

• 临床检验研究论著 •

急性白血病患者并发感染及 DIC 时 C 反应蛋白和 D-二聚体联合检测的临床意义

李 军, 陈 芳

(四川江油市第二人民医院检验科, 四川江油 621701)

摘 要:目的 研究急性白血病(AL)患者治疗过程中并发感染与 DIC 发生情况,探讨联合监测 CRP 和 D-D 对 AL 并发 DIC 的早期预测价值。方法 选取该院 AL 患者 67 例,其中并发感染 51 例,并发 DIC15 例,健康对照 21 例,分别检测静脉血 CRP、D-D 含量,对检测结果进行统计学分析。结果 以 AL 患者是否并发感染及 DIC 分组:单纯 AL 患者 CRP 和 D-D 分别为 16.7 ± 6.1 mg/L、 0.54 ± 0.21 μ g/mL,AL 并发感染患者 CRP 和 D-D 分别为 95.6 ± 34.3 mg/L、 0.72 ± 0.35 μ g/mL,AL 并发感染患者 CRP 和 D-D 分别为 116.4 ± 42.5 mg/L、 4.3 ± 1.7 μ g/mL,经统计学检验均与健康对照存在显著差异($P < 0.05$),AL 并发 DIC 患者 D-D 较非 DIC 的 AL 患者高($P < 0.05$)。以不同 CRP 含量分组:15 例发生 DIC 患者中有 9 例 CRP ≥ 100 mg/L,AL 患者不同 CRP 水平之间 DIC 发生率呈明显差异。结论 AL 合并感染患者易并发 DIC,CRP 和 D-D 联合监测对 AL 患者预测 DIC 发生有重要临床价值。

关键词:急性白血病; 感染; DIC; CRP; D-D
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.04.019 文献标识码:B 文章编号:1673-4130(2013)04-0430-02

Clinical significance of CRP and D-D detection in acute leukemia combined with infection and DIC

Li Jun, Chen Fang

(Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Jiangyou, Jiangyou, Sichuan 621701, China)

Abstract:Objective To study the relation of infection and disseminated intravascular coagulation(DIC) in acute leukemia(AL) patients, and to know the early predictive value of combined monitoring of C reactive protein(CRP) and D—dimer(D-D) in DIC induced by AL. **Methods** 67 cases of AL patients and 21 cases of health people undergoing physical examination were enrolled. The concentrations of CRP and D-D were simultaneous measured, and the results were analyzed by statistical methods. **Results** 67 cases of AL patients were divided into 3 groups according to whether complicated infection and DIC. The concentrations of CRP and D-D in uncomplicated AL group were (16.7 ± 6.1) mg/L and (0.54 ± 0.21) μ g/mL. The concentrations of CRP and D-D in AL combined with infection group were (95.6 ± 34.3) mg/L and (0.72 ± 0.35) μ g/mL. The concentrations of CRP and D-D in AL combined with DIC group were (116.4 ± 42.5) mg/L and (4.3 ± 1.7) μ g/mL. The statistical results suggested that the levels of CRP and D-D in AL patients are significantly different from those of health people($P < 0.05$). The level of D-D in AL combined with DIC group was significantly higher than that of other AL patients($P < 0.05$). 67 AL patients were divided into different groups according to the CRP concentrations. Among 15 cases of AL patients complicated DIC, there were 9 cases having CRP concentrations higher than 100 mg/L. The incidence of DIC had significant deviation in different levels of CRP. **Conclusion** Combined detection of CRP and D-D has important clinical value to predict DIC in AL.

