

论 著

(临床研究)

止凝血指标变化与儿童初诊急性淋巴细胞白血病出血的关系

周妮娜, 顾健辉, 杨治平, 盛 俞, 姜 荣

【摘要】 目的 分析初诊急性淋巴性白血病(ALL)患儿的血小板(PLT)计数、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、血浆抗凝血酶 III(AT-III)、血浆凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)及纤维蛋白原降解产物(FDP)等止凝血指标与出血的关系。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2021 年 1 月在南通大学附属医院确诊的 41 例 ALL 患儿作为观察组;依据是否出血分为出血亚组($n=18$),未出血亚组($n=23$);根据出血的严重程度分为 1 级出血者($n=7$),2 级出血者($n=11$)。随机选取同期行健康体检的 41 例儿童作为对照组。比较上述不同分组患儿止凝血功能指标,分析 ALL 出血与止凝血功能指标的关系及影响因素。**结果** 观察组 PLT 为 $(85.43 \pm 24.42) \times 10^9/L$, 低于对照组的 $(310.52 \pm 52.87) \times 10^9/L$, PT、FIB、D-D、FDP 分别为 $(13.24 \pm 1.27)s$ 、 $(5.65 \pm 1.84)g/L$ 、 $(5.46 \pm 1.80)mg/L$ 、 $(9.32 \pm 3.10)mg/L$, 均高于对照组的 $(11.05 \pm 1.22)s$ 、 $(1.98 \pm 0.34)g/L$ 、 $(0.29 \pm 0.07)mg/L$ 、 $(3.01 \pm 0.79)mg/L$ ($P < 0.05$);出血亚组 PLT 为 $(73.99 \pm 10.75) \times 10^9/L$, 低于未出血亚组的 $(94.39 \pm 28.36) \times 10^9/L$, PT、FIB、D-D、FDP 和白细胞计数(WBC)及原始细胞比例分别为 $(14.50 \pm 0.88)s$ 、 $(7.66 \pm 0.45)g/L$ 、 $(7.34 \pm 0.80)mg/L$ 、 $(11.81 \pm 3.14)mg/L$ 、 $(21.40 \pm 4.27) \times 10^9/L$ 、 $(47.28 \pm 5.69)\%$, 均高于未出血亚组的 $(12.26 \pm 0.16)s$ 、 $(4.07 \pm 0.30)g/L$ 、 $(3.98 \pm 0.53)mg/L$ 、 $(7.37 \pm 0.91)mg/L$ 、 $(14.45 \pm 4.13) \times 10^9/L$ 、 $(40.16 \pm 5.21)\%$ ($P < 0.05$);2 级出血者 PLT 为 $(68.27 \pm 7.57) \times 10^9/L$, 低于 1 级出血者的 $(82.97 \pm 8.82) \times 10^9/L$, PT、FIB、D-D、FDP 和 WBC 及原始细胞比例分别为 $(15.06 \pm 0.60)s$ 、 $(7.88 \pm 0.31)g/L$ 、 $(7.82 \pm 0.37)mg/L$ 、 $(13.87 \pm 1.95)mg/L$ 、 $(24.09 \pm 2.64) \times 10^9/L$ 、 $(49.99 \pm 4.81)\%$, 均高于 1 级出血者的 $(13.62 \pm 0.35)s$ 、 $(7.32 \pm 0.30)g/L$ 、 $(6.58 \pm 0.28)mg/L$ 、 $(8.57 \pm 1.25)mg/L$ 、 $(17.17 \pm 2.44) \times 10^9/L$ 、 $(43.02 \pm 4.30)\%$ ($P < 0.05$);Spearman 等级相关结果示,PLT 与 ALL 出血等级呈负相关($r = -0.416, P < 0.05$),PT、FIB、D-D、FDP、WBC 和原始细胞比例与 ALL 出血等级呈正相关($r = 0.427, 0.486, 0.455, 0.433, 0.409, 0.507, P < 0.05$);Logistic 多因素回归分析示,PLT 下降、PT、FIB、D-D、FDP 升高和原始细胞比例增加是 ALL 患儿出血的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 初诊 ALL 出血患儿较未出血患儿 PLT 异常降低,PT、FIB、D-D、FDP、WBC 和原始细胞比例升高,与出血程度有关;且 PLT 下降、PT、FIB、D-D、FDP 升高和原始细胞比例是 ALL 患儿出血的危险因素。

