

• 临床检验研究 •

常规生化检查在初诊多发性骨髓瘤患者中的应用价值

张磊¹, 孙金芳², 刘树业^{2,3}

(1. 天津医科大学 300070; 2. 天津市第三中心医院 300170; 3. 天津市人工细胞重点实验室 300170)

摘要:目的 探讨常规生化指标在多发性骨髓瘤(MM)中的应用价值。方法 回顾性分析天津市第三中心医院 2004 年 1 月至 2010 年 5 月收住院的 63 例初诊 MM 患者的临床资料,根据同时检测的血清清蛋白水平对血钙进行校正,然后对 MM 患者进行 Durie-Salmon(DS)分期,分析常规生化指标与 MM 分期的关系。结果 经血清钙校正后 I、II、III 期 MM 患者分别为 15 例、9 例和 39 例,各期之间球蛋白、清蛋白、 β_2 -微球蛋白及血沉的差异均具有统计学意义($P < 0.05$),而乳酸脱氢酶和 C 反应蛋白的差异没有统计学意义($P > 0.05$)。 β_2 -微球蛋白与 C 反应蛋白呈正相关,与清蛋白、乳酸脱氢酶、血沉则无明显相关($P > 0.05$)。结论 球蛋白、清蛋白和 β_2 -微球蛋白的浓度在 MM 不同分期之间呈梯度分布,可以为 MM 分期提供辅助信息,反映 MM 的病情严重程度。

关键词:多发性骨髓瘤; Durie-Salmon 分期; 校正血钙; 生化检查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)04-0424-03

Application value of routine biochemical tests in patients with preliminary diagnosis of multiple myeloma

Zhang Lei¹, Sun Jinfang², Liu Shuyue^{2,3}

(1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China; 3. Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Tianjin 300170, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of routine biochemical tests in multiple myeloma (MM). **Methods** Clinical data of 63 cases of patients with preliminary diagnosis of MM from the Third Central Hospital of Tianjian between January 2004 and May 2010 were retrospectively analyzed. The serum level of calcium was corrected by the serum level of albumin, measured simultaneously. Staging was performed according to Durie and Salmon staging system. The relationship between routine biochemical tests and MM stages was analyzed. **Results** The cases of patients with MM at I, II or III stage were 15, 9 and 39, respectively. Differences of globulin, albumin, β_2 -microglobulin and erythrocyte sedimentation rate among patients at different stages were statistically significant ($P < 0.05$), but difference of lactate dehydrogenase and C-reactive protein were not significant ($P > 0.05$). Serum level of β_2 -microglobulin was positively correlated with C-reactive protein, but not correlated with lactate dehydrogenase and erythrocyte sedimentation rate ($P > 0.05$). **Conclusion** The concentration of globulin, albumin and β_2 -microglobulin in patients with MM at different stages presented gradient changes, which could provide supplementary information for MM staging and reflect the severity of MM.

Key words: multiple myeloma; durie-salmon staging; corrected serum calcium; biochemical tests

多发性骨髓瘤(MM)是单克隆浆细胞恶性增殖性疾病,其发病率约为 4/10 万,占恶性血液病的 10%左右,占有恶性肿瘤的 1%,并有逐年升高的趋势。MM 患者所处分期阶段不同,其疾病的严重程度也不同,治疗措施也有差别,从而影响到 MM 患者的生存质量,因而 MM 的分期对病情的监测、预后的判断以及治疗方案的选择至关重要。常规实验室检查在辅助 MM 分期中起着重要的作用, β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、乳酸脱氢酶(LDH)和 C 反应蛋白(CRP)等能反映 MM 患者体内肿瘤细胞的负荷,且与疾病分期有关,而球蛋白(Glo)、清蛋白(Alb)及血沉(ESR)可反映机体受损的严重程度,与患者的生存期长短密切相关。因而,不同的实验室指标在 MM 分期中的意义不同,且可以相互补充,共同反映病情的轻重程度。本文回顾性分析了天津市第三中心医院 2004 年 1 月至 2010 年 5 月间确诊的 63 例 MM 患者初诊时的临床资料,根据 Durie-Salmon(SD)分期标准对其进行分期,并比较各期患者的 Glo、Alb、 β_2 -MG 等生化指标,探讨常规生化检查在 MM 临床分期中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2004 年 1 月至 2010 年 5 月间入院初次

