

# 多发性骨髓瘤患者血清 IL-6 与 β2-MG 水平的变化及临床意义

郑建洵

(福建中医药大学附属人民医院检验科 福州 350004)

**摘要:**目的:探讨多发性骨髓瘤患者血清 IL-6 与 β2-MG 的变化及临床意义。方法:以本院 2013 年 6 月~2015 年 6 月收治的 60 例多发性骨髓瘤患者为研究对象,以本院同期 40 例健康志愿者为对照组,用 RIA 法检测各组血清中 IL-6 与 β2-MG 表达水平,并随访观察。结果:MM 组患者血清 IL-6、β2-MG 水平均显著高于对照组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。ISS III 期患者 IL-6、β2-MG 水平均高于 ISS I 期和 ISS II 期患者( $P<0.05$ )。MM 患者初治组与复发难治组血清中 IL-6、β2-MG 的表达水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与初治组相比,MM 患者治疗有效组 IL-6、β2-MG 表达水平显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。MM 患者复发难治组血清中 IL-6、β2-MG 的表达水平均明显高于初治组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:IL-6、β2-MG 在多发性骨髓瘤的发生发展中起着重要作用,IL-6、β2-MG 水平的升高与患者预后密切相关,可将 IL-6、β2-MG 作为判断多发性骨髓瘤病情评估、治疗效果和预后监测的重要指标。

**关键词:**多发性骨髓瘤;白介素-6;β2-微球蛋白;预后;影响因素

## Changes of serum Interleukin-6, β2-MG Levels in Patients with Multiple Myeloma and Its Clinical Significance

ZHENG Jian-xun

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou350004)

**Abstract:** Objective: To investigate the changes of serum IL-6,β2-MG in patients with multiple myeloma and its clinical significance. Methods: Sixty patients with multiple myeloma were enrolled from June 2008 to June 2015 in our hospital. Forty healthy volunteers were selected as control group. The levels of IL-6 and β2-MG were measured by Radioimmunoassay (RIA). Results: The levels of IL-6 and β2-MG in the MM group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of IL-6 and β2-MG which were higher than those of ISS I and ISS II ( $P<0.05$ ). Serum IL-6 and β2-MG expression levels in first-treated group and recurrence group of patients with MM were significantly higher than those of control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with first-treated group, the IL-6 and β2-MG expression level of alleviated group were significantly lower than in the early treated group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), the IL-6 and β2-MG expression levels in recurrence group were significantly higher than those of first-treated group ( $P<0.05$ ). Conclusion: IL-6 and β2-MG play an important role in the development and progression of multiple myeloma, elevation of IL-6 and β2-MG are closely related to the prognosis of patients, IL-6 and β2-MG can be used as an important index to judge the development and prognosis of multiple myeloma.

**Key words:** Multiple myeloma; Interleukin-6; β2-microglobulin; Prognosis; Influencing factors

中图分类号:R733.3

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.11.006

多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 也称为浆细胞骨髓瘤,是由于具有合成和分泌免疫球蛋白的浆细胞发生恶变,大量单克隆的恶变浆细胞增生引起的血液系统恶性肿瘤。肿瘤多侵犯骨质和骨髓,产生溶骨性病变,出现以骨痛、骨骼变形、骨折、贫血出血、继发感染、肾功能损害、高黏滞综合征和淀粉样变等各种临床表现症状<sup>[1-2]</sup>。病因目前尚未明确,且至今仍无法治愈。易造成误诊而延误治疗,因此应用各项辅助诊断指标对其早期发现与明确诊断具有重要意义。白介素-6 (IL-6) 是一种炎性因子,是支持浆细胞增殖分化的关键因子,对 MM 的发生与发展相关的重要免疫调控因子<sup>[3]</sup>。β2-微球蛋白 (β2-microglobulin, β2-MG) 是相对分子量为 11 800 的单链多肽,位于所有有核细胞的细胞膜上,是人类白细胞抗原 (HLA) 轻链蛋白,β2-MG 以相对稳定的速率合成并由细胞膜上释放,β2-MG 易被肾小球滤过,

在近端肾小管重吸收并完全分解。与 MM 的肾功能损害具有相关性<sup>[3]</sup>。骨髓瘤细胞分泌大量 M 蛋白和多肽链可引起肾功能障碍。本研究通过检测 MM 患者血清中 IL-6 与 β2-MG 表达水平变化,来探讨它们与该疾病严重程度、临床分期、进展及预后的关系。现报道如下:

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 以本院血液科 2013 年 6 月~2015 年 6 月收治的 60 例多发性骨髓瘤患者为研究对象,其中男 36 例,女 24 例;平均年龄 (53.50±9.32) 岁;ISS 分期: I 期 10 例, II 期 17 例, III 期 33 例;分型: IgG 31 例, IgA 18 例, 轻链型 11 例;初治者 26 例,治疗有效者 18 例,复发难治者 16 例。严格按照修订的 R-ISS 国际预后分期诊断标准纳入。50 例患者接受化疗,其中 30 例接受 VAD 化疗 (长春新碱、阿霉素、地塞米松) 和 20 例患者接受 BD 化疗 (硼替佐

米、地塞米松), 10 例患者行自体干细胞移植治疗。以本院同期 40 例健康志愿者为对照组, 对照组男 25 例, 女 15 例; 平均年龄 (52.80± 8.24) 岁。两组间性别和年龄差异均无统计学意义, 具有可比性。所有入选对象均无炎症性疾病、急性感染或自身免疫性疾病及恶性肿瘤病史等其他可能干扰诊断的疾病。上述标本采集前均已征得患者本人同意并签署知情同意书。

## 1.2 方法

1.2.1 仪器和试剂 IL-6 与  $\beta 2$ -MG 采用放射免疫分析法测定, 由合肥中国科技大学 GC-1500 $\gamma$  放射免疫计数仪完成, 试剂盒购自北京北方生物技术研究所有限公司。

1.2.2 标本采集 标本采集: 清晨空腹时抽血 3 ml, 置于非抗凝试管中, 静置 30 min, 2 500 r/min 离心 10 min, 分离血清, - 80 °C 冰箱保存备用。具体操作方法严格按试剂盒说明书进行。

1.2.3 统计处理 应用 SPSS19.0 统计软件进行分析, 符合正态分布的计量资料以均数± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 *t* 检验; 如不符合正态分布或方差不齐采用非参数检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 健康对照组和 MM 患者不同 ISS 分期 IL-6、 $\beta 2$ -MG 指标比较 MM 组患者血清 IL-6、 $\beta 2$ -MG 水平均显著高于健康对照组, 其差异均具有统计学意义,  $P < 0.05$ ; MM 患者 ISS II 期 IL-6、 $\beta 2$ -MG 水平显著高于 ISS I 期, 差异均具有统计学意义,  $P < 0.05$ ; MM 患者 ISS III 期 IL-6、 $\beta 2$ -MG 水平显著高于 ISS I 期和 ISS II 期患者, 差异均具有统计学意义,  $P < 0.05$ 。见表 1。

表 1 MM 患者不同 ISS 分期 IL-6、 $\beta 2$ -MG 检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6 (pg/ml)	$\beta 2$ -MG (mg/L)
健康对照组	40	88.50± 11.48	1.20± 0.37
MM 组	60	200.69± 16.33	9.35± 1.13
ISS I	10	126.20± 12.10	4.10± 0.87
ISS II	17	179.31± 15.28	7.98± 0.93
ISS III	33	234.28± 18.15	11.64± 1.31

2.2 MM 患者各治疗组 IL-6 与  $\beta 2$ -MG 水平变化比较 与健康对照组相比, MM 患者初治组与复发难治组血清中 IL-6、 $\beta 2$ -MG 的水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗有效组与健康对照组相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与初治组相比, MM 患者治疗有效组 IL-6、 $\beta 2$ -MG 表达水平显著降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而 MM 患者复发难治组血清中 IL-6、 $\beta 2$ -MG 的表达水平均明显高于初治组, 差异有统计学意义 ( $P <$

0.05)。见表 2。

表 2 MM 患者各治疗组 IL-6 与  $\beta 2$ -MG 水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6 (pg/ml)	$\beta 2$ -MG (mg/L)
健康对照组	40	88.50± 11.48	1.20± 0.37
初治组	26	222.05± 17.65	9.39± 0.99
复发难治组	16	273.4± 19.60	15.7± 1.92
治疗有效组	18	105.2± 11.52	3.66± 0.62

## 3 讨论

多发性骨髓瘤是一种常见的恶性肿瘤, 以骨髓浆细胞异常增生为特征的恶性血液系统疾病。约占人类全部恶性肿瘤的 1%, 占血液系统恶性肿瘤的 10%~15%<sup>[4-5]</sup>。骨髓瘤细胞起源于骨髓中的前 B 细胞, 进入淋巴结阶段受到抗原刺激后, 其增殖产生记忆 B 细胞, 在淋巴结中完成免疫球蛋白类别转换, 可成为浆细胞瘤细胞, 瘤细胞至骨髓定居。本病多发生于 40~70 岁中年及老年人, 98% 患者的发病年龄  $> 40$  岁, 其病因迄今未十分明确, 至今仍不能治愈, MM 发病机制异常复杂, 其疾病发展涉及到骨髓微环境与骨髓瘤的相互作用<sup>[6-7]</sup>, 近年来发病率显著上升, 早期明确诊断, 以便及时治疗具有非常重要的临床意义。

