

轻链型多发性骨髓瘤中血、尿轻链与 M 蛋白的相关性分析

任菲菲, 王 越, 刁 波, 刘华荆, 薛燕南, 刘 莹

【摘要】 目的 分析轻链型多发性骨髓瘤(light chain multiple myeloma, LCMM)中血、尿轻链与 M 蛋白的相关性, 探讨其在 LCMM 诊断中的应用价值。**方法** 收集 104 例初诊 LCMM 患者的临床资料及实验室检测结果, 分析血、尿轻链与 M 蛋白的相关性。**结果** LCMM 患者分为有 M 蛋白组与无 M 蛋白组, 两组患者血、尿受累轻链及 κ/λ 比值的差异具有统计学意义(P 均 <0.05); M 蛋白水平与血受累轻链含量的相关性显著(P 均 <0.001)。**结论** 血、尿受累轻链及 κ/λ 比值是影响 LCMM 患者血清中是否出现 M 蛋白条带的重要影响因素, 为 LCMM 患者的临床诊断提供了有力的实验室依据。

【关 键 词】 轻链型多发性骨髓瘤; M 蛋白; 轻链; 相关性

【中图分类号】 R 733.3

【文献标识码】 A

doi:10.13730/j.issn.1009-2595.2022.10.004

Correlation Analysis Between Light Chain and M Protein in Light Chain Multiple Myeloma

REN Feifei, WANG Yue, DIAO Bo, LIU Huajing, XUE Yanman, LIU Ying. Hubei Key Laboratory of Central Nervous System Tumor and Intervention, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan Hubei 430070, China
Corresponding author: LIU Ying, E-mail: 14333813@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between blood and urine light chain and M protein in light chain multiple myeloma (LCMM), and to explore its application value in the diagnosis of LCMM. **Methods** The clinical data and laboratory test results of 104 newly diagnosed LCMM patients were collected, and the correlation between hematuria light chain and M protein was analyzed. **Results** LCMM patients were divided into groups with and without M protein. Compared with two groups, there was significant difference in hematuria affecting light chain and κ/λ ratio (all $P < 0.05$); the correlation between the proportion of M protein and the content of serum involved light chains was strong (all $P < 0.001$). **Conclusion** Blood and urine light chain involvement and κ/λ ratio are important influencing factors for the presence of M protein band in serum of patients with LCMM, which provides a strong laboratory basis for the clinical diagnosis of patients with LCMM.

【Key words】 Light chain multiple myeloma; M protein; Light chain; Correlation

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性的造血系统肿瘤^[1-2], 在所有血液系统恶性肿瘤中发病率仅次于淋巴瘤, 其中轻链型多发性骨髓瘤(light chain multiple myeloma, LCMM)约占 MM 患者的 15%。MM 以分泌大量单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)或其片段为主要血清学特征, 由于 MM 的临床症状较多, 极易造成误诊、漏诊, 导致患者错过最佳治疗时机, 进而威胁生命。因此, 准确的实验室诊断非常重要^[3-4]。血清蛋白电泳(serum protein electrophore-

sis, SPE)和免疫固定电泳(immunofixation electrophoresis, IFE)检测异常的 M 蛋白条带是目前实验室诊断 MM 的常用方法, 但其敏感度和特异度不足^[5], 特别是对于 LCMM 患者, 甚至未见明显的 M 蛋白条带。研究表明, 轻链检测对 MM 的早期诊断具有积极意义^[6-7]。本研究通过比较血、尿轻链含量及 SPE 中 M 蛋白水平, 探讨 LCMM 患者血、尿轻链含量与 M 蛋白水平的关系, 进而明确血、尿轻链在 LCMM 诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集 2019-01-01/2020-12-31 日中部战区总医院门诊及住院的初诊 LCMM 患者 104 例(男 55 例, 女 49 例)为研究对象。其中 κ 型 LCMM 45 例, 男 23 例,

