

- [2] Morrison AP, Tanasijevic MJ, Goonan EM, et al. Reduction in specimen labeling errors after implementation of a positive patient identification system in phlebotomy[J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(6): 870-877.
- [3] Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine[J]. Clin Chim Acta, 2009, 404(1): 16-23.
- [4] 程金涛, 杨鹏飞, 陆庆生. 贝克曼 DXC800 全自动生化分析仪的故障分析与处理[J]. 医疗卫生装备, 2011, 32(6): 135-136.
- [5] 胡江红, 王正开, 周明书, 等. 条形码技术全程监控血液标本检测过程分析[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(12): 889-890.
- [6] 汪晓攀, 叶俊玲. 规范条形码技术管理在提高检验标本合格率中的作用[J]. 护理管理杂志, 2011, 11(5): 369-370.
- [7] 林金南. 贝克曼库尔特实验室流水线常见故障检修与保养[J]. 中国医疗设备, 2010, 25(1): 116-117.
- [8] 郑尧. 美国贝克曼全自动生化分析仪 DXC800 的保养和维护[J]. 医学信息: 上旬刊, 2010, 23(11): 4312-4313.
- [9] 韩榜成, 翟凯齐, 申艳红. 贝克曼库尔特 UniCal Dx C 800 全自动生化仪的常见故障分析和维护[J]. 医疗装备, 2008, 21(10): 54-55.
- [10] 刘亚芹, 邢学刚, 苏重清, 等. 医疗器械中光电传感器引起的故障及其检修方法[J]. 医疗设备信息, 2006, 21(7): 73-73.
- [11] 崔芳, 王秉康, 王瞰, 等. LIS 中条形码的应用和模式选择[J]. 医疗卫生装备, 2009, 30(1): 47-50.
- [12] 王健红. 条形码技术在检验系统中的应用[J]. 医疗卫生装备, 2010, 31(6): 94-95.

(收稿日期: 2016-03-21 修回日期: 2016-05-14)

急性白血病患者血浆 D-D、FDP 及 FIB 水平变化和临床意义研究

范 芳, 孙 新, 张静静, 潘凯丽[△]

(第四军医大学西京医院儿科, 西安 710032)

摘 要:目的 探讨急性白血病(AL)患儿血浆 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)及纤维蛋白原(FIB)水平的变化,及其在病情状态、疗效观察及预后判断中的临床意义。方法 将 65 例 AL 患儿依据小儿 AL 的诊疗标准分为初诊组、化疗缓解组、复发组,与健康对照组进行比较。采用胶体金方法测定其血浆 D-D,酶联免疫吸附测定(ELISA)方法测定其 FDP、FIB 水平,观察各组血浆 D-D、FDP 及 FIB 水平的变化。结果 与健康对照组比较,AL 初诊组、复发组患儿血浆 D-D、FDP 及 FIB 水平均显著升高($P < 0.05$),而化疗缓解组与健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与初诊组比较,化疗缓解组患儿血浆 D-D、FDP 及 FIB 水平均显著降低($P < 0.05$),而复发组上述指标则显著升高($P < 0.05$);与化疗缓解组比较,复发组上述指标显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 AL 患儿在初诊、复发时 D-D、FDP 及 FIB 水平显著升高,化疗完全缓解时则降为正常,说明 AL 初诊、复发时存在不同程度的凝血与纤溶系统激活,有继发纤溶亢进;而随着化疗完全缓解后,继发纤溶亢进解除,提示小儿 AL 血浆 D-D、FDP 及 FIB 与病情状态密切相关,可作为其病情判断、化疗效果及预后评估的指标。

关键词:小儿急性白血病; D-二聚体; 纤维蛋白原降解产物; 纤维蛋白原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.044

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)21-3059-02

急性白血病(AL)的发病率占儿童肿瘤第 1 位,目前在我国的发病率约为 2.76/10 万,近年来发病率有逐步增高的趋势。AL 最常见并发症为严重出血,是导致患儿死亡的主要原因。出血的原因包括血管内皮损伤、血小板功能障碍、凝血异常、抗凝及纤溶系统激活等^[1],而高凝状态是 AL 患儿并发血栓或出血的重要发病机制之一^[2]。笔者通过检测 65 例 AL 患儿血浆 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)及纤维蛋白原(FIB)水平变化,探讨 AL 患儿化疗前后的血凝状态及纤溶活性改变,为 AL 患儿的病情发展、化疗效果及预后评估提供新的有效参考指标,并期望为深化认识小儿 AL 发病机制、提高化疗效果及防止复发提供新思路和潜在的治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2015 年 6 月在第四军医大学西京医院儿科住院、经确诊和化疗的 65 例 AL 患儿。研究对象入选标准:初诊组年龄 < 14 岁,初诊患儿的临床症状及实验室检查结果均符合 MICM 诊断标准。化疗缓解组及复发组标准参照《血液病诊断及疗效标准》第 3 版。其中男 36 例,占 55.4%;女 29 例,占 44.6%;诊断时年龄最小为 6 月,最大为

