was observed to have significant difference ( $P < 0.01$ ) on 4th day of post-chemotherapy compared with pre-chemotherapy and remained significant differences ( $P < 0.05$ ) on 8th and 15th day of post-chemotherapy. **Conclusion** Blood and urine  $\beta_2$ -MG are important in diagnosis for damage of renal function at early stage. DDP can cause damage of renal function. However, the damage is reversible. It might not be enough to use BUN and Cr clinically as the only criteria to measure damage of renal function caused by chemotherapy. Monitoring blood and urine  $\beta_2$ -MG will provide a basis for clinical physician to adjust dosage of chemotherapeutic drugs and the interval periods between chemotherapies.

**【Key words】** lung cancer;  $\beta_2$ -MG; chemotherapy

$\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG) 是人类组织相容性抗原 I (HLA-I) 类抗原的短链成分, 正常体液中含量甚微。肾脏是  $\beta_2$ -MG 分解代谢的重要部位, 测定血清、尿液  $\beta_2$ -MG 含量是目前判断早期肾损害的较灵敏、特异的方法。本文测定肺癌患者化疗前后  $\beta_2$ -MG 含量变化, 旨在进一步了解化疗中对患者肾脏损害的情况, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究组为本院及市区其他医院 2005 年 1 月至 2009 年 12 月间住院肺癌患者 41 例, 病例均经临床, 实验室检查及病理证实。采用 1998 年国际抗癌协会 (UICC) 公布的 TNM 分类法。其中 IIIa 期 18 例, IIIb 期 10 例, IVa 期 13 例。病理诊断: 腺癌 18 例, 鳞癌 23 例。男 21 例, 女 20 例, 平均年龄 (63.1 ± 11.2) 岁。所用化疗为 MVP 方案: 顺铂 (DDP) 100 mg/m<sup>2</sup> 于化疗第 1 天静滴, 长春地辛 (VDS) 4 mg/m<sup>2</sup> 于第 1 天和第 4 天静脉注射, 丝裂霉素 (MMC) 8 mg/m<sup>2</sup> 于第 1 天静脉注射, 3 周为 1 个疗程, 平均每位患者化疗 2~3 个疗程。健康对照组: 42 例, 男 23 例, 女 19 例, 平均年龄 (44.4 ± 7.2) 岁, 均为本院体检合格者。

**1.2 方法** 患者均为肺癌化疗前, 取早晨空腹静脉血 2 mL 分离血清, 尿液标本为排空晨尿 0.5 h 后第 2 次尿液取 2 mL<sup>[1]</sup>, 于化疗后 4、8、15 d 以同法取样。血清和尿  $\beta_2$ -MG 均当天采用放射免疫法测定, 试剂盒由中国原子能科学研究院生产, 全部操作按生产单位制定的规定进行。血尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 测定以日本 OLYMPUS AU640 全自动生化分析仪, 其中血 BUN 采用脲酶法, 血 Cr 采用碱性苦味酸法。健康参考范围均为本室根据健康体检结果且参考试剂盒所定: 血  $\beta_2$ -MG 为 0~2.20 mg/L, 尿  $\beta_2$ -MG 为 0~0.32 mg/L, 血 BUN 为 2.2~7.8 mmol/L, 血 Cr 为 44~133  $\mu$ mol/L。

**1.3 统计学方法** 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 其差异比较采用 *t* 检验。

## 2 结果

化疗前后血  $\beta_2$ -MG、BUN、Cr 均无显著性变化, 而尿  $\beta_2$ -MG 化疗后第 4 天与化疗前比较其差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 第 8 天和第 15 天虽有所下降, 但与治疗前比较其差异仍有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。血、尿  $\beta_2$ -MG 及血 BUN、Cr 化疗前后比较见表 1。

表 1 41 例肺癌患者化疗前后血、尿  $\beta_2$ -MG、血 BUN、Cr 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	健康对照(n=42)	化疗前	化疗后		
			第 4 天	第 8 天	第 15 天
血 $\beta_2$ -MG(mg/L)	1.28±0.25	1.39±0.32	1.57±0.55	1.45±0.47	1.50±0.53
尿 $\beta_2$ -MG(mg/L)	0.09±0.12	0.20±0.37	2.02±3.61 <sup>#</sup>	0.81±0.81*	0.52±0.94*
血 BUN(mmol/L)	4.05±1.68	4.86±2.05	5.33±2.06	5.40±2.13	4.36±2.17
血 Cr( $\mu$ mol/L)	56.30±12.50	69.60±11.20	72.70±19.00	73.60±13.20	69.40±18.20