【基金项目】 2022 年度湖北省重点实验室开放基金项目(ZZYKF202210)

【作者单位】 430070 湖北武汉, 中部战区总医院中枢神经系统肿瘤的发生与干预湖北省重点实验室(任菲菲、刁 波), 检验科(王 越、刘华荆、薛燕南、刘 莹)

【通信作者】 刘 莹, E-mail: 14333813@qq.com

女 22 例;λ 型 LCMM 59 例,男 32 例,女 27 例。根据 SPE 和 IFE 有无 M 蛋白,进一步分组:κ 型有 M 蛋白组 15 例,男 10 例,女 5 例,年龄(60.67±6.60)岁;κ 型无 M 蛋白组 30 例,男 13 例,女 17 例,平均年龄(61.60±9.59)岁,两组间性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$);λ 型有 M 蛋白组 33 例,男 16 例,女 17 例,年龄(57.69±8.52)岁;λ 型无 M 蛋白组 26 例,男 16 例,女 10 例,年龄(59.63±10.12)岁,两组间性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂

SPE 采用法国 Sebia Capillarys II 毛细管电泳仪及配套试剂(法国 Sebia 公司),正常血清蛋白分成清蛋白、α1 球蛋白、α2 球蛋白、β1 球蛋白、β2 球蛋白和 γ 球蛋白 6 个组份,若出现异常的底部狭窄的高尖峰则提示 M 蛋白组份,并根据各条带在电泳谱中的占比,划分 M 蛋白水平;IFE 采用法国 Sebia HYDRASYS LC 琼脂糖凝胶电泳仪及其配套试剂(法国 Sebia 公司),加入相应抗体的泳道出现致密条带,进而根据 IFE 分型;血、尿轻链采用散射浊度法,用 IMMAGE 800 型特种蛋白分析仪及配套试剂(美国贝克曼公司)。

1.3 血受累轻链异常率和血未受累轻链异常率

本实验方法测量 κ 轻链参考值为 6.29~13.50 mg/L,λ 轻链参考值为 3.13~7.23 mg/L,结果分布于此参考范围以外的为轻链异常。κ 型 LCMM 中,受累轻链异常率(%)=
$$\frac{\kappa \text{ 型 LCMM 中 } \kappa \text{ 轻链异常患者例数}}{\text{总 } \kappa \text{ 型 LCMM 患者例数}} \times 100\%$$
,未受累

轻链异常率(%)=
$$\frac{\kappa \text{ 型 LCMM 中 } \lambda \text{ 轻链异常患者例数}}{\text{总 } \kappa \text{ 型 LCMM 患者例数}} \times 100\%$$
;λ 型 LCMM 中,受累轻链异常率(%)=
$$\frac{\lambda \text{ 型 LCMM 中 } \lambda \text{ 轻链异常患者例数}}{\text{总 } \lambda \text{ 型 LCMM 患者例数}} \times 100\%$$
,未受累轻链异常率(%)=
$$\frac{\lambda \text{ 型 LCMM 中 } \kappa \text{ 轻链异常患者例数}}{\text{总 } \lambda \text{ 型 LCMM 患者例数}} \times 100\%$$
。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理。计量资料不符合正态分布,以中位数(四分位间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,采用 Mann Whitney U 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;LCMM 患者受累轻链蛋白含量与血 M 蛋白水平相关性用 Spearman 相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 κ 型、λ 型 LCMM 患者血清中有无 M 蛋白的实验室结果比较

κ 型 LCMM 患者血清中有、无 M 蛋白组间比较,结果显示,血清 κ 轻链、κ/λ 比值及尿液 κ 轻链的差异有统计学意义(P 均 <0.05);λ 型 LCMM 患者血清中有、无 M 蛋白组间比较,结果显示,血清及尿液 κ 轻链、λ 轻链、κ/λ 比值的差异有统计学意义(P 均 <0.05)。κ 型 LCMM 患者 M 蛋白为 3.60%(1.45%, 6.30%),λ 型 LCMM 患者 M 蛋白为 6.00%(4.00%, 9.80%),见表 1。

