

[文章编号] 1000-2200(2011)04-0410-03

· 检验医学 ·

恶性血液病凝血指标的变化及意义

张 夏, 黄传荣

[摘要] **目的:**探讨恶性血液系统疾病凝血指标的改变及其临床意义。**方法:**回顾性分析 135 例血液肿瘤患者初发时凝血指标的差异,并总结急、慢性白血病及恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤凝血指标的变化。**结果:**急性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和 D-二聚体(D-D)与正常对照组差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白降解产物(FDP)与正常对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$),而慢性白血病各项指标与对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$),急性白血病组中急性非淋巴细胞白血病-M3 凝血指标 PT、APTT、D-D、FDP 与其他各组差异均有统计学意义,各组 FIB 差异无统计学意义($P > 0.05$),淋巴瘤组中霍奇金组与非霍奇金组各项凝血指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**恶性血液病患者存在凝血、纤溶异常,通过测定 FIB、D-D、FDP 等指标,可早期判断患者是否处于高凝状态,为及时干预治疗提供客观依据。通过对 PT、APTT 的监测,可为弥散性血管内凝血的发生及临床用药监测提供实验依据。

[关键词] 血液肿瘤;白血病;淋巴瘤;多发性骨髓瘤;血液凝固;纤维蛋白原

[中国图书资料分类法分类号] R 733 **[文献标识码]** A

Changes of blood coagulation index in patients with malignant hematopathy and their clinical significance

ZHANG Xia, HUANG Chuan-rong

(Department of Clinical Laboratory, Fuyang People's Hospital, Fuyang Anhui 236000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the significance of the changes of blood coagulation index in patients with malignant blood system diseases. **Methods:** The difference of the blood coagulation index in 135 patients with malignant neoplastic hematologic disorder was analyzed retrospectively, and the changes of the blood coagulation index in patients with acute leukemia (AL), chronic leukemia (CL), lymphoma and multiple myeloma were summarized. **Results:** The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer (D-D) and fibrin degradation product (FDP) in patients with AL, lymphoma and multiple myeloma were significantly different from those of the normal control ($P < 0.05 \sim P < 0.01$); the PT, APTT, D-D and FDP between M3 subtype AL and non-M3 subtype AL in patients with acute lymphoblastic leukemia differed significantly ($P < 0.05$) compared with those in other groups; the fibrinogen (FIB) presented no significant difference among the groups ($P > 0.05$). The blood coagulation index in patients with lymphoma was not statistically different ($P > 0.05$). **Conclusions:** The coagulation and fibrinolysis are abnormal in patients with hematological malignancy. Detection of FIB, D-D and FDP may help to judge whether the patients are in a state of hypercoagulability, which will provide basis for early intervention; detection of PT and APTT may provide evidence for the occurrence of disseminated intravascular coagulation and the application of clinical medication.

[Key words] hematologic neoplasms; leukemia; lymphoma; multiple myeloma; blood coagulation; fibrinogen

临床研究表明,在恶性肿瘤未出现临床症状前就有静脉血栓形成。血栓形成是目前恶性肿瘤患者最常见的并发症和病死原因之一,其使得肿瘤的治疗困难化、复杂化。对于肿瘤患者凝血指标异常,各国学者已进行了大量的调查研究,凝血指标已被常规用于临床治疗的检测,一些指标被公认为是与预后相关的危险因素。恶性血液系统疾病同样存在血液凝固方面的异常,肿瘤细胞对周围组织的浸润造

成体内出凝血、抗凝及纤溶系统的功能紊乱^[1-2],可出现复杂的凝血、抗凝系统的改变,表现为复杂的血栓前状态及不同程度的出血倾向。本研究通过检测 135 例恶性血液肿瘤患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)的变化,旨在说明恶性血液病凝血指标的变化及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007~2009 年于我院就诊的 135 例血液系统恶性肿瘤初诊患者,诊断标准参照《血

[收稿日期] 2010-08-07

[作者单位] 安徽省阜阳市人民医院 检验科,236000

[作者简介] 张 夏(1967-),女,主管检验师。

液病诊断及疗效标准》^[3]。其中男 70 例,女 65 例;年龄 6~77 岁。包括急性白血病 84 例,慢性白血病 12 例,淋巴瘤 29 例,多发性骨髓瘤 10 例。正常对照组 40 名,男 23 名,女 17 名;年龄 23~45 岁;为本院门诊健康体检者,无心、肝、肾等器质性病变,测定前 2 周末服用任何药物。

1.2 方法 空腹采静脉血,与 109 mmol/L 枸橼酸钠 9:1 的比例混合,3 000 r/min 离心 15 min,取上层血浆 2 h 检测完毕。PT、APTT、FIB 采用库尔特公司的 ACL200 型全自动凝血仪及 IL 公司配套试剂盒测定,每天均有定标血浆及室内质控同时进行检测,D-D、FDP 采用上海太阳公司的定性试剂盒进行测定。

