

· 论著 ·

β2MG及IL-6与非MM的MGP-KD疾病应用研究*

李 丽* 代建风 朱 泉 侯 进 刘永芳

九江市中医院急诊科(江西九江 332000)

【摘要】目的 探讨血清白细胞介素-6(IL-6)联合血清β2-微球蛋白(β2-Microglobulin, β2-MG)在非多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的单克隆免疫球蛋白病相关肾病(monoclonal gammopathies-associated kidney disease, MGP-KD)诊断和MGP-KD发展中的应用价值。**方法** 以2022年4月至2023年12月经九江市中医院就诊的92例MGP-KD患者为观察组,分为非MM的MGP-KD组(n=60例)和MM组(n=32例),同期选取60例健康体检者为对照组,统计三组基线资料,收集静脉血清样本,记录三组血清IL-6、β2-MG水平并进行比较,应用受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)评估IL-6、β2-MG单一及联合对非MM的MGP-KD的诊断效能和评估向MM发展的可能性,行血清样本肌酐(serum creatinine, Scr)测定计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)评价非MM的MGP-KD患者慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)分期,并行骨髓穿刺观察骨髓形态学变化,按Greipp标准予以骨髓象划分,采用Spearson分析IL-6、β2-MG与CKD分期、骨髓象的相关性。**结果** 经F分析,三组血清IL-6、β2-MG水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),MM组、非MM的MGP-KD组血清IL-6、β2-MG水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);MM组血清IL-6、β2-MG水平高于非MM的MGP-KD组,差异有统计学意义($P<0.05$);经ROC曲线显示: IL-6、β2-MG单一评估非MM的MGP-KD发生及发展为MM均有一定诊断价值,均以血清IL-6联合β2-MG诊断价值最高,诊断MGP-KD发生AUC值为0.921,此时灵敏度、特异度依次为91.67%、85.00%;诊断MM发生AUC值为0.885,此时灵敏度、特异度依次为75.00%、90.00%;经Spearson相关性分析结果显示: IL-6、β2-MG与CKD分期均呈中度正相关(r 值依次为0.504、0.532),IL-6、β2-MG与骨髓象均呈轻度负相关(r 值依次为-0.433、-0.472)。**结论** 非MM的MGP-KD患者IL-6、β2-MG水平呈异常高表达,两者联合预测非MM的MGP-KD发生及其发展诊断价值较高,且IL-6、β2-MG水平与CKD分期及骨髓象具有相关性。

【关键词】 单克隆免疫球蛋白病相关肾病; 多发性骨髓瘤; 白细胞介素-6; β2微球蛋白

【中图分类号】 R551.3

【文献标识码】 A

【基金项目】 江西省卫生健康委员会科技计划(202211963)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.10.049

β 2 A MGP-KD Disease Application Study in MG and IL-6 and Non-MM*

LI Li*, DAI Jian-feng, ZHU Quan, HOU Jin, LIU Yong-fang.

