

尿游离轻链与尿总轻链检测在尿轻链定量监测中的价值比较

刘元昉^a, 王 焰^a, 施新明^b, 徐文彬^c, 王学锋^b, 糜坚青^a

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 a.血液科;b.检验科;c.全科医学科,上海 200025)

【摘要】 目的:探讨新型尿游离轻链(urine free light chain, uFLC)检测在尿轻链定量监测方面是否优于传统尿总轻链(urine total light chain, uTLC)检测。方法:收集2022年1月至2023年3月间上海交通大学医学院附属瑞金医院的280例患者(包括浆细胞疾病患者153例和非浆细胞疾病患者137例)的血、尿配对样本,共458例次。应用卡方检验、McNemar配对检验和Spearman相关性分析等方法,统计检测的uFLC和uTLCκ值、λ值、κ/λ比值结果,并分析其与尿免疫固定电泳(urine immunofixation electrophoresis, uIFE)、血清游离轻链(serum free light chain, sFLC)等检测结果之间的阳性相符率及相关性。结果:102例次uIFE阳性的样本中,88.2%(90/102)的样本有uFLC κ/λ比值异常,87.3%(89/102)的样本有uTLC κ/λ比值异常($P<0.001$)。在183例次sFLC κ/λ比值异常的样本中,65.6%(120/183)的样本存在uFLC κ/λ比值异常,51.4%(94/183)的样本存在uTLC κ/λ比值异常($P<0.001$)。457例次同时检测了uFLC和uTLC的样本中,164例次(35.9%)的uFLC κ/λ比值异常,123例次(26.9%)的uTLC κ/λ比值异常($P<0.001$)。uFLC检测与uTLC检测的相应κ值、λ值、κ/λ比值之间均有着较强的相关性(r 值分别为0.849、0.697和0.648, $P<0.001$);uFLC检测与sFLC检测的相应κ值、λ值、κ/λ比值之间的相关系数 r 值分别为0.628、0.552和0.640($P<0.001$);而uTLC与sFLC检测的κ值、λ值、κ/λ比值之间的相关系数 r 值分别为0.520、0.533和0.551($P<0.001$),均为中等相关。与uTLC与sFLC结果之间的相关性相比,uFLC与sFLC结果间的相关性更强。结论:uFLC检测在尿轻链定量监测方面较uTLC检测更灵敏,其结果与uIFE及sFLC等检测结果间的阳性相符率及相关性更高,能更客观地反映尿轻链的定量,在临床尿轻链定量监测中,可优先行uFLC检测。

关键词:单克隆蛋白; 尿游离轻链; 尿总轻链; 相符率

中图分类号:R446.12*2 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-2870(2023)02-0172-06

DOI:10.16150/j.1671-2870.2023.02.011

A comparative study on the value of urine free light chain and urine total light chain assays in quantitative monitoring of urine light chain

LIU Yuanfang^a, WANG Yan^a, SHI Xinming^b, XU Wenbin^c, WANG Xuefeng^b, MI Jianqing^a

a. Department of Hematology; b. Department of Laboratory Medicine; c. Department of General Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Objective: To explore whether the novel urine free light chain (uFLC) assay is superior to the traditional urine total light chain (uTLC) assay in quantitative monitoring of urine light chain. **Methods:** A total of 458 paired samples of blood and urine were collected from 280 patients (including 153 patients with plasma cell diseases and 137 patients with non-plasma cell diseases) from January 2022 to March 2023 at Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. The positive concordance rates and correlations between the κ value, λ value and κ/λ ratio of uFLC and uTLC assays with the results of urinary immunofixation electrophoresis (uIFE) and serum free light chain (sFLC) were analyzed by Chi-squared test, McNemar's test and Spearman correlation coefficient calculation. **Result:** Among the 102 uIFE positive samples, 88.2% (90/102) of the samples had abnormal uFLC κ/λ ratio, and 87.3% (89/102) had abnormal uTLC κ/λ ratio ($P<0.001$). Among the 183 samples with abnormal sFLC κ/λ ratio, 65.6% (120/183) of the samples had abnormal uFLC κ/λ ratio, and 51.4% (94/183) had abnormal uTLC κ/λ ratio ($P<0.001$). Among the 457 samples with both uFLC and uTLC results, 164 samples (35.9%) had abnormal uFLC κ/λ ratio, and 123 samples (26.9%) had abnormal uTLC κ/λ ratio ($P<0.001$). There was a strong correlation between the levels of κ light chain, λ light chain, and κ/λ ratio of uFLC and uTLC (r

