

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.16.031

联合检测血清 LDH、SF、sFLC 在多发性骨髓瘤诊断中的价值^{*}

刘桂娟,公海艳,彭海英

山东省临沂市人民医院检验科,山东临沂 276000

摘要:目的 探讨血清乳酸脱氢酶(LDH)、血清铁蛋白(SF)、血清游离轻链(sFLC)联合检测在多发性骨髓瘤(MM)诊断中的应用价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 5 月该院收治的 138 例疑似 MM 患者作为研究对象,经临床确诊后,将 83 例 MM 患者作为观察组,55 例非 MM 患者作为对照组,检测并比较两组及不同修订的国际分期系统(R-ISS)分期患者血清中 LDH、SF、sFLC 水平,绘制各项指标的受试者工作特征(ROC)曲线,分析多项指标联合检测在 MM 患者诊断中的价值。结果 观察组的血清 LDH、SF、血清 κ 轻链(sFLC- κ)、血清 λ 轻链(sFLC- λ)水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同 R-ISS 分期 MM 患者的血清 LDH、SF、sFLC- κ 、sFLC- λ 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),R-ISS 分期等级越高,血清 LDH、SF、sFLC- κ 、sFLC- λ 水平也越高;与各项指标单独检测相比,联合检测诊断 MM 的灵敏度更高,曲线下面积更大($P < 0.05$)。结论 MM 患者血清 LDH、SF、sFLC 水平异常升高,联合检测有助于提高 MM 诊断的灵敏度与准确度,诊断效能较高,值得临床推广应用。

关键词:乳酸脱氢酶; 血清铁蛋白; 血清游离轻链; 多发性骨髓瘤**中图法分类号:**R733.3**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2023)16-2433-03

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性肿瘤,其特征表现为骨髓中克隆性浆细胞的恶性增殖。有数据显示,随着人口老龄化的不断发展,以及临床检验技术的进步,我国 MM 患者的数量也呈现出逐年上升的趋势^[1]。MM 的病程发展十分迅速,若未能进行有效诊断及救治,病情恶化将会威胁患者的生命健康安全。有研究显示,部分 MM 患者在发病后会出现肾功能受损、贫血、感染等并发症,但部分患者早期症状并不明显,因此,需要加强对 MM 早期诊断的关注,以改善其预后^[2]。现阶段,MM 的诊断主要依靠骨髓涂片、血清 IgG 检测及免疫固定电泳等方法,而血清游离轻链(sFLC)检测与其他检测方法相比,相对简单易行,故临床多将 sFLC 检测应用于 MM 的早期诊断中^[3]。乳酸脱氢酶(LDH)属于代谢酶,其血清水平与肿瘤细胞活性状态及进展密切相关^[4]。血清铁蛋白(SF)属于细胞内蛋白,对体内铁的转运、储存及代谢具有重要作用,可用于多种血液病的鉴别诊断。为探寻高效、便捷的诊断方法,本研究选取本院收治的 138 例疑似 MM 患者作为研究对象,探讨联合检测血清 LDH、SF、sFLC 水平在 MM 诊断中的价值,为临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 5 月本院收治的 138 例疑似 MM 患者作为研究对象,经临床确诊后,将 83 例 MM 患者作为观察组,55 例非 MM 患者作为对照组。(1)纳入标准:观察组所有患者均符合 MM 的诊断标准^[5]。(2)排除标准:①存在重要

器官功能障碍者;②合并凝血功能障碍者;③合并先天免疫力缺陷者;④过敏体质者;⑤合并糖尿病者;⑥合并感染者;⑦依从性较差者。对照组中男 33 例,女 22 例;年龄 51~76 岁,平均(64.5±6.6)岁;疾病类型:感染 15 例,自身免疫性疾病 18 例,肝硬化 14 例,其他 8 例。观察组中男 49 例,女 34 例;年龄 49~75 岁,平均(65.3±6.1)岁;修订的国际分期系统(R-ISS)分期:I 期 29 例,II 期 33 例,III 期 21 例。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象知情同意本研究,并签署知情同意书,本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 使用的主要仪器包括全自动生化分析仪(型号:5800,贝克曼库尔特公司)、全自动化学发光免疫分析仪(型号:IMMULITE 2000,西门子公司)、全自动特定蛋白分析仪(型号:BNpro,西门子公司)。使用的主要试剂包括 LDH 试剂盒(利德曼生化股份有限公司)、SF 试剂盒(罗氏生物科技公司)、sFLC 试剂盒(宁波普瑞柏生物技术股份有限公司)。