Key words: AL; Infection; DIC; CRP; D-D

弥漫性血管内凝血(DIC)是一种在严重原发病基础上机体广泛微血栓形成,伴随继发性纤维蛋白溶解亢进为特征的获得性全身出血及微循环衰竭的临床综合症,其发病机制复杂,感染、恶性肿瘤、病理产科、手术及创伤等是常见的病因^[1]。急性白血病(AL)患者体内存在不同程度的凝血功能异常^[2],DIC 是 AL 患者最严重的并发症之一。D-二聚体(D-Dimer, D-D)是纤溶酶水解交联纤维蛋白形成的特异性降解产物,被视为 DIC 诊断的首选指标;C 反应蛋白(CRP)是一种经典的急性时相反应蛋白,广泛应用于感染性疾病、心血管疾病及恶性肿瘤等诊断及监测,其在恶性血液病中的异常改变也越来越受到重视。本研究旨在检测 AL 患者机体 CRP、D-D 浓度变化,分析 AL 患者治疗过程中并发感染与 DIC 情况,探讨其联合监测在早期预测 AL 并发 DIC 患者中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为本院 2009 年 10 月至 2012 年 1

月血液科急性白血病住院患者 67 例,其中男 45 例,女 22 例,年龄 18~61 岁,中位年龄 41 岁;AL 并发感染患者共 50 例,男 34 例,女 16 例,年龄 18~59 岁;AL 并发 DIC 组共 15 例,男 11 例,女 4 例,年龄 23~57 岁。病例纳入标准为:(1)病例资料记录完整,病例均由临床及实验室检查确诊,且均符合《血液病诊断及疗效标准》中的急性白血病和 DIC 诊断标准;(2)初诊初治患者,此前未接受任何化疗;(3)无合并其他部位的肿瘤。感染病例诊断标准为:(1)体温高于 38.5 $^{\circ}$ C(腋表)持续 4 h 以上,排除白血病本身、输血及药物引起的发热;(2)有明确的临床症状与体征;(3)病原体明确或 X 线检查有阳性结果。健康对照组 21 例,均为来本 3 院体检中心健康体检人员,男 13 例,女 8 例,年龄 20~57 岁,中位年龄 44 岁,无血栓性疾病、自身免疫性疾病和心、肝、肺、肾等重要脏器疾病,近期无感染性疾病、手术及服用影响止凝血功能药物史。

1.2 检测方法

1.2.1 标本采集 研究对象清晨空腹抽取静脉血,分别使用惰性分离胶促凝管采集 3 mL,枸橼酸钠抗凝管采集 2.7 mL,2 h 内分离血清/浆进行检测。

1.2.2 D-D 测定 采用乳胶免疫比浊法,使用日本 SEKISUI 试剂,以日本奥林巴斯全自动生化分析仪检测血浆 D-D 含量,具体操作参照试剂说明书进行。

1.2.3 CRP 测定 采用免疫透射比浊法,使用申能试剂,以日本奥林巴斯全自动生化分析仪检测血清 CRP 含量,具体操作参照试剂说明书进行。

1.3 统计学处理 所有实验数据均使用 SPSS 16.0 软件包进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数的比较使用成组设计 t 检验,多个均数的比较使用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康对照和 AL 患者体内 CRP、D-D 检测情况分析 AL 患者体内 CRP、D-D 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.05$),AL 患者治疗过程中并发感染 51 例,感染率为 76.1%;并发 DIC 15 例,并发率为 22.4%,发生 DIC 的 AL 患者机体全部有并发感染;AL 患者中,并发 DIC 与并发感染组相比较,并发 DIC 组 D-D 水平显著高于并发感染组 ($P < 0.05$),CRP 水平高于并发感染组,但差异无统计学意义,结果见表 1。

表 1 体内 CRP、D-D 检测情况分析

研究对象	n	分析指标	
		CRP(mg/L)	D-D($\mu\text{g/mL}$)
健康对照	21	7.8 \pm 1.7	0.29 \pm 0.13
单纯 AL	16	16.7 \pm 6.1★	0.54 \pm 0.21★
AL 并发感染	51	95.6 \pm 34.3★★	0.72 \pm 0.35★
AL 并发 DIC	15	116.4 \pm 42.5★★	4.3 \pm 1.7★★*

