

血清免疫球蛋白及血、尿液轻链检测对多发性骨髓瘤患者的早期诊断价值

张东凯¹ 王宙政¹

[摘要] **目的:**研究血清免疫球蛋白及血、尿液轻链检测对多发性骨髓瘤(MM)患者的早期诊断价值。**方法:**选择2019年3月至2021年4月诊治的疑似MM患者157例,根据临床诊断分为MM组62例和非MM组95例,另选择同期体检的健康志愿者109例作为对照组。检测血清免疫球蛋白G(IgG)、血清及尿液轻链水平,分析其对MM的诊断效能,并分析IgG、血清及尿液轻链水平对MM分型和ISS分期的鉴别诊断价值。**结果:**MM组患者血清IgG水平、血清κ和λ轻链、尿液κ和λ轻链水平均高于非MM组、对照组($P < 0.05$);血清IgG、血/尿液轻链水平联合诊断MM的AUC以及特异度最高($P < 0.05$);血清IgG水平、血清κ和λ轻链、尿液κ和λ轻链水平比较:Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同分型患者血清IgG、血清κ和λ轻链、尿液κ和λ轻链水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**血清IgG、血/尿液轻链水平在MM患者体内存在异常升高,三者联合对于MM具有较高的诊断效能,并可为MM的疾病分期判断提供依据。

[关键词] 免疫球蛋白;轻链;多发性骨髓瘤;诊断效能

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.009

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Value of serum immunoglobulin and serum and urine light chains in early diagnosis of patients with multiple myeloma

ZHANG Dongkai WANG Zhouzheng

(Department of Hematology, the Second Hospital of Jiaying, Jiaying, 314000, China)

Corresponding author: WANG Zhouzheng, E-mail: jxwzz68@163.com

Abstract Objective: To study the value of serum immunoglobulin and serum and urine light chains in early diagnosis of patients with multiple myeloma(MM). **Methods:** 157 patients suspected of MM were admitted to our hospital between March 2019 and April 2021. According to the clinical diagnosis results, the patients were divided into MM group(62 cases) and non-MM group(95 cases). Meanwhile, 109 healthy volunteers who came to our

¹浙江省嘉兴市第二医院血液科(浙江嘉兴,314000)

通信作者:王宙政,E-mail:jxwzz68@163.com

- [4] 林维,张卫茹,李通,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与系统性红斑狼疮脏器受累及疾病活动的相关性分析[J].中华肾脏病杂志,2019,35(3):191-197.
- [5] Liu XR, Qi YY, Zhao YF, et al. Albumin-to-globulin ratio(AGR) as a potential marker of predicting lupus nephritis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2021, 30(3): 412-420.
- [6] Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus[J]. Ann Intern Med, 2020, 172(11): ITC81-ITC96.
- [7] 李鏊江,董建华,潘红霞,等.中性粒细胞-淋巴细胞比值与系统性红斑狼疮肾损害的相关性分析[J].现代医学,2021,49(4):400-406.
- [8] 许文荣,龚道元,胥文春,等.临床基础检验[M].北京,人民卫生出版社,2019:161-163.
- [9] 梁涛,张晓宝,张德太,等.3项指标联合检测在糖尿病肾病中的早期诊断价值[J].临床血液学杂志,2019,32(4):247-250.
- [10] Wei C, Li T, Xuan X, et al. Serum albumin predicts hyperuricemia in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin Nephrol, 2021, 96(4): 191-198.
- [11] Yu H, Han H, Li J, et al. Alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase as a biomarker for predicting systemic lupus erythematosus with liver injury[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 77: 105922.
- [12] Wenderfer SE, Eldin KW. Lupus Nephritis[J]. Pediatr Clin North Am, 2019, 66(1): 87-99.
- [13] Wang CM, Deng JH, Mao GF, et al. Serum Amyloid A: A Potential Biomarker Assessing Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923290.
- [14] Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever [J]. Lupus, 2018, 27(7): 1123-1129.
- [15] Toubi E, Vadasz Z. Innate immune-responses and their role in driving autoimmunity [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(3): 306-311.
- [16] 周丽,胡豪飞,何永成.中性粒细胞/淋巴细胞比值与狼疮性肾炎肾功能及肾脏预后的关系[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(4):302-306.

