

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.21.011
文章编号: 1005-8982 (2018) 21-0058-05

不同类型多发性骨髓瘤患者的凝血异常分析 及其与血清球蛋白的相关性*

张荣娟, 韩凝, 王丽红, 闫丽娜, 张志华

(承德医学院附属医院 血液内科, 河北 承德 067000)

摘要:目的 探讨不同类型初诊多发性骨髓瘤(MM)患者的凝血指标变化及其与血清球蛋白的相关性。**方法** 检测 80 例 MM 患者(其中轻链型 24 例、IgG 型 36 例、IgA 型 20 例)与 38 例健康体检者的凝血指标及血清球蛋白水平,比较各组间凝血指标变化,并分析其与血清球蛋白相关性。**结果** IgA 组和 IgG 组 MM 患者的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)高于轻链组和对照组($P < 0.05$);各组间纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)水平差异无统计学意义($P > 0.05$);轻链组 D-二聚体高于 IgA 和 IgG 组($P < 0.05$)。80 例 MM 患者中, IgA 组和 IgG 组 MM 患者的血清球蛋白水平高于轻链组($P < 0.05$);血清球蛋白水平与 PT、APTT 呈正相关($r = 0.713$ 和 0.613),与 D-二聚体无相关性。**结论** MM 患者存在凝血异常, IgA、IgG 型 MM 更易于影响凝血系统,轻链型 MM 更倾向形成血栓,且 MM 的 PT、APTT 异常与血清球蛋白水平相关。

关键词: 多发性骨髓瘤;凝血功能;抗凝功能;纤溶功能;血清球蛋白

中图分类号: R733.3

文献标识码: A

Coagulation disorder analysis in patients with different types of multiple myeloma and its correlation with serum globulin*

Rong-juan Zhang, Ning Han, Li-hong Wang, Li-na Yan, Zhi-hua Zhang
(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University,
Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To investigate coagulation disorder and its correlation with serum globulin in different types of patients with primary myeloma (MM). **Methods** Totally 80 patients with MM (24 cases of light chain type, 36 cases of IgG type, 20 cases of IgA type) and 38 cases of healthy subjects were involved in this study. The blood coagulation indexes and serum globulin levels were measured. Correlation between the indexes of coagulation and serum globulin was determined. **Results** PT and APTT were upregulated significantly in group IgA and group IgG compared with light chain group and control group ($P < 0.05$). No significant difference in FIB and TT were identified among all groups ($P > 0.05$). Patients in Light chain group experienced increased levels of D-dimer compared with IgA and IgG group ($P < 0.05$). upregulated levels of serum globulin were founded in IgA group and IgG group when compared with light chain group ($P < 0.05$). Serum levels of globulin were positively correlated with PT and APTT ($r = 0.713$ and 0.613 , respectively) while obvious relationship was suggested between serum globulin and D-dimer. **Conclusion** MM patients with IgA type and IgG type MM are more likely to exert the coagulation dysfunction while patients with light chain type prompt to thrombosis; serum globulin is positively associated with PT and APTT levels.

收稿日期: 2017-11-22

* 基金项目: 河北省自然科学基金 (No.: H2013406112)

[通信作者] 张志华, E-mail: zzhangzhihua@163.com

Keywords: multiple myeloma; coagulation function; anticoagulant function; fibrinolysis function; serum globulin

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是由于终末 B 淋巴细胞即浆细胞恶性克隆性增生所导致的一种恶性血液病, 该疾病最重要的特征为骨髓中单克隆性浆细胞异常增殖, 并分泌大量单克隆免疫球蛋白 (M 蛋白), M 蛋白沉积于相关组织或器官, 从而引起相应的损伤, 产生多种临床表现^[1]: 出血和血栓、贫血、骨质破坏或感染等, 其中出凝血异常严重影响患者的健康及生存质量。研究表明, 与正常人比较, MM 患者存在出凝血异常, 但对不同类型的 MM 患者的凝血指标特点的系统研究还未见报道。而球蛋白作为人体重要的血清蛋白之一, 近年来诸多研究表明, 其水平异常与众多肿瘤相关, 但其在 MM 中的相关研究还比较少。本研究检测了我院初诊 MM 患者的各凝血指标及血清球蛋白水平, 并分析凝血指标与血清球蛋白的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 4 月 -2017 年 6 月该院血液内科收治的初诊 MM 患者 80 例, 均根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南》明确诊断为 MM。排除标准: ①血友病、维生素 K 缺乏症、创伤性凝血病等出凝血性疾病; ②感染、自身免疫性疾病、慢性肝病、原发性肾病综合征及除 MM 外的恶性肿瘤等可以引起球蛋白升高的疾病。符合标准共 80 例。其中, 男性 48 例, 女性 32 例; 年龄 40 ~ 78 岁, 平均 (59.0 ± 8.2) 岁; DS (Durie-Salmon) 分期: I 期 6 例, II 期 7 例, III 期 67 例; ISS (international staging system) 分期: I 期 6 例, II 期 18 例, III 期 56 例。根据血清 M 成分将其分为轻链组