★:与健康对照组比较, $P < 0.05$;▲:与单纯 AL 比较, $P < 0.05$;*:并发感染与并发 DIC 比较, $P < 0.05$ 。

2.2 AL 患者体内不同 CRP 含量与感染及 DIC 发生情况分析 CRP 正常参考值为小于 10 mg/L,分析现有研究成果并结合试剂说明书,研究者以不同 CRP 含量(10,100 mg/L)对 AL 患者进行分组,经统计分析,AL 患者不同 CRP 水平之间 DIC 发生情况呈明显差异(表 2),这种差异有统计学意义 ($P < 0.05$),CRP ≥ 100 mg/L 时 AL 患者其体内发生 DIC 几率更大,感染同 DIC 发生存在相关。

表 2 AL 患者体内不同 CRP 含量与感染及 DIC 发生情况分析

CRP 含量 (mg/L)	n	分析指标		
		D-D($\mu\text{g/mL}$)	感染例数(%)	DIC 例数(/%)
<10	3	0.36 \pm 0.14	0(0.0)	0(0.0)
10 \leq CRP<100	53	0.90 \pm 0.32▲	39(73.6)	6(11.3)
≥ 100	11	3.82 \pm 0.71★	11(100)	9(81.8)

与 CRP<10 mg/L 相比较,▲: $P < 0.05$;★: $P < 0.01$ 。

3 讨 论

急性白血病是一类造血干细胞异常的克隆性恶性疾病,由于造血干细胞在发育过程中一系列基因的改变,从而使造血干细胞不能正常分化,对增殖调控因子失去反应能力,造成大量

原始的造血干细胞在骨髓和其他造血组织中大量增生积聚,抑制正常造血细胞生长,并浸润其他器官和组织^[3],临床以感染、出血、贫血和髓外组织器官浸润为主要表现。

感染是 AL 患者治疗过程中最常见的并发症,临床上通常以白细胞计数和中性粒细胞分类作为细菌感染的普遍指标,但 AL 患者化疗后骨髓功能受到抑制,外周血白细胞数量明显下降,白细胞计数及分类已不能真实反映机体并发感染情况。CRP 作为急性时相蛋白,是炎症和组织坏死急性期反应物质,在炎症及感染初期十分敏感,其不受化疗、放疗、激素治疗的影响,已广泛运用于感染性疾病的监测。在实验研究中,对 AL 患者进行了 CRP 检测及感染情况分析,结果显示 AL 患者机体易并发感染(感染率为 76.1%),AL 组 CRP 含量明显高于健康对照,CRP 监测可以作为作为急性白血病合并医院感染早期诊断的实验室指标之一。

DIC 是一种在许多疾病基础上凝血系统、纤溶系统被激活,导致全身微血栓形成、凝血因子大量消耗并继发纤溶亢进,引起全身出血及微循环衰竭的临床综合症,临床上因广泛出血和微血栓生成易致多器官功能障碍综合症,预后差,死亡率高。急性白血病患者体内存在不同程度的凝血功能异常,DIC 是导致 AL 患者出血表现的一个重要原因,也是导致患者死亡的一个直接原因。AL 并发 DIC 发病机制一方面取决于其本身因素^[4-6]:(1)白血病患者细胞内含有大量促凝血物质,引起血管内凝血;(2)强烈的联合化疗,可使大量的白血病患者细胞遭受破坏,释放出白血病患者细胞内的一系列促凝物质,激活血浆中的凝血-纤溶系统的反应,引起血管内凝血;且多数 AL 患者在诊断时就已经存在凝血级联反应的慢性激活,而这一级联反应可以被化学药物放大;(3)白血病患者细胞可以浸润血管,内源性凝血途径而诱发 DIC;(4)白血病患者细胞可浸润肝、脾、淋巴结和骨髓,以致单核-巨噬系统功能不同程度损害,清除功能发生障碍,这也可诱发和促进凝血过程,易于发生 DIC。D-D 是交联纤维蛋白经纤溶酶水解后的一种特异性降解产物,其浓度升高提示体内纤维蛋白溶解活性增强,是反映机体高凝状态和纤溶亢进的重要分子标志物,本研究中,DIC 组的 D-D 含量明显高于 AL 非 DIC 组 ($P < 0.05$),结果表明 D-D 在判断 AL 患者体内凝血及纤溶紊乱方面具有较高的敏感性,其可以很准确反映 AL 患者体内的凝血系统激活及纤溶亢进状态。