values were 0.849, 0.697 and 0.648, respectively, $P < 0.001$). The r values between the levels of corresponding κ light chain, λ light chain, and κ/λ ratio of uFLC and sFLC were 0.628, 0.552, and 0.640 ($P < 0.001$), while the r values between the levels of κ light chain, λ light chain, and κ/λ ratio of uTLC assay and sFLC assay were 0.520, 0.533, and 0.551, respectively ($P < 0.001$). Moderate correlations were indicated and the correlation between uFLC and sFLC was stronger than that between uTLC and sFLC. **Conclusions:** Compared with the uTLC assay, the uFLC assay is more sensitive in the quantitative monitoring of urine light chain and has higher positive concordance rates and stronger correlations with uIFE and sFLC results, indicating an objective quantitative determination of urine light chain. It is recommended to prioritize the use of uFLC assay in clinical quantitative monitoring of urinary light chain.

Key words: Monoclonal protein; Urine free light chain; Urine total light chain; Concordance rate

轻链是免疫球蛋白分子的重要组成部分^[1], 血尿轻链的检测在浆细胞疾病和部分非浆细胞疾病的临床诊治中, 都有着非常重要的作用。在单克隆浆细胞疾病中, 浆细胞克隆性增生, 产生特征性的单克隆免疫球蛋白(M蛋白), 这些M蛋白可以是重链和轻链按不同组合, 亦可仅以游离轻链(free light chain, FLC)形式存在^[2-3]。无论何种形式的M蛋白, 均会伴随血清FLC升高, 超过肾脏重吸收的能力后, 尿中轻链含量亦会明显增加。血游离轻链(free light chain, sFLC)检测具有灵敏度高、特异性强、稳定性佳等特点^[4], 已被各大国内外诊疗指南纳入, 成为浆细胞疾病的重要诊断和疗效评估指标^[5-6]; 而尿轻链检测的价值虽不如sFLC, 但在指南中仍属于必不可少的一部分^[7-8]。同时, 在自身免疫性疾病、慢性肾病和感染等非浆细胞疾病患者中, 亦可见血和(或)尿轻链的测值升高和(或)比值异常, 检测血和(或)尿轻链在此类疾病患者的疗效评估和预后判断上亦具有重要价值^[1,9]。

尿轻链的定量检测有2种方式, 一种是检测尿总轻链(urine total light chain, uTLC), 另一种是检测尿游离轻链(urine free light chain, uFLC)。uTLC检测所应用的抗体是针对轻链与重链结合后仍暴露在外的表面位点, 其检测结果包含了游离轻链与结合轻链的总量^[10]。uFLC检测所应用抗体针对的则是轻链与重链结合面内部的位点, 在结合轻链中该位点是被隐藏的而不能被检测到, 而在轻链处于游离状态时, 方可检测到此位点。目前, 国内多数单位在对尿轻链检测中采用的主要还是以传统的uTLC检测, 而随着方法学的进步, 近年来也有部分单位开展了uFLC检测。

对于这2种尿轻链检测方法对尿轻链定量的应用价值比较, 目前尚未明确。本研究比较uFLC与uTLC检测间的差异, 以明确uFLC检测方法在尿轻链定量监测中的价值。

1 资料与方法

1.1 资料

2022年1月至2023年3月间, 收集上海交通大学医学院附属瑞金医院同时检测了uFLC、uTLC、uIFE或sFLC的458例次标本。纳入的样本中, 457例次进行了uFLC检测, 458例次全部都进行了uTLC检测, 454例次进行了免疫固定电泳(urine immunofixation electrophoresis, uIFE)检测, 450例次进行了sFLC检测。所有标本来自290例患者, 其中男性163例, 女性127例, 年龄为15~86岁, 中位年龄59.5岁。153例患者诊断为克隆性浆细胞疾病, 包括多发性骨髓瘤、浆细胞白血病、淀粉样变性、意义未明的单克隆免疫球蛋白病等, 137例为非浆细胞疾病, 其中血液系统疾病(如淋巴瘤、白血病等)70例, 其余67例为其他系统疾病(如神经系统疾病、心血管病和皮肤病等)。

