

• 论 著 •

4 项生化指标检测在多发性骨髓瘤患者早期肾伤害的诊断价值

李娟红¹, 赵子贤², 李珍瑶¹, 陈世豪¹, 利雯秀¹

(南方医科大学附属新会医院: 1. 检验科; 2. 输血科, 广东江门 529100)

摘要:目的 探讨 4 项生化指标检测在多发性骨髓瘤(MM)患者早期肾脏伤害中的变化及比较。方法 回顾性分析 54 例诊断为 MM 的初发患者(MM 组)和 54 例体检健康者(对照组), 两组检测血清中的胱抑素 C(Cys C)、肌酐(Cr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、乳酸脱氢酶(LDH)水平, 并将结果进行统计学分析。结果 MM 组和对照组 Cys C、Cr、 β_2 -MG、LDH 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。MM 组 Cys C、Cr、 β_2 -MG、LDH、Cys C+Cr、 β_2 -MG+LDH 及 4 项联合检测阳性率分别为 63.0%、42.6%、74.1%、61.1%、66.7%、85.2%和 96.3%; Cys C 检测阳性率高于 Cr 阳性率, 差异有统计学意义($P < 0.05$); β_2 -MG+LDH 检测阳性率高于 Cys C+Cr 检测结果, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 4 项生化指标联合检测的阳性率最高。结论 MM 患者早期肾脏伤害时, 4 项生化指标联合检测敏感度最高, 有利于发现其早期肾脏的伤害。

关键词:多发性骨髓瘤; 胱抑素 C; 肌酐; β_2 -微球蛋白; 乳酸脱氢酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.09.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)09-1188-02

Diagnosis value on four biochemical indicator detection for the early renal impairment in multiple myeloma patients

Li Juanhong¹, Zhao Zixian², Li Zhenyao¹, Chen Shihao¹, Li Wenxiu¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Blood Transfusion, Xinhui Hospital

Affiliated to Southern Medical University, Jiangmen, Guangdong 529100, China)

Abstract: **Objective** To explore the changes and comparisons of the four biochemical indicator detection for the early renal impairment in multiple myeloma patients. **Methods** The 54 patients with multiple myeloma of early onset(MM group) and 54 healthy peoples(control group) were retrospectively analyzed. The levels of serum Cystatin C(Cys C), creatinine(Cr), β_2 -microglobulin(β_2 -MG), and lactate dehydrogenase(LDH) were detected. And the results for statistical analysis. **Results** The levels of serum Cys C, Cr, β_2 -MG and LDH were higher significantly in the MM group than in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the MM group, the positive rate of Cys C, Cr, β_2 -MG, LDH, combined detection of Cys C and Cr, combined detection of β_2 -MG and LDH, combined detection of Cys C, Cr, β_2 -MG and LDH was 63.0%, 42.6%, 74.1%, 61.1%, 66.7%, 85.2% and 96.3% respectively. The positive rate of Cys C was higher than Cr, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Between the positive rate of combined detection of β_2 -MG, LDH and Cys C, Cr, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of combined detection of the four biochemical tests was the most highest. **Conclusion** In the early stage of the renal injury in the patients with MM, the combined detection of the four biochemical tests is most sensitive to discovery the early stage of the renal glomerular function injury.

Key words: multiple myeloma; Cystatin C; creatinine; β_2 -microglobulin; lactate dehydrogenase

