

## 非M3急性髓系白血病中D-二聚体和纤维蛋白单体监测的临床意义

孙利 郭晓珺 王燕 胡芙蓉 胡依玲 潘冬丽 徐月华 陈婧

**[摘要]** 目的 探讨D-二聚体与纤维蛋白单体(FM)在非早幼粒细胞白血病(M3)急性髓系白血病(AML)患者病情进展和疗效中的意义。方法 应用免疫比浊法测定49例非M3AML患者(观察组)治疗前和治疗1个疗程后的血浆D-二聚体和FM水平,同时检测50例健康志愿者(对照组)血浆D-二聚体和FM水平。分析比较两组间及观察组治疗前后的D-二聚体和FM水平。结果 观察组患者治疗前和治疗1个疗程后血浆D-二聚体和FM水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=4.89、3.99、6.47、2.12,  $P$ 均 $<0.05$ )。观察组治疗1个疗程后血浆D-二聚体和FM水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义( $t$ 分别=4.30、3.20,  $P$ 均 $<0.05$ )。结论 非M3AML患者血浆D-二聚体与FM水平较健康人高,是潜在的非M3AML患者病情进展与疗效评价的参考指标。

**[关键词]** 非M3急性髓系白血病; D-二聚体; 纤维蛋白单体

**Clinical Significance of D-dimer and fibrin monomer monitoring in patients with non M3 acute myeloid leukemia** SUN Li, GUO Xiaojun, WANG Yan, et al. Department of Clinical Laboratory, The First Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China.

**[Abstract]** **Objective** To investigate the significance of D-dimer and fibrin monomer (FM) on the progression and curative effect in patients with non M3 acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Plasma D-dimer and FM levels were detected in 49 patients with non M3 AML before and after a course of treatment and 50 healthy volunteers by immunoturbidimetry. The clinical significances of D-dimer and fibrin monomer were analyzed by comparison. **Results** The plasma levels of D-dimer and FM in patients with non M3 AML before and after a course of treatment were all significantly higher than those in the control group ( $t=4.89, 3.99, 6.47, 2.12, P<0.05$ ). After a course of treatment, the plasma D-dimer and FM levels in patients with non M3 AML were also significantly lower than those before treatment ( $t=4.30, 3.20, P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of plasma D-dimer and FM in non M3 AML patients are higher than those of healthy people, which can be as potential reference parameters for disease progression and curative effect evaluation of non M3 AML patients.

**[key words]** non M3 acute myeloid leukemia; D-dimer; fibrin monomer

非早幼粒细胞白血病(M3)急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是常见的是血液系统的恶性肿瘤病种。目前治疗效果的评估方法以

骨髓细胞形态学检查为主。由于血液中恶性肿瘤细胞的浸润和破坏<sup>[1]</sup>,化疗药物破坏白细胞而释放的多种促凝物质,白细胞被破坏而释放的各种纤溶物质<sup>[2]</sup>,导致急性白血病患者出现不同程度的纤溶和凝血系统的异常<sup>[3]</sup>。D-二聚体是纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)经过活化因子XⅢ交联后,在经过纤溶酶水解后产生的一种降解产物<sup>[4]</sup>,可以作为一种血栓形成的标志物,临床中主要用于深静脉血栓的阴性排除。FM则是血栓前状态的标志物,反

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.03.005

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2016KYA175)

作者单位:314000 浙江嘉兴,嘉兴市第一医院检验科(孙利、王燕、胡芙蓉、胡依玲、潘冬丽、徐月华、陈婧),血液科(郭晓珺)

通讯作者:郭晓珺, Email:13967379309@139.com

映了凝血酶的激活,是凝血功能增强的早期标志物。FM水平升高,表示血栓机制已经活化,机体会产生新的凝血酶,随后生成D-二聚体。本次研究主要观察非M3AML患者的D-二聚体和FM在初治和治疗一疗程后的水平,以探讨两种纤维蛋白相关标志物对于白血病患者疾病进展、疗效的临床意义。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1月至2017年5月嘉兴市第一医院收住的49例非M3AML患者为观察组,纳入标准:①所有患者均符合《血液病诊断及疗效标准》的诊断和疗效判定标准[5];②均为初诊患者;③无其他肿瘤等严重疾病。其中男性23例、女性26例;年龄22~84岁,平均年龄(60.10±16.14)岁;M1 3例、M2 10例、M4 10例、M5 24例、M6 2例。选择同时期50例健康体检者作为正常对照(对照组),其中男性26例、女性24例;年龄20~70岁,平均年龄为(58.88±12.99)岁,均无感染、慢性、自身免疫性肿瘤疾病和近期服药史。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。

