

• 论 著 •

血清 β_2 -微球蛋白对多发性骨髓瘤的诊断价值

王炳龙, 刘 灿, 赵晓璇

(福建医科大学附属第一医院检验科, 福州 350005)

摘要:目的 通过对比多发性骨髓瘤(MM)患者、健康体检者及排除 MM 的其他个体的血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平变化,分析 β_2 -MG 对 MM 的诊断价值。方法 采用乳胶增强免疫散射比浊法对 84 例 MM 患者(MM 组)和 90 例健康体检者(健康体检组)的血清 β_2 -MG 水平进行对比分析;同时检测 246 例排除 MM 的其他个体(非 MM 组)血清 β_2 -MG 含量,应用 ROC 曲线评价 β_2 -MG 对 MM 的诊断价值。结果 MM 组血清 β_2 -MG 水平显著高于健康体检组,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 β_2 -MG 用于 MM 的最佳诊断临界值为 2.87 mg/L(敏感度为 79.8%,特异度为 74.7%)。结论 血清 β_2 -MG 对 MM 的筛查是 1 项较敏感的指标,应继续确定 MM 患者血清 β_2 -MG 的最佳诊断临界值才能提高其对 MM 的诊断价值。

关键词: β_2 微球蛋白; 多发性骨髓瘤; ROC 曲线

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.14.015

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)14-1563-02

Diagnostic value of serum β_2 -microglobulin for multiple myeloma

Wang Binglong, Liu Can, Zhao Xiaoxuan

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of β_2 -microglobulin(β_2 -MG) for multiple myeloma (MM). **Methods** Latex enhanced immune nephelometry were performed for the detecting of β_2 -MG in 84 patients with multiple myeloma (MM group), 90 healthy individuals (healthy group) and 246 patients without MM (non-MM group). ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of β_2 -MG for MM. **Results** The serum level of β_2 -MG in MM group was significantly higher than that of healthy group ($P < 0.05$). The optimal cutoff value of serum β_2 -MG for the diagnosis of MM was 2.87 mg/L, with sensitivity of 79.8% and specificity of 74.7%. **Conclusion** Serum β_2 -MG could be a sensitive indicator of MM. Optimal cutoff value of serum β_2 -MG should be further investigated for improving its diagnostic value for MM.

Key words: beta-2-microglobulin; multiple myeloma; ROC curve

近年来,有关于 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)的研究日益广泛,随着对其临床意义认识的不断加深,血清 β_2 -MG 已开始成为一些临床疾病诊断的参考指标。国内外文献关于血清 β_2 -MG 对多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的诊断意义有较一致的观点^[1-5],然而对其敏感度及特异度却报道不多。本文通过对本院就诊的 84 例 MM 患者、90 例健康体检者以及 246 例排除 MM 的其他个体血清 β_2 -MG 检测结果进行分析,进一步探讨 β_2 -MG 诊断 MM 的敏感度及特异度。

1 资料与方法

1.1 一般资料 MM 组:84 例 MM 患者均为 2006 年 4 月至 2010 年 10 月本院收治的住院患者,男 63 例,女 21 例,平均年龄 54 岁,临床诊断均符合 MM 诊断标准^[6]。健康体检组:2006 年 4 月至 2010 年 10 月在本院体检,并排除严重肝肾疾病、肿瘤、慢性老年性肺炎等影响 β_2 -MG 水平的健康体检者 90 例,男 60 例,女 30 例,平均年龄 45 岁。非 MM 组:临床诊断排除 MM 的其他个体,包括健康体检组及淋巴瘤、高血压、肾脏疾病患者共 246 例,男 132 例,女 114 例,平均年龄 56 岁。

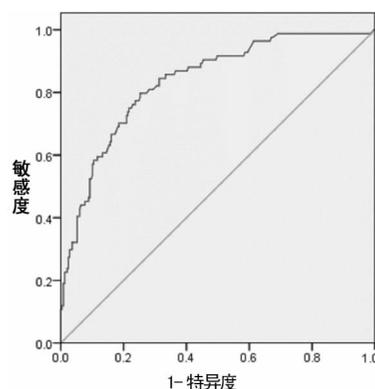
1.2 方法 抽取空腹静脉血 2 mL,以 8 cm 离心半径,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清,60 min 内采用乳胶增强免疫散射比浊法测定。仪器为西门子 BN II 特定蛋白仪,试剂为仪器配套试剂。严格按照仪器的操作规程进行操作,高、中、低 3 个水平质控均在控。