Jiujiang City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China

Abstract: Objective To investigate the value of serum interleukin-6 (IL-6) combined with serum β2-microglobulin (β2-MG) in the diagnosis and development of Monoclonal gammopathies-associated kidney disease (MGP-KD) in non-multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 92 MGP-KD patients treated in our hospital from April 2022 to December 2023 were divided into the non-mm MGP-KD group (n=60 cases) and the MM group (n=32 cases). During the same period, 60 healthy subjects were selected as the control group. Baseline data of the three groups were collected, and venous serum samples were collected. Serum levels of IL-6 and β2-MG were recorded and compared among the three groups. Receiver operating curve (ROC) was used to evaluate the diagnostic efficacy of IL-6 and β2-MG alone and in combination with non-MM MGP-KD and to evaluate the possibility of progression to MM. Serum creatinine (Scr) was measured and glomerular filtration rate (GFR) was calculated to evaluate the stage of chronic kidney disease (CKD) in non-mm MGP-KD patients. Bone marrow morphologic changes were observed by bone marrow aspiration, and bone marrow images were divided according to Greipp criteria. The correlation of IL-6 and β2-MG with CKD stage and bone marrow image was analyzed by Spearson. **Results** By F analysis, the serum IL-6 and β2-MG levels in three groups were significantly different ($P<0.05$), and the serum IL-6 and β2-MG levels in MM group and non-mm MGP-KD group were higher than those in control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of IL-6 and β2-MG in MM group were higher than those in MGP-KD group without MM, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ROC curve showed that both IL-6 and β2-MG had certain diagnostic value in evaluating the occurrence and progression of non-mm MGP-KD, and serum IL-6 combined with β2-MG had the highest diagnostic value. The AUC value for diagnosing MGP-KD was 0.921, and the sensitivity and specificity were 91.67% and 85.00%. The AUC value of diagnosed MM was 0.885, and the sensitivity and specificity were 75.00% and 90.00%. Spearson correlation analysis showed that IL-6, β2-MG were moderately positive correlated with CKD stage (r values were 0.504, 0.532), and IL-6, β2-MG were mildly negative correlated with bone marrow image (r values were -0.433, -0.472). **Conclusion** The levels of IL-6 and β2-MG are abnormally high in MGP-KD patients without MM, and the combination of the two has high diagnostic value in predicting the occurrence and development of MGP-KD without MM, and the levels of IL-6 and β2-MG are correlated with CKD stage and bone marrow image.

Keywords: Monoclonal Immunoglobulin Disease Associated Nephropathy; Multiple Myeloma; Interleukin-6; Beta-2 Microglobulin

单克隆免疫球蛋白病相关肾病(monoclonalgammopathies-associated kidney disease, MGP-KD)是一组以血清或尿液标本发现单克隆免疫球蛋白(M蛋白)及其核心特征表现为肾脏功能损害的疾病,为肾小球肾炎第5大致病型^[1]。MGP-KD分为2种类型,一种是由多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)等恶性肿瘤导致的损害,另一种则是单纯因单克隆免疫球蛋白诱发的损害,称为非MM的MGP-KD。后者作为临床有诊治意义疾病,且临床表现具有高度异质性,较易被误诊及漏诊并且其最终的发展为MM。

此外,非MM的MGP-KD以老年人群为主要受众,在现如今人口老龄化大背景下,加强非MM的MGP-KD的早期诊断并给予及时治疗并阻断延迟其向MM发展十分关键^[2-3]。既往非MM的MGP-KD诊断金标准为骨髓穿刺,但弊端亦十分明显,比如有创性检查可增加患者痛苦及心理压力,且操作相对复杂,禁忌事项较多,临床应用有所限制。至于目前常用的血清及尿液蛋白电泳、血清及尿液免疫固定电泳及血清游离轻链检验均存在一定局限^[4]。故发掘非MM的MGP-KD发生特异性标志物具有重要意义。β2-微球蛋

【第一作者】 李 丽,女,主治医师,主要研究方向:中西医结合内科。E-mail: yinmeng58884410@163.com

【通讯作者】 李 丽

白(β 2-Microglobulin, β 2-MG)是淋巴细胞增殖性疾病典型标志物^[5], 近些年相关研究发现 β 2-MG在MM患者中呈异常高表达, 且可缩短患者生存期影响预后^[6]。提示 β 2-MG在一定程度上可能有助于非MM的MGP-KD的诊断。此外, 非MM的MGP-KD患者因肾脏功能损伤, 可能导致机体出现一系列炎症反应, 而白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)为炎症因子特异性标志, 将其用于预测非MM的MGP-KD发生具有可行性。兹本研究旨在探讨IL-6及 β 2-MG单一及联合在非MM的MGP-KD的诊断价值, 以及其向MM发展的节点的诊断价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料 以2022年4月至2023年12月经九江市中医院就诊的92例MGP-KD患者为观察组, 分为非MM的MGP-KD组(n=60例)和MM组(n=32例), 同期选取60例健康体检者为对照组。

