

论著·临床研究

急性白血病患者血浆 D-二聚体、血管性血友病因子、 抗凝血酶Ⅲ、纤维蛋白原水平表达及意义^{*}

张海茂,赵风雪,田可港,张 蓉,张美莲[△]

(青岛大学医学院第二附属医院检验科,山东青岛 266042)

摘 要:**目的** 探讨急性白血病(AL)患者血浆 D-二聚体(DD)、血管性血友病因子(vWF)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、纤维蛋白原(FIB)水平的表达及意义。**方法** 选取该院 2013 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 79 例 AL 患者,设为 AL 组,采取化疗方案予以诱导缓解治疗。并选取 25 例同期体检健康者为对照组。运用胶乳比浊法测定 DD 和 vWF 水平、发色底物法检测 AT-Ⅲ水平、凝固法测定 FIB 水平,并计算原始及幼稚细胞比例(即瘤负荷)。**结果** 与对照组比较,AL 组治疗前血浆 DD 和 vWF 水平均明显上升($P<0.05$),AT-Ⅲ与 FIB 水平均明显降低($P<0.05$)。与 AML 组和 ALL 组同期相比,APL 组治疗前血浆 DD、vWF 水平,均明显更高($P<0.05$);AT-Ⅲ、FIB 水平,均明显更低($P<0.05$)。但 AML 组与 ALL 组以上血浆凝血指标对比差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,AL 组治疗后达完全缓解(CR)时血浆 DD、vWF、AT-Ⅲ及 FIB 水平,均逐渐恢复正常,差异均有($P<0.05$);AL 组治疗后达未缓解(NR)时以上凝血指标均无明显改变($P>0.05$)。经 pearson 相关性分析,治疗前 AL 组血浆 DD、vWF 水平与瘤负荷,均呈正相关($r=0.397, 0.437, P<0.05$);但 AT-Ⅲ、FIB 水平与瘤负荷,均呈明显负相关($r=-0.364, -0.341, P<0.05$)。**结论** 血浆 DD、vWF、AT-Ⅲ、FIB 水平能有效反映 AL 患者病情变化,可作为临床了解 AL 病情进展、指导用药及预后判断的辅助参考指标。

关键词:急性白血病; D-二聚体; 血管性血友病因子; 抗凝血酶Ⅲ; 纤维蛋白原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.014

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2018)17-2126-05

文献标识码:A

The expression and significance of DD,vWF,AT-Ⅲ and FIB in blood plasma of patients with acute leukemia^{*}

ZHANG Haimao,ZHAO Fengxue,TIAN Kegang,ZHANG Rong,ZHANG Meilian[△]

(Department of Clinical Laboratory,Second Affiliated Hospital of Qingdao University
Medical College,Qingdao,Shandong 266042,China)

Abstract: Objective To study the expression and significance of of D-dimer (DD),von willebrand factor (vWF),antithrombin Ⅲ (AT-Ⅲ) and fibrinogen (FIB) in blood plasma of patients with acute leukemia (AL). **Methods** 79 cases of patients with AL admitted in our hospital from January 2013 to January 2017 were selected to form AL group for the study. The patients were treated with chemotherapy regimen as induction therapy. And another 25 healthy people were chosen to form the control group. The DD and vWF levels were detected by latex turbidity,AT-Ⅲ by chromogenic substrate assay and FIB by clotting assay. And ratio of primitive cells to young cells (tumor load) was worked out. **Results** Before treatment,AL group had much higher DD and vWF levels but much lower AT-Ⅲ and FIB levels than the control group ($P<0.05$). Compared with those of AML groups and ALL groups in a same period,the DD and vWF levels of the APL group before treatment were significantly higher ($P<0.05$) and AT-Ⅲ and FIB levels much lower ($P<0.05$). There was no big difference in the aforementioned coagulation parameters between AML and ALL ($P>0.05$). The DD,vWF,AT-Ⅲ and FIB levels of AL group gradually restored when achieving complete remission (CR) after treatment with a statistic difference as compared with those before treatment ($P<0.05$). No obvious change was seen in the aforesaid parameters when AL group achieving non remission after treatment ($P>0.05$). Based on pearson correlation analysis,before treatment the DD and vWF levels were positively correlated with