表 1 LCMM 患者有、无 M 蛋白的实验室结果比较

Table 1 Comparison of laboratory results between LCMM patients with and without M protein

检测项目	κ 型 LCMM($n=45$)		Z/χ^2 值	P 值	λ 型 LCMM($n=59$)		Z/χ^2 值	P 值
	κ 型有 M 蛋白($n=15$)	κ 型无 M 蛋白($n=30$)			λ 型有 M 蛋白($n=33$)	λ 型无 M 蛋白($n=26$)		
血 κ 轻链(g/L)	10.2 (6.71, 19.45)	6.04(4.91, 8.12)	3.138	0.007	3.70 (2.79, 4.69)	4.84 (4.01,5.76)	-2.635	0.011
血 λ 轻链(g/L)	1.92(1.77, 2.15)	2.05(1.86, 3.06)	-1.180	0.238	8.93 (5.67,14.60)	4.09 (2.97,4.93)	4.741	<0.001
血受累轻链异常率(%)	40.00	0	26.087	<0.001	66.67	7.69	33.070	<0.001
血未受累轻链异常率(%)	80.00	80.00	-	1.000	93.94	92.31	0.082	0.775
血 κ/λ	5.57(3.34, 10.25)	2.71(2.22, 3.26)	3.110	0.007	0.41 (0.27, 0.66)	1.22 (0.91,1.55)	-5.494	<0.001
尿 κ 轻链(g/L)	8.90(4.55, 26.40)	5.53(1.12, 9.65)	2.185	0.034	0.02 (0.02, 0.03)	0.04 (0.02,0.08)	-2.557	0.011
尿 λ 轻链(g/L)	0.05(0.05, 0.05)	0.05(0.05, 0.05)	0.805	0.421	12.50 (7.50,22.10)	3.79 (1.53,6.07)	4.617	<0.001
尿 κ/λ	178.00(91.00,528.00)	110.60(22.30,193.00)	1.810	0.086	0.002(0.00, 0.01)	0.011(0.00,0.05)	4.475	<0.001
M 蛋白(%)	3.60(1.45, 6.30)	-	-	-	6.00 (4.00, 9.80)	-	-	-

2.2 LCMM 患者受累轻链蛋白定量与血 M 蛋白水平的相关性

Spearman 相关性显示,κ 型 LCMM 患者血 M 蛋白水平与血受累轻链(κ)相关性显著($r=0.917, P<0.001$),见图 1-1;与尿受累轻链(κ)相关性不显著($r=$

0.513, $P=0.051$);λ 型 LCMM 患者血 M 蛋白水平与血受累轻链(λ)相关性显著($r=0.833, P<0.001$),见图 1-2;与尿受累轻链(λ)相关性不显著($r=-0.119, P=0.496$)。