1.3 检测方法 采集所有研究对象空腹静脉血 5 mL,37℃下静置 2 h,离心(3 000 r/min)10 min 后,取上层清液。LDH 检测采用化学发光法;SF 检测采用电化学发光法;sFLC 检测采用免疫比浊法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理及统计分析,呈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,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验;计数资

* 基金项目:山东省临沂市科技发展计划项目(202120077)。

料以例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标单独及联合检测对 MM 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 LDH、SF、sFLC 水平比较 观察组血清 LDH、SF、血清 κ 轻链(sFLC- κ)、血清 λ 轻链(sFLC- λ) 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 LDH、SF、sFLC 水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	LDH (U/L)	SF (ng/mL)	sFLC- κ (mg/L)	sFLC- λ (mg/L)
观察组	83	266.12 $\pm$ 51.32	195.24 $\pm$ 31.56	35.83 $\pm$ 11.84	53.77 $\pm$ 16.68
对照组	55	108.43 $\pm$ 12.75	68.37 $\pm$ 10.12	16.58 $\pm$ 5.27	19.04 $\pm$ 9.28
<i>t</i>		6.60	4.87	24.45	6.30
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 观察组不同 R-ISS 分期患者的血清 LDH、SF、sFLC 水平比较 不同 R-ISS 分期的血清 LDH、SF、

sFLC- κ 、sFLC- λ 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 分期等级越高, 血清 LDH、SF、sFLC- κ 、sFLC- λ 水平也越高, 两两比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组不同 R-ISS 分期患者的血清 LDH、SF、sFLC 水平比较($\bar{x} \pm s$)					
R-ISS 分期	<i>n</i>	LDH (U/L)	SF (ng/mL)	sFLC- κ (mg/L)	sFLC- λ (mg/L)
I期	29	161.10 $\pm$ 32.42	105.00 $\pm$ 25.24	23.21 $\pm$ 6.11	30.51 $\pm$ 6.78
II期	33	210.20 $\pm$ 46.31	167.48 $\pm$ 42.15	39.23 $\pm$ 7.53	47.42 $\pm$ 8.14
III期	21	379.0 $\pm$ 109.3	318.15 $\pm$ 55.28	52.77 $\pm$ 9.69	75.88 $\pm$ 9.75
<i>F</i>		48.980	50.316	31.848	29.226
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 各项指标单独及联合检测对 MM 的诊断效能 联合检测血清 LDH、SF、sFLC- κ 、sFLC- λ 水平诊断 MM 的曲线下面积(AUC)及灵敏度均高于任意一项指标单独检测, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 各项指标单独及联合检测对 MM 的诊断效能						
项目	AUC	SE	<i>P</i>	AUC 的 95%CI	灵敏度	特异度
LDH	0.800	0.038	<0.001	0.726~0.894	0.723	0.855
SF	0.736	0.046	0.003	0.646~0.827	0.735	0.800
sFLC- κ	0.743	0.046	<0.001	0.654~0.833	0.783	0.709
sFLC- λ	0.630	0.048	0.010	0.536~0.725	0.699	0.685
4 项联合	0.942	0.021	<0.001	0.902~0.983	0.916	0.828

