

• 论 著 •

多发性骨髓瘤患者血清 sFLC、LDH 及 β_2 -MG 水平及其与预后的关系

陈 敏¹, 郭永华², 欧阳家乐¹, 吴 娟¹

(1. 四川省第五人民医院检验科, 四川成都 610000; 2. 乐山市人民医院神经内科, 四川乐山 614000)

摘 要:目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者血清游离轻链(sFLC)、乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平及其与预后的关系。方法 选取 2014 年 1 月至 2019 年 2 月四川省第五人民医院收治的 94 例 MM 患者及 100 例体检健康者,测定受试者血清 sFLC、LDH 及 β_2 -MG 水平,随访记录 MM 患者总生存时间。结果 κ -MM 组患者 sFLC- κ 水平及 sFLC- κ /sFLC- λ (sFLC- κ / λ)比率显著高于健康对照组($P<0.05$); λ -MM 组患者 sFLC- κ 、sFLC- λ 水平明显高于健康对照组, sFLC- κ / λ 比率低于健康对照组($P<0.05$);MM 组患者血清 LDH 及 β_2 -MG 水平均显著高于健康对照组($P<0.05$)。入组 94 例患者均获得随访, Kaplan-Meier 生存曲线分析显示国际分期系统(ISS)分期、轻链比率、LDH 水平与患者总生存时间相关($P<0.05$)。Cox 多因素分析显示,校正 ISS 分期等因素后,轻链高比率(sFLC- κ / $\lambda \geq 100.00$ 或 ≤ 0.01)及 LDH ≥ 225 U/L 是 MM 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。结论 MM 患者存在血清 sFLC- κ 、sFLC- λ 表达异常及 LDH、 β_2 -MG 水平升高。sFLC- κ / λ 比率及 LDH 水平与 MM 患者预后相关,可作为判断患者预后的指标。

关键词:多发性骨髓瘤; 血清游离轻链; 乳酸脱氢酶; β_2 -微球蛋白; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.008

中图法分类号:R733.3

文章编号:1673-4130(2020)10-1183-04

文献标识码:A

Serum sFLC, LDH and β_2 -MG levels in patients with multiple myeloma and their relationship with prognosis

CHEN Min¹, GUO Yonghua², OUYANG Jiale¹, WU Juan¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Fifth People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. Department of Neurology, Leshan People's Hospital, Leshan, Sichuan 614000, China)

Abstract: Objective To investigate the serum free light chain (sFLC), lactate dehydrogenase (LDH), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) levels in patients with multiple myeloma (MM) and their relationship with prognosis. **Methods** From January 2014 to February 2019, 94 MM patients and 100 healthy people who were admitted to the Fifth People's Hospital of Sichuan Province were selected. The serum sFLC, LDH and β_2 -MG levels of the subjects were measured, and the overall survival time of MM patients was recorded during follow-up. **Results** The level of sFLC- κ and the ratio of sFLC- κ /sFLC- λ (sFLC- κ / λ) in the κ -MM group were significantly higher than those in the healthy control group ($P<0.05$); the levels of sFLC- κ and sFLC- λ in the λ -MM group were significantly higher than those in the healthy control group, and the sFLC- κ / λ ratio was lower than that of the healthy control group ($P<0.05$); the serum LDH and β_2 -MG levels of MM group were significantly higher than those of the healthy control group ($P<0.05$). A total of 94 patients were followed up, Kaplan-Meier survival curve analysis showed that ISS stage, light chain ratio and LDH level were related to the overall survival time of patients ($P<0.05$). Cox multivariate analysis showed that after adjusting ISS stage and other factors, high light chain ratio (sFLC- κ / $\lambda \geq 100.00$ or ≤ 0.01) and LDH ≥ 225 U/L were independent risk factors for poor prognosis of MM patients ($P<0.05$). **Conclusion** MM patients have abnormal serum sFLC- κ , sFLC- λ expression and elevated levels of LDH and β_2 -MG. The sFLC- κ / λ ratio and LDH level are correlated with the prognosis of MM patients, and can be used as indicators to judge the prognosis of patients.

Key words: multiple myeloma; serum free light chain; lactate dehydrogenase; β_2 -microglobulin; prognosis

多发性骨髓瘤(MM)是血液科常见恶性肿瘤,以 骨髓中克隆浆细胞异常增生为主要特征,临床表现为

作者简介:陈敏,女,主管技师,主要从事医学检验相关研究。

本文引用格式:陈敏,郭永华,欧阳家乐,等.多发性骨髓瘤患者血清 sFLC、LDH 及 β_2 -MG 水平及其与预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(10): 1183-1186.

