

• 论 著 •

血清游离轻链比值在心肌淀粉样变性诊断中的应用价值探讨

安云飞¹, 王晰晗², 蔡 蓓¹, 李立新^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610000; 2. 四川大学华西临床医学院, 四川成都 610000

摘 要:目的 探讨血清游离轻链比值在心肌淀粉样变性诊断中的应用价值。方法 选取该院 2015 年 1 月至 2018 年 11 月住院患者 43 例, 根据临床诊断将患者分为病例组 20 例, 对照组 23 例。收集患者入院资料及相关临床检验诊断数据并进行分析。结果 病例组与对照组肾功能及心肌标志物水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。血清蛋白电泳诊断心肌淀粉样变性的灵敏度为 55.00%, 特异度为 91.30%; 免疫固定电泳诊断心肌淀粉样变性的灵敏度为 50.00%, 特异度为 87.00%; 血清游离轻链比值诊断心肌淀粉样变性的灵敏度为 90.00%, 特异度为 78.26%。血清游离轻链比值联合血清蛋白电泳、免疫固定电泳应用于临床较单独应用血清游离轻链比值不能提供更好的诊断性能和价值。结论 血清游离轻链比值在筛查和诊断心肌淀粉样变性中有较好的临床应用价值和前景。

关键词: 血清游离轻链比值; 心肌淀粉样变性; 血清蛋白电泳; 免疫固定电泳

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.023

中图法分类号:R714.252

文章编号:1673-4130(2021)01-0099-04

文献标志码:A

Application value of serum free light chain ratio in diagnosis of myocardial amyloidosis

AN Yunfei¹, WANG Xihan², CAI Bei¹, LI Lixin^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: **Objective** To explore the value of serum free light chain ratio in the diagnosis of myocardial amyloidosis. **Methods** A total of 43 hospitalized patients in the hospital from January 2015 to November 2018 were selected. According to the clinical diagnosis, the patients were divided into case group (20 cases) and control group (23 cases). Patients admission baseline data and relevant clinical pathology data were collected. **Results** There was no significant difference in renal function and myocardial marker levels between case group and control group ($P>0.05$). The sensitivity of serum protein electrophoresis in diagnosing myocardial amyloidosis was 55.00%, and the specificity was 91.30%; the sensitivity of immunofixation electrophoresis in diagnosing myocardial amyloidosis was 50.00%, and the specificity was 87.00%; the sensitivity of serum free light chain ratio in diagnosing myocardial amyloidosis was 90.00%, and the specificity was 78.26%. The serum free light chain ratio combined with serum protein electrophoresis and serum immunofixation electrophoresis used in clinical applications could not provide better diagnostic performance and value than the free light chain ratio alone. **Conclusion** Serum free light chain ratio has good clinical application value and prospects in screening and diagnosing myocardial amyloidosis.

Key words: serum free light chain ratio; myocardial amyloidosis; serum protein electrophoresis; immunofixation electrophoresis

淀粉样变性是由于自体蛋白质的错误折叠和聚集, 并以淀粉样蛋白原纤维的形式沉积在组织中, 进而导致受累组织、器官功能障碍的一类疾病^[1]。心肌淀粉样变性是由于前体蛋白如轻链免疫球蛋白、突变的遗传性甲状腺素运载蛋白、野生型甲状腺素运载蛋白、突变的载脂蛋白、血清淀粉样 A 蛋白等产生异常

的 β 折叠聚集在细胞外基质, 不断浸润、损伤心肌细胞, 并最终导致以限制性心肌病或难治性心力衰竭为主要表现的心脏疾病^[1-3]。原发性轻链型淀粉样变性患者往往预后不良, 中位生存时间约为 6 个月至 3 年^[3]。研究发现, 当心肌淀粉样变性患者出现心功能不全时, 若不及时进行干预治疗, 患者仅有 6 个月的中位

作者简介: 安云飞, 男, 技师, 主要从事临床免疫学检验及其临床应用相关研究。△ **通信作者,** E-mail: 35158468@qq.com。

本文引用格式: 安云飞, 王晰晗, 蔡蓓, 等. 血清游离轻链比值在心肌淀粉样变性诊断中的应用价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1): 99-102.