诊断为 MM 且病历资料完整的 63 例 MM 患者的临床资料,所有病例的诊断均符合国际骨髓瘤协作组 2003 年制订的 MM 的诊断标准^[1],其中男 32 例,平均年龄(70.03 ± 8.91)岁;女 31 例,平均年龄(66.42 ± 10.03)岁,男女比例为 1.03 : 1。MM 免疫学分型 IgG 型 32 例(50.79%),其中 κ 型 13 例, λ 型 19 例;IgA 型 10 例(15.87%), κ 型 5 例, λ 型 5 例;IgM 型 3 例(4.76%), κ 型 2 例, λ 型 1 例;轻链型 14 例(22.22%),其中 κ 型 4 例, λ 型 10 例;不分泌型 1 例(1.59%),双克隆型 3 例(4.76%)。MM 患者以中老年人为主,大多伴有其他常见老年病,合并心脑血管疾病者 27 例,合并肝硬化者 6 例,合并肺炎者 29 例,合并急、慢性肾功能不全,肾功能衰竭者 29 例。

1.2 方法 首先对所有 MM 患者的血钙水平按文献报道的公式^[2]进行校正,其结果称为校正后血钙,血清钙水平超过 2.75 mmol/L 定义为高钙血症,比较经血清 Alb 校正前、后高钙血症的发生率。按照 Durie-Salmon 分期标准将 MM 患者分为 I 期、II 期、III 期 3 个组别,比较分析 3 组之间 Glo、Alb、 β_2 -MG、LDH、CRP 和 ESR 的差异,并分析 β_2 -MG 与其他生化指标的相关性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件包对所获得的实验室数据进行统计学处理,校正前后血钙水平的差异比较采用配对 *t* 检验,校正前后高钙血症的阳性率差异采用 χ^2 检验, I 期、II 期、III 期 MM 患者的常规生化结果用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 One-way ANOVA 方差分析进行统计,两两比较采用 Bonferroni 检验, β_2 -MG 与 Glo、Alb 等其他生化指标的相关性采用 Pearson 相关分析,全部统计学方法均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 校正后的血钙水平 分别按照同时测定的血清 Alb 的浓度对血钙水平进行校正,结果显示,校正前高钙血症的发生率为 17.46% (11/63),校正后高钙血症的发生率为 38.10% (24/63),两者相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。校正前后的血钙水平在 I 期 MM 患者中的差异没有统计学意义 ($P = 0.178$),而 II、III 期的血钙浓度在校正前后的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各期 MM 实验室检查结果的比较 I、II、III 期 MM 患者的实验室检测结果经过 One-way ANOVA 方差分析,结果显示,LDH 和 CRP 在 3 期之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),Glo、Alb、 β_2 -MG 和 ESR 在 3 期之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 I 期相比,仅 II 期的 Alb/G10(A/G) 球蛋白具有统计学差异 ($P = 0.002$),III 期的 Glo、Alb、 β_2 -MG 和 ESR 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 2。不同指标的数值在 MM 各期中的分布如图 1 所示(因 β_2 -MG 个数较少,故未对其进行分期作图)。

