

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.23.007

Cys-C、 β_2 -M 及轻链类型检测在多发性骨髓瘤肾损伤诊断中的应用*

胥兴丽¹, 原江水¹, 王仁峰^{2△}

1. 青岛市市立医院检验科, 山东青岛 266000; 2. 青岛市妇女儿童医院检验科, 山东青岛 266000

摘要:目的 探讨血清胱抑素 C(Cys-C)、 β_2 微球蛋白(β_2 -M)及轻链类型检测在多发性骨髓瘤患者肾脏损害诊断中的应用。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 8 月在青岛市市立医院确诊的多发性骨髓瘤患者 70 例作为研究对象,通过检测多发性骨髓瘤患者血清/血浆中各项指标水平,探讨其在多发性骨髓瘤肾损害中改变及意义。**结果** 两组患者 Cys-C、 β_2 -M、 κ 链水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者尿本周蛋白、轻链类型 λ 链、 κ 链例数比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。尿本周蛋白阳性患者($OR=4.140, 95\%CI: 1.219\sim14.060$)、 λ 链患者($OR=4.945, 95\%CI: 1.749\sim13.980$)更易发生肾损害。 λ 链患者 Cr、BUN、Cys-C、 β_2 -M 水平与 κ 链患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 监测血清 Cys-C、 β_2 -M、轻链类型对预测多发性骨髓瘤患者肾损害具有重要临床意义。

关键词: 多发性骨髓瘤; 肾损害; 胱抑素 C; β_2 微球蛋白; 轻链

中图分类号: R733.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)23-3414-03

Application of Cys-C, β_2 -M and light chain type detection in the diagnosis of renal injury of multiple myeloma*

XU Xingli¹, YUAN Jiangshui¹, WANG Renfeng^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China

Abstract: **Objective** To investigate the application of serum cystatin C (Cys-C), β_2 microglobulin (β_2 -M) and light chain type detection in the diagnosis of multiple myeloma patients with renal damage. **Methods** From January 2017 to August 2019, 70 patients with multiple myeloma diagnosed in Qingdao municipal hospital were enrolled. By detecting the levels of various indicators in serum/plasma of multiple myeloma patients, the changes and significance of these indicators in renal damage of multiple myeloma patients were discussed. **Results** The levels of Cys-C, β_2 -M and κ chain were compared between the two groups, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Comparison of bence-jones protein in the urine, light chain type λ chain and κ chain cases between the two groups showed statistically significant differences ($P<0.05$). Patients with positive bence-jones protein in the urine ($OR=4.140, 95\%CI: 1.219\sim14.060$) and λ chain patients ($OR=4.945, 95\%CI: 1.749\sim13.980$) were more likely to develop renal damage. The levels of Cr, BUN, Cys-C and β_2 -M in λ chain patients were compared with those in κ chain patients, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Monitoring serum Cys-C, β_2 -M and light chain type has important clinical significance for predicting renal damage in patients with multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma; kidney damage; cystatin C; β_2 microglobulin; light chain

多发性骨髓瘤(MM)是骨髓浆细胞系异常增生的恶性疾病,其能产生异常的单克隆免疫球蛋白,最常见的症状和体征为溶骨性病变,总血清蛋白水平升高,尿液或血清中存在单克隆蛋白、高钙血症、肾损害,以及恶性肿瘤的全身性症状和体征(体质量减轻、盗汗、贫血)^[1]。MM好发于老年人,发病率与种群有

关,黑种人发病率最高,亚洲人群发病率较低。随着其有效治疗方案的应用,MM的5年生存率明显升高^[2]。然而,肾功能不全仍是MM最不利的预后因素之一,高达40%的患者表现出轻度或中度肾损害,约9%的患者会发生严重的急性肾损伤(AKI)^[3],骨髓瘤也被认为是导致终末期肾脏疾病的最常见的恶性

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31800680)。

作者简介:胥兴丽,女,技师,主要从事医学检验工作研究。△ 通信作者, E-mail: qingdaowang90@126.com。

肿瘤^[4],而肾功能的恢复是 MM 患者存活率提高的关键因素。因此,正确预测及早期发现肾损伤,对 MM 患者预后具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1 月至 2019 年 8 月在青岛市市立医院确诊的 70 例 MM 患者(排除其他血液系统疾病、肾脏疾病、泌尿系统感染、高血压肾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、内分泌代谢性疾病)作为研究对象,其中男性 38 例、女性 32 例,年龄 48~92 岁,平均(66.7±9.9)岁。所有 MM 患者诊断均符合《血液病诊断及疗效标准》及《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》。根据文献[2]和血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平将 70 例 MM 患者分为肾功能正常患者 43 例(对照组):Cr<176.8 μmol/L,BUN<7.14 mmol/L,以及肾功能异常患者 27 例(观察组):Cr≥176.8 μmol/L 和(或)BUN≥7.14 mmol/L。本研究遵循国际协调理事会临床试验规范和赫尔辛基宣言,通过了青岛市市立医院临床研究伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 贝克曼全自动生化分析仪(AU5800),西门子全自动蛋白分析仪(BNII),毛细管电泳仪(SEBIA Capillarys2),全自动血凝分析仪(STA Compact Max),医用离心机(B320A,北京白洋医疗器械有限公司)。所有试剂均采用仪器配套试剂,室内质控和室间质评均在可控范围之内。