(收稿日期:2021-07-02 修回日期:2021-09-10)

hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. The levels of serum immunoglobulin G(IgG), serum and urine light chains were detected, and their diagnostic efficiencies for MM were analyzed. The value of IgG, serum and urine light chains in MM classification and ISS staging was analyzed.

Results: The levels of serum IgG, serum κ and λ light chains, urine κ and λ light chains in the MM group were higher than those in the non-MM group and the control group($P<0.05$). The AUC and specificity of combined diagnosis of MM with serum IgG and serum/urine light chains were the highest($P<0.05$). The levels of serum IgG, serum κ and λ light chains, urine κ and λ light chains decreased in order from stage III, stage II to stage I ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the levels of serum IgG, serum κ and λ light chains, urine κ and λ light chains between patients with different types($P>0.05$). **Conclusion:** The levels of serum IgG and blood/urine light chains were abnormally elevated in patients with MM. The combination of the three may be highly efficient in the diagnosis of MM, which can provide a basis for the diagnosis and classification of MM.

Key words immunoglobulin; light chain; multiple myeloma; diagnostic efficiency

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是因B淋巴细胞的浆细胞异常增生引起的恶性肿瘤,也是目前唯一不可治愈的血液系统疾病^[1]。国内MM发病率约为十万分之一,占恶性肿瘤的1%,占恶性血液系统疾病的10%。近年来随着我国人口老龄化以及检测技术的发展,MM的发病率有增高趋势^[2]。MM患者的临床表现千差万别,部分症状相对隐匿,常规血清蛋白电泳、免疫固定电泳等方法多为定性检测,且敏感度不高,导致MM临床诊治中误诊、漏诊率较高。既往研究表明MM患者疾病进展可引起高钙血症、肾脏损害等,预后较差并难以逆转^[3]。因此早期诊断MM并给予及时治疗至关重要。MM的发生会导致机体分泌大量的免疫球蛋白(Ig),其中以IgG最为多见,已有研究表明血清IgG可辅助诊断MM,具有较好的诊断效能^[4]。Ig由血清游离轻链构成,MM细胞合成并分泌Ig时,轻链的合成速度高于重链,促使Ig装配过程中出现轻链过剩现象,导致血液、尿液中均可检测到轻链含量^[5]。国外已有文献对血清轻链的检测以及临床意义进行研究^[6]。为此,本研究选择以医院为基础的病例进行研究,观察Ig及血、尿液轻链检测对MM患者的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 资料

选择我院2019年3月至2021年4月诊治的疑似MM患者157例,根据临床诊断分为MM组62例和非MM组95例。所有患者临床资料完整,其中MM组患者均符合MM诊断标准^[7]。另选择同期在我院体检的健康志愿者109例作为对照组。MM组男36例,女26例;年龄45~81岁,平均(61.87±9.41)岁;按国际分期系统(ISS)分期:I期28例,II期19例,III期15例;疾病分型: κ 轻链型33例, λ 轻链型29例。非MM组男57例,女38例;年龄38~81岁,平均(62.11±9.37)岁;疾病类型:肝硬化24例,感染28例,自身免疫病21

例,其他22例。对照组男65例,女44例;年龄28~90岁,平均(64.14±9.25)岁。3组研究对象性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

采集3组研究对象空腹静脉血5 mL,抗凝保存,确认标本无脂血及溶血,37℃静置2 h,3000 r/min离心5 min,取上清液,-20℃保存。血清轻链、IgG水平均采用免疫比浊法检测,仪器选用全自动特定蛋白分析仪(贝克曼库尔特公司,型号为IMMAGE800),试剂盒由宁波普瑞柏生物技术有限公司提供,按试剂盒说明书操作严格进行数据检测。收集所有研究对象晨尿10 mL,当日检测,3000 r/min离心10 min,留取上清液,采用免疫比浊法检测尿液轻链水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件分析数据。计量资料以 $\bar{X}\pm S$ 表示,2组间比较采用 t 检验,多组间比较进行单因素-方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验;使用受试者工作曲线(ROC)分析血清IgG、血/尿液轻链水平对MM的诊断价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者血清IgG、血/尿液轻链水平比较