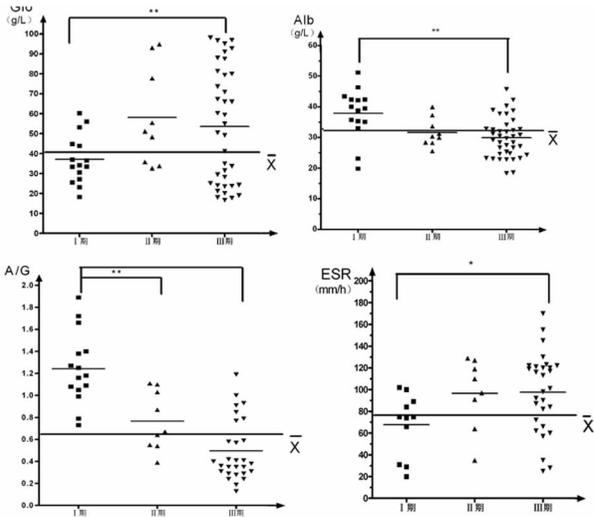
表 1 经血清 Alb 校正前后 MM 各期患者血钙水平比较 (mmol/L)

MM 分期	n	校正前	校正后	P 值
I 期	15	2.09 ± 0.13	2.22 ± 0.17	0.178
II 期	9	2.14 ± 0.19	2.35 ± 0.15	0.034
III 期	39	2.39 ± 0.42	2.64 ± 0.40	0.023

表 2 不同分期 MM 患者之间实验室检查的比较

分期	n	Glo(g/L)	Alb(g/L)	A/G	β_2 MG(mg/L)	CRP(U/L)	CRP(μ g/mL)	ESR(mm/h)
I	15	33.86 ± 9.94	37.81 ± 8.16	1.24 ± 0.36	3.51 ± 1.39	190.71 ± 24.90	25.79 ± 18.01	62.42 ± 32.93
II	9	47.81 ± 16.01	31.57 ± 4.59	0.77 ± 0.30**	5.74 ± 2.44	195.29 ± 56.53	34.77 ± 25.61	96.50 ± 32.83
III	39	68.94 ± 27.75*	29.85 ± 6.45**	0.50 ± 0.28**	8.25 ± 2.64*	224.64 ± 88.16	43.78 ± 52.16	97.66 ± 36.49*

*: $P < 0.05$, 与 I 期相比; **: $P < 0.01$, 与 I 期相比。



*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$ 。

图 1 不同实验室指标的数值在 MM 各期的分布

2.3 β_2 MG 与其他实验室指标间的相关性 β_2 -MG 与 CRP 呈正相关 ($r = 0.781, P = 0.003$),与 Glo、Alb、A/G、LDH、ESR 和校正前后钙水平均无明显相关性 ($P > 0.05$)。

3 讨论

MM 是最常见的一种起源于前 B 细胞的恶性浆细胞病,其异质性较强,主要表现为临床症状多样化、隐匿化,且大多症状如贫血、骨折、感染等不具有特异性,因此很容易造成误诊和漏诊,延误 MM 的正确诊断而致使病情持续发展,导致预后不良。大多数 MM 患者在确诊时已处于疾病晚期,错过了最佳的治疗时期。因此,寻找出有价值的实验室检测指标,并结合 MM 分期标准,以便准确及时地判断 MM 患者的病情进展程

度,已成为 MM 临床诊疗中亟待解决的问题。鉴于此,我们对所收集的病历资料完整的 63 例初诊 MM 患者按照 D-S 分期标准进行临床分期。其中 I 期 15 例,占 23.80%, II 期 9 例,占 14.29%, III 期 39 例,占 61.91%。可以看出, I、II 期所占比例较小, III 期占绝大部分, MM 患者的数量在分期上呈现偏性分布,这与何群^[3]、杨新宇^[4]及 Subramanian^[5]的报道基本一致。通过 DS 分期发现 III 期患者的数量远多于 I、II 期患者,病例在 3 期的分布很不均匀,进一步印证了 MM 的异质性:早期临床症状不明显且无特异性,易被忽略,而等到症状明显、诊断明确时大多数患者已处于 III 期了,这也是引起漏诊的一个重要原因。

