

• 论 著 •

急性早幼粒细胞白血病患者血清 TAT、TM、PIC 的变化及临床分析

杨玉美¹, 杨 莉^{2△}, 郑 勇¹, 马燕肃¹, 王海霞³, 张慧敏¹, 王 卓⁴

(1. 大理大学第一附属医院检验科, 云南大理 671000; 2. 大理市第一人民医院检验科, 云南大理 671000; 3. 大理大学第一附属医院血液科, 云南大理 671000; 4. 昆明医科大学第二附属医院检验科, 云南昆明 650000)

摘 要:目的 探讨急性早幼粒细胞白血病 (APL) 患者凝血酶-抗凝血酶复合物 (TAT)、血栓调节蛋白 (TM)、纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物 (PIC) 水平变化在临床诊治中的价值。方法 选择 2016 年 1 月至 2018 年 6 月大理大学第一附属医院收治的 APL 患者 72 例作为研究对象, 设为 APL 组; 非 APL 急性髓系白血病患者 40 例, 设为非 APL 组; 选取同期体检健康者 38 例设为健康对照组。APL 患者按照诱导治疗危险度再分为低危组 ($n=21$)、中危组 ($n=33$) 和高危组 ($n=18$), 检测各组受试者的血清 TAT、TM、PIC 水平变化情况, 并应用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析 TAT、TM、PIC 水平预测 APL 患者早期死亡的诊断效能。结果 APL 组的血清 TAT、TM、PIC 水平均明显高于非 APL 组和健康对照组 ($F=189.513, 109.523, 153.432$, 均 $P<0.05$), 高危组患者的血清 TAT、TM、PIC 水平均高于中危组 and 低危组, 且中危组高于低危组, 差异均有统计学意义 ($F=24.003, 26.994, 53.219$, 均 $P<0.05$)。化疗后, 早期死亡 10 例 (13.89%), 存活组患者的 TAT、TM、PIC 水平均低于死亡组, 差异有统计学意义 ($t=5.617, 3.507, 5.719$, 均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, 三者联合检测的曲线下面积均大于 TAT、TM、PIC 单独预测, 可提高预测灵敏度和特异度, 差异均有统计学意义 ($Z=0.327, 0.418, 0.293$, 均 $P<0.05$)。结论 APL 患者血清 TAT、TM、PIC 水平异常升高提示患者预后不良, 其在临床诊断及预后评估中均有较高价值。

关键词: 凝血酶-抗凝血酶复合物; 纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物; 血栓调节蛋白; 急性早幼粒细胞白血病; 早期死亡

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.016

中图法分类号:R557+.3

文章编号:1673-4130(2020)10-1214-04

文献标识码:A

Changes and clinical analysis of serum TAT, TM and PIC in patients with acute promyelocytic leukemia

YANG Yumei¹, YANG Li^{2△}, ZHENG Yong¹, MA Yansu¹,

WANG Haixia³, ZHANG Huimin¹, WANG Zhuo⁴

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Dali First People's Hospital, Dali, Yunnan 671000, China; 3. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 4. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of thrombin antithrombin complex (TAT), thrombomodulin (TM) and plasmin- $\alpha 2$ plasminogen inhibitor complex (PIC) in patients with acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** A total of 72 APL patients admitted to the First Affiliated Hospital of Dali University from January 2016 to June 2018 were selected as the subjects of study. They were set as APL group, 40 patients with acute myeloid leukemia were selected as non APL group, and 38 healthy people were selected as the healthy control group at the same time. APL group was divided into low-risk group ($n=21$), medium-risk group ($n=33$) and high-risk group ($n=18$) according to the risk of induced treatment. Serum TAT, TM, and PIC levels in each group of subjects were measured, and the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the efficacy of TAT, TM, and PIC levels in predicting early death from APL. **Results** The serum levels of TAT, TM and PIC in the APL group were significantly higher than those in the non-APL group and the healthy control group ($F=189.513, 109.523, 153.432$, all $P<0.05$), the serum levels

