

# 急性白血病患者凝血激活分子的检测及其临床价值

谢恒<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨急性白血病患者凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、血管性血友病因子(vWF)、D二聚体(D-D)凝血激活分子检测的临床价值。方法:以2017-06—2018-06收治的64例急性白血病患者为试验组,以同期接收的64例健康体检者为对照组,采用双抗体免疫酶联反应体系检测TAT,以全自动血凝仪检测vWF、D-D,对比分析2组情况。结果:试验组TAT( $43.58 \pm 6.63$ )ng/ml, vWF( $196.87 \pm 7.86$ )%, D-D( $543.28 \pm 15.68$ )ng/ml,分别较对照组的TAT( $2.76 \pm 1.22$ )ng/ml, vWF( $67.26 \pm 4.32$ )%, D-D( $42.02 \pm 3.24$ )ng/ml升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组2级出血患者TAT、vWF、D-D水平较1级、0级患者高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,试验组患者TAT、vWF、D-D水平均较治疗前降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:检测急性白血病患者TAT、vWF、D-D水平可为疾病诊断与治疗提供一定依据。

**[关键词]** 急性白血病;凝血酶-抗凝血酶复合物;血管性血友病因子;D二聚体

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.04.006

[中图分类号] R773.71 [文献标志码] A

## Detection of thrombin-antithrombin complex, von willebrand factor and D-dimer in patients with acute leukemia and its clinical value

XIE Heng

(West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

**Abstract Objective:** To discuss the clinical value of detection the thrombin-antithrombin complex(TAT), von willebrand factor(vWF)and D-dimer(D-D)in the patients with acute leukemia. **Method:** A total of 64 patients with acute leukemia were randomly selected in our hospital during June 2017 to June 2018 as the experimental group, and 64 cases of physical examination received in our hospital during the same period were the control group. TAT was detected by double antibody immunoenzyme reaction system, vWF and D-D were detected by automatic blood coagulation instrument, and the results of detection were compared between these two groups. **Result:** In the experimental group, the level of TAT, vWF and D-D was ( $43.58 \pm 6.63$ )ng/ml, ( $196.87 \pm 7.86$ )% and ( $543.28 \pm 15.68$ )ng/ml respectively, which were higher than those of the control group [ $(2.76 \pm 1.22)$ ng/ml, ( $67.26 \pm 4.32$ )% and ( $42.02 \pm 3.24$ )ng/ml, respectively], with statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of TAT, vWF and D-D in the acute leukemia patients with second-degree bleeding in the experimental group were higher than those of the first-degree patients and zero-degree patients, with statistically significant ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the levels of TAT, vWF and D-D in the experimental group were lower than those before treatment, with statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The levels of TAT, vWF and D-D in patients with acute leukemia can provide the basis for diagnosis and treatment of diseases.

**Key words** acute leukemia; thrombin antithrombin complex; von willebrand factor; D dimer

急性白血病是常见恶性血液疾病的一种,临床特点以白血病细胞增生为主,在凝血功能、纤溶亢进等影响下,多伴有出血倾向<sup>[1]</sup>。大量研究表明,白血病的发生、发展与凝血及抗凝过程紧密关联,凝血、抗凝功能紊乱会导致白血病细胞的活性增加,致使白血病细胞局部增殖,进而导致疾病浸润与转移<sup>[2-4]</sup>。另外,对于急性白血病患者而言,凝血功能紊乱是疗效及预后的主要影响因素,若能尽早了解患者凝血功能状态,并予以干预,则可达到提升疗效的效果。近年来临床上逐渐将凝血激活分子应用于急性白血病诊治中,如凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin antithrombin complex, TAT)、

血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)、D二聚体(D-dimer, D-D)等,可为急性白血病的诊治提供可靠依据。此次研究以我院收治的急性白血病患者为对象,展开TAT、vWF、D-D检测,旨在进一步对急性白血病诊治中TAT、vWF、D-D检测的临床价值进行探讨,现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究资料

从我院2017-06—2018-06收治的急性白血病患者中随机选取64例,设为试验组,其中男33例,女31例;年龄22~73岁,平均( $47.51 \pm 7.64$ )岁;白血病类型:急性淋巴细胞白血病28例,急性髓细胞白血病36例;出血程度:0级17例,1级31例,2级16例。纳入标准:①经《中国成人急性淋巴细胞

<sup>1</sup>四川大学华西医院(成都,610041)

白血病患者诊断与治疗指南(2016年版)<sup>[4]</sup>、《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)》确诊为急性白血病患者;②已配合签署知情同意书者。排除标准:①合并其他严重器官、系统疾病者;②无法配合研究者。

