

• 临床检验研究论著 •

生化指标联合检测对多发性骨髓瘤早期肾损伤的诊断价值

丁小青,李 蕾,杨 燕[△]

(南京医科大学附属无锡人民医院医学检验科,江苏无锡 214023)

摘 要:目的 探讨血清胱抑素 C(Cys-C)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)对多发性骨髓瘤(MM)患者早期肾损伤的诊断价值。方法 根据肾小球滤过率估计值(eGFR)将 MM 患者分为两组:A 组为肾功能正常组($eGFR \geq 90$ mL/min)78 例;B 组为肾功能损伤组($eGFR < 90$ mL/min)40 例。130 例健康体检者作为对照组。检测并比较各组血清 Cys-C、尿 RBP、血清尿素氮(UN)、血清肌酐(Cr)水平。结果 A 组 MM 患者 Cys-C 和 RBP 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),B 组 Cys-C、Cr、UN、尿 RBP 水平均显著高于对照组($P < 0.01$)。Cys-C 和尿 RBP 联合检测的阳性率为 57.69%,明显高于单项检测($P < 0.05$)。结论 Cys-C 和 RBP 比传统指标能更有效地诊断 MM 患者早期肾损伤,联合检测具有重要价值。

关键词:多发性骨髓瘤; 肾损伤; 胱抑素 C; 视黄醇结合蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)21-2899-02

Diagnostic value of joint detection of biomarkers for the early renal impairment in multiple myeloma patients

Ding Xiaoqing, Li Lei, Yang Yan[△]

(Department of Medical Laboratory, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China)

Abstract: Objective To discuss the diagnostic value of serum cystatin-C(Cys-C) and urinary retinol binding protein(RBP) for the early renal impairment in multiple myeloma(MM) patients. **Methods** According to estimated glomerular filtration rate(eGFR), the MM patients were divided into two groups: the normal renal function group($eGFR \geq 90$ mL/min, $n=78$) marked group A, the renal impairment group($eGFR < 90$ mL/min, $n=40$) marked group B. 130 healthy subjects were selected as control group. The concentrations of serum Cys-C, urinary RBP, serum creatinine(Cr) and serum urea nitrogen(UN) were measured and compared. **Results**

The levels of Cys-C and RBP in group A were significantly higher than those in the control group($P < 0.01$). There were significant difference of the levels of Cys-C, Cr, UN and RBP levels between group B and control group($P < 0.01$). The sensitivity of the combined detection of Cys-C and RBP was 57.69%, significantly higher than single index test($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with traditional biomarkers, Cys-C and RBP are more sensitive and effective indexes for the diagnosis of early renal impairment in the patients with MM, and jointed detection of the two biomarkers has important value.

Key words: multiple myeloma; renal impairment; cystatin-C; retinol binding protein

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞异常增生性疾病,为第二大常见的血液系统恶性肿瘤,临床主要表现为贫血、感染、溶骨破坏、高钙血症、肾脏损伤等,其中肾脏损伤是其最严重的并发症之一^[1-2]。30%左右的 MM 患者确诊时已经出现肾功能损伤,并且只有 15%~20%的 MM 患者肌酐清除率高于 2.3 mg/dL^[3-4]。MM 患者肾功能的恢复主要在最初 3 个月内,经过早期干预治疗,超过 50%的患者肾损伤得到改善^[5]。许多 MM 患者在确诊时已出现不可逆转的肾损害,失去最佳治疗时机,因此诊断早期肾损害是 MM 临床治疗的关键。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 6 月到 2014 年 6 月间就诊于本院的 118 例 MM 初诊患者,其中男 54 例,女 64 例,中位年龄 56 岁(32~78 岁)。根据 MDRD 公式(平均体表面积按 1.73 m²)计算肾小球滤过率估计值(eGFR),将 MM 患者分为两组:A 组,肾功能正常组($eGFR \geq 90$ mL/min),78 例;B 组,肾功能损伤组($eGFR < 90$ mL/min),40 例。随机抽取本院同期体检志愿者 130 例作为对照组,其中男 57 例,女 73 例,平均年龄 48 岁(28~75 岁)。所有患者符合 MM 诊断标准^[6],并且 MM 患者及对照组均排除糖尿病、高血压、冠心病等引起的肾脏疾病。