贫血、肾功能不全、骨痛等^[1]。MM 起病隐匿,症状表现多样,许多患者就诊时已属晚期,此时多伴有肾损伤、病理性骨折等继发性器官功能障碍,严重影响患者生活质量,预后较差^[2]。对疾病进行早期诊断及预后判断对患者治疗及生活质量改善均有重要临床价值。血清游离轻链(sFLC)自 2001 年被广泛应用于临床,检测灵敏度高,是疗效评估及预后判断的重要指标^[3]。乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等肿瘤代谢相关指标也被证实与 MM 病情变化密切相关^[4-5]。本研究比较 MM 患者与体检健康者血清 sFLC、LDH 及 β_2 -MG 水平差异,并分析各指标与预后的关系,为 MM 患者预后评价提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2019 年 2 月四川省第五人民医院收治的 94 例 MM 患者纳入研究。所有患者均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[6]中的诊断标准,临床资料完整并对本研究知情同意。94 例患者中男性 56 例,女性 38 例,年龄 50~77 岁。选取同期该院体检健康者 100 例作为健康对照组,其中男性 66 例,女性 34 例,年龄 45~80 岁。

1.2 仪器与试剂 特定蛋白分析系统及其配套 sFLC 试剂购自美国贝克曼库尔特公司,型号 800;全自动生化分析仪购自日本日立公司,型号 7180;全自动酶标仪购自美国 Molecular-Devices 公司,型号 352;sFLC 试剂盒购自美国 Bio-Check 公司。

1.3 方法 收集 MM 患者性别、年龄、骨髓瘤类型、初诊时 LDH、 β_2 -MG、血液 M 蛋白、sFLC、骨髓浆细胞数、骨髓瘤免疫分型结果、骨髓活检、影像学资料等;测定体检健康者血清 sFLC、LDH 及 β_2 -MG 水平。sFLC 采用免疫比浊法进行测定,于开始治疗前收集受试者外周血 2 mL,离心分离血清,采用特定蛋白分析系统及其配套试剂进行测定。 κ 轻链正常值为

3.3~19.4 mg/L, λ 轻链正常值为 5.71~26.3 mg/L,sFLC 正常值为 0.26~1.65 mg/L。LDH 水平采用化学发光法进行测定。 β_2 -MG 水平采用酶联免疫吸附测定进行检测。采用门诊随访及电话随访方式进行患者随访,记录患者总生存时间,总生存时间为初诊到因任何原因死亡或随访截止时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行数据处理与统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,组间比较行秩和检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制不同临床资料患者生存曲线,采用 Log-rank 检验进行影响患者生存时间的单因素分析,采用 Cox 比例风险模型进行预后的多因素分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组 MM 患者一般资料情况 94 例患者中,M 蛋白分型:完整免疫球蛋白(Ig)型 72 例(76.60%),轻链型 20 例(21.28%),双克隆型 2 例(2.13%);轻链类型:以 κ 轻链增生为主型(κ -MM 组)46 例(48.94%),以 λ 轻链增生为主型(λ -MM 组)48 例(51.06%);DS 分期:I 期 1 例(1.06%),II 期 6 例(6.38%),III A 期 70 例(74.47%),III B 期 17 例(18.09%);国际分期系统(ISS)分期:I 期 16 例(17.02%),II 期 43 例(45.74%),III 期 35 例(37.23%)。

2.2 不同型别 MM 患者 sFLC 检测结果 不同型别 MM 患者 sFLC 检测结果比较,差异有统计学意义($P < 0.05$), κ -MM 组患者 sFLC- κ 水平及 sFLC- κ /sFLC- λ (sFLC- κ/λ)比率显著高于健康对照组($P < 0.05$); λ -MM 组患者血清 sFLC- κ 、sFLC- λ 水平明显高于健康对照组,sFLC- κ/λ 比率明显低于健康对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同型别 MM 患者血清 sFLC 检测结果分析[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	sFLC- κ (mg/L)	sFLC- λ (mg/L)	sFLC- κ/λ
κ -MM 组	46	134.15(55.81~1 986.42) ^a	13.88(8.41~16.85)	8.22(0.17~228.96) ^a
λ -MM 组	48	25.96(8.96~40.22) ^a	159.64(62.53~371.41) ^a	0.11(0.01~0.55) ^a
健康对照组	100	7.52(2.71~25.64)	14.02(4.12~33.74)	0.29(0.18~1.66)
<i>F</i>		74.810	59.830	19.760
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 MM 患者血清 LDH 及 β_2 -MG 水平表达情况分析 MM 患者血清 LDH 及 β_2 -MG 水平均显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 MM 患者生存时间的单因素分析 入组 94 例