1.2 方法

1.2.1 sFLC和uFLC检测

sFLC和uFLC检测均采用德国西门子公司的游离 κ 、 λ 型轻链测定试剂盒(免疫散射比浊法), 使用西门子BN II特定蛋白分析仪, 分别检测患者血清中sFLC和uFLC的 κ 轻链值、 λ 轻链值, 并计算 κ/λ 比值。sFLC的参考区间为, κ 6.7~22.4 mg/L, λ 8.3~27 mg/L, κ/λ 0.31~1.56。uFLC的参考区间为, κ <25.8 mg/L, λ <11.3 mg/L, κ/λ 1.40~6.20。 κ/λ 比值过低或过高均属异常。

1.2.2 uTLC检测

采用德国西门子公司的总 κ 、 λ 型轻链测定试剂盒(免疫散射比浊法), 使用西门子BN II特定蛋白分析仪, 检测尿液中uTLC的 κ 轻链测值、 λ 轻链测值, 并计算 κ/λ 比值。uTLC的参考区间为, κ <8 mg/L, λ <5 mg/L, κ/λ 0.75~4.51。 κ/λ 比值过低或

过高均属异常。

1.2.3 uIFE检测

尿样本琼脂糖凝胶区带电泳检测使用美国海伦娜(Helena Laboratories)spife-3000蛋白电泳仪。当区带分离后,覆盖抗κ轻链或抗λ轻链抗体的滤纸,当抗体与尿中的轻链结合并形成免疫复合物沉淀,即固定,再通过漂洗与染色,即可鉴别轻链类型。

1.2.4 统计学方法

计数资料的比较应用卡方检验,配对检验应用McNemar检验,非参数资料相关性分析应用Spearman检验方法。所有数据均应用SPSS 26.0软件进行统计分析,以 $P < 0.05$ 判定为差异有统计学意义。变量的相关强度判断以相关系数(r)的值为依据,0.8~1.0为极强相关;0.6~0.8为强相关;0.4~0.6为中等程度相关;0.2~0.4为弱相关;0~0.2为极弱相关或不相关。

2 结果

2.1 各类血尿κ/λ比值检测

2.1.1 uFLC及uTLC的κ/λ比值与uIFE结果间的比较

uFLC检测的κ/λ比值(uFLC κ/λ)、uTLC检测的κ/λ比值(uTLC κ/λ)与uIFE结果之间的阳性相符率比较结果见表1。453例次样本同时进行了uFLC和uIFE的检测,454例次样本同时进行了uTLC和uIFE的检测。在102例次uIFE检测κ/λ比值为阳性的样本中,88.2%(90/102)的样本有uFLC κ/λ比值的异常,87.3%(89/102)的样本有uTLC κ/λ比值的异常,uIFE和uFLC κ/λ、uIFE和uTLC κ/λ两两之间均具有显著相关性($P < 0.001$),且uFLC κ/λ的异常率较uTLC κ/λ略高。

表1 uFLC κ/λ、uTLC κ/λ与uIFE结果之间的比较[n(%)]

Table 1 Comparison of uFLC κ/λ, uTLC κ/λ with uIFE results [n (%)]

Indice	uIFE			P
	Total	Positive	Negative	
uFLC κ/λ				<0.001
Abnormal	162 (35.8%)	90 (88.2%)	72 (20.5%)	
Normal	291 (64.2%)	12 (11.8%)	279 (79.5%)	
Total	453 (100%)	102 (100%)	351 (100%)	
uTLC κ/λ				<0.001
Abnormal	123 (27.1%)	89 (87.3%)	34 (9.7%)	
Normal	331 (72.9%)	13 (12.7%)	318 (90.3%)	
Total	454 (100%)	102 (100%)	352 (100%)	

