

# 血液系统疾病合并弥散性血管内凝血的诊断与治疗

## Diagnosis and treatment of hematological diseases combined with disseminated intravascular coagulation

严思棋<sup>1</sup> 郭涛<sup>1</sup>

[关键词] 血液系统疾病;弥散性血管内凝血;诊断;治疗

Key words hematological disease; disseminated intravascular coagulation; diagnosis; treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.001

[中图分类号] R554.8 [文献标志码] C



**专家简介:**郭涛,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科主任医师、博士生导师,担任中国医师协会血液科医师分会委员、中华血液学会血栓与止血学组委员、武汉市血液学会主任委员,中国研究型医院协会生物治疗学组常务委员。《临床血液学杂志》,《血栓与止血学杂志》,《国际输血及血液学杂志》及《临床急诊杂志》编委。

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是在许多疾病的基础上,致病因素损伤微血管体系,导致凝血活化,全身微血管血栓形成、凝血因子大量消耗并继发纤维蛋白溶解亢进,引起以出血及微循环衰竭为特征的临床综合征。DIC不是独立疾病,而是众多疾病复杂病理过程中的中间环节,以血液系统疾病为基础诱发的DIC在临床上并不少见,出血事件可在血液系统疾病就诊时或诱导治疗中伴发,是疾病早期死亡的重要原因。本文将从发病机制、临床诊断和治疗等方面对血液系统疾病合并DIC的认识进行探讨。

### 1 临床特点

由于导致DIC的病因各异,其临床表现也有较大差别。血液系统疾病诱发的DIC多以纤溶亢进为主要过程,临床表现为明显的出血倾向,而感染引起的DIC多以微循环衰竭、脏器功能障碍为主要表现。但血液系统疾病合并感染时,如出现DIC,可使DIC临床表现更为复杂。

在血液病合并DIC中,持续性出血较为常见,有研究发现89%的患者存在持续性出血<sup>[1]</sup>。出血事件可在血液病就诊时或诱导治疗的过程中伴发,

是疾病早期死亡的重要原因。在诱导治疗早期(1周内)死亡的风险为5%~10%,几乎全部由颅内出血和肺出血引起(发生率分别为65%和32%)<sup>[2-3]</sup>。

### 2 发生率

由于血液病合并DIC的诊断标准尚未统一,未能系统地在不同的临床状况和疾病阶段进行凝血评估,导致DIC在血液病中的实际发病率并不完全清楚,很可能被低估。

急性白血病中,约15%的患者合并有DIC,其中急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)多于急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL),成人多于儿童。AML中,12%~30%的患者合并有DIC,其中以M3、M4、M5亚型的发生率更高。有研究统计,在急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)中,合并DIC的患者高达77.6%<sup>[4]</sup>。ALL中,15%~20%的患者合并有DIC,以T细胞免疫表型或L2形态学亚型多见。

淋巴瘤中,9.4%的IV期疾病患者合并有DIC,而I期患者的发病率只有2.7%。非霍奇金淋巴瘤中,5%~10%的患者合并有DIC。其中,以NK细胞淋巴瘤和Burkitt淋巴瘤亚型的患者合并DIC的发病率更高,与这些淋巴瘤细胞中组织因子和细胞

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(武汉, 430022)

通信作者:郭涛, E-mail: guotao1968@163.com

因子表达的数据一致。

### 3 发病机制

在以血液病为病因诱发的 DIC 中, APL 发病率最高, 死亡风险最大, 故而研究范围也最广。即便如此, APL 合并 DIC 的发病机制仍未完全阐明, 下面仅就目前研究取得的进展进行介绍。

#### 3.1 血液肿瘤细胞诱发 DIC 的共同机制

肿瘤细胞高表达组织因子(tissue factor, TF)或癌性促凝物质(cancer procoagulant, CP), 使凝血系统异常激活<sup>[5]</sup>。①TF 是一种跨膜糖蛋白, 生理情况下它可以与 VII 因子(F VII)形成复合物, 激活凝血因子 X(F X), 进而活化凝血酶。当肿瘤细胞高表达 TF 时, 可促进凝血酶过度活化, 进而引起凝血系统病理性地激活。②CP 是一种半胱氨酸蛋白酶, 可以在不存在 F VII 的情况下直接活化 F X, 产生凝血酶, 因而是一种强促凝剂。在 AML 的不同亚型中, CP 在 APL 细胞的表达最多, 这与 APL 合并 DIC 的发病率最高一致。

