

· 论著 ·

凝血四项、D-二聚体与多发性骨髓瘤患者临床分期的相关性

武 欣 刘燕飞

濮阳市人民医院血液病研究所 (河南 濮阳 457000)

【摘要】目的 探讨凝血四项、D-二聚体与多发性骨髓瘤(MM)患者临床分期的相关性。**方法** 选择2019年1月至2021年12月濮阳市人民医院收治的70例MM患者为研究对象,根据Durie-Salmon(DS)分期系统判定患者疾病临床分期,并分为Ⅰ期、Ⅱ期及Ⅲ期三组,统计患者基线资料、凝血四项[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)]、D-二聚体(D-D)值及其他实验室指标,采用双变量Kendall的tau-b(K)直线相关性分析凝血四项、D-D值与MM患者临床分期的相关性。**结果** 根据DS分期法,70例MM患者中临床分期Ⅰ期31例(44.29%),Ⅱ期24例(34.29%),Ⅲ期15例(21.43%);Ⅰ期MM患者FIB、D-D、 β 2-MG、CRP值低于Ⅱ期、Ⅲ期MM患者,且Ⅱ期患者FIB、D-D、 β 2-MG、CRP值低于Ⅲ期MM患者,差异有统计学意义($P<0.05$);双变量Kendall的tau-b(K)直线相关性分析显示, FIB、D-D、 β 2-MG、CRP值与MM患者临床分期呈正相关($r>0$, $P<0.05$)。**结论** FIB、D-D与MM患者临床分期有关。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 凝血四项; D-二聚体; 临床分期; 相关性

【中图分类号】 R733.3

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.05.036

Correlation between Four Items of Coagulation, D-Dimer and Clinical Stage of Patients with Multiple Myeloma

WU Xin*, LIU Yan-fei.

Institute of Hematology, Puyang People's Hospital, Puyang 457000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between four items of coagulation, D-Dimer and clinical stage of patients with multiple myeloma (MM). **Methods** 70 patients with MM treated in Puyang People's Hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the research subjects. According to the Durie-Salmon (DS) staging system, the patients were divided into three groups: stage I, stage II and stage III. The baseline data, four items of coagulation [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB)], D-Dimer (D-D) and other laboratory indexes of patients were counted. Bivariate Kendall's tau-b (K) linear correlation was used to analyze the correlation between four coagulation items, D-D value and clinical stage of MM patients. **Results** According to the DS staging method, among the 70 patients with MM, there were 31 cases (44.29%) in stage I, 24 cases (34.29%) in stage II and 15 cases (21.43%) in stage III; the values of FIB, D-D, β 2-MG and CRP in patients with stage I MM were lower than those in patients with stage II and III MM, and the values of FIB, D-D, β 2-MG and CRP in patients with stage II MM were lower than those in patients with stage III MM, the difference was statistically significant ($P<0.05$); bivariate Kendall's tau-b (k) linear correlation analysis showed that the values of FIB, D-D, β 2-MG and CRP were positively correlated with the clinical stage of MM patients ($r>0$, $P<0.05$). **Conclusion** FIB and D-D are related to the clinical stage of MM patients.

Keywords: Multiple Myeloma; Four Items of Coagulation; D-Dimer; Clinical Stage; Correlation

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种起源于B细胞系的克隆性、异质性浆细胞恶性疾病,其发病率在血液系统肿瘤中仅次于恶性淋巴瘤,且多发于中老年人群^[1]。90%以上的MM患者在疾病发展过程中会出现贫血症状,多数患者还会出现骨痛、肾功能损害、神经症状、感染、高钙血症等多种典型症状,若未得及时治疗,患者中位生存期仅为3~4年,而若及时给予有效的治疗,部分患者可存活10年以上,甚至长期无病生存^[2]。可见,积极采取有效措施治疗MM十分必要。朱成斌等^[3]报道,MM患者的临床表现复杂,预后情况差异较大,疾病准确的临床分期对于病情的监测、预后的判断及治疗方案的选择具有重要价值。目前,临床常通过durie-salmon(DS)分期系统判定MM临床分期情况,但DS分期系统需通过血液指标、尿相关指标及骨骼X线片综合评估结果进行判定,检查项目较多,操作相对复杂,可能会导致检查时间较长,增加患者不适感,使其出现抵触情绪,不配合检查,从而影响检查结果准确性,甚至引起医患纠纷。因此,有必要寻找一种更加简单、快捷的检查方法评估MM患者的临床分期。张夏等^[4]研究报道,MM属于造血系统恶性肿瘤,可引起血管内皮细胞损伤,使血管内皮表面的组织因子大量释放入血,激活机体凝血系统,从而引起凝血机制紊乱,且疾病分期越高,机体凝血系统紊乱程度越严重。而凝血四项[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间

