

急性白血病患者血管性血友病因子抗原检测的临床价值

王卫国¹, 马芳², 李玉云², 张夏¹, 郭进京¹, 王伟伟¹

[摘要]目的:初步探讨急性白血病(AL)患者血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)检测的临床意义。方法:39例AL患者(AL组),外周血白细胞计数 $>50 \times 10^9/L$ 15例, $<50 \times 10^9/L$ 24例,21名健康体检者为正常对照组(对照组)。使用CA-7000血凝仪检测vWF:Ag、D-二聚体及纤维蛋白(原)降解产物(FDPs);使用7600型生化分析仪检测乳酸脱氢酶(LDH)和超敏C反应蛋白(hs-CRP);全血细胞计数采用迈瑞6800型血细胞分析仪。结果:AL组的vWF:Ag、D-二聚体、FDPs、LDH和hs-CRP水平均明显高于对照组($P < 0.01$);白细胞 $>50 \times 10^9/L$ 的患者vWF:Ag和LDH均高于白细胞 $<50 \times 10^9/L$ 的患者($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),vWF:Ag与D-二聚体、FDPs、LDH和hs-CRP水平均呈正相关关系($P < 0.05$)。结论:AL患者存在以vWF:Ag升高为表现的内皮细胞损伤,这种表现与肿瘤负荷、急性期反应和纤溶亢进有关。

[关键词] 白血病;血管性血友病因子;乳酸脱氢酶;超敏C反应蛋白

[中国图书资料分类法分类号] R 733.71

[文献标志码] A

The clinical significance of von willebrand factor antigen detection in patients with acute leukemia

WANG Wei-guo¹, MA Fang², LI Yu-yun², ZHANG Xia¹, GUO Jin-jing¹, WANG Wei-wei¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Fuyang People's Hospital, Fuyang Anhui 236004;

2. Department of Medical Laboratory, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical meaning of von willebrand factor antigen(vWF:Ag) detection in patients with acute leukemia. **Methods:** The levels of vWF:Ag, D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products(FDPs) were detected by CA-7000 coagulation analyzer, the levels of lactate dehydrogenase(LDH) and high sensitive C-reactive protein(hs-CRP) were detected by 7600 automated biochemistry analyzer, the complete blood counts were tested by Mindray 6 800 hematology analyzer in 39 patients with acute leukemia(including 15 cases with WBC $>50 \times 10^9/L$ and 24 cases with $<50 \times 10^9/L$) and 21 normal controls. **Results:** Compared with the control group, the levels of vWF:Ag, D-dimer, FDPs, LDH and hs-CRP were higher in acute leukemia patients($P < 0.01$), the levels of vWF:Ag and LDH were higher in acute leukemia patients with WBC $>50 \times 10^9/L$ than those with WBC $<50 \times 10^9/L$ ($P < 0.05$ and $P < 0.01$), vWF:Ag had the positive correlations with D-dimer, FDPs, LDH and hs-CRP. **Conclusions:** The endothelial cell injury was happened in patients with acute leukemia, which presented as the increase of vWF:Ag, the manifestation was correlated with tumor load, acute phase response and hyperfibrinolysis.

[Key words] leukemia; von willebrand factor; lactate dehydrogenase; high sensitive C-reactive protein

急性白血病(acute leukemia, AL)是发生于造血系统的恶性肿瘤,出血是AL患者的常见死亡原因之一^[1],引起出血的原因与血小板减少、凝血因子活性异常、纤溶亢进、血管壁损伤等有关。血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)主要由血管内皮细胞合成,在血小板黏附过程中发挥关键作用,是反映血管内皮损伤程度的标志物之一^[2],vWF也是一种急性相蛋白,在一些急性相反应如血管炎、动脉粥样硬

