

论著 · 临床研究

凝血指标及 ANC 在儿童淋巴瘤化疗前后的变化及其临床意义*

吴攀¹, 张琴^{2△}

(1. 湖南省儿童医院血液内科, 湖南长沙 410000; 2. 湖南省中医药大学
附属第一医院制剂中心, 湖南长沙 410000)

摘要:目的 探讨凝血指标及中性粒细胞绝对计数(ANC)在儿童淋巴瘤化疗前后的变化及其临床意义。
方法 将该院 2013 年 2 月至 2016 年 2 月收治的淋巴瘤患儿 80 例作为观察组, 另外选择同期健康体检儿童 50 例作为对照组。比较两组患儿的凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及 ANC 指标水平。**结果** 观察组患儿凝血功能及 ANC 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。淋巴瘤 I ~ II 期患儿凝血功能及 ANC 水平与 III ~ IV 期患儿比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。化疗有效患儿化疗后凝血功能及 ANC 水平明显低于化疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。化疗无效患儿化疗后凝血功能及 ANC 水平与化疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 凝血功能及 ANC 水平与淋巴瘤患儿化疗疗效存在相关性, 淋巴瘤患儿化疗过程中检测凝血功能及 ANC 水平有助于血栓形成的发现及预防出血。

关键词:淋巴瘤; 高凝状态; 血栓; 化疗; 中性粒细胞绝对计数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.03.005 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2018)03-0271-04 **文献标识码:**A

Coagulation index and ALC in children with lymphoma before and after chemotherapy changes and its clinical significance*

WU Pan¹, ZHANG Qin^{2△}

(1. Department of Hematology, Hunan Children's Hospital, Changsha, Hunan 410000, China;
2. Department of Pharmacy, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410000, China)

Abstract: **Objective** To explore the changes of coagulation index and absolute neutrophil count (ANC) before and after chemotherapy in lymphoma and its clinical significance. **Methods** 80 cases of lymphoma children admitted in our hospital from February 2013 to February 2016 were selected as the observation group, In addition, 50 healthy subjects were enrolled as control group. The levels of prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), activated partial thromboplastin time (APTT), ANC were compared between the two groups. **Results** The levels of coagulation, ANC in the observation group were significantly higher than those in the healthy control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in coagulation function, ANC levels between children with stage I and II ($P > 0.05$). There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The levels of coagulation, ANC in children with chemotherapy were significantly lower than those before chemotherapy ($P < 0.05$). There was no significant difference in coagulation function, ANC level between chemotherapy group and chemotherapy group before chemotherapy ($P > 0.05$). **Conclusion** Coagulation function and ANC levels are correlated with chemotherapy efficacy in children with lymphoma. Detection of coagulation function and ANC level during chemotherapy is helpful for finding and preventing bleeding in children with lymphoma.

Key words: lymphoma; hypercoagulable state; thrombosis; chemotherapy; absolute neutrophil count

据报道, 超过一半的恶性肿瘤患儿存在血栓并发症, 即使恶性肿瘤患儿尚未发生炎症反应, 患儿依然容易出现自发出血的倾向。研究显示, 血栓的形成已成为导致恶性肿瘤患儿死亡的第二大原因^[1-2]。临床

* 基金项目: 湖南省自然科学基金(09JJ6029)。
作者简介: 吴攀, 男, 副主任医师, 主要从事儿童淋巴瘤、白血病的相关研究。 △ 通信作者, E-mail: dboywu@163.com。
本文引用格式: 吴攀, 张琴. 凝血指标及 ANC 在儿童淋巴瘤化疗前后的变化及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(3): 271-273.