(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)]及D-二聚体(D-Dimer, D-D)是评估机体凝血系统功能的重要指标,可较好地反映机体血流动力学情况及血管内容损伤程度^[5]。因此,推测凝血四项及D-D水平可能与MM患者临床分期存在一定关系。为此,本研究选择2019年1月至2021年12月濮阳市人民医院收治的70例MM患者为研究对象,分析患者凝血四项及D-D水平与疾病临床分期的关系,旨在为临床评估MM患者临床分期、指导治疗方案的制定提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1月至2021年12月濮阳市人民医院收治的70例MM患者为研究对象,其中男47例,女23例;年龄53~66岁,平均(60.13±3.29)岁;疾病分型:IgA型12例,IgG型38例,IgM型2例,轻链型9例,其他9例。

研究对象纳入标准:MM符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)》^[6]中相关诊断标准,且经血液、尿液、骨髓检查及影像学检查确诊;初次确诊;患者及家属均知晓研究具体内容,并签署同意书。研究对象排除标准:入组前接受过化疗、手术、异基因骨髓移植等相关治疗;合并其他血液疾病、恶性肿瘤等可能影响凝血四项及D-D水平的疾病;存在凝血功能障碍;近期接受过重大手术或服用过影响凝血功能的药物。

1.2 方法

【第一作者】 武 欣,女,主管技师,主要研究方向:流式细胞术,凝血。E-mail: ypon63@163.com

【通讯作者】 武 欣

1.2.1 MM临床分期判定方法 根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)》中DS分期系统判定患者疾病临床分期, I期满足以下所有条件: (1)血红蛋白>100g/L; (2)血清钙≤2.65mmol/L; (3)骨髓X线片显示骨骼结构正常或孤立性骨浆细胞瘤; (4)血清或尿骨髓瘤蛋白产生率低: 免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)<50g/L; 免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)<30g/L; 本周蛋白<4g/24h。III期满足以下所有条件: (1)血红蛋白<85g/L; (2)血清钙>2.65mmol/L; (3)骨髓X线片显示溶骨病变超过3处; (4)血清或尿骨髓瘤蛋白产生率高: IgG>70g/L; IgA>50g/L; 本周蛋白>12g/24h。II期为不符合I期及III期的条件。

1.2.2 临床资料统计 (1)基线资料: 统计患者年龄、性别(男、女)、MM家族史(有、无)、疾病分型(IgA型、IgG型、IgM型、轻链型、其他)。(2)凝血四项、D-D水平及其他实验室指标: 患者入院时, 采集静脉血6mL分装2管, 其中第1管4mL于37℃温浴15min后, 以3000r/min速率离心10min, 离心半径10cm, 取血清备用; 第2管2mL加入抗凝剂后立即轻轻颠倒5~10次, 充分抗凝后以3000r/min速率离心10min, 离心半径10cm, 取血浆备用; 采用凝固法检测血浆PT、APTT、TT、FIB水平, 试剂盒选自郑州源生吉生物科技有限公司, 采用胶乳免疫比浊法检测血浆D-D水平, 试剂盒选自德国西门子DADE Behring公司, 采用磁微粒化学发光法检测血清β2-微球蛋白(β2-microglobulin, β2-MG)水平, 试剂盒选自潍坊市康华生物技术有限公司, 采用荧光免疫层析法检测血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水

