

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.06.017

## 多发性骨髓瘤患者血清 IL-6、IL-6R、MCL1 的检测分析及与预后的关系

朱 婕, 张 磊, 张葆康, 牛爱荣<sup>△</sup>

(山东省青岛市中心医院检验科 266042)

**摘要:**目的 通过检测多发性骨髓瘤(MM)患者血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-6受体(IL-6R)、髓样细胞白血病蛋白1(MCL1),以及骨代谢标志物[N-端骨钙素(N-MID)、I型前胶原氨基端延长肽(PINP)、I型胶原蛋白羧基端 $\beta$ 降解产物( $\beta$ -CTX)]的表达,探讨血清IL-6、IL-6R、MCL1水平与MM预后的关系。方法 选取该院收治的MM患者纳入MM组,按临床分期将其分为I期组、II期组、III期组3个亚组,以同期健康体检者为对照组,每组40例;采用电化学发光免疫分析法测定各组的血清IL-6、IL-6R、MCL1、 $\beta$ -CTX、PINP、N-MID水平。结果 MM组患者血清IL-6、IL-6R、MCL1水平均明显高于对照组( $P<0.05$ ),其中III期组明显高于II期组( $P<0.05$ ),II期组明显高于I期组( $P<0.05$ )。MM组患者血清N-MID、PINP水平明显低于对照组( $P<0.05$ ),其中III期组明显低于II期组( $P<0.05$ ),II期组明显低于I期组( $P<0.05$ );MM组患者血清 $\beta$ -CTX水平明显高于对照组( $P<0.05$ ),其中III期组明显高于II期组( $P<0.05$ ),II期组明显高于I期组( $P<0.05$ )。血清IL-6、IL-6R、MCL1水平与MM临床分期呈正相关( $r=0.68, 0.56, 0.72, P<0.05$ )。结论 MM患者血清IL-6、IL-6R、MCL1水平明显升高,与MM临床分期呈正相关,可用于评价MM骨损伤及MM预后。

**关键词:**白细胞介素-6; 白细胞介素-6受体; 髓样细胞白血病蛋白1; 多发性骨髓瘤; 预后

**中图分类号:**R446.11

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2018)06-0792-03

**Analysis on detection of serum IL-6, IL-6R and MCL1 and their relationship with prognosis in patients with multiple myeloma**

ZHU Jie, ZHANG Lei, ZHANG Baokang, NIU Airong<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Qingdao Municipal Central Hospital, Qingdao, Shandong 266042, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship of IL-6, IL-6R and MCL1 with the prognosis of multiple myeloma(MM) by detecting the expression of serum IL-6, IL-6R, MCL1 and the bone metabolic markers(N-MID, PINP,  $\beta$ -CTX) in the patients with multiple myeloma(MM). **Methods** The patients with MM in this hospital were included into the MM group, and divided into three subgroups according to the clinical stages: stage I, II and III groups, and contemporaneous subjects undergoing the physical examination served as the control group, 40 cases in each group. The expression levels of serum IL-6, IL-6R, MCL1, N-MID, PINP and  $\beta$ -CTX were detected by using the electrochemical luminescence immunoassay(ECILA). **Results** The levels of serum IL-6, IL-6R and MCL1 in the MM group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), in which the stage III subgroup was significantly higher than the stage II subgroup( $P<0.05$ ), and the stage II subgroup was significantly higher than the stage I subgroup( $P<0.05$ ). The levels of serum N-MID and PINP in the MM group were significantly lower than those in the control group, in which the stage III subgroup was significantly lower than the stage II subgroup( $P<0.05$ ) and stage II subgroup was lower than the stage I subgroup( $P<0.05$ ). The level of serum  $\beta$ -CTX in the MM group was significantly higher than that in the control group( $P<0.05$ ), in which the stage III subgroup was significantly higher than the stage II subgroup and the stage II subgroup was significantly higher than the stage I subgroup( $P<0.05$ ). The expression levels of serum IL-6, IL-6R and MCL1 were positively correlated with the clinical stages of MM( $r=0.68, 0.56, 0.72, P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum IL-6, IL-6R and MCL1 in MM patients are significantly increased and positively correlated with the clinical stages of MM, which can be used for the evaluation of bone injury and prognosis of MM.