【关键词】 急性淋巴细胞性白血病;出血;D-二聚体;纤维蛋白原降解产物;原始细胞

【中图分类号】 R733.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)06-0614-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.06.011

Relationship between changes in hemostatic indicators and newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia with hemorrhage in children

ZHOU Ni-na, GU Jian-hui, YANG Zhi-ping, SHENG Yu, JIANG Rong

(Department of Pediatric, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective This study aims to analyze the relationship between hemostatic indicators such as platelet count (PLT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), plasma fibrinogen (FIB) and plasma antithrombin III (AT-III), plasma thrombin time (TT), D-dimer (D-D) and fibrinogen degradation product (FDP) and hemorrhage in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL).

作者单位:226001 南通,南通大学附属医院儿内科(周妮娜、顾健辉、杨治平、盛 俞、姜 荣)

通信作者:姜 荣, E-mail: luckyboyjiangrong@qq.com

Methods A total of 41 children with ALL who were diagnosed in the hospital between January 2015 and January 2021 were selected as the observation group, and they were divided into the hemorrhage group ($n=18$) and the non-hemorrhage group ($n=23$) according to whether hemorrhage occurred or not. The children in the hemorrhage group were classified into grade 1 hemorrhage group ($n=7$) and grade 2 hemorrhage group ($n=11$) by means of the severity of hemorrhage. Another 41 children who underwent physical examination during the same period were randomly enrolled as the control group. The hemostatic function indicators of children in different groups were compared, and the relationship between ALL with hemorrhage and hemostatic function indicators and its influencing factors were analyzed. **Results** The level of PLT of $(85.43 \pm 24.42) \times 10^9/L$ in the observation group was lower than that of $(310.52 \pm 52.87) \times 10^9/L$ in the control group, and the levels of PT, FIB, D-D and FDP of (13.24 ± 1.27) s, (5.65 ± 1.84) g/L, (5.46 ± 1.80) mg/L and (9.32 ± 3.10) mg/L were higher than that of (11.05 ± 1.22) s, (1.98 ± 0.34) g/L, (0.29 ± 0.07) mg/L and (3.01 ± 0.79) mg/L in the control group ($P < 0.05$). The PLT of $(73.99 \pm 10.75) \times 10^9/L$ in the hemorrhage group was lower than $(94.39 \pm 28.36) \times 10^9/L$ in the non-hemorrhage group while the levels of PT, FIB, D-D and FDP, white blood cell count (WBC) and the proportion of primitive cells of (14.50 ± 0.88) s, (7.66 ± 0.45) g/L, (7.34 ± 0.80) mg/L, (11.81 ± 3.14) mg/L, $(21.40 \pm 4.27) \times 10^9/L$ and $(47.28 \pm 5.69)\%$ were higher than (12.26 ± 0.16) s, (4.07 ± 0.30) g/L, (3.98 ± 0.53) mg/L, (7.37 ± 0.91) mg/L, $(14.45 \pm 4.13) \times 10^9/L$ and $(40.16 \pm 5.21)\%$ in the non-hemorrhage group ($P < 0.05$). The PLT of $(68.27 \pm 7.57) \times 10^9/L$ in children in grade 2 hemorrhage group was lower than $(82.97 \pm 8.82) \times 10^9/L$ in grade 1 hemorrhage group while the levels of PT, FIB, D-D and FDP, WBC and the proportion of primitive cells of (15.06 ± 0.60) s, (7.88 ± 0.31) g/L, (7.82 ± 0.37) mg/L, (13.87 ± 1.95) mg/L, $(24.09 \pm 2.64) \times 10^9/L$ and $(49.99 \pm 4.81)\%$ were higher than (13.62 ± 0.35) s, (7.32 ± 0.30) g/L, (6.58 ± 0.28) mg/L, (8.57 ± 1.25) mg/L, $(17.17 \pm 2.44) \times 10^9/L$ and $(43.02 \pm 4.30)\%$ in grade 1 hemorrhage group ($P < 0.05$). Spearman rank correlation showed that PLT was negatively correlated with ALL hemorrhage grading ($r = -0.416$, $P < 0.05$), and PT, FIB, D-D, FDP, WBC and the proportion of primitive cells were positively correlated with ALL hemorrhage grading ($r = 0.427, 0.486, 0.455, 0.433, 0.409, 0.507$, $P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that decreased PLT, increased PT, FIB, D-D and FDP and the increased proportion of primitive cells were the risk factors for hemorrhage in children with ALL ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with children without hemorrhage, children with newly diagnosed ALL and hemorrhage have abnormally decreased PLT and increased PT, FIB, D-D, FDP, WBC and proportion of primitive cells, which is related to the degree of hemorrhage. The decrease of PLT, the increases of PT, FIB, D-D and FDP and the proportion of primitive cells are the risk factors for hemorrhage in children with ALL.

