

• 临床检验研究论著 •

血清游离轻链 κ/λ 比值在慢性肾病患者肾损伤中的诊断价值莫其农,何进才,宋林立,冯玉丽,余文辉,袁敏,李春花
(广州中医药大学附属深圳市中医院检验科,广东深圳 518033)

摘要:目的 探讨血清游离轻链 κ/λ 比值(sFLC)在慢性肾病(CKD)患者肾损伤中的诊断价值。方法 根据血清免疫固定电泳(IFE)结果和免疫透射比浊法测定血清游离轻链 κ/λ 比值,将 95 例慢性肾病患者分为 3 组: κ 轻链阳性组(A 组)30 例; λ 轻链阳性组(B 组)30 例;慢性肾功能不全对照组(C 组)34 例。另选取 30 例健康体检者作为对照组(D 组)。用免疫透射比浊法检测血清中胱抑素 C(Cys C)、C 反应蛋白(CRP)、游离轻链 κ 和 λ 浓度水平及尿液中 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、微量清蛋白(MA)和 24 小时尿总蛋白(24 h PRO)水平;酶法检测血清肌酐(CREA)和尿液中 N-乙酰- β -D 葡萄糖苷酶(NAG)活性。结果 A 组、B 组和 C 组血清 CREA、CRP、Cys C 及尿液 MA、 β_2 -M、24 h PRO 浓度水平和 NAG 活性均增高,与 D 组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。A 组和 B 组血清 CRP、Cys C 及尿液 MA、 β_2 -MG、24 h PRO 浓度水平和 NAG 活性高于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 血清游离轻链 κ/λ 比值检测在 CKD 患者肾损伤程度评估中具有重要的临床意义。

关键词:免疫球蛋白轻链; 肾疾病; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 散射测浊法和比浊法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.02.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)02-0161-03

Diagnosis value of serum free light chain kappa/lambda ratio in kidney damage of patients with chronic kidney disease

Mo Qinong, He Jincan, Sun Linli, Feng Yuli, Yu Wenhui, Yuan Min, Li Chunhua

(Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital,

Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518033, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of serum free light chain kappa/lambda ratio (sFLC) in kidney damage of patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** According to the results of serum immune fixation electrophoresis (IFE) and serum free light chain κ/λ ratio, 95 cases of patients with chronic kidney disease were divided into three groups: kappa light chain predominate positive group (group A) 30 cases, lambda light chain positive group of 31 cases (group B), chronic renal insufficiency in the control group (C group) 34 cases and 30 cases of healthy physical examination were selected as control group (group D). Immunological transmission turbidimetry was used to detect serum cystatin C (Cys C), C-reactive protein (CRP), free blight chain kappa and lambda concentration levels, urine beta 2 microglobulin (β_2 -MG), trace albumin (MA) and 24 h urinary total protein (24 h PRO) contents, serum creatinine (CREA) and urine N-acetyl- β -D glycosidase enzymes (NAG) activity were detected by enzymatic method. **Results** The serum CREA, CRP, Cys C and urine MA, β_2 -MG, 24 h PRO concentration levels and NAG activity of group A, group B and group C were obviously higher than those of group D. Compared with group D, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The serum CRP, Cys C and urine MA, β_2 -MG, 24 h PRO concentration levels and NAG activity of group A and group B were obviously higher than those of group C. The difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** The measurement of serum free light chain kappa/lambda ratio in renal damage degree evaluation for patients with chronic kidney disease (CKD) has important clinical significance.

Key words: immunoglobulin light chains; kidney diseases; cysteine proteinase inhibitors; nephelometry and turbidimetry