**Key words:** IL-6; IL-6R; MCL1; multiple myeloma; prognosis

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性增殖的血液系统肿瘤,其临床表现主要为骨质破坏<sup>[1]</sup>。MM 随人口老龄化其发病率递增,严重影响人类健康。白细胞介素-6(IL-6)是骨髓瘤细胞增殖的关键因子,可抑制细胞凋亡<sup>[2]</sup>。白细胞介素-6 受体(IL-6R)存在于骨髓瘤细胞表面,可增加骨髓瘤细胞对 IL-6R 的敏感度<sup>[3]</sup>。髓样细胞白血病蛋白 1(MCL1)是骨髓瘤细胞重要的生长因子,可调节信号转导,参与骨髓瘤细胞的增殖<sup>[4]</sup>。骨代谢标志物 N-端骨钙素(N-MID)、I 型前胶原氨基端延长肽(PINP)、I 型胶原蛋白羧基端 β 降解产物(β-CTX)可用于评价 MM 患者骨损伤程度及预后<sup>[5]</sup>。本研究通过电化学发光免疫分析法(ECILA)检测 MM 患者血清中 IL-6、IL-6R、MCL1、β-CTX、PINP、N-MID 的表达水平,分析 IL-6、IL-6R、MCL1 水平与骨损伤的相关性,并探讨 IL-6、IL-6R、MCL1 与 MM 预后的关系。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2010 年 4 月至 2015 年 4 月收治的 120 例 MM 患者纳入 MM 组。所有患者经骨 X 线片、骨髓象、血免疫球蛋白等临床指标检查确诊,均符合《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版)中的诊断标准。依据 Durie-Salmon 分期法将 MM 组患者按临床分期分为 3 个亚组,即 I、II、III 期组, I 期组年龄 42~73 岁,平均(53.73±4.51)岁; II 期组年龄 40~74 岁,平均(54.62±4.78)岁; III 期组年龄 41~75 岁,平均(52.89±3.65)岁。选择本院同期健康体检者为对照组,年龄 43~72 岁,平均(53.67±3.94)岁。各组均为 40 例。

**1.2 方法** 各组均在空腹(禁食≥12 h)状态下采集肘前静脉血 5 mL,注入真空采血管中,室温静置 60 min,将低温离心机温度调至 4 ℃,预冷后离心 15 min,转速为 3 000 r/min,分离上清液置于-80 ℃冰箱保存。待标本收集完毕后,利用 ECLIA,通过全自动电化学发光免疫分析仪(型号:CobasE601;德国)同批次测定各组血清 IL-6、IL-6R、MCL1,以及骨代谢标志物 N-MID、PINP、β-CTX 水平,分析血清 IL-6、IL-6R、MCL1 水平与 MM 临床分期的相关性。以上试剂均为仪器配套试剂盒,操作步骤严格依照说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *F* 检验,组间两两比较采用 SNK-*q* 法;采用 Spearman 相关进行相关性分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结 果

**2.1 各组血清 IL-6、IL-6R、MCL1 的表达水平** MM 组患者血清 IL-6、IL-6R、MCL1 水平均明显高于对照组(*P*<0.05),其中 III 期组明显高于 II 期组(*P*<0.05), II 期组明显高于 I 期组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 各组血清 IL-6、IL-6R、MCL1 的表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/mL)	IL-6R(pg/mL)	MCL1(ng/mL)
对照组	40	10.34±3.65	31.47±6.45	15.62±5.41
MM 组				
I 期组	40	39.21±7.84 <sup>a</sup>	45.62±7.51 <sup>a</sup>	50.23±8.48 <sup>a</sup>
II 期组	40	215.87±36.43 <sup>ab</sup>	84.35±10.22 <sup>ab</sup>	64.73±10.12 <sup>ab</sup>
III 期组	40	344.26±48.72 <sup>abc</sup>	103.74±15.58 <sup>abc</sup>	75.88±12.56 <sup>abc</sup>

注:与对照组相比,<sup>a</sup>*P*<0.05;与 I 期组相比,<sup>b</sup>*P*<0.05;与 II 期相比,<sup>c</sup>*P*<0.05

