

血清游离轻链检测在多发性骨髓瘤中的应用价值

鲁家才¹ 黄少军¹ 田小龙¹ 周小芬¹ 莫扬¹ 姚欣¹

[摘要] 目的:探讨血清游离轻链(sFLC)检测在多发性骨髓瘤(MM)患者中的变化和临床应用价值。方法:选择 116 例 MM 患者,留取初诊和联合化疗后的血清样本,采用免疫散射法测定 sFLC,同时应用免疫固定电泳(IFE)检测血清 M 蛋白,分析 sFLC 在 MM 患者诊断和预后中的作用。结果:初诊时 116 例 MM 患者 sFLC 或其比值均有异常改变,且 ISS III 期患者 sFLC 水平显著高于 ISS I 期和 II 期患者,而 IFE 检测血清 M 蛋白阳性率为 87.3%;联合化疗后血清游离轻链 κ 或 λ 水平显著下降($P<0.05$),其中有效组患者 sFLC κ/λ 比值恢复正常为 70.2%,进展期患者 sFLC 水平有明显降低但仍维持较高水平,且 sFLC κ/λ 比值有 2 例恢复正常,高 sFLC 患者可能具有更高的肿瘤负荷和更强的侵袭性,可提示患者预后不良。结论:sFLC 检测在 MM 的早期诊断、疗效评估以及微小肿瘤负荷检测等方面有重要的临床应用价值。

[关键词] 多发性骨髓瘤;血清游离轻链;免疫固定电泳

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2018.12.014

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Application value of serum free light chain detection in multiple myeloma

LU Jiakai HUANG Shaojun TIAN Xiaolong ZHOU Xiaofen MO Yang YAO Xin

(Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang, 441021, China)

Corresponding author: YAO Xin, E-mail: yaixin@126.com

Abstract Objective: To investigate the changes and clinical application value of serum free light chain(sFLC) detection in patients with multiple myeloma(MM). **Method:** A total of 116 MM patients were enrolled. Serum samples from the initial diagnosis and combined chemotherapy were used. The sFLC was determined by immunoscopy. The serum M protein was detected by immunofixation electrophoresis(IFE). The role of sFLC in the diagnosis and prognosis of MM patients were analyzed. **Result:** The sFLC or its ratio was abnormally changed in 116 MM patients at the initial diagnosis, and the sFLC level in patients with stage III ISS was significantly higher than that in patients with ISS I and II. The positive rate of serum M protein in IFE was 87.3%. Serum free after chemotherapy. The light chain κ or λ level decreased significantly($P<0.05$). The sFLC κ/λ ratio returned to normal in the effective group which was 70.2%. The sFLC level in the advanced patients was significantly reduced but still maintained at a high level, and the sFLC κ/λ ratio of 2 cases was return to normal, and patients with high sFLC may have higher tumor burden and greater invasiveness, suggesting a poor prognosis. **Conclusion:** sFLC detection might have important clinical application value in the early diagnosis, therapeutic evaluation and micro-tumor load detection of MM.

Key words multiple myeloma; serum free light chain; immunofixation electrophoresis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,同时分泌大量同质性免疫球蛋白或其片段,增多的轻链 κ 或 λ 无法与重链结合的即为血清游离轻链(serum free light chain, sFLC),其水平的升高是肿瘤负荷及疾病变化的重要证据^[1],在 2014 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)已把 sFLC 纳入浆细胞肿瘤诊断指标^[2]。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2016-08—2018-02 我院血液内科 MM 患者 116 例,其中男 65 例,平均年龄(63.9 ± 10.9)岁;女 51 例,平均年龄(63.1 ± 8.7)岁。所有患者

均经临床确诊,按国际分期系统(ISS)进行临床分期, I 期 54 例, II 期 26 例, III 期 36 例。健康对照组选择我院健康体检者 20 例,其中男、女各 10 例,平均年龄(43.2 ± 8.6)岁。

1.2 血清游离轻链检测

血清游离轻链测定采用西门子 BNII 特种蛋白分析仪及其配套试剂(散射比浊法), sFLC 参考值: sFLC- κ ($3.3 \sim 19.4$ mg/L), sFLC- λ ($5.7 \sim 26.3$ mg/L), sFLC κ/λ ($0.26 \sim 1.65$), 参考文献[2], 即 sFLC- κ 或 sFLC- $\lambda \geq 100$ mg/L 定义为高 sFLC 组。生化项目采用罗氏 Cobas 6000 全自动生化分析仪及其配套试剂。免疫固定电泳(IFE)采用法国 Sebia 提供的 Hydarsys 2 电泳仪及其配套试剂。