生存期^[4]。对心肌淀粉样变性患者进行早期准确的鉴别与诊断至关重要。心肌淀粉样变性患者常表现为胸闷、呼吸困难、下肢水肿、气短、乏力、全身水肿、心悸等非特异性临床症状及体征,且淀粉样变性患者早期心脏受累时较少表现出以上症状和体征。因此,心肌淀粉样变性的临床漏诊率较高^[5]。目前在心肌淀粉样变性的临床鉴别和诊断中,主要依赖心电图、超声心动图、心脏核磁共振、核素心肌显像等影像学方法和心导管检查、心肌活检等有创的实验室诊断^[6-10]。本研究通过回顾性分析心肌淀粉样变性患者的肾功能、心肌标志物、血清蛋白电泳、免疫固定电泳、血清游离轻链比值等实验室指标,探究临床检验诊断方法在鉴别和诊断心肌淀粉样变性中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用回顾性分析的方法,纳入于 2015 年 1 月至 2018 年 11 月在四川大学华西医院心脏内科限制性心肌病医疗组住院治疗的患者 129 例,筛选出具有完整的肾功能、心肌标志物、血清蛋白电泳、免疫固定电泳、血清游离轻链比值等实验室检查结果的患者 43 例。其中男 25 例,女 18 例;年龄 24.0~83.0 岁,平均(60.5±14.1)岁。所有患者根据临床诊断分成两组,确诊为心肌淀粉样变性的患者 20 例为病例组,其中男 13 例,女 7 例;平均年龄(58.05±12.80)岁。确诊为其他类型心脏疾病的患者 23 例为对照组,其中男 12 例,女 11 例;平均年龄(62.57±12.50)岁。对照组纳入患者主要临床诊断为肥厚性心肌病和扩张性心肌病等。

1.2 方法 收集纳入患者的资料,包括年龄、性别、临床诊断、肾功能(肌酐、估算肾小球滤过率)、心肌标志物(肌红蛋白、肌酸激酶、N 末端 B 型尿钠肽、肌钙蛋白)、血清蛋白电泳、免疫固定电泳、血清游离轻链

(κ、λ 轻链)等结果。

肾功能相关指标(肌酐、估算肾小球滤过率)采用 ROCHE Cobas8000/C702 仪器进行检测;心肌标志物(肌红蛋白、肌酸激酶、N 末端 B 型尿钠肽、肌钙蛋白)采用 ROCHE Cobas6000/e601 仪器进行检测;血清蛋白电泳采用 Capillary 2 flex-piercing 仪器进行检测;免疫固定电泳检测采用 Helena SPIFE 3000 仪器进行检测;血清游离轻链采用 Siemens BN II 仪器进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或确切概率法。多因素分析采用 Logistic 回归分析。心肌淀粉样变性诊断效能采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般情况比较 病例组中 10 例患者免疫固定电泳结果阳性,免疫球蛋白(Ig)A λ 型 4 例, IgG λ 型 4 例,κ 轻链型 1 例, IgG κ 型 1 例;18 例患者血清游离轻链比值(受累轻链与非受累轻链的比值)异常,受累轻链为 λ 轻链的 13 例(72.22%),受累轻链为 κ 轻链的 5 例(27.28%),心肌淀粉样变性患者沉积轻链类型以 λ 型居多。肌酐、估算肾小球滤过率、肌红蛋白、肌酸激酶、N 末端 B 型尿钠肽及肌钙蛋白水平在两组间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);病例组血清蛋白电泳、免疫固定电泳阳性率,以及血清游离轻链比值高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组一般情况比较