DIC 不是一种独立的疾病,临床许多疾病均可诱发 DIC,现有研究表明大约 31%~43% 的 DIC 是由于感染引起,感染正是 DIC 发生的重要诱因之一^[7-10]:(1)内毒素及严重感染时产生的细胞因子可激活内/外源凝血系统,进而激活补体系统,促进 DIC 的发生;(2)内毒素损伤血管内皮因子、暴露胶原,促使血小板黏附、活化、聚集,血小板释放 ADP、TXA2 等血小板活化剂,进一步促进血小板活化聚集;(3)严重感染时内毒素或释放的细胞因子可激活白细胞而释放蛋白酶和活性氧等炎性介质,降低抗凝功能;(4)细胞因子可使血管内皮因子产生 t-PA 减少而 PAI-1 增多,造成血栓溶解障碍利于微血栓形成。AL 患者免疫功能低下,尤其在应用化疗药物及激素之后,骨髓功能受抑制,粒细胞生成减少,同时粒细胞趋化、游走、吞噬及杀菌功能降低,患者易合并感染且感染不易控制,极易扩散,故 AL 并发感染的患者,其白血病本身因素加之感染双重因素可能会增加诱发 DIC 的风险,在研究结果显示,所有发生 DIC 的 AL 病例均有并发感染,结果验证了研究者的(下转第 434 页)

行菌株的药物敏感性实验,因此对菌株的耐药情况并不了解,但提示儿童腹泻后,家长千万别自行用药,应立即到医院进行粪便的病原学检查,根据检测结果在医护人员的指导下合理选择抗菌素,可避免抗菌素的滥用和更多超级细菌的出现。

综上所述,本研究结果提示,北京地区儿童肠道致病菌的组成已发生变化,因此需要在以后的工作中不断监测本地区肠道致病菌感染的特点,并进一步监测其耐药状况,总结规律性,为本地区的流行病学研究及临床合理用药提供依据,也为可能出现的腹泻引起的公共突发事件做好充分的准备。

参考文献

[1] Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhea in developing countries[J]. Bull World Health Organ, 2008, 86(9): 710-717.

[2] Grimwood K, Forbes DA. Acute and persistent diarrhea[J]. Pediatr Clin North Am, 2009, 56(6): 1343-1361.

[3] Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year[J]. Lancet, 2003, 361(9376): 2226-2234.

[4] Prestler E, Zwick RH, Reichmann S, et al. Frequency and virulence properties of diarrheagenic Escherichia coli in children with diarrhea in Gabon[J]. Am J Trop Med Hyg, 2003, 69(4): 406-410.

[5] Kukuruzovic R, Robins-Browne RM, Anstey NM, et al. Enteric pathogens, intestinal permeability and nitric oxide production in acute gastroenteritis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(8): 730-739.

[6] Maria do Rosário Conceição Moura Nunes, Paula Prazeres Magalhães, Antônio da Silva Macêdo, et al. Attaching and effa-

cing Escherichia coli and Shiga toxin-producing E. coli in children with acute diarrhoea and controls in Teresina/PI, Brazil [J]. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2012, 20(1): 43-47.

[7] Gunzburg S, Gracey M, Burke V, et al. Epidemiology and microbiology of diarrhea in young Aboriginal children in the Kimberley region of Western Australia[J]. Epidemiol Infect, 1992, 108(1): 67-76.

[8] 曲芬, 毛远丽, 崔恩博, 等. 北京地区 1994~2005 年腹泻病原菌的分布及其耐药趋势[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(4): 304-307.

