

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 16. 018

uKAP、24 h Pro、uLAM 在多发骨髓瘤肾功能不全患者中的表达水平及临床意义

柴雄兵¹, 韩婷姣², 王培华^{3△}

陕西省榆林市府谷县人民医院: 1. 肾内科; 2. 呼吸内科; 3. 急诊科, 陕西榆林 719499

摘 要:目的 探讨尿 Kappa 轻链(uKAP)、24 h 尿蛋白(24 h Pro)、尿 Lambda 轻链(uLAM)在多发骨髓瘤(MM)肾功能不全患者中的表达水平及临床意义。方法 选取 2018 年 9 月至 2021 年 4 月在该院诊治的 MM 患者 78 例为研究对象。根据预估肾小球滤过率(eGFR) < 90 mL/(min · 1.73 m²) 为肾功能不全, eGFR ≥ 90 mL/(min · 1.73 m²) 为肾功能正常将纳入研究的 MM 患者分为肾功能不全组 33 例, 肾功能正常组 45 例。检测两组患者肾功能指标[血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、视黄醇结合蛋白(RBP)、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、胱抑素 C(Cys C)及血尿酸(UA)]及 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平并进行比较。分析 MM 患者肾功能指标与 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平的相关性。分析 uKAP、24 h Pro、uLAM 对 MM 患者肾功能的影响。结果 肾功能不全组 BUN、Scr、RBP、NAG、Cys C、UA、uKAP、24 h Pro、uLAM 水平均高于肾功能正常组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, uKAP、24 h Pro、uLAM 水平与 BUN、Scr、RBP、NAG、Cys C、UA 水平均呈正相关($P < 0.05$)。uKAP、24 h Pro、uLAM 水平升高为 MM 患者肾功能不全的危险因素($P < 0.05$)。结论 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平在 MM 肾功能不全患者中呈高表达, 是 MM 患者肾功能不全的危险因素, 同时与患者的常规肾功能指标存在相关性。

关键词:尿 Kappa 轻链; 24 h 尿蛋白; 尿 Lambda 轻链; 多发骨髓瘤; 肾功能不全

中图分类号: R733.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)16-2231-04

Expression levels and clinical significance of uKAP, 24 h Pro and uLAM in patients with multiple myeloma renal insufficiency

CHAI Xiongbing¹, HAN Tingjiao², WANG Peihua^{3△}

1. Department of Nephrology; 2. Department of Respiratory Medicine; 3. Department of Emergency Medicine, Fugu County People's Hospital, Yulin, Shaanxi 719499, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression levels and clinical significance of urinary Kappa light chain (uKAP), 24 h urinary protein (24 h Pro) and urinary Lambda light chain (uLAM) in patients with multiple myeloma (MM) renal insufficiency. **Methods** A total of 78 MM patients diagnosed and treated in this hospital from September 2018 to April 2021 were selected as the research objects. According to the estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 90 mL/(min · 1.73 m²) as renal insufficiency, and eGFR ≥ 90 mL/(min · 1.73 m²) as normal renal function, the MM patients included in the study were divided into renal insufficiency group (33 patients) and normal renal function group (45 patients). The renal function indexes [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), retinol binding protein (RBP), N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG), cystatin C (Cys C) and serum uric acid (UA)], uKAP, 24 h Pro and uLAM levels were detected and compared. The correlation between renal function indexes and uKAP, 24 h Pro and uLAM levels in MM patients was analyzed. The effects of uKAP, 24 h Pro and uLAM on renal insufficiency in MM patients were analyzed. **Results** The levels of BUN, Scr, RBP, NAG, Cys C, UA, uKAP, 24 h Pro and uLAM in the renal insufficiency group were higher than those in the normal renal function group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the levels of uKAP, 24 h Pro and uLAM were positively correlated with the levels of BUN, Scr, RBP, NAG, Cys C and UA ($P < 0.05$). Elevated levels of uKAP, 24 h Pro and uLAM were risk factors for renal insufficiency in MM patients ($P < 0.05$). **Conclusion** uKAP, 24 h Pro and uLAM levels are highly expressed in MM patients with renal insufficiency.

