

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.17.018

文章编号: 1005-8982(2017)17-0084-04

果糖胺联合白蛋白 / 球蛋白比值在 IgA 型 多发性骨髓瘤诊断中的价值*

张靖宇, 范洪, 陈立新, 王丽芳, 张静

(河北省沧州中西医结合医院 实验诊断科, 河北 沧州 061001)

摘要:目的 探讨果糖胺(FMN)联合白蛋白(ALB)/球蛋白(GLB)(A/G)比值在免疫球蛋白 A(IgA)型多发性骨髓瘤(MM)诊断中的价值。**方法** 选取 IgA 型 MM 患者(IgA 型组)64 例、免疫球蛋白 G(IgG)型 MM 患者(IgG 型组)70 例、免疫球蛋白 M(IgM)型 MM 患者(IgM 型组)7 例、自身免疫病患者(AID 组)60 例和健康体检者(对照组)50 例。采用硝基四氮唑蓝比色法测定 FMN, 双缩脲法测定总蛋白(TP), 溴甲酚绿法测定 ALB, 并计算 A/G 比值。所有纳入患者排除糖尿病。分析 FMN 与各检验指标的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标对 IgA 型 MM 的诊断价值。**结果** IgA 型组 FMN 与其他组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 直线相关分析表明, 血清 FMN 与 IgA 型组的 TP、GLB 呈正相关($r = 0.831$ 和 0.869 , 均 $P = 0.000$), 与 ALB、A/G 呈负相关($r = -0.733$ 和 -0.716 , 均 $P = 0.000$); FMN、A/G 单独及联合检测诊断 IgA 型 MM 的 ROC 曲线下面积分别为 0.976、0.207 和 0.980。单独检测时 FMN 诊断的敏感性(98.4%)和特异性(74.9%)高于 A/G(95.3%和 44.4%), 联合检测时可以提高诊断的特异性(90.9%), 而敏感性(95.3%)未降低。**结论** FMN 可以作为诊断 IgA 型 MM 的参考指标之一。FMN 联合 A/G 检测能提高诊断的特异性, 同时仍具有较高敏感性, 适合做 IgA 型 MM 的筛查。

关键词: 果糖胺; 白蛋白 / 球蛋白比值; 免疫球蛋白 A; 多发性骨髓瘤

中图分类号: R733.3

文献标识码: A

Value of fructosamine and albumin/globulin ratio in diagnosis of IgA type multiple myeloma*

Jing-yu Zhang, Hong Fan, Li-xin Chen, Li-fang Wang, Jing Zhang

(Department of Laboratory Diagnosis, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hebei Province, Cangzhou, Hebei 061001, China)

Abstract: Objective To explore the value of fructosamine (FMN) and albumin (ALB) / globulin (GLB) (A/G) ratio in the diagnosis of immunoglobulin A (IgA) type multiple myeloma (MM). **Methods** Sixty-four patients with IgA type MM (IgA type group), 70 patients with immunoglobulin G type MM (IgG type group), 7 patients with immunoglobulin M type MM (IgM type group), 60 patients with autoimmune disease (AID group) and 50 people with healthy examination (control group) were selected. FMN was analyzed by nitro-blue-tetrazolium colorimetric method. Total protein (TP) was analyzed by biuret method. ALB was analyzed by bromocresol green method and then A/G was calculated. All selected cases were excluded from diabetes. The correlations between FMN value and laboratory indexes were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of the indexes in the diagnosis of IgA type MM. **Results** FMN level of the IgA type group was obviously higher than those of other groups ($P < 0.05$). The results of linear correlation analysis indicated that serum FMN was positively correlated with TP and GLB in the IgA type group ($r = 0.831$ and 0.869 , $P = 0.000$), and negatively correlated with ALB and A/G ($r = -0.733$ and -0.716 , $P = 0.000$).

