

羧酸酯酶 2 对多发性骨髓瘤的临床意义探讨*

李莺¹ 朱雯雯¹ 陈瑞妮²

[摘要] 目的:探讨羧酸酯酶 2(carboxylesterase 2, CES2)在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中的临床意义。方法:对 2020 至 2021 年确诊为 MM 患者 69 例,采用酶联免疫吸附试验测定检测治疗前及化疗后 2 周后血清 CES2 含量,与 60 例正常体检人群进行比较。同时比较不同分期、分型患者血清 CES2 差异。通过医院信息系统、实验室信息系统、输血信息管理系统收集患者基本资料、主要实验室检查结果及成分输血情况,分析 CES2 与 MM 疾病进程的相关性。结果:69 例 MM 患者治疗前血清 CES2 平均含量为(24.35±5.98) ng/mL,明显高于正常对照的(5.69±1.62) ng/mL($P<0.05$),治疗后为(15.68±3.83) ng/mL,较治疗前明显下降($P<0.05$)。Ⅲ期患者 CES2 明显高于 I、II 期患者($P<0.05$),不同分型间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前血清 CES2 含量与患者血清肌酐、 β -2 微球蛋白及乳酸脱氢酶呈正相关($P<0.05$),治疗前血清 CES2 含量与患者血红蛋白、白蛋白呈负相关($P<0.05$),病程中输注红细胞患者的治疗前血清 CES2 含量明显高于未输注红细胞患者($P<0.05$)。结论:CES2 对 MM 的疾病进程预测具有临床价值。

[关键词] 羧酸酯酶 2;多发性骨髓瘤;输血

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.06.005

[中图分类号] R733.3;R457.1 [文献标志码] A

Clinical significance of carboxylesterase 2 in multiple myeloma

LI Ying¹ ZHU Wenwen¹ CHEN Ruini²

(¹Department of Blood Transfusion, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China; ²School of Medicine and Holistic Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine)

Corresponding author: CHEN Ruini, E-mail: ruini2007@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical significance of carboxylesterase 2(CES2) in multiple myeloma (MM). **Methods:** Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was used to measure serum CES2 content before treatment and 2 weeks after chemotherapy in 69 patients with MM diagnosed in our hospital from 2020 to 2021, and the difference was compared with the normal population. The difference of serum carboxylesterase 2 in patients with different stages and types was compared. Patients' basic information, major laboratory test results and component blood transfusion were collected through HIS, LIS and blood transfusion information management system to analyze the correlation between carboxylesterase 2 and the progression of multiple myeloma disease. **Results:** The average content of serum CES2 in 69 MM patients before treatment was(24.35±5.98) ng/mL, which was higher than that in normal control(5.69±1.62) ng/mL($P<0.05$), and after treatment was(15.68±3.83) ng/mL, which was significantly lower than that before treatment($P<0.05$). The CES2 in stage III patients was higher than those in stage I and II patients($P<0.05$), and no significant difference was found among different types($P>0.05$). Serum CES2 content was positively correlated with serum creatinine and β -2 microglobulin before treatment($P<0.05$), and serum CES2 content was negatively correlated with hemoglobin and albumin of patients before treatment($P<0.05$). Serum CES2 content in the patients receiving red blood cell infusion during the course of disease was higher than that in the patients without red blood cell infusion($P<0.05$). **Conclusion:** CES2 had clinical value in predicting the disease course of MM.

