

血清游离轻链检测在多发性骨髓瘤诊治中作用的临床评价*

陈耐飞¹ 崔久宽¹ 姚迪² 冀旭峰² 李薇¹

[摘要] 目的:检测正常人群血清游离轻链(sFLC)水平,确定我院 sFLC 正常参考值范围,并研究其与性别、年龄的相关性。通过检测多发性骨髓瘤(MM)患者 sFLC 水平探讨其在 MM 诊断及化疗疗效评价中的作用。方法:选取健康体检者存留标本 403 例,应用免疫散射比浊法测定 sFLC 水平得出 sFLC 正常参考值范围。选取明确诊断为 MM 的 58 例初诊患者,对 32 例 MM 患者进行治疗反应的观察。结果:我院 sFLC 正常参考值范围为 κ FLC:5.81~24.04 mg/L, λ FLC:6.72~22.81 mg/L,游离轻链比值(ratio of FLC, rFLC):0.59~1.46, sFLC 水平及 rFLC 与性别及年龄无关。58 例初诊 MM 患者血清 κ FLC、 λ FLC 及 rFLC 阳性率为 100%,血清免疫固定电泳(IFE)阳性率为 98.3%,血清蛋白电泳(SPE)阳性率为 92.3%,免疫球蛋白(Ig)定量检测阳性率为 91.1%,而尿游离轻链(uFLC)检测阳性率为 55%。结论:我院 sFLC 正常参考值范围与国外报道略有不同, sFLC 及 rFLC 与性别及年龄无关。在 MM 诊断方面, sFLC 检测的敏感性优于 IFE、uFLC、SPE、Ig 定量。sFLC 的检测对于判断病情及化疗疗效监测具有重要意义。

[关键词] 多发性骨髓瘤;血清;游离轻链

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)11-0703-03

The clinical value of serum free light chain measurement in multiple myeloma

CHEN Nai fei¹ CUI Jiuwei¹ YAO Di² JI Xu feng² LI Wei¹

(¹Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun, 130021, China; ² Medicine Laboratory, the First Hospital of Jilin University)

Abstract Objective: To detect serum free light chain(sFLC) of healthy people in order to establish normal reference intervals of the sFLC and explore its clinical significance in the diagnosis and response monitoring of multiple myeloma(MM). **Method:** sFLC was detected in 403 healthy people who took physical examinations using immunonephelometric assay to establish normal reference intervals of the sFLC. 58 MM patients who was diagnosed in our hospital were included and clinical significance of sFLC in the diagnosis and response monitoring of MM were explored in 32 patients who were treated in our cancer center. **Result:** Normal reference intervals of FLC in our hospital are as follows. κ FLC:5.81–24.04 mg/L, λ FLC:6.72–22.81 mg/L, ratio of FLC:0.59–1.46. The level of sFLC and rFLC has no correlation with sex and age. In 58 newly diagnosed MM patients, the positive rate of sFLC is 100%, the positive rate of serum immunofixation electrophoresis(IFE) is 98.3%, the positive rate of serum protein electrophoresis(SPE) is 92.3%, the positive rate of immunoglobulin(Ig) measurement for intact immunoglobulin multiple myeloma(IIMM) is 91.1%, and the positive rate of urine FLC(uFLC) is 55%. **Conclusion:** Normal reference intervals of sFLC in our hospital are different from overseas, the level of sFLC and rFLC is not correlated with the sex and age. In the diagnosis of MM, the sensitivity of sFLC is better than IFE, SPE, uFLC and Ig measurement, and sFLC measurement can improve the diagnostic specificity combined with other traditional measurements. The FLC measurement is very important for response monitoring of MM.

Key words multiple myeloma; serum; free light chain

近年来,针对多发性骨髓瘤(MM)检测血清游离轻链(sFLC)的一种高度敏感性定量快速检测技术免疫比浊法在临床上得到应用和发展,其克隆性抗体不与完整免疫球蛋白(Ig)上的轻链结合,因此可以精确测定 sFLC 水平。目前欧洲已经应用免

疫比浊法进行 sFLC 检测应用于 MM 患者的诊断、疗效评价与预后判断等研究中。我国目前尚缺乏统一的 sFLC 正常参考值范围,本研究通过测定正常人群 sFLC 水平,确立我院 sFLC 检测的正常参考值范围,并探讨其在 MM 患者诊断及疗效评价中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

正常血清标本取自吉林大学第一医院 2009-06—2010-03 健康体检者(血常规、尿常规、肝功能、肾功能等指标均正常)存留标本 403 例。其中包括男

* 基金项目:国家青年科学基金(No:30901702);吉林省科技发展规划项目(No:200905128);吉林大学杰出青年基金(No:201005001);吉林大学基本科研业务费项目(No:200903067)

¹ 吉林大学白求恩第一医院肿瘤中心(长春,130021)