多发性骨髓瘤(MM)是因浆细胞在骨髓中增殖异常的恶性血液肿瘤,其主要特点是这种细胞能大量分泌功能异常的免疫球蛋白或其轻链^[1]。MM 患者有较多的临床表现,并且有严重的并发症^[2-3]。本研究回顾性分析诊断为 MM 的初发患者 54 例,观察其血清中胱抑素 C(Cys C)、血清肌酐(Cr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、乳酸脱氢酶(LDH)的变化,探讨这 4 项生化指标检测水平在 MM 患者早期肾脏伤害中的变化及比较,分析肾自身因素和肾前性因素在肾脏损害过程所产生的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2015 年 5 月南方医科大学附属新会医院收治的 54 例初步诊断为 MM 患者(MM 组)作为研究对象,其中女 23 例,男 31 例,年龄 45~88 岁,平均年龄为(56.7 $\pm$ 8.8)岁。患者均按常规行实验室和骨骼影像学检查,所有病例均符合国内诊断标准^[4]:(1)骨髓中浆细胞大于 15%并有形态异常或组织活检证实是浆细胞瘤。(2)血清中出现大量单克隆免疫球蛋白或尿中出现大量单克隆免疫球蛋白轻链。(3)无其他原因的溶骨性病变或广泛性骨质疏松。符合

以上 3 条或第 1 条加任何一条即可诊断为 MM。对照组来自同一时期 54 例本院体检健康者,其中女 26 例,男 28 例,年龄 40~70 岁,平均年龄(52.4 $\pm$ 8.3)岁。

1.2 方法 两组研究对象于早上空腹抽取静脉血约 3 mL,分离获取血清,分别检测 Cys C、Cr、 β_2 -MG、LDH 水平,所有项目采用全自动生化分析仪 COBAS 6000(德国 Roche 公司)进行检测,使用的校准品及质控品均与试剂配套。室内质控和室间质控均在可控范围内。以 Cys C $>$ 0.95 mg/L、Cr $>$ 115 mol/L、 β_2 -MG $>$ 1.8 mg/L、LDH $>$ 240 U/L 为阳性判断标准。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计处理并分析,用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,两样本均数之间比较和率的比较分别用 t 检验和 χ^2 检验,以 0.05 作为显著性水平标准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 4 项生化指标检测水平比较 MM 组 Cys C、Cr、 β_2 -MG、LDH 水平与对照组比较均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 MM 组单项及多项联合检测水平比较 见表 2。MM 组 Cys C 阳性率明显高于 Cr, 差异有统计学意义($P<0.05$), Cys C 在早期肾小球受损害时比 Cr 更早升高; β_2 -MG+LDH 检测阳性率明显高于 Cys C+Cr 检测结果, 差异有统计学意义($P<0.05$), 说明早期 MM 患者血清 β_2 -MG 和 LDH 的升高比肾小球损害更早出现, 肾前性因素比肾自身因素更早影响肾小球滤过功能。4 项生化指标联合检测的阳性率分别高于 Cys C+Cr、 β_2 -MG+LDH 检测结果, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 MM 组与对照组 4 项生化检测比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	Cys C (mg/L)	Cr (U/L)	β_2 -MG (mg/L)	LDH (U/L)
MM 组	54	1.68±0.48*	110.69±23.18*	4.60±1.93*	242.31±65.19*
对照组	54	0.94±0.24	89.96±15.94	1.97±0.52	165.26±26.53

*: $P<0.05$, 与对照组比较。

表 2 MM 组 4 项生化检测阳性率比较($n=54$)			
指标	阴性例数 (<i>n</i>)	阳性例数 (<i>n</i>)	阳性率 (%)
Cys C	20	34	63.0
Cr	31	23	42.6
β_2 -MG	14	40	74.1
LDH	21	33	61.1
Cys C+Cr	18	36	66.7
β_2 -MG+LDH	8	46	85.2
Cys C+Cr+ β_2 -MG+LDH	2	52	96.3

3 讨 论

MM 是因浆细胞增殖异常的恶性血液肿瘤, 骨髓瘤细胞的恶性增生会破坏骨质并分泌大量 M 蛋白。临床上 MM 的表现可以在全身多个系统出现, 常会造成漏诊与误诊, 最后导致患者病情延误^[5], 约 30% 确诊为 MM 患者时, 肾脏功能已受损害, 此时 Cr 清除率大于 2.3 mg/dL 的 MM 患者只有 15%~20%^[6-7]。若能早期发现 MM 肾脏损害, 并及时给予治疗, 就能避免不可逆转的肾脏损害。