2.1.2 uFLC、uTLC的κ/λ比值与sFLC的κ/λ比值比较

449例次样本同时进行了uFLC和sFLC检测,450例次样本同时进行了uTLC和sFLC的检测。在183例次sFLC κ/λ比值异常的样本中,65.6%(120/183)的样本存在uFLC κ/λ比值的异常,51.4%(94/183)的样本存在uTLC κ/λ比值的异常(见表2)。sFLC κ/λ和uFLC κ/λ、sIFE κ/λ和uTLC κ/λ两两之间均具有显著相关性(P 均 < 0.001),且在sIFE κ/λ异常样本中,uFLC κ/λ的异常率比uTLC κ/λ的异常率更高。

表2 uFLC、uTLC与sFLC间κ/λ结果的比较[n(%)]

Table 2 Comparison of uFLC κ/λ and uTLC κ/λ with sFLC κ/λ results [n (%)]

Indice	sFLC κ/λ			P
	Total	Positive	Negative	
uFLC κ/λ				<0.001
Abnormal	163 (36.3%)	120 (65.6%)	43 (16.2%)	
Normal	286 (63.7%)	63 (34.4%)	223 (83.8%)	
Total	449 (100%)	183 (100%)	266 (100%)	
uTLC κ/λ				<0.001
Abnormal	123 (27.3%)	94 (51.4%)	29 (10.9%)	
Normal	327 (72.7%)	89 (48.6%)	238 (89.1%)	
Total	450 (100%)	183 (100%)	267 (100%)	

2.1.3 uFLC与uTLC间的κ/λ比值差异性分析

457例次样本同时进行了uFLC和uTLC检测,其中uTLC κ/λ的异常率为26.9%,而uFLC κ/λ的异常率更高,为35.9%,差异有统计学意义($P < 0.001$)(见表3)。

表3 uFLC κ/λ和uTLC κ/λ结果之间的配对比较[n(%)]

Table 3 Paired comparison between results of uFLC κ/λ and uTLC κ/λ [n (%)]

Indice	uFLC κ/λ			P
	Total	Abnormal	Normal	
uTLC κ/λ				<0.001
Abnormal	123 (26.9%)	94 (20.6%)	29 (6.3%)	
Normal	334 (73.1%)	70 (15.3%)	264 (57.8%)	
Total	457 (100%)	164 (35.9%)	293 (64.1%)	

2.2 各类血尿κ轻链值、λ轻链值和κ/λ比值等数据之间的相关性分析

2.2.1 uFLC与uTLC的κ轻链值、λ轻链值与κ/λ比值各自之间的相关性分析

uFLC κ轻链值(uFLC κ)与uTLC κ轻链值(uTLC κ)之间的相关系数 $r = 0.849$ ($P < 0.01$);uFLC λ轻链值(uFLC λ)与uTLC λ轻链值(uTLC λ)之间

的 $r=0.697(P<0.01)$; uFLC κ/λ 与 uTLC κ/λ 之间的 $r=0.648(P<0.01)$ (见表 4)。uFLC 的与 uTLC 相应的检测值之间均有着较强的相关性。

2.2.2 uFLC 和 uTLC 检测值与 sFLC 对应值间的相关性

uFLC 和 uTLC 检测的 κ 轻链值、 λ 轻链值及 κ/λ 比值与 sFLC 对应测值、比值各自之间的相关系数基本在 0.5~0.6 之间,提示相关性中等(P 均 < 0.01)。uFLC κ 与 sFLC κ 之间的 $r=0.628$, uTLC κ 与 sFLC κ 之间的 $r=0.520$, 相比之下,前者之间的相关性更大一些;同样, uFLC λ 与 sFLC λ 之间 $r=0.552$, 比 uTLC λ 与 sFLC λ 之间 $r=0.533$ 略大; uFLC κ/λ 与 sFLC κ/λ 之间 $r=0.640$, 比 uTLC κ/λ 与 sFLC κ/λ 之间的 $r=0.551$ 亦更大。结果提示, uFLC 检测的 κ 轻链值、 λ 轻链值、 κ/λ 比值与 sFLC 检测的相应结果各自之间的相关性, 均比 uTLC 检测与 sFLC 检测的相应结果之间的相关性更强。

表 4 血和尿轻链相关检测之间的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between serum and urine light chain determination

Indice	uTLC κ	uTLC λ	uTLC κ/λ	sFLC κ	sFLC λ	sFLC κ/λ
uFLC κ	0.849*	-	-	0.628*	-	-
uFLC λ	-	0.697*	-	-	0.552*	-
uFLC κ/λ	-	-	0.648*	-	-	0.640*
uTLC κ	-	-	-	0.520*	-	-
uTLC λ	-	-	-	-	0.533*	-
uTLC κ/λ	-	-	-	-	-	0.551*

*, $P<0.01$.