[Key words] acute lymphoblastic leukemia; hemorrhage; D-dimer; fibrinogen degradation product; primitive cells

0 引言

完整的止血机制,需要机体的血管、血小板、凝血及纤溶系统共同完成,儿童的止凝血系统不完善,血小板和凝血因子及抗凝因子水平低,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患儿常常合并出血、血栓及明显的凝血功能障碍甚至弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),一旦发生, DIC 进展快,病死率高^[1]。在儿童 ALL 中 DIC 进展隐匿,了解 ALL 患儿的止凝血功能状态,可及时发现出血倾向及预防 DIC 发生。止凝血状态主要由血小板(platelet, PLT)和凝血抗凝血及纤维蛋白溶解系统决定^[2],不仅 PLT 计数可提示出血可能,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆纤维蛋白原(plasma fibrinogen, FIB)和血浆抗凝血酶Ⅲ(Plasma

antithrombin, AT-Ⅲ)等止凝血指标变化可能也与出血存在关联,其水平的改变同样能够提示是否有出血、血栓形成甚至发生严重并发症 DIC 的可能^[3-4]。为明确 ALL 患儿出血与止凝血指标的关系,指导临床 ALL 患儿的病情预测与治疗,本研究将着重分析上述止凝血指标与 ALL 出血的关系以及 ALL 出血的影响因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究为前瞻性研究,选取 2015 年 1 月至 2021 年 1 月在我院确诊的 41 例 ALL 患儿作为观察组;选取同期行健康体检的 41 例儿童作为对照组。诊断标准:符合《血液病诊断及疗效标准》^[5]中关于儿童 ALL 的相关诊断依据。观察组纳入标准:①入组患儿符合 ALL 诊断;②为初次确诊 ALL;③未合并代谢性疾病。对照组纳入标准:①非 ALL 患儿;②未合并血液系统和代谢性疾病;

③生命体征平稳。排除标准:①合并恶性肿瘤或全身严重感染;②心、肝、肾等重要器官功能异常;③入院前 3 个月接受免疫抑制剂治疗;④接受升血小板等相关药物治疗;⑤合并癫痫或精神异常。41 例 ALL 患儿依据是否出血分为出血亚组 18 例和未出血亚组 23 例。出血亚组患儿依据出血严重程度^[6]分为 1 级出血者 7 例:皮肤黏膜瘀斑、牙龈或鼻腔轻度出血,尿检红细胞阳性且大便隐血试验为阳性。2 级出血者 11 例:大片皮肤瘀斑及穿刺部位出血,鼻腔或牙龈出血不止,或有眼底、颅内的出血,肉眼可见血尿、黑便。观察组 41 例,男 22 例,女 19 例;年龄 4~13 岁,平均(7.85±1.86)岁。对照组 41 例,男 24 例,女 17 例;年龄 4~11 岁,平均(7.44±1.80)岁,观察组与对照组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$);1 级出血者 7 例,男 4 例,女 3 例,年龄 7~10 岁,平均(7.68±0.51)岁。2 级出血者 11 例,男 6 例,女 5 例,年龄 4~13 岁,平均(7.93±1.24)。不同出血程度分组患儿一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审核(批准号:2022-K067-01),所有入组患儿及家属已签署知情同意告知书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 收集收集 ALL 患儿的一般病情资料,询问并记录患儿年龄、性别情况;所有患儿均行临床体检和彩超检查,确定是否有肝脾肿大情况。