化、恶性肿瘤、大手术后等,可显著升高^[3]。AL患者vWF水平与纤溶亢进、肿瘤负荷、急性期反应等是否有关,目前报道较少。为此,我们检测初发AL患者血浆vWF:Ag、D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物(FDPs)、乳酸脱氢酶(LDH)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)的水平和外周血白细胞(WBC)计数,初步探讨AL患者vWF:Ag检测的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年2~12月就诊于安徽省阜阳市人民医院初发的AL患者39例(AL组),男20例,女19例,年龄16~80岁。外周血WBC $>50 \times 10^9/L$ 15例, $<50 \times 10^9/L$ 24例。随机抽取同期体检中心的健康体检者21名(对照组),男11

[收稿日期] 2014-01-08

[基金项目] 安徽省优秀青年人才基金资助项目(2012SQRL099)

[作者单位] 1. 安徽省阜阳市人民医院 检验科,236004;2. 蚌埠医学院 临床检验诊断学教研室,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 王卫国(1974-),男,硕士,主管技师。

[通信作者] 李玉云,硕士研究生导师,副教授。E-mail: bbmcliyuyun@163.com

名,女 10 名,年龄 24~81 岁。

1.2 主要试剂与仪器 vWF:Ag、D-二聚体试剂、CA-7000 型血凝仪、凝血项目质控品 (Sysmex 公司),FDPs 试剂 (爱威迪生物公司),LDH、hs-CRP 试剂 (德赛公司),日立 7600 型生化分析仪,迈瑞 6800 型血细胞分析仪,生化质控品 (伯乐公司),血细胞计数质控品 (迈瑞公司) 等。

1.3 实验方法 凝血、生化和血细胞计数检测项目按科室标准操作文件文件要求,抽取相应的血液量于相应的抗凝管中,上机检测。

1.4 统计学方法 采用 t (或 t') 检验和直线相关分析。

2 结果

2.1 2 组 vWF:Ag、D-二聚体、FDPs、LDH 和 hs-CRP 水平比较 与对照组比较,AL 组 vWF:Ag、D-二聚体、FDPs、LDH 和 hs-CRP 水平均明显增高 ($P < 0.01$) (见表 1)。

2.2 2 种不同 WBC 水平的 AL 患者 vWF:Ag、D-二聚体、FDPs、LDH 和 hs-CRP 水平比较 与 WBC $< 50 \times 10^9/L$ 的患者比较,WBC $> 50 \times 10^9/L$ 的患者 vWF:Ag、LDH 水平均增高 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),而 2 组 D-二聚体、FDPs 和 hs-CRP 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

表 1 2 组 vWF:Ag、D-二聚体、FDPs、LDH 及 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	vWF:Ag/%	D-二聚体/ (mg/L)	FDPs/ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	LDH/ (U/L)	hs-CRP/ (mg/L)
AL 组	39	283.01 \pm 131.48	7.46 \pm 9.30	49.01 \pm 65.68	669.15 \pm 522.35	42.47 \pm 49.08
对照组	21	123.24 \pm 26.29	0.34 \pm 0.13	2.93 \pm 1.24	171.76 \pm 34.94	2.65 \pm 1.24
t'	—	7.32	4.78	4.38	5.92	5.06
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 2 种水平 WBC 的患者 vWF:Ag、D-二聚体、FDPs、LDH 和 hs-CRP 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	vWF:Ag/%	D-二聚体/ (mg/L)	FDPs/ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	LDH/ (U/L)	hs-CRP/ (mg/L)
WBC $> 50 \times 10^9$	15	349.01 \pm 124.16	10.77 \pm 10.13	74.22 \pm 72.22	1 023.07 \pm 508.62	41.66 \pm 32.33
$< 50 \times 10^9$	24	241.76 \pm 120.66	5.40 \pm 8.30	33.26 \pm 57.27	447.96 \pm 400.73	42.97 \pm 57.82
t	—	2.67	1.81	1.96	3.93	0.09*
P	—	<0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05

2.3 相关性分析 vWF:Ag 与 D-二聚体、FDPs、LDH 和 hs-CRP 水平均呈正相关关系 (r 分别为 0.64、0.70、0.57 和 0.47, $P < 0.05$)。