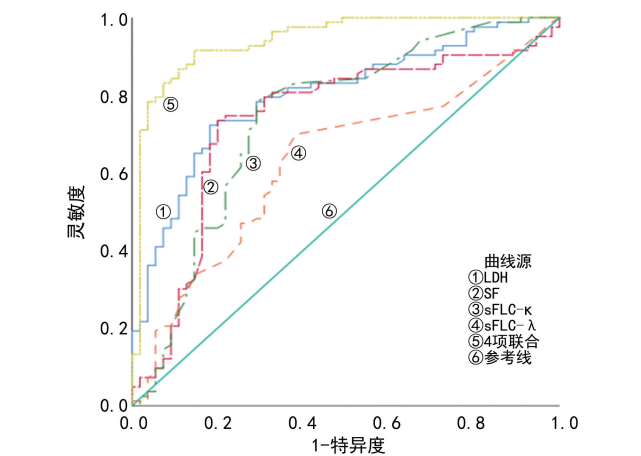


图 1 各项指标单独及联合检测诊断 MM 的 ROC 曲线

3 讨 论

在临床上, MM 的症状较为复杂, 其中以骨骼疼痛最常见。在患者首次就诊时可选择的科室种类较多, 可能会被误诊为类风湿关节炎, 在一定程度上增加了误诊率。有研究数据指出, 早期 MM 的临床误诊率在 60% 以上, 容易导致患者错过最佳治疗时期, 增加不良预后风险^[6]。现阶段, 临床多推荐采用骨髓涂

片检测、免疫蛋白球定量分析、免疫电泳检测等来进行 MM 的早期诊断, 并用其评估 MM 患者治疗效果及预后^[7]。但临床实践中发现, 此类定性检测方法操作流程复杂, 灵敏度不高, 不利于 MM 的漏诊率和误诊率改善^[8]。基于此, 为 MM 患者寻找经济且高效的诊断方法是十分必要的。

MM 主要是由于恶性浆细胞过量增长所引起的, 而骨髓涂片检测中可以较好地观察浆细胞的繁殖情况, 是目前诊断 MM 的重要依据^[9]。sFLC 是浆细胞分泌免疫球蛋白产生的副产品, 通常分为 sFLC- κ 和 sFLC- λ 两种, 可作为判断良恶性浆细胞病的重要标准^[10]。在疾病发生早期, 骨髓活检可能只有 5% 的浆细胞, 且影像学检查并无明显变化, sFLC 水平异常升高可作为肿瘤发生的有效证据。既往研究显示, MM 患者 sFLC 水平异常升高^[11]。在本研究中, 观察组(MM 患者) sFLC- κ 、sFLC- λ 水平均明显高于对照组(非 MM 患者), 且 MM 患者 R-ISS 分期等级越高, sFLC- κ 、sFLC- λ 水平则越高, 该结果与以往研究基本一致。有研究显示, MM 患者化疗过程中, sFLC 阴性患者的生存期较 sFLC 阳性患者更长, 检测 sFLC 水

平对 MM 患者的治疗及预后评价具有一定的指导作用^[12]。LDH 广泛存在于人体组织中,是反映细胞代谢状态的敏感指标,有学者指出,恶性肿瘤细胞内基因失调致使 LDH 的合成及释放增加,进而使恶性肿瘤患者血清 LDH 水平上升,监测血清 LDH 水平可及时掌握肿瘤增殖恶化程度^[13]。正常情况下,LDH 主要集中于红细胞而不是血清中,其血清水平正常值为 240~600 U/L,LDH 水平检测可用于评估患者是否患有血液系统疾病^[14]。在本研究中,观察组血清 LDH 水平明显高于对照组,且患者 MM 分期等级越高,血清 LDH 水平则越高,说明 MM 患者 LDH 水平异常升高。张琪等^[15]认为,LDH 水平越高,患者发生免疫表型异常的概率越大,在反映 MM 患者病情及预后中具有较高的应用价值。SF 属于人体重要急性时相反应蛋白,在肿瘤细胞快速增殖、生长时,细胞合成铁蛋白能力会随之增强,进而使铁蛋白水平升高^[16]。张琼等^[14]研究显示,SF 在 MM 诊断中的灵敏度、特异度、AUC 分别为 70.4%、86.9%、0.78,提示血清 SF 在 MM 诊断中的价值较高。本研究发现,观察组 SF 水平明显高于对照组,且 MM 分期等级越高,SF 水平则越高,提示血清 SF 水平与 MM 的发生及发展具有密切关系,与国内外相关研究报道相一致^[17-18]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 LDH、SF、sFLC- κ 、sFLC- λ 诊断 MM 的 AUC 分别为 0.800、0.736、0.743、0.630,联合检测可将 AUC 提升至 0.942,与单独检测相比,联合检测的灵敏度与 AUC 更高($P<0.05$),提示将血清 LDH、SF、sFLC 联合检测具有更高的灵敏度和准确度。此外,上述 3 项检测项目均选取血清作为检验标本,为受检者带来便利,同时具有操作简单、检测速度快、安全性高等优点。