¹襄阳市中心医院,湖北文理学院附属医院(湖北襄阳, 441021)

通信作者:姚欣, E-mail: yaixin@126.com

1.3 疗效标准

MM 患者疗效评价标准参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)制定的多发性骨髓瘤疗效判定国际统一标准^[3],其中达到部分缓解(PR)或以上视为有效。

1.4 分析指标

分析指标包括:①MM 患者初诊时 sFLC;②初诊时患者临床特征:年龄、分期、血清 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酐(Creatinine)、血清白蛋白(Alb)、血钙(calcium)、血红蛋白(Hb)等;③血清游离轻链与预后的关系。

1.5 统计学处理

各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组独立样本间的比

较采用 t 检验,采用 SPSS 17.0 统计软件分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM 患者血清游离轻链水平

54 例 κ 型 MM 患者 sFLC- κ 实测范围为 32.2~775.0 mg/L;62 例 λ 型 MM 患者 sFLC- λ 实测范围为 19.0~3 990.0 mg/L,克隆性 sFLC 均有不同程度升高,高 sFLC 患者 ISS I 期 4 例,II 期 12 例,III 期 21 例,其中 ISS III 期患者 sFLC 水平显著高于 ISS I 期和 II 期患者($P < 0.05$),且 ISS III 期患者血红蛋白、 $\beta 2$ -MG、CRP、肌酐、白蛋白与 ISS I 期患者差异有统计学意义($P < 0.05$),所有患者相关检测结果见表 1。

表 1 ISS 各期 MM 患者的临床特征比较

$\bar{x} \pm s$

临床特征	对照组($n=20$)	ISS I 期($n=54$)	ISS II 期($n=26$)	ISS III 期($n=36$)
年龄/岁	43.2 $\pm$ 8.6	62.6 $\pm$ 8.8	63.7 $\pm$ 7.0	66.9 $\pm$ 10.4
Hb/(g $\cdot$ L ⁻¹)	148.5 $\pm$ 12.6	124.5 $\pm$ 19.7	114.4 $\pm$ 14.1	76.4 $\pm$ 25.0 ¹⁾²⁾
$\beta 2$ -MG/(mg $\cdot$ L ⁻¹)	1.13 $\pm$ 0.44	2.50 $\pm$ 0.40	4.01 $\pm$ 0.52	8.66 $\pm$ 2.50 ¹⁾²⁾
CRP/(g $\cdot$ L ⁻¹)	4.2 $\pm$ 1.3	17.4 $\pm$ 28.1	22.4 $\pm$ 24.1	67.5 $\pm$ 38.6 ¹⁾²⁾
Creatinine/(μ mol $\cdot$ L ⁻¹)	59.7 $\pm$ 14.6	65.5 $\pm$ 14.5	65.29 $\pm$ 11.3	245.0 $\pm$ 157.4 ¹⁾²⁾
LDH/(U $\cdot$ L ⁻¹)	183.0 $\pm$ 66.9	198.9 $\pm$ 63.2	209.3 $\pm$ 66.3	237.2 $\pm$ 128.7
calcium/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	2.30 $\pm$ 0.20	2.20 $\pm$ 0.11	2.22 $\pm$ 0.16	2.24 $\pm$ 0.15
Alb/(g $\cdot$ L ⁻¹)	46.7 $\pm$ 4.4	38.0 $\pm$ 6.3	37.4 $\pm$ 5.9	31.9 $\pm$ 6.5 ¹⁾
sFLC- κ /(mg $\cdot$ L ⁻¹)	11.5 $\pm$ 2.25	36.6 $\pm$ 40.5	90.9 $\pm$ 175.1 ¹⁾	256.7 $\pm$ 278.9 ¹⁾²⁾
sFLC- λ /(mg $\cdot$ L ⁻¹)	13.8 $\pm$ 3.50	57.2 $\pm$ 68.5	243.6 $\pm$ 399.8 ¹⁾	973.7 $\pm$ 1326.6 ¹⁾²⁾