内皮细胞受损后, 可释放白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子, 还通过上调血管内皮细胞表面的 TF 和纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)来下调血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)的表达, 从而加剧高凝状态。

肿瘤细胞产生的微粒(microparticle, MP), 也可能参与血液肿瘤患者的高凝状态。有研究表明, APL 细胞来源的 MP 可以 TF 依赖的方式缩短凝血时间并增加凝血酶的产生<sup>[6]</sup>。

肿瘤细胞可以产生大量中性粒细胞弹性蛋白酶, 引起纤维蛋白溶解增强, 可进一步消耗凝血及纤溶相关因子。最近的研究发现, 来源于白细胞的弹性蛋白酶可能在这一过程中发挥交联纤维蛋白降解作用<sup>[7]</sup>。

#### 3.2 APL 特有的诱发 DIC 机制

原发性纤溶亢进是在 APL 中合并 DIC 的主要特征, 使 APL 患者出血倾向更为突出或者对某些患者而言就是其出血倾向的原因。

APL 细胞特异性地高表达膜联蛋白 II<sup>[8]</sup>, 它是一种细胞表面的磷脂结合蛋白, 可作为纤溶酶和组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)的细胞表面受体, 在它的作用下, t-PA 介导纤溶酶原转化成纤溶酶, 可以导致纤溶酶生成增加 60 倍。

APL 细胞高表达几种关键的纤溶酶生成介质, 如 t-PA, 尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)及其受体 u-PAR。同时有获得性  $\alpha$ 2-抗纤溶酶和 PAI-1 活性下降, 因此进一步加剧纤维蛋白溶解。

#### 3.3 骨髓增殖性肿瘤还可能有血小板数量和功能异常, 诱发 DIC

除了肿瘤细胞侵入骨髓导致血小板生成减少

外, 已有研究证实, 在骨髓增殖性肿瘤中血小板有缺少或不存在  $\alpha$  颗粒、自发性聚集、膜糖蛋白 I b 和相关受体的功能降低等结构和功能缺陷<sup>[9-10]</sup>, 导致肿瘤细胞引起的出血进一步加剧, 诱发 DIC。

#### 4 实验室检查和新的分子标志物

DIC 的实验室检查包括两方面: ①反映凝血因子消耗的证据, 如凝血酶原时间(PT)、部分激活的凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原浓度、血小板计数、抗凝血酶活性及凝血因子 VIII : C 活性; ②反映纤溶系统活化的证据, 如纤维蛋白降解产物、D-二聚体、血浆鱼精蛋白副凝试验(3P 试验)、可溶性纤维蛋白单体等。

而血液病合并 DIC 与其他基础疾病诱发的 DIC 不同<sup>[11]</sup>, 低纤维蛋白原血症较为常见, 而 APTT 在大多数情况下是正常的, 且低纤维蛋白原血症和 D-二聚体升高的程度往往与血小板减少的严重程度不呈比例。

此外, 国内外近年来研究发现部分新的分子标志物可用于 DIC 早期诊断, 如凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)、纤溶酶-纤溶酶抑制剂复合物(plasmin inhibitor-plasmin complex, PIC)、TM、PAI-1 等。我们尚未发表的研究初步表明, PT 联合 TAT、PIC、TM、PAI-1 四种新的分子标志物诊断 DIC 时, 诊断效能最大。

#### 5 诊断

由于血液病合并 DIC 的发病机制尚未完全阐明, 出血的临床表现在早期常常被原发疾病所掩盖, 实验室指标的检测并非特异而敏感, 这些因素使血液病合并 DIC 的诊断变得较为困难。

近年来国际专家相继制订出多指标的 DIC 积分诊断系统, 用于血液病合并 DIC 的有: 国际血栓与止血协会标准(ISTH)、日本卫生福利部标准(JMHW), 但都存在一定的局限性。ISTH 积分系统没有将基础疾病和临床表现纳入积分, 没有考虑到血液病合并 DIC 临床诊断的实际, 且对 DIC 诊断的灵敏度差, 不利于早期诊断。JMHW 积分系统虽然考虑到了血液病合并 DIC 诊断的特殊性, 但由于它是建立在回顾性研究上的一个经验总结, 缺乏循证医学的证据。