收稿日期: 2016-10-17

* 基金项目: 河北省卫计委重点科技研究计划 (No: 20150540)

[通信作者] 范洪, E-mail: 40241994@163.com; Tel: 0317-2078769

Areas under the ROC curves of FMN, A/G single detection and joint detection for the diagnosis of IgA type MM were 0.976, 0.207 and 0.980, respectively. The sensitivity and specificity (98.4% and 74.9%) of FMN single detection were higher than those of A/G single detection (95.3% and 44.4%). Using FMN and A/G joint detection, the specificity (90.9%) increased in the clinical diagnosis of IgA type MM without decreasing the sensitivity (95.3%). **Conclusions** FMN can be one of the reference indexes for diagnosis of IgA type MM. Joint detection of FMN and A/G can improve specificity while still has high sensitivity. They are appropriate for screening of IgA type MM.

Keywords: fructosamine; A/G ratio; immunoglobulin A; multiple myeloma

免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA) 型多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是骨髓瘤中第 2 常见的临床分型, 约占全部 MM 的 21%^[1]。除具有 MM 的一般表现外, IgA 型 MM 还具有骨髓瘤细胞呈火焰状, 高黏滞血症、高钙血症及高胆固醇血症等特点, 临床确诊的患者往往都具备骨痛、贫血、肾损害等表现, 这些大都提示病情已发展到 III 期, 已经合并脏器损伤, 生活质量极差, 预后不良。如何在疾病早期甚至无症状阶段就发现该病, 成为临床治疗的重点也是难点。本研究通过检测果糖胺 (Fructosamine, FMN)、白蛋白 (Albumin, ALB)/ 球蛋白 (Globulin, GLB) 比值 (以下简称 A/G) 探讨联合检测在 IgA 型 MM 诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月 1 日 -2016 年 10 月 31 日河北省沧州市三家医院 (河北省沧州中西医结合医院、沧州市中心医院、沧州市人民医院) 收治 IgA 型 MM 患者 (IgA 型组) 64 例, 免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 型 MM 患者 (IgG 型组) 70 例, 免疫球蛋白 M (Immunoglobulin M, IgM) 型 MM 患者 (IgM 型组) 7 例, 均为初次确诊。MM 诊断标准符合 2015 年修订的《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[2]。IgA 型组男性 41 例, 女性 23 例; 年龄 42 ~ 79 岁, 中位年龄 64 岁。IgG 型组男性 41 例, 女性 29 例; 年龄 41 ~ 77 岁, 中位年龄 63 岁。IgM 型组男性 5 例, 女性 2 例; 年龄 46 ~ 75 岁, 中位年龄 62 岁。同时选取同期住院的确诊为自身免疫病 (autoimmune disease, AID) 患者 (AID 组) 60 例。其中, 男性 42 例, 女性 18 例; 年龄 42 ~ 77 岁, 中位年龄 61 岁。另取健康体检者 (对照组) 50 例, 男性 36 例, 女性 14 例; 年龄 43 ~ 78 岁, 中位年龄 60 岁。各组年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 排除标准

①纳入患者排除糖尿病; ②检测样本排除溶血、

黄疸、脂血。

1.3 判断标准

FMN 取参考范围上线 2.4 mmol/L 为临界值, 检测值超过临界值为阳性。A/G 以 1 为临界值, 小于临界值为阳性; 联合检测时, 2 项指标均为阳性即总体判断为阳性, 有 1 项指标为阴性总体判断为阴性。

1.4 标本采集

空腹采集静脉血 2 ~ 3 ml 于促凝试管中, 静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液置入 -80℃ 冰箱冷冻保存待测。

1.5 试剂与仪器

FMN 检测采用硝基四氮唑蓝比色法, 参考范围 1.4 ~ 2.4 mmol/L; 总蛋白 (total protein, TP) 检测采用双缩脲法; ALB 检测采用溴甲酚绿法。试剂盒均由北京森美希克玛生物科技有限公司提供, 检测系统为日立 7600-120 全自动生化分析仪。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计数资料以率或百分比表示, 用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 t 检验; 多组间比较用方差分析, 若方差齐性则组间两两比较用 LSD- t 法, 若方差不齐性则用 Bonferroni 法。两数值变量间相关分析使用 Pearson 直线相关分析; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线进行诊断价值分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 FMN、TP、ALB、GLB、A/G 水平比较

