

main levels; correlation with a worse disease-free survival and overall survival in primary operable breast Cancer patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(2): 275-284.

[15] Ali SM, Leitzel K, Chinchilli VM, et al. Relationship of serum HER-2/neu and serum CA 15-3 in patients with metastatic breast Cancer[J]. Clin Chem, 2002, 48(8): 1314-1320.

[16] Molina R, Jo J, Filella X, et al. C-erbB-2, CEA and CA 15. 3 serum levels in the early diagnosis of recurrence of breast Cancer patients[J]. Anticancer Res, 1999, 19(4A): 2551-2555.

[17] Fehm T, Gebauer G, Jäger W. Clinical utility of serial serum c-erbB-2 determinations in the follow-up of breast Cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2002, 75(2): 97-106.

[18] Makino H, Iraha M, Manba N, et al. Utility of serum human epidermal growth factor receptor-2 extracellular domain (HER2 ECD) assessment in patients with advanced or recurrent breast Cancer and those who received neoadjuvant therapy[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2012, 39(2): 237-240.

[19] Tinoco G, Warsch S, Glück S, et al. Treating breast Cancer in the 21st century: emerging biological therapies[J]. J Cancer, 2013, 4(2): 117-132.

[20] Lennon S, Barton C, Banken L, et al. Utility of serum HER2 extracellular domain assessment in clinical decision making: pooled analysis of four trials of trastuzumab in metastatic breast Cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(10): 1685-1693.

[21] Witzel I, Loibl S, von Minckwitz G, et al. Monitoring serum HER2 levels during neoadjuvant trastuzumab treatment within the GeparQuattro trial[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(2): 437-445.

[22] Ali SM, Carney WP, Esteva FJ, et al. Serum HER-2/neu and relative resistance to trastuzumab-based therapy in patients with metastatic breast Cancer[J]. Cancer, 2008, 113(6): 1294-1301.

[23] Esteva FJ, Cheli CD, Fritsche H, et al. Clinical utility of serum HER2/neu in monitoring and prediction of progression-free survival in metastatic breast Cancer patients treated with trastuzumab-based therapies[J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(4): R436-R443.

[24] Lipton A, Leitzel K, Ali SM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) extracellular domain levels are associated with progression-free survival in patients with HER2-positive metastatic breast Cancer receiving lapatinib monotherapy[J]. Cancer, 2011, 117(21): 5013-5020.

[25] 徐昊平, 金治宁, 马韬, 等. 血清 HER-2 单独及联合检测在乳腺癌随访中的意义[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(5): 899-903.

(收稿日期: 2013-10-20)

• 综 述 •

血栓与止血分子标志物监测在急性白血病诊治中的研究进展*

孙中华¹综述, 郝艳梅^{1△}, 李玉云¹, 张 风²审校

(1. 蚌埠医学院临床检验诊断学教研室, 安徽蚌埠 233030; 2. 蚌埠医学院第一附属医院血液病科, 安徽蚌埠 233004)

关键词: 急性白血病; 出血; 分子标志物; 综述
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 05. 033 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2014)05-0584-03

急性白血病(AL)是造血干细胞的恶性克隆性疾病, 临床上常以贫血、出血、发热、肝、脾、淋巴结肿大特点, 其中出血是 AL 常见的临床症状, 常伴有止血异常。尤其以急性早幼粒细胞白血病(APL)最为凶险, 极易诱发弥漫性血管内凝血(DIC), 是导致患者早期死亡的重要原因^[1]。AL 凝血功能障碍的发病机制是复杂的, 可能与血管内皮受损、血小板数量和质量、感染、白血病细胞表达的促凝和抗凝物质、纤溶物质及炎性因子等等因素有关^[2]。这些因素能导致止血与抗凝血功能平衡发生紊乱, 致使白血病患者常常合并出血、血栓、明显的凝血功能障碍甚至是 DIC 的重要原因。近年来有研究表明, AL 并发血栓性疾病的病例越来越多^[3-4]。故预防血栓性疾病的发生成为治疗急性白血病的重点。现已证实, 血栓性疾病发生前均存在血栓前状态(PTS)。如果能及时发现 AL 已存在 PTS, 则对血栓性疾病的预防起关键作用。选择合适的止血指标进行监测, 对防治 AL 止血功能紊乱取得缓解十分必要。一般的血栓止血检查对研究和诊断 PTS 缺乏敏感度和特

异度, 目前国内外都利用敏感和特异的分子标志物对 PTS 和血栓性疾病检测。本文就血栓与止血分子标志物监测在急性白血病诊治中的研究进展作一综述。

1 AL 与血管损伤分子标志物

参与止血作用的血管主要是小动脉、小静脉、毛细血管和微循环血管, 这些血管的内皮细胞是重要的代谢和内分泌器官, 血管内皮细胞损伤在 AL 患者的凝血系统激活和血栓的形成中起重要作用。