肾自身因素影响肾小球滤过功能。Cys C 在人体内生成速度稳定并不受性别、年龄、体质量等因素影响, 主要存在于血液、精液、胸液等, 它的相对分子质量大约是 13×10^3 , 能自由通过肾小球的滤过膜, 并且肾小管几乎能完全对其重吸收, 肾脏是 Cys C 排出的唯一器官, 所以说 Cys C 可作为一种理想的内源性物质来评价肾小球功能。有相关文献表明, 急性肾损害和高血压等疾病所致的早期肾损害, Cys C 可成为诊断的灵敏指标^[8-9]。虽然传统上临床 Cr 的检测主要用于肾功能评价, 但其浓度受到人体摄入和产生及肾排泄能力的影响。对于肾小球滤过功能的评价, Cys C 比 Cr 更敏感^[10]。在发现 MM 患者早期肾脏损害的过程中, 若能联合检测 Cys C 和 Cr 则提高检测的阳性率, 对早期诊断有莫大的帮助。

肾前性因素影响肾小球滤过功能。 β_2 -MG 存在于有核细胞上, 特别是单核细胞和淋巴细胞较丰富。由于其相对分子质量为 11.8×10^3 , 是一种小分子量蛋白质, 可自由通过肾小球滤过膜, 并几乎在肾小管全被重吸收, 故尿中的含量是非常小的。正常情况下, β_2 -MG 的合成及释放相当恒定, 而肿瘤细胞

有很强的合成 β_2 -MG 的能力。LDH 分布广泛, 存在于各种正常组织和肿瘤组织中, 是一种细胞内酶。血液恶性肿瘤血清 LDH 的水平常常增高, 现在已作为 MM 和非霍奇金淋巴瘤的预后因子^[11]。因此, MM 患者体内的骨髓瘤异常增生, 使血清中的 β_2 -MG 和 LDH 水平比健康者升高, 增加肾前性蛋白质的负荷。另一方面, β_2 -MG+LDH 检测阳性率比 Cys C+Cr 检测阳性率要高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 说明 MM 患者的肾前性因素比肾自身因素更早影响肾小球滤过功能。而 Cys C、Cr、 β_2 -MG、LDH 联合检测的阳性率最高, 更有利于发现 MM 患者早期肾脏的伤害, 临床上可以及时采取措施预防肾脏功能的进一步受损。

综上所述, 本研究 MM 患者早期 4 项生化检测 Cys C、Cr、 β_2 -MG、LDH 与对照组比较有明显上升。在肾自身因素影响肾小球滤过功能单项检测中, Cys C 优于 Cr, 两者联合检测可提高发现 MM 患者早期肾脏损害的灵敏度。 β_2 -MG+LDH 的检测阳性率明显高于 Cys C+Cr 的联合检测结果, 说明肾前性因素先于肾自身因素影响肾小球的滤过功能, 为肾前性异常蛋白负荷太重所致。Cys C、Cr、 β_2 -MG、LDH 这 4 项生化指标联合检测敏感度最高, 有利于发现 MM 患者早期肾脏的伤害, 使临床上及时干预, 防止肾脏功能进一步受损。

参考文献

[1] Eslickr T. Multiple myelorna; from diagnosis to treatment[J]. Aust Fam Physician, 2013, 42(10): 684-688.

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

[4] 陈方平. 临床检验血液学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2006: 274-275.

[5] 杨蕊雪, 高露, 施菊妹. 多发性骨髓瘤的诊断进展与分期[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(10): 727-730.

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

[7] 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.

[8] 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.

[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] 丁小青, 李蕾, 杨燕. 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[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(21): 2899-2900.

[11] 林娜, 于锦香, 李艳, 等. 血清乳酸脱氢酶及其同工酶在复治多发性骨髓瘤中的临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2010, 39(1): 31-36.