作者简介: 杨玉美, 女, 主管技师, 主要从事血液凝血机制相关研究。△ 通信作者, E-mail: zh760808@163.com。

本文引用格式: 杨玉美, 杨莉, 郑勇, 等. 急性早幼粒细胞白血病患者血清 TAT、TM、PIC 的变化及临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41 (10): 1214-1217.

of TAT, TM, and PIC in the high-risk group were higher than those in the intermediate-risk group and the low-risk group, and the intermediate-risk group was higher than the low-risk group ($F = 24.003, 26.994, 53.219$, all $P < 0.05$). After chemotherapy, 10 patients died early (13.89%). The levels of TAT, TM, and PIC in the survival group were significant lower than those in the death group ($t = 5.617, 3.507, 5.719$, all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of the three combined detections was greater than the TAT, TM, and PIC prediction alone, which could improve the prediction sensitivity and specificity, and the differences are statistically significant ($Z = 0.327, 0.418, 0.293$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The abnormally elevated serum levels of TAT, TM and PIC in APL patients indicate poor prognosis, and their detection is of high value in clinical diagnosis and prognosis evaluation.

Key words: thrombin-antithrombin complex; plasmin- $\alpha 2$ plasmin inhibitor complex; thrombomodulin; acute promyelocytic leukemia; early death

急性早幼粒细胞白血病 (APL) 是一种侵袭性血液系统恶性肿瘤, 是急性髓系白血病的一种特殊类型, 多发于中青年人群, 其特点是骨髓及其他造血组织中大量白血病细胞无限制增生, 正常的造血功能被明显抑制^[1]。APL 临床表现凶险, 其发病及治疗过程中易发生出血和栓塞而导致患者死亡, 曾经是病死率最高的髓系白血病^[2]。随着对 APL 发病机制及靶向治疗的深入研究, APL 患者的生存率得到大幅提升^[3], 但早期病死率仍无明显改善。研究表明, APL 患者的早期死亡与维 A 酸的早期应用、弥散性血管内凝血 (DIC)、发病时外周血白细胞及血小板计数等均关系密切, 且 DIC 为预后相关的独立危险因素, 也是 APL 患者治疗失败甚至死亡的主要原因^[4]。凝血酶-抗凝血酶复合物 (TAT)、血栓调节蛋白 (TM)、纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物 (PIC) 作为 DIC 发生的分子标志物, 本研究通过检测 APL 不同危险分层患者发病早期的血清 TAT、TM、PIC 水平, 与健康人群比较, 分析其在 APL 患者临床诊治中的价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2018 年 6 月大理大学第一附属医院收治的 APL 患者 72 例作为研究对象, 设为 APL 组, 均符合世界卫生组织制订的诊断和分型标准^[5], 并经过骨髓细胞形态学、免疫学、遗传学及分子医学等检查确诊。治疗前, 将患者按不同治疗危险度分组: 外周血白细胞 $\geq 10 \times 10^9/L$ 为高危组, 外周血白细胞 $< 10 \times 10^9/L$ 且血小板计数 $\geq 40 \times 10^9/L$ 为低危组, 其余患者为中危组^[6]。非 APL 急性髓系白血病患者 40 例, 设为非 APL 组。选取同期该院体检健康者 38 例作为健康对照组。APL 组中男 38 例, 女 34 例, 平均年龄 (31.47 ± 3.56) 岁, 早期死亡 10 例; 健康对照组中男 20 例, 女 18 例, 平均年龄 (30.89 ± 4.12) 岁。本研究经所有受试者知情同意, 并得到该院伦理委员会核准后进行。3 组受试者的年龄、性别等基本资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准: (1) 符合上述相关诊断标准者; (2) 初次发病且未经治疗者; (3) 无其他血液病史者。排除标准: (1) 合并严重心、肝、肾系统功能障碍者; (2) 合并其他恶性肿瘤者; (3) 妊娠或哺乳期女性; (4) 全身感染性疾病者; (5) 不愿参与本研究或正在参与其他研究者。

