

• 论 著 •

急性白血病患者 MCP-1、CCR-2 及凝血功能指标的检测分析

何 玲¹, 吴红卫¹, 谭大为²

(1. 成都医学院第一附属医院血液科, 四川成都 610503; 2. 贵州医科大学附属医院血液科, 贵州贵阳 550004)

摘 要: **目的** 探讨急性白血病(AL)患者血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、CC 类趋化因子受体-2(CCR-2)及凝血功能指标的检测及临床意义。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月成都医学院第一附属医院和贵州医科大学附属医院收治的 AL 患者 100 例和同期体检健康者 50 例,检测所有研究对象血液中 MCP-1、CCR-2 含量表达;检测所有研究对象血液凝血功能指标变化。**结果** 与对照组相比,急性淋巴细胞白血病(ALL)组和急性髓细胞白血病(AML)组 MCP-1、CCR-2 水平明显升高,ALL 组 MCP-1、CCR-2 水平升高更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比,ALL 组和 AML 组患者化疗后体内 MCP-1、CCR-2 水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,ALL 组和 AML 组血浆纤维蛋白原(FIB)、血浆 D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)显著上升,抗凝血酶(ATⅢ)显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比,ALL 组和 AML 组患者化疗后血浆 FIB、D-D、PT、APTT、TT 时间显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),ATⅢ显著延长,差异有统计学意义($P < 0.05$),PT-INR 没有显著改变,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血浆 FIB、D-D、ATⅢ、PT、APTT、TT 与白血病治疗前后呈显著的正性相关关系($P < 0.05$);PT-INR 白血病治疗前后无显著的相关性($P > 0.05$)。**结论** 动态监测 MCP-1、CCR-2 及凝血功能指标变化有助于临床预测、判断 AL 患者的病情变化及评估治疗效果,可作为病情的判断及治疗的参考指标。

关键词: 急性白血病; 单核细胞趋化蛋白-1; CC 类趋化因子受体-2; 凝血功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.023 **中图法分类号:**R733.71

文章编号:1673-4130(2020)11-1379-04 **文献标识码:**A

Detection and analysis of MCP-1, CCR-2 and coagulation indexes in patients with acute leukemia

HE Ling¹, WU Hongwei¹, TAN Dawei²

(1. Department of Rheumatology Immunology Hematology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610503, China; 2. Department of Blood Specialty, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: **Objective** To investigate the detection and clinical significance of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), CC chemokine receptor-2 (CCR-2) and coagulation function in patients with acute leukemia (AL). **Methods** From January 2016 to December 2017, 100 patients with AL admitted to the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College and the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University and 50 healthy people in the same period were selected to detect the expression of MCP-1 and CCR-2 in the blood of patients and the change of blood coagulation function indexes. **Results** Compared with the control group, the levels of MCP-1 and CCR-2 in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) were significantly higher, and the levels of MCP-1 and CCR-2 in ALL group were more significantly higher ($P < 0.05$). Compared with that before treatment, the levels of MCP-1 and CCR-2 in all group and AML group were significantly lower after chemotherapy ($P < 0.05$). Compared with patients in the control group, plasma fibrinogen (FIB), plasma D-dimer (DD), prothrombin time (PT), and international standard ratio of prothrombin time (PT-INR) in patients in the ALL group and AML group, activated partial thromboplastin time (APTT), and thrombin time (TT) increased significantly, and antithrombin (ATⅢ) decreased significantly ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of FIB, D-D, Pt, APTT and TT in ALL

作者简介:何玲,女,主治医师,主要从事血液病学方面的研究。

本文引用格式:何玲,吴红卫,谭大为. 急性白血病患者 MCP-1、CCR-2 及凝血功能指标的检测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(11): 1379-1381.

group and AML group decreased significantly ($P>0.05$), ATⅢ prolonged significantly ($P<0.05$) PT-INR level did not change significantly ($P<0.05$). There was a significant positive correlation between FIB, D-D, ATⅢ, PT, APTT, TT and leukemia before and after treatment ($P<0.05$). There was no significant correlation between PT-INR and leukemia before and after treatment ($P>0.05$). **Conclusion** The dynamic monitoring of MCP-1, CCR-2 and coagulation index is helpful for clinical prediction, evaluation of the disease status and treatment effect of AL patients, and can be used as a reference index for disease status judgment and treatment.