1.1 血管性血友病因子(vWF) vWF 主要是由血管内皮细胞合成和分泌的一种多糖蛋白, 储存于棒状小体中。生理状态下血浆中有一定量的 vWF, 当血管内皮细胞受损时其大量释放入血, 是血管内皮细胞损伤的特异性标志物之一。vWF 也可作为反映血液高凝状态、评估疾病严重程度的指标。近年来有报道称 AL 患者血浆 vWF 水平升高, AL 患者初诊时 vWF 水平明显高于健康人, 这是因为白血病细胞浸润血管壁损伤内皮细胞, 导致 vWF 合成增加并大量释放至血液中^[5], 同

* 基金项目: 安徽省教育厅自然科学基金资助项目(KJ2009B067Z)。 作者简介: 孙中华, 女, 硕士研究生在读, 主要从事血液病及检验研究。 △ 通讯作者, E-mail: haoyanmei163@126. com。

时肝脏清除 vWF 能力下降等引起血浆 vWF 增加。AL 患者随着化疗药物的应用,白血病细胞破坏,释放的胞质颗粒损伤血管内皮所致 vWF 的大量释放,血浆 vWF 水平会比治疗前明显升高,因此临床上应仔细选择 AL 患者的化疗方案和剂量疗程,探索更合理规范用药的方法和手段,以减少药物引起的血管内皮损伤。另外,AL 患者随着骨髓完全缓解其血浆 vWF 水平较化疗前降低,说明随着骨髓缓解早期血管内皮的损伤已逐渐好转。临床上动态监测血浆 vWF 的水平对判断疗效和预测复发具有一定的临床意义。

1.2 血浆血栓调节蛋白(TM) TM 是血管内皮细胞表面的一种糖蛋白,内皮细胞损伤时,可大量释放到血液中,也是内皮细胞受损的分子标志物之一。Ozatli 等^[6]研究表明,急性髓细胞性白血病患者血浆 TM 水平远远高于对照组,治疗缓解后较化疗前降低;完全缓解后 TM 仍高于健康人,往往预后较差;TM 的升高主要取决于白血病细胞的高负荷以及白血病细胞对周围组织的侵袭和转移能力。

2 AL 与血小板活化分子标志物

P-选择素是选择素超家族的成员之一,是血小板活化的一个主要标志^[7]。P-选择素主要定位于血小板的 α 粒和内皮细胞的棒管状小体内的一种膜蛋白,其血浆浓度的升高能反映血小板的活化和内皮细胞受损。白血病患者血浆 P-选择素水平明显增高,其中急性髓细胞白血病(AML)患者升高尤为显著。AL 合并 DIC 各期血浆 P-选择素水平均有显著升高;P-选择素在 AL 患者即使未合并 DIC,其血浆水平已有明显增加;当 AL 完全缓解后 P-选择素水平降至正常,通过其检测可观察 AL 病情变化^[8]。

3 AL 与凝血因子活化分子标志物

3.1 组织因子(TF) TF 是外源性凝血系统的启动因子,广泛存在于各种组织中,健康人血浆中不存在。当血管受到损伤时,由组织中进入血液,血管内皮细胞受到刺激下也可表达 TF,TF 进入血液并启动凝血。AL 患者血管中的白血病细胞浸润破坏血管壁完整性,白血病细胞和 AL 并发感染时内毒素、炎症因子及补体激活成分等刺激血管内皮细胞,以及白血病细胞释放自身促凝物质,均能引起 TF 增高。在白血病的髓外浸润、复发等过程中也存在 TF 的异常表达。因此,对于 TF 异常增高的 AL 患者要监测其凝血状态,同时提示 TF 对预测疾病的预后和转归有重要参考价值^[9]。另外研究还发现,t(15;17)染色体易位的 APL,异常的早幼粒细胞表达 TF 明显升高,并可释放大量的 TF,在 APL 的凝血异常中起重要作用,用维甲酸治疗能够下调 TF 的表达^[10]。

3.2 组织因子途径抑制物(TFPI) TFPI 是一种抗凝血蛋白,在生理性抗凝作用中起重要作用。TFPI 可以直接抑制活化的 FX(Xa),形成 TFPI- Xa ,然后在 Ca^{2+} 存在下与 TF/ VIa 形成多元复合物,并抑制其活性。生理条件下,血浆中 TFPI 主要由血管内皮细胞合成,部分由血小板活化时释放入血浆。在 AL 时白血病细胞自身合成 TFPI 以及白血病细胞浸润血管壁和血小板活化引起 AL 患者血浆中游离 TFPI 增加。研究显示,AL 患者组 TFPI 水平明显高于正常对照组,表明 AL 患者体内存在凝血功能紊乱。对于有出血倾向的白血病患者,要注意止血方面的辅助治疗;缓解组患者血浆 TFPI 水平较化疗前明显下降,未缓解组患者血浆 TFPI 水平与化疗前比较无明显不同,随着病情的稳定,血管壁修复 TFPI 水平明显下降,提