1.3 统计学方法 采用 *t* 检验和秩和检验及四格表确切概率法。

2 结果

2.1 恶性血液病各组间凝血指标比较 135 例恶性血液病患者,其中急性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤 PT、APTT 水平和 D-D 发生例数与正常对照组差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),FIB、FDP 与正常对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$),而慢性白血病各项指标与正常对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$),其他测定结果与对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 恶性血液病各组间凝血指标的比较

分组	n	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D(n)	FDP(n)
正常对照组	40	11.9±0.75	31.45±3.21	2.93±0.82	0	0
急性白血病	84	15.3±1.73**	40.98±5.70**	5.10±1.63	43△△	8
慢性白血病	12	12.4±1.06	33.5±3.94	4.72±1.35	4	1
多发性骨髓瘤	10	14.7±1.40**	37.05±5.22**	4.97±1.43	4△	1
淋巴瘤	29	15.0±1.45**	38.76±5.36**	4.99±1.46	12△△	2
F	—	44.12	26.71	0.52	31.02#	4.05#
P	—	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05
MS组内	—	2.113	25.406	66.769	—	—

q 检验:与对照组比较 ** $P < 0.01$; 两两比较秩和检验:与对照组比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; #示 *Hc* 值

2.2 急性白血病各组间凝血指标比较 84 例急性白血病中急性淋巴细胞白血病(急淋)和急性非淋巴细胞白血病(急非淋)-非 M3 各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),急非淋-M3 凝血指标 PT、APTT、D-D、FDP 与其他各组差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),各组 FIB 差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

表 2 急性白血病各组间凝血指标的比较

分组	n	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D	FDP
急淋组	21	14.8±1.15	38.21±5.45	4.80±1.65	9	1
急非淋-M3组	7	17.5±1.51**	47.52±6.07**	5.53±1.67	7△	4△
急非淋-非M3组	56	15.2±1.27△△	41.20±5.93△△	5.16±1.59	27+	3+
F	—	12.47	6.82	0.65	7.37#	19.86#
P	—	<0.01	<0.01	>0.05	<0.05	<0.01
MS组内	—	1.591	33.941	2.595	—	—

q 检验:与急淋组比较 ** $P < 0.01$;与急非淋-M3 比较 $\Delta P < 0.01$; 两两比较秩和检验:与急淋组比较 $\Delta P < 0.05$;与急非淋-M3 比较 + $P < 0.05$

2.3 淋巴瘤各组间凝血指标比较 29 例淋巴瘤组中霍奇金组与非霍奇金组各项凝血指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。

表 3 淋巴瘤各组间凝血指标的比较

分组	n	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D二聚体	FDP
霍奇金组	5	15.5±1.53	37.12±5.52	5.21±1.52	2	0
非霍奇金组	24	14.9±1.48	39.10±5.47	4.94±1.47	10	2
t	—	0.82	0.74	0.37	—	—
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	1.000*	1.000*

*示四格表确切概率法

3 讨论

恶性血液病患者常伴有出凝血、纤溶系统的功能紊乱,其止血、凝血功能障碍是普遍存在的病理生理变化,表现为不同程度的出血倾向,其机制较为复杂,高凝是其并发血栓及出血的重要发病机制之一。APTT、PT 是反映内外源凝血系统功能的指标。本研究发现,在急性白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤患者组中,PT、APTT 延长与对照组差异均有统计学意义($P < 0.01$),而慢性白血病仅比对照组轻度增高,差异无统计学意义($P > 0.05$),因此亦说明慢性白血病发生凝血功能异常的可能性较小。因本研究均选取初诊患者,12 例慢性白血病中 11 例为慢性粒细胞白血病慢性期,1 例为慢性淋巴细胞白血病,此实验结果是否与病例选择有关,需扩大病例进一步观察。在对急性白血病分组进行比较发现,急非淋-M3 组与急淋、急非淋-非 M3 组凝血指标 PT、APTT、D-D、FDP 差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),说明急非淋-M3 发生血栓及出血的风险明显高于其他急性白血病症。急非淋-M3 的多颗粒早幼粒细胞内含有大量异常嗜天青颗粒,这些颗粒含有丰富的促凝物质及纤溶酶原激活物,随着白血病细胞被破坏,细胞内促凝物质及纤溶酶原激活物

释放入血,激活凝血系统,最终引起弥散性血管内凝血(DIC)。淋巴瘤各型之间凝血指标差异均无统计学意义,说明淋巴瘤各型出现血栓形成及出血的机会无明显差异,需要指出的是,不同分期淋巴瘤其凝血指标是否有统计学意义,需扩大标本量进一步深入研究。

