

• 短篇论著 •

血管性血友病因子抗原、D-二聚体在多发性骨髓瘤中的意义

林晓燕¹, 周建锋¹, 张鹏²

1. 厦门大学附属中山医院检验科, 福建 厦门 361000; 2. 厦门大学附属中山医院血液科, 福建 厦门 361000

摘要:目的 探讨血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)、D-二聚体对多发性骨髓瘤(MM)诊断治疗及预后的临床意义。方法 收治的68例多发性骨髓瘤患者为MM组,另同期体检健康者199例为对照组。两组vWF:Ag、D-二聚体的检测采用法国思塔高(STAGO)公司的STAR Evolution全自动血凝分析仪,试剂为法国思塔高公司的血凝配套试剂,严格按说明书操作。结果采用SPSS 18统计学软件处理,MM组和对照组间的vWF:Ag、D-二聚体比较采用 F 检验和 t 检验,MM治疗前和缓解后比较采用 t 检验。结果 vWF:Ag、D-二聚体水平在MM组明显高于正常健康组,两组间水平差异具有统计学意义($P<0.05$),另外,MM治疗缓解后组比MM治疗前组的血浆vWF:Ag、D-二聚体水平有明显降低,两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 动态监测血浆vWF:Ag和D-二聚体水平对多发性骨髓瘤的诊疗及预后有重要的临床意义。

关键词:血管性血友病因子; D-二聚体; 多发性骨髓瘤

中图分类号:R551.3 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2015)09-1129-03 DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2015.09.29

Significance of detection of von Willebrand factor and D-dimer in diagnosis, treatment and prognosis of multiple myeloma

LIN Xiao-yan¹, ZHOU Jian-feng, ZHANG Peng

1. The Clinical Laboratory of Xiamen University affiliated Zhongshan Hospital, Xiamen 361000, Fujian, P.R. China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of detection of von Willebrand factor antigen (vWF: Ag) and D-dimer in diagnosis, treatment and prognosis of multiple myeloma(MM). **Methods** 68 patients with multiple myeloma recruited in MM group, while 199 healthy subjects as control group. vWF: Ag and D-dimer were detected and analyzed with reagent from a complete set of coagulation of the STAGO company, using STAR evolution automatic blood coagulation analyzer produced by France STAGO company in strict accordance with the manual operation. The results were analyzed by SPSS 18.0, and the differences of vWF: Ag and D-dimer between MM group and control group were compared using F test and t test. The results of MM group before treatment and after mitigation were compared using t test. **Results** The levels of vWF: Ag and D-dimer in patients with multiple myeloma were higher than normal control group, and the differences between two groups showed statistical significance ($P<0.05$), while the levels of vWF: Ag and D-dimer in patients with multiple myeloma after the treatment were lower than that before treatment, and the differences showed statistical significance($P<0.05$). **Conclusion** Dynamically monitoring the levels of plasma vWF: Ag and D-dimer possesses important significance for diagnosis, treatment and prognosis of multiple myeloma.

Key words: Von Willebrand Factor; D-dimer; Multiple myeloma

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是淋巴浆细胞系统恶性克隆性疾病,发病率约为1/10万,发病年龄以50~60岁多见,男女比例约为3:2;并发症主要包括贫血、感染、骨痛、出血和血栓等。MM患者由于大量异常免疫球蛋白及血液成份产生,加之疾病治疗中各种药物的使用,直接或间接影响了凝血和抗凝、纤溶和抗纤溶系统的正常功能,进而引起出血或血栓形成。出血和血栓形成,尤其是严重出血和深静脉血栓形成严重影响患者的生存质量,甚至威胁患者生命^[1]。本文通过对vWF:Ag、D-二聚体水平的检测来探讨其对MM临床诊疗预后的临床价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 按照2001年WHO多发性骨髓瘤诊

断标准收集2013年2月至2015年5月入住我院诊断为MM患者68例,男48例,女20例,年龄在40~87岁之间;分别为多发性骨髓瘤II期患者13例,III期患者55例,均在我科行骨髓细胞形态学检查。68例MM患者均在我院进行临床治疗,以骨髓细胞学检查结果骨髓瘤细胞比例 $<5.0\%$ 作为判断缓解的主要指标,其中缓解54例,部分缓解10例,3例未获得缓解,1例自动出院。健康对照组199例,男164例,女35例,年龄在40~90岁之间,为同期体检者,排除心、脑、血管、消化和血液系统疾病,同时不存在急性感染性疾病的健康体检者。

1.2 方法 采集被检者空腹静脉血至试管刻度线,置1:9枸橼酸钠(109 mmol/L)抗凝的BD血凝管中,充

分轻柔混匀。1小时内3 000转/min离心15 min,分离血浆,再以同等转速离心10 min,保存于-80℃冰箱内用于vWF:Ag和D-二聚体定量测定。vWF:Ag及D-二聚体均采用免疫比浊分析法,上机检测。仪器为法国思塔高公司的STAR Evolution全自动血凝分析仪,试剂为该公司的配套试剂,严格按说明书操作。