注:与化疗前比较,\* $P < 0.05$ ,<sup>#</sup> $P < 0.01$ 。

### 3 讨 论

$\beta_2$ -MG 是由 Beggand 等于 1968 年首先在肾小管病变患者尿中分离而获得的<sup>[2]</sup>。它是由 100 多个氨基酸残基单链多肽低分子蛋白所组成。相对分子质量为 11 600~11 815。 $\beta_2$ -MG 是构成细胞膜上组织相容性抗原(HLA)的一部分。在正常细胞新陈代谢过程中与 HLA 分离后释放入血<sup>[3]</sup>。血中  $\beta_2$ -MG 由于相对分子质量小可自由通过肾小球滤过膜,滤过的  $\beta_2$ -MG 在近端小管几乎被完全重吸收后降解,所以尿中  $\beta_2$ -MG 含量甚微。肾小球或肾小管功能受损时,尿中  $\beta_2$ -MG 排泄增加。DDP 对多种恶性肿瘤具有较好杀伤力,并在临床应用广泛<sup>[4]</sup>。但大剂量 DDP 具有较高的不良反应,尤以肾的不良反应影响最大。DDP 对肾脏的损伤主要是近端小管,在一般剂量下这种损伤多为可逆性,但剂量过大或用药过频,可使损伤为不可逆,产生肾衰竭,甚至死亡<sup>[5]</sup>,故对患者肾功能的监控显得尤为重要。常规肾功能检测血 BUN、Cr,只有当肾小球损伤 50%~70% 时方有变化,故在肾损害早期不能及时给临床提供帮助,而  $\beta_2$ -MG 具有较好的早期诊断价值,尤其是尿  $\beta_2$ -MG 更为灵敏。因清晨尿液在体内滞留时间较长,酸性环境对  $\beta_2$ -MG 有破坏作用,所以临床上采用排空晨尿后第 2 次尿样,以使结果更准确。本组结果提示:化疗前后血中  $\beta_2$ -MG 的含量无显著变化,而化疗后第 4 天尿中  $\beta_2$ -MG 比化疗前升高 10 倍,第 8 天及第 15 天虽有所下降,但与化疗前比较其差异仍有统计学

意义,而血 BUN、Cr 则无明显变化。第 15 天统计中,当作者剔除个别尿  $\beta_2$ -MG 大于 5.0mg/L 结果后,其平均值就在正常范围以内。说明 DDP 等药物对肾功能有一定的损伤作用,而这种损伤具有一定的可逆性,且临床上仅以 BUN、Cr 作为化疗患者的肾功能损伤指标是不够的。血、尿  $\beta_2$ -MG 的监控可为临床医师及时调整化疗药物用量及化疗间歇期限的长短都具有重要价值,本文认为值得推广。

### 参考文献

- [1] 麦寿涛,林俊.血、尿  $\beta_2$ -MG 的测定对痛风肾损害的早期诊断意义[J].首都医药,1999,6(2):48-49.
- [2] 孙龙安,李尤,林钢.医学特种检验与实验室诊断[M].南京:人民军医出版社,2002:153.
- [3] 张梅香,王建平. $\beta_2$ -微球蛋白的检测方法与临床应用[J].中国新医药,2003,2(10):88-89.
- [4] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:82.
- [5] 任师颜. $\beta_2$ -微球蛋白的研究进展[J].国外医学:临床生物化学与检验学分册,1993,2(2):67-68.

(收稿日期:2011-03-06)

(上接第 1411 页)

为首,老干部病区和骨科次之,分别占 57.6%、16.7%、10.0%、6.7%。这与 ICU 和呼吸内科的患者大多是重症患者,这些患者多年老体弱、慢性病多、抵抗力低下、长期应用抗菌药物及使用各种侵入性医疗器械检查和治疗,易引起该菌感染有关<sup>[1]</sup>。因此,应加强对 ICU 等重点科室的医院感染危险因素控制和管理,严格执行无菌操作,尽可能减少侵入性操作并缩短应用时间,增加患者机体抵抗力,以减少 SMA 的机会性感染。

SMA 对碳青霉烯类和氨基糖苷类抗生素天然耐药,对青霉素类、酶抑制剂类、头孢菌素类、喹诺酮类等抗菌药物多重耐药。这主要是因为 SMA 具有外膜透性低,抗菌药物难以通过外膜进入细菌细胞内,故对多种抗菌药物出现天然耐药,同时该菌还可以产生两种  $\beta$ -内酰胺酶,即头孢菌素酶与金属  $\beta$ -内酰胺酶。孢菌素酶能水解青霉素类与头孢菌素类抗生素,金属  $\beta$ -内酰胺酶可以水解碳青霉烯类抗菌药物,且不被克拉维酸抑制,这更增加了对抗菌药物的耐药性<sup>[2-3]</sup>。本次研究中耐药率最底的抗菌药物是磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、左氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素,分别为 10.0%、21.9%、8.6%、8.1%,而对其他抗菌药物有较高的耐药率。表明了磺胺甲噁唑/甲氧

苄啶、左氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦,米诺环素有较好的抗菌活性,可将其作为本院治疗 SMA 的首选药物。

综上所述,SMA 的耐药性问题日趋严重且耐药机制复杂。临床应当高度重视该菌所致的感染并根据体外药敏试验结果合理使用抗菌药物,此举对减缓细菌耐药性产生,控制医院感染有非常重要的意义。

### 参考文献

- [1] 刘春江,王全喜,龚雅利,等.487 株嗜麦芽寡养单胞菌医院感染的耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(11):1605-1606.
- [2] 熊怀民,宛传丹,盛建华,等.嗜麦芽寡养单胞菌金属酶基因及整合子检测分析[J].中华医院感染学杂志,2009,19(6):614-617.
- [3] 孙二琳,宋诗铎,祁伟,等.嗜麦芽寡养单胞菌临床株多重耐药外排泵 SmeDEF 调控基因 smeT 的序列分析[J].中华医院感染学杂志,2006,16(2):121-125.

(收稿日期:2010-12-21)