IL-6 是由机体活化的免疫细胞及基质细胞分泌小分子蛋白质, 通过结合细胞表面的相应受体 IL-6 受体发挥生物学效应。主要是介导和调节免疫应答及炎症反应。IL-6 是支持浆细胞增殖分化的关键因子, 所以浆细胞瘤细胞的持续增殖应当有 IL-6 的持续高水平存在, 在多种疾病如炎症、病毒感染、肿瘤和自身免疫性疾病中发挥作用<sup>[8-9]</sup>。IL-6 可通过自分泌或旁分泌的方式作用于多发性骨髓瘤患者, 在此基础上产生互相应答效应, 从而影响 MM 细胞的增殖<sup>[9]</sup>。本研究中, 多发性骨髓瘤患者血清 IL-6 水平显著高于对照组, ISS 分期越高, IL-6 水平亦越高, 提示 IL-6 水平可评估疾病严重程度且作为临床分期的重要依据。研究还发现, 将 MM 患者分为初治组、治疗有效组、复发难治组进行比较后, 我们发现治疗有效组 MM 患者的 IL-6 水平较初治组 MM 患者明显下降, 其原因可能是治疗后患者的体液免疫功能由原有受到抑制到有所恢复, 治疗有效后原有表达异常细胞得到了部分抑制。我们同时发现, 治疗有效组患者较复发难治组患者 IL-6 水平下降显著, 提示 IL-6 细胞与 MM 细胞浸润程度呈正相关, 与患者的疗效密切相关, IL-6 是促使 B 细胞分化成浆细胞主要细胞因子。总之, 多发性骨髓瘤患者高表达 IL-6, 可作为评估病情、治疗效果和预后的重要指标<sup>[10-11]</sup>。

本研究中, IL-6 水平的变化与  $\beta 2$ -MG 水平变

化一致<sup>[12]</sup>,而  $\beta 2$ -MG 同样是反映肿瘤负荷和预后的指标。研究表明,多发性骨髓瘤  $\beta 2$ -MG 水平可反映 MM 细胞的增殖情况,且能作为多发性骨髓瘤患者预后的独立预测因素。 $\beta 2$ -MG 是一种内源性低分子量血清蛋白质,由淋巴细胞和其它大多数的有核细胞分泌。它存在于尿、血浆、脑脊液及淋巴细胞、多核中性粒细胞及血小板的表面,量极微。血清  $\beta 2$ -MG 极易通过肾小球滤过膜,滤过的  $\beta 2$ -MG 99.9%被近曲小管细胞重吸收和降解,不再返流入血。正常人  $\beta 2$ -MG 的合成速度和细胞膜释放的量是非常恒定的,从而使  $\beta 2$ -MG 含量保持稳定水平。而许多疾病,肝炎、肾炎、类风湿关节炎,以及恶性肿瘤、免疫性疾病等,均可使血  $\beta 2$ -MG 升高。MM 患者体内肾功能损害严重,浆细胞分泌  $\beta 2$ -MG 明显增多,如果出现骨髓瘤肾病, $\beta 2$ -MG 的排出也会增多,所以 MM 患者血清中存在高水平  $\beta 2$ -MG。目前认为  $\beta 2$ -MG 除了可独立预测预后外, $\beta 2$ -MG 也是 MM 患者鉴别诊断、临床分期、病情判断、疗效监测的重要参数之一。本研究发现 MM 患者  $\beta 2$ -MG 水平增高的同时伴有 IL-6 细胞比例的上升,两者呈明显相关性。

综上所述,提示 IL-6 与  $\beta 2$ -MG 均可作为辅助指标反映肿瘤负荷状态,IL-6、 $\beta 2$ -MG 在多发性骨髓瘤的发生发展中起着重要作用,可将 IL-6、 $\beta 2$ -MG 作为判断多发性骨髓瘤病情发展和预后的重要指标。

参考文献

[1]Qin SF,Liu L.Effect and safety of CIK cell infusion on peripheral blood immune cell level in the elderly patients with multiple myeloma[J].Journal of Experimental Hematology,2016,24(2):482-486

[2]Smirnova OV,Manchuk VT,Agilova YN.Clinical and immunological features of infectious complications in patients with multiple myeloma[J].VestnRoss Akad Med Nauk,2015,10(5):534-540