上对于肿瘤患儿凝血系统是否存在异常及凝血功能相关指标的变化也越来越关注。随着医学技术的发展,恶性肿瘤与血液高凝状态之间的相关性得到了揭示^[3-4],但临床上关于淋巴瘤患儿凝血功能的变化情况报道较少。本研究通过对本院 2013 年 2 月至 2016 年 2 月收治的淋巴瘤 80 例患儿的临床资料进行分析,旨在探讨凝血指标及中性粒细胞绝对计数(ANC)在淋巴瘤化疗前后的变化及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2013 年 2 月至 2016 年 2 月收治的淋巴瘤 80 例患儿纳入研究。另外,选取同期健康体检者 50 例作为对照组。观察组患儿中,女 38 例、男 42 例,年龄 6 个月至 12 岁,平均(4.7±2.1)岁;体质量 11~41 kg,平均体质量(25.54±4.18)kg;Ⅰ~Ⅱ期患儿 35 例,Ⅲ~Ⅳ期患儿 45 例;化疗前后可对比的患儿 55 例,其中,对化疗有效[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)]的患儿 40 例;对化疗无效[疾病稳定(SD)+疾病进展(PD)]的患儿 15 例。对照组患儿中,女 23 例、男 27 例,年龄 6.5 个月至 12 岁,平均(5.2±1.7)岁;体质量 12~43 kg,平均体质量(25.33±4.23)kg。两组患儿的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 (1)所有患儿均符合中国抗癌协会编著的《新编常见恶性肿瘤诊治规范》中淋巴瘤的诊断标准^[5],均经细胞学或组织学确诊;(2)患儿功能状态评分(KPS)≥60 分且预计生存期均在 3 个月以上;(3)所有患儿及其家属均同意参加本次研究,并签署知情同意书,且均能坚持治疗及依从性也较好;(4)本研究通过本院相关伦理委员会的批准,所有患者均签署同意书。

1.3 排除标准 (1)患儿入院前已接受过化疗或放疗等肿瘤内科相关治疗;(2)患儿入院前已存在严重心、肝、肾等功能障碍;(3)患儿在本次入院前有过药物过敏史;(4)患儿在治疗期间依从性较差,未按规定进行检查;(5)治疗过程中出现严重不良反应,与肿瘤本身及肿瘤治疗无关者。

1.4 检测方法 观察组患儿在入院时及化疗后,对照组患儿于体检时,采集 2.7 mL 空腹静脉血,置于 109 mmol/L 枸橼酸钠 0.3 mL 的抗凝真空试管中,抗凝后将其置于 5 000 r/min 离心机上进行 10 min 离心,将血清分离,取上清缺血小板血浆备用。予以美国贝尔公司所提供的 BIO-Rod450 型全自动血凝仪,采用凝固法检测患儿凝血指标[凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)],试剂盒均由上海江莱生物科技有限公司提供。所有操作过程及检测方法均严格按照操作说明及检测方法进行操作。同时观察组患儿在入院时及

化疗后,对照组患儿于体检时,采集 5 mL 空腹静脉血,置于未加抗凝剂的试管中,室温静置 1 h,然后将其置于 5 000 r/min 离心机上进行 10 min 离心,分离血清,最后将血清置于冰箱(温度为-80 ℃)中备用。予以采用 Sysmex 公司 XE-2100 型全自动血液分析仪,检测患儿的 ANC,试剂盒均由北京利德曼公司提供。所有操作过程及检测方法均严格按照操作说明及检测方法进行操作。

1.5 观察指标 比较分析观察组患儿和对照组患儿凝血功能及 ANC 水平;淋巴瘤Ⅰ~Ⅱ期患儿与Ⅲ~Ⅳ期患儿凝血功能及 ANC 水平;比较分析化疗有效或无效患儿化疗前后凝血功能及 ANC 水平。