作者简介:柴雄兵,男,主治医师,主要从事慢性肾脏病免疫应答及肠道菌群失调在慢性肾脏病发病机制中的研究。△ 通信作者, E-mail: Wp449274682@126.com。

ciency, which are risk factors for renal insufficiency in MM patients, and are also correlated with the patients' routine renal function indexes.

Key words: urinary Kappa light chain; 24 h urine protein; urinary Lambda light chain; multiple myeloma; renal insufficiency

多发性骨髓瘤(MM)是浆细胞克隆增殖的恶性肿瘤,也是由 B 淋巴细胞起源的幼稚与成熟浆细胞构成的一种肿瘤^[1-2]。MM 是一种全身播散性疾病,在临床上可表现为出血、感染、高钙血症等。MM 多发于中老年人,且男性的发病率高于女性,近年来,MM 的发病率逐渐升高,且发病年龄逐渐年轻化^[1]。研究表明,MM 患者多伴有肾功能不全,其中约 40% 的患者在就诊时已出现肾功能不全,可表现为蛋白尿、急性肾衰竭、肾病综合征、慢性肾衰竭等^[3]。MM 患者的中重度肾功能不全多难以逆转,但是轻度肾功能不全患者经早期干预后肾功能可得到改善,因此,早期诊断 MM 患者肾功能不全对改善其预后具有重要意义^[4-5]。血尿素氮(BUN)和血肌酐(Scr)为反映机体肾功能情况的重要指标,但是其灵敏度较低^[6]。24 h 尿蛋白(24 h Pro)水平在肾功能不全患者中多升高,其水平升高与肾小球滤过屏障破坏、通透性增加,导致血中转铁蛋白、清蛋白、免疫球蛋白进入尿液有关。很多 MM 肾功能不全患者的血清和尿液中常能检测到单一增殖的 Kappa 轻链(KAP)或 Lambda 轻链(LAM),其中尿 KAP(uKAP)、尿 LAM(uLAM)能进一步为 MM 患者肾功能不全及原发性肾病综合征的诊断提供依据^[7-8]。本研究探讨了 uKAP、24 h Pro、uLAM 在 MM 肾功能不全患者中的表达水平及临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 9 月至 2021 年 4 月在本医院诊治的 MM 患者 78 例为研究对象。运用简化 MDRD 公式计算患者的预估肾小球滤过率(eGFR)^[9],根据 eGFR<90 mL/(min·1.73 m²)为肾功能不全,eGFR≥90 mL/(min·1.73 m²)为肾功能正常将纳入研究的 MM 患者分为肾功能不全组 33 例,肾功能正常组 45 例。纳入标准:经临床骨髓穿刺活检、免疫电泳等确诊为 MM;年龄 20~85 岁;无心、

肝、肺等重要器官疾病;入院前 3 个月未使用过肾毒性药物。排除标准:合并其他恶性肿瘤;合并糖尿病肾病、梗阻性肾病、高血压肾病、慢性肾小球肾炎及其他慢性肾脏病。患者对本研究知情同意并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 肾功能指标水平检测 采集患者空腹静脉血 2~3 mL,1 h 内送检验科进行集中检测。采用全自动生化分析仪检测 BUN、Scr、视黄醇结合蛋白(RBP)、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、胱抑素 C(Cys C)及血尿酸(UA)水平。

1.2.2 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平检测 采集患者尿液 10 mL,3 h 内送检验科进行集中检测,采用免疫双扩法检测 uKAP、uLAM 水平;收集患者 24 h 尿液,采用双缩脲法检测 24 h Pro 水平。参考值:24 h Pro<1.5 g/24 h, uKAP<367.22 mg/L, uLAM<298.37 mg/L。