[3]Wang Y,Lewis DF,GU Y,et al.Elevated maternal soluble Gp130 and IL-6 levels and reduced Gp130 and SOCS-3 expressions in women complicated with preeclampsia[J].Hypertension,2011,57(2):336-342

[4]Woodrick RS,Ruderman EM.Interleukin 6 inhibition-RA and beyond [J].Bull NYU Hosp Jt Dis,2011,69(3):225-229

[5]Loffler D,Brocke-Heidrich K,Pfeifer G,et al.Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of micro RNA-21 through a highly conserved enhancer[J].Blood,2007,110(4):1330-1333

[6]Hutani M,Shahid Z,Schnebelen A,et al.Cutaneous manifestations of multiple myeloma and other plasma cell proliferative disorders[J].Semin Oncol,2016,43(3):395-400

[7]李瑛,李军.多发性骨髓瘤患者血清中 IL-6 与 IL-27 水平监测的临床应用[J].现代检验医学杂志,2016,31(4):87-89

[8]Mauer J,Denson JL,Bruning JC.Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer[J].Trends Immunol,2015,36(2):92-101

[9]Bedewy AM,El-Maghraby SM.Do baseline Cereblon gene expression and IL-6 receptor expression determine the response to thalidomide-dexamethasone treatment in multiple myeloma patients [J].Eur J Haematol,2014,92(1):13-18

[10]Lust JA,Lacy MQ,Zeldenrust SR,et al.Reduction in Creactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma [J].Am J Hematol,2016,91(6):571-574

[11]Mailankody S,Korde N,Lesokhin AM,et al.Minimal residual disease in multiple myeloma:bringing the bench to the bedside [J].Nat Rev Clin Oncol,2015,12(5):286-295

[12]Al-Shanti N,Stewart CE.Inhibitory effects of IL-6 on IGF-1 activity in skeletal myoblasts could be mediated by the activation of SOCS-3 [J].J Cell Biochem,2012,113(3):923-933

(收稿日期:2016-10-03)

## 针灸内关、灵道及曲泽穴治疗心律失常的临床研究

张小艳<sup>1</sup> 熊鹏<sup>2</sup> 樊亚崑<sup>1</sup> 胡勤辉<sup>1</sup> 赖强华<sup>1</sup> 王招玲<sup>1</sup>

(1 江西省中医药研究院 南昌 330046; 2 江西中医药大学附属医院 南昌 330000)

**摘要:**目的:观察评价针灸内关、灵道及曲泽穴治疗心律失常的临床效果。方法:选取我院 2014 年 10 月~2016 年 6 月收治的心律失常患者 90 例,按随机分配原则分为观察 1 组 30 例、观察 2 组 30 例、对照组 30 例。对照组患者给予常规抗心律失常药物治疗,坚持每天使用,4 周为 1 个疗程,连服 8 周。观察 1 组在对照组治疗基础上,加针灸治疗,常用穴位:内关、神门、膻中穴。观察 2 组在对照组治疗基础上,加针灸治疗,循经取穴:内关、灵道及曲泽穴,并根据病症随症配穴。针灸治疗每日 1 次,连续治疗 5 d,休息 2 d,7 d 为 1 个疗程,连续治疗 8 个疗程。观察统计三组患者的心律失常疗效和中医疗效。结果:心律失常疗效比较:观察 2 组总有效率为 93.33%(28/30),观察 1 组总有效率为 80.00%(24/30),对照组总有效率为 73.33%(22/30)。中医疗效比较:观察 2 组总有效率为 90.00%(27/30),观察 1 组总有效率为 73.33%(22/30),对照组总有效率为 63.33%(19/30)。观察 2 组总有效率优于观察 1 组及对照组,三组患者疗效具有显著差异( $P < 0.05$ )。结论:在常规使用抗心律失常药物治疗的基础上,针灸内关、灵道及曲泽穴对心律失常的治疗有较好的临床效果,对心律失常的治疗具有重要意义,值得临床推广使用。

**关键词:**心律失常;针灸治疗;内关;灵道;曲泽

中图分类号:R246.1

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.11.007

心律失常属于中医之“心悸、怔忡”等范畴,多由于患者平素体质虚弱,心血不足、阴血亏损,情志内伤,痰饮瘀血阻滞,致心失所养、心脉失畅、心神不宁而引起的一种病症。现阶段使用的抗心律失常药既

能抗心律失常,又能诱发心律失常,不良反应多<sup>[1]</sup>。积极防治心律失常,对提高患者生存质量具有重要意义。而中医治疗立足于整体观念,辨证论治,具有疗效高、副作用少的优点。近年来,针灸治疗心律失