平, 试剂盒选自湖南康思润业生物技术有限公司。PT正常范围: 11~14s; APTT正常范围: 25~35s; TT正常范围: 15~25s; FIB正常范围: 2~4g/L; D-D正常范围: ≤0.55mg/L; β2-MG正常范围: 18~59岁为1.0~2.3mg/L, ≥60岁为1.3~3.0mg/L; CRP正常范围: ≤6mg/L。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0软件处理数据, 全部计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验, 符合正态分布以表示, 三组间比较用单因素方差分析检验, 组间两两比较行LSD-t检验; 偏态分布计量资料用中位数间距[M(P25, P75)]表示, 三组间比较采用Kruskal-Wallis H检验, 组间两两比较行Bonferroni校正检验; 计数资料用n和%表示, 三组间率的整体比较采用卡方检验(2×C、R×C), 若期望值<5, 采用Fisher精确检验(2×C、R×C); 用双变量Kendall的tau-b(K)直线相关性检验凝血四项、D-D与MM患者临床分期的相关性; 检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 MM患者临床分期情况 根据DS分期法, 70例MM患者中临床分期I期31例(44.29%), II期24例(34.29%), III期15例(21.43%)。

2.2 不同临床分期的MM患者临床资料比较 I期MM患者FIB、D-D、β2-MG、CRP值低于II期、III期MM患者, 且II期患者FIB、D-D、β2-MG、CRP值低于III期MM患者, 差异有统计学意义(P<0.05); 三组间其他资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 见表1。

表1 不同临床分期的MM患者临床资料比较

临床资料	I期(n=31)	II期(n=24)	III期(n=15)	统计值	P
年龄(岁)	59.84±3.25	60.13±3.46	60.73±3.24	F=0.367	0.694
性别[n(%)]	男 20(64.52)	17(70.83)	10(66.67)	χ ² =0.302	0.945
	女 11(35.48)	7(29.17)	5(33.33)		
MM家族史[n(%)]	有 5(16.13)	4(16.67)	3(20.00)	χ ² =0.278	>0.999
	无 26(83.87)	20(83.33)	12(80.00)		
疾病分型[n(%)]	IgA型 5(16.13)	4(16.67)	3(20.00)	χ ² =1.947	0.999
	IgG型 16(51.61)	13(54.17)	9(60.00)		
	IgM型 1(3.23)	1(4.17)	0		
	轻链型 4(12.90)	3(12.50)	2(13.33)		
	其他 5(16.13)	3(12.50)	1(6.67)		
PT[M(P25, P75), s]	12.00(11.00, 13.00)	11.00(10.00, 13.00)	10.00(10.00, 12.00)	H=5.696	0.058
APTT(s)	25.55±3.27	23.75±4.02	23.07±3.63	F=2.960	0.059
TT[M(P25, P75), s]	12.00(11.00, 13.00)	12.00(10.00, 14.00)	11.00(10.00, 12.00)	H=4.804	0.091
FIB(g/L)	3.02±0.34	3.75±0.68 ^a	4.30±0.42 ^{ab}	F=36.593	<0.001
D-D(mg/L)	3.88±0.47	5.38±1.77 ^a	7.06±1.57 ^{ab}	F=31.225	<0.001
β2-MG(mg/L)	3.45±0.67	6.75±2.04 ^a	9.23±2.12 ^{ab}	F=71.509	<0.001
CRP(mg/L)	10.53±2.08	14.30±2.46 ^a	19.83±3.41 ^{ab}	F=68.730	<0.001

注: 与同指标I期患者比较, ^aP<0.05, 与同指标II期患者比较, ^bP<0.05。

2.3 FIB、D-D与MM患者临床分期的关系分析 经双变量Kendall的tau-b(K)直线相关性分析, 结果显示, FIB、D-D、β2-MG、CRP值与MM患者临床分期呈正相关(r>0, P<0.05), 见表2。

表2 FIB、D-D及其他主要变量与MM患者临床分期的关系分析

变量	临床分期	
	r	P
FIB	0.576	<0.001
D-D	0.514	<0.001
β2-MG	0.668	<0.001
CRP	0.673	<0.001

3 讨论

目前, MM的治疗仍存在一定局限性, 无法完全治愈, 但早期正确评估患者临床分期有助于临床准确了解肿瘤负荷情况, 并选择相关的治疗方案尽可能延长患者生存期, 提高其生存质量^[7]。研究表明, MM患者体内存在一些有异常的细胞因子产物和急性期反应物引起的炎症性成分, 这些成分具有一定促凝活性, 可导致机体凝血系统出现紊乱, 引起凝血功能相关指标出现异常^[8]。另有相关研究发现, 凝血功能紊乱与肿瘤细胞的生物学行为密切相关, 高凝环境下肿瘤细胞的生物学行为更容易恶化, 加重病情^[9]。因此, 检测MM患者凝血功能相关指标或可为MM患者的临床分期评估提供参