我院同期接收的健康体检人员中选取64例,设为对照组,其中男34例,女30例;年龄23~71岁,平均(48.23±6.58)岁。纳入标准:①健康体检结果正常者;②同意参与研究并配合签字者。排除标准:①血糖、血脂、血压异常者;②近4周存在服药史者。对比2组一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 2组均于晨起空腹状态下采集静脉血液标本2 ml,以129 mmol/L枸橼酸钠展开抗凝处理(9:1),以离心机(BD 174824)展开离心处理,3 000 r/min,共10 min,对血浆进行分离,于-80℃冰箱中保存,尽量于24 h内完成检测。另外,试验组分别于治疗前、治疗后1周、2周、3周、达到完全缓解(complete response, CR)时采集空腹静脉血液标本,进行上述处理。

**1.2.2 检测方法** vWF、D-D以美国ADVANCE全自动凝血仪及配套试剂进行检测,检测操作均完全按照仪器、试剂说明书进行。TAT通过双抗体免疫酶联反应体系进行检测;试剂盒购自美国ADL公司,依据试剂盒说明书进行操作。

**1.2.3 治疗方法** 急性髓系白血病患者予以2.5 mg/m<sup>2</sup>高三尖杉酯碱静脉滴注,1次/d,1~7 d;阿糖胞苷150 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,1次/d,1~7 d;柔红霉素45 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,1~7 d。急性淋巴细胞白血病患者予以柔红霉素50 mg/m<sup>2</sup>静脉注射,1次/d,1~3 d;环磷酰胺0.7 g/d,静脉滴注,第1天;长春新碱2 mg/次静脉注射,第1、8、15、22天;泼尼松60 mg/d口服,1次/d,1~28 d。

急性髓系白血病患者予以高三尖酯碱、阿糖胞苷方案或柔红霉素、阿糖胞苷方案治疗;急性淋巴细胞白血病患者予以长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松、左旋门冬酰胺酶方案治疗。

## 1.3 观察指标

①2组TAT、vWF及D-D水平。②试验组不同出血程度患者TAT、vWF、D-D水平。出血程度

判定标准:无出血症状为0级;皮肤可见瘀点、牙龈、鼻腔轻度出血,尿镜红细胞、粪隐血试验阳性为1级;皮肤可见大片瘀斑,牙龈、鼻腔伴有明显出血,肉眼可见血尿、黑便,合并眼底、颅内出血为2级<sup>[5]</sup>。③试验组治疗前、治疗后1周、2周、3周、达到CR时TAT、vWF、D-D水平。

## 1.4 统计学分析

本研究涉及数据均输入Excel表格展开统计处理,并以SPSS 20.0软件进行分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,进行 $t$ 检验,以例(%)表示计数资料,进行 $\chi^2$ 检验,各时间点检测结果行Kruskal-wallis  $H$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组TAT、vWF、D-D水平

试验组TAT、vWF、D-D水平较对照组显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 试验组不同出血程度患者TAT、vWF、D-D水平

2级出血患者TAT、vWF、D-D水平较1级、0级患者高,1级出血患者TAT、vWF、D-D水平较0级高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 试验组患者治疗前后TAT、vWF、D-D水平

治疗后1周、2周、3周、达到CR时,患者TAT、vWF、D-D水平均较治疗前低,但仍较治疗前高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

## 3 讨论

白血病是高度异质恶性血液疾病的一种,近年来发病率不断上升,在35岁以下人群中恶性肿瘤死亡率中居于首位,临床特点主要为骨髓、造血组织中白血病细胞异常增生,可对组织器官造成浸润,致使造血功能下降<sup>[6]</sup>。白血病发病过程中,50%的患者存在出血或出血倾向,表明白血病的发生与凝血障碍有关。白血病发生后,患者血小板数量、质量均下降,加之白血病细胞释放、浸润,导致患者血管壁受损,将纤溶酶原激活,进而致使患者凝血功能出现障碍<sup>[7]</sup>。

研究表明,血液高凝状态是急性白血病发生的主要机制,而急性白血病患者多于发病早期、化疗、合并感染后出现出血倾向,且无明显临床表现,常规凝血指标难以对此种血液高凝状态进行反应。近年来,临床上将凝血分子标志物应用于急性白血

表1 2组TAT、vWF、D-D水平比较

组别	例数	TAT	vWF/%	D-D
对照组	64	2.76±1.22	67.26±4.32	42.02±3.24
试验组	64	43.58±6.63 <sup>1)</sup>	196.87±7.86 <sup>1)</sup>	543.28±15.68 <sup>1)</sup>
$t$		48.442	115.608	150.454
$P$		0.000	0.000	0.000