### 2.2 各组血清 N-MID、PINP、β-CTX 的表达水平

MM 组患者血清 N-MID、PINP 水平明显低于对照组(*P*<0.05),其中 III 期组明显低于 II 期组(*P*<0.05), II 期组明显低于 I 期组(*P*<0.05)。MM 组患者血清 β-CTX 明显高于对照组(*P*<0.05),其中 III 期组明显高于 II 期组(*P*<0.05), II 期组明显高于 I 期组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 各组血清 N-MID、PINP、β-CTX 的表达水平( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	<i>n</i>	N-MID	PINP	β-CTX
对照组	40	22.89±3.87	36.26±5.74	0.36±0.11
MM 组				
I 期组	40	18.45±3.26 <sup>a</sup>	31.73±5.45 <sup>a</sup>	0.46±0.13 <sup>a</sup>
II 期组	40	16.98±3.11 <sup>ab</sup>	26.87±4.12 <sup>ab</sup>	0.58±0.21 <sup>ab</sup>
III 期组	40	15.53±2.26 <sup>abc</sup>	20.96±3.84 <sup>abc</sup>	0.75±0.24 <sup>abc</sup>

注:与对照组相比,<sup>a</sup>*P*<0.05;与 I 期组相比,<sup>b</sup>*P*<0.05;与 II 期相比,<sup>c</sup>*P*<0.05

**2.3 MM 组血清 IL-6、IL-6R、MCL1 水平与临床分期的相关性** 经 Spearman 相关分析,MM 患者血清 IL-6 水平与临床分期呈正相关(*r*=0.68,*P*<0.05); IL-6R 水平与临床分期呈正相关(*r*=0.56,*P*<0.05); MCL1 水平与临床分期呈正相关(*r*=0.72,*P*<0.05)。

### 3 讨 论

**3.1 MM 与骨损伤** MM 细胞的存活依赖于一定的骨髓微环境,二者相互作用可激活破骨细胞活化因子、成骨细胞抑制因子引起骨细胞代谢失衡<sup>[6]</sup>,导致溶骨性骨质破坏,进而影响 MM 患者的生存质量及预后<sup>[7]</sup>。血清中骨代谢标志物如 N-MID、PINP、β-CTX 可用来评价骨质损伤及其预后<sup>[5]</sup>。本研究结果表明,MM 组患者血清 N-MID、PINP 水平明显低于对照组(*P*<0.05),N-MID、PINP 水平与 MM 临床分期有关,临床分期越晚,N-MID、PINP 表达水平越低;MM 组患者血清 β-CTX 水平明显高于对照组(*P*<0.05),且 β-CTX 水平也与 MM 临床分期有关,临床分期越晚,β-CTX 表达水平越高。此结果与欧阳清等<sup>[5]</sup>的研究结果一致。

**3.2 IL-6、IL-6R 与 MM** 成熟的 IL-6 由 184 个氨

氨基酸组成,相对分子质量为  $26 \times 10^3$ ,其编码基因位于 7 号染色体。IL-6 分子中 4 个半胱氨酸残基形成两对二硫键,这对 IL-6 的生物学活性极为重要。IL-6 是一种具有多种生物学功能的细胞因子,参与调节如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、造血干细胞、破骨及成骨细胞等的增殖与分化。细胞表面的 IL-6R 以异二聚体形式存在,由相对分子质量为  $80 \times 10^3$  的  $\alpha$  链与  $130 \times 10^3$  的  $\beta$  链组成。IL-6 的生物活性由其受体 IL-6R 所介导,IL-6R 的  $\alpha$  链以低亲和力与 IL-6 特异性结合,而后 IL-6R $\alpha$ -IL-6 复合物以高亲和力与 IL-6R $\beta$  结合,形成具有信号转导功能的 IL-6-IL-6R 复合物<sup>[8]</sup>。在 MM 疾病进程中,IL-6 可由 MM 细胞、破骨细胞、成骨细胞、骨髓基质细胞等以自分泌或旁分泌形式产生,从而促进细胞增殖并阻碍细胞凋亡<sup>[2]</sup>;IL-6 可刺激骨髓瘤细胞异常分泌免疫球蛋白,引起机体免疫紊乱及免疫病理损伤;血清 IL-6 水平升高可使肿瘤负荷增大,并加重 MM 患者病情。IL-6 可在 MM 细胞中持续产生,以抵抗化疗药物诱导细胞凋亡<sup>[9]</sup>。本研究结果表明,MM 组患者血清 IL-6、IL-6R 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),IL-6、IL-6R 水平与 MM 临床分期有关,临床分期越晚,IL-6、IL-6R 表达水平越高,此结果与崔为发等<sup>[10]</sup>的研究结果一致。