12 岁零 6 个月;其中小于 1 岁 2 例,占 3.1%;1~6 岁 39 例,占 60%;6~14 岁为 24 例,占 36.9%。健康对照组:选择同期本院儿科进行体检的健康儿童 30 例,无心、肝、肾等器质性疾病,测定前 2 周末服用任何药物。

1.2 方法 清晨采集所有儿童空腹肘部或颈外静脉血 2 mL,沿试管壁缓慢注入装有 3.18%枸橼酸钠的试管中,充分混匀,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆用于检测 D-D、FDP 及 FIB,上述指标的检测均由本院检验科用同一方法及试剂完成。

1.3 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差 One-way ANOVA 分析,2 组间差异比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

与健康对照组比较,初诊组、复发组患儿血浆 D-D、FDP 及 FIB 水平均显著升高($P < 0.05$),而化疗缓解组差异无统计学意义($P > 0.05$);与初诊组比较,化疗缓解组患儿血浆 D-D、FDP 及 FIB 水平均显著降低($P < 0.05$),而复发组上述指标则显著升高($P < 0.05$);与化疗缓解组比较,复发组患儿上述指标则显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

[△] 通讯作者, E-mail: kailipan@fmmu.edu.cn。

表 1	各组血浆 D-D、FDP、FIB 水平的比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	D-D(mg/L)	FDP(μ g/mL)	FIB(g/L)
健康对照组	30	0.39 $\pm$ 0.03	1.07 $\pm$ 0.14	1.75 $\pm$ 0.28
初诊组	65	1.85 $\pm$ 0.36 ^a	6.75 $\pm$ 1.34 ^a	3.00 $\pm$ 0.24 ^a
化疗缓解组	60	0.42 $\pm$ 0.05 ^b	1.42 $\pm$ 0.21 ^b	1.98 $\pm$ 0.21 ^b
复发组	4	11.78 $\pm$ 1.29 ^{abc}	23.90 $\pm$ 5.51 ^{abc}	6.89 $\pm$ 1.02 ^{abc}

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与初诊组比较,^b $P<0.05$;与化疗缓解组比较,^c $P<0.05$ 。

3 讨 论

大部分初发 AL 患儿存在凝血功能异常,且病情变化与凝血功能的改变密切相关。肿瘤细胞对周围组织的侵袭、转移等因素,均可导致体内凝血机制的改变,易形成高凝或出血。凝血功能的改变也可影响肿瘤细胞的表型和活性,从而使肿瘤细胞在局部增殖、浸润甚至向其他部位转移^[3],肿瘤细胞的浸润能力取决于其自身的纤溶亢进程度^[4]。白血病患者常有不同程度的出血倾向,血浆 D-D、FIB 及 FDP 是凝血和纤溶系统常用指标。D-D 为纤溶酶降解交联纤维蛋白的产物,作为交联纤维蛋白单体的特异性降解产物,可作为体内高凝状态和继发性纤溶功能亢进的分子标志物之一^[5],其升高特异性地反映体内纤溶活性增强和凝血酶生成增多,标志着机体凝血和纤溶系统的双重激活,是体内继发纤溶亢进敏感而特异的指标^[6]。FIB 是 1 种由肝脏合成、具有凝血功能的蛋白质,是纤维蛋白的前体,参与完成凝血过程。FDP 是纤维蛋白或 FIB 被纤溶酶降解的产物,是综合反映纤溶亢进的指标。出血是血液系统恶性肿瘤的常见临床症状,纤溶系统异常是血液系统恶性疾病患的重要特征^[7]。