[9] 于国慧, 董方, 刘锡清, 等. 2009 年北京地区儿童感染性腹泻病原学及耐药性分析[J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(1): 33-35.

[10] 于国慧, 宋文琪, 甄景慧, 等. 北京地区 2007 年儿童急性感染性腹泻病原菌监测分析[D]. 第三届全国细菌耐药监测与临床专题学术会议论文集, 2008: 240-242.

[11] 王勇, 张凌, 苏文莉, 等. 北京部分地区肠道病原菌的分布及耐药状况[J]. 解放军预防医学杂志, 2007, 25(2): 94-97.

[12] 曲芬, 鲍春梅, 崔恩博, 等. 北京地区近 4 年肠道病原菌感染的特点[J]. 传染病信息, 2004, 17(1): 26-28.

[13] 曲芬, 毛远丽, 鲍春梅, 等. 2000~2003 年北京地区 1 542 株腹泻病原药敏试验结果分析[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(4): 384-386.

[14] 于国慧, 董方, 甄景慧, 等. 北京地区儿童感染性腹泻病原学和耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(6): 535-538.

(收稿日期: 2012-10-17)

(上接第 431 页)

推测。现有研究表明 CRP 升高的程度能反应炎症组织的大小或活动性,在急性炎症和感染时,与疾病活动性有良好的相关性,且在治疗过程中 CRP 对炎症、感染反应不受化疗影响,其升幅与感染的严重程度和预后有关,以 CRP 的含量作为分组标准,对 AL 患者体内不同 CRP 含量与感染及 DIC 发生情况分析,结果显示:在所有发生 DIC 的 15 例 AL 患者中有 9 例 CRP 的含量大于 100 mg/L(81.8%),提示本组 AL 患者中,白血病患者本身和感染双重因素可能促使了 DIC 的发生,机体感染越严重其发生 DIC 的风险越高。AL 患者中 CRP 含量的监测一方面是机体感染情况的评判,另一方面可能作为发生 DIC 的风险指标,对此正在进行长期的大样本观察研究。

感染和 DIC 是 AL 常见并发症,也是 AL 致死的主要原因之一,AL 患者体内普遍存在感染和异常的凝血状态,AL 治疗过程中联合监测患者 CRP 和 D-D 有助于准确判断患者感染的严重程度及患者并发 DIC 的风险大小,为 DIC 的早期诊断、预防及治疗提供更可靠的依据。

参考文献

[1] Dalainas I. Pathogenesis diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation; a literature review[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2008, 12(1): 19.

[2] Gralnick HR, Marchesi S, Givelber H. Intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and subclinical abnormalities[J]. Blood,

1972, 40(5): 709-718.

[3] Haferlach T, Bacher U, Kern W, et al. Diagnostic pathways in acute leukemias: a proposal for a multimodal approach[J]. Ann Hematol, 2007, 86(5): 311-327.

[4] Dixit A, Chatterjee, Mishra PT, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2007, 13(3): 292-298.

[5] Chojnowski K, Wawro, niak E, et al. Assessment of coagulation disorder in patient with acute leukemia before and after cytostatic treatment[J]. Leuk Lymphoma, 1999, 36(1): 77-84.

[6] Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia[J]. Semin Thromb Hemost, 2001, 27(6): 593-604.

[7] Hair GA, Padula S. Tissue factor expression in human leukemia cells. Leukemia Res, 1996, 20(1): 1-11.

[8] 张之南, 郝玉书. 血液病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1817.

[9] Larosa SP, Opal SM. Tissue factor pathway inhibitor and antithrombin trial results[J]. Crit Care Clin, 2005, 21(3): 433-448.

[10] Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, et al. Systemic activation of tissue factor dependent coagulation pathway in evolving acute respiratory distress syndrome in patients with trauma and sepsis[J]. J Trauma, 1999, 47(4): 719-723.

(收稿日期: 2012-08-09)