1.2.2 实验室指标 测定抽取所有研究对象就诊当日空腹静脉血 5 mL,血液细胞分析仪(贝克曼库尔特公司生产,UniCel DxH)检测 PLT 和白细胞计数(white blood cell count, WBC)。凝血功能指标采用血液凝血仪(由日本 sysmex 公司生产,CA-700)及配套的 Dade Behring 试剂检测。分离血浆,用 109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝剂 9:1 抗凝,室温下 3000×g 离心 8 min,分离获得血小板血浆待检,D-二聚体(D-dimer, D-D)和纤维蛋白原降解产物(fibrin/fibrinogen degradation products, FDP)采用免疫比浊法检测,PT、APTT、血浆凝血酶时间(thrombin time, TT)及 FIB 采用凝固法检测,采用流式细胞术测定检测原始细胞比例;AT-III 采用发色底物法检测。

所有操作方法均严格按照试剂盒内说明书进行。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行数据统计分析,计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,进行 χ^2 检验;采用 Spearman 相关性分析止凝血指标 PLT、PT、APTT、FIB、AT-III、TT、D-D、FDP 与 ALL 出血等级的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 ALL 出血的影响因素,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组 止凝血功能指标对比观察组与对照组 APTT、AT-III 和 TT 水平差异无统计学意义($P>0.05$),观察组 PLT 水平低于对照组,PT、FIB、D-D、FDP 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 出血亚组与未出血亚组临床资料比较 出血亚组与未出血亚组年龄、性别、脾、肝脾肿大例数以及 APTT、AT-III 和 TT 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),出血亚组 PLT 低于未出血亚组,PT、FIB、D-D、FDP 水平和 WBC 及原始细胞比例均高于未出血亚组($P<0.05$),见表 2。

2.3 不同出血程度分组止凝血指标比较 2 级出血者 ALL 患儿 PLT 低于 1 级出血者患儿,PT、FIB、D-D、FDP 水平和 WBC 及原始细胞比例均高于 1 级出血者患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 不同止凝血指标与出血等级的关系 Spearman 等级相关结果示,PLT 与 ALL 出血等级呈负相关($r = -0.416, P<0.05$);PT、FIB、D-D、FDP、WBC 和原始细胞比例与 ALL 出血等级呈正相关($r = 0.427、0.486、0.455、0.433、0.409、0.507, P<0.05$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 ALL 出血的影响因素 Logistic 多因素回归分析示,WBC 增高不是 ALL 出血的危险因素($P>0.05$);PLT 下降、PT、FIB、D-D、FDP 升高和原始细胞比例增加是 ALL 患儿出血的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 1 急性淋巴细胞白血病患者与健康儿童止血功能指标对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PLT($\times 10^9/L$)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	AT-III(g/L)	TT($\mu g/L$)	D-D(mg/L)	FDP(mg/L)
对照组	41	310.52 \pm 52.87	11.05 \pm 1.22	29.87 \pm 2.72	1.98 \pm 0.34	101.80 \pm 10.87	18.23 \pm 2.17	0.29 \pm 0.07	3.01 \pm 0.79
观察组	41	85.43 \pm 24.42	13.24 \pm 1.27	29.19 \pm 2.25	5.65 \pm 1.84	101.25 \pm 10.46	17.90 \pm 2.10	5.46 \pm 1.80	9.32 \pm 3.10
<i>t</i> 值		-24.745	-7.954	-1.268	12.542	-0.231	-0.693	18.276	12.630
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.208	<0.001	0.818	0.490	<0.001	<0.001