^{*} 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2015ws0318)。

作者简介:张海茂,男,副主任技师,主要从事临床检验工作。 [△] 通信作者,E-mail:liuweijzhou@163.com。

本文引用格式:张海茂,赵风雪,田可港,等.急性白血病患者血浆 D-二聚体、血管性血友病因子、抗凝血酶Ⅲ、纤维蛋白原水平表达及意义

[J].国际检验医学杂志,2018,39(17):2126-2130.

the tumor load ($r=0.397, 0.437, P<0.05$), while AT-Ⅲ and FIB levels had a negative correlated with the tumor load ($r=-0.364, -0.341, P<0.05$). **Conclusion** Be able to mirror the state of illness of patients with AL, the DD, vWF, AT-Ⅲ and FIB levels can be taken as reference for AL progression, medication, and prognosis as well.

Key words: acute leukemia; D-dimer; von willebrand factor; antithrombin Ⅲ; fibrinogen

急性白血病(AL)属血液系统常见恶性肿瘤^[1]。目前对于AL的发病机制尚未完全阐明,现代医学认为AL的发生发展与遗传因素、化学因素、电离辐射、病毒等多种因素密切相关^[2]。患者临床主要表现为浸润(如肝脾与淋巴结肿大、黏膜与皮肤病变、绿色瘤、关节与骨骼疼痛)、出血、贫血、发热等征象^[3]。AL病情进展迅速,若不及时确诊、予以规范化治疗,短期内可危及生命。当前临床主要采用骨髓细胞形态学检查对AL病情进展与治疗效果进行评估,但此方式属有创检查手段^[4]。文献指出凝血功能异常、纤溶亢进及内皮细胞损伤是初诊AL患者常见病理生理改变^[5]。有研究显示血浆D-二聚体(DD)、纤维蛋白原(FIB)水平能有效反映AL患者机体纤溶亢进与高凝状态的形成^[6]。同时血浆血管性血友病因子(vWF)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)水平可用于判断机体高凝状态和内皮细胞损伤^[7]。因此本研究以本院2013年1月至2017年1月收治的AL患者为研究对象,通过监测其血浆DD、vWF、AT-Ⅲ、FIB水平表达,旨在探讨以上指标与AL病情进展的关系,并进一步分析与总结上述指标用于AL疗效及预后判断的临床应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2013年1月至2017年1月收治的79例AL患者,设为AL组。纳入标准:(1)符合《临床血液学检验》(许文荣、王建中主编,第5版)中制定的AL诊断与分类标准^[8],并经临床表现、骨髓象、血象及分子生物学、细胞免疫学、细胞遗传学等辅助检查确诊;(2)体质指数(BMI) ≤ 30 kg/m²;(3)年龄18~65岁;(4)均为初诊病例;(5)依从性良好,能积极配合相关治疗与检查;(6)能接受定期随访,临床资料齐全。AL组中男47例,女32例;平均年龄(40.3±7.2)岁;平均BMI(22.6±2.3)kg/m²。再按照疾病类型将AL组79例初诊患者分为3组^[8]:急性髓细胞性白血病(AML)组41例[包括2例M0,17例M2,7例M4,12例M5,3例M6(除M3)]、急性早幼粒细胞白血病(APL)组17例(即M3)、急性淋巴细胞白血病(ALL)组21例。并选取同期于本院体检中心接受体检的25例健康体检者为对照组,均无恶性肿瘤与血液系统疾病、近1个月内无任何服药史,其中男15例,女10例;年龄18~63岁,平均(39.8±7.4)岁;BMI为18.3~29.6 kg/m²,平均