**3.3 MCL1 与 MM** MCL1 是一种抗凋亡蛋白,属于 BCL-2 家族成员,该蛋白由 350 个氨基酸组成,其编码基因位于染色体 1q21。MCL1 基因可在多种组织中正常表达,对维持细胞的分化、成熟等具有重要意义。MCL1 主要通过抗凋亡、阻断自杀信号通路等途径在肿瘤方面发挥癌基因作用<sup>[11]</sup>;MCL 可在多种恶性肿瘤中高表达,与肿瘤的分化程度及预后有密切关系<sup>[12-13]</sup>;下调 MCL1 水平则可促进肿瘤细胞的凋亡。本研究结果表明,MM 组患者血清 MCL1 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),MCL1 水平与 MM 临床分期有关,临床分期越晚,MCL1 表达水平越高。

综上所述,MM 患者血清 IL-6、IL-6R、MCL1 均有高表达,并与 MM 临床分期呈正相关,可用于评价 MM 患者骨损伤及预后。

## 参考文献

[1] YANG J, HE J, WANG J, et al. Constitutive activation of p38 MAPK in tumor cells contributes to osteolytic bone lesions in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2012, 26(9):

2114-2123.

- [2] ROSE-JOHN S, SCHELLER J, ELSON G, et al. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors; role in inflammation and cancer[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(2): 227-236.
- [3] ZHANG H L, ZHANG X M, MAO X J, et al. Altered cerebrospinal fluid index of prealbumin, fibrinogen, and haptoglobin in patients with Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125(2): 129-135.
- [4] YOUNES H, LELEU X, HATJHARRISSI E, et al. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(13): 3771-3775.
- [5] 欧阳清, 刘健, 石青峰, 等. 骨代谢标志物在多发性骨髓瘤中的临床应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(3): 305-306.
- [6] MORGAN G J, DAVIES F E, GREGORY W M, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma; the medical research council myeloma IX Trial [J]. *Blood*, 2012, 119(23): 5374-5383.
- [7] Roodman G D. Pathogenesis of myeloma bone disease [J]. *Leukemia*, 2009, 23(3): 435-441.
- [8] 刘晋玮, 魏秀珍, 李欣, 等. 多发性骨髓瘤患者血清可溶性白细胞介素-6 受体水平的临床意义[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2014, 37(2): 102-105.
- [9] CHAUHAN D, NERI P, VELANKAR M, et al. Targeting mitochondrial actor Smac/DIABLO as therapy for multiple myeloma[J]. *Blood*, 2007, 109(3): 1220-1227.
- [10] 崔为发, 李大启, 杨金平, 等. IL-2、IL-6 及其受体与多发性骨髓瘤的研究[J]. *山东医药*, 2000, 40(6): 1-2.
- [11] PERCIAVALLE R M, STEWART D P, KOSS B, et al. Anti-apoptotic MCL-1 localizes to the mitochondrial matrix and couples mitochondrial fusion to respiration[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(6): 575.
- [12] CZABOTAR P E, LESSENE G, STRASSER A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(1): 49-63.
- [13] PERCIAVALLE R M, OPFERMAN J T, DELVING D, et al. MCL-1's contributions to normal and cancer biology [J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(1): 22-29.

(收稿日期:2017-08-24 修回日期:2017-12-10)

(上接第 791 页)

- [10] 李兴华. 经阴道超声鉴别诊断输卵管妊娠与妊娠黄体囊肿的价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(1): 78-80.
- [11] KUNA K, GRBAVAC I, VUKOVIC A, et al. Coexistence of ruptured ectopic tubal pregnancy, dermoid and endometriotic cyst with tubo-ovarian abscess in the same ad-

nexa; case report[J]. *Acta Clin Croat*, 2015, 54(1): 103-106.

- [12] 瞿亚艳. 经阴道超声对输卵管妊娠与妊娠黄体囊肿的鉴别诊断价值分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2016, 24(3): 189-191.

(收稿日期:2017-08-20 修回日期:2017-12-06)