患者均获得随访,随访截止时间为 2019 年 2 月,随访时间为 15~60 个月。Kaplan-Meier 检验分析年龄(≥ 65 岁与 < 65 岁)、ISS 分期(I/II/III 期)、LDH(≥ 225 U/L 与 < 225 U/L)、 β_2 -MG(≥ 5.5 mg/L

与 $<5.5\text{ mg/L}$ ）、 $\text{sFLC-}\kappa/\lambda$ （ $\text{sFLC-}\kappa/\lambda\geq 100.00$ 或 ≤ 0.01 与 $0.01<\text{sFLC-}\kappa/\lambda<100.00$ ）等指标与生存时间的关系，ISS 分期、轻链比率、LDH 水平与初诊患者预后相关。 $\text{sFLC-}\kappa/\lambda$ 高比率组中位总生存时间为 29.1 个月[95% 置信区间(CI):14.5~40.2 个月]， $\text{sFLC-}\kappa/\lambda$ 低比率组中位总生存时间为 35.9 个月(95%CI 16.2~44.1 个月)，2 组总生存时间比较差异有统计学意义($\chi^2=5.894, P<0.05$)；高 LDH 组中位总生存时间为 26.8 个月(95%CI 13.8~38.6 个月)，低 LDH 组中位生存时间为 38 个月(95%CI 17.8~46.8 个月)，2 组总生存时间比较差异有统计学意义($\chi^2=4.298, P<0.05$)。见图 1、2。

表 3 MM 患者生存时间的 Cox 多因素分析

指标	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
$\text{sFLC-}\kappa/\lambda\geq 100.00$ 或 ≤ 0.01	0.496	0.217	5.224	1.642	1.073~2.513	0.023
$\text{LDH}\geq 225\text{ U/L}$	0.410	0.189	4.706	1.507	1.040~2.182	0.031

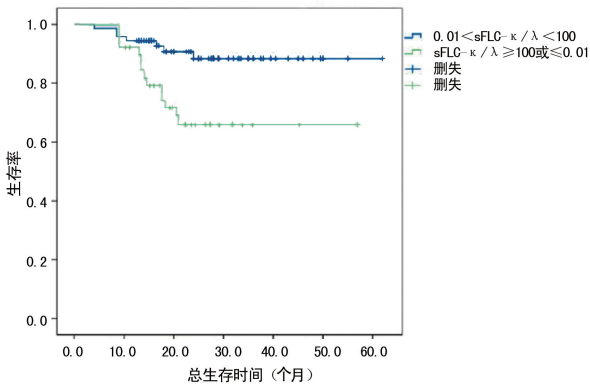


图 1 不同 sFLC-κ/λ 比率 MM 患者 Kaplan-Meier 生存曲线分析

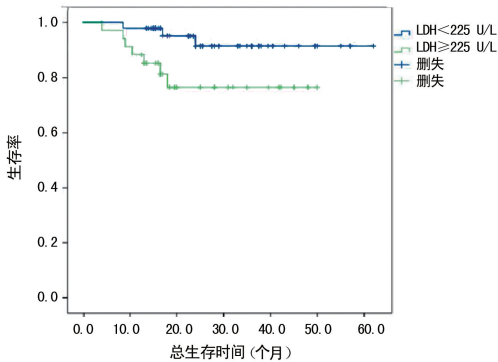


图 2 不同 LDH 值 MM 患者 Kaplan-Meier 生存曲线分析

3 讨 论

临床上对 MM 的诊断及疗效评价常通过直接检测 Ig 水平、血清蛋白电泳(SPE)、血清免疫固定电泳(IFE)等方法。既往研究认为，治疗前、后单克隆 Ig 水平变化是评价治疗疗效的重要指标，但 Ig 代谢时间较长，对浆细胞增殖、代谢及死亡的反映时间可出现明显延迟^[7]；SPE 及 IFE 的检测限分别为 500~

2 500 mg/L、100~150 mg/L，检测灵敏度欠佳，且操作也较为繁琐，定量检测难度较大^[8]。

2.5 MM 患者生存时间的 Cox 多因素分析 将 ISS 分期、轻链比率及 LDH 水平带入 Cox 多因素分析，结果显示，校正 ISS 分期等因素后，轻链高比率及 $\text{LDH}\geq 225\text{ U/L}$ 是 MM 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 MM 患者血清 LDH 及 β_2 -MG 水平表达情况分析