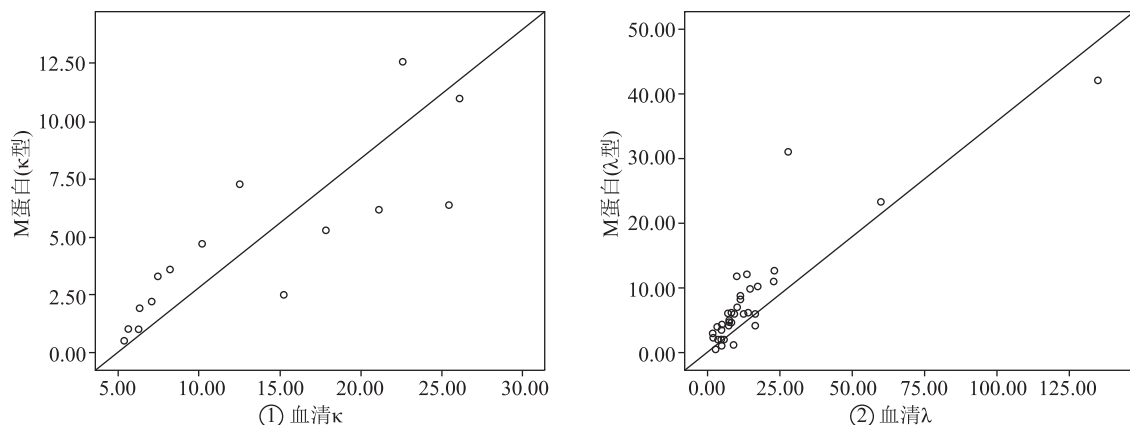


图 1 LCMM 患者血 M 蛋白百分率与血受累轻链的相关性

Figure 1 Correlation between serum M protein percentage and serum involved light chains in LCMM patients

3 讨论

MM 是一种恶性的浆细胞增殖性疾病^[8], 其中 LCMM 患者血液中出现大量的轻链单克隆免疫球蛋白^[9]。这些异常增加的轻链分泌后, 因相对分子量小, 可经肾脏从尿中排出, 称本周氏蛋白 (Bence-Jones protein, BJP), 其对肾近端小管的上皮细胞有直接毒性^[10-11], 同时亦可通过血液循环在多器官沉积, 引起多器官功能障碍, 患者预后较差^[12]。M 蛋白是单克隆 B 淋巴细胞异常增生的大量结构均一的免疫球蛋白或其片段, 在 MM 的诊断中具有重要意义^[13], SPE 和 IFE 主要用于 M 蛋白标记和分型^[14], 而 LCMM 患者 SPE 和 IFE 未见明显 M 蛋白带^[15]。

本研究发现, LCMM 患者血清中有、无 M 蛋白与血、尿受累轻链及血 κ/λ 比值的差异有统计学意义, 而 λ 型 LCMM 患者血清中有、无 M 蛋白与血、尿中未受累轻链异常率的差异有统计学意义。LCMM 患者的瘤细胞仅能合成一种单克隆型免疫球蛋白轻链, 当 LCMM 患者受累轻链升高的同时, 未受累轻链会受到抑制。本文中, κ 、 λ 型 LCMM 患者出现不同情况, 仅 λ 型 LCMM 中 M 蛋白与血、尿未受累轻链异常率的差异有统计学意义, 推测是因为正常情况 $\kappa:\lambda\approx 2:1$, 在无 λ 轻链异常增生时, 血中 λ 轻链含量较低, 再加上系统误差及检测方法限制而导致 κ 型 LCMM 患者无论血清中有、无 M 蛋白, λ 测定值均较低, 使得有、无 M 蛋白两组间无统计学意义。尿轻链在正常尿中含量很少, 而 LCMM 患者尿中出现异常增多的 BJP, 相对应的尿轻链异常率为 100%。此外, 出现尿轻链异常的还有自身免疫病、肾病、糖尿病等患者, 实验室检测时尿 κ 、 λ 轻链均表现出异常增多, 故本文仅分析了血 κ 、 λ 的受累率, 未纳入尿 κ 、 λ 的受累率。发现 κ 型 LCMM 中无 M 蛋白患者血未

受累轻链异常率为 80%, λ 型 LCMM 中无 M 蛋白患者未受累轻链异常率为 92.31%, 说明血、尿轻链及 κ/λ 比值是影响 LCMM 患者血清中是否出现 M 蛋白的重要因素。在实验室诊断中, 对无 M 蛋白患者, 单纯检测 SPE 和 IFE, 可能会造成漏诊, 轻链检测显得尤为重要^[16-17]。因此, 轻链定量测定为 LCMM 患者的诊断提供重要依据, 特别是对于无 M 蛋白的 LCMM 患者。