1.2.3 临床基本资料收集 收集患者性别、年龄、免疫分型、临床分期、病程、体质指数(BMI)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关;采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床基本资料比较 两组性别、年龄、免疫分型、临床分期、病程、BMI 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 两组肾功能指标水平比较 肾功能不全组 BUN、Scr、RBP、NAG、Cys C、UA 水平均高于肾功能正常组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 1 两组临床基本资料比较

组别	<i>n</i>	性别(男/女, <i>n/n</i>)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	免疫分型(<i>n</i>)				临床分期(<i>n</i>)			病程 ($\bar{x} \pm s$,月)	BMI ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)
				IgG 型	IgA 型	IgD 型	轻链型	I 期	II 期	III 期		
肾功能不全组	33	17/16	45.97±2.58	11	11	4	7	10	11	12	5.24±0.32	22.18±1.48
肾功能正常组	45	24/21	45.92±3.11	17	16	6	6	13	14	18	5.29±0.22	22.10±2.18
χ^2/t		0.025	0.123			0.863				0.108	0.154	0.188
<i>P</i>		0.874	0.888			0.834				0.947	0.863	0.827

表 2 两组肾功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	RBP(mg/L)	NAG(mg/L)	Cys C(mg/L)	UA(mmol/L)
肾功能不全组	33	28.93 $\pm$ 3.19	1 041.58 $\pm$ 176.28	21.84 $\pm$ 3.58	52.84 $\pm$ 2.85	4.87 $\pm$ 0.36	622.87 $\pm$ 45.96
肾功能正常组	45	15.39 $\pm$ 2.58	299.87 $\pm$ 21.74	3.76 $\pm$ 0.46	12.82 $\pm$ 0.57	3.33 $\pm$ 0.46	489.87 $\pm$ 15.79
<i>t</i>		13.924	29.883	34.924	28.111	7.874	21.033
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.010	<0.001

2.3 两组 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平比较 肾功能不全组 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平均高于肾功能正常组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	24 h Pro (g/24 h)	uKAP (mg/L)	uLAM (mg/L)
肾功能不全组	33	4.52 $\pm$ 0.33	663.02 $\pm$ 45.39	508.98 $\pm$ 34.15
肾功能正常组	45	1.13 $\pm$ 0.14	214.09 $\pm$ 21.78	145.09 $\pm$ 19.77
<i>t</i>		19.733	37.924	34.772
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 相关性分析结果 Pearson 相关分析结果显示, uKAP、24 h Pro、uLAM 水平与 BUN、Scr、RBP、NAG、Cys C、UA 水平均呈正相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 MM 患者肾功能指标水平与 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平的相关性

指标	uKAP		24 h Pro		uLAM	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
BUN	0.596	<0.001	0.611	<0.001	0.566	<0.001
Scr	0.518	<0.001	0.544	<0.001	0.477	<0.001
RBP	0.555	<0.001	0.598	<0.001	0.582	<0.001
NAG	0.562	<0.001	0.592	<0.001	0.516	<0.001
Cys C	0.581	<0.001	0.629	<0.001	0.499	<0.001
UA	0.614	<0.001	0.699	<0.001	0.517	<0.001

2.5 影响因素分析 以肾功能情况作为因变量,以 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示, uKAP、24 h Pro、uLAM 水平升高为 MM 患者肾功能不全的危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 影响 MM 患者肾功能的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
uKAP	1.893	1.333	9.382	0.002	65.194	4.583~89.177
24 h Pro	2.104	0.800	6.983	0.008	8.814	1.711~39.727
uLAM	1.798	0.692	6.712	0.010	6.037	1.548~23.466

3 讨 论

MM 可引起多种类型的肾脏病变,如在肾小球形

成轻链沉积病等。肾功能不全是 MM 的严重并发症之一,可导致患者发生感染及早期死亡。有调查显示,无肾功能不全的 MM 患者中位生存时间约为 3 年,而伴有肾功能不全的 MM 患者中位生存时间约为 1 年^[10],因此,早期发现 MM 患者的肾功能不全情况并给予积极治疗具有重要价值。本研究结果显示,肾功能不全组性别、年龄、免疫分型、临床分期、病程、BMI 与肾功能正常组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明肾功能不全可能与 MM 患者的临床基本特征无明显关系,通过上述临床资料很难早期发现肾功能不全。