纳入标准: 符合《有临床意义的单克隆免疫球蛋白血症的诊断及鉴别诊断中国专家共识(2022年版)》^[7]中非MM的MGP-KD诊断标准, 即血清中存在M蛋白, 且M蛋白直接或间接造成了肾损害以及满足《中国多发性骨髓瘤诊治指南》中MM诊断标准^[8], 即骨髓浆细胞增多(>30%)、组织活检证实有浆细胞瘤, 且血清免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)>30g/L 或免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)>20g/L, 尿本周蛋白>1g/24h; 患者及家属对研究知情同意; 排除标准: 伴有原发性心脏病、高血压等合并症; 妊娠期女性; 急性肾损伤或慢性基础上急性加重患者; 临床资料缺失。其中, 两组一般资料经统计学处理, 具有可比性(P>0.05), 见表1所示。研究通过九江市中医院伦理委员会审查。

1.2 方法

1.2.1 两组血清IL-6、 β 2-MG水平测定 全体患者于入组次日清晨空腹状态下收集5mL静脉血, 经离心处理后(转速: 3000r/min, 时间: 5min)分离上清液, 分别应用日立全自动7600-2型生化分析仪测定血清肌酐(serum creatinine, Scr)水平、西门子BNII型特定蛋白仪测定 β 2-MG水平、罗氏e411型电化学发光仪测定IL-6水平。

1.2.2 观察组慢性肾脏病(CKD)分期标准 采用日立全自动7600-2型生化分析仪测定Scr水平, 计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR), 依据Mogensen分期标准^[9], 分为I期(GRF $\geq$ 90mL/min/1.73m²)、II期(GRF处于60~90mL/min/1.73m²)、III期(GRF处于30~60mL/min/1.73m²)、IV期(GRF处于15~30mL/min/1.73m²)、V期(GRF<15mL/min/1.73m²)。

1.2.3 观察组骨髓象标准 观察组行骨髓穿刺术, 取0.2mL骨髓液推片为骨髓细胞形态学检查标本, 待标本自然干燥后, 依次滴加刘氏A液(0.5~0.8mL)、刘氏B液(1.0~1.6mL), 中间间隔30s, 将两液体混匀后染色90~120s, 流水冲洗自然晾干后镜检。按Greipp标准予以骨髓象划分^[10], 分为原始浆细胞型、幼稚浆细胞型及成熟浆细胞型。

1.3 统计学处理 应用SPSS 26.0软件作统计处理, 计量资料以“($\bar{x} \pm s$)”表示, 多组间比较行F分析, 组间两两比较行t检验, 计数资料以“%”表示, 行 χ^2 检验, 等级资料行秩和检验, 应用受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)评

估IL-6、 β 2-MG单一及联合对非MM的MGP-KD的诊断效能, 采用Spearson分析IL-6、 β 2-MG与慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)分期、骨髓象的相关性, P<0.05表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清IL-6、 β 2-MG水平比较 经F分析, 三组血清IL-6、 β 2-MG水平比较, 差异有统计学意义(P<0.05), MM组、非MM的MGP-KD组血清IL-6、 β 2-MG水平均高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); MM组血清IL-6、 β 2-MG水平高于非MM的MGP-KD组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表2所示。

2.2 血清IL-6、 β 2-MG单一及联合对非MM的MGP-KD诊断及发展的效能 经ROC曲线显示: IL-6、 β 2-MG单一评估非MM的MGP-KD发生及发展为MM均有一定诊断价值, 均以血清IL-6联合 β 2-MG诊断价值最高, 诊断MGP-KD发生AUC值为0.921, 此时灵敏度、特异度依次为91.67%、85.00%; 诊断MM发生AUC值为0.885, 此时灵敏度、特异度依次为75.00%、90.00%, 具体见表3、表4、图1、图2。