MM组患者血清IgG水平、血清 κ 和 λ 轻链、尿液 κ 和 λ 轻链水平均高于非MM组及对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 血清IgG、血/尿液轻链水平对MM的诊断

血清IgG、血/尿液轻链水平联合诊断MM的AUC以及特异度最高($P<0.05$),见表2、图1。

2.3 不同ISS分期患者血清IgG、血/尿液轻链水平比较

血清IgG水平、血清 κ 和 λ 轻链、尿液 κ 和 λ 轻链水平比较:III期>II期>I期,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表 1 3 组对象血清 IgG、血/尿液轻链水平比较

分组	例数	IgG	血清 κ 轻链	血清 λ 轻链	尿液 κ 轻链	尿液 λ 轻链
MM 组	62	18.16 ± 4.65 ¹⁾	20.66 ± 5.05 ¹⁾²⁾	11.96 ± 3.47 ¹⁾²⁾	9.74 ± 3.63 ¹⁾²⁾	12.75 ± 3.24 ¹⁾²⁾
非 MM 组	95	17.52 ± 4.19 ¹⁾	17.73 ± 4.01 ¹⁾	9.45 ± 2.66 ¹⁾	5.89 ± 1.84 ¹⁾	9.44 ± 3.06 ¹⁾
对照组	109	10.62 ± 2.12	8.74 ± 1.43	4.50 ± 0.99	2.34 ± 0.75	2.85 ± 1.17
F		125.874	277.801	219.005	245.708	348.636

与对照组比较,¹⁾P < 0.05; 与非 MM 组比较,²⁾P < 0.05。

表 2 血清 IgG、血/尿液轻链水平对 MM 的诊断价值

指标	AUC	标准误	渐进 Sig	置信区间	敏感度/%	特异度/%
IgG	0.545	0.048	0.345	0.451~0.639	29.03	86.32
血清 κ 轻链	0.663	0.045	0.001	0.574~0.752	67.74	63.16
血清 λ 轻链	0.701	0.044	<0.001	0.615~0.787	62.90	73.68
尿液 κ 轻链	0.826	0.038	<0.001	0.753~0.900	75.81	82.11
尿液 λ 轻链	0.783	0.039	<0.001	0.706~0.860	70.97	81.05
联合诊断	0.910	0.027	<0.001	0.858~0.962	74.19	95.79

2.4 不同分型患者血清 IgG、血/尿液轻链水平比较

不同分型患者血清 IgG、血清 κ 和 λ 轻链、尿液 κ 和 λ 轻链水平比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 4。

3 讨论

MM 的发生导致单克隆 Ig 水平升高, 并使正常多克隆 Ig 合成受抑制, 引起反复感染、出血、贫血、骨质破坏的发生, 还会导致高钙血症、肾功能损伤等一系列并发症, 最终导致不良结局^[8]。骨髓涂片是目前确诊 MM 的重要依据, 但其操作过程具有损伤性, 且检测结果易受干扰^[9], 临床一直致力于寻找具有高诊断效能的生化指标为 MM 的早期诊断提供客观依据。正常人血清中 Ig 分子由多克隆性质的浆细胞按一定比例合成, 故血清中 Ig 和轻链保持在特定范围, MM 的发生会打破这一平衡, 故检测血/尿液上述指标水平对于 MM 诊断具有重要指导意义。