1.2 方法 非M3AML患者均采用去甲氧柔红霉素和阿糖胞苷(DA方案)或米托蒽醌和阿糖胞苷(MA方案)进行诱导缓解治疗,在治疗1疗程后行骨髓细胞形态学检查。非M3AML患者在治疗前和治疗1疗程后空腹采集静脉血,对照组在体检时空腹采集静脉血,测定血浆D-二聚体和FM水平。

1.3 统计学方法 采用SPASS 19.0软件进行分析。计量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,治疗前后的比较采用配对 $t$ 检验;两组间比较采用两独立样本 $t$ 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组D-二聚体和FM含量比较见表1

表1 两组D-二聚体和FM含量比较/ $\mu\text{g/ml}$

| 组别      | D-二聚体                     | FM                         |
|---------|---------------------------|----------------------------|
| 观察组 治疗前 | 4.98 ± 0.94 <sup>*</sup>  | 39.09 ± 8.12 <sup>*</sup>  |
| 治疗1个疗程后 | 1.29 ± 0.14 <sup>*#</sup> | 20.85 ± 4.97 <sup>*#</sup> |
| 对照组     | 0.39 ± 0.19               | 6.52 ± 5.04                |

注: \*: 与治疗前比较,  $P < 0.05$ ; #: 与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

由表1可见,观察组治疗前和治疗1个疗程后的D-二聚体和FM水平高于对照组,差异有统计学意义( $t$ 分别=4.89、3.99、6.47、2.12,  $P$ 均 $<0.05$ ),观察组治疗1个疗程后,D-二聚体和FM水平均明显较治疗前下降,差异有统计学意义( $t$ 分别=4.30、3.20,  $P$

均 $<0.05$ )。

2.2 非M3AML患者治疗前与治疗1个疗程后D-二聚体和FM含量变化情况比较 治疗1个疗程后,46例患者D-二聚体下降,3例患者升高,降低的均值为5.33  $\mu\text{g/ml}$ ;而有45例患者FM含量下降,4例患者升高。在4例FM升高的患者中有2例患者升高超过10  $\mu\text{g/ml}$ ,分别为11.29  $\mu\text{g/ml}$ 和154.23  $\mu\text{g/ml}$ ,而这2例患者治疗前后D-二聚体基本维持不变。

## 3 讨论

D-二聚体是交联纤维蛋白降解后的产物,其水平增高说明体内凝血机制和纤溶系统的激活。临床中一般用D-二聚体作为深静脉血栓的阴性排除标志物<sup>[6]</sup>。FM则反映了凝血酶的活性,是凝血功能增强的早期分子标志物,FM的升高反映了凝血系统正处于激活的状态<sup>[7]</sup>。D-二聚体的升高则说明机体有继发纤溶的发生,也就是血栓生成的后期。两者的结合可以很好地评估机体目前的凝血状态。

本次研究结果发现非M3AML患者治疗前D-二聚体和FM水平高于正常对照组( $P < 0.05$ ),治疗1个疗程后,非M3AML患者D-二聚体和FM水平明显下降( $P < 0.05$ )。说明大部分患者的D-二聚体和FM的含量随着病情缓解、好转呈现下降趋势。但在49例患者中,有4例患者治疗后FM反而升高,在4例FM升高的患者中有2例患者升高超过10  $\mu\text{g/ml}$ ,而这2例患者治疗前后D-二聚体基本维持不变,处于较低的水平。可能是由于这些患者处于凝血的活化早期。无论是在治疗初期或者后期,由于患者本身或化疗药物的使用,都有可能激活凝血,使得凝血酶活化,进一步导致FM的升高。而从D-二聚体和FM水平的协同性分析来看,这2例非M3AML患者未出现D-二聚体和FM水平同时升高或者同时降低,反而出现了分离,原因有待进一步研究,本文数据由于收集于检验科,患者的临床疾病的发展和转归状态难以收集,所以也存在一定的局限性:首先本次研究现仅收集了49例患者,样本太少;其次未将D-二聚体和FM数据与患者临床疾病状态进行关联,尤其是两者结果出现相悖的情况,如果可以获得数据可能会发现对临床更为有效的结论;最后FM半衰期非常短,本次研究检测的时间点较少,难以做到连续监测,因此无法分析患者FM动态变化的规律。希望在以后的研究中能够在