1.3 统计学处理 采用SPSS 18.0统计学软件处理,MM组和对照组间的vWF:Ag、D-二聚体比较采用F检验和t检验,MM治疗前和缓解后比较采用t检验,实验数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2 结果

2.1 对照组与MM组的结果分析 通过将对照组与MM组的vWF:Ag和D-二聚体结果进行F方差齐性检验($F=7.33, P<0.05$),说明对照组与MM组的总体均值不同,故采用总体均值不等的t检验,得两组之间存在显著差异($P<0.05$),见表1。

2.2 治疗前与治疗缓解后结果分析 MM治疗缓解后比治疗前的血浆vWF:Ag、D-二聚体水平有明显降低,两组间差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 MM患者与健康对照组血浆vWF:Ag与D-二聚体水平

组别	vWF:Ag	D-二聚体
MM组	282.82±158.33	2 713.7±3 526.2
健康对照组	119.56±52.97	251.3±102.6
P	<0.05	<0.05

表2 MM患者治疗前与治疗缓解后vWF:Ag和D-二聚体水平

	vWF:Ag	D-二聚体
MM治疗前	282.82±158.33	2 713.7±3 526.2
MM治疗缓解后	92.62±51.33	381.8±158.33
P	<0.05	<0.05

3 讨论

多发性骨髓瘤是淋巴浆细胞系统恶性肿瘤,血液中M蛋白的异常分泌导致正常多克隆免疫球蛋白合成受抑,激活血小板和凝血系统而导致血栓前状态的发生。林玉梅等的研究提示高M蛋白可能为诱发MM发生血栓前状态的主要因素^[2]。血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)是由第12号染色体的短臂所编码的糖蛋白,在巨核细胞与内皮细胞中合成,存在于血浆与血小板中。vWF可同时与胶原纤维和血小板结合,当血管破裂血管内皮损伤时,vWF从内皮细胞释放入血,大量血小板以vWF为中介,粘附在胶原纤维上,形成血栓,得以止血。故vWF是监测

血管内皮细胞损伤与否的可靠依据。

我们发现vWF:Ag水平在MM患者中明显升高,与正常对照组存在显著性差异($P<0.05$),推测其原因可能是由于MM激活内皮细胞,刺激vWF释放。Giordano^[3]和 Athale^[4]等研究均发现,急性淋巴细胞白血病患者体内的vWF:Ag水平与对照组存在显著差异,推测在恶性血液病患者体内存在内皮细胞的活化,血栓的形成。血管内皮是个重要的代谢及内分泌器官,内皮细胞损伤在急性白血病患者凝血系统激活中起重要作用,可在血管损伤处介导血小板的黏附、聚集和血栓的形成^[5]。另外,我们还发现vWF:Ag水平与MM疾病转归(根据Durie和Salmon分期和缓解标准)明显相关,vWF:Ag水平在MM治疗前与MM治疗缓解后存在显著性差异($P<0.05$)。有研究表明急性白血病患者治疗早期vWF:Ag升高明显,vWF的大量释放,提示患者在化疗期间内皮细胞损伤严重,同时激活体内凝血系统,导致患者血栓形成几率增加,患者若经过一个或几个疗程的化学治疗后,随着骨髓的完全缓解,患者的vWF水平逐渐恢复正常,提示早期血管内皮的损伤已随着骨髓的缓解逐渐好转^[6]。此外,血小板-肿瘤细胞间的粘附是导致癌血栓形成并增加肿瘤细胞附着和浸润至内皮下的关键步骤,而vWF在这一过程中起着重要的“桥联”作用^[7]。我们发现,MM组患者体内vWF:Ag水平异常增高,可能与vWF-血小板-癌细胞血栓簇落的形成有关,提示癌细胞在微血管内的滞留,可预测骨髓瘤细胞的浸润和转移。

D-二聚体是交联纤维蛋白的特异性降解产物,在血浆中稳定性好、敏感性高、特异性强,是体内存在高凝和继发纤溶的特异指标。国外有研究发现,结肠癌术前检测D-二聚体的水平被用于预测术后病人的生存期^[8]。还有研究^[9]发现在食道癌患者中治疗前血浆D-二聚体的水平可以作为化疗敏感性的预测指标。我们发现MM患者血浆D-二聚体的含量要明显高于正常人($P<0.05$),这与MM患者体内交联纤维蛋白降解增强,出现凝血活性亢进和继发纤溶状态有关。而且血浆D-二聚体含量增高与MM的临床转归密切相关,MM患者血浆D-二聚体水平在治疗缓解(骨髓瘤细胞比例<5.0%)后有明显下降,甚至降至正常水平。对MM患者血浆D-二聚体含量的动态观察,有助于评估患者疾病的进展情况和治疗效果。