1.3 方法 70 例 MM 患者性别、年龄等临床资料通过本院实验室信息管理系统查询获得。所有研究对象均抽取晨起空腹静脉血,离心提取血清/血浆。血清 Cr、BUN、胱抑素 C(Cys-C)、清蛋白/球蛋白比值(A/G)、β₂ 微球蛋白(β₂-M)、钙(Ca)水平采用自动生化分析仪检测;血清 κ 链、λ 链及比值(κ/λ)、尿本周蛋白采用全自动蛋白分析仪检测,尿 κ 链 0~7.1 mg/L 且 λ 链 0~3.9 mg/L 判定为尿本周蛋白阴性,否则判定为尿本周蛋白阳性;血清 M 蛋白采用 SEBIA Capillarys2 毛细管电泳仪进行检测;血浆纤维蛋白原(FIB)采用 STA Compact Max 全自动血凝分析仪进行检测。所有检测按照仪器及试剂说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prism 6.01 软件处理分析数据,计量资料正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料行 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM 患者血清/血浆中各项指标水平比较 两组患者 Cys-C、β₂-M、κ 链水平比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 两组各项指标比较 两组患者尿本周蛋白、轻链类型 λ 链、κ 链例数比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。尿本周蛋白阳性患者(*OR*=4.140,95%*CI*:1.219~14.060)、λ 链患者(*OR*=4.945,95%*CI*:1.749~13.980)更容易发生肾损害。

表 1 MM 患者血清/血浆中各项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Cys-C (mg/L)	β ₂ -M (mg/L)	κ 链 (g/L)	λ 链 (g/L)	FIB (g/L)	Ca (mmol/L)	κ/λ	A/G
观察组	2.95±0.36	16.38±2.67	1.82±0.30	2.22±0.59	4.04±0.32	2.32±0.06	4.11±1.86	1.21±0.12
对照组	1.69±0.50	5.60±0.90	5.84±1.29	1.56±0.35	3.58±0.18	2.25±0.03	9.87±2.65	1.58±0.38
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	0.351	0.087	0.631	0.079	0.657

表 2 两组各项指标比较(*n*)

组别	<i>n</i>	性别		血清 M 蛋白		尿本周蛋白		轻链类型	
		男性	女性	正常	异常	阳性	阴性	λ 链	κ 链
观察组	27	15	12	6	21	23	4	17	10
对照组	43	23	20	17	26	25	18	11	32
χ^2		0.030		2.250		5.630		9.657	
<i>P</i>		0.870		0.130		0.020		0.002	

2.3 不同轻链类型 MM 患者血清 Cr、BUN、Cys-C、β₂-M 水平比较 λ 链患者 Cr、BUN、Cys-C、β₂-M 水平为(193.85±96.11)μmol/L、(12.36±6.03)mmol/L、(2.57±1.56)mg/L、(17.50±8.71)mg/L;κ 链患者 Cr、BUN、Cys-C、β₂-M 水平为(82.59±33.87)

μmol/L、(5.70±1.20)mmol/L、(1.47±0.69)mg/L、(6.05±2.87)mg/L,两者比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。

3 讨论

MM 是浆细胞的恶性单克隆增生,国内 MM 发

生率在血液系统恶性肿瘤中仅次于白血病和非霍奇金淋巴瘤排名第三^[5]。有研究表明,约 48%骨髓瘤患者诊断时发现 Cr 水平升高,约 8%患者会进展为不可逆性肾衰竭,肾功能正常与否对 MM 患者预后具有重要意义^[6-7]。近年来新疗法的引入改善了 MM 患者的预后^[8]。

本研究观察组患者血清 Cys-C、 β_2 -M 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与杨敏^[9]研究结果相似。本研究观察组患者 κ 链水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与文献^[10]报道结果不同。有研究指出高血钙是 MM 患者发生肾损伤的独立危险因素^[8,11-12];李英等^[10]研究表明肾脏损害组 MM 患者血清 κ 链、 λ 链均明显高于肾功能正常组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组 κ/λ 、血清 Ca 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。尿本周蛋白阳性患者($OR = 4.140, 95\%CI: 1.219 \sim 14.060$)、 λ 链患者($OR = 4.945, 95\%CI: 1.749 \sim 13.980$)更容易发生肾损害,这一结果与俸桃等^[8]研究结果相似。