3 讨论

由于组织因子释放、血管内皮损伤所致的胶原暴露、凝血因子活性增高及并发感染等因素,初发的 AL 患者通常处于血栓前状态^[4],同时会造成抗凝系统因子的过度消耗,纤溶亢进,导致出血的发生^[5]。

本研究选择初发的 AL 患者在同一时间空腹采血检测,尽量避免日间和标本因素给检测结果带来的影响,结果发现 AL 患者 vWF:Ag、D-二聚体、FDPs、LDH 和 hs-CRP 水平均明显高于对照组 ($P < 0.01$),WBC $> 50 \times 10^9$ 的患者 vWF:Ag 和 LDH 水平均高于 WBC $< 50 \times 10^9$ 的患者 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),且 vWF:Ag 与 D-二聚体、FDPs、LDH 和 hs-CRP 水平均呈正相关关系 ($P < 0.05$)。vWF 是一种

血浆糖蛋白,主要在内皮细胞和巨核细胞内合成,血浆中 vWF:Ag 主要由内皮细胞和血小板分泌释放,由于 AL 患者普遍存在血小板数量重度减低,故检测 AL 患者的 vWF:Ag 水平更能反应其内皮细胞受损程度^[6]。D-二聚体、FDPs 是筛查纤溶活性的常用实验室指标,两者升高说明 AL 患者存在继发性纤溶亢进。AL 患者白血病细胞的浸润和炎症反应释放的炎性因子等可对血管壁造成损伤,造成机体的凝血系统被激活,同时内皮细胞合成和释放 vWF:Ag 的增加对 VIII 因子保护能力增强,机体处于高凝状态,凝血因子被过度消耗,机体的凝血和纤溶系统相互制约,高凝状态必然会造成纤溶系统的激活,导致 D-二聚体和 FDPs 升高,同时纤溶酶会降解凝血因子及血小板膜糖蛋白,促使出血的发生,vWF:Ag 与 D-二聚体、FDPs 水平呈正相关,说明 AL 患者 vWF:Ag 升高与纤溶激活有关。WBC $> 50 \times 10^9$ 是 AL 患

(下转第 1561 页)

对 WB 确证不确定的样本(包括 gp160、gp120 和 p24 带型等),需要综合实验室检测、流行病学史和临床症状,以及一些辅助诊断手段,如 CD4⁺T 淋巴细胞检测^[14]和 HIV 病毒载量检测^[15]进行联合诊断,以便更早、更及时、更准确地发现或排除 HIV 感染者,提高检测工作效率,为艾滋病防治工作尽最大的力量。

[参 考 文 献]

- [1] 郑晓虹,潘启超,张玮,等. 人类免疫缺陷病毒确认试验不确定结果分析[J]. 上海预防医学杂志,2007,19(8):373-376.
- [2] 汪宁. 中国艾滋病流行现状与防治对策[J]. 社会福利,2005,14(10):29-31.
- [3] 宋琴,袁家麟. 我国艾滋病流行现状、流行因素及其防治对策[J]. 职业与健康,2012,28(23):2974-2976.
- [4] 蒋岩,汪宁,李敬云,等. 全国艾滋病检测技术规范(2009年修订版)[M]. 北京:中国疾病预防控制中心,2009:8-9.
- [5] 蒋岩,邢文革,潘品良,等. 二〇一三年全国艾滋病病毒抗体诊断试剂临床质量评估报告[M]. 北京:中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心,2013:15-22.
- [6] 邵一鸣,康来仪,汪宁,等. 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准[M]. 北京:中华人民共和国卫生部,2008:5.
- [7] 黑发欣,张启云,孙伟东,等. HIV 抗体筛查实验阳性确实实

验可疑和阴性标本的对比分析[J]. 中国艾滋病性病,2006,12(1):4-6.

