

• 论 著 •

血、尿轻链水平检测在肾脏疾病中的应用*

郭晓倩, 李 艳[△], 彭 锐

(武汉大学人民医院检验科, 湖北 430060)

摘要:目的 探讨血、尿轻链水平检测在肾脏疾病鉴别诊断中的应用价值。方法 选取该院 2015 年 10 月至 2016 年 8 月收治的多发性骨髓瘤患者 24 例, 慢性肾脏病患者 73 例。其中慢性肾功能不全 48 例(慢性肾功能不全组)、肾病综合征患者 25 例(肾病综合征组)作为观察组, 并随机选择同期健康体检者 30 例作为对照组, 分别检测其血清 IgG 及血、尿轻链水平, 比较其差异。结果 血清 κ 、 λ 水平异常在多发性骨髓瘤(83.33%、75.00%)、慢性肾脏疾病(72.60%、56.16%)患者间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而 κ/λ 比值异常, 在 2 组(95.83%、36.99%)患者间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。肾病综合征组血清 IgG、 κ 、 λ 水平 $[(4.12\pm 1.62)\text{g/L}, (4.14\pm 1.20)\text{g/L}, (2.37\pm 0.86)\text{g/L}]$ 低于慢性肾功能不全组 $[(9.78\pm 2.39)\text{g/L}, (5.98\pm 1.16)\text{g/L}, (3.57\pm 0.73)\text{g/L}]$, 且两者均低于对照组 $[(11.41\pm 1.74)\text{g/L}, (9.13\pm 1.67)\text{g/L}, (4.65\pm 0.91)\text{g/L}]$, 差异有统计学意义($P<0.05$)。尿 κ 、 λ 水平, 肾病综合征组 $[0.312\ 0(0.060\ 0, 0.840\ 0)\text{g/L}, 0.232\ 0(0.050\ 0, 0.480\ 0)\text{g/L}]$ 显著高于慢性肾功能不全组 $[0.070\ 0(0.030\ 0, 0.150\ 0)\text{g/L}, 0.050\ 0(0.050\ 0, 0.110\ 0)\text{g/L}]$ 和对照组 $[0.019\ 0(0.018\ 5, 0.019\ 9)\text{g/L}, 0.050\ 0(0.050\ 0, 0.050\ 0)\text{g/L}]$, 差异有统计学意义($P<0.05$); 慢性肾功能不全组高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清轻链 κ/λ 比值在鉴别诊断骨髓瘤性肾病和慢性肾脏疾病具有较高准确性。血、尿轻链水平的变化在诊断不同类型的肾脏疾病、判断病情、评估肾小管损伤方面具有重要临床意义。

关键词: 血轻链; 尿轻链; 肾脏疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.004 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)08-1054-03

Application of serum and urinary light chains detection in patients with renal disease*

GUO Xiaolian, LI Yan[△], PENG Rui

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To evaluate the application value of serum and urinary light chain levels in the differential diagnosis of renal disease. **Methods** Twenty-four patients with multiple myeloma(MM) and 73 patients with chronic renal diseases, including 48 cases of chronic kidney dysfunction(CKD) and 25 cases of nephropathy syndrome(NS), served as the observation group, and contemporaneous 30 individuals undergoing the healthy physical examination were selected as the control group. The serum IgG, serum and urinary light chains levels were detected for comparing their difference. **Results** The levels of serum κ and λ had no statistically significant difference between in the MM group(83.33%, 75.00%) and chronic renal diseases group(72.60%, 56.16%), $P>0.05$. The abnormality of κ/λ ratio had statistical difference between the MM group and chronic renal disease group(95.83%, 36.99%), $P>0.05$. The serum IgG, κ and λ levels in the NS group were $(4.12\pm 1.62)\text{g/L}$, $(4.14\pm 1.20)\text{g/L}$ and $(2.37\pm 0.86)\text{g/L}$, which were significantly lower than $(9.78\pm 2.39)\text{g/L}$, $(5.98\pm 1.16)\text{g/L}$ and $(3.57\pm 0.73)\text{g/L}$ in the CKD group, moreover which were lower than $(11.41\pm 1.74)\text{g/L}$, $(9.13\pm 1.67)\text{g/L}$ and $(4.65\pm 0.91)\text{g/L}$ in the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$). The urinary κ , λ levels in the NS group were $0.312\ 0(0.060\ 0, 0.840\ 0)\text{g/L}$ and $0.232\ 0(0.050\ 0, 0.480\ 0)\text{g/L}$, which were significantly higher than $0.070\ 0(0.030\ 0, 0.150\ 0)\text{g/L}$ and $0.050\ 0(0.050\ 0, 0.110\ 0)\text{g/L}$ in CKD group and $0.019\ 0(0.018\ 5, 0.019\ 9)\text{g/L}$ and $0.050\ 0(0.050\ 0, 0.050\ 0)\text{g/L}$ in the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$); the CKD group was higher than control group with statistical difference($P<0.05$). **Conclusion** The serum light chain κ/λ ratio has higher accuracy in the differential diagnosis of myeloma NS and CKD. The change of the serum AND urinary light chains levels has an important clinical significant in the aspects of diagnosing different types of kidney disease, judging the disease condition and evaluating renal tubular injury.