表 2 急性淋巴细胞白血病患者出血亚组与未出血亚组临床资料比较

项目	出血亚组 (<i>n</i> = 18)	未出血亚组 (<i>n</i> = 23)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	7.89 \pm 1.97	7.83 \pm 1.83	-0.106	0.916
男[<i>n</i> (%)]	10(55.56)	12(52.17)	0.046	0.829
脾大[<i>n</i> (%)]	6(33.33)	7(30.43)	0.039	0.843
肝脾肿大[<i>n</i> (%)]	3(16.67)	3(13.04)	0.106	0.745
PLT($\times 10^9/L$)	73.99 \pm 10.75	94.39 \pm 28.36	2.889	0.006
PT(s)	14.50 \pm 0.88	12.26 \pm 0.16	-12.036	<0.001
APTT(s)	28.99 \pm 1.75	29.34 \pm 2.61	0.495	0.623
FIB(g/L)	7.66 \pm 0.45	4.07 \pm 0.30	-30.576	<0.001
AT-III(g/L)	101.29 \pm 10.88	101.22 \pm 10.37	-0.020	0.984
TT($\mu g/L$)	17.82 \pm 1.97	18.01 \pm 2.31	-0.270	0.789
D-D(mg/L)	7.34 \pm 0.80	3.98 \pm 0.53	-16.114	<0.001
FDP(mg/L)	11.81 \pm 3.14	7.37 \pm 0.91	-6.461	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	21.40 \pm 4.27	14.45 \pm 4.13	-5.268	<0.001
原始细胞比例(%)	47.28 \pm 5.69	40.16 \pm 5.21	-4.171	<0.001

表 3 急性淋巴细胞白血病患者不同出血程度分组止血指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PLT ($\times 10^9/L$)	PT (s)	FIB (g/L)	D-D (mg/L)	FDP (mg/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	原始细胞 比例(%)
1 级出血者	7	82.97 \pm 8.82	13.62 \pm 0.35	7.32 \pm 0.30	6.58 \pm 0.28	8.57 \pm 1.25	17.17 \pm 2.44	43.02 \pm 4.30
2 级出血者	11	68.27 \pm 7.57	15.06 \pm 0.60	7.88 \pm 0.31	7.82 \pm 0.37	13.87 \pm 1.95	24.09 \pm 2.64	49.99 \pm 4.81
<i>t</i> 值		3.769	-5.755	-3.246	-4.918	-6.361	-5.569	-3.119
<i>P</i> 值		0.002	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	0.007

表 4 多因素 Logistic 回归分析 ALL 出血的影响因素

自变量	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i> 值
PLT	-0.326	0.138	5.581	0.722	0.551~0.946	0.019
PT(s)	0.389	0.129	9.093	1.476	1.146~1.900	0.003
FIB	0.402	0.196	4.207	1.495	1.018~2.195	0.041
D-D	0.413	0.184	5.038	1.511	1.054~2.168	0.025
FDP	0.393	0.121	10.549	1.481	1.169~1.878	0.001
WBC	0.446	0.289	2.382	1.562	0.887~2.752	0.124
原始细胞比例	0.427	0.193	4.895	1.533	1.050~2.237	0.027

3 讨 论

随着化疗方案的不断完善及支持治疗的进步, ALL 患儿因肿瘤相关性死亡越来越少, 而严重出血是初诊 ALL 患儿主要死亡原因之一^[7-8]。本研究表明, ALL 患儿 PLT 水平低于对照组, PT、FIB、D-D、FDP 水平均高于对照组, 说明白血病止凝血功能异常机制复杂, 常伴有多个指标的水平异常。考虑出现凝血纤溶功能异常主要有以下几个原因: 白血病细胞在自身免疫机制或接受化疗的作用下释放自身的促凝物质, 体内异常增殖的细胞能够加剧血管内皮细胞的损伤, 通过上述多种机制激活凝血纤溶系统^[9], PT 水平升高说明出血风险增加; 机体血管内皮细胞在遭受损伤后释放大量的纤溶酶原激活物引发纤溶亢进; 白血病细胞可分泌弹性蛋白酶和相关的炎性因子, 减少纤溶系统抑制物的含量, 进一步加重纤溶亢进^[10]。FIB、D-D 和 FDP 水平作为纤溶活化的重要指标, 其水平明显升高, 提示止凝血功能的紊乱。而 ALL 患儿体内往往合并有继发性的感染, 病原体本身及其分泌的毒素加重血管内皮损伤^[11], 释放组织因子抑制血小板的聚集, 导致 PLT 水平的下降。