考。凝血四项中的FIB是肝细胞合成并分泌的一种糖蛋白,可参与到机体止血与凝血过程中;D-D是交联后的纤维蛋白单体经纤溶酶水解后产生的特异性降解产物,可反映机体高凝状态及继发性纤溶亢进,二者均为敏感性的凝血指标,其数值的高低可较为准确地反映机体凝血状态^[10-11]。且多项研究证实FIB及D-D与多种肿瘤的分期及预后密切相关^[12-13]。因此,推测FIB、D-D与MM患者临床分期可能存在一定关系。

本研究观察不同临床分期患者临床资料,结果显示,MM患者FIB、D-D值随着临床分期的升高而升高,初步提示FIB、D-D可能与MM患者临床分期有关。分析原因在于,MM患者机体内血小板活化,并通过组织蛋白酶凝血及二磷酸腺苷等诱导血小板释放促凝物质,激活机体凝血系统,从而导致血液中FIB值异常升高^[14]。FIB是凝血过程中的重要蛋白,异常增加的FIB可在凝血酶及活化的XII因子的作用下形成纤维蛋白,引起血液粘稠度升高、血流滞缓,导致血液呈现高凝状态,引发微血栓的形成;而MM病灶组织可借助FIB的黏附作用附着于微血栓上,并随着微血栓完成向远处组织细胞的浸润、转移,从而增加病灶组织侵袭程度,促进疾病恶化,增加疾病分期^[15]。此外,FIB值的异常升高还会下调上皮钙粘蛋白的表达,上调波形蛋白的表达,从而使上皮细胞向间质细胞发生转化,为病灶组织侵袭、浸润提供支撑作用,促进病灶组织向远处侵袭,进而导致疾病恶化,增加疾病临床分期^[16]。而随着疾病临床分期的升高,机体凝血系统紊乱程度不断加重,又会进一步提高FIB水平,增加病灶组织侵袭能力,从而形成恶性循环,促进疾病恶化。D-D是最简单的纤维蛋白降解产物,可反映机体凝血与纤溶变化情况,血清D-D值过高表明机体血小板活化程度较高,凝血酶活性较强,凝血功能较强,会导致机体血液粘稠度升高,促进微血栓形成,从而导致病灶组织通过微血栓向远处浸润、侵袭,促进疾病恶化,增加疾病分期^[17]。为进一步验证FIB、D-D与MM患者临床分期之间的关系,本研究通过双变量Kendall的tau-b(K)直线相关性分析发现,FIB、D-D与MM患者临床分期呈正相关。可见,FIB、D-D与MM患者临床分期密切相关。

张燕等^[18]研究结果显示,MM患者随着临床分期的提高,其PT、APTT、TT值显著下降,PT、APTT、TT与MM患者临床分期有关。本研究通过观察MM患者凝血四项中的PT、APTT、TT值与临床分期的关系,结果显示,不同临床分期的MM患者PT、APTT、TT值无显著差异,提示PT、APTT、TT与MM患者临床分期无关,与上述研究结果不一致。分析原因可能与本研究纳入的患者年龄段及血样本检测时所用的检测方法与上述研究不同有关。

此外,本研究还观察了 β 2-MG、CRP与MM患者临床分期的关系,结果显示, β 2-MG、CRP值与MM患者临床分期呈正相关。分析原因可能为, β 2-MG主要是由淋巴细胞产生,可经肾小球滤过膜排出并由肾小管重吸收。而MM患者多存在肾功能不全症状,可能会导致肾小管对 β 2-MG的重吸收能力下降,造成血液中 β 2-MG异常升高^[19]。且当MM患者临床分期越高时,机体肾功能损伤程度越重,肾小管对 β 2-MG的重吸收能力越弱, β 2-MG值越高。CRP是一种炎症标志物,当其水平异常升高时,表明机体存在炎症反应,而炎症环境可促进MM细胞生长,促进疾病恶化,增加肿瘤分期^[20]。因此, β 2-MG、CRP与MM患者临床分期存在一定关系。但 β 2-MG、CRP与MM患者临床分期的关系已有研究指出,本研究不做深入探讨。