本研究结果发现,AL 患儿在化疗前、复发时,血浆 D-D、FDP、FIB 水平显著升高,与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 AL 患儿在初诊、复发时体内存在显著凝血活性增强或继发性纤溶亢进。化疗缓解后,血浆 D-D、FDP、FIB 水平较化疗前显著降低($P<0.05$),与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明经化疗后体内凝血和纤溶异常得到了纠正。病情复发时,上述指标则显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示患儿自身的凝血纤溶系统再次出现异常。Cielinska 等^[8]随访观察 142 例 AL 患者的病程,发现初治 AL 患儿血浆 D-D 水平显著增高,随着化疗后疾病的缓解血浆 D-D 水平可恢复正常;当白血病治疗耐药或复发时,D-D 水平可出现再次升高,与本研究部分结果相符。近期有研究发现,血浆 FDP 在患癌时增高,可增强血小板对癌细胞的黏附,从而利于肿瘤细胞转移。因此,对患儿血浆 FDP 水平进行动态检测,其由高到低可作为肿瘤受到控制的信号;FDP 及 FIB 水平继续升高往往预示着肿瘤有转移的倾向^[9]。

AL 患儿出现凝血、纤溶功能异常可能与以下因素有关:(1)白血病细胞含癌性促凝物质^[10],此类物质已被证实为半胱氨酸蛋白酶类物质。(2)白血病细胞在接受化疗或自身免疫机制的作用下释放自身的促凝物质,激活凝血纤溶系统^[6,11]。(3)白血病细胞浸润血管内皮,激活凝血系统,内皮细胞损伤后释放大量纤溶酶原激活物,引起继发的纤溶亢进^[12]。(4)白血病细胞可分泌弹性蛋白酶和相关炎性因子,减少纤溶系统抑制物水平,加重纤溶亢进^[13]。(5)白血病患儿常常合并严重感染,加重凝血、纤溶功能的异常。本研究结果显示,AL 初治组

血浆 D-D 水平和 FDP、FIB 水平高于健康对照组,而化疗缓解组,血浆 D-D 水平和 FDP、FIB 水平显著降低,复发组上述指标则显著增高。提示血浆 D-D、FDP、FIB 水平一定程度上反映 AL 患儿体内白血病细胞负荷和病情演变,AL 患儿上述指标随着治疗无效、病情复发、病情加重或死亡而升高,可作为 AL 判断疗效及预后的指标。

综上所述,本研究结果表明,对 AL 患儿进行血浆中 D-D、FDP、FIB 的动态监测,对于 AL 患儿的病情判断、疗效观察及预后判断均具有重要临床应用价值。

参考文献

[1] 唐晓钰. 初发急性白血病患者凝血指标异常状况分析[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(3): 460-462.

[2] Leino EB, Hoffmann MH, Kjaersgaard E, et al. Prediction of haemorrhage in the early stage of acute myeloid leukaemia by flow cytometric analysis of platelet function[J]. Br J Haematol, 2005, 128(4): 526-532.

[3] 刘健, 欧阳清. 小儿急性白血病 vWF、D-二聚体的检测及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(13): 1657-1658.

[4] 瞿文, 门剑龙. 急性白血病患者凝血功能变化及意义[J]. 天津医药, 2007, 35(5): 2376-2377.

[5] Shitrit D, Izbicki G, Shitrit AB, et al. Normal D-dimer levels in patients with latent tuberculosis infection[J]. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005, 16(1): 85-87.

[6] 仇倩瑶, 沈丹文, 曾晓颖, 等. 恶性血液病中 D-二聚体及 FDP 的检测[J]. 上海第二医科大学学报, 1997, 17(5): 354.

[7] Han AR, Lee HR, Park BB, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome[J]. Ann Hematol, 2007, 86(7): 493-498.

[8] Cielinska S, Urbaniak KD, Kielbinski M, et al. Observation of Ddimer levels in serum of patients with acute leukemia[J]. Pol Arch Med Wewn, 2000, 103(1/2): 7-14.

[9] 朱武陵, 范秉琳. 肝癌患者高纤维蛋白原血症及其原因分析[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25: 180-182.

[10] Hair GA, Padula S, Zeff R, et al. Tissue factor expression in human leukemia cells[J]. Leukemia Res, 1996, 20(1): 1-11.

[11] Oudijk EJ, Nieuwenhuis HK, Bos R, et al. Elastase mediated fibrinolysis in acute Promyelocytic leukemia [J]. Thromb Haemost, 2000, 83(6): 906-908.

[12] 朱霞, 张珍琼, 莫胜福, 等. 恶性血液病患者血浆 D-二聚体与 FDP 的检测及其意义[J]. 广西医科大学学报, 2000, 17(2): 246.

[13] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy[J]. Thromb Haemost, 2007, 5(3): 632-634.