² 吉林大学白求恩第一医院检验科

通信作者:李薇, E-mail: drweili@yahoo.com

218 例,女 185 例,男:女比例为 1.18:1.00;年龄 20~85 岁,中位年龄 45 岁。58 例临床患者资料均取自 2009-08—2011-09 就诊于我院明确诊断为 MM 的患者, λ 型 30 例, κ 型 28 例,其中轻链型多发性骨髓瘤(LCMM)患者 13 例。选取规范化疗的 32 例 MM 患者对治疗前后 sFLC 的检测结果进行比较,所有患者均符合 WHO 诊断标准^[1],排除原发性 AL 型淀粉样变性、浆细胞瘤、单克隆 γ 球蛋白增多症等其他疾病,无并发的其他肿瘤存在。

1.2 sFLC 检测方法

游离轻链试剂、缓冲液、质控液均购自英国 Bingding Site 公司 FREELITE™,采用日本日立公司 Hitachi 自动生化检测仪,按照试剂说明书进行参数设置,分别获得理想定标后应用免疫比浊法行 κ FLC 及 λ FLC 检测,最后计算 FLC 比值(ratio of free light chain,rFLC)。

1.3 疗效评价

疗效评价标准采用 2006 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)制定的统一疗效标准^[2]。

1.4 统计学处理

所有结果应用 SPSS16.0 统计软件进行统计,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 我院 sFLC 检测正常参考值

根据健康体检者血清 sFLC 结果,得出我院正常人群 sFLC 及 rFLC 的参考范围。对 403 例健康体检者 sFLC 结果运用 SPSS16.0 统计软件行 Spearman 相关系数分析,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),证明 sFLC 水平与性别及年龄无关(表 1)。

2.2 sFLC 在 MM 患者诊断及疗效评价中的应用

2.2.1 MM 初诊患者 sFLC 检测结果 所有 58 例初诊患者中,sFLC 水平及 rFLC 均明显异常,阳

性率为 100%。行血清免疫固定电泳(immunofixation electrophoresis,IFE)检测的患者中有 57 例阳性,阳性率为 98.3%,行血清蛋白电泳(serum protein electrophoresis,SPE)检测的患者中,阳性率为 92.3%。13 例 LCMM 中,5 例患者 Ig 定量未检测到异常,8 例患者 Ig 定量提示免疫球蛋白降低;45 例非 LCMM 患者 Ig 定量检测达到主要诊断标准的阳性率为 91.1%。uFLC 的阳性率仅为 55%。由于尿液收集困难及患者依从性较差的原因,5 例患者(8.62%)未能完成此项检测。

2.2.2 32 例 MM 患者治疗前后 sFLC 检测结果比较 32 例明确诊断为 MM 的患者,于我院行常规化疗并随化疗周期检测 sFLC。其中 λ 型 20 例, κ 型 12 例。经过 2~5 个疗程化疗后,有 13 例患者疗效评价为 SD,11 例疗效评价为 PR,8 例疗效评价为 CR,无疗效评价为严格意义完全缓解(sCR)的患者。13 例疗效评价为 SD 的患者中,当次化疗周期前后相比,sFLC 水平持续异常,但较化疗前相比略有降低,证明治疗有效。11 例疗效评价为 PR 的患者中,血清 IFE 持续阳性,而 sFLC 水平较化疗前明显减低,但仍未达到正常。8 例 CR 患者 IFE、SPE、Ig 定量检测均为阴性,而 sFLC 仍未达到正常水平(表 2)。

3 讨论

近年来,随着免疫比浊法检测 sFLC 的兴起,其针对轻链隐藏区表位(轻链通过二硫键与重链结合的表位),该试剂作为抗体只与 sFLC 结合,而不与完整 Ig 上的轻链结合,除了其能够定量的检测,具有高度敏感性和特异性外,还具有检测快速、方便等优点。sFLC 在 MM 及其他浆细胞疾病的应用研究逐渐受到重视,MM 国际协作组也已将 FLC 水平定为检测病情和评价治疗疗效的一项重要指标,疗效分类标准中引入了 sCR 的标准,即在原有完全缓解(CR)基础上加入 rFLC 正常和经免疫荧光或免疫组化证实克隆性细胞消失,进一步确

表 1 我院正常人 sFLC 参考范围、不同性别 sFLC 均值及 Spearman 相关系数

指标	中位值	95%可信区间	100%可信区间	男性	女性	Spearman 相关系数
κ FLC/(mg·L ⁻¹)	14.26	5.81~24.04	5.26~34.60	14.26	14.92	0.059
λ FLC/(mg·L ⁻¹)	14.19	6.72~22.81	6.34~33.10	14.19	14.76	0.088
rFLC	1.00	0.59~1.46	0.45~2.00	1.00	1.02	0.052

表 2 不同疗效组 MM 患者治疗前后 sFLC 检测结果比较

mg/L, $\bar{x} \pm s$

组别	λ 型 MM 患者 λ FLC/(mg·L ⁻¹)			κ 型 MM 患者 κ FLC 值/(mg·L ⁻¹)		
	例数	化疗前	化疗后	例数	化疗前	化疗后
SD 组	9	155.31±17.95	146.19±14.75	4	116.3±39.53	105.48±36.37
PR 组	6	105.92±66.67	52.47±32.27	5	101.78±13.76	86.73±6.65
CR 组	5	120.18±21.52	39.33±5.90	3	87.63±11.83	43.13±9.43