Key words carboxylesterase 2; multiple myeloma; transfusion

多发性骨髓瘤是(multiple myeloma, MM)是一种单克隆浆细胞异常增生的恶性肿瘤,以溶骨性改变、贫血、血清肌酐水平升高、高钙血症、淋巴结

肿大、白细胞减少和血小板减少等为主要临床表现,是血液系统常见的恶性肿瘤之一^[1]。MM 患者在治疗初期缓解后仍存在复发或耐药^[2],为寻求 MM 的治疗新策略,本项目基于基因芯片技术发现羧酸酯酶 2(carboxylesterase 2, CES2)基因在 MM 中表达高于正常浆细胞,其极有可能参与促进 MM 增殖及耐药病程。CES2 是羧酸酯酶(carboxyles-

*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(No: 81903657)

¹南京医科大学第一附属医院输血科(南京,210029)

²南京中医药大学医学院·整合医学学院

通信作者:陈瑞妮, E-mail: ruini2007@163.com

terase, CES)在人体中存在的主要亚型之一,广泛存在于多种组织的内质网和细胞质中,属于 α/β 水解酶家族,与胆碱酯酶同属B类酯酶^[3]。已有研究显示CES2为治疗乳腺癌与结肠癌的药物靶点^[3],而其与MM相关的研究较少。本文聚焦于MM患者血清CES2表达,及其与患者主要临床表现的相关性,探究其在MM中的临床意义,为进一步基于CES2为分子靶向基础治疗MM提供临床基础。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2020年1月至2021年12月我院收治并确诊为MM患者69例,其中男36例,女33例;年龄39~72岁,中位年龄54岁;依据血清免疫固定电泳检查结果IgG型30例,IgA型19例,轻链型17例(κ 链型7例, λ 链型5例,未分类5例),IgD型3例;按照ISS分期诊断标准I期18例,II期19例,III期32例。诊断标准符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)》的诊断标准,排除近期合并其他疾病,如严重感染、其他恶性肿瘤、其他原因所致肝肾功能障碍等。所有纳入研究病例均为MM初发且既往未接受过化、放疗治疗,分别在其病理确诊及化疗2周后检测血清CES2含量。另选取我院体检中心健康体检者60例作为对照组,其中男30例,女30例;年龄36~68岁,中位年龄52岁。

从我院医院信息系统(HIS)、实验室信息系统(LIS)、输血信息管理系统(TIS)中获取患者基本信息(年龄、性别、诊断等)、治疗前血红蛋白、血小板计数、尿素、肌酐、 β -2微球蛋白、乳酸脱氢酶、血沉、免疫球蛋白、血清钙等主要实验室检测结果及成分输血情况。

1.2 方法

酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)方法检测MM患者及对照组血清CES2含量,试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,所有操作严格按照说明书进行。回顾性分析统计患者基本信息、主要实验室检测指标结果及成分输血情况。

1.3 统计学处理

使用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,连续变量以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验及方差分析,相关性分析采用Pearson相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM患者治疗前后血清CES2水平变化

MM患者治疗前血清CES2水平高于对照组($P < 0.05$),III期患者治疗前血清CES2水平高于I、II期患者($P < 0.05$),I、II期患者之间差异无统计学意义;不同分型之间血清CES2水平未见明显差异;化疗后2周不同分期及分型MM患者血清CES2水平均较治疗前下降($P < 0.05$),见表1、2。

表1 MM患者血清CES2水平与对照组比较

组别	例数	ng/mL, $\bar{X} \pm S$	
		治疗前	治疗后
MM组	69	24.35 \pm 5.98 ¹⁾	15.68 \pm 3.83 ¹²⁾
对照组	60	5.69 \pm 1.62	—

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与治疗前比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表2 不同分期、分型MM患者治疗前后血清CES2水平比较

分期/分型	例数	ng/mL, $\bar{X} \pm S$	
		治疗前	治疗后
ISS分期			
I	18	18.89 \pm 4.98	14.29 \pm 2.13 ²⁾
II	19	19.33 \pm 3.44	13.68 \pm 4.26 ²⁾
III	32	30.14 \pm 5.32 ¹⁾	17.42 \pm 3.17 ²⁾
M蛋白分型			
IgG	30	22.90 \pm 4.89	16.29 \pm 4.12 ²⁾
IgA	19	29.78 \pm 5.68	15.58 \pm 4.33 ²⁾
轻链型	17	23.63 \pm 3.16	13.29 \pm 5.67 ²⁾
IgD	3	25.89 \pm 5.12	16.33 \pm 5.12 ²⁾