3 讨论

免疫球蛋白是由 B 细胞识别抗原并增殖分化为浆细胞后在内质网中生成的一类糖蛋白,能与相应抗原特异性地结合,是体液免疫功能中的重要分子。完整的免疫球蛋白分子由 2 条相同的轻链与 2 条相同的重链,通过二硫键和非共价分别结合再 1:1 组装后形成,从而发挥其生理功能。根据蛋白结构和抗原性的差异,重链分为 G、A、D、M 和 E 这 5 种类型,而轻链则分为 κ 和 λ 2 种类型。正常情况下,为了完整的免疫球蛋白分子合成后形成适当的构象,轻链的产量大约比重链多 40%。少量未与重链结合的轻链,可以游离状态存在于血清中,此部分轻链被称为 sFLC^[1]。sFLC 分子量较小,可通过肾小球基底膜孔,但近端肾小管可将其重吸收,从而避免大量蛋白质和肽在尿液中丢失,因此尿液

中的游离轻链一般含量很低^[11]。

3.1 尿轻链检测的重要临床价值

尿轻链的检测对浆细胞和部分非浆细胞疾病都有着相当重要的临床应用价值。其中,单克隆浆细胞疾病的特征是血、尿中有 M 蛋白的存在,血尿 M 蛋白的检测在此类疾病的诊断、鉴别诊断和疗效评价中都有着重要作用。单靠血 M 蛋白和 sFLC 的检测并不足以全面判断患者疾病情况^[12-13],尿轻链检测在浆细胞疾病的早期诊断和疗效评估方面仍然有着重要地位,特别在某些以游离轻链为主要 M 蛋白形式的浆细胞疾病中更是如此^[14-15]。同时,在某些非浆细胞疾病中也存在轻链浓度和比值异常的现象,且与疾病预后及疗效评价相关^[16-17]。有报道,随着慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)分期期次的增加,血和尿轻链水平逐渐升高,轻链检测能够有效预测出 CKD 3 期以上患者,对 CKD 患者的分层管理具有重要参考价值^[9];血轻链检测亦可有助于多发性硬化的早期诊断,艾滋病患者的免疫缺陷状态评估及人类免疫缺陷病毒相关的淋巴瘤发病预测等^[1]。

3.2 尿轻链的检测方法

尿轻链的检测分为定性和定量两方面。uIFE 是经典的尿轻链定性方法,其检测灵敏度和特异性均较高,但其局限性在于不能定量。尿蛋白电泳则是经典的尿轻链定量方法,但其灵敏度不够,易受到尿中其他成分、尿液浓缩比例、肾功能等影响,且国内因为试剂和方法的问题,很多单位均无法正常开展该项检测。因此,国内大多单位还是以采用免疫方法进行尿轻链定量检测为主,其灵敏度更高,即使是在尿轻链含量较低的情况下亦可得到较为准确的结果,从而更精准地判断患者的病灶残余或复发等情况^[18]。

应用免疫学方法对尿轻链的定量检测,目前有 2 种方式,根据检测位点的不同,分别检测 uTLC 和 uFLC。当然,在肾功能正常时,结合型轻链理论上不能被肾小球滤过,尿液中本身就是游离轻链为主,只在肾脏功能受损时尿液中才可能同时有结合型轻链的存在^[19]。在 uFLC 检测技术出现之前,临床常规采用 uTLC 检测来进行尿轻链监测,但 uTLC 的结果往往非常不稳定,与其他血尿轻链检测的结果常不同步且不可比,从而影响了疾病疗效判定和治疗选择。近年新出现了 uFLC 检测技术,其检测结果与 uTLC 的检测结果有一定差异,若能明确哪一种尿轻链结果更灵敏、更可靠、与其他血尿轻链