综上所述,MM 患者血清 LDH、SF、sFLC- κ 、sFLC- λ 水平异常升高,血清 LDH、SF、sFLC- κ 、sFLC- λ 单独检测对 MM 诊断价值有限,联合检测助于提高 MM 检测的灵敏度、准确度,诊断效能较高,值得临床推广应用。但由于本研究样本量相对较少,在病情评估、预后评估等方面的价值需进一步开展前瞻性研究来探讨。

参考文献

- [1] 杨灿华. 多发性骨髓瘤及其肾损伤发病机制与治疗的研究进展[J]. 医学理论与实践,2022,35(17):2906-2908.
- [2] 齐超,钟玉虹,王小粉,等. Morphogo 骨髓细胞形态分析系统对正常、感染及多发性骨髓瘤骨髓涂片辅助诊断的效率评价[J]. 临床检验杂志,2022,40(7):551-553.
- [3] 周艺燕,叶德娟,王冰斌. 骨髓涂片法联合血清学检查对

多发性骨髓瘤的诊断价值探讨[J]. 中国现代药物应用,2022,16(9):89-91.

- [4] 李雯雯,周章军. VEGF、IL-17、IL-35 和 LDH 在多发性骨髓瘤患者中的表达水平及临床意义分析[J]. 中国现代药物应用,2022,16(10):6-9.
- [5] 杜鹃,侯健. 《中国多发性骨髓瘤诊治指南》2022 年修订诊断部分解读[J]. 中华内科杂志,2022,61(5):463-465.
- [6] MIKHAEL J, BHUTANI M, COLE C E. Multiple myeloma for the primary care provider: a practical review to promote earlier diagnosis among diverse populations[J]. Am J Med,2022,136(1):33-41.
- [7] 梁毅珊. 血清蛋白电泳、免疫固定电泳在多发性骨髓瘤诊断中的价值[J]. 中国医药科学,2021,11(15):155-157.
- [8] 武晓倩,李晨,冯玉虎. 血清 β_2 -微球蛋白联合 C 反应蛋白与白蛋白比值对首诊断多发性骨髓瘤预后的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(17):1833-1836.
- [9] 晏显明,王明琼. 骨髓涂片联合免疫固定电泳分型检测在多发性骨髓瘤诊断中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(3):110-113.
- [10] 徐海燕,陆学东. 多发性骨髓瘤早期实验诊断相关新兴生物标志物的最新研究进展[J]. 现代检验医学杂志,2021,36(5):180-183.
- [11] 赵云阳,安然,张慧,等. 免疫球蛋白重/轻链检测在 IgA 型多发性骨髓瘤患者预后判断中的作用[J]. 临床血液学杂志,2017,30(5):350-352.
- [12] 陈曦,许荟,史嘉颖,等. 血清游离轻链检测方法及其在多发性骨髓瘤诊治中的应用研究进展[J]. 山东医药,2017,57(44):110-112.
- [13] 李玲. β_2 -微球蛋白、C 反应蛋白及乳酸脱氢酶检测在多发性骨髓瘤诊治中的价值[J]. 医学信息,2021,34(16):187-189.
- [14] 张琼,黄国强,赵浩宇. 骨髓细胞形态学检查血清铁蛋白和乳酸脱氢酶在多发性骨髓瘤诊断中的价值[J]. 山西医药杂志,2022,51(14):1592-1595.
- [15] 张琪,甘宜敏,徐阳,等. 多发性骨髓瘤患者 NLR、 β_2 -MG、LDH 与免疫表型、细胞遗传学及预后生存的关系[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(13):1648-1652.
- [16] 罗青松,肖志季. 血清铁蛋白、NSE 表达对多发性骨髓瘤预后评估的价值分析[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(1):76-80.
- [17] 曾然,胡雪峰,付松柏. 血清铁蛋白和 β 微球蛋白在多发性骨髓瘤中的检测意义[J]. 医学临床研究,2019,36(11):2218-2220.
- [18] DEJOIE T, CORRE J, CAILLON H, et al. Responses in multi-ple myeloma should be assigned according to serum, not urine, free light chain measurements[J]. Leukemia,2019,33(2):313-318.

(收稿日期:2023-01-09 修回日期:2023-06-10)