健康人的免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)系由两条重链和两条轻链经二硫键联结而成的完整分子,其中轻链有两型,即 Kappa(κ)和 Lambda(λ),在一个 Ig 分子中两条轻链的比值接近 2:1。游离轻链是相对分子质量为 23×10^3 的小分子蛋白,能自由通过肾小球基底膜,正常情况下在肾小管几乎完全被重吸收到血循环中。当 Ig 单克隆异常增殖时,某一种轻链增高,而另一种轻链正常或降低,导致血清游离轻链比值(serum free light chain κ/λ ratio, sFLC)异常^[1]。本文旨在通过检测 sFLC 不同的慢性肾病(CKD)患者血清中胱抑素 C(Cys C)、C 反应蛋白(CRP)以及尿液中微量清蛋白(MA)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、24 小时尿总蛋白(24 h PRO)等肾功能损伤指标,评估 sFLC 在 CKD 患者肾损伤中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 6 月至 2013 年 7 月在本院住院的慢性肾病患者 95 例,诊断标准按 1992 年 6 月在安徽太平举行的原发性肾小球疾病分型治疗及疗效标准判定专题座谈会

上修订的标准执行^[2],其中男 61 例,女 34 例,年龄 24~83 岁,平均年龄 61.7 岁。根据血清免疫固定电泳结果检出轻链类型分为 3 组:A 组为 κ 轻链阳性组(血清免疫固定电泳结果检出 κ 轻链,且 $\kappa/\lambda > 2.0$ g/L)30 例,男 21 例,女 9 例,年龄 24~83 岁,平均年龄 61.7 岁,其中 IgA- κ 型 10 例, IgG- κ 型 12 例, IgM- κ 型 8 例。B 组为 λ 轻链阳性组,共 31 例,其中男 22 例,女 9 例,年龄 25~82 岁,平均年龄 62.2 岁,其中 IgA- λ 型 13 例, IgG- λ 型 8 例, IgM- λ 型 9 例。C 组为肾功能不全对照组(IFE 结果未检出 κ 或 λ 轻链)34 例,男 18 例,女 16 例,年龄 30~81 岁,平均年龄 60.8 岁。D 组为健康对照组,共 30 例,为肝、肾、心功能、血脂正常的体检者。所有观察对象在研究期间均排除感染、免疫性疾病(系统性红斑狼疮、血管炎等)和使用激素及免疫抑制剂,近 2 个月内未输过血。

1.2 标本收集、分离和保存 所有观察者均晨起空腹取外周静脉血 5 mL,分 3 mL 和 2 mL 两管,静置 30 min 后离心分离血清,当日取 3 mL 管检测血清 Cys C、CRP、血清肌酐

(CREA)、κ 轻链、λ 轻链浓度。2 mL 管留取血清 -40 °C 保存以备血清免疫固定电泳用。同时留取 24 h 尿液检验 24 h PRO 水平,新鲜尿液检测 MA、β2-MG 浓度和 N-乙酰-β-D 葡萄糖苷酶(NAG)活性。

1.3 试剂、仪器与方法

1.3.1 免疫固定电泳使用意大利 Interlab G26 全自动琼脂糖凝胶电泳系统和 Easy-Mask 免疫固定检测仪,试剂盒均为原装配套(琼脂糖胶片、海绵 10 个、酸紫染色液 500 mL、免疫固定稀释液、一次性载样盘 10 个、吸水纸 A/N、免疫固定清洗液)。每张胶片同时检测 6 个样本,严格按操作规程操作。

1.3.2 用免疫透射比浊法检测血清中 Cys C、CRP、κ 和 λ 及尿液中 β2-MG、MA 浓度,酶法检测血清 CREA 和尿液中

NAG 活性。血清 Cys C、CRP、IgA、IgG、IgM、κ 轻链、λ 轻链、UALB、β2-MG 检测采用免疫透射比浊法,CREA、NAG 检测采用酶法。Cys C、NAG 试剂盒及校准液由北京利德曼公司提供;其余试剂及校准液均使用罗氏诊断产品有限公司原装配套试剂,室内质控物使用 RANDOX PPROTEIN,严格按操作规程在 MODULAR DPP 全自动生化分析仪上检测完成。

1.4 统计学处理 采用 SPASS 12.0 软件进行数据处理,计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用 χ^2 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组尿液检测结果见表 1。