BMI(22.9±2.1)kg/m²。所有受试对象均自愿参加本研究,签署知情同意书;均排除自身免疫性疾病、糖尿病、高血糖病、肝肾功能不全、高血压、心脑血管疾病、高脂血症或感染性疾病等疾病。本研究经本院医学伦理委员会审查同意。AL组与对照组间性别、年龄及BMI对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有临床可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 各类型初诊AL患者均采取相应标准化疗方案予以诱导缓解治疗,具体如下:(1)AML组(除M3)^[9]:采用米托蒽醌(MIT)+阿糖胞苷(Ara-C)(即MA方案)、柔红霉素(DNR)+Ara-C(即DA方案)或高三尖杉酯碱(HHT)+Ara-C[(即HA方案)进行诱导化疗];(2)ALL组^[10]:采取长春新碱(VCR)+DNR+左旋门冬酰胺酶(L-ASP)+泼尼松(Pre)(即VDLP方案)化疗;(3)APL组^[11]:给予全反式维甲酸(ATRA)+亚砷酸(ATO)方案诱导化疗。所有初诊AL患者经以上一个规范化疗程治疗后,参照《临床血液学检验》(2012年版)中制定的AL疗效判断标准进行疗效评估^[8]。缓解标准共分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、未缓解(NR)3个等级。本研究79例初诊AL患者经诱导缓解治疗后,CR43例,PR25例,NR11例。且本次研究将PR和NR患者均纳入NR组(36例)。

1.2.2 检测方法 对照组受检者均于入选后24 h内在空腹状态下采集3 mL肘静脉血,所有AL患者均于化疗前和化疗结束后7~14 d各抽取3 mL/次的空腹肘静脉血;每份外周血标本均加入0.5 mL 3.8%枸橼酸钠抗凝,充分混匀,于4℃环境下以3 000 r/min速度离心10 min,分离血浆,再保存于一20℃冰箱内,待检。仪器采取自动血液凝固分析仪(日本SYS-MEX,型号CA-7000),DD、vWF均运用胶乳比浊法测定,AT-Ⅲ采用发色底物法检测,FIB应用凝固法测定。以上各指标检测试剂盒及配套质控品均购自上海长岛生物,各凝血指标测定步骤均依据其配套说明书严格执行,并于2 h内完成每份样本的检测。注:为保证仪器测试精度须在检测前30 min提前打开设备预热。

1.2.3 骨髓分类 运用显微镜(日本奥林巴斯,型号CX31)并于目镜10×、油镜100×下计数200个有核细胞(NC),并计算原始及幼稚细胞比例(即瘤负荷)。

1.3 统计学处理 采取统计软件 SPSS20.0 处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组数据对比运用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 法,变量间相关性分析应用 pearson 相关性分析,计数资料以率(%)表示,采取 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AL 组各类型初诊患者治疗前血浆凝血指标的比较 各类型初诊 AL 患者治疗前血浆 DD、vWF、AT-Ⅲ及 FIB 水平,经组间方差分析知,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。且与 AML 组和 ALL 组同期相比,APL 组治疗前血浆 DD、vWF 水平,均明显升高

($P < 0.05$);AT-Ⅲ、FIB 水平,均明显下降($P < 0.05$)。但 AML 组与 ALL 组以上血浆凝血指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 AL 组与对照组血浆凝血指标的比较 与对照组对比,AL 组治疗前血浆 DD 和 vWF 水平均明显上升($P < 0.05$),AT-Ⅲ与 FIB 水平均明显降低($P < 0.05$)。与治疗前比较,AL 组治疗后达 CR 时血浆 DD、vWF、AT-Ⅲ及 FIB 水平,均逐渐恢复正常,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$);AL 组治疗后达 NR 时以上凝血指标均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 AL 组各类型初诊患者治疗前血浆凝血指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DD(μg/L)	vWF(%)	AT-Ⅲ(%)	FIB(g/L)
AML 组(除 M3)	41	261.2±45.8	186.1±37.9	64.2±17.1	2.9±0.6
ALL 组	21	254.7±49.3	178.7±42.5	69.4±15.3	3.0±0.4
APL 组	17	309.6±58.3*#	225.8±61.4*#	50.9±18.7*#	2.1±0.7*#
<i>P</i>		0.002	0.004	0.004	0.000