1.2 方法 所有 MM 患者按常规进行实验室检查及骨骼影

像学检查确诊。血胱抑素 C(Cys-C)采用透射比浊法检测,试剂和校准品来源于广东虹亚抗体科技有限公司;尿视黄醇结合蛋白(RBP)检测采用 ELISA 法,试剂和标准品由上海北加生化试剂有限公司提供;血肌酐(Cr)、尿素氮(UN)检测采用 Jaffe 法,试剂和校准品来源于贝克曼库尔特实验系统(苏州)有限公司。以上各项指标均在美国 Beckman DXC800 全自动生化分析仪上检测。

1.3 检测结果分析 本试验主要评价血 Cys-C、尿 RBP 对 MM 早期肾损伤的诊断价值,故选择 A 组进行阳性检出率评价。联合检测:采用平行联合检测判定原则,即几个检测指标中任何一个检测指标出现阳性结果即判为平行检测阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行两两比较,卡方检验用于率的比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检测指标的参考范围 130 例健康志愿者各项指标检测结果均呈正态分布,建立本实验室的参考值范围,超出参考范围定义为阳性结果,见表 1。

2.2 各组 Cys-C、RBP、Cr、UN 检测结果比较 B 组血 Cys-C、尿 RBP、血 Cr、血 UN 均显著高于对照组($P < 0.01$);A 组 Cys-

C、尿 RBP 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);A 组血 Cr、血 UN 与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 130 例健康志愿者相关指标的检测结果		
指标	检测结果	医学参考值范围(95%CI)
Cys-C(mg/L)	0.83±0.14	0.56~1.10
RBP(mg/L)	0.63±0.13	0.38~0.88
Cr(mol/L)	70.13±21.80	27.40~112.86
UN(mmol/L)	4.17±1.50	1.23~7.11

表 2 各组 Cys-C、RBP、Cr 和 UN 检测结果比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	Cys-C(mg/L)	RBP(mg/L)	Cr(mol/L)	UN(mmol/L)
对照组	0.83±0.14	0.63±0.13	70.13±21.80	4.17±1.50
A 组	1.03±0.23*	1.05±0.16*	72.12±24.15	4.49±1.89
B 组	2.15±0.32*	2.15±0.25*	118.17±28.54*	11.18±3.50*

*: $P<0.01$,与对照组比较。

2.3 Cys-C、RBP、Cr、UN 阳性率比较 A 组 MM 患者血 Cys-C、尿 RBP 阳性率(分别为 29.46%、38.46%)显著高于血 Cr、血 UN 的阳性率(分别为 0、3.85%),且血 Cys-C 和 RBP 联合检测的阳性率(57.69%)更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

肾脏损害是 MM 患者最常见的严重并发症之一,是导致 MM 患者低生存率的主要原因^[7]。MM 肾损伤主要是由单克隆免疫球蛋白轻链通过损害肾小管、肾小球等部位引起的,且 MM 早期肾损伤主要以肾小管损伤更为重要。目前,临床上主要以血清 Cr 浓度评估 MM 患者肾损伤程度,国际骨髓瘤工作组推荐使用 MDRD 公式计算 eGFR 评估 MM 患者的肾功能,但这些指标都仅限于评估肾小球功能,对肾小管损伤的评价缺乏敏感性和特异性,具有明显的滞后性。

Cys-C 存在于所有有核细胞表面及体液中,无组织学特异性^[8]。Cys-C 在体内生成速率恒定,且不受饮食、体质量、年龄、性别等因素影响,可从肾小球滤过、不被肾小管重吸收和分泌,并且肾脏是 Cys-C 唯一排出器官,因此 Cys-C 是评价肾小球功能较好的内源性物质^[9]。研究表明,Cys-C 可作为诊断高血压、急性肾损伤等疾病早期肾损伤的敏感指标^[10-11]。