2.2 各组血清检测结果见表 2。

表 1 各组尿液检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n(男/女)	年龄(岁)	MA(mg/L)	β2-MG(mg/L)	NAG(U/L)	24 h PRO(mg/L)
A 组	30(21/9)	62.2 ± 15.7	184.9 ± 107.3*△	17.76 ± 24.26*△	13.40 ± 6.6*△	2 425.1 ± 3 600.1*△
B 组	31(22/9)	62.2 ± 15.0	200.6 ± 180.1*△	13.28 ± 18.31*△	12.00 ± 6.74*△	3 283.5 ± 3 857.4*△
C 组	34(18/16)	60.8 ± 17.2	112.9 ± 117.9△	6.43 ± 7.74△	7.22 ± 5.27	1 042.4 ± 1 181.8△
D 组	30(16/14)	58.4 ± 15.1	11.1 ± 13.9	0.30 ± 0.27	7.56 ± 5.10	112.0 ± 57.2

* : $P < 0.01$, 与 C 组比较;△ : $P < 0.01$, 与 D 组比较。

表 2 各组血清检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CREA(μmol/L)	CRP(mg/L)	Cys C(mg/L)	κ(g/L)	λ(g/L)	κ/λ
A 组	220.6 ± 215.9△	6.4 ± 8.2*△	2.69 ± 2.39*△	3.46 ± 2.41△	1.23 ± 0.54	3.14 ± 2.44*△
B 组	273.3 ± 351.6△	9.1 ± 12.6*△	2.54 ± 1.43*△	1.32 ± 0.70*△	1.34 ± 0.61	1.03 ± 0.35*△
C 组	236.6 ± 272.9△	1.9 ± 2.2	1.97 ± 1.32△	2.77 ± 0.75	1.68 ± 0.46	1.66 ± 0.22
D 组	69.3 ± 14.12	1.5 ± 1.2	1.05 ± 0.20	3.08 ± 0.94	1.90 ± 0.54	1.63 ± 0.33

△ : $P < 0.01$, 与 D 组比较;* : $P < 0.01$, 与 C 组比较。

从表 1 和表 2 中可以看出,κ 轻链阳性组(A 组)和 λ 轻链阳性组(B 组)血清轻链 κ/λ 比值分别为 3.14 ± 2.44 和 1.03 ± 0.35,肾功能不全对照组(C 组)和健康对照组(D 组)κ/λ 比值分别为 1.66 ± 0.22 和 1.63 ± 0.33。健康对照组与各病例组在年龄、性别之间差异均无统计学意义($P > 0.05$);与健康对照组比较,κ 轻链阳性组和 λ 轻链阳性组尿液 UALB、β2-MG、NAG、24 h PRO 和血清 CREA、CRP、Cys C 水平均显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);与肾功能不全对照组比较,κ 轻链阳性组和 λ 轻链阳性组尿液 MA、β2-MG、NAG、24 h PRO 和血清 CRP、Cys C 水平均显著高于肾功能不全对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨 论

目前,引起慢性肾脏病的病因很多,排在前四位的分别为原发性肾小球疾病、狼疮肾炎、高血压肾病和糖尿病肾病^[3]。近年来,血清游离轻链在慢性肾病致肾损伤中的作用越来越受到重视^[4]。

由于传统的肾小球滤过率(GFR)检测方法复杂,不容易为患者所接收,而血清 Cys C、CRP 和尿液 24 h PRO 作为评价肾功能损伤的指标,其准确性和敏感性以及与 GFR 的相关性均优于血清 CREA 和尿肌酐(UREA);越来越多的文献报道建议用 Cys C 替代传统的血清肌酐来作为肾功能损伤的指标^[5-6],而尿液 MA、β2-M、NAG 是肾小管重吸收功能主要评价指标。本文结果显示 A 组和 B 组血清 CREA 平高于 C 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。κ 轻链阳性组和 λ 轻链阳性组血清 Cys C、CRP 和尿液 MA、β2-MG、NAG 水平均显著高于肾功能不全对照组和健康对照组,与后者比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。说明游离轻链的存在引起或加重了肾功能

