

• 白血病并发症专栏 •

急性早幼粒细胞白血病出血并发症
的机制及治疗进展Pathogenesis and progress in the treatment of hemorrhagic
complications in Acute Promyelocytic Leukemia李军民¹ 任雨虹¹

[关键词] 白血病, 早幼粒细胞, 急性; 出血并发症; 凝血障碍

Key words acute promyelocytic leukemia; hemorrhagic complications; coagulopathy

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.03.002

[中图分类号] R733 [文献标志码] A



专家简介:李军民,教授,现任上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海血液学研究所血液科主任、主任医师、博士生导师,兼任中华医学会血液学分会秘书,上海血液学分会委员兼秘书,《中华血液学杂志》、《中国实用内科杂志》、《诊断学理论与实践》和《临床血液学杂志》等杂志编委。2005 年获国家自然科学基金和上海市科委重大科技攻关项目,2011 年承担“863”和卫生行业科研专项子课题。在国内外核心杂志发表论文 50 余篇,荣获教育部科技成果二等奖和上海医学科技一等奖等奖项共 6 项。

急性早幼粒细胞白血病(APL)是一种以骨髓及外周血中存在异常增多的早幼粒细胞为主要细胞学特征的髓系增生性疾病,在急性髓系白血病(AML)中占 10%~15%,约 98%的 APL 患者染色体中存在特征性改变 t(15;17)(q22;q21),在分子水平上可见 PML-RAR α 融合基因。因 APL 具有严重的出血倾向,并可快速进展至弥散性血管内凝血(DIC),曾一度被认为是急性白血病中恶性程度最高的亚型。1985 年,全反式维甲酸(ATRA)的出现以及与化疗的联合运用将 APL 患者的完全缓解(CR)率提升至 90%,总体生存(OS)率至 80%以上^[1],但仍有约 10%的初发 APL 患者在标准剂量 ATRA+化疗治疗下在第 1 周(44%)或 2 周内(65%)出现了早期死亡(ED),出血并发症为 ED 的主要死亡原因,其中颅内出血最常见,其次为肺部出血^[2]。APL 相关的凝血障碍病理生理机制十分复杂,但对于临床判断与及时治疗,减少 APL 患者早期死亡有重要指导意义,所以,本文将讨论急性早幼粒细胞白血病的出血并发症机制及其目前

的治疗进展。

1 APL 出血并发症的机制

在非 M₃ 型 AML 中通常因骨髓受大量白血病细胞浸润致衰竭、血小板生成减少导致出血,但在 APL 中发生凝血障碍的机制要复杂得多,临床上不仅表现为血小板减少,还能进展至 DIC 和系统性纤维蛋白溶解^[2],目前研究的观点可分为以下三方面。

1.1 高促凝活性

APL 细胞表达 2 种肿瘤相关的促凝物质:组织因子(TF)和癌症促凝素(CP)。TF 是一种膜结合糖蛋白,能激活外源性凝血途径,在典型的 DIC 中会消耗大量凝血因子、血小板、生理性抗凝物质(如蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶)来中和活化了的凝血蛋白,最终形成广泛血栓^[3-4]。但在初发 APL 患者中,虽然可见 TF 表达升高^[2],外源性凝血途径下游的这些生理性抗凝物质却并未被大量消耗,而且 APL 并发的 DIC 少见微血管血栓^[4],纤维蛋白原和凝血因子 V 水平比单发 DIC 时更低,所以尽管 TF 异常高表达与 APL 的出血倾向存在因果关系,却并非其主要原因^[5]。

CP 能直接激活凝血因子 X,产生凝血酶促进

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院血液内科(上海,200025)

通信作者:李军民, E-mail: lijunmin@medmail.com.cn

凝血,它存在于许多恶性疾病患者的血清和组织中,并在 APL NB4 细胞株中高表达^[6]。APL 发病时可见 CP 水平升高,使用 ATRA 诱导治疗时可测得 CP 表达水平下降,随着凝血指标好转,CP 可进一步下降,在 CR 时,CP 几乎不能被测到^[6]。使用 ATRA 缓解治疗时可测得促凝物质在骨髓细胞中均下降,实验室凝血指标均好转^[6-7]。TF 和 CP 激活凝血的分子机制尚不明。在体外实验中观察到 TF 启动子在 PML-RAR α 阳性的 APL NB4 细胞中保有活性,它与此特征性融合基因可能存在一定关系,对此未来仍需进一步研究^[8]。