检查结果间更相符,那就更推荐将其用于日常临床实践中。

3.3 uFLC检测尿轻链定量较uTLC检测具有更高的应用价值

uIFE检测是经典的尿轻链定性检测方法,其灵敏度和特异度均较佳,而免疫方法检测尿轻链定量的灵敏度已知比uIFE更高,但特异度不如uIFE。如果某种尿轻链定量检测方式的结果能与uIFE结果间的阳性相符率更高,也就能更多检出uIFE阳性的病例,就说明该检测方式灵敏度更佳。因此,本研究首先将uFLC及uTLC的 κ/λ 比值与uIFE的结果进行了相符率的比较分析,结果发现,在uIFE阳性的样本中,uFLC κ/λ 异常的比例比uTLC κ/λ 异常的比例略高,可见uFLC κ/λ 的灵敏度性比uTLC κ/λ 相对略高,更有利于尿轻链异常的早期发现和评估监测。

sFLC检测在浆细胞和非浆细胞疾病的诊治均具有重要地位^[20-21]。本研究将uFLC、uTLC分别与sFLC的结果进行了相符率的比较分析,结果显示,在sFLC κ/λ 异常样本中,uFLC κ/λ 异常的比例较uTLC κ/λ 更高,这也和以往报道及笔者的经验一致,即uTLC检测的灵敏度在临床常规使用中仍是不够的^[20-21],而改用uFLC检测就可能进一步提高检测灵敏度和稳定性,提升日常诊治效率。另外,本研究对uTLC和uFLC检测的结果进行了非参数配对检验,直接比较这2种尿液轻链检测之间的差异性,结果显示,uFLC κ/λ 的异常检出率明显更高。这也进一步证实了uFLC的检测效率更佳,有助于更早检出尿轻链的异常,促进早期诊断和判断早期复发等情况。

本研究将uFLC、uTLC和sFLC检测的所有定量测值综合在一起进行了相关分析。结果显示,uFLC检测的 κ 轻链值、 λ 轻链值、 κ/λ 比值与uTLC的相应轻链值及比值之间互相均有着较强的相关性,说明这2种尿液轻链的检测方法之间具有良好可比性,日常检测中做其中一种即可。同时,uFLC检测的 κ 轻链值、 λ 轻链值、 κ/λ 比值与sFLC的相应轻链值及比值之间均有着中度相关性,uTLC检测的上述结果与sFLC检测的相应结果之间同样中度相关,且uFLC与sFLC之间的相关性均比uTLC与sFLC之间的相关性更强,这也提示uFLC检测比uTLC检测更能符合sFLC的变化,能提供更为科学、可靠的尿轻链数据,从而指导临床疗效评估。

综上所述,血尿轻链的检测在浆细胞疾病和部

分非浆细胞疾病的诊治中均起到重要作用。其中,尿轻链的检测尽管不如血轻链检测的价值更高、应用更广,但在相关疾病的疗效判断等方面仍缺之不可,尤其在某些以尿轻链为主要可评估病灶的病例如轻链型骨髓瘤中,其作用仍无可替代。本研究对2种尿轻链的检测方式进行了比较,发现uFLC检测相对更灵敏,与其他血尿轻链检测结果间的相符率更高,更优先推荐用于相关疾病的尿轻链定量监测,有条件的单位建议首选该检查。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

刘元昉完成本文的课题设计和实施、数据收集和分析、论文撰写和投稿等方面;王焰参与本文的课题设计、数据分析和论文修改;施新明参与本文的课题讨论、实验数据收集和论文撰写;徐文彬参与本文的临床数据收集;王学锋指导本课题的设计和实施、数据分析和论文撰写;糜坚青指导本文的课题设计和实施、数据分析和统计、论文撰写和修改等方面。

[参考文献]