管型肾病是 MM 所引起的肾损伤的典型病变,特别是当管腔长期处于高压状态时会降低肾间质血流量与肾小球滤过率,继发形成肾小球损伤^[11]。本研究结果显示,肾功能不全组的 BUN、Scr、RBP、NAG、Cys C、UA 水平均高于肾功能正常组,从机制上分析,BUN、Scr、RBP、NAG、Cys C、UA 都是反映肾功能不全的常用指标,其中 RBP 是一种相对分子质量为 21×10^3 的单一肽链蛋白质,其水平与肾近端小管重吸收功能有关,RBP 水平升高表明肾近端小管损伤;NAG 是一种溶酶体酶,主要存在于肾小管上皮细胞,不能被肾小球滤过,溶酶体活性的升高可能会导致 NAG 水平升高,因此引起 NAG 水平升高的原因并不一定是肾小管上皮细胞破坏后功能障碍,考虑这是其诊断肾功能不全的特异性不佳的原因^[12]。

引起 MM 患者发生肾功能不全最主要的机制是患者体内大量分泌的单克隆轻链蛋白从肾脏排泄。MM 患者肾功能不全的病理类型包括增生性肾小球肾炎、管型肾病、轻链沉积病、淀粉样变性等。本研究结果显示,肾功能不全组 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平均高于肾功能正常组,分析其原因如下:肾小球滤过膜遭到破坏后,通透性增加,使血液中的转铁蛋白、清蛋白通过滤过膜进入尿液,特别是当肾小管上皮细胞损伤后,可导致由肾小球滤出的小分子蛋白不被重吸收,引起尿蛋白增加;此外,当肾小球滤过膜电荷屏障损伤时,静电排斥力下降,负电荷减少,可造成蛋白从尿中漏出增多。在 MM 的发展进程中,uKAP、uLAM 的生成超过了近端肾小管对其重吸收的能力,可导致肾小管上皮细胞坏死,从而使近端肾小管功能丧

失。uKAP、uLAM 水平升高可通过刺激局部炎症细胞因子的表达,加重肾小管间质的炎症和纤维化,从而导致肾损伤,引起肾功能不全。

MM 是浆细胞单克隆恶性增殖的一种疾病,增殖的浆细胞可产生结构均一的单克隆免疫球蛋白,其中轻链单体与二聚体容易经肾小球滤过而到达近端肾小管,在上皮细胞内轻链可被溶酶体水解重吸收,也可被肾小管上皮细胞摄取^[13-14]。有研究显示,轻链独特的理化性质决定了其对肾脏的损害程度,如 LAM 引起的肾损伤发生率更高^[15-16]。本研究相关性分析结果显示,MM 患者的 uKAP、24 h Pro、uLAM 水平与 BUN、Scr、RBP、NAG、Cys C、UA 水平均呈正相关($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,uKAP、24 h Pro、uLAM 水平升高为 MM 患者肾功能不全的危险因素($P < 0.05$)。有研究显示,单克隆免疫球蛋白游离轻链是 MM 患者肾损伤的独立危险因素,特别是单克隆免疫球蛋白游离轻链经近端肾小管重吸收后,在溶酶体内降解产生毒性,引起近端肾小管损伤^[17-18]。也有研究显示,24 h Pro 可作为判断 MM 患者早期肾功能不全的参考指标,肾功能不全患者出现尿蛋白阳性的比例高于肾功能正常患者^[19-20]。

综上所述,uKAP、24 h Pro、uLAM 水平在 MM 肾功能不全患者中呈高表达,是 MM 患者肾功能不全的危险因素,同时与患者的常规肾功能指标存在相关性。