1.2 方法 所有受试者均于入院第 2 天 (健康对照组为体检当日) 清晨空腹采集外周静脉血液标本 5 mL, 医用离心机 3 000 r/min 离心 15 min 后, 分离血清置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。应用超敏发光免疫分析仪 (购自日本希森美康公司, 型号 HISCL-5000), 采用化学发光法测定血清 TAT、TM、PIC 水平, 试剂盒为仪器原厂试剂盒, 严格按照试剂盒及仪器说明书进行操作。比较各组受试者血清 TAT、TM、PIC 水平变化情况; 不同治疗危险度 APL 患者的血清 TAT、TM、PIC 水平变化情况; 治疗后早期死亡与存活患者的血清 TAT、TM、PIC 水平变化情况; 分析血清 TAT、TM、PIC 水平变化与患者早期死亡的关系。

1.3 统计学处理 本研究采用 SPSS19.0 进行数据分析, 血清指标的计量资料进行 t 检验, 多组间比较进行方差分析, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料进行 χ^2 检验, 应用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评估血清 TAT、TM、PIC 水平预测 APL 患者早期死亡的诊断效能, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者血清 TAT、TM、PIC 水平变化情况 APL 组的血清 TAT、TM、PIC 水平均明显高于健康对照组及非 APL 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组受试者血清 TAT、TM、PIC 水平变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TAT(ng/mL)	TM(TU/mL)	PIC($\mu\text{g/mL}$)
健康对照组	38	0.82 ± 0.21	7.85 ± 2.25	0.36 ± 0.12
非 APL 组	40	3.48 ± 1.24	16.77 ± 5.18	1.34 ± 0.35
APL 组	72	12.67 ± 4.73	25.12 ± 7.37	3.47 ± 1.33
<i>F</i>		189.513	109.523	153.432
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 不同治疗危险度 APL 患者的 TAT、TM、PIC 水平比较 APL 高危组患者的血清 TAT、TM、PIC 水平均高于中危组和低危组,且中危组高于低危组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同治疗危险度 APL 患者的血清 TAT、TM、PIC 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TAT(ng/mL)	TM(TU/mL)	PIC(μ g/mL)
低危组	21	8.69 $\pm$ 2.59	14.53 $\pm$ 4.56	1.68 $\pm$ 0.57
中危组	33	12.69 $\pm$ 3.78 ^a	27.88 $\pm$ 8.41 ^a	3.84 $\pm$ 0.98 ^a
高危组	18	17.26 $\pm$ 5.04 ^{ab}	32.43 $\pm$ 10.52 ^{ab}	4.89 $\pm$ 1.39 ^{ab}
<i>F</i>		24.003	26.994	53.219
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与低危组比较,^a $P<0.05$;与中危组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 化疗后 2 组血清 TAT、TM、PIC 水平比较 化疗后,早期死亡 10 例(13.89%),其中中危组 4 例(5.56%),高危组 6 例(8.33%),存活组患者的 TAT、TM、PIC 水平均低于死亡组,差异有统计学意

义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 化疗后 2 组血清 TAT、TM、PIC 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TAT(ng/mL)	TM(TU/mL)	PIC(μ g/mL)
存活组	62	11.71 $\pm$ 3.21	23.82 $\pm$ 7.12	3.21 $\pm$ 0.87
死亡组	10	18.63 $\pm$ 5.64	33.16 $\pm$ 11.46	5.12 $\pm$ 1.53
<i>t</i>		5.617	3.507	5.719
<i>P</i>		0.000	0.001	0.000

2.4 血清 TAT、TM、PIC 水平预测 APL 患者早期死亡的效能分析 因变量为二分类变量,存活组标记为 0,死亡组标记为 1,自变量为血清 TAT、TM、PIC 表达水平。ROC 曲线分析显示,三者联合检测的曲线下面积(AUC)均大于 TAT、TM、PIC 单独预测,差异均有统计学意义($Z=0.327、0.418、0.293, P<0.05$),且联合检测可提高预测灵敏度和特异度。见表 4、图 1。

表 4 血清 TAT、TM、PIC 单独及联合预测 APL 患者早期死亡的价值

检验变量	AUC	<i>P</i>	95%CI	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
TAT	0.819	<0.05	0.711~0.928	18.13 ng/mL	88.41	66.67
TM	0.782	<0.05	0.676~0.889	29.93 TU/mL	87.14	50.00
PIC	0.865	<0.05	0.741~0.988	3.33 μ g/mL	90.00	70.97
联合检测	0.950	<0.05	0.882~1.000	—	95.31	87.50