与对照组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 试验组不同出血程度患者 TAT、vWF、D-D 水平

出血程度	例数	TAT	vWF/%	D-D
0 级	13	38.32±3.27	172.17±6.58	208.75±5.46
1 级	31	65.42±2.98 <sup>1)</sup>	211.24±4.36 <sup>1)</sup>	786.57±8.75 <sup>1)</sup>
2 级	16	76.75±1.86 <sup>1)2)</sup>	220.96±3.57 <sup>1)2)</sup>	1 102.38±11.29 <sup>1)2)</sup>
H		31.276	38.762	48.762
P		0.000	0.000	0.000

与 0 级患者比较,<sup>1)</sup>P<0.05;与 1 级患者比较,<sup>2)</sup>P<0.05。

表 3 治疗前后 TAT、vWF、D-D 水平比较

组别	时间	TAT	vWF/%	D-D
试验组	治疗前	43.58±6.63 <sup>1)</sup>	196.87±7.86 <sup>1)</sup>	743.28±15.68 <sup>1)</sup>
	治疗后 1 周	40.12±1.24 <sup>1)2)</sup>	194.59±4.58 <sup>1)2)</sup>	625.67±11.24 <sup>1)2)</sup>
	治疗后 2 周	34.32±2.34 <sup>1)2)</sup>	178.68±3.97 <sup>1)2)</sup>	447.28±7.86 <sup>1)2)</sup>
	治疗后 3 周	27.56±1.22 <sup>1)2)</sup>	171.32±4.59 <sup>1)2)</sup>	326.97±6.98 <sup>1)2)</sup>
	达到 CR	20.13±2.38 <sup>1)2)</sup>	68.97±2.33 <sup>1)2)</sup>	89.76±4.37 <sup>1)2)</sup>
对照组		67.26±4.32	42.02±3.24	2.76±1.22
H		27.693	34.972	42.398
P		0.000	0.000	0.000

与对照组比较,<sup>1)</sup>P<0.05;与治疗前比较,<sup>2)</sup>P<0.05。

病诊治中,通过对 TAT、vWF、D-D 等指标进行检测,可有效反映体内出凝血情况。TAT 由凝血酶与抗凝血酶结合而成,难以降解,可反映白血病患者病情发展过程中的凝血状态。一般病理情况下,凝血酶原多会转变成凝血酶,并被抗凝血酶中和,因此直接对凝血酶原水平进行检测难度较大,而 TAT 可监测酶原转化情况,准确反映体内的凝血状况,因此在急性白血病早期诊断中应用价值较大。vWF 是对血管内皮细胞功能进行反应的主要标志物,由内皮细胞、巨核细胞合成及分泌,可辅助凝血因子,促进血小板凝结,导致血栓形成。有研究对急性白血病患者 vWF 进行检测,发现 vWF 水平显著较正常人高,且患者出血程度越高,vWF 水平越高,得出的结论为 vWF 可对急性白血病患者出血程度进行评估。D-D 为交联纤维蛋白原降解产生的物质,是新鲜血栓的敏感性指标,可反映机体凝血、纤溶系统激活情况。付朝泓等<sup>[8]</sup>研究将 D-D 检测应用于急性白血病病情进展评价中,结果显示,相较于正常人,初治、复发白血病患者 D-D 水平均较高,且不同类型白血病 D-D 水平存在差异。本次研究对急性白血病患者及健康人展开 TAT、vWF、D-D 检测,结果显示,试验组 TAT 是(43.58±6.63)ng/ml,vWF 是(196.87±7.86)%,D-D 是(543.28±15.68)ng/ml,分别较对照组的 TAT(2.76±1.22)ng/ml、vWF(67.26±4.32)%、D-D(42.02±3.24)ng/ml 高,差异有统计学意义(P<0.05)。此结果相似于 Shahmarvand 等<sup>[9]</sup>的研究,进一步表明急性白血病患者 TAT、vWF、D-