综上所述,临床上动态监测血浆vWF:Ag和D-二聚体水平对MM的临床诊断及判断疗效预后具有重要的临床意义。对MM患者进行各种治疗前,特别是化疗等对造血系统有损害的治疗时,应充分认识和

注意MM的这种高凝状态,有时这种状态会表现为出血症状,早检查、早发现、早治疗MM患者在造血系统受损后出现的凝血纤溶系统功能异常,对MM患者的治疗和预后具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 杨林花.多发性骨髓瘤的凝血异常[J].临床血液学杂志,2012,25(7):414-416.
- [2] 林玉梅,冷宗祥,张凤春,等.淋巴瘤、多发性骨髓瘤患者血栓前状态的观察[J].白求恩医科大学学报,1998,24(3):283-284.
- [3] Giordano P, Mounari A, Delvecchio G, et al. Prospective study of hemostatic alterations in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Am J Hematol, 2010, 85(5):325-330.
- [4] Athale U, Moghrabi A, Nayiager T, et al. von Willebrand Factor and thrombin activation children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: an impact of perigonal blasts[J]. Pediatr Blood Cancer,

2010,54(7):963-969.

- [5] 明艳,谢晶,陈立君.急性早幼粒细胞白血病血浆GMP-140与vWF的表达[J].血栓与止血,2009,15(4):175-176.
- [6] 王晓军,朱卫民,田培军.急性白血病患者血浆vwF含量检测及其临床意义[J].现代肿瘤医学,2012,20(12):2627-2628.
- [7] Ruggeri ZM. Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation[J]. Clin Invest, 2000, 105(6):699-701.
- [8] M Kilic, O Yoldas, M Keskek, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer[J]. Colorectal Disease, 2007, 10: 238 - 241.
- [9] Y Tomimaru, M Yano, K Takachi, et al. Correlation between pretherapeutic D- dimer levels and response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer[J]. Diseases of the Esophagus, 2008, 21:281 - 287.

收稿日期:2015-07-27 编辑:黄艳

(上接第1128页)

3 讨论

氯吡格雷是一种前体药物,需在体内转化为活性成分才能够发挥其抗血小板的作用。它在体内的生物转化是在各种酶的共同作用下完成的,包括 ABCB1、CYP450s 酶等^[3]。ABCB1 基因(多耐药基因1),可编码小肠上皮的转运体-P 蛋白,参与体内氯吡格雷在体内的生物转化,通过影响其吸收影响其疗效。ABCB1 基因位于7号染色体p21-21^[4],且已经发现大约有超过50多个单核苷酸多态性的存在。其中 ABCB1 第26外显子 C3435T (rs1045642)位点,该位点在人群中具有CC、CT和TT三种基因型,目前此位点的单核苷酸多态性被广泛研究,且发现其多态性可能与P蛋白功能的缺损有关。已有文献报道 ABCB1 联合 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 能够更好的预测氯吡格雷抵抗的发生及不良血管事件的风险^[5]。Simon T 等^[6]学者发现在接受 PCI 手术的患者中,携带有 ABCB1 TT 型的患者1年内心血管事件的发生率也明显高于携带 ABCB1 CC 型的患者(15.5% vs. 10.7%; AHR, 1.72; 95% CI, 1.20~2.47)。因此本文对收集110名无血缘关系的健康志愿者,通过对 ABCB1 C3435T 基因多态性进行分析,发现 ABCB1 C3435T 携带 CT 和 TT 基因型患者比携带 CC 基因型的人发生缺血性卒中的危险性增加2.35倍、3.08倍。ABCB1 C3435T 位点携带 T 等基因患者明显多于对照组,提示 T 等位基因作为一个重要的危险因子,在缺血性卒中中可能起到致病作

用,ABCB1 C3435T 可能只是一个遗传标志物。因为缺血性卒中是一个病因很复杂的表型,病因之间可能相互交织。

参考文献

- [1] Fisch AS, Perry CG, Stephens SH, et al. Pharmacogenomics of anti-platelet and anti-coagulation therapy[J]. Curr Cardiol Rep, 2013, 15(7):381.
- [2] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组.缺血性卒中/短暂性脑缺血发作二级预防中抗血小板药物规范化应用专家共识 [J].中华内科杂志,2009,48(3):256-258.
- [3] Rothenbacher D, Hoffmann MM, Breitling LP, et al. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism in patients with stable coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular disease events: results of a long-term follow-up study in routine clinical care[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2013, 27:13:61.
- [4] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis[J]. Lancet, 2010, 16:376(9749):1312-1319.
- [5] Sanford JC, Guo Y, Sadee W, et al. Regulatory polymorphisms in CYP2C19 affecting hepatic expression[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2013, 28(1):23-30.
- [6] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4):363-375.

收稿日期:2015-05-14 编辑:符式刚