注:—表示此项无数据。

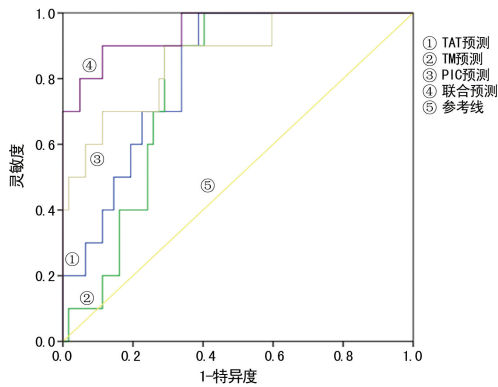


图 1 血清 TAT、TM、PIC 水平预测 APL 患者早期死亡的 ROC 曲线

3 讨论

APL 是急性髓细胞白血病的一种特殊类型,也是白血病中最凶险的一种亚型^[7]。APL 患者的骨髓里积累大量的不成熟的早幼粒细胞,大部分初发患者存在凝血功能异常,出血症状十分常见,发生率达 72%~94%^[8]。研究表明,APL 患者的 5 种染色体易位均累及 17 号染色体上的 RAR α 基因,且 t(15;17)易位在 APL 患者中最为常见^[9]。维 A 酸和亚砷酸诱导是 APL 治疗的基石,随着分子监测、改善支持治疗及化疗剂量的科学合理应用,APL 的临床治疗效果显

著提高,预后得到极大改善,但 APL 患者仍有较高的早期出血性死亡(诊断后 30 d 内死亡)发生率^[10-11]。

研究指出,存在凝血障碍(包括 DIC、纤维蛋白溶解和蛋白溶解)是导致 APL 患者死亡的重要原因^[12]。D-二聚体、凝血酶原时间及凝血酶时间等,均可作为高凝状态和纤维蛋白溶解亢进的重要分子标志物,但这些指标均属于血栓形成后的被动检测、晚期筛查,对血栓前状态的预测不灵敏。正常情况下纤溶酶和抑制酶之间保持动态平衡,使机体血液循环能正常进行。机体发生凝血时,凝血酶作用于纤维蛋白,转变为交联纤维蛋白,同时激活纤溶系统^[13-14]。凝血酶生成后很快与抗凝血酶 1:1 结合,生成 TAT,因此 TAT 可代表凝血酶生成量,是凝血活化的重要标志。纤溶系统启动后,机体合成纤溶酶,同时肝脏产生纤溶酶抑制因子与纤溶酶 1:1 结合,形成 PIC。研究显示,DIC 时继发纤溶亢进,PIC 异常升高的同时 TAT 也必然升高^[15]。TM 是一种具有抗凝作用的糖蛋白,可与凝血酶原结合形成复合物发挥抗凝作用,被应用于多种疾病血栓前状态的检测。本研究中发现,APL 组的血清 TAT、TM、PIC 水平明显高于非 APL 组和健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这提示,TAT、TM、PIC 水平在鉴别 APL 和非 APL 急性

髓系白血病中有重要价值。APL 患者均存在严重凝血、纤溶系统亢进,机体处于高凝、全身性血管障碍状态,与高娟^[16]研究一致。白细胞作为 APL 患者的总生存评估重要的临床指标已得到多数学者认可,根据诱导治疗前外周血白细胞进行危险分层,也得到临床证实^[17-19]。本研究结果发现,高危组的 TAT、TM、PIC 水平高于中危组,中危组高于低危组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这提示,白细胞对凝血功能有明显影响,白细胞升高更易并发 DIC,且提示患者预后不良。与 DAVER 等^[20]研究指出的,APL 患者白细胞越高, DIC 越严重,预后越差基本一致。本研究中, APL 患者早期病死率为 13.89%,且早期死亡患者的血清 TAT、TM、PIC 水平均高于存活者,与张迎媚等^[21]研究类似。TAT、TM、PIC 在多种情况下均会异常升高,如外伤、心血管疾病等,为进一步分析其在 APL 患者诊治中的价值,本研究应用 ROC 曲线分析了血清 TAT、TM、PIC 水平预测 APL 患者早期死亡的效能。结果发现,三者联合检测的 AUC 均大于 TAT、TM、PIC 单独预测,可提高预测灵敏度和特异度。这提示, TAT、TM、PIC 水平在预测 APL 患者早期预后不良中具有重要参考价值。