Cate 等^[11]研究报道, DIC 在 ALL 患儿中发病隐匿, 发病率为 8.5%~25%。王猛等^[12]研究表明 ALL 合并 DIC 患者常伴有凝血与纤溶功能的紊乱, 凝血功能障碍是导致患者出现不良预后的重要因素。本研究结果表明 ALL 出血亚组与未出血亚组年龄、性别、脾、肝脾肿大例数比较差异无统计学意义, 出血亚组 PLT 低于未出血亚组, PT、FIB、D-D、FDP 水平和 WBC 及原始细胞比例均高于未出血亚组, 这也进一步说明了 ALL 患儿病情出血进展与体内凝血和纤溶功能失衡密切相关, 前期 DIC 症状隐匿, 且常规凝血指标也无明显变化, 这是出血亚组与未出血亚组 APTT、AT-III 和 TT 水平无明显差异的一个重要原因; ALL 患儿出血和抗凝系统均有一定异常, 通常表现为凝血系统活性的增强和抗凝系统的减弱, 因此出血亚组 PLT 低于未出血亚组, PT、FIB、D-D、FDP 水平和 WBC 及原始细胞比例均高于未出血亚组, 提示对于 ALL 患儿出血和合并 DIC 需要综合多个凝血指标进行全面评价。

既往研究数据表明, 白细胞计数、FIB、肌酐等是白血病患者早期死亡的独立预测因素^[13]。本研究

着重分析了止凝血指标与出血的关系, 发现 PLT 与 ALL 出血等级呈负相关; PT、FIB、D-D、FDP、WBC 和原始细胞比例与 ALL 出血等级呈正相关, 且 PLT 下降、PT、FIB、D-D、FDP 升高和原始细胞比例增加是 ALL 患儿出血的危险因素, 说明及时监测 ALL 患儿止凝血指标变化对于判断病情进展有重要作用。分析原因为 PLT 作为评估凝血功能的重要指标, 其水平的降低提示血小板数量减少或血小板的聚集减少, 加剧机体出血的风险^[14]; PT 水平是评估外源性凝血途径的主要指标, 其水平的升高提示凝血时间延长, 出血风险增加; ALL 患儿白血病细胞可分泌弹性蛋白酶和相关的炎性因子, 加剧纤溶亢进, 导致 FIB 和 WBC 水平的升高; 有研究证实, D-D 升高反映高凝状态和继发纤溶激活, 说明体内有微血栓形成^[15]。D-D 的检测可提示活动性纤溶的存在, 对血栓形成性疾病具有早期快速诊断价值, 是直接反映凝血酶和纤溶酶生成的理想指标。目前公认 D-D 作为体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一, 对 DIC 和血栓形成等并发症的诊断具有重要参考价值, D-D 的测定具有高敏性, 能更早地预测患儿血液的高凝状态。FDP 是纤维蛋白原在凝血酶和纤溶酶作用下降解产生, 其中纤溶酶起主要作用, FDP 升高提示纤溶亢进, 其敏感性和特异性亦较高^[16]。说明 ALL 患儿体内存在纤溶酶活性增高, 可能和白血病细胞分泌释放组织纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, tPA) 有关。初诊时骨髓中原始细胞的比例代表了肿瘤负荷的高低, 随着肿瘤负荷程度的增加, 白血病细胞所表达的促凝及抗凝紊乱更显著, 从而表现为更大程度的凝血功能异常^[17]。

本研究中 Logistic 回归分析示, WBC 不是引发 ALL 患儿出血的影响因素, 这与裴艳茹等^[18]研究结论存在差异, 另外, Tang 等^[19]研究将 7640 名 ALL 患儿作为研究对象, 结果证实 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 是中枢神经系统不良事件的危险因素, 本研究中出血亚组患儿 WBC 尚未达到上述临界值, 这可能是本研究中 WBC 与初诊 ALL 患儿出血风险无明显关联的主要原因, 考虑也与本研究中纳入的患儿较少, 以及随访时间局限有一定关系。研究报道组织因子 (tissue factor, TF) tPA 等指标的异常, 也会造成凝血纤溶功能紊乱^[20]。本研究中尚未对上述指标进行分析, 后续将会进一步扩大样本容量并收集更为