本研究结果显示, λ 链 MM 患者肾损害概率更高、更严重。MM 患者在疾病的发展过程中,单克隆免疫球蛋白游离轻链(FLCs)的生成超过机体肾小管重吸收能力,大量 FLCs 进入远端肾小管中与尿液糖蛋白(Tamm-Horsfall 蛋白)聚集从而形成骨髓瘤管型阻塞肾小管,进而引起急性肾衰竭^[8]。有研究表明在单克隆免疫球蛋白轻链代谢过程中可激活 STAT1 信号通路,产生促炎性和纤维化肾损伤^[13]。 β_2 -M 可自由通过肾小球滤过膜并由肾脏排泄分解,肾小球滤过率(GFR) < 80 mL/min 时,血清 β_2 -M 即开始出现异常,较 Cr 更敏感反映肾损伤^[14]。Cys-C 存在于所有有核细胞表面及体液中,无组织学特异性,在血管生成、转移、浸润和肿瘤生长中可产生重要的作用,可自由穿透肾小球滤过膜,几乎被肾小管完全重吸收,Cys-C 水平高低与肾小球损伤程度呈正比,故临床常将 Cys-C 水平作为评价肾功能的重要指标^[15]。本研究显示,血清 Cys-C、 β_2 -M 水平可作为预测及早期诊断 MM 患者肾损害的重要指标。

综上所述,监测血清 Cys-C、 β_2 -M、轻链类型对早期诊断 MM 患者肾损害具有重要临床意义。

参考文献

[1] LEE Y,GOYAL K,PRASAD B. Acute kidney injury in a 31-year-old male as a consequence of multiple Myeloma

[J]. Cureus,2018,10(6):e2881.

- [2] 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识协作组. 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识[J]. 中华内科杂志,2017,56(11):871-875.
- [3] MENÈ P,GIAMMARIOLI E,FOFI C,et al. Serum free light chains removal by HFR hemodiafiltration in patients with multiple Myeloma and acute kidney injury:a case series[J]. Kidney Blood Press Res,2018,43(4):1263-1272.
- [4] REULE S,SEXTON D J,SOLID C A,et al. ESRD due to multiple Myeloma in the United States,2001-2010[J]. J Am Soc Nephrol,2016,27(5):1487-1494.
- [5] SHI H,CHEN Z,XIE J,et al. The prevalence and management of multiple Myeloma-induced kidney disease in China[J]. Kidney Dis (Basel),2016,1(4):235-240.
- [6] MICHELS T C,PETERSEN K E. Multiple myeloma:diagnosis and treatment[J]. Am Fam Physician,2017,95(6):373-383.
- [7] GORSANE I,BARBOUCH S,MAYARA M,et al. Renal impairment in multiple Myeloma:a single center experience[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl,2016,27(3):480-485.
- [8] 俸桃,黄梅. 多发性骨髓瘤相关肾损害的危险因素[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(24):3651-3653.
- [9] 杨敏. 多发性骨髓瘤患者血清 Cys-C、Urea、Scr 及 β_2 -MG 水平检测及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(3):506-510.
- [10] 李英,林志强,尹佳锋,等. 血清游离轻链及肾脏相关小分子代谢物在多发性骨髓瘤合并肾脏损伤早期诊断中的应用[J]. 山西医科大学学报,2017,48(10):1048-1052.
- [11] 周洪文,陈千金,刘健君. 多发性骨髓瘤合并肾损害的相关因素分析[J]. 中国肿瘤临床与康复,2016,23(10):1173-1175.
- [12] 袁新科,黄映红,李萌,等. 尿 NGAL 与 Cys-C 用于诊断多发性骨髓瘤早期肾损伤的临床价值研究[J]. 肿瘤药理学,2016,6(2):142-145.
- [13] YING W,LI X,SUNIL R,et al. Immunoglobulin light chains generate proinflammatory and profibrotic kidney injury[J]. J Clin Invest,2019,129(7):2792-2806.
- [14] 万楚成,刘瑜,章正华,等. 多发性骨髓瘤肾损害 34 例临床特征和相关因素分析[J]. 现代肿瘤医学,2007,15(4):552-554.
- [15] 宋斌,陈雁,张荣耀,等. 血清 CysC、Cr 及 LDH 水平变化诊断多发性骨髓瘤早期肾损伤的价值[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(21):3471-3474.

(收稿日期:2020-03-28 修回日期:2020-10-10)