IgA 型组、IgG 型组、IgM 型组、AID 组及对照组的 FMN 为 (4.2 ± 0.6)、(1.7 ± 0.5)、(1.9 ± 0.4)、(1.8 ± 0.6) 和 (2.0 ± 0.3) mmol/L, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 146.91, P = 0.000$)。IgA 型组、IgG 型组、IgM 型组、AID 组及对照组的 TP 为 (101.0 ± 18.3)、(102.1 ± 15.3)、(90.8 ± 14.1)、(90.5 ± 8.6) 和 (75.3 ± 4.2) g/L, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 54.940, P = 0.000$)。IgA 型组、IgG 型组、IgM 型组、AID 组的

ALB、GLB、A/G 水平与对照组比较,经方差分析,差异有统计学意义($F=36.130$ 、 87.520 和 62.140 ,均 $P=0.000$)。见表 1。

2.2 FMN 与各血清学指标的相关性分析

IgA 型组各项指标 Pearson 相关性分析显示,血

清 FMN 水平与 TP、GLB 呈正相关 ($P<0.05$),与 ALB、A/G 呈负相关($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 FMN、A/G 单独及联合检测对 IgA 型 MM 的诊断效能

ROC 曲线显示,FMN、A/G 单独及联合检测的曲

表 1 各组血清 FMN、TP、ALB、GLB 及 A/G 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FMN/(mmol/L)	TP/(g/L)	ALB/(g/L)	GIB/(g/L)	A/G
IgA 型组 ($n=64$)	$4.2 \pm 0.6^{1)2)3)4)}$	$101. \pm 18.3^{1)}$	$30.9 \pm 5.7^{1)}$	$62.1 \pm 14.6^{1)}$	$0.61 \pm 0.35^{1)}$
IgG 型组 ($n=70$)	1.7 ± 0.5	$102.1 \pm 15.3^{1)}$	$31.2 \pm 6.5^{1)}$	$65.1 \pm 12.3^{1)}$	$0.58 \pm 0.42^{1)}$
IgM 型组 ($n=7$)	1.9 ± 0.4	$90.8 \pm 14.1^{1)}$	$32.6 \pm 5.4^{1)}$	$52.1 \pm 9.4^{1)}$	$0.62 \pm 0.39^{1)}$
AID 组 ($n=60$)	1.8 ± 0.6	$90.5 \pm 8.6^{1)}$	$34.1 \pm 7.1^{1)}$	$49.1 \pm 7.3^{1)}$	$0.70 \pm 0.25^{1)}$
对照组 ($n=50$)	2.0 ± 0.3	75.3 ± 4.2	43.6 ± 5.1	32.1 ± 3.9	1.58 ± 0.29
F 值	146.91	54.940	36.130	87.520	62.140
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:1)与对照组比较, $P<0.05$;2)与 AID 组比较, $P<0.05$;3)与 IgM 型组比较, $P<0.05$;4)与 IgG 型组比较, $P<0.05$

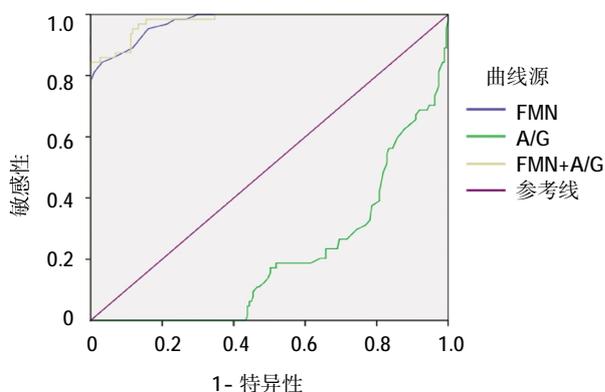
表 2 FMN 与各血清学指标的相关性分析

血清学指标	r 值	P 值	95%CI	
			下限	上限
TP	0.831	0.000	0.791	0.884
ALB	-0.733	0.000	-0.827	-0.692
GLB	0.869	0.000	0.821	0.913
A/G	-0.716	0.000	-0.804	-0.674

