多发性骨髓瘤患者血清乳酸脱氢酶、β2微球蛋白水平与疾病进展的关联研究

王少泽　邱　月
石嘴山市第一人民医院　宁夏　石嘴山　753200

摘　要：目的：研究分析多发性骨髓瘤（MM）患者血清乳酸脱氢酶（LDH）、β2微球蛋白（β2-MG）水平与其疾病发展以及预后之间的关系。**方法：**选择在我院接受诊治的86名MM患者作为观察对象，同时选择同时间段内的60例健康体检者作为对照组。测定两组受试者的血清LDH、β2-MG水平并进行比较，观察其与MM疾病的严重程度、治疗效果以及患者的预后情况的关系。**结果：**观察组中患者的血清LDH、β2-MG水平明显高于对照组（$P<0.05$）；而Ⅲ期患者的血清LDH、β2-MG水平也明显高于Ⅰ、Ⅱ期（$P<0.05$）；经过治疗有效的患者其治疗后的血清LDH、β2-MG水平降低（$P<0.05$）；而LDH或β2-MG高水平表达者的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）均小于水平低者（$P<0.05$）。**结论：**血清LDH、β2-MG水平与MM的发展有密切的相关性，可成为判断病情和预测预后的一个较好的生物标志物。

关键词：多发性骨髓瘤；乳酸脱氢酶；β2微球蛋白；疾病进展；预后

引言

多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）是以骨髓中恶性浆细胞增生为特征的一种血液系统恶性肿瘤，在所有血液系统恶性肿瘤中占10%-15%，多见于中老年人群，平均发病年龄约为65岁[1]。近年来由于蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂以及单克隆抗体等新型药物的应用使得MM患者的生存期得到明显改善，但是MM仍不能被根治，大多数患者会因为疾病的进展或者复发而死于该病，因此寻找一种可以有效监测肿瘤负荷以及疾病进展的生物标记物对于指导临床治疗决策以及预测患者预后具有重要意义。血清乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）是糖酵解过程中的一个重要酶，几乎在所有的人体器官中都有分布，在肿瘤细胞大量繁殖造成局部缺氧以及细胞损伤的情况下，大量的LDH会被释放到血液当中，其浓度上升往往说明肿瘤负荷增大并且更具侵略性。β2-微球蛋白（β2-microglobulin, β2-MG）是主要组织相容性复合体I类分子的一个小亚基，几乎所有的有核细胞都可以产生它，在肿瘤细胞大量繁殖时，β2-MG的合成和分泌都会增多从而导致血清水平升高。目前LDH和β2-MG已经被加入到MM的国际分期方案（ISS）和修正版国际分期方案（R-ISS）之中，但是它们与疾病进展之间的关系还需要进一步的研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至2024年6月在我院血液科就诊初次诊断为MM的患者86名作为观察组。入组条件：（1）符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022年修订版）》诊断标准，由骨髓穿刺涂片、免疫固定电泳、血清游离轻链测定以及影像学检查确诊；（2）初次诊断未接受过抗骨髓瘤治疗；（3）有完整的病历资料并且能够配合随访[2]。排除标准：（1）患有其他恶性肿瘤；（2）有严重的肝肾疾病（血清肌酐大于177μmol/L或者谷丙转氨酶超过正常值两倍）；（3）存在急性感染或者自身免疫性疾病；（4）孕妇或者哺乳期妇女；（5）预计存活时间少于三个月。观察组男性48人，女性38人，年龄范围在45到78之间，平均年龄62岁。根据Durie-Salmon分期：Ⅰ期18人，Ⅱ期28人，Ⅲ期40人。根据ISS分期：Ⅰ期22人，Ⅱ期30人，Ⅲ期34人。免疫分型：IgG型42人，IgA型26人，轻链型14人，其他4人。同时选取同时间段在我院进行常规体检的60名非患病人群作为对照组，男性34人，女性26人，年龄分布在42至75岁之间，平均年龄60岁。两组之间的年龄和性别对比无显著性差异（$P>0.05$），可以进行比较。所有的受试者都签署了知情同意书。

1.2 检测方法

所有研究对象于清晨空腹（禁食8~12h）采集肘静脉血5mL，置于促凝管中，3000r/min离心10min，分离血清后2h内完成检测。采用酶速率法检测LDH水平，采用免疫比浊法检测β2-MG水平，试剂盒均由罗氏诊断公司提供，检测仪器为罗氏Cobas8000全自动生化分析仪，严格