定了血清 FLC 检测在临床应用中的地位和价值。

国内针对 FLC 的相关研究较少,缺乏统一的正常参考值范围,本研究通过对 403 例健康体检患者血清进行 sFLC 检测并计算 rFCL 值,确立了我院正常人群 sFLC 正常参考值范围。本研究同时观察了 sFLC 检测对 MM 患者诊断及疗效评价等方面的作用。通过对 58 例初诊为 MM 患者进行 sFLC 检测结果发现,所有初诊 MM 患者 sFLC 水平及 rFLC 值均异常,与 IFE、SPE、Ig 定量及尿 FLC 检测等常规检测方法一致性较好,而敏感性高于常规检测方法。本研究中,IFE 检测的阳性率为 98.3%,阴性患者 1 例,该患者为 κ 轻链型,其 κ FLC 检测结果为 105.32 mg/L,而 IFE 检测敏感度为 150~500 mg/L,因此该患者 IFE 的检测为阴性结果。SPE 检测的敏感度为 500~2 000 mg/L,在 sFLC 浓度较低时检测不到,同时结果具有主观性,因此其敏感性较低。Ig 定量检测方面,对于 LCMM 患者,其 Ig 定量检测结果均为正常或降低,非 LCMM 患者阳性率为 91.1%,其中阴性的 4 例患者为未达到 MM 诊断的主要标准(IgG>35 g/L,IgA>20 g/L,IgM>15 g/L)。尿轻链检测虽能反应血清游离轻链水平,但是尿液既难收集,又难以储存,且极易受到轻链浓度、pH 和肾功能的影响^[3],本研究也反映了尿轻链检测的局限性。提示 sFLC 的检测对 MM 的诊断更有实际应用价值。

以往 MM 病情检测通常采用骨髓穿刺活检、血清及尿蛋白电泳、IFE 等方法,由于以上方法大多为定性检测,不能准确反应病情变化及化疗疗效。本研究中疗效评价为 SD 的患者中,SPE、IFE 检测在化疗前后均为阳性,Ig 水平未见降低,但化疗后 sFLC 水平较化疗前相比均有所下降,这是由

于 sFLC 在血液中半衰期很短(κ FLC:2~4 h, λ FLC:3~6 h),明显短于完整的免疫球蛋白的半衰期(IgG 为 20~25 d,IgA 约为 6 d,IgD 为 3 d,IgE 约为 2 d),FLC 的浓度和肿瘤细胞负荷密切相关,因此更能实时、定量的检测治疗反应。本研究显示,相比于 SPE、Ig 定量、IFE 及 uFLC 等传统检测方法,sFLC 可以及时、准确、定量的监测治疗反应,在化疗疗效检测方面的敏感性更好,与国外文献报道相似^[4-6]。

参考文献

- [1] 张之南.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:232-233.
- [2] DURI E, HAROUSSEAU J L, MIGUEL J S, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma[J]. Leukemia, 2006, 20: 2220-2226.
- [3] BASNAYAKE K, STRINGER S J, HUTCHISON C A, et al. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury[J]. Kidney Int, 2011, 79: 1289-1301.
- [4] MURATA K, CLARK R J, LOCKINGTON K S, et al. Sharply increased serum free light chain concentrations after treatment for multiple myeloma[J]. Clin Chem, 2010, 56: 16-18.
- [5] DISPENZIERI A, KATZMANN J A, KYLE R A, et al. Prevalence and risk of progression of light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study[J]. Lancet, 2010, 375: 1721-1728.
- [6] PRATT G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology[J]. Br J Haematol, 2008, 141: 413-422.

(收稿日期:2011-12-16)

(上接第 702 页)

- [6] MEGJUGORAC N, YOUNG H A, AMRUTE S B, et al. Virally stimulated plasmacytoid dendritic cells produce chemokines and induce migration of T and NK cells[J]. J Leukoc Biol, 2004, 75: 504-514.
- [7] KNUEFERMANN P, SCHWEDERSKI M, VELTEN M, et al. Bacterial DNA induces myocardial inflammation and reduces cardiomyocyte contractility: role of toll-like receptor 9[J]. Cardiovasc Res, 2008, 78: 26-35.
- [8] SUMMERS K L, MARLEAU A M, MAHON J L, et al. Reduced IFN- α secretion by blood dendritic cells in human diabetes[J]. Clin Immunol, 2006, 121: 81-89.
- [9] STASI R, EVANGELISTA M L, STIPA E, et al. Idi-

opathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management [J]. Thromb Haemost, 2008, 99: 4-13.

- [10] CHENG Y, WONG R S, SOO Y O, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone[J]. N Engl J Med, 2003, 349: 831-836.
- [11] MAZZUCCONI M G, FAZI P, BERNASCONI S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience[J]. Blood, 2007, 109: 1401-1407.

(收稿日期:2012-02-09)