全面的指标对 ALL 患儿出血的影响因素进行深入探讨,为预防进一步 DIC 的发生和提高患儿生存质量提供指导。

综上所述,初诊 ALL 患儿出血与 PLT 呈负相关,与 PT、FIB、D-D、FDP、WBC 和原始细胞比例呈正相关,PLT 下降、PT、FIB、D-D、FDP 升高和原始细胞比例增加是 ALL 患儿出血的危险因素,临床需提高对上述指标的监测和干预。

【参考文献】

- [1] 杨颖,王天有,钱素云. 儿童急性白血病并弥散性血管内凝血的发病机制及治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(18): 1438-1440.
- [2] 钟林翠,宋景春,林青伟,等. 血栓调节蛋白联合凝血酶-抗凝血酶复合物对弥散性血管内凝血诊断价值的临床研究[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(11): 1184-1188.
- [3] 肖文艳,胡娟娟,华天凤,等. 早期中性粒细胞/淋巴细胞与血小板比值对发热伴血小板减少综合征患者病情及预后判断的价值分析[J]. 东南国防医药, 2022, 24(2): 113-117.
- [4] Ikezoe T. Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(1): 34-44.
- [5] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2008: 103-105.
- [6] 李白,孟庆磊,刘健,等. 重组人凝血因子 VIIa 治疗儿童血液病严重性和难治性临床出血事件的疗效观察[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(5): 390-393.
- [7] Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia; updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2019, 133(15): 1630-1643.
- [8] 高伟,蒋梦影,高莉,等. 儿童急性淋巴细胞白血病治疗失败的相关因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(3): 661-668.
- [9] 寇妍妍,李倩. 凝血和抗凝及纤溶指标变化对急性白血病患者意义研究[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(19): 93-96.
- [10] Pei YR, Shi MY, Song JJ, et al. Absolute Circulating Leukemic Cells as a Risk Factor for Early Bleeding Events in Patients with Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 21(13): 4135-4146.
- [11] Cate HT, Leader A. Management of Disseminated Intravascular Coagulation in Acute Leukemias[J]. *Hamostaseologie*, 2021, 41(2): 120-126.
- [12] 王猛,于丹军,刘匀,等. 血浆凝血与纤溶标志物对急性白血病合并 DIC 患者早期诊断及预后的评估价值[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(8): 938-942.
- [13] 田梦瑶,金波,范圣瑾,等. 急性早幼粒细胞白血病出血相关早期死亡危险因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(7): 707-709.
- [14] 李春丽,李诗斌,李园园,等. 不同化疗方案对初诊急性髓系白血病患者预后及血小板的影响[J]. 癌症进展, 2021, 19(4): 399-402.
- [15] 王卓亚,杨发满,周红梅,等. 慢性高原病患者血浆组织因子微粒和 P-选择素与凝血功能异常的关系研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(27): 3416-3421.
- [16] 林素珂,周立峰. 儿童急性白血病患者凝血和抗凝及纤溶指标变化研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(12): 1745-1747.
- [17] 姜艳红,陈光意,盛家和,等. 外周血原始细胞比例高于骨髓的初治原发 AML 的临床特征及其与患者第一次完全缓解的关系[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(9): 1545-1549.
- [18] 裴艳茹,宋娟娟,牛晓娜,等. 外周血白血病细胞绝对数与急性早幼粒细胞白血病早期严重出血事件相关性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(5): 461-464.
- [19] Tang JY, Yu J, Cai JY, et al. Prognostic factors for CNS control in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation[J]. *Blood*, 2021, 138(4): 331-343.
- [20] Takahashi T, Nakano T, Katoh G, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) is a negative regulator of tissue plasminogen activator synthesis in cultured human vascular endothelial EA.hy926 cells[J]. *J Toxicol Sci*, 2020, 45(4): 237-243.

(收稿日期:2022-04-08; 修回日期:2022-05-07)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)