组别	n	LDH(U/L)	β_2 -MG(ng/mL)
MM 组	94	5 316.71±1 674.17	18.96±5.27
健康对照组	100	1 864.52±732.61	0.11±0.06
t		18.797	35.772
P		0.000	0.000

2 000 mg/L、100~150 mg/L，检测灵敏度欠佳，且操作也较为繁琐，定量检测难度较大^[8]。

sFLC 是 M 蛋白的一部分，健康者 sFLC 水平较低，而 MM 患者可出现某一类型 sFLC 的明显增多；sFLC 检测限可达 2~4 mg/L，与 SPE、IFE 相比，其在系统性淀粉样变性患者及不分泌骨髓瘤患者中有更高的灵敏度^[9]。本研究结果显示不同型别 MM 患者与体检健康者血清 sFLC 比较均有明显差异， κ -MM 型患者 $\text{sFLC-}\kappa/\lambda$ 比率显著高于体检健康者；而 λ -MM 型患者 $\text{sFLC-}\kappa/\lambda$ 比率明显低于体检健康者，结合两种类型患者 $\text{sFLC-}\kappa/\lambda$ 水平与体检健康者间的关系，推测 κ -MM 型患者存在明显的 κ 型轻链的增生； λ -MM 型患者存在 κ/λ 两种轻链的增生，而 λ 型轻链增生幅度更大，与靳华等^[10]研究结果一致。结合前人研究及四川省第五人民医院临床经验，将 $\text{sFLC-}\kappa/\lambda\geq 100.00$ 或 ≤ 0.01 的患者作为高比率组，将 $0.01<\text{sFLC-}\kappa/\lambda<100.00$ 的患者纳入低比率组，结果显示较高比率的 $\text{sFLC-}\kappa/\lambda$ 值与患者不良预后相关，提示初诊时 $\text{sFLC-}\kappa/\lambda$ 比率可能可作为判断患者预后的重要指标。sFLC 作为 M 蛋白的一部分，其水平可反映机体克隆浆细胞的活性^[11]；早期一项国外研究也证实， κ 或 λ 两种轻链的增生伴随 $\text{sFLC-}\kappa/\lambda$ 异常可间接反映克隆浆细胞扩增情况^[12]；另外，轻链高比率除反映肿瘤负荷较重，分期较晚等特点外，过多分泌的轻链需经肾小球过滤加重肾脏负担，增加肾功能不全或衰竭的发生风险，导致预后不良^[13]。

除 MM 疾病特异性指标，部分肿瘤相关指标也被证实与 MM 病情及预后相关。 β_2 -MG 是一种低分子量蛋白，既往研究认为，代谢活跃的肿瘤细胞产生

β_2 -MG 较多,且与肿瘤负荷呈正相关,血清 β_2 -MG 水平不仅可反映骨髓瘤细胞克隆大小,也可一定程度反映其活性,可作为判断疗效及预后的有利指标^[14]。血清 LDH 是细胞代谢相关指标,可反映细胞缺氧、活性转化、恶性转化等变化,既往研究证明,肿瘤细胞存在基因表达调控变化,可引起 LDH 合成增加,另外也可通过细胞损伤及能量代谢障碍等机制促进肿瘤细胞 LDH 的释放^[15-16]。本研究结果显示,与健康对照组比较,MM 组患者血清 LDH 及 β_2 -MG 水平存在较为明显的升高,提示血清 LDH 及 β_2 -MG 水平与 MM 的发生相关,与既往报道相符^[14]。预后多因素分析结果显示,LDH 水平 ≥ 225 U/L 患者预后不良风险是 LDH < 225 U/L 患者的 1.338 倍,提示血清 LDH 水平与患者预后相关,而 β_2 -MG 水平与 MM 患者预后无明显关系。既往临床指标与 MM 患者预后的关系研究较多,但结果不尽相同。李涵等^[17]证实,血清 LDH > 247 U/L 的初治 MM 患者预后不良风险为 LDH ≤ 247 U/L 患者的 1.972 倍;徐声鸣等^[18]证实血清 β_2 -MG 水平较高的 MM 患者总生存时间及无疾病进展生存期显著短于血清 β_2 -MG 水平较低的患者;而王攀峰等^[19]证实血清 LDH 水平与 MM 患者总生存时间相关,而血清 β_2 -MG 水平未纳入预后方程中。本研究与王攀峰等^[19]研究结果类似,与其他人研究结果存在差异的原因可能为检测方法等不同所致,另外本研究样本量较小,后期仍需进一步扩大样本量进行验证。