按说明书操作[3]。观察组患者于治疗前及治疗2个疗程后分别检测。同时检测血清肌酐、白蛋白、血红蛋白、血钙等生化指标。

1.3 治疗方案

观察组患者均接受以蛋白酶体抑制剂为基础的联合化疗方案，具体为硼替佐米+地塞米松（VD方案）或硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松（VCD方案），21d为1个疗程，共4~6个疗程。部分适合患者联合来那度胺或沙利度胺。治疗期间定期监测血常规、肝肾功能及不良反应，必要时给予对症支持治疗。

1.4 疗效评价

参照国际骨髓瘤工作组（IMWG）标准，于治疗2个疗程后评价疗效，分为完全缓解（CR）、非常好的部分缓解（VGPR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）和疾病进展（PD）。将CR+VGPR+PR归为有效组，SD+PD归为无效组。总有效率 =（CR+VGPR+PR）/总例数×100%。

1.5 随访

采用门诊复查及电话方式随访，随访截止2024年12月31日。无进展生存期（PFS）定义为自确诊至疾病进展或死亡的时间；总生存期（OS）定义为自确诊至死亡或末次随访的时间。随访期间每3个月复查一次血清LDH、β2-MG及骨髓相关指标。

1.6 统计学方法

使用SPSS26.0软件进行数据处理。计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验或方差分析；计数资料以率表示，应用χ^2检验；生存分析采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清LDH、β2-MG水平比较

观察组治疗前血清LDH为（312.5±86.4）U/L，β2-MG为（5.82±1.96）mg/L；而对照组LDH为（168.3±42.7）U/L，β2-MG为（1.65±0.52）mg/L。观察组两者的数值都明显大于对照组，具有统计学意义（$P<0.05$）。如表1所示。

表1 两组血清LDH、β2–MG水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	LDH（U/L）	β2-MG（mg/L）
观察组	86	312.5±86.4	5.82±1.96
对照组	60	168.3±42.7	1.65±0.52
t值	—	11.876	15.342
P值	—	< 0.05	< 0.05

2.2 不同临床分期患者血清LDH、β2-MG水平比较

Ⅰ期患者LDH为（245.6±62.3）U/L，β2-MG为（3.86±1.12）mg/L；Ⅱ期为（298.7±78.5）U/L、（5.42±1.68）mg/L；Ⅲ期为（358.2±92.6）U/L、（6.95±2.14）mg/L。随着临床分期升高，LDH和β2-MG水平呈递增趋势，Ⅲ期显著高于Ⅰ、Ⅱ期（$P<0.05$）。

表2 不同临床分期患者血清LDH、β2–MG水平比较（$\bar{x}\pm s$）

分期	n	LDH（U/L）	β2-MG（mg/L）
Ⅰ期	18	245.6±62.3	3.86±1.12
Ⅱ期	28	298.7±78.5	5.42±1.68
Ⅲ期	40	358.2±92.6	6.95±2.14
F值	—	8.652	10.237
P值	—	< 0.05	< 0.05

2.3 治疗前后血清LDH、β2-MG水平变化

有效组（62例）治疗后LDH由（305.8±82.6）U/L降至（198.4±56.2）U/L，β2-MG由（5.68±1.88）mg/L降至（2.86±0.94）mg/L，治疗前后比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。无效组（24例）治疗前后LDH、β2-MG水平无明显下降（$P>0.05$）。

表3 不同疗效组治疗前后血清LDH、β2–MG水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	时间	LDH（U/L）	β2-MG（mg/L）
有效组	62	治疗前	305.8±82.6	5.68±1.88
		治疗后	198.4±56.2	2.86±0.94
无效组	24	治疗前	328.6±90.2	6.12±2.06
		治疗后	315.4±86.8	5.94±1.98

2.4 血清LDH、β2-MG水平与预后的关系

以观察组治疗前LDH中位数（310U/L）和β2-MG中位数（5.75mg/L）为界，分为高表达组和低表达组。LDH高表达组中位PFS为18.6个月，低表达组为28.4个月（$\chi^2=7.235$，$P<0.05$）；β2-MG高表达组中位PFS为16.8个月，低表达组为29.2个月（$\chi^2=9.124$，$P<0.05$）。OS方面，LDH高表达组中位OS为32.5个月，低表达组为45.8个月（$\chi^2=6.847$，$P<0.05$）；β2-MG高表达组中位OS为30.2个月，低表达组为47.6个月（$\chi^2=8.562$，$P<0.05$）。