RBP 广泛存在于血液、尿液、脑脊液及其他体液中^[12],由肝细胞合成,受到视黄醇刺激后分泌并特异性地结合全反式视黄醇(ROH),并将血液中的 ROH 转运至靶组织,最后与甲状腺素运载蛋白(TTR)以 1:1:1 比例形成三元复合物,从而防止肾脏对低相对分子质量 RBP 的滤过及分解^[13]。只有游离的 RBP 可从肾小球滤过,滤液中 99.9%的 RBP 又经肾近曲小管上皮细胞重吸收并降解,所以正常情况下,尿中 RBP 浓度甚微,只有当在肾近曲小管受损时,尿中 RBP 浓度才会显著增加^[14]。

近年研究已证实,Cys-C 在评价肾小球滤过功能方面比 Cr 敏感。评价肾小管功能的指标主要是一些小分子尿蛋白,如 RBP、N-乙酰 β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、 α 1 微球蛋白(α 1-MG)、 β 2 微球蛋白(β 2-MG)等,其中尿 RBP 较后两者稳定,且有研究表明,尿 RBP 比尿 NAG 能更好、更特异地反映 MM 患者肾损伤的程度^[15]。所以,本研究选用血 Cys-C 评价肾小球

功能,用尿 RBP 评价肾小管功能,并观察两者联合检测在评价 MM 患者早期肾损伤中的作用。结果显示传统指标评定为肾功能正常的 MM 患者,其血 Cys-C 及尿 RBP 水平高于对照组,说明血 Cys-C 及尿 RBP 与传统指标相比对评价 MM 患者早期肾损伤更具优势,并且联合检测的应用价值更高。

参考文献

[1] Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2008,22(8):1485-1493.

[2] Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma; a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group[J]. J Clin Oncol, 2010,28(33):4976-4984.

[3] Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, et al. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration[J]. Haematologica, 2009, 94(3):372-379. .

[4] Badros AZ, Vij R, Martin T, et al. Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety [J]. Leukemia, 2013, 27(8):1707-1714.

[5] 周晓, 翟勇平. 本周氏蛋白在多发性骨髓瘤患者肾损伤中的作用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(3):796-800.

[6] Kyle RA, Child JA, Anderson K, et al. 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. .

[7] Glavey SV, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Long-term outcome of patients with mutiple myeloma-related advanced renal failure following auto-SCT [J]. Bone Marrow transplant, 2013, 48 (12): 1543-1547.

[8] Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? [J]. Clin Chem, 2002, 48 (5): 699-707.

[9] 刘诗静, 翟勇平. 肾功能指标检测对多发性骨髓瘤早期肾损害的诊断价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(1):241-244.

[10] 任建平. 血清胱抑素 C 在原发性高血压早期肾损伤中的检测意义 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(2):275-276.

[11] 许光银, 乔彩霞, 王志玉. 多项生物学标志物联合检测在重症患者合并急性肾损伤早期诊断中的价值[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(3):166-171.

[12] Sundaram M, Sivaprasadarao A, Desousa M, et al. The transfer of retinol from serum retinol binding protein to cellular retinol binding protein is mediated by a membrane receptor [J]. J Biol Chem, 1998, 273(6):3336-3342.

[13] Helen MN, Newcomer ME. The structure of human retinol-binding protein(RBP) with its carrier protein transthyretin reveals an interaction with the carboxy terminus of RBP [J]. Biochemistry, 1999, 38(9):2647-2653.

[14] 李萍, 薛邦禄, 徐维家. 尿视黄醇结合蛋白在早期肾损伤中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(22):3005-3008.

[15] 刘诗静, 翟勇平, 于亚平. 低分子尿蛋白在评估多发性骨髓瘤早期肾损害中的作用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(2):410-414.