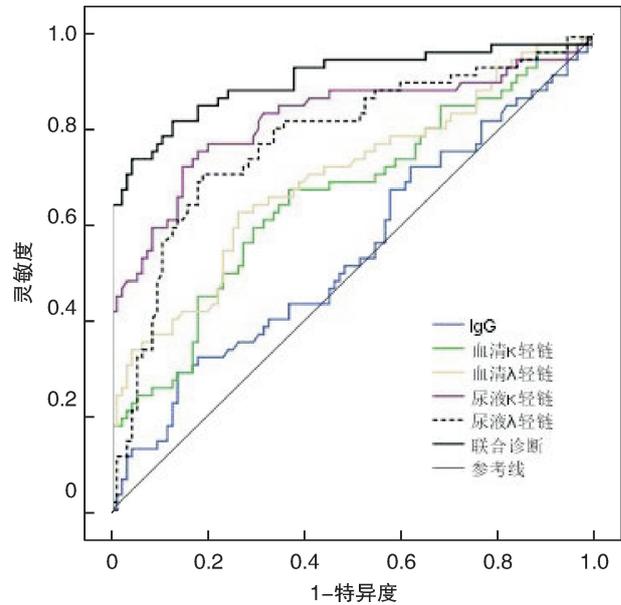


图 1 血清 IgG、血/尿液轻链水平对 MM 的诊断 ROC 曲线

表 3 不同 ISS 分期患者血清 IgG、血/尿液轻链水平比较

ISS 分期	例数	IgG	血清 κ 轻链	血清 λ 轻链	尿液 κ 轻链	尿液 λ 轻链
I 期	28	14.18 ± 2.83	17.17 ± 4.07	9.43 ± 2.85	6.68 ± 1.99	10.15 ± 2.62
II 期	19	19.66 ± 1.76 ¹⁾	21.76 ± 1.38 ¹⁾	13.19 ± 1.33 ¹⁾	10.59 ± 1.33 ¹⁾	13.78 ± 1.01 ¹⁾
III 期	15	23.68 ± 2.71 ¹⁾²⁾	25.81 ± 4.72 ¹⁾²⁾	15.13 ± 2.97 ¹⁾²⁾	14.39 ± 2.17 ¹⁾²⁾	16.32 ± 1.60 ¹⁾²⁾
F		74.356	28.310	28.197	86.581	49.241

与 I 期比较,¹⁾P < 0.05; 与 II 期比较,²⁾P < 0.05。

表 4 不同分型患者血清 IgG、血/尿液轻链水平比较

疾病分型	例数	IgG	血清 κ 轻链	血清 λ 轻链	尿液 κ 轻链	尿液 λ 轻链
κ 轻链型	33	18.58 ± 3.95	20.67 ± 4.17	13.18 ± 2.68	12.12 ± 2.87	13.18 ± 2.68
λ 轻链型	29	17.67 ± 5.36	20.65 ± 5.98	12.26 ± 3.77	11.77 ± 4.09	12.26 ± 3.77
t		0.771	0.018	0.741	0.402	1.123
P		0.444	0.986	0.461	0.689	0.266

正常 Ig 是由 2 条相同的轻链和 2 条相同的重链在 B 淋巴细胞发育过程中,通过二硫键连接而成,而轻链合成速度略快,故血清轻链是浆细胞分泌免疫球蛋白而产生的副产品^[10]。血清轻链的半衰期在 2~6 h,其中小部分在肾脏近端小管被分解,绝大部分通过肾小球重吸收,而超过肾小管重吸收的部分可从尿液中排出,进而在尿液中检测到轻链的存在^[11]。国内外均有研究表明 MM 患者体内血/尿液轻链存在异常升高情况^[12-13],与本研究结果相同。笔者认为其原因是 MM 患者体内 B 淋巴细胞克隆性增殖,血清轻链浓度可增加至正常人的 30~40 倍,而肾脏对其清除负荷过重,超过其正常代谢能力,因而产生异常血/尿液轻链浓度值,从而为浆细胞疾病的克隆性增殖提供了较为敏感的定量指标。MM 患者通常表现为大量 IgG 分泌,血清 IgG 检测相比于免疫固定电泳,具有结果准确、重复性好、方便快捷等优点,本研究结果显示 MM 组患者血清 IgG 水平高于非 MM 组、对照组,国内也有文献资料显示 MM 患者 Ig 水平显著高于可引起球蛋白升高的其他疾病^[14],故血清 IgG 对于 MM 有一定的诊断与筛查能力。通过 ROC 曲线分析血清 IgG、血/尿液轻链对于 MM 的诊断价值,结果发现血清 IgG、血/尿液轻链水平联合诊断 MM 的 AUC 以及特异度最高,提示血清 IgG、血/尿液轻链水平可较好的鉴别诊断 MM 与其他球蛋白升高疾病,联合检测诊断效能更高。分析原因,部分患者因大量单克隆 Ig 轻链从尿中排出,血液含量减少,导致血清 IgG 以及轻链敏感度较低,出现漏诊现象,而尿液中游离轻链不受肾脏功能以及尿量影响,三者联合检测具有更好的敏感度和特异度。笔者认为,当患者出现不明原因 IgG 水平高表达时,临床诊断需警惕 MM 的发生,建议进一步做血/尿液轻链水平检测,从而提高对 MM 的鉴别诊断能力,降低其漏诊和误诊。此外,本研究还针对不同 ISS 分期以及不同分型的 MM 患者血清 IgG、血/尿液轻链水平进行比较分析,结果显示血清 IgG 水平、血清、尿液 κ 和 λ 轻链水平比较: III 期 > II 期 > I 期,提示血清 IgG、血/尿液轻链水平的异常升高程度可为判断 MM 患者疾病分期提供参考。但不同分型患者血清 IgG、血清、尿液 κ 和 λ 轻链水平差异比较无统计学意义,推测其原因可能与本研究样本量较少,且纳入 MM 对象均为 IgG 类型等因素有关。因目前临床对于 MM 疾病分型多集中于免疫蛋白分型,而关于血清 IgG、血/尿液轻链水平对 κ 、 λ 轻链型鉴别诊断的研究尚少,故本研究结果仍需进一步研究。