常规实验室检查结果显示, II、III 期校正前后的血钙水平均具有显著性差异 ($P < 0.05$),校正后高钙血症的发生率为 38.10%,高于校正之前高钙血症的发生率 ($P < 0.05$),与张曦^[2]、Oyajobi^[6]所报道的结果一致,高于沈华英^[7]的研究结果。MM 患者由于恶性增殖的浆细胞分泌大量的异常免疫球蛋白,抑制了 Alb 的分泌,且大部分 MM 患者肝脏功能受损, Alb 合成下降,加上肿瘤患者晚期多伴有恶病质,肿瘤细胞消耗,有近 50% 的骨髓瘤患者出现低清蛋白血症,这可能会掩盖患者真实的血钙水平^[4]。而对 MM 患者血钙水平的过低估计将导致严重的临床后果,因为高钙血症本身可加重肾脏损害,钙质可在肾小管沉积,使肾脏产生不可逆的损害,反过来又影响钙磷代谢,严重者可并发肾功能不全。另外, Wisloff 等^[8]发现高血钙可以作为一个单独不良因素而影响本病患者的生活质量。钙沉积在肾脏可引起结石,严重者可引起急性肾衰竭。校正后血钙可在一定程度上消除了疾病状态(尤其是肝病)及营养不良引起的低蛋白血症对血钙测定的影响^[9]。校正后的血钙较未经校正的 Ca 可更准确地反映疾病的严重程度,对

MM 的准确分期及病情判断更具指导意义。

不同分期之间 LDH 和 CRP 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 Glo、Alb、 $\beta 2$ -MG 和 ESR 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Kim^[10]指出, 血清 Alb 可以作为反映 MM 病情严重程度的常规指标。严重低清蛋白血症的 MM 患者往往本身病情严重, 肿瘤恶病质状况明显, 营养状态差, 故受感染的概率增高。有研究表明, 严重低清蛋白血症是 MM 患者感染的高危因素, 感染后患者死亡率极高^[11]。Alb 水平与血清中的白细胞介素-6(IL-6)的水平密切相关, 并可反映肝脏中 IL-6 的生物学效应。有关研究认为 IL-6 可能抑制肝细胞合成清蛋白, IL-6 是一种潜在的骨髓瘤细胞生长因子, 它可以刺激 B 淋巴细胞的增殖和迁移, 因而 IL-6 的大量产生可在一定程度上反映 MM 中恶性骨髓瘤细胞的增殖, Alb 也就间接地与 MM 的肿瘤进展有关。本研究结果表明, Alb 随着 MM 分期的增加而逐渐下降, 可反映 MM 患者的病情进展程度, 正好与此相符合。研究得知, A/G 与 Alb、Glo 单独检测相比, 可更灵敏地反映 MM 的病情发展程度, 指导制定合理的治疗方案, 这是由于 MM 患者本身同时存在低清蛋白血症和高球蛋白血症(主要是异常分泌的大量的 M 蛋白), 二者的比值较单一指标变化的幅度更大一些。ESR 是反映机体状态异常的一个非特异性指标, 在发热、感染、外伤等病理状态下都会有所升高, 相应地, 在 MM 中绝大部分患者 ESR 均有不同程度的升高, 但特异性不强, 因而临床意义不大。