注:与 AML 组比较,* $P < 0.05$;与 ALL 组相比,# $P < 0.05$

表 2 AL 组与对照组血浆凝血指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	DD(μg/L)	vWF(%)	AT-Ⅲ(%)	FIB(g/L)
AL 组	治疗前	79	269.6±48.9*	191.7±42.9*	62.3±15.2*	2.8±0.5*
	治疗后(CR)	43	109.4±23.2#&	72.5±16.3#&	98.5±11.8#&	3.9±0.6#&
	治疗后(NR)	36	275.8±46.9*	200.4±38.6*	57.1±14.4*	2.6±0.8*
对照组		25	107.3±21.5	69.8±14.7	101.4±13.6	4.2±0.7
<i>P</i>			0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与同组治疗前比较,# $P < 0.05$,与同组治疗后(NR)比较,& $P < 0.05$

2.3 治疗前 AL 组血浆凝血指标与瘤负荷的相关性分析 经 pearson 相关性分析,治疗前 AL 组血浆 DD、vWF 水平与肿瘤负荷均呈正相关(r 分别为 0.397、0.437, $P < 0.05$);但 AT-Ⅲ、FIB 水平与肿瘤负荷均呈负相关(r 分别为 -0.364、-0.341, $P < 0.05$)。

3 讨 论

DD 属纤维蛋白交联后所形成的特异性降解产物,当机体血管内有纤维蛋白溶解和微血栓形成时,DD 含量就会升高。血浆 DD 水平升高既能提示患者体内凝血酶(Thr)合成增加,又可反映体内已发生纤溶亢进,患者有出血风险^[12]。文献显示 AL 患者极易并发出血、形成血栓,更甚者出现弥散性血管内凝血(DIC),其血浆 DD 水平升高说明患者机体纤溶与凝血系统的双重激活^[13]。HU 等^[14]研究指出 AL 患者经化疗后通过监测机体血浆 DD 水平有助于预测病人复发情况。GENG 等^[15]报道称当 DD 含量 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ 时与高肿瘤负荷相关,可作为 AML(除 M3)患者判断预后的独立因子。可见 AL 患者病情程度及预

后情况与血浆 DD 水平变化存在明显关系。FIB 属大分子糖蛋白,由肝脏合成,是纤溶酶(PL)与 Thr 的特异性底物,具有凝血功能^[16]。当患者发生 DIC 时,致使其血液循环中的微血栓因体内凝血途径被激活而大量形成,进而引发纤溶系统被激活,导致机体纤溶亢进,进而增加体内 FIB 消耗与 DD 生成。LOU 等^[17]报道显示低 FIB 水平即可作为 APL 早期诊断预测的一个关键指标。李颖等^[18]研究表明 FIB 除参与血凝外,还与肿瘤有关,近年来 FIB 作为肿瘤标志物正逐渐成为新的研究热点。

vWF 属糖蛋白,由骨髓巨核细胞及血管内皮细胞(EC)合成与释放,在止血与凝血过程中发挥着重要作用^[19]。当 EC 受损或受刺激及处于应激状态时,vWF 会大量合成并释放入血,导致其血浆含量升高。同时有研究显示 vWF 还能通过介导血小板与血栓表面黏附,加速血小板聚集,致使患者血液呈高凝状态^[20]。ZHANG 等^[21]报道发现初治 AML 患者治疗前血浆 vWF 明显升高,且以合并 DIC 或感染者更甚,总之在肿瘤的发生发展及 DIC、炎症的形成过程中 vWF 起