2.3 Spearson分析IL-6、 β 2-MG与CKD分期、骨髓象的相关性 60例非MM的MGP-KD患者中CKD分期I期2例、II期6例、III期12例、IV期22例、V期18例。骨髓象原始浆细胞型、幼稚浆细胞型及成熟浆细胞型依次为38例、14例及8例。32例MM患者中CKD分期为III期3例、IV期18例、V期11例。骨髓象原始浆细胞型、幼稚浆细胞型依次为20例、12例。经Spearson相关性分析结果显示: IL-6、 β 2-MG与CKD分期均呈中度正相关(r值依次为0.504、0.532), IL-6、 β 2-MG与骨髓象均呈轻度负相关(r值依次为-0.433、-0.472), 见表5所示。

表2 三组血清IL-6、 β 2-MG水平比较

组别	IL-6(pg/mL)	β 2-MG
对照组(n=60例)	16.83 $\pm$ 5.45	1.80 $\pm$ 0.79
观察组		
非MM的MGP-KD组(n=60例)	35.04 $\pm$ 9.89*	8.04 $\pm$ 2.76*
MM组(n=32例)	47.68 $\pm$ 13.08*#	13.45 $\pm$ 4.18*#
F	127.159	217.889
P	0.000	0.000

注: 与对照组比较, *: P<0.05; 与非MM的MGP-KD组比较, #: P<0.05。

表3 IL-6、 β 2-MG单一及联合对非MM的MGP-KD的诊断效能

指标	ROC曲线			最佳截断值	敏感度(%)	特异度(%)
	AUC	95%CI	P			
IL-6	0.824	0.747~0.901	0.000	26.45	81.67(49/60)	70.00(42/60)
β 2-MG	0.856	0.781~0.932	0.000	5.50	80.00(48/60)	80.00(48/60)
联合	0.921	0.861~0.980	0.000	/	91.67(55/60)	85.00(51/60)

表4 IL-6、 β 2-MG单一及联合对非MM的MGP-KD发展为MM的诊断效能

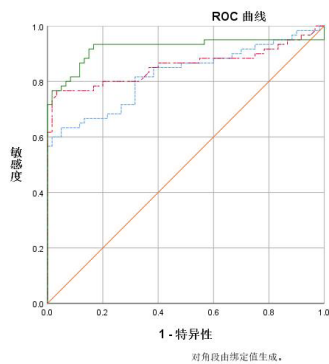
指标	ROC曲线			最佳截断值	敏感度(%)	特异度(%)
	AUC	95%CI	P			
IL-6	0.731	0.630~0.832	0.000	35.56	84.40(27/32)	61.67(37/60)
β 2-MG	0.762	0.664~0.860	0.000	9.56	71.88(23/32)	73.33(44/60)
联合	0.885	0.810~0.960	0.000	/	75.00(24/32)	90.00(54/60)

表5 Spearson分析IL-6、 β 2-MG与CKD分期、骨髓象的相关性

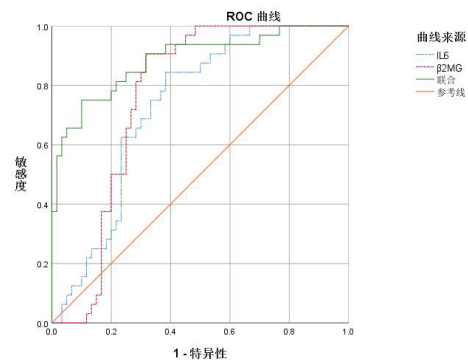
组别	CKD分期		骨髓象	
	r	P	r	P
IL-6	0.504	0.000	-0.433	0.000
β 2-MG	0.532	0.000	-0.472	0.000