线下面积分别为 0.976 (95%CI:0.960,0.992)、0.207 (95%CI:0.149,0.265)和 0.980(95%CI:0.964,0.995)。单项检测时 FMN、A/G 诊断 IgA 型 MM 的敏感性为 98.4%和 95.3%,特异性为 74.9%和 44.4%,联合检测时特异性(90.9%)增高,而敏感性(95.3%)未下降。见表 3 和附图。

表 3 血清 FMN、A/G 单独及联合检测对 IgA 型 MM 的诊断效能 %

检测项目	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确性
FMN	98.4(63/64)	74.9(140/187)	57.3(63/110)	99.3(140/141)	80.9(203/251)
A/G	95.3(61/64)	44.4(83/187)	37.0(61/165)	96.5(83/86)	57.4(144/251)
FMN+A/G	95.3(61/64)	90.9(170/187)	78.2(61/78)	98.3(170/173)	92.0(231/251)



附图 FMN、A/G 单独及联合检测诊断 IgA 型 MM 的 ROC 曲线

3 讨论

MM 是浆细胞病中最常见的一种进行性的恶性

肿瘤,其特征为骨髓中浆细胞无节制地增殖,并产生大量的单克隆免疫球蛋白,早期症状不明显甚至无自觉症状,即使出现临床症状,临床表现也是多种多样,极易造成误诊。如能早期发现往往能得到及时有效地控制和个体化的医学指导,生活质量会得到很大提高。MM 患者以老年人为主,发病率占肿瘤患者的 1%^[9],随着我国人口老龄化的加快,同时由于人口基数大,MM 的患病人数逐年上升,虽然血清蛋白电泳、免疫固定电泳等检测手段可以发现早期 MM,但该方法检测成本高、操作复杂,只有高度怀疑为 MM 的患者才会做该检查项目,不适合在健康人群进行普查,因此寻找即经济又特异的方法一直是医务工作者追求的目标。

FMN 又称糖化血清蛋白,主要采用硝基四氮唑

蓝比色法,其检测原理是血清葡萄糖与 ALB 分子末端的氨基发生非酶促反应,形成高分子的酮胺结构——FMN,在碱性条件下还原硝基四氮唑蓝,颜色的深浅和 FMN 水平呈正比。FMN 作为评估糖尿病患者过去 2、3 周平均血糖水平的指标,由于不受随机血糖影响且检测方便、快捷、经济、患者负担小等优点,越来越受临床医生的欢迎,但其也受诸多因素的影响,如黄疸、溶血、脂血均可影响检测^[4-6]。其结果受 ALB 水平的影响,低 ALB 血症 FMN 水平降低^[7]。但有报道称,可以通过 FMN/ALB 来消除 ALB 带来干扰^[8]。因此用 FMN 评估血糖水平时需考虑以上因素的影响。

A/G 比值一般以 1 为界限,<1 时说明体内 GLB 比 ALB 水平高,出现倒置情况,常用来评估肝脏损伤程度,但 MM、AID、慢性肾病、慢性感染等也会出现蛋白倒置。MM 患者由于浆细胞无节制地分泌大量单克隆免疫球蛋白,临床确诊时往往出现蛋白倒置情况,因此通过 A/G 比值进行 MM 筛查也是发现 MM 的一种途径,但由于特异性太差,如对每个出现蛋白倒置的患者均做 MM 相关检查,势必会增加患者经济负担,造成社会资源的浪费。