恶性肿瘤患者出现止凝血机制异常的原因很复杂,不同的恶性肿瘤也有差别。(1)恶性肿瘤细胞组织因子高表达,是造成血液高凝状态的重要原因,肿瘤细胞可直接产生或刺激单核吞噬系统及内皮细胞产生组织因子(TF);肿瘤所致内皮损伤,肿瘤细胞坏死后释放肿瘤坏死因子及白细胞介素-1均可促进单核细胞及血管内皮细胞表达TF;感染、严重营养不良、缺氧、机体内环境紊乱^[4]均可使TF释放入血,从而启动外源性凝血系统,进而启动凝血过程。(2)恶性肿瘤患者血液中含有类糜蛋白酶和类胰蛋白酶等粒细胞中性蛋白酶,这类物质能裂解凝血因子,从而导致凝血因子含量减少或降低^[5]。(3)肿瘤细胞浸润损伤肝脏引起凝血因子合成减少或活性降低,引起凝血机制障碍,本研究结果也证实这一点。

FIB除作为凝血因子I而直接参与凝血过程外,还可以介导血小板聚集反应及参与肿瘤的血行转移,是血栓性疾病发病的重要危险因素。FIB在多种恶性肿瘤患者血浆中含量明显升高,并与疾病的严重程度密切相关。本研究结果显示,各恶性血液病组FIB也明显高于对照组。FIB以如下途径介导肿瘤的生长、转移:(1)形成互相交织的网络结构帮助肿瘤细胞黏附在其表面,促使肿瘤细胞扩散及转移;(2)FIB的增高及瘤栓的形成可以将肿瘤细胞与不利于其生存的环境屏蔽,躲避机体免疫系统的监视,以利于其生存、增殖以及在随着血循环黏附、侵袭,在靶器官中形成转移灶;(3)帮助肿瘤新生血管的形成。有研究^[6]显示,FIB水平形成由高而低,可作为肿瘤受到抑制的一个信号;FIB水平持续增高,往往预示着肿瘤转移甚至恶化的可能。

血浆D-D是纤溶酶水解交联纤维蛋白形成的一种稳定的终末降解产物,为继发性纤溶所特有的代谢产物,机体发生凝血时,凝血酶使FIB水解,释放出纤维蛋白肽A和纤维蛋白肽B,然后形成纤维蛋白单体(SFM),SFM γ 链之间形成 ϵ (- γ 谷氨酰胺)-赖氨酸交联,形成稳定的纤维蛋白即交联纤维蛋白,这种 γ 链之间的共价交联是形成D-D二聚

体的结构基础,当纤溶系统被激活,交联纤维蛋白发生降解形成D-D等复合物,因此血浆D-D也是继发性纤溶的敏感性指标。在正常情况下,体内血浆含量很低,但在很多病理状态下,其含量会升高,表明体内有血栓形成和纤溶发生,可作为体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一。目前研究分析在DIC、血管栓塞性疾病、心肌梗死等疾病中D-D显著增高。本研究结果显示,急、慢性白血病及恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤患者D-D阳性率与对照组差异有统计学意义,说明恶性血液病患者普遍存在高凝状态,这与李萍等^[7]研究结果相一致,临床医生应重视恶性血液病患者凝血与纤溶指标的检测,对患者处于高凝状态应有足够的重视,以预防DIC的发生。

在原发性纤溶时,FDP含量可明显升高,因高凝状态、DIC、肾脏疾病、器官移植的排斥反应、溶栓治疗等所致继发性纤溶亢进时,FDP含量也有一定的升高。本研究显示,恶性血液病FDP阳性率明显高于对照组,但其阳性率与D-D相比较,明显下降,这也一定程度上说明D-D在恶性血液病中监测高凝状态比FDP更敏感,恶性血液病纤溶异常以继发性纤溶异常为主。

需要强调的是,对于恶性血液肿瘤患者,以上这些指标受患者年龄,是否合并其他基础疾病(如心脑血管疾病、高血压、糖尿病等),肿瘤的类型,对重要器官功能的影响,既往用药情况等多种因素影响。本研究病例数偏少,具有一定局限性,尚需进行更深入的研究。

[参 考 文 献]

- [1] 孔晋星,佟力,石洪琼,等.急性白血病抗凝纤溶异常的临床意义[J].血栓与止血学,2008,14(1):18-21.
- [2] 赵维莅,胡炯,王学峰,等.急性白血病止凝血异常的预后意义[J].临床血液学杂志,2001,14(3):101-103.
- [3] 张之南,沈悌.血液病诊断与疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:103-244.
- [4] 何志洁.恶性肿瘤合并弥散性血管内凝血临床分析[J].医药论坛杂志,2008,29(1):3-5.
- [5] 赵早云.急性白血病凝血指标的分析[J].血栓与止血学,2010,16(2):86-87.
- [6] 张丽中,赵智,吴滨.恶性肿瘤患者血浆纤维蛋白原和D-二聚体含量的测定及临床意义[J].肿瘤研究与临床,2006,18(11):759-760.
- [7] 李萍,欧阳建,周荣富,等.恶性血液病患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体、抗凝血酶的变化[J].血栓与止血学,2010,16(1):24-26.