表1 两组一般资料比较

组别	性别		年龄
	男	女	
对照组(n=60例)	38	22	63.20 $\pm$ 9.25
非MM的MGP-KD组(n=60例)	35	25	62.81 $\pm$ 8.94
MM组(n=32例)	19	13	63.35 $\pm$ 9.17
F/U	0.473	0.046	
P	0.636	0.955	



1



2

图1 血清IL-6、β2-MG单一及联合对非MM的MGP-KD的诊断效能。图2 血清IL-6、β2-MG单一及联合对非MM的MGP-KD发展为MM的诊断效能。

3 讨论

单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathies, MGP)导致肾损害机制复杂,截止目前尚未完全揭示,目前已知机制主要有以下2种^[11],一是直接机制,即M蛋白于肾组织沉积诱发的损伤,由于M蛋白自身具有毒性,可刺激细胞因子、趋化因子等炎性介质释放,或以较大分子M蛋白无法通过肾小球滤过屏障形成滞留、淤塞致使肾损伤;二是间接机制,即M蛋白未于肾组织沉积导致的损伤,M蛋白可作为补体H因子的自身抗体或C3肾炎因子诱使C3转换酶半衰期延长,进而导致旁路途径过度激活导致肾损伤。由此,及早识别非MM的MGP-KD发生并明确患者所处肾损伤阶段以及是否进展至MM,将有助于为治疗方案制定提供可靠指导,进而使患者预后获益。

IL-6作为迄今为止发现的功能最为广泛的细胞因子,进而参与机体多项生物学作用,诸如免疫调节、炎症反应等。已有可靠证据表明CKD患者中普遍存在全身性慢性炎症,其中IL-6、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)还与CKD患者的心血管事件及全因死亡率密切相关^[12-14]。另有研究发现IL-6还是恶性浆细胞生长及存活的核心,在MM、原发性淀粉样变性疾病发生中发挥有关键作用^[15]。由本文结果显示:与对照组比较,MM组、非MM的MGP-KD组血清IL-6水平更高,且经ROC分析结果显示:IL-6在诊断非MM的MGP-KD发生及发展为MM具有一定价值,AUC值依次为0.824、0.731。且与CKD分期乃至骨髓象均有一定相关性。而CKD分期越高,肾损伤越严重,至于骨髓象为原始浆细胞型、幼稚浆细胞型通常伴有严重肾损伤。提示IL-6在MGP-KD及MM疾病中呈高表达,且一定程度上可反映肾损伤严重程度。究其原因在于IL-6相关通路参与了非MM的MGP-KD发生、进展过程。相关学者通过免疫治疗策略(IL-6为靶标)治疗MM获有较佳效果这一程度佐证本研究准确性^[16-18]。β2-MG是由血小板、淋巴细胞等形成的一种小分子球蛋白,分子量11800,含有99个氨基酸。它是细胞表面人白细胞抗原的β链(轻链)部分,内含一对二硫键,与免疫球蛋白稳定区结构类似。临床中常监测β2-MG水平用以评估患者肾功能^[19]。由本文结果显示:相较于对照组,MM组、非MM的MGP-KD组血清β2-MG水平更高。且经ROC分析结果显示:β2-MG在诊断非MM的MGP-KD发生及发展为MM具有一定价值,AUC值分别为0.856、0.762。且与CKD分期乃至骨髓象均有一定相关性。证实β2-MG在评估非MM的MGP-KD发生及肾功能上存在一定价值。而β2-MG在非MM的MGP-KD以及MM中表达上调原因在于β2-MG分子量小,可从肾小球中滤过,但肾小球重吸收能力无法将β2-MG全部吸收,由此导致β2-MG水平异常升高。这与Lu等^[20]研究证实β2-MG与MM患者临床分期呈正相关结论相似。虽然β2-MG、IL-6单一预测非MM的MGP-KD发生及发展为MM均有一定价值,但受患者异质性因素,行β2-MG、IL-6联合预测有望降低干扰。由本文结果显示:评估非MM的MGP-KD发生及发展为MM均以血清IL-6联合GFAP诊断价值最高,AUC值依次为0.921、0.885,可知IL-6联合β2-MG有助于非MM的MGP-KD早期检出,