Key words: acute leukemia; monocyte chemoattractant protein-1; CC chemokine receptor-2; coagulation function

急性白血病(AL)是一种常见的造血系统恶性肿瘤,其特点是骨髓中造血干细胞恶变,形成原始细胞及幼稚细胞克隆并抑制正常造血,临床上表现为贫血、出血和发热等,可侵袭肝、脾、淋巴结等多组织和器官,影响患者的生活质量和生命健康^[1-2]。AL按细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(MICM)诊断分类通常可以分为急性淋巴细胞白血病(ALL)和急性髓细胞白血病(AML)两大类^[3-4]。目前,美国国立综合癌症网络将AL的主要治疗方案设定为联合化疗,调节体内免疫系统,使患者体内的肿瘤细胞发生凋亡,使患者生存期延长^[5-7]。本研究通过联合检测AL患者血清单粒细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、CC类趋化因子受体2(CCR-2)及凝血功能指标的变化,以探讨其在AL患者中判断病情、监测治疗的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年12月成都医学院第一附属医院收治的AL患者100例和同期体检健康者50例。AL患者的诊断和分型均符合2018《血液病诊断及疗效标准第四版》,根据细胞形态学、免疫表型、细胞遗传学及进行MICM分型^[8]。AL患者分为ALL组64例和AML组36例。ALL组患者中男36例,女28例;平均发病年龄(40.36±10.39)岁;病程(1.65±0.84)年。AML患者男20例,女16例;平均(41.46±11.62)岁;平均病程(1.73±0.94)年。同时选取本院50例体检健康者为对照组,男26例,女24例;平均(40.19±10.83)岁。本研究经本院伦理委员会批准,患者经家属同意自愿签署知情同意书。

1.2 方法 治疗标准:按照2017年版《中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南》、2012年版《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识》标准、2014年版《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南》^[9-11]进行化疗。

所有研究对象分别于入院当天及化疗2个周期后,于清晨空腹采集6 mL静脉血,常规分离血清、血浆,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定研究对象

血清内MCP-1、CCR-2含量,试剂盒购于上海慧颖生物科技有限公司;采用贝克曼库尔特公司生产的ACL-TOP血凝仪检测血浆纤维蛋白原(FIB)、血浆D-二聚体(D-D)、抗凝血酶(ATⅢ)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)表达,试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司。

1.3 统计学处理 采用SPSS22.0统计学软件对数据进行处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。两两相关性分析采用Pearson相关分析法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血液MCP-1、CCR-2含量表达 与对照组相比,ALL组和AML组MCP-1、CCR-2水平显著升高,ALL组MCP-1、CCR-2水平升高更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,ALL组和AML组患者治疗后体内MCP-1、CCR-2水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 各组血液细胞因子含量表达($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	<i>n</i>	MCP-1(pg/mL)	CCR-2(ng/mL)
对照组		50	67.12±5.23	190.71±70.11
ALL组	治疗前	64	375.62±21.38*	871.52±163.23*
	治疗后	64	217.62±17.07*#	423.10±114.19*#
AML组	治疗前	36	341.33±20.51*#	811.29±150.14*#
	治疗后	36	175.62±14.59*#△	321.83±80.11*#△

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与ALL组治疗前相比,# $P<0.05$;与ALL组治疗后相比,△ $P<0.05$ 。

2.2 各组凝血功能指标检测 与对照组相比,ALL组和AML组FIB、D-D、PT、APTT、TT显著上升,ATⅢ显著下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,ALL组和AML组患者化疗后血浆FIB、D-D、PT、APTT、TT时间显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),ATⅢ显著延长,差异有统计学意义($P<0.05$),PT-INR没有显著改变,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2~3。

2.3 患者 MCP-1、CCR-2 和凝血功能与患者治疗前后的相关性分析 相关性分析显示白血病患者 MCP-1、CCR-2、FIB、D-D、ATⅢ、PT、APTT、TT 水平与白血病患者治疗前后的相关系数分别为 0.48、0.39、0.44、0.39、0.61、0.41、0.47、0.35,均呈正相关关系($P<0.05$),在治疗后白血病患者 MCP-1、CCR-2 和凝血功能指标均得到了显著的改善;PT-INR 白血病患者治疗前后的相关系数为-0.19,无显著的相关性($P>0.05$)。

表 3 各组凝血功能指标水平表达($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	PT(s)	PT-INR	APTT(s)	TT(s)
对照组		50	11.38±1.42	0.98±0.08	29.76±2.37	16.12±1.03
ALL 组	治疗前	64	13.49±1.25 [*]	0.89±0.05	40.51±2.45 [*]	19.53±1.24 [*]
	治疗后	64	12.62±1.07 ^{*#}	0.95±0.09	34.52±2.45 ^{*#}	17.92±1.17 ^{*#}
AML 组	治疗前	36	12.76±1.21 ^{*#}	0.94±0.07	36.73±2.19 ^{*#}	17.82±1.16 ^{*#}
	治疗后	36	11.93±1.45 ^{*#△}	0.97±0.11	31.35±2.19 ^{*#△}	17.03±1.20 ^{*#△}