1.3 统计学处理 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。MM 最佳诊断临界值的建立,应用 SPSS17.0 统计软件,绘制 ROC 曲线,算出不同临界点时 ROC 曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度,选取 AUC 最大时曲线图中最左上方的点对应的值为诊断最佳临界值。

2 结 果

2.1 各组 β_2 -MG 浓度检测结果 MM 组、健康体检组、非 MM 组的血清 β_2 -MG 水平分别为 (6.20 ± 4.21) 、 (1.62 ± 0.33) 、 (2.67 ± 1.69) mg/L。MM 组血清 β_2 -MG 水平明显高于健康体检组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 ROC 曲线分析结果 见图 1,当血清 β_2 -MG 水平为 2.87 mg/L 时,其诊断敏感度、特异度均较高,分别为 79.8% 和 74.7%,AUC 为 0.83。

图 1 β_2 -MG 对 MM 诊断的 ROC 曲线图

3 讨 论

β_2 -MG 是由 Beggard 和 Bearn^[7]于 1968 年首先在肾小管病变患者的尿中分离获得的。生理情况下, β_2 -MG 低浓度存在于血浆、脑脊液等多种体液内,健康人血清 β_2 -MG 水平较恒定。

本研究结果发现,MM 患者的血清 β_2 -MG 为 $(6.20 \pm$

4.21)mg/L,明显高于健康体检组的(1.62±0.33)mg/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。有文献研究认为,MM 患者血清 β_2 -MG 升高的机制可能为:(1)肿瘤细胞本身合成和分泌 β_2 -MG 加速;(2)大量的正常细胞被破坏,使 β_2 -MG 释放增加;(3)肿瘤细胞直接浸润肾组织,导致肾脏损伤,肾小管重吸收功能受损, β_2 -MG 排泄减少,血 β_2 -MG 水平升高更显著^[8-10]。此外,相关资料表明, β_2 -MG 是所有参数中与肿瘤负荷最相关的参数,直接反映了 MM 患者的体内肿瘤负荷^[11-12]。

本文还针对 β_2 -MG 对 MM 的诊断价值进行了 ROC 曲线分析,发现如果按照血清 β_2 -MG 的生物参考区间作为 MM 诊断临界值的话,其敏感度较高,但特异度则相当一般,诊断价值不高。笔者所在实验室血清 β_2 -MG 的生物参考区间为 0.70~1.80 mg/L,如果以 1.80 mg/L 作为 MM 诊断临界值的话,虽然其敏感度可达 98.8%,但其特异度才 28.1%,诸如高血压、淋巴瘤、肾脏疾病等均可引起血清 β_2 -MG 水平高于生物参考区间。当血清 β_2 -MG 水平为 2.87 mg/L 时,其诊断敏感度和特异度均较高,分别为 79.8% 和 74.7%,可作为 MM 的最佳诊断临界值。因此,笔者认为区分生物参考区间与最佳诊断临界值的概念是相当重要的。当血清 β_2 -MG 水平在生物参考区间内,由于其诊断敏感度较高,可基本排除 MM 的可能性;当血清 β_2 -MG 水平介于生物参考值与最佳诊断临界值之间,由于其诊断特异度较一般,只能提示患者可能有 MM、非霍奇金淋巴瘤、肾脏疾病等疾病;当 β_2 -MG 水平大于最佳诊断临界值时,其诊断特异度及敏感度均较高,诊断 MM 的可能性较大。

综上所述,由于 β_2 -MG 是由人体的组织细胞分泌,其血清水平受人体组织及器官病变的影响较大,其诊断特异度较一般。因此,确定 MM 血清 β_2 -MG 的最佳诊断临界值显得尤其重要,在保证敏感度的同时,可进一步提高其诊断的特异度。需要说明的是,不同试剂的检测原理及试剂组成不同。因此,本文得到的最佳诊断临界值不一定适合于使用其他品牌的仪器和试剂的实验室。