与 ISS I 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 ISS II 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 sFLC 与患者分级间的关系

高 sFLC 组患者血清白蛋白、血红蛋白、 $\beta 2$ -MG、肌酐与低 sFLC 组患者差异有统计学意义($P < 0.05$),提示高 sFLC 患者基本情况较差,见表 2。

表 2 血清游离轻链不同分组的 MM 患者相关实验室结果比较

$\bar{x} \pm s$

组别	低 sFLC 组 ($n=71$)	高 sFLC 组 ($n=45$)
Hb/(g $\cdot$ L ⁻¹)	117.5 $\pm$ 21.7	94.7 $\pm$ 31.7 ¹⁾
$\beta 2$ -MG/(mg $\cdot$ L ⁻¹)	3.4 $\pm$ 1.3	6.4 $\pm$ 3.6 ¹⁾
Creatinine/(μ mol $\cdot$ L ⁻¹)	72.3 $\pm$ 18.3	179.6 $\pm$ 221.7 ¹⁾
LDH/(U $\cdot$ L ⁻¹)	203.3 $\pm$ 66.4	222.5 $\pm$ 103.6
calcium/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	2.13 $\pm$ 0.11	2.20 $\pm$ 0.17
Alb/(g $\cdot$ L ⁻¹)	37.6 $\pm$ 6.2	34.0 $\pm$ 6.6 ¹⁾

与低 sFLC 组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 MM 患者对治疗的反应

99 例 MM 患者接受以硼替佐米、地塞米松为基础的化疗方案,17 例接受以沙利度胺、阿霉素、地塞米松为主的方案诱导 3~4 个疗程后评价疗

效,联合化疗后 91 例有效患者血清游离轻链水平显著下降($P < 0.05$),sFLC κ/λ 比值恢复正常达 70.2%,而无效组患者 sFLC 水平虽下降但仍维持在较高水平,sFLC κ/λ 比值恢复正常有 2 例,总有效率为 78.4%,见表 3。

2.4 sFLC 分级与 MM 预后的关系

低 sFLC 组与高 sFLC 组患者中位生存时间分别为 38 个月、21 个月,2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)(图 1),所以高 sFLC 患者可能具有更高的肿瘤负荷和更强的侵袭性,可提示患者预后不良。

3 讨论

MM 因浆细胞克隆性增殖分泌同一基因型的单克隆免疫球蛋白或单克隆游离轻链分子,由于骨髓瘤细胞增殖活性较正常浆细胞明显增强,其合成的单克隆免疫球蛋白或单克隆游离轻链异常增多,因此 MM 患者的血清中可有大量单克隆游离轻链,并随着肿瘤负荷和细胞增殖活性的增加逐渐增多^[4]。本组 116 例 MM 患者血清游离轻链或其比值均有异常,且 ISS III 期患者血清游离轻链水平显著高于其他 2 组(表 1)。联合化疗后血清游离轻链

表 3 MM 患者治疗前后 sFLC- κ 、 λ 结果比较mg/L, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前		治疗后	
		FLC- κ	FLC- λ	FLC- κ	FLC- λ
有效组	91	84.36 $\pm$ 149.61	58.3 $\pm$ 5.8	40.1 $\pm$ 31.6 ¹⁾	23.4 $\pm$ 21.5 ¹⁾
无效组	25	307.8 $\pm$ 294.9	1 176.7 $\pm$ 1 754.0	251.0 $\pm$ 559.1 ²⁾	783.5 $\pm$ 1 123.1 ²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与有效组比较,²⁾ $P<0.01$ 。

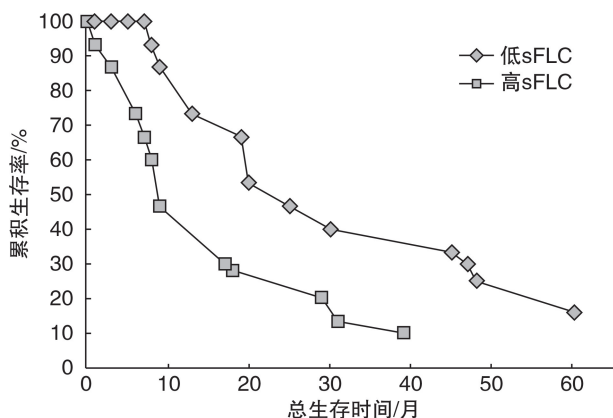


图 1 血清游离轻链对 MM 患者总生存期的影响

显著下降($P<0.05$),但进展期患者(无效组)血清游离轻链仍维持在较高水平(表 3),说明联合化疗能有效降低肿瘤负荷,减少游离轻链的释放,对疗效评估有重要价值。