参考文献

- [1] 王美佳,杨利华,晏青霞. 硼替佐米联合环磷酰胺及地塞米松治疗多发性骨髓瘤疗效及对患者肾功能指标和不良反应的影响[J]. 河北医学,2021,27(5):864-869.
- [2] 李振豫,喻小娟,靳广书,等. 肾脏轻重链型淀粉样变的临床病理特点[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(5):385-393.
- [3] 刘琳,聂鼎睿,安超,等. 多发性骨髓瘤患者血清 EPO、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平及其与贫血的相关性分析[J]. 河南医学研究,2021,30(8):1369-1373.
- [4] 王碧薇,孙辉,陈曦,等. IL-6、IL-6R 及 MCL-1 在多发性骨髓瘤患者中的表达及临床意义[J]. 中国实验血液学杂志,2020,28(2):553-557.
- [5] 张艳芳,冯雅青,吴继颖,等. 肾脏功能恢复对新诊断多发性骨髓瘤患者预后的影响[J]. 中国药物与临床,2021,21(4):671-673.
- [6] 高晓云,马艳萍,晁瑶,等. IgD 型多发性骨髓瘤患者临床特征及生存分析[J]. 中国实验血液学杂志,2021,29(2):547-552.
- [7] 黄昭萍,杨灿华. 老年多发性骨髓瘤合并肾损伤患者的病理特征及危险因素分析[J]. 中国医药,2021,16(3):417-421.
- [8] 魏宇君,李新,申曼,等. 肾意义的单克隆免疫球蛋白血症病例报道并文献复习[J]. 中国全科医学,2021,24(18):2359-2363.
- [9] 黄凯,钱海燕,李昭,等. 不稳定型心绞痛并慢性肾功能不全患者血栓弹力图结果分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(2):135-138.
- [10] 张天琰,张鹂,吴秋慧,等. 多发性骨髓瘤合并肾功能损害临床特征及其影响患者预后的相关因素[J]. 西部医学,2020,32(6):887-891.
- [11] 王文兵,杨敏,韦阳,等. 多发性骨髓瘤肾病并慢性肾功能衰竭行连续性血液滤过的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2020,27(12):1458-1460.
- [12] BAPATLA A,KAUL A,DHALLA P S,et al. Role of daratumumab in combination with standard therapies in patients with relapsed and refractory multiple myeloma [J]. Cureus,2021,13(6):e15440.
- [13] 刘华,贾强,董星彤,等. 伴急性肾损伤的肿瘤相关性肾病临床及肾脏病理特点分析[J]. 医学研究杂志,2020,49(8):120-123.
- [14] 徐婷婷,王竞飞. 多发性骨髓瘤的临床与免疫表型预后因素的研究进展[J]. 临床与病理杂志,2020,40(7):1839-1845.
- [15] 庄晶,杜恒,陆晨. CVVH 联合血液灌流治疗多发性骨髓瘤合并急性肾损伤的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(6):1015-1019.
- [16] DIMOPOULOS M A,LELEU X,MOREAU P,et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment:ICARIA-MM subgroup analysis[J]. Leukemia,2021,35(2):562-572.
- [17] KOBAYASHI H,TERAO T,TSUSHIMA T,et al. Association between serum erythropoietin levels and renal reversibility in patients with renal impairment from multiple myeloma[J]. Cancer Med,2020,9(12):4460-4466.
- [18] KUSIRISIN P,CHATTIPAKORN S C,CHATTIPAKORN N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress:mechanistic insights for better interventional approaches[J]. Blood Cancer J,2020,18(1):400.
- [19] LUO X,ZU Y,ISSA H A,et al. Carfilzomib-associated renal toxicity is common and unpredictable:a comprehensive analysis of 114 multiple myeloma patients[J]. J Clin Lab Anal,2020,10(11):109.
- [20] MOLINA-ANDÚJAR A,ROBLES P,CIBEIRA M T,et al. The renal range of the κ/λ sFLC ratio:best strategy to evaluate multiple myeloma in patients with chronic kidney disease[J]. BMC Nephrol,2020,21(1):111.

(收稿日期:2021-11-23 修回日期:2022-03-19)