示 AL 患者血浆 TFPI 水平与白血病的病情进展及治疗效果有密切关系;TFPI 与 TF 的同时检测对 AL 患者的病情进展及治疗效果具有一定的预测价值,可以作为 AL 病情转归的辅助指标^[11]。

3.3 凝血酶原片段 F_{1+2} 凝血酶原在凝血酶原激活物的作用下,生成凝血酶和 F_{1+2} 。在 DIC 早期凝血酶原时间等指标尚未出现异常时血浆 F_{1+2} 水平已有明显改变,故血浆 F_{1+2} 水平可早期反映 AL 凝血异常的改变。在凝血异常发展过程中保持平稳的高度,凝血异常控制后可恢复正常^[12]。在 APL 化疗中异常早幼粒细胞破坏,释放具有半胱氨酸酶活性的促凝物,可直接激活 X 因子致 F_{1+2} 水平升高,提示临床上对急性 APL 患者化疗前可适当给予抗凝药。

4 AL 与抗凝血蛋白活性分子标志物

4.1 凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT) TAT 是凝血酶的丝氨酸残基和抗凝血酶Ⅲ的精氨酸残基以酯键相连的蛋白酶-蛋白酶抑制物复合体,该复合物不易变性和降解。研究发现,AL 初诊患者 TAT 水平均明显增高,表明患者体内存在高凝状态;治疗后急性淋巴细胞白血病患者 TAT 降至正常,而 AML 患者 TAT 仍维持较高水平,说明 AML 患者完全缓解后体内仍存在高凝状态,故需要密切监测此类患者化疗后的凝血状态;由此推断不同类型白血病患者凝血功能异常存在差异,可随病情好转逐渐改善^[13]。但是要注意 AML 患者在化疗过程中 TAT 水平可进一步升高,可能与化疗导致肿瘤细胞裂解或继发感染有关。TAT 的检测有助于 AL 患者初治时高凝状态的防治及并发 DIC 时的早期判断早期治疗。

4.2 抗凝血酶(AT) AT 是体内主要的生理性抗凝蛋白。恶性血液病患者初发、缓解期及复发期各组 AT 活性比正常对照组高;缓解期与复发期、未缓解期患者比较,AT 活性降低,说明 AT 可作为在判断恶性血液病患者病情进展、评价预后方面的指标之一^[14];临床医生应重视对血液系统肿瘤患者抗凝功能的检测^[15]。

5 AL 与纤溶活化分子标志物

5.1 血浆 D-二聚体(D-D) D-D 则是交联纤维蛋白的降解产物,代表继发性纤溶亢进。在正常情况下,体内血浆含量很低,但在很多病理状态下,其含量会升高,表明体内有血栓形成和纤溶发生,可作为体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一。白血病发展的不同阶段 D-D 血浆含量改变明显,有助于对白血病病情的判断和疗效观察。AL 患者初诊时 D-D 水平明显增高,且出血严重性与 D-D 水平呈正相关,提示 AL 患者发病初期体内不仅处于高凝状态,还存在纤溶系统的激活,而且重度出血的 AL 患者是以纤溶系统的激活占主要地位,因此,对出血严重的 AL 患者治疗应联合使用抗纤溶药物^[16]。

5.2 纤维蛋白降解产物(FDP) FDP 是纤维蛋白经纤溶酶降解后产物,其含量增高直接反映机体纤溶活性增强。AL 均存在纤溶系统的激活尤其是 M3 更为明显,动态监测 FDP 对 AL 出血的诊断及预后判断,有重要的临床意义^[17]。

5.3 纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PAP) PAP 的存在是体内纤溶酶生成的直接标记^[18]。APL 和 AML-M5 患者在治疗前 PAP 显著增高,化疗肿瘤细胞破坏,PAP 血浆含量会进一步增加。

6 小 结

AL 患者并发止血功能障碍较常见而且相当危险,若能

及时发现并积极进行对症支持治疗,对 AL 化疗效果起到积极作用。止凝血分子标志物能较好地反映体内早期凝血、抗凝及纤溶系统激活的敏感指标,其检测能为早期预防 AL 合并血栓性疾病提供依据,可作为疗效观察的辅助指标,也有助于 AL 病情观察。

参考文献

[1] 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(4): 321-328.

[2] Larsen AM, Leinøe EB, Johansson PI, et al. High syndecan-1 levels in acute myeloid leukemia are associated with bleeding, thrombocytopenia, endothelial cell damage, and leukocytosis[J]. Leuk Res, 2013, 37(7): 777-783.