指标	病例组(<i>n</i> =20)	对照组(<i>n</i> =23)	<i>P</i>
男[<i>n</i> (%)]	13(65.0)	12(52.2)	0.395
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	58.05±12.80	62.57±12.50	0.249
肌酐[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),μmol/L]	75.50(59.50,140.50)	81.00(70.00,91.00)	0.752
估算肾小球滤过率[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mL/min]	80.68(40.66,98.52)	83.65(62.18,100.95)	0.661
肌红蛋白[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),μg/L]	85.90(25.52,146.00)	53.70(38.22,286.60)	0.950
肌酸激酶[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/L]	3.28(2.00,5.67)	3.01(1.95,6.71)	0.940
N 末端 B 型尿钠肽[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),ng/mL]	7 151.50(1 077.00,18 490.00)	4 768.00(1 308.00,14 147.00)	0.584
肌钙蛋白[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),μg/L]	108.45(51.43,183.48)	49.80(27.40,176.60)	0.181
血清游离轻链比值[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	8.92(5.07,32.51)	0.91(0.63,1.31)	0.001
血清蛋白电泳阳性[<i>n</i> (%)]	11(55.0)	2(8.7)	0.001
免疫固定电泳阳性[<i>n</i> (%)]	10(50.0)	3(13.0)	0.013

2.2 血清蛋白电泳、免疫固定电泳、血清游离轻链比值诊断效能评价 血清蛋白电泳诊断心肌淀粉样变性的灵敏度为 55.00%，特异度为 91.30%，漏诊率（假阴性率）为 45.00%，误诊率（假阳性率）为 8.70%。免疫固定电泳诊断心肌淀粉样变性的灵敏度为 50.00%，特异度为 87.00%，漏诊率（假阴性率）为 50.00%，误诊率（假阳性率）为 13.04%。血清游离轻链比值诊断心肌淀粉样变性的灵敏度为 90.00%，特异度为 78.26%，漏诊率（假阴性率）为 10.00%，误诊率（假阳性率）为 21.74%。

血清游离轻链比值的曲线下面积为 0.902(95%CI 0.803~1.000, $P<0.001$),最佳临界值为 0.548; N 末端 B 型尿钠肽的曲线下面积为 0.549(95%CI 0.374~0.724, $P=0.584$);血清蛋白电泳联合血清游离轻链比值的曲线下面积为 0.898(95%CI 0.796~1.000, $P<0.001$);免疫固定电泳联合血清游离轻链比值的曲线下面积为 0.868(95%CI 0.749~0.988, $P<0.001$);血清蛋白电泳、免疫固定电泳联合血清游离轻链比值的曲线下面积为 0.878(95%CI 0.709~0.968, $P<0.001$)。

2.3 心肌淀粉样变性的多因素 Logistic 回归分析 以心肌淀粉样变性为因变量(0=否,1=是),将血清蛋白电泳、免疫固定电泳及血清游离轻链比值结果作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。血清蛋白电泳($OR=4.297, P=0.394$)、免疫固定电泳($OR=1.791, P=0.689$)、血清游离轻链比值($OR=1.006, P=0.644$)均不是心肌淀粉样变性的影响因素。见表 2。

表 2 心肌淀粉样变性的多因素 Logistic 回归分析					
变量	β	Wald/ χ^2	OR	95%CI	P
血清蛋白电泳	1.458	0.728	4.297	0.151~122.434	0.394
免疫固定电泳	0.583	0.160	1.791	0.103~31.029	0.689
血清游离轻链比值	0.006	0.214	1.006	0.981~1.031	0.644