到了一定作用。AT-Ⅲ为天然抗凝蛋白,控制着纤维蛋白溶解与血液凝固过程。当机体患有血栓性疾病或处于血栓前状态时,AT-Ⅲ水平会出现病理性降低。其中 AL 患者机体发生 AT-Ⅲ含量下降的原因可能与(1)幼稚细胞通过分泌异常颗粒,致使凝血因子 X (FX)被直接激活、凝血酶 Thr 大量形成,进而引起 AT-Ⅲ大量消耗;(2)AL 患者因免疫功能降低而极易继发多种感染,使得外源性凝血被启动,从而不断消耗 AT-Ⅲ;(3)当血管壁被大量白血病细胞浸润时,使血管 EC 暴露受损,导致体内多种凝血因子被激活,使得 Thr 持续、过量产生,继而加速 AT-Ⅲ消耗等有关^[22]。WANG 等^[23]报道称 AL 患者机体会大量合成并释放 vWF 进入血液,并可在裸露的内皮下层处与活化血小板结合而形成早期血栓,促使 AT-Ⅲ被不断消耗,进而减低 AT-Ⅲ血浆含量,因此血浆 vWF、AT-Ⅲ可作为反映 AL 患者 EC 损伤与血液高凝状态的重要参考指标。

本研究显示,与对照组比较,AL 组治疗前血浆 DD 和 vWF 水平均明显上升,AT-Ⅲ与 FIB 水平均明显降低,这与有关研究结果一致^[24];说明各类型初诊 AL 患者机体凝血活性均明显增强,且均又存在明显的继发性纤溶亢进。分析原因可能为(1)白血病细胞可通过分泌炎性因子与弹性蛋白酶,致使机体纤溶抑制物含量降低,进而促进纤溶亢进;(2)在机体自身免疫作用下,白细胞会大量释放促凝物质,反而可进一步导致凝血纤溶系统的激活;(3)白细胞本身含有癌性促凝物质;(4)血管内皮被白细胞浸润时,机体凝血系统会被激活,继而损伤 EC,引起纤溶酶原激活物被大量释放进入血液,造成继发纤溶亢进等因素密切相关。另外本研究中与 AML 组及 ALL 组同期相比,APL 组治疗前血浆 DD、vWF 水平均明显更高,AT-Ⅲ、FIB 水平均明显更低;但 AML 组与 ALL 组以上血浆凝血指标治疗前对比差异均无统计学意义;提示在各类型初诊 AL 患者中又以 APL 患者治疗前的凝血功能异常状态最为明显,究其原因可能与 APL 为特殊类型的白血病,其患者早期就有严重出血倾向,同时合并高度纤溶亢进与 DIC 等因素密切相关^[25]。本研究中与治疗前比较,AL 组经标准化疗方案治疗后达 CR 时血浆 DD、vWF、AT-Ⅲ及 FIB 水平,均逐渐恢复正常;说明各类型初诊 AL 患者采取相应标准化疗方案治疗可在一定程度上纠正机体凝血与纤溶异常状态,因此对于此类患者而言,应积极接受规范的诱导缓解治疗。分析原因可能与 AL 患者经诱导缓解治疗后达 CR 时,体内致炎因子和幼稚细胞明显减少,进而逐渐使其凝血机制恢复正常等有关。本研究结果显示:经 pearson 相关性分析知,治疗前 AL 患者血浆 DD、vWF 水平与瘤负荷,均呈正相关(r 分别