近年来国内专家也在不断努力, 华中科技大学协和医院血液病研究所建立并完善了中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(Chinese DIC scoring system, CDSS)(表 1)<sup>[12]</sup>。该系统将临床表现纳入积分, 强调了检测指标的动态变化, 充分考虑到恶性血液病合并 DIC 的特殊性, 简单易行, 更符合我国国情。通过前瞻性多中心临床研究以 D28 结局为相对标准, 对 ISTH, JMHW 和 CDSS 三个积分系统分别对血液病患者合并 DIC 的诊断效能作了比较, 发现 CDSS 死亡特异性最高, 诊断效能

表 1 中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(CDSS)

项目	界值	分数
一、基础疾病	有导致 DIC 的原发疾病	2
二、临床表现	不能用原发病解释的微循环衰竭或休克	1
	广泛性皮肤、黏膜栓塞、灶性缺血性坏死、脱落及溃疡形成,不明原因的肺、肾、脑等脏器功能衰竭	1
三、实验室检查		
①血小板计数/( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	恶性血液病 <50 24 h 内下降 $\geq 50\%$	1 1
②D-二聚体/( $mg \cdot L^{-1}$ )	<5 $\geq 5, < 9$ $\geq 9$	0 2 3
③PT 及 APTT 延长/s	PT 延长<3 s 且 APTT 延长<10 s PT 延长 $\geq 3$ s 或 APTT 延长 $\geq 10$ s PT 延长 $\geq 6$ s	0 1 2
④纤维蛋白原/( $g \cdot L^{-1}$ )	$\geq 1.0$ <1.0	0 1

恶性血液病:每日计分 1 次,积分 $\geq 6$  可诊断为 DIC。

最佳<sup>[13]</sup>。

## 6 治疗

### 6.1 基础血液病的治疗

对于血液病合并 DIC 的患者,基础疾病的治疗至关重要,以研究最多的 APL 为例,ATRA 联合蒽环类药物的诱导化疗方案,使高达 95% 的 APL 患者可以获得完全缓解,无病生存率高达 90%<sup>[14]</sup>。APL 细胞在经 ATRA 诱导后发生凋亡,使膜联蛋白 II 表达下调,并在体外抑制纤溶酶活性<sup>[15]</sup>,进而改变患者的出血状况。因此目前的临床指南建议,一旦怀疑为 APL,即使还未确诊,就立即开始诱导分化治疗,这样可能降低早期死亡的风险。

### 6.2 支持治疗

在与血液病合并 DIC 相关的临床管理与治疗中,尚未有高等级质量的证据推荐,基础血液病的治疗虽然至关重要,但是化疗早期可能加剧血液恶性肿瘤的凝血异常和出血。因此,输注血液制品以改善凝血异常在这个阶段尤为重要,是整个疾病治疗的基础。

对血液病合并 DIC 的患者,应根据出血的症状或可能出血的风险来决定是否输注血液制品<sup>[16]</sup>,而不局限于绝对的实验室参数。目前的临床指南推荐使用强化支持治疗,包括输注新鲜冰冻血浆(FFP),纤维蛋白原/冷沉淀物和血小板,以维持纤维蛋白原水平高于 100~150 mg/dl,血小板水平高于 $(30\sim 50) \times 10^9/L$ <sup>[17]</sup>。

### 6.3 抗凝治疗

2014 年 JSTH 在“日本弥漫性血管内凝血治疗专家共识”中增加了使用重组人可溶性血栓调节蛋白(rTM)的建议<sup>[18]</sup>。但直至今日,国际上对

rTM 的安全性和有效性仍存在争议。目前国内使用 rTM 较少,在 ATRA 广泛应用于临床之前,根据回顾性研究发现,APL 患者使用肝素来抑制血管内纤维蛋白的形成和预防血小板和因子的消耗。但事实上,并没有进行过肝素抗凝治疗的前瞻性对照试验。在 ATRA 时代,肝素的使用没有被推荐,因为 APL 患者在使用 ATRA 后出血状况明显改善,早期出血性死亡率下降,完全缓解率或总体生存率提高<sup>[19]</sup>。当患者存在血栓形成高风险时,可以考虑使用肝素或低分子量肝素进行抗血栓预防。