1.6 统计学处理 本次所有研究数据的统计学分析均运用 SPSS14.0 软件进行,其中年龄、凝血功能及 ANC 水平等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;性别等计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组患儿和对照组患儿凝血功能及 ANC 水平比较 观察组患儿凝血功能及 ANC 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿凝血功能及 ANC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	ANC(1.0 ×10 ⁹ /L)
观察组	80	12.57±1.48	29.33±5.67	3.43±1.15	8.82±2.55
对照组	50	10.97±0.48	26.44±3.67	2.21±0.45	4.59±0.51
<i>t</i>		9.245	4.438	11.735	11.843
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 淋巴瘤Ⅰ~Ⅱ期患儿与Ⅲ~Ⅳ期患儿凝血功能及 ANC 水平比较 淋巴瘤Ⅰ~Ⅱ期患儿凝血功能及 ANC 水平与Ⅲ~Ⅳ期患儿比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 淋巴瘤Ⅰ~Ⅱ期患儿与Ⅲ~Ⅳ期患儿凝血功能及 ANC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分期	<i>n</i>	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	ANC(1.0 ×10 ⁹ /L)
Ⅰ~Ⅱ期	35	12.41±1.08	29.79±4.92	3.35±1.09	8.79±2.45
Ⅲ~Ⅳ期	45	12.82±1.12	29.84±5.01	3.54±1.11	8.99±2.50
<i>t</i>		2.376	0.056	0.960	0.382
<i>P</i>		0.160	0.955	0.339	0.703

2.3 化疗有效患儿化疗前后凝血功能及 ANC 水平比较 化疗有效患儿化疗后凝血功能及 ANC 水平明显低于化疗前,差异明显存在统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 化疗有效患儿化疗前后凝血功能及 ANC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	ANC(1.0 ×10 ⁹ /L)
化疗前	40	12.64±1.03	29.81±5.02	3.45±1.09	8.77±2.51
化疗后	40	11.21±0.32	25.14±3.91	2.74±0.95	5.89±0.91
<i>t</i>		8.385	4.642	7.042	6.822
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 化疗无效患儿化疗前后凝血功能及 ANC 水平比较 化疗无效患儿化疗后凝血功能及 ANC 水平与化疗前相比无明显变化,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 4。

表 4 化疗无效患儿化疗前后凝血功能及 ANC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	ANC(1.0 ×10 ⁹ /L)
化疗前	15	12.89±1.03	28.79±4.12	3.42±1.49	8.61±2.41
化疗后	15	13.01±1.32	29.14±4.71	3.74±1.45	8.58±2.39
<i>t</i>		0.278	0.217	0.205	0.034
<i>P</i>		0.783	0.830	0.839	0.973

3 讨 论

淋巴瘤临床常见的一种恶性肿瘤,其主要表现为肝脾肿大和无痛性淋巴结肿大,可累及全身各组织器官^[9-10]。临床研究表明淋巴瘤患儿治疗过程中关注患儿的凝血指标水平的变化,对促进患儿预后有着重要的意义^[8]。但临床关于淋巴瘤患儿凝血指标、ANC 水平变化的研究较少,因此本次研究通过对本院 2013 年 2 月至 2016 年 2 月收治的淋巴瘤 80 例患儿的临床资料进行研究分析,以探讨凝血指标及 ANC 在淋巴瘤化疗前后的变化情况。

FIB 是机体内血浆中最高的凝血因子,其最主要的作用就是促进凝血^[10]。近年国内外研究资料均显示:多种恶性肿瘤患儿血浆中的 FIB 指标水平均明显上升,且其还会随着患儿病情的进展而不断上升^[11-12]。在本次研究中,淋巴瘤患儿 FIB 指标水平较健康对照组明显更高,与上述报道一致。肿瘤患儿机体内 FIB 指标水平升高的原因可能与肿瘤细胞可以通过其释放和合成从而直接将凝血功能激活。本次研究中虽然两组患儿的 FIB 水平比较无明显差异,但Ⅲ~Ⅳ期患儿 FIB 水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期患儿,说明 FIB 的水平会随着病情的进展而增加。在本次研究中,还发现化疗有效的患儿化疗后 FIB 指标水平较化疗前明显降低;化疗无效的患儿化疗后 FIB 指标水平较化疗前相比无明显差异,因此说明化疗的疗效与患儿机体内的 FIB 指标水平呈现正相关性。