为 0.397, 0.437),但 AT-Ⅲ、FIB 水平与瘤负荷,均呈明显负相关(r 分别为 -0.364, -0.341);提示随着初诊 AL 患者瘤负荷的增大,其机体促/抗凝系统功能异常程度逐渐加重。有文献^[26]显示在 LC 中细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 抗体处于高表达状态,而 ICAM-1 抗体具有抑制 LC 黏附与迁移等生理活性,继而可使外周血白细胞发生瘀滞;此外机体凝血功能会因 LC 释放的多种促/抗凝物质而进一步导致紊乱。肝、脾作为合成凝血因子[如 vWF、FIB、凝血因子Ⅷ (FⅧ)等]的主要场所,当其遭受 LC 髓外浸润时,会引起部分凝血因子合成减少或活性降低,进而加重患者出血倾向,且在瘤负荷越高的情况下,此现象就越明显。由此可见针对瘤负荷偏高的初诊 AL 患者,临床应对其可能存在的凝血功能异常与出血风险更需提高警惕、早期干预,防患于未然;同时通过监测上述凝血指标对判断 AL 患者病情演变亦具有一定重要意义。

4 结 论

血浆 DD、vWF、AT-Ⅲ、FIB 水平能有效反映 AL 患者病情变化,可作为临床了解 AL 病情进展、指导用药及预后判断的辅助参考指标。

参考文献

- [1] ARBER D A, 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(20):2391-2405.
- [2] RUDANT J, ORSI L, BONAVENTURE A, et al. ARID5B, IKZF1 and Non-Genetic Factors in the Etiology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ESCALE Study [J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0121348.
- [3] LOGHAVI S, KUTOK J L, JORGENSEN J L. B-Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoblastic Lymphoma [J]. Am J Clin Pathol, 2015, 373(16):1541-1552.
- [4] ZHANG X F, SUN C X, ZHANG Y G, et al. Analysis of cell morphology and immunophenotype of acute leukemia patients [J]. Int J Immunol, 2016, 39(5):442-445.
- [5] SU M F. Changes of Plasma Soluble Vascular Endothelial cell Protein C Receptor; von Willebrand factor; P-selectin Levels in Patients with Newly Diagnosed Acute Leukemia Before and After Chemotherapy [J]. Chin J Thromb Hemost, 2017, 23(1):22-24.
- [6] XIAO F F, HU K X, GUO M, et al. Abnormality of Blood Coagulation Indexes in Patients with de novo Acute Leukemia and Its Clinical Significance [J]. J Exp Hematol, 2013, 21(2):300-304.
- [7] MOHREN M, JENTSCH-ULLRICH K, KOENIGSMANN M, et al. High coagulation factor VIII and von Willebrand factor in patients with lymphoma and leukemia [J]. Int J Hematol, 2016, 103(2):189-195.