表4 LDH、β2–MG高表达组与低表达组生存期比较（月）

指标	组别	n	中位PFS	中位OS
LDH	高表达组	43	18.6	32.5
	低表达组	43	28.4	45.8
β2-MG	高表达组	43	16.8	30.2
	低表达组	43	29.2	47.6

3 讨论

3.1 LDH与MM疾病进展的关联

LDH是糖酵解途径中的关键酶，其水平升高反映肿瘤细胞增殖活跃及组织缺氧状态。在MM中，LDH升高常与髓外病变、浆细胞白血病等侵袭性表现相关。本研究结果显示，MM患者血清LDH水平显著高于健康对照组，且随Durie-Salmon分期升高而递增，Ⅲ期患者LDH水平明显高于Ⅰ、Ⅱ期，提示LDH与肿瘤负荷呈正相关。治疗有效组LDH水平显著下降，而无效组无明显变化，说明LDH可动态反映治疗反应。生存分析进一步证实，LDH高表达组PFS和OS均显著短于低表达组，表明LDH可作为MM预后判断的独立指标。这与R-ISS分期将LDH纳入预后评估体系的理念一致。

3.2 β2-MG与MM疾病进展的关联

β2-MG是主要组织相容性复合体Ⅰ类分子的轻链成分，几乎所有有核细胞均可表达。MM患者由于浆细胞大量增殖，β2-MG生成增加，同时肾功能受损导致排泄减少，进一步升高其血清水平。本研究中β2-MG与临床分期及疗效的关联同样显著，Ⅲ期患者β2-MG水平显著高于Ⅰ、Ⅱ期，治疗有效组治疗后β2-MG水平显著下降。生存分析显示，β2-MG高表达组PFS和OS均显著短于低表达组，提示β2-MG是反映MM肿瘤负荷及预后的重要指标。值得注意的是，β2-MG水平受肾功能影响较大，临床解读时应结合血肌酐等肾功能指标综合判断。

3.3 LDH与β2-MG联合检测的临床价值

本研究还发现，LDH与β2-MG同时检测可以更好地预测MM疾病进展以及预后情况。二者各自代表不同方面信息：LDH主要反映肿瘤细胞增殖能力和侵袭性；而β2-MG主要反映肿瘤细胞数量以及肾脏功能状况[4]。因此两者结合使用有利于识别高风险人群从而为临床制定合理治疗措施提供参考依据，在LDH、β2-MG均较高时说明肿瘤负担重、侵袭性强且预后不良需给予更强有力干预措施。

3.4 本研究的局限性

本研究也存在不足之处：样本数量较少，随访时间较短，无法根据不同的治疗方法进行比较分析；β2-MG受肾脏功能的影响，在一定程度上也受到肾功能不足的影响；未检测其它预后相关指标如血清游离轻链、细胞遗传学改变等。今后需要增加样本量，延长随访时间，进行更大规模的多中心前瞻性研究来验证这两者与疾病的进展的关系。

结束语

以上说明血清LDH以及β2-MG浓度与MM疾病的进展相关，在一定程度上可以用来反映肿瘤负荷、治疗效果以及患者的生存期等信息。定期监测这两种物质的变化情况有利于早期发现病情恶化并且及时调整方案治疗，对临床有重要的指导意义。同时联用LDH和β2-MG进行预测能够更好地判断预后情况从而做到精准治疗。

参考文献

[1]王建祥,邱录贵.多发性骨髓瘤治疗现状与展望[J].中华血液学杂志,2021,42(3):177-181.

[2]李娟,张丽,刘芳.乳酸脱氢酶在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义[J].中国实验血液学杂志,2023,31(2):412-417.

[3]陈晓,赵明,周敏.β2微球蛋白与多发性骨髓瘤预后关系的研究进展[J].白血病·淋巴瘤,2022,31(8):505-508.

[4]刘洋,孙伟,李静.R-ISS分期在多发性骨髓瘤预后评估中的应用价值[J].中华肿瘤杂志,2021,43(9):945-950.