Key words: serum light chain; urinary light chain; kidney disease

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性肿瘤,起源于浆细胞。骨髓瘤细胞恶性增殖及其大量分泌的异常单克隆免疫球蛋白或其轻链片段可引起机体发生一系列病理、生理改变,导致肾功能不全等并发症的发生。国内报道 MM 患者肾功能不全发生率为 39.4%^[1]。由于其起病隐匿,临床表现多样,容易造成临床误诊和漏诊,尤其是易于和慢性肾脏疾病混淆。骨髓瘤性肾

病和慢性肾脏疾病均会导致血 κ 、 λ 链水平的紊乱。本研究通过对比两者血清 κ 、 λ 链及 κ/λ 比值的异常率,探讨血轻链检测在骨髓瘤性肾病和慢性肾脏疾病鉴别诊断中的意义。免疫球蛋白轻链 κ 和 λ 均为小分子蛋白,正常情况下可以自由通过肾小球滤过膜,并被肾小管重吸收。故尿中轻链水平升高,在排除免疫增殖性疾病的情况下,可表示肾小管受损、重吸收功能

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(财社[2010]305号)。

作者简介:郭晓倩,女,在读硕士,主要从事临床检验诊断学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: yanlitf1120@163.com。

下降。检测其水平能够反应肾小管损伤程度。笔者将慢性肾脏疾病分为慢性肾功能不全组(CKD 组)和肾病综合征组(NS 组)2 组,并将其血 IgG、 κ 、 λ 及尿 κ 、 λ 水平与对照组对比,探讨血 IgG 及血、尿轻链水平在肾脏疾病中的应用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2016 年 8 月来本院就诊的患者 127 例。包括:(1)MM 患者 24 例(MM 组),疾病诊断标准参照《血液病诊断及疗效标准》^[2];年龄 39~82 岁,平均(62.33±10.16)岁。(2)慢性肾脏疾病患者 73 例(观察组),其中慢性肾功能不全患者 48 例(CKD 组)、肾病综合征患者 25 例(NS 组)。(3)对照组 30 例,来自同期健康体检者;年龄 23~85 岁,平均(60.53±14.85)岁。

1.2 方法 所有观察者均取晨起空腹外周静脉血 5 mL,静置 30 min 后,离心分离血清,检测血清 IgG、 κ 、 λ 水平并计算 κ/λ 比值;留取肾脏疾病患者及健康体检者空腹中段晨尿 5 mL,离心取上清部分,检测其尿轻链水平。采用免疫比浊法测定观察者血 IgG 及血、尿的 κ 、 λ 水平;试剂和试剂盒由上海 Beckman Coulter 公司提供,检测指标在 IMMAGE800 型免疫分析仪上完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料均检验是否符合正态性分布。正态分布资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;偏态分布资料用中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 及校正后 χ^2 检验。检测水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料比较 见表 1。按照慢性肾脏疾病的不同类型,结合实验室检查的特点,分为 NS 组和 CKD 组,其与 MM 组、对照组在年龄、性别上比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组患者与健康对照组一般临床资料

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男[<i>n</i> (%)]	女[<i>n</i> (%)]
MM 组	24	62.33±10.16	17(70.83)	7(29.17)
NS 组	25	56.88±12.54	13(52.00)	12(48.00)
CKD 组	48	63.25±13.40	30(62.50)	18(37.50)
对照组	30	60.53±14.85	14(46.67)	16(53.33)

2.2 MM 组与观察组血清 κ 、 λ 异常及 κ/λ 比值异常率的比较 血清 κ 、 λ 及 κ/λ 比值的正常参考值范围分别为:6.29~13.5 g/L、3.13~7.23 g/L、1.53~3.29,超出正常参考范围即为异常。MM 组与观察组患者血清 κ 、 λ 水平及 κ/λ 比值异常率的比较结果,见表 2。结果显示,两者均可表现出血清轻链水平异常, κ 、 λ 异常率在两者间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。MM 组 κ/λ 比值异常率显著高于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 血 IgG 及血、尿轻链水平在不同类型肾脏疾病组与对照组间的比较 见表 3。NS 组血 IgG 及血清 κ 、 λ 水平低于 CKD 组($t=-11.984$ 、 -6.379 、 -6.276 , $P<0.05$),且两者血 IgG 及血清 κ 、 λ 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。尿 κ 、 λ 水平 NS 组显著高于 CKD 组($Z=-3.135$ 、 -3.662 , $P<0.05$),且两者尿 κ 、 λ 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 MM 组与观察组血清 κ 、 λ 及 κ/λ 比值异常率[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	κ 异常	λ 异常	κ/λ 值异常
MM 组	24	20(83.33)	18(75.00)	23(95.83)
观察组	73	53(72.60)	41(56.16)	27(36.99)
χ^2		1.117	2.689	25.043
<i>P</i>		0.291	0.101	0.000