MM 因恶变的浆细胞克隆性增生,分泌大量异常克隆性免疫球蛋白和轻链,同时因某一轻链克隆性增多,而另一轻链受到抑制而减少,所以血清游离轻链 κ/λ 比值更敏感。本组 116 例 MM 患者血清游离轻链 κ/λ 比值异常改变有 110 例(94.8%),其阳性率明显高于 IFE(87.3%),且可定量分析。据文献报道^[5-6] MM 治疗后随着肿瘤细胞的减少,正常浆细胞的再生和重建,血清多克隆性游离轻链增多,导致 κ/λ 比值恢复正常,其水平的正常可以作为长生存期的最佳检测指标。本组 116 例 MM 患者治疗后,有效组患者联合化疗后 sFLC κ/λ 比值恢复正常达 70.2%,而无效组患者血清游离轻链水平虽有显著下降,但 sFLC κ/λ 比值恢复正常仅 2 例,所以 sFLC κ/λ 比值检测可以评估浆细胞肿瘤的疗效及预后;同时本组结果还显示,高 sFLC 组患者血清白蛋白、血红蛋白、 β_2 -MG、肌酐水平与低 sFLC 组患者差异有统计学意义($P<0.05$),这些临床特征反映低水平血清游离轻链患者基本情况较好,预后评估也发现疾病治疗效果更好,生存期较长(图 1)。

因游离轻链半衰期较短(2~6 h),在疾病复发早期,其他相关指标可能无明显变化时 sFLC 即可升高,更有利于监测疾病早期的复发。

轻链产生贯穿 B 细胞发育成熟至浆细胞的全过程,其克隆性增多还见于浆细胞样淋巴瘤/巨球

蛋白血症、浆细胞白血病、意义未明单克隆球蛋白增多症、原发性淀粉样变等淋巴细胞或浆细胞克隆增殖性疾病^[4]。血清游离轻链增多还见于自身免疫性疾病、慢性炎症引起的 B 细胞增殖性疾病、肾功能不全等良性疾病,这些良性疾病多表现为 sFLC- κ 和 λ 同时升高,且 κ/λ 比值正常,有研究表示 sFLC 水平与 B 细胞活化程度相关^[8]。

综上所述,sFLC 检测对 MM 的诊断具有敏感性高和“实时”性,在疾病复发早期,其他相关指标无明显变化时 sFLC 即可升高,更有利于监测疾病的早期复发。所以 sFLC 检测在 MM 的早期诊断、微小肿瘤负荷检测以及疗效评估等方面有重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] 易树华,熊文婕,李智军,等. B 细胞淋巴瘤患者血清游离轻链检测及其临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2014,27(3):206-208.
- [2] Graziani MS,Merlini G. Serum free light chain analysis in the diagnosis and management of multiple myeloma and related conditions[J]. Expert Rev Mol Diagn,2014,14:55-56.
- [3] 孙颖,王慧涵,杨威. 多发性骨髓瘤 2015 年 NCCN 指南更新及解读[J]. 用药物与临床杂志,2015,18(8): 881-885.
- [4] Ozsan GH,Dispenzieri A. Serum free light chain analysis in multiple myeloma and plasma cell dyscrasias [J]. Expert Rev Clin Immunol,2011,7:65-73.
- [5] Iwama K,Chihara D,Tsuda K,et al. Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma [J]. Eur J Haematol, 2013, 90: 134-141.
- [6] Xu Y,Sui W,Deng S,et al. Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio of serum free K to λ light chains[J]. Leuk Lymphoma,2012, 54:123-132.
- [7] 陈耐飞,崔久崧,姚迪,等. 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[J]. 临床血液学杂志,2012,25(11):703-705.
- [8] Bibas M. Polyclonal serum free light chains;a biomarker of disease prognosis or of immune senescence? [J]. J Clin Oncol,2012,30:3033-3034.

(收稿日期:2018-06-25)