[3] Franchini M, Frattini F, Crestani S, et al. Bleeding complications in patients with hematologic malignancies[J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39(1): 94-100.

[4] 卢军, 周学中. 急性白血病合并 DIC 的临床与实验室分析[J]. 微循环学杂志, 2007, 17(1): 62-63.

[5] Athale U, Moghrabi A, Nayiager T, et al. von willebrand factor and thrombin activation in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: an impact of peripheral blasts[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54(7): 963-969.

[6] Ozatli D, Koçoğlu H, Haznedaroğlu IC, et al. Circulating thrombomodulin, thrombospondin, and fibronectin in acute myeloblastic leukemias[J]. Haematologia (Budap), 1999, 29(4): 277-283.

[7] Myers DD, Hawley AE, Farris DM, et al. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis[J]. J Vasc Surg, 2003, 38(5): 1075-1089.

• 综 述 •

[8] 任敏, 肖菁, 武加标. 检测血浆 D-二聚体、P-选择素在急性白血病 DIC 诊断中的临床意义[J]. 现代医学, 2009, 37(6): 447-448.

[9] Schneider P, Van Dreden P, Rousseau A, et al. Increased levels of tissue factor activity and procoagulant phospholipids during treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2010, 148(4): 582-592.

[10] Choudhry A, Deloughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia[J]. Am J Hematol, 2012, 87(6): 596-603.

[11] 褚金龙, 任继新, 邢桂芝. 急性白血病化疗前后血浆 TF、TFPI 的动态变化及其临床意义[J]. 现代预防医学, 2012, 39(9): 2257-2258.

[12] 万楚成, 夏云金, 章正华, 等. 止凝血分子标志物在急性白血病合并 DIC 中的意义. 临床内科杂志[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(8): 549-551.

[13] 吴方, 王学锋, 贻斌, 等. 止、凝血分子标志物监测在急性白血病诊治中的意义[J]. 中华血液学杂志, 2001, 22(3): 141-144.

[14] 秦燕春, 张铀, 李江, 等. 急性白血病患者抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C、蛋白 S 和 α2-纤溶酶抑制物活性的改变[J]. 陕西医学检验, 2000, 15(4): 3-4.

[15] Sakata Y. Treatment of DIC associated with myelogenous leukemia[J]. Nihon Rinsho, 2009, 67(10): 1978-1983.

[16] 肖芳芳, 胡锴勋, 郭梅, 等. 初诊急性白血病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.

[17] 刘艳慧, 王兆钺, 张威, 等. 急性白血病纤溶指标改变及其机制的研究[J]. 临床血液学杂志, 2009, 22(2): 127-131.

(收稿日期: 2013-12-14)

血管生成拟态研究分析*

王启广 综述, 谭黎明, 曹友德[△] 审校
(湖南省人民医院检验科, 湖南长沙 410005)

关键词: 血管生成拟态; 血管内皮钙黏蛋白; 综述
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 05. 034

文献标识码: A **文章编号:** 1673-4130(2014)05-0586-04

随着血管生成拟态(VM)这一概念的提出,相关的研究和报道逐渐引起关注。VM 在肿瘤的发生、发展及转移、分化过程中起到重要的作用。近来抗肿瘤血管生成成为肿瘤治疗研究的一个热点,但这种治疗是否会导致肿瘤恶性程度增高,也颇具争议。本文旨在探讨目前有关 VM 形成的分子机制及相关功能研究,为 VM 靶向治疗肿瘤开发新药提供重要的参考价值。

1 VM 的发现

VM 是近年来发现的一种不依赖机体血管内皮细胞的全新肿瘤微循环模式,由 PAS 及 IV 型胶原阳性的基质包绕内皮样肿瘤细胞形成的管状网络,其内衬覆的肿瘤细胞可为实体细

胞团块,可形成腔隙,其中可见红细胞,光镜、透射电镜及免疫组化均证实管壁中无内皮细胞存在。VM 的存在与肿瘤的发展及预后相关,基因表达分析证实了形成 VM 的侵袭性黑色素瘤表达了与多种细胞的表型相关的基因,具备相应的多种细胞特点,如上皮细胞、内皮细胞及成纤维细胞等。另有一些与血管发生和生成相关的基因表达上调,如 EphA2、血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)及 laminin5γ2^[1,3]。形成 VM 的肿瘤常表达一些细胞外基质(ECM)成分^[1]。其中 laminin5γ2、MMP-2、MT1-MMP 被证实为 VM 生成所必需,其分布与 VM 的管道网络重叠。ECM 的表达及分布表明侵袭性黑色素瘤细胞可通过改变 ECM 来诱发或促进 VM。

* 基金项目:湖南省科技厅科研计划(2009FJ3124)。 作者简介:王启广,男,副主任技师,主要从事分子生物研究。 [△] 通讯作者, E-mail: youdel20@yahoo. com。