注:与对照组相比,^{*} $P<0.05$;与 ALL 组治疗前相比,[#] $P<0.05$;与 ALL 组治疗后相比,[△] $P<0.05$ 。

3 讨 论

AL 是造血干细胞的恶性克隆性疾病,发病时白血病患者细胞出现增殖、分化及凋亡异常,并在骨髓中蓄积,对正常造血产生抑制作用,其病因目前尚未完全清楚,常伴有凝血功能的异常,包括血管内皮损伤,血小板功能异常、凝血、抗凝及纤溶激活而形成高凝或出血,是导致患者死亡的主要原因。MCP-1 和 CCR-2 是 MCP-1 的特异度受体,可以不同程度地趋化单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞,在机体防御、慢性炎症及抗肿瘤等方面有重要作用^[12-13]。

本研究结果表明,ALL 组和 AML 组患者体内 MCP-1、CCR-2 水平显著升高,ALL 组 MCP-1、CCR-2 水平升高更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。ALL 组和 AML 组患者治疗后体内 MCP-1、CCR-2 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。MCP-1 与 CCR2 受体结合后,引起细胞内 PTX 敏感的 Ca^{2+} 内流增加、磷脂酶 C 及 PI3K 的激活;MCP-1 还可以调控 JNK1、p38 及 ERK 活性,进而激活 MAPK 通路,趋化内皮定向细胞运动,诱导血管形成。MCP-1 还能趋化 TGF- β 促进血管生成,即 MCP-1 有促肿瘤作用^[13-14]。本研究中 AL 患者血清 MCP-1 水平异常可能与机体炎症反应及免疫功能改变有关。AL 患者体内出现血小板生成减少或功能异常,同时白血病患者细胞释放促凝物质,均可加速血液凝固性形成高凝状态或凝血功能异常。FIB 是血浆中水平最高的凝血因子,其通过血小板聚集来加速血液凝固,增加促凝物质和减少抗凝物质,可参与调节体内的免疫活性和炎症反应,以及增加炎症介质的合成和分泌,FIG 在体内成倍地升高,与血栓前状态形成密切相关,决定

表 2 各组凝血功能指标水平表达($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	D-D(mg/L)	FIB(g/L)	ATⅢ(%)
对照组		50	0.31±0.11	3.21±1.23	97.12±12.23
ALL 组	治疗前	64	1.52±0.23 [*]	4.62±0.68 [*]	75.62±10.38 [*]
	治疗后	64	1.10±0.19 ^{*#}	3.62±0.67 ^{*#}	87.62±7.07 ^{*#}
AML 组	治疗前	36	1.29±0.14 ^{*#}	4.33±0.51 ^{*#}	71.33±8.51 ^{*#}
	治疗后	36	0.83±0.11 ^{*#△}	3.75±0.59 ^{*#△}	85.62±11.59 ^{*#△}

注:与对照组相比,^{*} $P<0.05$;与 ALL 组治疗前相比,[#] $P<0.05$;与 ALL 组治疗后相比,[△] $P<0.05$ 。

血液是否凝固^[15-16],该指标水平的异常可能与肿瘤细胞在细胞因子的作用下发生髓外浸润有关。D-D 是交联纤维蛋白特异度的降解产物,主要可以体现血液高凝状态及继发性纤溶亢进。外源性、内源性凝血系统的主要生物学指标 ATⅢ、PT、APTT、TT 水平异常多见于内源性和外源性促凝物质活性减弱^[17-18]。

本研究发现,AL 患者体内 FIB、D-D、ATⅢ、PT、APTT、TT 显著上升,说明 AL 患者体内存在出血、凝血异常,正常骨髓造血受到抑制,血小板不能有效发挥止血功能,凝血时间延长。与治疗前相比,ALL 组和 AML 组患者化疗后血浆 FIB、D-D、ATⅢ、PT、APTT、TT 显著延长,差异有统计学意义($P<0.05$),PT-INR 水平没有显著改变,差异无统计学意义($P>0.05$),说明化疗后随着白血病患者细胞被杀灭,患者的肿瘤负荷减轻,故非感染患者的凝血功能逐渐恢复,减少炎症介质合成和凝血因子的激活,体内凝血异常得到控制。

4 结 论

动态监测 MCP-1、CCR-2 及凝血功能指标变化有助于临床预测、判断 AL 患者的病情变化及评估治疗效果,可作为病情的判断及治疗的参考指标。

参考文献

[1] 周君纯,郑丽,谭碧玉. miR-34b 在儿童急性白血病中的表达[J]. 广东医学院学报,2014,32(4):526-527.
[2] 王素英. 急性白血病超敏 C 反应蛋白检测的临床意义[J]. 临床医学,2015,35(12):120-121.
[3] 金甫. 急性白血病患者检测超敏 C 反应蛋白水平的临床价值和意义[J]. 检验医学与临床,2013,10(21):2846-2847.
(下转第 1386 页)