4 结 论

综上所述, APL 患者血清 TAT、TM、PIC 水平异常升高提示患者预后不良,其在临床诊断及预后评估中均有较高价值。

参考文献

- [1] 陈燕, 李晓明, 邢宏运, 等. 1 例伴孤立性 i(17)(q10) 染色体异常的 APL[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(4): 596-598.
- [2] 冯玉虎. APL 的治疗进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(13): 2073-2075.
- [3] WANG H Y, ZHANG X X, ZHANG H Y, et al. Relationship between peripheral blood white blood cell count and early death rate in patients with acute promyelocytic leukemia[J]. J Exper Med, 2017, 25(3): 718-722.
- [4] 王怀宇, 张欣欣, 张慧云, 等. APL 患者外周血白细胞计数与早期死亡率关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3): 718-722.
- [5] VARDIMAN J W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms[J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(1/2): 16-20.
- [6] 李菊, 朱艳. APL 患者初治死亡的临床分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(26): 3716-3718.
- [7] 钟孟如, 程静, 欧香忠. 出凝血指标检测对初发 APL 鉴别

- 诊断的价值[J]. 山东医药, 2017, 57(37): 78-80.
- [8] 罗代平. 血清可溶性 CD44 检测对急性髓系白血病的诊断分型价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(13): 1790-1792.
- [9] 梁昊岳, 程雪莲, 董树旭, 等. 两种急性髓系白血病细胞的超微结构和拉曼光谱特征研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1): 1-7.
- [10] XU F, YIN C X, WANG C L, et al. Influence of initiation time and white blood cell count on the efficacy of cytotoxic agents in acute promyelocytic leukemia during induction treatment[J]. Biomed Rep, 2018, 9(3): 227-232.
- [11] 庞艳彬, 范丽霞, 赵松颖, 等. 首次诱导治疗后的血小板计数与急性髓系白血病无复发生存期的关系[J]. 广东医学, 2018, 39(5): 717-720.
- [12] 王琨, 张建华, 张睿娟, 等. 伴白细胞计数异常的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤临床特征及预后分析[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(3): 327-334.
- [13] HUANG Y T, LIU X F, FU R F, et al. Clinical evaluation of Chinese disseminated intravascular coagulation scoring system (version 2017) in patients with acute promyelocytic leukemia[J]. J Med Sci, 2018, 39(6): 480-484.
- [14] 王景昌, 吴涛, 毛东锋, 等. 以全血细胞减少为首发临床表现的 APL 1 例[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 767-768.
- [15] ZHAO H, ZHAO Y, ZHANG Y, et al. Difference in causes and prognostic factors of early death between cohorts with de novo and relapsed acute promyelocytic leukemia[J]. Ann Hematol, 2018, 97(3): 409-416.
- [16] 高娟. 染色体核型改变在不同类型白血病诊断与治疗及预后判断中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(8): 1190-1193.
- [17] JIANG X, ZHANG L, ZHOU D. Acute promyelocytic leukaemia with promyelocyte count below 20[J]. Br J Haematol, 2016, 173(1): 11-14.
- [18] 许琳蔚, 魏小磊, 魏永强, 等. 左旋门冬酰胺酶与培门冬酶对成人急性淋巴细胞白血病患者凝血功能的影响及相关因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(1): 30-35.
- [19] 王聪, 陈云硕, 李军民, 等. 以髓细胞肉瘤为表现的特殊类型 APL 2 例并文献复习[J]. 肿瘤, 2018, 38(12): 1150-1154.
- [20] DAVER N, KANTARJIAN H, MARCUCCI G, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis[J]. Br J Haematol, 2015, 168(5): 646-653.
- [21] 张迎媚, 陈波, 吴龙月, 等. APL 细胞来源微粒在凝血紊乱中的作用研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3): 693-698.