PT 及 APTT 值是衡量机体内凝血功能的两项重要指标,近年研究资料显示,多种恶性肿瘤患儿血

浆中的 PT 及 APTT 值均明显延长,且其还会随着患儿病情的进展而不断加长^[13-14]。在本次研究中,观察淋巴瘤患儿淋巴瘤患儿 PT 及 APTT 值较健康对照组明显延长,且Ⅲ~Ⅳ期患儿 PT 及 APTT 值明显高于Ⅰ~Ⅱ期患儿,与上述报道一致。在本次研究中,化疗有效的患儿化疗后 PT 及 APTT 值较化疗前明显降低;化疗无效的患儿化疗后 PT 及 APTT 值化疗前相比无明显差异,因此说明化疗的疗效与患儿机体内的 PT 及 APTT 值呈现正相关性。

ANC 的细胞膜能释放出一种叫花生四烯酸的不饱和脂肪酸因子,在酶的作用下,花生四烯酸可以再生成分泌激素物质,这类物质能引起炎症反应和疼痛,并影响血液凝固^[15-16]。本次研究中淋巴瘤患儿 ANC 水平较健康对照组明显更高,说明 ANC 水平在诊断淋巴瘤有着指导意义。在本次研究中,还发现化疗有效的患儿化疗后 ANC 水平较化疗前明显降低;化疗无效的患儿化疗后 ANC 水平较化疗前相比无明显差异,因此说明化疗的疗效与患儿机体内的 ANC 水平呈现正相关性。

综上所述,淋巴瘤患儿化疗过程中检测患儿的 PT、APTT、FIB、ANC 水平,为临床发现血栓形成及预防出血提供实验室诊断依据。

参考文献

[1] 李晓波,王银萍,高静娜,等. 抗原受体基因重排克隆性检测在淋巴瘤诊断中的应用[J]. 中国实验血液学杂志, 2012,20(4):906-911.

[2] 蒯新平,王胜裕,刘士远,等. MR 扩散加权成像在眼眶淋巴瘤诊断中的应用价值[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(6):490-494.

[3] UNI M, YOSHIMI A, MAKI H, et al. Successful treatment with recombinant thrombomodulin for B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome complicated by disseminated intravascular coagulation[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(6):1190-1194.

[4] IVERSEN P O, NEGAARD H, STENSTAD B, et al. Evidence for long-term hypercoagulopathy, but normalization of markers of extracellular matrix turnover, in patients with non-Hodgkin lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(8):2479-2481.

[5] 李海明,王春燕,邓怀福,等. 18F-FDG PET/CT 在黏膜相关淋巴组织淋巴瘤诊断及分期中的应用价值[J]. 广东医学, 2016, 37(17):2628-2631.

[6] 江亚军,李秀梅,韩秀华,等. 恶性淋巴瘤患儿凝血功能改变与国际预后指数间的相关性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(6):1489-1493.

[7] BAZSO A, BAZSO T, SZODORAY P, et al. Aseptic necrosis at multiple localisations in a lupus patient with lymphoma[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(4):1415-1417.

[8] 赵钰,徐茂忠,秦茹娟,等. 重组人血小板(下转第 277 页)