与I、II期比较,¹⁾ $P < 0.05$;与治疗前比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 MM患者血清CES2与主要实验室检测指标相关性分析

MM患者治疗前血清CES2含量与主要实验室检测指标进行相关性分析,发现CES2含量与患者血清肌酐、 β -2微球蛋白及乳酸脱氢酶呈正相关($P < 0.05$),与患者血红蛋白、白蛋白呈负相关($P < 0.05$),见表3。

表3 MM患者血清CES2水平与主要实验室检测指标相关性分析

检测指标	数值	$\bar{X} \pm S$	
		r	P
尿素/(mmol/L)	8.70 \pm 2.53	0.298	0.062
肌酐/(μ mmol/L)	153.72 \pm 21.49	0.412	0.019
β -2微球蛋白/(mg/L)	6.78 \pm 3.14	0.396	0.032
血红蛋白/(g/L)	72.30 \pm 8.70	-0.310	0.028
血小板/($\times 10^9$ /L)	152.00 \pm 16.60	-0.166	0.899
白蛋白/(g/L)	30.30 \pm 5.40	-0.482	0.021
球蛋白/(g/L)	62.60 \pm 8.80	0.267	0.686
乳酸脱氢酶	333.40 \pm 54.80	0.441	0.037
血沉/(mm/h)	117.34 \pm 33.41	0.142	0.398
血清钙/(mmol/L)	2.10 \pm 0.30	0.203	0.162
C反应蛋白/(mg/L)	11.66 \pm 0.77	0.189	0.221

2.3 MM患者治疗前血清CES2水平与成分输血情况分析

69例患者中19例住院期间输注红细胞,输注红细胞患者住院期间平均输注(1.67 \pm 0.61)U,输注红细胞患者治疗前血清CES2较未输注高($P <$

0.05), 见表 4。

表 4 MM 患者血清 CES2 水平与成分输血情况分析

输血情况	例数	输红细胞/U	治疗前/(ng/mL)
输红细胞	19	1.67±0.61	30.82±6.57 ¹⁾
未输红细胞	50	—	21.94±5.48

与未输红细胞比较,¹⁾P<0.05。

3 讨论

MM 是骨髓中浆细胞异常增生的恶性肿瘤, 病因不明, 发病年龄较晚, 40 岁以下患者较少, 男性多于女性^[1]。由于骨髓内有大量异常增生的浆细胞, 导致溶骨性破坏产生骨痛、病理性骨折等症状^[4]。患者血清中出现大量的异常单克隆免疫球蛋白, 尿中出现本周氏蛋白, 引起肾脏病变, 患者继而出现以肾功能不全、贫血、高钙血症、感染、高黏滞血症等为主要临床表现^[4], 患者的肝肾功能、血常规等检测指标可出现相应异常。已有临床研究显示, MM 患者血清肌酐、尿素、白蛋白、乳酸脱氢酶、β-2 微球蛋白及血清钙等生化指标对疾病的进展及预后具有预测意义^[5-10]。