- [8] 夏建晖,柳忠泉,郑敏娜,等. HIV 抗体不确定样品的鉴别策略研究[J]. 热带医学杂志,2011,10(11):1293-1295.
- [9] 余枫华,韩福郎,阮冈,等. 45 例 HIV 抗体不确定结果的人群跟踪观察和分析[J]. 公共卫生与预防医学,2009,20(3):30-32.
- [10] 欧泽惠,张秀兰,王军,等. 献血者抗-HIV 检测结果误差的原因分析[J]. 现代医学卫生,2007,23(6):893.
- [11] Schupbach J. SHCS and the laboratory diagnosis of HIV infection from the development of the HIV Western blot to virus quantification and clinically relevant individual virus characterization[J]. Ther Umsch,2004,61(10):603-607.
- [12] WHO/UNAIDS. HIV assays:operational characteristics (Phase I): reports I5, antibody ELISAs[R]. Geneva, WHO/UNAIDS,2004.
- [13] 刘全忠,蒋岩. 人类免疫缺陷病毒确认试验假阳性问题及其对策[J]. 中华皮肤科杂志,2004,37(4):245-246.
- [14] 余枫华,阮冈,吴谨星. HIV/AIDS 患者 CD4 细胞计数和血常规检测结果分析[J]. 公共卫生与预防医学,2006,17(5):97.
- [15] 强来英,林旭东,裴丽健,等. 人类免疫缺陷病毒感染抗体检测窗口期血清的检出[J]. 中国输血杂志,2001,14(6):340-342.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 1558 页)

者高危因素之一,说明患者肿瘤负荷较重,提示预后不良,而且 LDH 水平也与肿瘤负荷关系密切,并可以作为病情判断和预后评估的指标^[7]。本研究结果 WBC > 50 × 10⁹ 的患者 LDH 更高,也证实了 LDH 与肿瘤负荷有关,同时 vWF:Ag 也更高,且 vWF:Ag 与 LDH 呈正相关关系,说明 AL 患者的 vWF:Ag 水平与肿瘤负荷有一定关系。hs-CRP 是机体主要的应急期蛋白,与 AL 患者的炎症反应程度较为一致,hs-CRP 升高会伴随着白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等升高^[8],这些促炎细胞因子的异常,会造成内皮细胞的损伤和凝血系统的激活,故 AL 患者 vWF:Ag 与 hs-CRP 可呈正相关关系。

AL 患者肿瘤负荷和急性期反应,引起内皮细胞损伤,vWF:Ag 水平升高,加之其他因素的影响,机体处于高凝状态,继发引起纤溶亢进。

[参 考 文 献]

- [1] Kang YS, Kim HS, Park HJ, et al. Clinical characteristics of 75 patients with leukemia cutis [J]. Med Sci, 2013, 28(4):614-619.

- [2] Mackinnon B, Deighan CJ, Norrie J, et al. The link between circulating markers of endothelial function and proteinuria in patients with primary glomerulonephritis[J]. Clin Nephrol,2005,63(3):173-180.
- [3] 许文荣,王建中. 临床血液学检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:329-331.
- [4] 王小超,蒙兰青. 急性白血病患者血栓前状态的研究[J]. 广西医科大学学报,2010,27(2):275-276.
- [5] 肖芳芳,胡镨勋,郭梅,等. 初诊急性白血病患者凝血指标异常及其临床意义探讨[J]. 中国实验血液学杂志,2013,21(2):300-304.
- [6] Hatzipantelis ES, Athanassiou-Metaxa M, Gombakis N, et al. Thrombomodulin and von Willebrand factor:relation to endothelial dysfunction and disease outcome in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Acta Haematol, 2011, 125(3):130-135.
- [7] 孙秀丽,方美云. 急性白血病患者乳酸脱氢酶变化的临床意义[J]. 白血病·淋巴瘤,2011,20(2):95-97.
- [8] Yao X, Huang J, Zhong H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers [J]. Pharmacol Ther,2013,141(2):125-139.

(本文编辑 马启)