表 3 不同类型肾脏疾病与对照组血 IgG 及血、尿轻链水平(g/L)

组别	<i>n</i>	血清($\bar{x}\pm s$)			尿[$M(P_{25}, P_{75})$]	
		IgG	κ	λ	κ	λ
NS 组	25	4.12±1.62* [#]	4.14±1.20* [#]	2.37±0.86* [#]	0.312 0(0.060 0,0.840 0)* [#]	0.232 0(0.050 0,0.480 0)* [#]
CKD 组	48	9.78±2.39*	5.98±1.16*	3.57±0.73*	0.070 0(0.030 0,0.150 0)*	0.050 0(0.050 0,0.110 0)*
对照组	30	11.41±1.74	9.13±1.67	4.65±0.91	0.019 0(0.018 5,0.019 9)	0.050 0(0.050 0,0.050 0)

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 CKD 组比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨论

免疫球蛋白是由 2 条相同的轻链和 2 条相同的重链通过非共价键和二硫键相互连接而成,根据重链的类型不同可以分为 IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE,其中 IgG 的血清水平最高。轻链只有 2 种类型,即 κ 型或 λ 型。根据免疫球蛋白合成规律,组装一条轻链的时间比重链短,轻链有过剩。轻链(κ 、 λ 链)为相对分子质量 $18\times 10^3\sim 24\times 10^3$ 的小分子蛋白,能够自由通过肾小球基底膜,然后在肾小管被重吸收,重新回到血液循环中。当肾脏病变或免疫增殖系统疾病时,血中轻链水平会出现异常变化。有文献报道^[3],MM 肾脏损伤的首发症状复杂,且缺乏特异性,误诊率高达 54%~100%。因此,快速准确地鉴别骨髓瘤性肾病与慢性肾脏疾病能够减少临床误诊,为患者得到及时的治疗提供帮助。本研究旨在运用血中轻链水平及其比值判断骨髓瘤性肾病和慢性肾脏疾病。本研究结果显示,血清 κ 、 λ 水平的异常在两者间比较差异无统计学意义($P>0$ 。

05),但 95.83% 的 MM 患者均表现为 κ/λ 比值的异常,而大部分肾脏疾病患者 κ/λ 比值在正常范围内。这说明 κ/λ 比值在预测骨髓瘤性肾病和慢性肾脏疾病中具有较高的准确性,与文献报道血清轻链比值变化在 MM 诊断中的重要意义相符^[4]。

轻链分子能自由通过肾小球滤过膜,同时轻链对肾小管上皮细胞有损伤作用,可使其重吸收减少,故观察组患者血清轻链 κ 、轻链 λ 水平均降低,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但血 κ/λ 比值大多在正常范围内,与骨髓瘤性肾病不同。在健康人体内,血清 IgG 水平最高。当发生肾病综合征时,由于 IgG 相对分子质量较小,因而很容易通过滤过膜,导致血清 IgG 水平显著减少。也有研究显示^[5],肾病综合征患者低 IgG 血症是患者免疫调节紊乱,B 细胞 IgM 向 IgG 的转换过程受抑所致,而非继肾小球基底膜通透性增加的结果。本研究结果显示,NS 组 IgG 水平显著低于 CKD 组和对照组,说明肾病综合征患者的血清 IgG 会发生显著变(下转第 1059 页)

的初探[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(9): 570-571.

[13] Li A, Yang J, Li X, et al. Diagnostic value of serum Progra31-98 in patients with small-cell lung cancer[J]. J Pharmaceutical Anal, 2003, 15(1): 44-46.

[14] 余秉翔, 刘庆锋, 陈良安. 胃泌素释放肽前体作为小细胞肺癌标记物的临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2003, 6(3): 209-210.

[15] 严枫, 胡效亚, 徐祥. 肺癌患者血清胃泌素前体释放肽检测及意义[J]. 临床检验杂志, 2004, 22(6): 447-448.

[16] 孙静, 刘静, 杨炳军. 胃泌素释放肽前体和神经元特异性烯醇化酶对小细胞肺癌的临床应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2005, 20(4): 11-13.