的损伤。

轻链是免疫球蛋白的一部分,后者由 B 淋巴细胞或记忆细胞增殖分化形成的浆细胞产生。正常时,血清中 κ/λ 比值恒定为 2 : 1。人体淋巴系统每天可产生约 500 mg 游离轻链^[7],均可通过肾小球基底膜滤过,在近端肾小管中被降解后,以碎片的形式被吸收或排泄^[8],其半衰期仅为数小时。当 Ig 单克隆增殖时,导致某一种轻链型增高,另一种轻链型则维持正常或降低,多余的游离轻链在未与重链装配前即从细胞内分泌排出,引起组织器官损伤,肾脏常为其首发和最常累及的器官^[9-10],通过沉积于肾组织,损伤肾小球、近曲和远曲小管,抑制肾小管对其他蛋白成分的重吸收,引起大量蛋白尿及慢性肾功能不全综合征,并进而导致肾功能衰竭^[11]。因此,κ/λ 比值的失衡反映了 M 蛋白单一成分的增高。无论何种病因所致,因肾脏滤过及重吸收功能受损,游离轻链代谢障碍,sFLC 均会升高。轻链在肾组织中的沉积,致病性具有多样性,主要引起轻链肾小管病(LCN)和轻链组织细胞病(主要为轻链淀粉样变性)。

越来越多的研究显示,在慢性肾病的发生、发展诸多影响因素中,血清游离轻链对肾组织的损伤发挥了重要作用。因此,CKD 患者完善血清免疫固定电泳和 sFLC 检测是十分必要的,可以更早、更准确地评估肾功能的损伤程度。

参考文献

[1] 李华,翟琰.血清 κ/λ 轻链比值测定对多发性骨髓瘤的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2006,27(2):100-101.
 [2] 王海燕,郑法雷,刘玉春,等.原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J].中华内科杂志,1993,32(2):131.
 [3] 刘迅,吕凛生,王成,等.慢性肾脏病不同分期血(下转第 164 页)

表 1 各组之间实验室检查结果比较

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HbA1c(%)	CRP(mg/L)	D-dimer($\mu\text{g/mL}$)
A 组	3.28±1.08	5.78±1.02	1.02±0.10	3.18±1.02	7.94±3.25	5.76±1.46	8.43±23.39
B 组	1.72±0.91	4.63±1.17	1.37±0.16	2.62±0.82	6.46±3.08	4.85±2.13	7.36±20.03
C 组	1.14±0.67	4.41±1.13	1.93±0.18	2.31±0.71	5.14±2.24	3.44±1.39	0.06±0.005
F 值	9.904	9.569	29.153	6.706	22.785	14.871	9.681
P 值	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000

表 2 2 型糖尿病合并脑梗死影响因素的 Logistic 多元相关分析

影响因素	回归系数	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
高血压史	0.786	12.072	0.000	4.116	1.142~6.542
重度颈动脉狭窄率	0.527	5.524	0.000	3.718	1.020~6.662
TG	0.365	4.713	0.016	2.277	1.472~10.732
TC	0.381	5.122	0.011	2.376	1.363~5.568
HDL-C	-1.244	4.116	0.042	0.287	1.872~4.463
LDL-C	0.346	4.312	0.022	2.132	1.273~6.643
HbA1c	0.311	3.776	0.042	1.899	1.106~4.563
CRP	0.489	6.469	0.003	3.418	1.773~7.847
D-dimer	0.868	12.078	0.000	4.131	1.154~6.649

3 讨论

糖尿病合并脑血管疾病的机制尚未完全明了,目前认为可能是多因素相互作用的结果^[1]:(1)高血糖是脑血管并发症的独立危险因素,其可增加血液黏稠度,黏附聚集血小板于损伤的血管内皮。HbA1c 是血液中的血红蛋白与血糖经持续的非酶促反应形成的一种复合物,当血糖浓度较高时,HbA1c 也会相对增高。HbA1c 损伤血管内皮细胞,增厚血管基底膜,增加血小板聚集力,使血液呈现高凝状态,促使动脉粥样硬化(AS)形成^[2-3]。(2)脂质异常,2 型糖尿病特点为脂代谢紊乱,脂质在损伤的动脉内膜下沉积。TG、TC、LDL-C 侵入血管内皮细胞,刺激动脉内膜平滑肌细胞增殖,导致血管基底膜增厚,微循环障碍,组织缺血缺氧,引起 AS 等慢性并发症,而 AS 又是引起脑梗死的主要原因。另外,患者胰岛 β 细胞代偿性分泌过多胰岛素^[4],刺激血管平滑肌细胞增生,增加脂肪合成并沉积在损伤的血管内皮处。HDL-C 的降低,将减缓肝脏代谢外周组织过量脂质的过程,因此 HDL-C 被认为是一种抗 AS 的因素。(3)高血压,作为脑血管病变的独立危险因素已被证实。国内外学者进行了大量的基础及临床试验,认为 2 型糖尿病并发脑