LCMM 患者血 M 蛋白水平与血受累轻链含量的相关性显著, 与尿受累轻链含量的相关性不显著。首先, 可能是 LCMM 患者的 M 条带主要成分为轻链, 分子量小, 易自肾脏排出入尿, LCMM 患者大量的轻链排入尿液, 导致血、尿中的轻链含量出现差异。其次, 当 LCMM 患者肾功能受损时, 肾小球滤过膜通透性增加, 肾小管重吸收功能障碍, 除受累轻链外, 尿液中其他免疫球蛋白排入尿液, 检测的总轻链水平有所增加; 同时, 患者饮食、尿量等因素, 使尿轻链检测受影响, 导致尿受累轻链与 M 蛋白的相关性不显著^[18]。亦有报道发现, 当血轻链发生聚合时, 由于聚合体不易从肾脏排出, 此时尿轻链减低, 甚至为阴性, 仅表现为血轻链含量升高^[19-20]。本文采用毛细管电泳来鉴定 M 蛋白, 为半定量试验, 检测灵敏度为浓度 27.00 mg/dl 的单克隆条带; 尿轻链采用免疫比浊法, 为定量试验, 检测灵敏度尿 κ 轻链为 1.85 mg/dl, 尿 λ 轻链为 5.00 mg/dl, 可能由于方法学局限 M 蛋白的检测下限与定量检测存在差异而导致其与尿受累轻链相关性不显著。

综上所述, 血、尿受累轻链及 κ/λ 比值是影响 LCMM 患者血中是否出现 M 条带的重要因素; M 蛋白水平与血受累轻链含量相关性显著。临床上, 血、尿轻链定量检测联合 SPE、IFE, 在 LCMM 患者临床诊断中具有重要意义。

(下转第 793 页)

- [2] Khan MA, DeCroos FC, Storey PP, *et al.* Outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in the management of choroidal neovascularization associated with choroidal osteoma[J]. Retina, 2014, 34(9): 1750-1756
- [3] Furino C, Di Antonio L, Grassi MO, *et al.* Choroidal neovascularization due to choroidal osteoma treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy: an optical coherence tomography angiography study[J]. Eur J Ophthalmol, 2019, 29(3): 323-329
- [4] Agarwal M, Kantha M, Mayor R, *et al.* Bilateral choroidal osteoma with choroidal neovascular membrane treated with bevacizumab in a child[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2014, 21(3): 265-267
- [5] Mansour AM, Arevalo JF, Al Kahtani E, *et al.* Role of intravitreal antivascular endothelial growth factor injections for choroidal neovascularization due to choroidal osteoma[J]. J Ophthalmol, 2014, 2014: 201458
- [6] Narang S, Sindhu M, Sheoran K, *et al.* Choroidal osteoma: the varied response of subretinal fluid to anti-VEGF agents[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(5): e234357
- [7] 杨琼, 魏文斌, 刘月明, 等. 玻璃体内注射雷珠单抗治疗继发于脉络膜血管瘤的脉络膜新生血管的初步疗效观察[J]. 眼科, 2019, 28(1): 66-68
- [8] Seong HJ, Kim YJ, Choi EY, *et al.* Complications, treatments, and visual prognosis of choroidal osteomas[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022, 260(5): 1713-1721
- [9] Alameddine RM, Mansour AM, Kahtani E. Review of choroidal osteomas[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2014, 21(3): 244-250
- [10] Song JH, Bae JH, Rho MI, *et al.* Intravitreal bevacizumab in the management of subretinal fluid associated with choroidal osteoma[J]. Retina, 2010, 30(6): 945-951
- [11] Brader HS, Young LH. Subthreshold diode micropulse laser: a review[J]. Semin Ophthalmol, 2016, 31(1-2): 30-39
- [12] Inagaki K, Shuo T, Katakura K, *et al.* Sublethal photothermal stimulation with a micropulse laser induces heat shock protein expression in ARPE-19 cells[J]. J Ophthalmol, 2015, 2015: 729792
- [13] Beckham JT, Wilmink GJ, Mackanos MA, *et al.* Role of HSP70 in cellular thermotolerance[J]. Lasers Surg Med, 2008, 40(10): 704-715
- [14] Scholz P, Altay L, Fauser S. A review of subthreshold micropulse laser for treatment of macular disorders[J]. Adv Ther, 2017, 34(7): 1528-1555
- [15] Wood EH, Karth PA, Sanislo SR, *et al.* Nondamaging retinal laser therapy for treatment of central serous chorioretinopathy: What is the evidence? [J]. Retina, 2017, 37(6): 1021-1033
- [16] Gawęcki M. Micropulse laser treatment of retinal diseases[J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 242
- [17] Pierro L, Marchese A, Gagliardi M, *et al.* Choroidal excavation in choroidal osteoma complicated by choroidal neovascularization[J]. Eye (Lond), 2017, 31(12): 1740-1743
- [18] Shen C, Yan S, Du M, *et al.* Assessment of choroidal osteoma complicating choroidal neovascularization by optical coherence tomography angiography[J]. Int Ophthalmol, 2018, 38(2): 787-792
- [19] Mihailovic N, Alnawaiseh M, Merté RL, *et al.* Choroidal neovascularisation in a patient with choroidal osteoma visualized by OCT angiography[J]. Ophthalmologie, 2017, 114(9): 843-847
- [20] Carroll WJ, Zhang YS, Jampol LM, *et al.* The role of optical coherence tomography angiography in ranibizumab-treated choroidal neovascularization in choroidal osteoma[J]. Case Rep Ophthalmol, 2020, 11(2): 370-376