此外,临床上还有重组人抗凝血酶、重组活化蛋白 C 和组织因子途径抑制剂等的应用。但由于样本量过小,未开展队列研究,RCTs 证据质量低,安全性和有效性都未经证实,这些治疗手段仍有待进一步研究<sup>[20]</sup>。

### 6.4 纤维蛋白溶解抑制剂

如氨甲环酸。有研究表明预防性使用氨甲环酸不会影响出血性死亡率,但它往往会增加血栓并发症的发生率,故不宜单独使用<sup>[21]</sup>。

综上所述,血液系统疾病合并 DIC 在临床上并不少见,往往在疾病就诊时或诱导治疗中伴发出血事件,与疾病的早期死亡密切相关。在以血液病为基础诱发的 DIC 中,尤以 APL 发病率最高,死亡风险最大。目前来说,CDSS 积分系统在血液病并发 DIC 的死亡诊断效能好,特异性高,简便易行,并经过国内前瞻性多中心临床研究证实,建议临床应用。血液病合并 DIC 治疗的关键是基础疾病的处理,含 ATRA 的诱导治疗方案可以提高 APL 患者的总生存期。替代治疗必不可少,需以临床出血症状和可能的出血风险作为输血指征,以实验室指标

作为参考。其他一些新型治疗药物的安全性和有效性有待进一步证实。

#### 参考文献

- [1] Mitrovic M, Suvajdzic N, Bogdanovic A, et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation  $\geq 6$ : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia[J]. *Med Oncol*, 2013, 30: 478.
- [2] Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid [J]. *Blood*, 2011, 118: 1248—1254.
- [3] Paulson K, Serebrin A, Lambert P, et al. Acute promyelocytic leukaemia is characterized by stable incidence and improved survival that is restricted to patients managed in leukaemia referral centres; a pan-Canadian epidemiological study [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166: 660—666.
- [4] 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.
- [5] Yan J, Wang K, Dong L, et al. PML/RAR $\alpha$  fusion protein transactivates the tissue factor promoter through a GAGC-containing element without direct DNA association [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 3716—3721.
- [6] Ma G, Liu F, Lv L, et al. Increased promyelocytic-derived micro particles; a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92: 645—652.
- [7] Madoiwa S, Tanaka H, Nagahama Y, et al. Degradation of cross-linked fibrin by leukocyte elastase as alternative pathway for plasmin-mediated fibrinolysis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Res*, 2011, 127: 349—355.
- [8] 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.
- [9] Papadakis E, Hoffman R, Brenner B. Thrombohemorrhagic complications of myeloproliferative disorders [J]. *Blood Rev*, 2010, 24: 227—232.
- [10] Franchini M, Frattini F, Crestani S, et al. Bleeding complications in patients with hematologic malignancies [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39: 94—100.
- [11] Lee HJ, Park HJ, Kim HW, et al. Comparison of laboratory characteristics between acute promyelocytic leukemia and other subtypes of acute myeloid leukemia with disseminated intravascular coagulation [J]. *Blood Res*, 2013, 48: 250—253.
- [12] 梅恒, 胡豫. 《中国弥散性血管内凝血诊断积分系统》解读 [J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(7): 495—498.
- [13] Wu Y, Luo L, Niu T, et al. Evaluation of the new Chinese Disseminated Intravascular Coagulation Scoring System in critically ill patients: A multicenter prospective study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 9057.
- [14] Stein E, McMahon B, Kwaan H, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22: 153—163.
- [15] 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.
- [16] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation [J]. *Br J Haematol*, 2009, 145: 24—33.
- [17] Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115: 896—904.
- [18] Wada H, Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee, Okamoto K, et al. Addition of recommendations for the use of recombinant human thrombomodulin to the “Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan” [J]. *Thromb Res*, 2014, 134: 924—925.
- [19] Franchini M, Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36: 388—403.
- [20] Marti-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 24: CD008562.
- [21] Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis [J]. *BMJ*, 2012, 344: e3054.

(收稿日期: 2017-12-11)