[17] 金欣, 陈健魁, 佟雅丽, 等. 血清 ProGRP、NSE、CYFRA21-1 联合检测对肺癌诊断和治疗的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(6): 1008-1009.

[18] 荆结线, 杜丽莉, 徐晓琴, 等. ProGRP 对小细胞肺癌的疗效与预后评价的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(8): 708-712.

[19] 李德经, 宁国兰, 柳兆飞, 等. ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌的诊断及疗效评估的价值[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5): 754-758.

[20] 杨兴, 孙桂荣, 丛培珊, 等. 胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(8): 736-741.

[21] 王静静, 陈梅莉, 钱震东, 等. 小细胞肺癌患者胃泌素释放肽前体表达的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(11): 1784-1787.

[22] 陆明洋, 邓海, 峰徐斌, 等. 血清细胞角质蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶和胃泌素释放肽前体水平对原发性肺癌的诊断意义[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(2): 312-314.

[23] 陈永健, 金卫东, 杨广宇, 等. 血浆胃泌素释放肽前体、细胞角蛋白 19 和癌胚抗原对各型肺肿瘤的诊断价值[J]. 中华实验和病毒学杂志, 2011, 25(5): 381-383.

[24] 王慈杰, 李学祥, 高佳, 等. 血清 ProGRP、TPS 及 NSE 在小细胞肺癌患者治疗监测中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(2): 152-157.

[25] Nisman B, Nechushtan H, Biran H, et al. New ARCHITECT plasma pro-gastrin-releasing peptide assay for diagnosing and monitoring small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2016, 114(4): 469-476.

[26] 雷旦生, 裴锋, 喻晶, 等. 组织多肽抗原联合 ProGRP、CEA、NSE、SCC、CYFRA21-1 在肺癌诊治中的价值[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(5): 488-492.

[27] 陆明洋, 邓海峰, 徐斌, 等. 血清细胞角质蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶和胃泌素释放肽前体水平对原发性肺癌的诊断意义[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(2): 312-314.

[28] Murad MH, Montori VM, Ioannidis JP, et al. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature[J]. JAMA, 2014, 312(2): 171-179.

[29] Mulla SM, Scott IA, Jackevicius CA, et al. How to use a noninferiority trial users' guides to the medical literature [J]. JAMA, 2012, 308(24): 2605-2611.

[30] 王纪文, 高佳, 赫捷. ProGRP 与 NSE 对小细胞肺癌诊断价值的 meta 分析[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(12): 1094-1110.

[31] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15.

(收稿日期: 2016-12-19 修回日期: 2017-01-10)

(上接第 1055 页)

化, 检测肾病综合征患者血清 IgG 水平具有重要价值。以往医师通常会检查 β_2 -MG, 将其作为肾小管损伤的指标, 但 β_2 -MG 在酸性尿液环境中极易被分解。肾小管损伤时, β_2 -MG 与尿轻链升高呈平行关系, 而轻链蛋白在尿液中较稳定。因此, 尿轻链升高在排除免疫增殖性疾病的情况下, 提示肾小管重吸收功能降低, 可作为肾小管损伤的标志。国内有学者在研究儿童肾脏病的尿游离轻链变化时, 发现尿轻链检测能及时反映肾小管重吸收功能及其损伤程度, 并可作为监测疗效的指标。本研究结果显示, NS 组尿轻链水平高于 CKD 组, 且两者均高于对照组, 说明肾病综合征和慢性肾功能不全患者均有肾小管功能的受损, 且前者的损伤更为严重, 这与国外文献报道的肾病综合征患者存在肾小管损伤结论一致。有研究表明, 尿轻链的水平与肾脏病患者尿蛋白组分有关。

总之, 检测血轻链水平尤其是 κ/λ 比值对骨髓瘤性肾病与慢性肾病的鉴别诊断具有重要价值; 对血、尿免疫球蛋白轻链

的联合检测能够及时反映肾小管的重吸收功能及其损伤程度, 为不同肾脏疾病患者病情程度判断提供参考。

参考文献

[1] 余妙容, 邹小立, 林伟, 等. 多发性骨髓瘤肾功能衰竭 66 例[J]. 临床荟萃, 2001, 16(12): 536-538.

[2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 157-163.

[3] 谢明. 血清游离轻链在多发性骨髓瘤检测中的探讨[J]. 中国医药指南, 2013, 11(11): 92-93.

[4] 张利方, 阎有功, 石莉萍, 等. 轻链 κ/λ 比值测定对多发性骨髓瘤诊断的临床应用[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(1): 19-21.

(收稿日期: 2016-12-23 修回日期: 2017-01-14)