综上所述,凝血四项中FIB、D-D与MM患者临床分期有关,且FIB、D-D值越大,患者临床分期越高。建议临床今后可将FIB、D-D值用于MM患者临床分期评估中,可能对早期快速判定MM患者临床分期,指导治疗方案的制定具有积极意义。

参考文献

- [1] Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, et al. Next generation flow (NGF) for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2017, 31 (10): 2094-2103.
- [2] Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 130 (22): 2401-2409.
- [3] 朱成斌, 蔡春莲. 血常规指标对初诊多发性骨髓瘤临床分期和预后预测价值的研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34 (10): 723-727.
- [4] 张夏, 王伟伟, 郭进京, 等. 多发性骨髓瘤VWF联合D-二聚体FDP及AT-III检测的临床意义 [J]. *安徽医学*, 2018, 39 (4): 456-458.
- [5] 马维兰, 康海虎, 马正军. 老年肝硬化病人凝血四项与抗凝血酶III、D-二聚体的水平变化及意义 [J]. *实用老年医学*, 2017, 31 (9): 879-880.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (11): 866-870.
- [7] Park S, Hwang IH, Kim J, et al. Smenospongidine suppresses the proliferation of multiple myeloma cells by promoting CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein-mediated β -catenin degradation [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40 (5): 592-600.
- [8] Dong R, Ma G, Zhang S, et al. Simvastatin reverses multiple myeloma serum-induced prothrombotic phenotype in endothelial cells via ERK 1/2 signalling pathway [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29 (6): 501-508.
- [9] Chalayer E, Tardy-Poncet B, Montmartin A, et al. Effect of heparin thromboprophylaxis on thrombin generation in multiple myeloma patients [J]. *Br J Haematol*, 2019, 186 (2): 337-339.
- [10] Hwang KT, Chung JK, Roh EY, et al. Prognostic Influence of Preoperative Fibrinogen to Albumin Ratio for Breast Cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2017, 20 (3): 254-263.
- [11] Çalışkan S, Sungur M. Fibrinogen and D-Dimer levels in prostate cancer: Preliminary results [J]. *Prostate Int*, 2017, 5 (3): 110-112.
- [12] 周建刚, 邵荣. 术前癌胚抗原、D-二聚体、纤维蛋白原水平与结直肠癌患者临床病理学特征及分期的相关性研究 [J]. *国际消化病杂志*, 2017, 37 (5): 330-333.
- [13] 虞炜, 李程, 魏忠, 等. 胃癌患者术前血小板计数及纤维蛋白原水平与病理分期的关系 [J]. *安徽医学*, 2019, 40 (03): 63-66.
- [14] Manier S, Liu CJ, Avet-Loiseau H, et al. Prognostic role of circulating exosomal miRNAs in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 129 (17): 2429-2436.
- [15] Bekos C, Grimm C, Brodowicz T, et al. Prognostic role of plasma fibrinogen in patients with uterine leiomyosarcoma—a multicenter study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 14474.
- [16] 王盼兴, 王海江, 刘家煌, 等. 术前纤维蛋白原与前白蛋白比率与胃癌患者长期预后相关性分析 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2021, 2021, 42 (4): 569-573.
- [17] 卜广瑞, 张艳敏, 徐李红. 多发性骨髓瘤患者的凝血指标变化及临床意义 [J]. *血栓与止血学*, 2022, 28 (3): 450-451, 453.
- [18] 张燕, 陈檬, 贾维军. 多发性骨髓瘤患者病理分期与高凝状态 [J]. *血栓与止血学*, 2018, 24 (1): 40-41.
- [19] 吴晓颖, 施菊妹, 陶怡, 等. IGF-1、 β 2-MG和SF在多发性骨髓瘤患者中的诊断价值及其与临床分期的关系 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26 (3): 802-806.
- [20] Král Z, Adam Z, Folber F, et al. Systemic inflammatory response with high CRP values as the dominant symptom of multiple myeloma. [J]. *Vnitř Lek*, 2019, 65 (1): 37-44.

(收稿日期: 2022-09-26)

(校对编辑: 谢婷婷)