- [8] 许文荣,王建中,主编. 临床血液学检验[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社,2012;212-235.
- [9] 中华医学会血液学分会. 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(2011 年版)[J]. 中华血液学杂志,2011,32(11):804-807.
- [10] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志,2012,33(9):789-792.
- [11] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志,2014,35(5):475-477.
- [12] YAN G D,ZHANG W Z,LI Z C. The Latest Advance in the Clinical Application of D-dimer Detection[J]. Med Recapitul,2014,20(4):627-630.
- [13] SU Y P,ZHAO Y,GU W Y, et al. Prognostic significance of plasma D-dimer in acute leukemias[J]. J Clin Exp Med,2010,9(23):1773.
- [14] HU W,WANG X,YANG R. Evaluation of D-dimer and lactate dehydrogenase plasma levels in patients with relapsed acute leukemia[J]. Oncol Lett,2016,12(1):591-596.
- [15] GENG Y,CUI J,YANG S, et al. The Prognostic Value of D-dimer in De Novo, Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis[J]. Am J Med Sci,2016,352(2):129-133.
- [16] GAO Y X,REN J,LIN J X, et al. The Relationship between the Change of Platelet Count and Coagulation in Surgical Bleeding and A-cute Myeloid Leukemia Patients[J]. Chin J Microcircul,2016,26(2):18-20.
- [17] LOU Y,SUO S,TONG H, et al. Hypofibrinogenemia as a clue in the presumptive diagnosis of acute promyelocytic leukemia[J]. Leuk Res,2016,50:11-16.
- [18] LI Y,LI D W,YU Y L, et al. Relationship between fibrinogen and tumor and the mechanism[J]. J Int Oncol,2016,43(4):282-284.
- [19] YIN J,RUAN C G. The function and clinical value of Von Willebrand factor propeptide[J]. Chin J Hematol,2015,36(10):883-887.
- [20] YANG J,DENG D H,CHENG P, et al. Expression and Clinical Effect of Thrombin Antithrombin Complex, von Willebrand Factor and D-dimer in Acute Leukemia Patients[J]. Chin J Thromb Hemost,2011,17(2):61-65.
- [21] ZHANG W J,HAN Y,MA Z N, et al. Changes of ADAMTS13 Activity and vWF Antigen Level in Patients with Acute Myelogenous Leukemia and Their Significance[J]. J Exp Hematol,2014,22(6):1503-1507.
- [22] CZOGALA M,BALWIERZ W,SZTEFKO K, et al. Antithrombin III as the Indicator of L-Asparaginase Activity in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. [J]. J Pediatr Hematol Oncol,2017,39(2):114-120.
- [23] WANG X J,ZHU W M,TIAN P J. Detection and clinical significance of plasma homocysteine, antithrombin III and von will-ebrand factor in acute leukemia[J]. J Modern Oncol,2014,22(5):1178-1181.
- [24] FAN F,SUN X,ZHANG J J, et al. Study the changes of plasma D-D, FDP and FIB levels in children with acute leukemia and its clinical significance[J]. Int J Lab Med,2016,37(21):3059-3060.
- [25] ZHENG B Y,HOU J X,LI H B, et al. Factors Closely Associated with the Prognosis of APL[J]. Progr Modern Biomed,2015,15(12):2397-2400
- [26] HORACEK J M,KUPSA T,VASATOVA M, et al. Evaluation Of Serum Cytokine and Adhesion Molecule Profile In Newly Diagnosed Acute Leukemias Using Biochip Array Technology[J]. Blood,2013,122(21):4975.

(收稿日期:2018-01-16 修回日期:2018-04-15)

(上接第 2125 页)

- [6] 初平,鲁洁,金雅洁,等. 随机尿香草扁桃酸与肌酐比值检测神经母细胞瘤诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国实用儿科杂志,2015,5:362-367.
- [7] HSU W,CHEN C, TSAI F, et al. Simultaneous detection of diagnostic biomarkers of alkaptonuria, ornithine carbamoyltransferase deficiency, and neuroblastoma disease by high-performanxe liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. Clin Chem Acta,2013(420):140-145.
- [8] CHI M T,BAGLIN J,THU T T, et al. Development of a new biochemical test to diagnose and monitor neuroblastoma in vietnam: homovanillic and vanillylmandelic acid by gas chromatography-mass spectrometry [J]. Clin Biochem,2014,47(3):206-215.
- [9] 李文华,罗金凤. 随机尿和 24 小时尿测定香草扁桃酸对临床诊断的比较[J]. 江西检验医学,2007,25(2):174.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 临床生物化学检验常规项目分析质量指标[S]. 中华人民共和国卫生行业标准: WS/T 403-2012.
- [11] 甘志彪,陈佐伟,杨东,等. 尿中香草杏仁酸测定的应用探讨[J]. 中国实验诊断学,2013,17(7):1264-1266.
- [12] 齐谢敏,虞留明,李冬,等. 均相酶免疫分析技术在治疗药物检测中的应用[J]. 药学与临床研究,2015,23(1):47-50.
- [13] 梁运来,廖经忠,王堃,等. 均相酶免疫法与胶乳增强免疫比浊法检测甘胆酸的方法学比较[J]. 检验医学,2017,32(8):718-721.
- [14] 杜同信,方群,王自正,等. 神经母细胞瘤患者尿液儿茶酚胺代谢物及血清癌胚抗原、神经烯醇化酶水平变化分析[J]. 标记免疫分析与临床,2012,19(4):226-228.

(收稿日期:2018-01-15 修回日期:2018-04-15)