(2021-08-30 收稿)

(上接第 780 页)

参 考 文 献

- [1] Wang S, Xu L, Feng J, *et al.* Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis[J]. Front Oncol, 2020, 9: 1513
- [2] Del Giudice ML, Gozzetti A, Antonioli E, *et al.* Real-life experience with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a retrospective and prospective study[J]. Medicina(Kaunas), 2021, 57(9): 900
- [3] 俸桃, 黄梅. 多发性骨髓瘤相关肾损害的危险因素[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(24): 3651-3653
- [4] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(1): 101-119
- [5] 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
- [6] 喻垚, 滕小娟, 罗光丽, 等. 血清轻链在多发性骨髓瘤中的诊断及疗效评价中的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 886-893
- [7] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, *et al.* International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders[J]. Leukemia, 2009, 23(2): 215-224
- [8] Sathick IJ, Drosou ME, Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review[J]. J Nephrol, 2019, 32(2): 189-198
- [9] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2020, 95(5): 548-567
- [10] 傅思莹, 匡忠生, 任明能, 等. 12 例髓外浆细胞瘤临床病理分析[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1192-1197
- [11] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 341-346
- [12] 中国系统性淀粉样变性协作组, 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(44): 3540-3548
- [13] 陈世伦, 武永吉. 多发性骨髓瘤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 133-135
- [14] 翟妮, 王昌敏. 免疫固定电泳在多发性骨髓瘤辅助诊断中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(5): 582-584, 588
- [15] 翟玉华. 轻链型多发性骨髓瘤免疫分型及意义[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(1): 22-23
- [16] 于晓晨, 苏薇, 庄俊玲. 重轻链检测在多发性骨髓瘤疗效评价中的意义[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(4): 281-285
- [17] 颜绵生, 孙艳虹, 廖慧芳, 等. 免疫固定技术在轻链型多发性骨髓瘤分型中的应用[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(1): 93-94
- [18] 梁玉芳, 陈文明, 王清涛. 血清游离轻链检测及其临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(11): 1298-1300
- [19] Chen J, Fang M, Zhao YP, *et al.* Serum N-glycans: a new diagnostic biomarker for light chain multiple myeloma[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127022
- [20] Mollee P, Tate J. Monitoring of light chain myeloma-time for a change[J]. Br J Haematol, 2017, 178(2): 177-178

(2021-08-16 收稿)