1.2 高纤溶活性

在 APL 细胞中可见尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤维蛋白原和 α_2 抗纤维蛋白溶酶水平升高^[9-11]。同时,血管内皮细胞也会分泌 t-PA 和 u-PA,可直接激活纤维蛋白溶酶原,也可与内皮细胞和造血细胞上表达的尿激酶型纤溶酶原激活物受体(u-PAR)形成复合物后激活纤溶酶原,生成纤溶酶,分解纤维蛋白原和纤维蛋白达到初级纤溶,使纤维蛋白原降解产物(FDPs)和 D-二聚体水平相应升高。

此外,APL 患者 t(15;17)阳性的细胞上高表达的膜联蛋白- α_2 (Annexin- α_2)也可引起初级纤溶^[12]。膜联蛋白 α_2 是一种钙调磷脂结合蛋白,既是 t-PA 和纤溶酶原的细胞表面受体^[13],也是 t-PA 大量生成纤溶酶促进纤溶时的协同因子^[14],能将依赖于 t-PA 的纤溶酶生成速度提升至 60 倍。在体外实验中敲除或抑制膜联蛋白 α_2 后,可以降低纤溶酶生成^[12],有观点认为,膜联蛋白 α_2 可能才是最重要的纤溶激活物^[4]。在 APL 患者中,表达膜联蛋白 α_2 和 t-Pa 的微粒已被发现^[15],脑血管的内皮细胞上的膜联蛋白 α_2 表达可能研究 APL 患者高发颅内出血有意义。

系统性纤溶还包括次级纤溶——异常 TF 表达引起的凝血酶生成会刺激 t-PA 从内皮细胞中释放^[5],导致系统性纤溶增加。

1.3 炎性细胞因子的作用

APL 细胞分泌的炎性细胞因子白介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[16],通过向下调节血栓调节蛋白(TM)^[17]和向上调节 TF 的方式^[18]激活内皮细胞和单核细胞,使之从抗凝物转变为血栓前期表型。纤溶系统内的纤溶酶原也可引起 IL-1 和转化生长因子- β (TGF- β)释放,但 u-PA 和 u-PAR 的调节异常可能与感染和恶性疾病有关^[19]。

1.4 粒细胞性蛋白酶的作用

弹性蛋白酶和糜蛋白酶等粒细胞性蛋白酶对凝血因子和纤维蛋白原有水解作用,在 APL 患者外周血中发现有粒细胞性蛋白酶水平的上升,伴随凝血因子水平的下降,并有体外研究表明弹性蛋白

酶能诱发凝血缺陷,但这种理论尚存争议^[20]。

2 APL 出血并发症的实验室指标

出血并发症与外周高白细胞计数($>10 \times 10^9/L$)^[21-22]、外周大量白血病细胞、肌酐水平上升、低纤维蛋白原水平($<10 g/L$)^[21]、输注血小板后仍无法纠正的低血小板计数、一般情况差(评分 <2)相关^[23]。但它们之间的相关性,以及实验结论的可重复性未能统一,例如在 Yanada 等^[21]、Kim 等^[24]的实验中,低纤维蛋白原患者更容易发生出血并发症^[21-24],但在 Ventura 等^[25]或 Serna 等^[26]的研究中,这二者并无关系。临床研究未能证明在白细胞 $>10 \times 10^9/L$ 时,M3v 型 APL 出血风险更大,但在白细胞 $>20 \times 10^9/L$ 时,M3v 型 APL 成为一个重要的出血危险因素。

在一项 116 例 APL 患者的研究中,25% 的患者 PT 延长大于等于 5 s,其中 21 人出现出血并发症,PT 在 APL 患者中预测出血是最有意义的凝血指标^[23],FDPs/D-二聚体比值可作为评估纤溶的间接指标^[27]。而血小板计数无法预测出血并发症,这可能因为部分 APL 患者在就诊后 24 h 内即出血早期死亡,还不足以使血小板计数明显下降。

3 APL 出血并发症的治疗策略及进展

APL 出血并发症的治疗目前仍以对症支持治疗为主,随着对 APL 出血机制的深入研究,从机制上纠正凝血障碍相关的出血症状,开发相应的药物制剂是将来的探索方向。

3.1 支持治疗

输注新鲜冰冻血浆(FFP)、冷沉淀和(或)纤维蛋白原浓缩制剂维持纤维蛋白原 $>1.0 \sim 1.5 g/L$ ^[28],是支持治疗的主要方法,治疗过程中须监测血小板计数,目前推荐维持在 $(30 \sim 50) \times 10^9/L$,预防性输注血小板可降低出血风险^[29],在凝血障碍被纠正前须避免侵袭性的操作。输注前应先评估患者 PT、纤维蛋白原水平、白细胞、肌酐值等提示凝血障碍的指标,输注 FFP、冷沉淀或纤维蛋白原浓缩制剂之间是否存在差别仍待进一步研究。