且可及时预判非MM的MGP-KD发展至MM界限内。

综上所述,非MM的MGP-KD患者IL-6、β2-MG水平呈异常高表达,两者联合预测非MM的MGP-KD发生及其向MM发展诊断价值较高,且IL-6、β2-MG水平与CKD分期及骨髓象具有相关性。

参考文献

- [1] Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN[J]. J Am Soc Nephrol. 2016, 27(5):1278-87.
- [2] 程震. 提高单克隆免疫球蛋白相关肾脏损害诊治水平[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(10): 728-730.
- [3] Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(2):193-199.
- [4] Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) [J]. Clin Chem Lab Med. 2016, 54(6): 929-37.
- [5] Mao L, Wang X, Wang CY, et al. Evaluation of different staging systems and prognostic analysis of 110 primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99(24): 1853-1858.
- [6] Qin X, Xu Y, An G, et al. The impact of renal function on prognostic value of β-microglobulin of ISS stage system in multiple myeloma patients—Clinical data analysis of 666 patients in a single center [J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2015 May; 36(5): 393-397.
- [7] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国少见浆细胞病协作组. 有临床意义的单克隆免疫球蛋白血症的诊断及鉴别诊断中国专家共识(2022年版) [J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(8): 631-635.
- [8] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订) [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 480-487.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版) [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(4): 388-410.
- [10] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3412-3420.
- [11] 湛贻璞. 亟需提高对单克隆丙种球蛋白病肾损害的诊治水平[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(6): 493-495.
- [12] Mishra AK, Dingli D. Metformin inhibits IL-6 signaling by decreasing IL-6R expression on multiple myeloma cells. Leukemia [J]. 2019, 33(11): 2695-2709.
- [13] 安仲武, 薄维波, 李欣, 等. 血清vaspin, sVCAM-1, MCP-1, IL-6, hs-CRP水平与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度的相关性以及对血管风险事件的预测价值[J]. 中国医学创新, 2023, 21(35): 145-150.
- [14] 王伟, 王卫胜, 李勇, 等. 白介素6, 白介素10, C-反应蛋白及肿瘤坏死因子的表达水平与脑血管病患者病程进展的相关性[J]. 中国当代医药, 2023, 30(28): 74-78.
- [15] 盛德菁, 吴冠宇, 谷和先, 等. 骨髓细胞形态学、血清胱抑素C、β2微球蛋白水平在多发性骨髓瘤诊断中的应用 [J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(7): 823-826.
- [16] Vozzella F, Fazio F, Lapietra G, et al. Monoclonal antibodies in multiple myeloma [J]. Panminerva Med, 2021, 63(1): 21-27.
- [17] 张小亮, 曲慧, 江涛, 等. miR-29b通过靶向STAT3调控免疫因子IL-6/10参与多发性骨髓瘤细胞增殖和侵袭的机制研究 [J]. 免疫学杂志, 2022, 38(3): 214-220.
- [18] 张丽红, 王宣, 尹婉宜, 等. 多发性骨髓瘤患者骨髓单个核细胞Treg, Th17和血清IL-6, IL-10与临床分期以及治疗效果的关系分析 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(14): 2713-2717.
- [19] 崔坤友, 孙秀雯, 李珍宇, 等. Cys C与β2-MG、BUN、Scr联合检测肾功能损伤的临床价值 [J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(19): 100-101.
- [20] Lu W, Xu S, Tan S, et al. Comprehensive analysis and establishment of a prognostic model based on non-genetic predictors in multiple myeloma [J]. Cancer Biomark, 2023, 38(1): 49-59.

(收稿日期: 2024-04-25)

(校对编辑: 姚丽娜)