梗死的机制与直径小于 100 μm 的小动脉粥样硬化和微栓塞有关^[5]。(4)血液成分及血流动力学改变,D-dimer 是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种特异性降解产物,反映体内血栓形成及高凝状态^[6-8]。CRP 与脂蛋白结合,激活补体,产生大量炎性介质,释放氧自由基,损伤血管内膜,加重 AS 所致的管腔狭窄及粥样硬化斑块的脱落,从而促进脑梗死的发生^[9-10]。

综上所述,高血压病史、重度颈动脉狭窄率、TG、TC、LDL-C、HbA1c、CRP、D-dimer 为 2 型糖尿病合并脑梗死的独立危险因素,而 HDL-C 为保护性因素。

参考文献

- [1] 董瑞,马庆久.胰腺癌的早期诊断及外科治疗[J].肝胆外科杂志,2005,13(1):23-24.
- [2] 贺睿.2 型糖尿病合并脑梗死临床诊治分析[J].中国实用医药,2009,34(4):110.
- [3] 何英武.糖化血红蛋白测定的研究新进展[J].当代医学,2008,29(1):58-59.
- [4] 陈玲.糖尿病合并脑梗死 102 例临床分析[J].现代中西医结合杂志,2009,18(19):2292.
- [5] Tunkel AR, Hartman BJ. Practice guide line for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9):1267-1284.
- [6] 张丽萍,魏殿军.急性脑梗死患者血浆 D 二聚体、纤维蛋白原测定分析[J].临床荟萃,2011,26(7):610-612.
- [7] 王莉.2 型糖尿病患者血浆 D 二聚体及血浆纤维蛋白原监测的临床意义[J].检验医学与临床,2011,28(8):974.
- [8] 甘照儒.D 二聚体在脑梗死诊治中的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2008,16(1):73.
- [9] 王秀艳.血清超敏 CRP 与急性脑梗死的相关性研究[J].临床神经病学杂志,2006,19(3):210-212.
- [10] 钟国权.2 型糖尿病并发心血管病患者血清抗毒素和超敏 CRP 水平变化[J].检验医学与临床,2011,8(18):2177.

(收稿日期:2013-08-08)

(上接第 162 页)

红蛋白水平的变化及其影响因素分析[J].中国慢性病防治与控制,2011,19(4):386-387.

- [4] 曾彩虹,刘志红.骨髓瘤相关的轻链肾小管病和轻链组织细胞病[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2010,19(4):391-396.
- [5] 莫其农,周小梅,李春花,等.胱抑素 C、白细胞介素 6 及急性时相蛋白与慢性肾功能不全的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2010,31(2):204-208.
- [6] 韩振武,赵然,邵树茂,等.血清胱抑素 C 用以评估肾小球滤过率的价值[J].中国误诊学杂志,2007,7(18):4222-4223.
- [7] Solomon A. Light chains of human immunoglobulins[J]. Meth Enzymol,2008,116(10):101-121.

- [8] Ross OL, Bakris GL, Comper WD. Renal handling of albumin. A critical review of basic concepts and perspective[J]. Am Kidney Dis,2002,39:899-919.
- [9] Brenner BM, Rector FC. The kidney[M]. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders,2007:1387-1394.
- [10] 陈楠,任红,史浩,等.轻链肾病和轻链型淀粉样变肾损害的临床和病理[J].中华肾脏病杂志,2008,24(2):213-216.
- [11] 王素霞,邹万忠,张焯,等.轻链肾病的病理学特点[J].中华病理学杂志,2003,32(6):506-509.

(收稿日期:2013-10-28)