3.2 ATRA

ATRA 通过诱导 APL 细胞向终末分化,可快速纠正低纤维蛋白原水平,D-二聚体,FDPs 等纤溶相关实验室指标^[30],在 1~2 周内几乎可以完全解决 APL 相关的凝血障碍^[31]。已有体内、体外实验表明 ATRA 能干扰促凝和纤溶机制——用 ATRA 治疗 APL NB4 细胞,可以减少 CP、TF 和膜联蛋白 α_2 表达^[31]。Liu 等^[12]的研究提出 ATRA 能向下调节膜联蛋白 α_2 的表达,减少纤溶。多项 AML 诊疗指南建议一旦在临床症状和骨髓细胞形态学上怀疑患者为 APL,就应立即应用 ATRA 以降低 APL 的出血并发症^[28-32]。但 AT-

RA 不能降低细胞因子活性^[33-34],后者可进一步加重分化综合征,并通过表达内皮细胞黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 来介导 TF 和肿瘤细胞粘附,增加血栓风险^[4]。在 Altman 的试验中,69% 的患者在接受 ATRA 治疗时存在平均 1 d 的延迟,虽然即刻应用 ATRA 治疗未能降低 APL 患者的总体早期病死率^[35-38],但确实降低了早期死亡中因出血死亡的患者比例。

3.3 抗纤溶剂

目前的抗纤溶剂包括赖氨酸类似物,ε-氨基己酸(EACA)和氨甲环酸(TA),它们能和纤溶酶原竞争结合纤维蛋白原,和膜联蛋白 α2、t-PA 竞争结合赖氨酸残基。EACA 在体外能抑制膜联蛋白 α2 催化生成纤溶酶的作用。GIMEMA 曾回顾性分析抗纤溶治疗和早期出血死亡发生率之间的关系,发现个别使用 ATRA 联合抗纤溶剂治疗的 APL 病例的血栓事件发生率确实明显减少,但早期出血死亡率与其他治疗组未见明显差异^[39]。

3.4 小剂量抗凝剂

在上文提及的 GIMEMA 的回顾性研究中,在化疗开始同时对一组患者予以 2 500~37 500 u/d 的小分肝素抗凝,最终提示对降低早期出血死亡没有益处^[39]。有研究在随机对照中使用低分子量肝素以期降低早期出血死亡,此观点尚存争议。

3.5 凝血因子

有研究认为凝血因子 VII 与 APL 出血事件关系最密切^[40-41],将重组活化凝血因子 VII(NovoSeven)用于临床治疗严重出血,但此类患者常规输注 FFP,所以 NovoSeven 的有效性仍待进一步研究^[23]。

4 总结

出血并发症是导致 APL 早期死亡最主要的原因,其发生机制十分复杂,目前认为主要与 APL 细胞中高表达的 u-PA、t-PA、膜联蛋白 α2 引起的初级纤溶亢进相关性最大,同时也存在 TF 和 CP 导致的高促凝活性,APL 细胞分泌的炎性因子 IL-1、TNF-α 引起的血栓与出血,如果纤溶亢进能被阻断,将为研究其他机制提供途径。PT 是预测出血并发症最有意义的指标,FDPs/D-dimer 比值可作为间接指标,低纤维蛋白原、高白细胞计数、血肌酐值可用于评估 APL 患者临床情况。在 ATRA 进入临床应用之后,APL 出血并发症治疗得到了极大进步,在支持治疗的同时,及早使用 ATRA 能明显降低因出血而死亡的患者比例。抗纤溶剂、小剂量抗凝剂的使用在目前的临床试验中未使患者明显获益,重组活化凝血因子 VII 的有效性有待确认。APL 出血并发症中仍有未明的机制有待探索,以完善目前的治疗策略,寻求新的治疗方向。

参考文献

[1] Li J, Zhu H, Hu J, et al. Progress in the treatment of

acute promyelocytic leukemia: optimization and obstruction[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100: 38-50.

[2] Breccia M, Coco F. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia[J]. *Thromb Res*, 2014, 133: S112-S116.

[3] Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation[J]. *Br J Haematol*, 2004, 124: 567-576.

[4] Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2012, 156: 24-36.

[5] Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100: 27-37.

[6] Falanga A, Alessio MG, Donati MB, et al. A new procoagulant in acute leukemia[J]. *Blood*, 1988, 71: 870-875.

[7] Choudhry A, Deloughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87: 596-603.

[8] Yan J, Wang K, Dong L, et al. PML/RARα fusion protein transactivates the tissue factor promoter through a GAGC-containing element without direct DNA association[J]. *Proc Natl Aca Sci U S A*, 2010, 107: 3716-3721.