(下转第215页)

<0.05);基因分型和KPS评分是影响患者的治疗效果的因素( $P<0.05$ )。由此可见,CYFRA21-1基因多态性与化疗联合贝伐珠单抗治疗能有效延长患者的生存时间,GC+CC基因型对化疗联合靶向治疗有较高的关联性。但是本次研究由于样本量、肿瘤患者的个体差异及肿瘤本身的差异性等因素,本结论只能作为一种诊断参考指标。

综上所述,CYFRA21-1基因多态性是影响晚期非小细胞肺癌的化疗联合靶向治疗效果的因素,并且与化疗贝伐珠单抗治疗敏感相关。

#### 参考文献

- Atici AG, Erkan L, Findik S, et al. Clinical features of non-small cell lung cancer cases [J]. *Tüberküloz Ve Toraks*, 2004, 52(2):150-152.
- 朱代峰, 桂淑玉. 非小细胞肺癌的治疗进展[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(3):372-374.
- 石园, 陈颖, 侯英勇, 等. 核不均一核糖核蛋白A2/B1在非小细胞肺癌发病机制中作用的探讨[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(2):110-114.
- 高少勇, 林其昌, 陈公平, 等. 联合检测肿瘤指标在非小细胞肺癌临床诊断中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(23):3927-3929.
- 韦淑贞, 山顺林. 非小细胞肺癌多学科治疗的新进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(4):828-830.
- 梁启军, 杨玉萍, 李存霞. 非小细胞肺癌发病机制及中西医结合治疗路径再探析[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 21(5):1355-1357.
- Heist RS, Christiani D. EGFR-targeted therapies in lung cancer: predictors of response and toxicity[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(1): 59-68.
- 程婷婷, 杨谨. 晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(20):1651-1655.
- 李玲, 宋丽华, 丁士超, 等. 癌胚抗原和细胞角蛋白19片段作为晚期非小细胞肺癌疗效评价指标的临床价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(11):850-854.
- 刘敏, 陈昌国, 马聪, 等. 多种指标联合检测非小细胞肺癌的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2014, 16(22):3116-3118.
- 鲁广, 夏冰, 柴枫, 等. 尼妥珠单抗联合三维适形放射治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果观察[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 41(2):154-156.
- Haghgoo SM, Allameh A, Mortaz E, et al. Pharmacogenomics and targeted therapy of cancer: Focusing on non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 754(20):82-91.

(收稿日期 2018-10-06)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第211页)

此基础上进一步研究,发现一些对于临床更为有效的数据。

#### 参考文献

- Wang P, Zhang Y, Yang H, et al. Characteristics of fibrinolytic disorders in acute promyelocytic leukemia[J]. *Hematology*, 2018, 23(10):756-764.
- Castaman G, Pieri L. Management of thrombocytopenia in cancer[J]. *Thromb Res*, 2018, 164(Suppl 1):S89-S93.
- David S, Mathews V. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia[J]. *Thromb Res*, 2018, 164(Suppl 1):S82-S88.
- Russell L, Madsen MB, Dahl M, et al. Prediction of bleeding and thrombosis by standard biochemical coagulation variables in haematological intensive care patients[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2018, 62(2):196-206.
- 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学技术出版社, 1998.168-194.
- Shahmarvand N, Oak JS, Cascio MJ, et al. A study of disseminated intravascular coagulation in acute leukemia reveals markedly elevated D-dimer levels are a sensitive indicator of acute promyelocytic leukemia[J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39(4):375-383.
- Sehgal S, Sharma S, Chandra J, et al. Coagulation profile during induction chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2017, 60(1):50-56.

(收稿日期 2018-11-23)

(本文编辑 蔡华波)