D 水平上升。

白血病发生后,患者白血病细胞异常释放可将凝血酶原激活,致使 TAT 水平上升,且白血病细胞会对血管壁造成侵犯,受损的血管内皮细胞会导致凝血因子激活,致使凝血酶增高,进而导致 TAT 水平上升。不仅如此,急性白血病患者免疫功能大多降低,多合并感染,导致炎症因子、内毒素、处于激活状态的补体可促进血管内皮细胞表达组织因子,将外源性凝血途径激活,致使大量 TAT 产生<sup>[10-11]</sup>。白血病细胞对患者血管壁内皮细胞造成损伤后,vWF 合成增多,并大量释放进入血液,且白血病患者肝脏功能下降,无法对 vWF 进行有效清除,致使 vWF 水平上升。vWF 升高后,可与血小板进行结合,形成血栓,因此 vWF 可对血管内皮损伤、凝血状态进行反应<sup>[12]</sup>。白血病异常增殖的细胞对血管内皮细胞造成损伤后,可对多个器官造成浸润,致使器官功能下降,加之白血病细胞本身存在强烈的促凝激活纤溶系统,会致使小血管中有血栓形成,进而导致 D-D 水平上升。研究结果显示,试验组 2 级出血患者 TAT、vWF、D-D 水平较 1 级、0 级患者高,1 级出血患者 TAT、vWF、D-D 水平较 0 级患者高,差异有统计学意义(P<0.05),提示出血程度越严重,患者 TAT、vWF、D-D 水平越高,表明 TAT、vWF、D-D 水平可反映急性白血病患者出血情况。另外,本次研究结果还显示,治疗后 1 周、2 周、3 周、达到完全缓解时,试验组患者 TAT、vWF、D-D 水平均较治疗前低,差异有统计学意义(P<0.05),表明治疗后患者 TAT、vWF、

D-D水平不断下降,因此临床上对急性白血病患者进行治疗时,可通过TAT、vWF、D-D水平检测判断疗效,以便于治疗方案的调整。而当患者疗效达到完全缓解标准时,虽然患者TAT、D-D水平显著下降,但仍未达到正常水平,表明急性白血病患者经治疗后体内仍然有高凝状态存在,治疗过程需持续监测。达到完全缓解时,患者vWF水平下降接近正常水平,表明通过治疗,血管内皮损伤逐渐好转,凝血状态随之改善。

综上所述,急性白血病患者TAT、vWF、D-D水平上升,TAT、vWF、D-D水平可反映患者凝血、纤溶状态,通过此类指标检测可为疾病的诊治提供可靠依据。但此次研究仅为回顾性分析,且缺乏大样本数据分析,尚需进一步展开研究,以探讨急性白血病患者检测TAT、vWF、D-D水平的临床价值。

#### 参考文献

- [1] 张司琪,葛健,夏瑞祥. 急性白血病患者外周血T细胞亚群、NK细胞和调节性T细胞的检测及临床意义[J]. 安徽医科大学学报,2016,51(2):218-221.
- [2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127:2391-2405.
- [3] 刘胜男,张莹,毕佳琦,等. 急性白血病发病与环境因素的相关性分析[J]. 实用癌症杂志,2016,31(10):1621-1623.
- [4] 覃凤娴,许冠群,邹燕,等. 急性白血病凝血因子活性的变化及其临床意义[J]. 山西医药杂志,2018,47(12):1414-1415.
- [5] 周志刚,许欢,李皎,等. 急性白血病合并DIC时联合检测CRP以及D-二聚体的临床价值分析[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(19):159-161.
- [6] Bicigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Increased risk of leukemia relapse with high dose cyclosporine after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia: 10 year follow-up of a randomized study[J]. Blood, 2016, 98:3174-3175.
- [7] 钟孟如,程静,欧香忠. 出凝血指标检测对初发急性早幼粒细胞白血病鉴别诊断的价值[J]. 山东医药, 2017, 57(37):78-80.
- [8] 付朝泓,阮红刚,张华. 血浆D-二聚体检验对急性白血病患者病情进展与效果评估分析[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(2):1223-1224.
- [9] Shahmarvand N, Oak JS, Cascio MJ, et al. A study of disseminated intravascular coagulation in acute leukemia reveals markedly elevated D-dimer levels are a sensitive indicator of acute promyelocytic leukemia [J]. Int J Lab Hematol, 2017, 39:375-383.
- [10] 孙鸿丽,张浪辉,王婧. Treg细胞、NK细胞及T淋巴细胞亚群的水平变化对急性白血病的临床诊治意义评价[J]. 临床血液学杂志,2016,29(5):741-743.
- [11] 陈荣伴. 急性髓性白血病患者外周血T淋巴细胞亚群及Th1/Th2细胞因子的变化及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(16):1356-1358.
- [12] 王冬娇,王菊娟,杨向绸,等. 血清可溶性白细胞介素-2受体在急性白血病的表达及临床意义[J]. 临床血液学杂志,2017,30(1):51-53.

(收稿日期:2018-12-03)