[9] Dombret H, Scrobohaci ML, Daniel MT, et al. In vivo thrombin and plasmin activities in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): effect of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy[J]. *Leukemia*, 1995, 9: 19-24.

[10] Sakata Y, Murakami T, Noro A, et al. The specific activity of plasminogen activator inhibitor-1 in disseminated intravascular coagulation with acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 1991, 77: 1949-1957.

[11] Bennett B, Booth NA, Croll A, et al. The bleeding disorder in acute promyelocytic leukaemia: fibrinolysis due to u-PA rather than defibrination[J]. *Br J Haematol*, 1989, 71: 511-517.

[12] Liu Y, Wang Z, Jiang M, et al. The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2011, 35: 879-884.

[13] Das R, Burke T, Plow EF. Histone H2B as a functionally important plasminogen receptor on macrophages[J]. *Blood*, 2007, 110: 3763-3772.

[14] Hajjar KA, Acharya SS. Annexin II and regulation of cell surface fibrinolysis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 902: 265-271.

[15] Kwaan HC, Rego EM. Role of microparticles in the hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36: 917-924.

[16] Griffin JD, Rambaldi A, Vellenga E, et al. Secretion of interleukin-1 by acute myeloblastic leukemia cells in vitro induces endothelial cells to secrete colony stimulating factors[J]. *Blood*, 1987, 70: 1218-1221.

[17] Dittman WA, Majerus PW. Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant[J]. *Blood*,

- 1990,75:329—336.
- [18] Khan MM, Liu Y, Khan ME, et al. Upregulation of tissue factor in monocytes by cleaved high molecular weight kininogen is dependent on TNF-alpha and IL-1beta[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298:H652—H658.
- [19] Mondino A, Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25:450—455.
- [20] Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340:994—1004.
- [21] Yanada M, Matsushita T, Asou N, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome[J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78:213—219.
- [22] Dally N, Hoffman R, Haddad N, et al. Predictive factors of bleeding and thrombosis during induction therapy in acute promyelocytic leukemia—a single center experience in 34 patients[J]. *Thromb Res*, 2005, 116:109—114.
- [23] Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Clinical bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia[J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88:321—328.
- [24] Kim DY, Lee JH, Lee JH, et al. Significance of fibrinogen, D-dimer, and LDH levels in predicting the risk of bleeding in patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2011, 35:152—158.
- [25] Ventura GJ, Hester JP, Dixon DO, et al. Analysis of risk factors for fatal hemorrhage during induction therapy of patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *Hematol Pathol*, 1989, 3:23—28.
- [26] de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin[J]. *Blood*, 2008, 111:3395—3402.
- [27] Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality[J]. *Thromb Res*, 2009, 124:608—613.
- [28] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2009, 113:1875—1891.
- [29] Pisciotto PT, Benson K, Hume H, et al. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients[J]. *Transfusion*, 1995, 35:498—502.
- [30] Di Bona E, Awisati G, Castaman G, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2000, 108:689—695.
- [31] Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V, et al. Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans-retinoic acid[J]. *Blood*, 1995, 86:1072—1081.
- [32] Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2005, 105:3019—3025.
- [33] Dubois C, Schlageter MH, de Gentile A, et al. Modulation of IL-8, IL-1 beta, and G-CSF secretion by all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 1994, 8:1750—1757.
- [34] Tallman MS, Lefebvre P, Baine RM, et al. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2:1341—1350.
- [35] Rashidi A, Riley M, Goldin T A, et al. Delay in the administration of all-trans retinoic acid and its effects on early mortality in acute promyelocytic leukemia: final results of a multicentric study in the United States[J]. *Leuk Res*, 2014, 38:1036—1040.
- [36] Altman JK, Rademaker A, Cull E, et al. Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death[J]. *Leuk Res*, 2013, 37:1004—1009.
- [37] McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S, et al. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2012, 97:133—136.
- [38] Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry [J]. *Leukemia*, 2011, 25:1128—1134.
- [39] Wassenaar T, Black J, Kahl B, et al. Acute promyelocytic leukaemia and acquired alpha-2-plasmin inhibitor deficiency: a retrospective look at the use of epsilon-aminocaproic acid (Amicar) in 30 patients[J]. *Hematol Oncol*, 2008, 26:241—246.
- [40] Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Jahani M. Use of Novoseven for arsenic trioxide-induced bleeding in PML[J]. *Am J Hematol*, 2006, 81:720—720.
- [41] Zver S, Andoljsek D, Cernelc P. Effective treatment of life-threatening bleeding with recombinant activated factor VII in a patient with acute promyelocytic leukaemia[J]. *Eur J Haematol*, 2004, 72:455—456.
- (收稿日期:2015-01-19)