本研究结果显示,IgA 型组 FMN 水平高于 IgG 型组、IgM 型组、AID 组及对照组,与国外报道相一致^[9]。对其中的原因 FUJITA 等^[10]通过凝胶电泳及抗血清实验发现,在 IgA 浓度 >10 g/L 的 IgA 型 MM 患者中存在免疫球蛋白 A-白蛋白(Immunoglobulin A-albumin, IgA-ALB)复合物,并证明只有高浓度 IgA 可以形成 IgA-ALB 复合物,而低浓度 IgA 不能形成 IgA-ALB 复合物,而只有 IgA-ALB 复合物才可以被糖基化形成酮胺结构,从而影响 FMN 水平,而单独的 IgA 不会被糖基化不能形成酮胺结构,所以不会影响 FMN 水平。本研究经过分析发现,FMN 与 TP、ALB、GLB、A/G 相关。其原因均与 MM 患者分泌大量单克隆的 IgA 有关,在排除糖尿病及影响因素的情况下,检测 FMN 可作为 IgA 型 MM 诊断的可靠参考指标。

国外研究对于 FMN 在 IgA 型 MM 中异常增高

的现象及原因报道较多,但未见 FMN 单独及联合检测在 IgA 型 MM 诊断中的应用价值报道。本研究就 FMN 单独及联合 A/G 对 IgA 型 MM 诊断价值进行统计分析,结果显示,FMN 和 A/G 联合检测曲线下面积最大,说明联合检测诊断价值最大。FMN 单独诊断时的敏感性为 98.4%,特异性为 74.9%,虽然具有较高的敏感性,但特异性较差,联合 A/G 可提高特异性至 90.9%,同时敏感性(95.3%)未下降,说明联合检测可较好地地区分 IgA 型和非 IgA 型 MM 患者。由此可见,FMN 升高同时 A/G 减低对 IgA 型 MM 诊断有一定的参考价值,联合检测适合 IgA 型 MM 的筛查。

综上所述,FMN 与 TP、ALB、GLB、A/G 有不同程度的相关性,同时由于 FMN 检测的方便、快捷、费用低廉,联合 A/G 适合做 IgA 型 MM 的筛查。

参 考 文 献:

- [1] KATZMANN J A, WILLRICH M A, KOHLHAGEN M C, et al. Monitoring IgA multiple myeloma: immunoglobulin heavy/light chain assays[J]. Clin Chem, 2015, 61(2): 360-367.
- [2] 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(2015年修订)[J].中华内科杂志,2015,54(12):1066-1070.
- [3] 邹彬,石庆之.多发性骨髓瘤异常 miRNAs 表达的研究进展[J].肿瘤防治研究,2014,41(10):1139-1143.
- [4] 朱筠,许慧,熊祝嘉,等.四氮唑蓝法检测果糖胺的分析性能评价[J].现代医学,2014,42(5):522-525.
- [5] 吕娟,陈莉娜,杨雪飞,等.高脂血清对糖化血清蛋白测定的影响及处理方法[J].西北医药杂志,2012,27(3):226-229.
- [6] 彭秀娟,马永能,杨星悦,等.硝基四氮唑蓝法测定糖化血清蛋白的影响因素分析及对策[J].重庆医学,2015,44(16):2231-2233.
- [7] 程涌江,林柳青.血清清蛋白水平对果糖胺浓度的影响[J].检验医学与临床,2012,9(21):2719-2721.
- [8] 张丽红,黄婷婷.果糖胺/血清蛋白比值对糖尿病的诊断价值[J].中国糖尿病杂志,2015,23(10):912-914.
- [9] ZEUGSWETTER F, KLEITER M, WOLFESBERGER B, et al. Elevated fructosamine concentrations caused by IgA paraproteinemia in two dogs[J]. J Vet Sci, 2010, 11(4): 359-361.
- [10] FUJITA K, CURTISS L K, SAKURABAYASHI I, et al. Identification and properties of glycosylated monoclonal IgA that affect the fructosamine assay[J]. Clin Chem, 2003, 49(5): 805-808.

(童颖丹 编辑)