- 649.
 - [4] CORREALE P, TINDARA M S, REMONDO C, et al. Second-line treatment of non small cell lung cancer by bi-weekly gemcitabine and docetaxel +/- granulocyte-macrophage colony stimulating factor and low dose al-desleukine[J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8(6): 497-502.
 - [5] CHENG Y C, VALERO V, DAVIS M L, et al. Addition of GM-CSF to trastuzumab stabilises disease in trastuzumab-resistant HER2 + metastatic breast cancer patients[J]. Br J Cancer, 2010, 103(9): 1331-1334.
 - [6] DREICER R, KLEIN E A, ELSON P, et al. Phase II trial of GM-CSF thalidomide in patients with androgen-independent metastatic prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2005, 23(2): 82-86.
 - [7] EROGLU Z, KONG K M, JAKOWATZ J G, et al. Phase II clinical trial evaluating docetaxel, vinorelbine and GM-CSF in stage IV melanoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(4): 1081-1087.
 - [8] KARMAI R, LARSON M L, WOOLDRIDGE J E, et al. Granulocyte macrophage colony stimulationg factor-induced immunepriming of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with rituximab chemoinmunotherapy in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(10): 2097-2104.
 - [9] CHANG J E, SEO S, KIM K M, et al. Rituximab and CHOP chemotherapy plus GM-CSF for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a Wisconsin oncology network study[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10(3): 379-384.
 - [10] STEINMAN R M, COHN Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice[J]. J Immunol, 2007, 178(1): 5-25.
 - [11] LEONG S P, ENDERS-ZOHR P, ZHOU Y M, et al. Recombinant human granulocyte macrophage-colony stimulating factor(rhGM-CSF) and autologous melanoma vaccine mediate tumor regression in patients with metastatic melanoma[J]. J Immunother, 1999, 22(2): 166-174.
 - [12] KASS E, PARKER J, SCHLOM J, et al. Comparative studies of the effects of recombinant GM-CSF and GM-CSF administered via a poxvirus to enhance the concentration of antigen- presenting cells in regional lymph nodes[J]. Cytokine, 2000, 12(7): 960-971.
 - [13] RAGNHAMMAR P. Anti-tumoral effect of GM-CSF with or without cytokines and monoclonal antibodies in solid tumors[J]. Medical Oncology, 1996, 13(3): 167-176.
 - [14] 刘风华. 自体外周血树突状细胞体外诱导培养的研究及应用进展[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2009, 22(6): 675-678.
 - [15] GANGULY D, PAUL K, BAGCHI J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor drives monocytes to CD14low CD83+ DCSIGN- interleukin-10-producing myeloid cells with differential effects on T-cell subsets[J]. Immunology, 2007, 121(4): 499-507.
 - [16] CHITTA S, SANTAMBROGIO L, STERN L J. GMCSF in the absence of other cytokines sustains human dendritic cell precursors with T cell regulatory activity and capacity to differentiate into functional dendritic cells[J]. Immunol Lett, 2008, 116(1): 41-54.
-
- (收稿日期: 2017-08-20 修回日期: 2017-10-26)
-
- (上接第 273 页)
- 生成素治疗恶性血液病化疗后血小板减少[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(2): 53-56.
- [9] 张佃富, 方瑞艳, 马德亮. 门冬酰胺酶联合 CHOP 方案治疗结外 NK/T 细胞淋巴瘤的临床效果研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(4): 1034-1038.
- [10] SHIGEOKA T, YAMAGATA H, ISHIDO A, et al. Latent malignant lymphoma diagnosed at autopsy in a patient with cold agglutinin disease coexisting thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Rinsho Ketsueki, 2013, 54(12): 2182-2186.
- [11] LAI C H, TSAI J W, LIN J N, et al. Plasma-cell type Castleman's disease of the neck and lymphocyte-depletion Hodgkin lymphoma associated with intestinal intussusception in an AIDS patient[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2013, 46(3): 234-236.
- [12] 余喜然, 卓德祥, 汤俊峰, 等. 恶性淋巴瘤合并静脉血栓栓塞的血液学指标检测分析[J]. 实验与检验医学, 2015, 23(5): 634-636.
- [13] 苏畅, 张明智, 李兆明, 等. ANC, ALC, LNR, AMC 及 LMR 对结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤预后的预测价值探讨[J]. 河南医学研究, 2016, 25(5): 800-804.
- [14] SHIGEOKA T, YAMAGATA H, ISHIDO A, et al. Latent malignant lymphoma diagnosed at autopsy in a patient with cold agglutinin disease coexisting thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Rinsho Ketsueki, 2013, 54(12): 2182-2186.
- [15] 张亚平, 常青. 化疗间歇期随访路径表对淋巴瘤患儿院外生活质量的影响[J]. 护士进修杂志, 2015, 30(12): 1063-1065.
- [16] 俞杨, 樊星, 王苓, 等. 复发/难治性淋巴瘤患儿自体干细胞移植后巩固化疗的疗效分析[J]. 中国癌症杂志, 2014, 25(10): 761-764.
-
- (收稿日期: 2017-07-21 修回日期: 2017-11-27)