综上所述,血清 IgG、血/尿液轻链水平在 MM

患者体内存在异常升高,三者联合对于 MM 具有较高的诊断效能,可为 MM 的疾病分期判断提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 巨小英,徐华,常军林,等.多发性骨髓瘤患者白蛋白和球蛋白比值对红细胞凝聚及输注的影响[J].临床血液学杂志,2019,32(8):612-613.
- [2] 况小红,童浩,代明辉,等.全球多发性骨髓瘤发病和死亡现状及其与人类发展指数的关系[J].现代肿瘤医学,2021,29(2):302-306.
- [3] 朱晶晶,陈海飞.多发性骨髓瘤合并肾功能损害的诊断及治疗[J].国际输血及血液学杂志,2016,39(6):530-538.
- [4] 王加强,张娟,王智斌,等.多发性骨髓瘤和淋巴瘤患者 IgG 亚类分析及其与血细胞参数的相关性[J].中国实验血液学杂志,2020,28(6):1957-1961.
- [5] 袁瑞丽,刘妮,张凯歌,等.血清轻链 κ/λ 比值在诊断多发性骨髓瘤和原发性肾病中的临床价值[J].中国医师杂志,2016,18(4):539-543.
- [6] Yadav P, Sathick IJ, Leung N, et al. Serum free light chain level at diagnosis in myeloma cast nephropathy-a multicentre study[J]. Blood Cancer J, 2020, 10(3): 28.
- [7] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)[J].中华内科杂志,2017,56(11):866-870.
- [8] 张佳思,孙春艳.骨髓外病变的多发性骨髓瘤发病机制的研究进展[J].国际输血及血液学杂志,2019,42(3):212-217.
- [9] 赵娟,马乐,关键虹.多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化的骨髓病理学特征及与疾病预后的关系[J].中国实验血液学杂志,2017,25(4):1080-1085.
- [10] 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.
- [11] 姜方毅,唐炳群,陈桂明,等.尿液轻链检测在多发性骨髓瘤鉴别诊断中的应用[J].重庆医学,2017,46(A03):57-59.
- [12] 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):350-352,357.
- [13] Dejoie T, Corre J, Caillon H, et al. Responses in multiple myeloma should be assigned according to serum, not urine, free light chain measurements[J]. Leukemia, 2019, 33(2): 313-318.
- [14] 肖明锋,刘基铎,袁晴,等.免疫球蛋白定量检测及蛋白电泳在少见型多发性骨髓瘤诊断中的应用[J].检验医学与临床,2016,13(15):2126-2127,2131.

(收稿日期:2021-07-06 修回日期:2021-08-10)