3 讨 论

原发性轻链型淀粉样变性作为淀粉样变性中最常见的一种类型,绝大部分与浆细胞增殖紊乱有关,轻链片段作为不溶性淀粉样蛋白原纤维积聚且经常累及肾脏和心脏。诊断原发性轻链型淀粉样变性依赖病理组织活检,而单克隆性蛋白的相关检测为其诊断提供了重要支持^[11-12]。识别单克隆蛋白的临床检验诊断方法包括血清蛋白电泳、尿蛋白电泳、免疫固定电泳和血清游离轻链比值检测等。目前国外已有研究将血清蛋白电泳、尿蛋白电泳等实验诊断方法纳入心肌淀粉样变性诊断的路径中^[13]。但也有研究认为血清蛋白电泳和尿蛋白电泳应用于诊断原发性淀粉样变性的灵敏度较低,不应作为筛选实验^[12]。有研

究表明,血清游离轻链比值检测相较于上述实验是一种灵敏度和特异度更高的诊断指标,可作为免疫固定电泳等常规检验诊断的有力补充,在多发性骨髓瘤的鉴别、诊断、治疗监测和预后评估中广泛应用^[5-6]。

淀粉样变性中异常的单克隆性轻链蛋白几乎可以损伤除中枢神经系统以外的全部器官,其中最常见的是心脏和肾脏的受累。有研究将 N 末端 B 型尿钠肽纳入对心脏受累的评估和判断中^[14]。也有研究报道 N 末端 B 型尿钠肽在系统性淀粉样变性的心脏受累病变中有 100%的诊断灵敏度^[15]。本研究中 N 末端 B 型尿钠肽的曲线下面积为 0.549(95%CI 0.374~0.724, $P=0.584$),并不能很好地将心肌淀粉样变性患者从众多的心脏疾病患者中区分出来。分析其原因可能为所有心脏疾病的进展终点为心脏器质性衰竭, N 末端 B 型尿钠肽的水平均会发生变化。故单独应用 N 末端 B 型尿钠肽鉴别和诊断心肌淀粉样变性在实际临床中的应用价值十分有限。而病例组与对照组的肾功能指标及肌酸激酶、肌红蛋白和肌钙蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。故通过评价肾功能指标和心肌标志物不能提供有价值的信息用于鉴别和诊断心肌淀粉样变性。

心肌淀粉样变性是由于错误折叠成 β 片层的前体蛋白浸润心肌细胞所致的疾病,而克隆性轻链 Ig 是其中最常见的一种类型。本研究中病例组血清蛋白电泳、免疫固定电泳阳性率高于对照组($P=0.001, 0.013$);病例组的血清游离轻链比值高于对照组($P=0.001$)。血清蛋白电泳诊断心肌淀粉样变性的灵敏度为 55.00%,特异度为 91.30%;免疫固定电泳诊断心肌淀粉样变性的灵敏度为 50.00%,特异度为 87.00%;血清游离轻链比值诊断心肌淀粉样变性的灵敏度为 90.00%,特异度为 78.26%。血清蛋白电泳和免疫固定电泳在心肌淀粉样变性患者中均表现出较高的诊断特异度,这与其在克隆性浆细胞病的诊断中呈现较好的一致性^[12]。本研究中血清游离轻链比值在疾病诊断中灵敏度较高,而特异度较低。绘制 ROC 曲线结果显示,血清游离轻链比值的曲线下面积为 0.902(95%CI 0.803~1.000, $P<0.001$),最佳临界值为 0.548。虽与免疫固定电泳和血清蛋白电泳比较,血清游离轻链比值特异度相对偏低,但在诊断效能上血清游离轻链比值优势较大。免疫固定电泳和血清蛋白电泳较高的漏诊率和较低的灵敏度限制了二者在临床中的单独应用。以上结果与张聪丽等^[16]研究相似。

本研究中血清蛋白电泳、免疫固定电泳特异度较高,血清游离轻链比值灵敏度较高,假设将上述临床检验诊断方法进行联合应用,可以达到灵敏度和特异度均较高的临床应用结果。故将血清蛋白电泳、免疫