- 药性分析及 SCCmec 分型[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2):159-162.
- [12] 周小海, 吴劲松, 卢月梅, 等. 深圳市人民医院近五年临床分离金黄色葡萄球菌的分布及耐药性分析[J]. 中国微生物学杂志, 2018, 30(5):556-559.
- [13] 贾珉, 江元山, 朱建华, 等. 临床分离金黄色葡萄球菌的耐药特点和 MRSA 分子分型[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(4):289-293.
- [14] SADER H S, MENDES R E, JONES R N, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of community-and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from United States Hospitals: results from the AWARE Ceftaroline Surveillance Program (2012 – 2014) [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016, 86(1):76-79.
- [15] APPELBAUM P C. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 30(5):398-408.
- [16] LOFFLER B, HUSSAIN M, GRUNDMEIER M, et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils[J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(1):e1000715.
- [17] PETROVICJERIC L, KULJICKAPULICA N, RISTANOVIC E, et al. Prevalence of Pantone-Valentine leukocidin genes in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the district of Pomoravlje[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2016, 73(3):256-260.
- [18] 叶千红, 吴许文, 李沛樟. 澳门特别行政区医院金黄色葡萄球菌耐药性分析及杀白细胞素基因的检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(24):5525-5529.
- [19] 杨颖, 张传领, 楚旭, 等. 杀白细胞素基因阳性金黄色葡萄球菌的流行及耐药性[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(23):4150-4152.
- [20] 曾云祥, 林高贵, 梁世周, 等. 携带杀白细胞素基因金黄色葡萄球菌临床感染菌株的回顾性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2):276-279.
- [21] 孙丽媛, 武昕媛, 李明成, 等. 金黄色葡萄球菌 pvl 基因的检测与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(20):4564-4566.
- [22] LABANDEIRAREY M, COUZON F, BOISSET S, et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia [J]. *Science*, 2007, 315 (5815): 1130-1133.
- [23] DIEP B A, GILLET Y, ETIENNE J, et al. Pantone-Valentine leukocidin and pneumonia [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(7):566.

(收稿日期:2019-08-10 修回日期:2019-12-30)

(上接第 1381 页)

- [4] 宋世平, 王森, 陈建魁, 等. 超敏 C 反应蛋白在白血病粒细胞缺乏期合并感染中的诊断与治疗价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(16):3462-3464.
- [5] 顾龙君. 中华医学会儿科学分会血液组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第三次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5):392-395.
- [6] 毛志敏, 周如丹, 赵学凌, 等. MCP-1 在炎症反应中的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(6):964-966.
- [7] 李运刚, 贾汇刚, 夏英凯. 单核细胞趋化蛋白-1 和脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(4):333-335.
- [8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018:113-115.
- [9] 中华医学会血液学分会. 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.
- [10] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 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(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3):177-182.
- [11] 中华医学会血液学分会, Chinese Medical Ass, Chinese Medical ID. 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):478.
- [12] 高思楠, 马宁, 刘蕾, 等. 血清可溶性白细胞介素-2 受体和胆汁白细胞介素-6 水平监测在肝移植术后早期急性肾功能衰竭患者免疫抑制剂调节和感染预测中的应用[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(5):271-275.
- [13] 夏剑波, 刘赞, 王维鹏. 乙型肝炎患者可溶性白细胞介素-2 受体检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(11):1511-1513.
- [14] 王冬娇, 王菊娟, 杨向绸, 等. 血清可溶性白细胞介素-2 受体在急性白血病的表达及临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(1):51-52.
- [15] 许佳, 许小青, 曹雪涛. IL-2 受体信号转导及其功能研患儿血小板膜糖蛋白表达及临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(3):210-213.
- [16] 易斌, 曾瑜, 李佳萌. 胸水 ADA、IFN- γ 及 TB-DNA 的联合检测对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(11):1341-1343.
- [17] 吴敏. 慢性乙型肝炎患者病毒载量与水平的相关性 IFN- γ 、IL-10、CD19+ 水平的相关性[J]. 肝脏, 2015, 20(4):320-323.
- [18] 李国安, 韩素桂, 周秀艳, 等. 联合检测 IFN- γ 、VEGF-C、CRP 及 ADA 对结核性与恶性胸腔积液鉴别诊断的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(3):136-140.

(收稿日期:2019-09-24 修回日期:2020-02-12)