$\beta 2$ -MG、LDH 和 CRP 都可不同程度地反映 MM 患者体内的肿瘤负荷。 $\beta 2$ -MG 是人类白细胞抗原(HLA) I 类分子的轻链, 主要由淋巴细胞分泌产生, 因电泳时位于 $\beta 2$ 区带而得名。恶性浆细胞的过度增殖和积累亦会引起 $\beta 2$ -MG 分泌增多, 并且与骨髓瘤细胞的负荷相平行。 $\beta 2$ -MG 与 CRP 呈正相关, 而与 LDH、ESR 和校正前后钙水平均无明显相关性, 表明 CRP 受机体内肿瘤负荷的影响而呈增高趋势, CRP 可间接反映肿瘤细胞浸润的程度及病情的轻重, 可为 MM 临床分期提供有意义的辅助信息。LDH 是一种糖酵解酶, 主要存在于心肌、骨骼肌、肾脏、肝、脾和肿瘤组织中, 红细胞中的含量极为丰富, 其水平的升高与肿瘤量增加有关。CRP 是急性时相反应蛋白之一, 主要受 IL-6 诱导在肝脏中合成, 理论上, MM 患者均有不同程度的 CRP 增高, 并且随着分期的增加而升高。然而, 结果表明 LDH 和 CRP 在 3 个分期之间的差异均无统计学意义, 可能是因为 MM 多发病于老年人, 而老年患者常伴发的老年病

如心脑血管疾病、肺部感染及肝功能不全等均可导致 LDH 和 CRP 的异常升高, 干扰 MM 中 LDH 和 CRP 的分析。

综上所述, Glo、Alb、A/G 及 $\beta 2$ -MG 等在 MM 不同分期中呈现梯度变化, CRP 可用于间接反映体内肿瘤量, 提示这些生化指标在辅助 MM 分期和判断病情中有着重要的意义。常规生化检查在 MM 临床分期和病情监测中起着不可替代的作用, 可为 DS 分期提供必要的辅助信息, 为临床进一步选择治疗方案提供实验室数据支持。

参考文献

- [1] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders; a report of the International Myeloma Working Group [J]. Br J Haematol, 2003, 121(5): 749-757.
- [2] 张曦, 常春康, 吴凌云, 等. 多发性骨髓瘤患者清蛋白校正后高血钙发生率的研究[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9(3): 233-235.
- [3] 何群, 祝焱, 陈曙平, 等. 多发性骨髓瘤 97 例临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(8): 917-918.
- [4] 杨新宇, 方亦兵, 肖佩玲, 等. 初诊多发性骨髓瘤患者血钙异常临床分析研究[J]. 中国当代医药, 2010, 17(1): 7-8.
- [5] Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Prognostic significance of bone marrow histology in multiple myeloma[J]. Indian J Cancer, 2009, 46(1): 40-45.
- [6] Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia[J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9: S1-S4.
- [7] 沈华英, 石永兵, 施晓松, 等. 多发性骨髓瘤伴肾损害 38 例临床分析[J]. 苏州大学学报(医学版), 2008, 28(4): 636-637.
- [8] Wisloff F, Kvam AK, Hjorth M, et al. Serum calcium is an independent predictor of quality of life in multiple myeloma[J]. Eur J Haematol, 2007, 78(1): 29-34.
- [9] Anetor JI, Ajose FI, Akingbola TS. A case of IgA multiple myeloma: Nutritional perspective in diagnostic testing[J]. Indian J Clin Biochem, 2005, 20(1): 193-197.
- [10] Kim C, Yoo DH, Lee SW, et al. Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma[J]. Ann Haematol, 2010, 89(2): 391-397.
- [11] 白砚霞, 陆敏秋, 李真, 等. 多发性骨髓瘤医院感染分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(9): 1261-1263.

(收稿日期: 2011-10-01)

医学统计工作的基本内容

按工作性质及其先后顺序, 可将医学统计工作分为实验设计、收集资料、整理资料、分析资料。实验设计是开展某项医学研究工作的关键, 包括医学专业设计和统计学设计, 医学专业设计的内容包括研究对象纳入和排除标准、样本含量、获取样本的方法、分组原则、观察(检测)指标、统计方法等。收集资料的方法包括各种试验、检测或调查, 要求资料完整、准确、及时、有足够数量、具有代表性和可比性等。整理资料包括原始资料的检查与核对、对资料进行分组与汇总等。分析资料即对资料进行统计学分析, 包括进行统计描述和统计推断。