- [1] GUDOWSKA -SAWCZUK M, MROCZKO B. Free light chains as a novel diagnostic biomarker of immune system abnormalities in multiple sclerosis and HIV infection[J]. Biomed Res Int,2019,2019:8382132.
- [2] SINGH G. Concentrations of serum free light chains in kappa and lambda lesions in light -chain myelomas[J]. Lab Med,2019,50(2):189-193.
- [3] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol,2016,91(7):719-734.
- [4] NAKANO T, MATSUI M, INOUE I, et al. Free immunoglobulin light chain: its biology and implications in diseases[J]. Clin Chim Acta,2011,412(11-12):843-849.
- [5] DIMOPOULOS M A, MOREAU P, TERPOS E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol,2021,32(3):309-322.
- [6] RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol,2014,15(12):e538-e548.
- [7] KYLE R A, DURIE B G, RAJKUMAR S V, et al. Mono-

- clonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management[J]. *Leukemia*,2010,24(6):1121-1127.
- [8] KUMAR S, PAIVA B, ANDERSON K C, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(8):e328-e346.
- [9] 史德宝, 卢敏, 潘亚萍, 等. 轻链检测在慢性肾脏病中的应用评估[J]. *安徽医科大学学报*,2022,57(6):997-1001.
- SHI D B, LU M, PAN Y P, et al. Evaluation of the clinical application of light chain detection in chronic kidney disease[J]. *Acta Univ Med Anhui*,2022,57(6):997-1001.
- [10] PIERI M, PIGNALOSA S, FRANCESCHINI L, et al. Nephelometric assay of urine free light chains: an alternative and early clinical test for Bence-Jones protein quantification[J]. *Clin Chem Lab Med*,2018,56(12):e313-e315.
- [11] BASILE U, GULLI F, GRAGNANI L, et al. Free light chains: eclectic multipurpose biomarker[J]. *J Immunol Methods*,2017,451:11-19.
- [12] 王吉耀, 葛均波, 邹和建. 实用内科学[M]. 16 版. 北京: 人民卫生出版社,2022.
- WANG J Y, GE J B, ZOU H J. Practice of internal medicine[M]. 16th Ed. Beijing: People's Health Publishing House,2022.
- [13] CHO J, LEE D H, YOO G, et al. Comparison of serum and urine free light chain analysis in clinical diagnosis [J]. *Blood Res*,2022,57(4):284-289.
- [14] BHOLE M V, SADLER R, RAMASAMY K. Serum-free light-chain assay: clinical utility and limitations[J]. *Ann Clin Biochem*,2014,51(Pt 5):528-542.
- [15] DISPENZIERI A, ZHANG L, KATZMANN J A, et al. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response[J]. *Blood*,2008,111(10):4908-4915.
- [16] NIEWMIERZYCKA A, KURMAN M, LEŚNIAK M, et al. Prevalence and clinical significance of abnormal serum kappa/lambda light chain ratio in patients with chronic kidney disease[J]. *Pol Arch Med Wewn*,2015,125(7-8): 532-537.
- [17] XU L, ZHAO B, SUN Y, et al. Using two detection methods to observe the changes and significance of free light chain in serum and urine in patients with renal insufficiency[J]. *Biomed Res Int*,2022,2022:5536199.
- [18] DELGADO J C. Value of urinary free light chain testing for monitoring of bence jones proteinuria[J]. *J Appl Lab Med*,2019,3(6):1059-1060.
- [19] XU Z L, WU C, TENG W H, et al. Exploring the relationship between serum and urinary free light chain levels during the different phases of renal damage in multiple myeloma patients[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2015,31(3):352-355.
- [20] 廖丹, 刘霞, 李辉军, 等. 多发性骨髓瘤血、尿总轻链与游离轻链相符率比较及其临床意义[J]. *临床内科杂志*, 2016,33(4):243-245.
- LIAO D, LIU X, LI H J, et al. The comparison of accordant rate of total light chains and free light chains in serum and urine and its clinical significance of multiple myeloma[J]. *J Clin Intern Med*,2016,33(4):243-245.
- [21] DEJOIE T, CORRE J, CAILLON H, et al. Responses in multiple myeloma should be assigned according to serum, not urine, free light chain measurements[J]. *Leukemia*,2019,33(2):313-318.

(收稿日期:2023-02-25)

(本文编辑:褚敬申)