本文旨在探索人 CES2 与 MM 的相关性, 结果显示 MM 患者血清 CES2 高于对照组, 且治疗后明显下降, 这与本研究前期已发现 CES2 基因在 MM 中表达高于正常浆细胞结果一致, 说明 CES2 很大程度参与 MM 疾病病程。依据氨基酸序列的同源性, CES 分为 6 个亚型(CES1~6), 其中人体中最常见的为 CES1 和 CES2。CES1 主要分布于人体肝脏中, 肠道组织中几乎未发现; CES2 主要分布于小肠中, 同时在肝脏、结肠和肾脏中也有分布^[3]。本文发现 CES2 与 MM 患者主要实验室检测中的血清肌酐、白蛋白、乳酸脱氢酶、β-2-微球蛋白及血红蛋白水平具有相关性, 血清肌酐、白蛋白水平显示患者肝肾功能的损伤程度, 与 MM 疾病严重程度平行, CES2 与两者具有相关性, 说明其在肝肾的表达可反映其功能, 对 MM 的肝肾功能障碍有一定预测性。血清乳酸脱氢酶和 β-2-微球蛋白是近年来与 MM 相关性研究较多的实验室检测指标。前者是一种糖酵解酶, 在细胞过度代谢时血清水平增加, 可反映肿瘤的增生与负荷情况^[7]; 后者是小分子量蛋白, 由机体有核细胞(其中淋巴细胞占主要部分)合成并分泌, 在恶性肿瘤细胞中含量可出现显著增加^[7], 这两者均可协助恶性肿瘤疾病的诊断及预后的判断。目前 MM 分期系统也将此 2 项作为评估患者分期的指标, 在本研究中显示 CES2 与这 2 项指标都存在相关性, 并且发现 III 期患者的血清 CES2 较 I、II 期明显增高, 表明 CES2 对 MM 的临床预测性与血清乳酸脱氢酶和 β-2-微球蛋白一致并符合分期, 其与 MM 的肿瘤负荷程度一致。贫血是 MM 的主要症状之一, 有研究显示 MM 患

者的贫血率为 70%, 血清肌酐值是 MM 患者贫血的独立危险因素^[11]。本研究发现, CES2 与 MM 患者血红蛋白水平呈负相关, 统计成分输血情况发现 MM 患者输注红细胞率为 27%。进一步分析显示输注红细胞与未输红细胞的 MM 患者之间存在 CES2 的表达差异, CES2 对 MM 患者的贫血程度具备一定的预测性, 可能因为 MM 患者肾功能的进一步损害加重其贫血, CES2 不仅在肾脏表达且与 MM 患者血清肌酐具备相关性, 其可提示 MM 患者肾功能水平进而较好地预测贫血程度, 而其具体机制还有待进一步研究。

综上所述, 本研究就 CES2 与 MM 患者临床表现的相关性进行探讨, CES2 对疾病的进程具备一定的预测性, 为后续研究 CES2 在 MM 中的机制作用积累临床基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review[J]. JAMA, 2022, 327(5):464-477.
- [2] 邝丽芬, 房佰俊, 陈文明, 等. 含塞利尼索方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析: 一项中国多中心真实世界研究[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(9):626-632.
- [3] 徐艳娇, 杨金玉, 余早勤, 等. 羧酸酯酶单核苷酸多态性与个体化药物治疗的研究进展[J]. 中南药学, 2017, 15(8):1106-1120.
- [4] 龚盈盈, 闫晓爽, 王叶敏, 等. 多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(3):772-780.
- [5] 陈智, 夏园, 郭睿, 等. 初诊多发性骨髓瘤患者高危细胞遗传学异常数目对临床特征及预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(5):408-413.
- [6] 况小红, 童浩, 贾霖. 血清 β-2-微球蛋白和 C-反应蛋白水平检测在多发性骨髓瘤患者诊断、疗效监测和预后判断中的临床意义[J]. 四川医学, 2011, 32(3):347-348.
- [7] 杨淑娴, 葛秋霞, 娄鉴芳. 血清乳酸脱氢酶和 β-2-微球蛋白检测在多发性骨髓瘤疗效判断及预后中的意义[J]. 感染. 炎症. 修复, 2019, 20(1):46-49.
- [8] 胡志斌. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在早期肾损害诊断中的应用[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(5):602-604.
- [9] 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.
- [10] 刘志伟, 李晓婷, 逢婷, 等. 常规检验项目在多发性骨髓瘤诊断中的临床价值[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(1):48-52.
- [11] 蔡雨希, 易呈风, 罗礼容, 等. 多发性骨髓瘤合并贫血患者的临床特征及危险因素分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(4):577-581.

(收稿日期:2022-11-28 修回日期:2023-03-01)