固定电泳和血清游离轻链比值联合检测。结果显示,血清蛋白电泳联合血清游离轻链比值的曲线下面积为 0.898(95%CI 0.796~1.000, $P<0.001$);免疫固定电泳联合血清游离轻链比值的曲线下面积为 0.868(95%CI 0.749~0.988, $P<0.001$),联合以上 3 种项目的曲线下面积为 0.878(95%CI 0.709~0.968, $P<0.001$),而单独应用血清游离轻链比值的曲线下面积为 0.902(95%CI 0.803~1.000, $P<0.001$)。联合应用血清蛋白电泳、免疫固定电泳检测并未能提高血清游离轻链比值在心肌淀粉样变性中的诊断效能。分析原因可能是不同的诊断项目其可检测下限和最佳临界值存在较大的差异,血清蛋白电泳检测的目标蛋白主要为克隆性 Ig,只有当临床疾病进展至一定程度后才能达到检测下限。而血清游离轻链比值检测本身依靠其高灵敏度应用于克隆性浆细胞病的早期临床诊断。有研究表明,血清游离轻链比值相较于血清蛋白电泳在克隆性浆细胞病的疾病进展中可提前 5~10 年检出阳性结果^[12]。本研究中血清游离轻链比值表现出较高的灵敏度提示心肌淀粉样变性与克隆性浆细胞病可能存在类似的病理基础或疾病进程。

综上所述,血清蛋白电泳、免疫固定电泳、血清游离轻链比值均表现出较好的诊断效能,综合评估应用血清游离轻链比值诊断效能最佳。血清游离轻链比值联合血清蛋白电泳、免疫固定电泳检测并不能提高对心肌淀粉样变性的诊断效能。在对心肌淀粉样变性患者进行鉴别、诊断时,应用血清游离轻链比值检测或许是更好的选择。

参考文献

[1] MARTIN E B, WILLIAMS A, WOOLIVER C, et al. Differential recruitment efficacy of patient-derived amyloidogenic and myeloma light chain proteins by synthetic fibrils—a metric for predicting amyloid propensity[J]. *PLoS One*, 2018, 12(3): e0174152

[2] 赵蕾. 无创检查方法对心肌淀粉样变诊断及预后价值研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.

[3] GERTZ M A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 update on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(9): 1169-1180.

[4] QUOCK T P, YAN T J, CHANG E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims

data[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(10): 1046-1053.

[5] MILANI P, BASSET M, RUSSO F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome[J]. *Blood*, 2017, 130(5): 625-631.

[6] BHOGAL S, LADIA V, SITWALA P, et al. Cardiac amyloidosis: an updated review with emphasis on diagnosis and future directions[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2018, 43(1): 10-34.

[7] DONNELLY J P, HANNA M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment[J]. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84(12): 12-26.

[8] GILLMORE J D, WECHALEKAR A, BIRD J, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(2): 207-218.

[9] JENNER E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 427: 15-20.

[10] 周艳丽, 李新立. 心脏淀粉样变性诊疗进展[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2018, 18(2): 2401-2403.

[11] WECHALEKAR A D, GILLMORE J D, HAWKINS P N. Systemic amyloidosis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10038): 2641-2654.

[12] MERLINI G, DISPENZIERI A, SANCHORAWALA V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 38.

[13] PALLADINI G, JACCARD A, MILANI P, et al. Circulating free light chain measurement in the diagnosis, prognostic assessment and evaluation of response of AL amyloidosis: comparison of freelite and N latex FLC assays[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(11): 1734-1743.

[14] PALLADINI G, CAMPANA C, KLERSY C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis[J]. *Circulation*, 2003, 107(19): 2440-2445.

[15] LACHMANN H J, GALLIMORE R, GILLMORE J D, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy[J]. *Br J Haematol*, 2003, 122(1): 78-84.

[16] 张聪丽, 冯俊, 沈恺妮, 等. 血清游离轻链检测在原发性轻链型淀粉样变中的诊断及预后价值[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(11): 942.