4 讨 论

MM 患者存在血清 sFLC- κ 与 sFLC- λ 表达异常、LDH 及 β_2 -MG 水平异常升高现象,sFLC- κ/λ 比率及 LDH 水平与患者预后相关,可作为判断患者预后的指标。

参考文献

[1] 滑欢,张学军. 多发性骨髓瘤患者肿瘤细胞免疫表型特点及临床意义分析[J]. 河北医科大学学报,2018,39(7):763-768.

[2] 陈益飞,陆益龙. 57 例多发性骨髓瘤患者生存及预后因素分析[J]. 中国实验血液学杂志,2017,25(5):1436-1443.

[3] 赵冰红,黄前川,刘胜武. 血清游离轻链在多发性骨髓瘤诊断和疗效评估中的应用价值[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(27):114-115.

[4] 罗泉芳,朱世为,廖东. 白蛋白、C 反应蛋白、乳酸脱氢酶对多发性骨髓瘤临床分期和预后的指导意义[J]. 实用老年医学,2013,11(5):396-398.

[5] FAN L, WANG L, QIAO C, et al. The clinical significance of STAT3 mutation, LDH and β_2 -MG in T-cell

large granular lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2013, 22(1):3483.

[6] 中国医师协会血液科医师分会,中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 年修订)[J]. 中华内科杂志,2013,52(9):791-795.

[7] 郑辉,吴赟. 多发性骨髓瘤实验室检测方法分析与评价[J]. 山西医药杂志,2016,45(20):2438-2440.

[8] 钟益芳,饶海英,戴数. 免疫固定电泳在诊断多发性骨髓瘤中的作用[J]. 中国微生态学杂志,2017,29(5):570-573.

[9] 杨天杰,龚斐然,周佳子,等. 血清免疫固定电泳和游离轻链检测在多发性骨髓瘤的诊断价值[J]. 江苏医药,2016,42(3):305-307.

[10] 靳华,陈翔,刘雪香,等. 血清游离轻链在多发性骨髓瘤中的临床诊断研究[J]. 实用癌症杂志,2017,32(5):728-730.

[11] MARTÍNEZLÓPEZ J, PAIVA B, LÓPEZANGLADA L, et al. Critical analysis of the stringent complete response in multiple myeloma: contribution of sFLC and bone marrow clonality[J]. Blood, 2015, 126(7):858-862.

[12] HANSEN C T, AL E. Evaluation of the serum free light chain (sFLC) analysis in prediction of response in symptomatic multiple myeloma patients: rapid profound reduction in involved FLC predicts achievement of VGPR[J]. Eur J Haematol, 2015, 93(5):407-413.

[13] 李占亭,蒙军平,李平方. 慢性肾脏疾病患者血清 κ 和 λ 轻链水平的变化及其临床意义[J]. 海南医学,2018,29(23):16-17.

[14] 刘艳娟,吴玉辉,郭贺贺,等. 多发性骨髓瘤患者血清 HMGB1 水平变化及其与 β_2 -MG、LDH 的关系[J]. 山东医药,2018,58(10):22-23.

[15] KIBA T. P1-2-66 bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma: AST and LDH levels with significant impacts on overall survival[J]. Annals Oncol, 2015, 26(17):12-13.

[16] 朱明,徐吟亚. 血管内皮生长因子、 α -羟丁酸脱氢酶、 β_2 -微球蛋白和乳酸脱氢酶在非霍奇金淋巴瘤诊断及预后中的价值[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(10):1639-1642.

[17] 李涵,李倩,曹增,等. 外周血淋巴细胞和单核细胞计数及其比值对初治多发性骨髓瘤患者预后的预测价值[J]. 肿瘤,2017,37(8):865-872.

[18] 徐声鸣,沙辉,吕龙龙,等. 多发性骨髓瘤患者血清 lncRNA HOTAIR 表达量与血清 β_2 微球蛋白及预后的相关性[J]. 中国实验诊断学,2018,22(2):191-196.

[19] 王攀峰,徐云,颜霜,等. 血清游离轻链 κ/λ 比率在初诊多发性骨髓瘤患者诊断和预后中的作用[J]. 中华血液学杂志,2016,37(5):377-382.