参考文献

[1] 关向宏,王家银,周萍. IL-6 和 β_2 -微球蛋白检测在多发性骨髓瘤

(上接第 1562 页)

随着对 hTERT 的研究逐渐深入,其与端粒酶间关系的阐明,将会推动对端粒酶在肿瘤发病机制中作用的研究,而针对 hTERT 的基因治疗和药物研究也将展开,尤其是 RNAi 技术^[10-12],以其特有的优势,必将会推动肿瘤的治疗,使肿瘤在基因治疗方面拥有美好的前景。

参考文献

[1] Fire A, Xu SQ, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 1998, 391(6669): 806-811.
 [2] 李力, 张令强, 贺福初. RNA 干扰应用新进展 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2004, 1(4): 224-226.
 [3] Xu GX, Hong XZ, Hong LD. An enhanced U6 promoter for synthesis of short hairpin RNA [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(17): e100.
 [4] 王昌富, 周新. 体液中肿瘤细胞的端粒酶活性 [J]. *国际检验医学杂志*, 2002, 23(1): 30-31.
 [5] Castanotto D, Li HT, Rossi JJ. Functional siRNA expression from transfected PCR products [J]. *RNA*, 8(11): 1454-1460.

中的临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2007, 28(8): 746-747.
 [2] Bettini R, Redaelli S, Maino C, et al. Prognostic value of serum beta 2-microglobulin in multiple myeloma [J]. *Recenti Prog Med*, 2005, 96(2): 81-86.
 [3] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3412-3420.
 [4] 王中京, 赵湜. 多发性骨髓瘤患者血清 β_2 -微球蛋白和 C-反应蛋白水平的测定及其与病程和预后的关系 [J]. *临床内科杂志*, 2006, 23(10): 705-706.
 [5] 葛祥花. 多发性骨髓瘤患者血清 β_2 -微球蛋白、C-反应蛋白水平的测定及临床意义 [J]. *临床血液学杂志*, 2003, 16(5): 242-243.
 [6] 张之南, 沈悌. *血液病诊断及疗效标准* [M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1999: 349-351.
 [7] Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight beta-2-globulin occurring in human biological fluids [J]. *J Biol Chem*, 1968, 243(15): 4095-4103.
 [8] 刘洁, 刘敏. β_2 -微球蛋白的临床应用 [J]. *华西医学*, 2007, 22(4): 913-914.
 [9] 邓家栋. *临床血液学* [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 1088-1099.
 [10] 王婷婷, 徐剑, 杨仁池. 多发性骨髓瘤的预后相关因素 [J]. *中华血液学杂志*, 2003, 24(10): 555-557.
 [11] Alexandrak MG, Passam FH, Ganotak ES, et al. The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma [J]. *Clin Lab Haematol*, 2003, 25(1): 41-46.
 [12] Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma [J]. *Blood*, 1993, 81(12): 3382-3387.

(收稿日期: 2011-01-06)

[6] Capodici J, Kariko K, Weissman D. Inhibition of HIV-1 infection by small interfering RNA-mediated RNA interference [J]. *Immuno*, 2002, 169(9): 5196-5201.
 [7] 薛晓荣, 汤华. RNA 干扰在肿瘤研究中的进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2006, 27(3): 259-261.
 [8] 张雯婷, 江忠清. RNA 干扰治疗 HBV 研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2007, 28(3): 222-224.
 [9] Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs [J]. *Gene Dev*, 2001, 15(2): 188-200.
 [10] 于晓霞, 石英英, 董贺, 等. 不同肿瘤细胞株人端粒酶逆转录酶及端粒酶活性的检测及其意义 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2008, 34(4): 573-575.
 [11] 石见, 张庆玲, 丁彦青. RNAi 技术在呼吸系统肿瘤研究中的应用 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(16): 3058-3060.
 [12] 冯丽华, 陈毅德. RNAi 技术沉默 Livin 基因在肿瘤中的研究进展 [J]. *福建医药杂志*, 2010, 32(3): 83-85.

(收稿日期: 2011-01-24)