24 例、IgG 组 36 例、IgA 组 20 例。各组间年龄构成和分期构成差异无统计学意义 (见表 1)。对照组 38 例。男性 24 例, 女性 14 例; 年龄 38 ~ 77 岁, 中位年龄 (58.2 ± 9.0) 岁, 均为正常患者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 肝素抗凝管和枸橼酸钠 (3.2%) 抗凝管采集患者静脉血, 经湘仪 TDZ5-WS 离心机 3 000 r/min 离心 10 min 后得到的血浆分别用于检测患者的血清球蛋白及凝血相关指标水平。血清球蛋白水平采用强生干化学方法检测获得, 凝血相关指标包括纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、血浆 D-二聚体水平采用希森美康 CA-8000 凝血仪检测获得。以上试剂分别购置于强生公司和西门子公司。

1.2.2 评价标准 球蛋白参考范围 20 ~ 30 g/L, 依据第 8 版《诊断学》定义 >35 g/L 为高球蛋白血症; PT 参考范围 9.00 ~ 13.00 s; APTT 参考范围 20.00 ~ 40.00 s; FIB 参考范围 2.000 ~ 4.000 g/L; TT 参考范围 14.00 ~ 21.00 s; D-二聚体参考范围 0.00 ~ 0.55 μg/ml。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验或方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 和 SNK 检验; 计数资料双向无序 R × C 列联使用 Pearson 检验或 Fisher 确切概率检测, 多组间检验水准为 $P < 0.05$ /检验次数, 即 $P < 0.008$ 为差异有统计学意义, 组间两两比较使用 Bonferroni 修

表 1 各组一般资料比较

组别	男/女/例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	DS 分期 例 (%)			ISS 分期 例 (%)		
			I	II	III	I	II	III
IgA 组	12/8	58.2 ± 8.1	1 (5.0)	2 (10.0)	17 (85.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	16 (80.0)
IgG 组	22/14	60.7 ± 8.6	2 (5.6)	3 (8.3)	31 (86.1)	2 (5.6)	9 (25.0)	25 (69.4)
轻链组	14/10	59.4 ± 9.3	3 (12.5)	2 (8.3)	19 (79.2)	2 (8.3)	7 (29.2)	15 (62.5)
对照组	24/14	58.2 ± 9.0	-	-	-	-	-	-
χ^2/F 值	0.314	1.783		0.818			4.718	
<i>P</i> 值	0.957	0.603		0.936			0.318	

正；单向有序 $R \times C$ 列联采用非参数检验；相关分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间凝血分析

2.1.1 各组 PT 和 APTT 值比较 各组 PT 和 APTT 值经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中 IgA、IgG 组较轻链组、对照组比较 PT 和 APTT 延长 ($P < 0.05$), IgA 组和 IgG 组比较、轻链组和对照组比较 PT 和 APTT 值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

将 $PT > 13$ s (即正常范围上限) 定义为 PT 异常, 我们又从 PT 异常率这一角度对各组进行比较, 发现对照组 PT 异常率为 0, IgA 组凝血 PT 异常率为 40%, IgG 组凝血 PT 异常率为 55%, 轻链型凝血 PT 异常率为 12.5%。

将 $APTT > 40$ s (正常范围上限) 定义为 APTT 异常, 发现对照组 APTT 异常率为 0, IgA 组凝血 APTT 异常率为 35%, IgG 组凝血 APTT 异常率为 25%, 轻链型凝血 APTT 异常率为 0。几组之间 APTT 异常率比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。进一步证实 IgA 型和 IgG 型 MM 更易于导致 APTT 异常。见表 2。

表 2 各组的凝血、抗凝、纤溶系统指标及球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PT/s	APTT/s	FIB/ (g/L)	TT/s	D- 二聚体 / (μ g/ml)	球蛋白 / (g/L)
对照组 ($n=39$)	10.91 \pm 0.12	29.22 \pm 0.52	2.60 \pm 0.45	10.95 \pm 0.36	0.29 \pm 0.11	31.50 \pm 0.45
IgA 组 ($n=20$)	12.62 \pm 1.37 ¹⁾	38.30 \pm 11.74 ¹⁾	2.45 \pm 0.97	17.95 \pm 8.05	0.46 \pm 0.15	54.24 \pm 3.51 ¹⁾
IgG 组 ($n=36$)	13.25 \pm 1.68 ¹⁾	34.22 \pm 9.34 ¹⁾	2.94 \pm 0.92	21.59 \pm 5.54	1.47 \pm 1.23	65.58 \pm 3.94 ¹⁾²⁾
轻链组 ($n=24$)	11.31 \pm 1.57 ²⁾³⁾	29.78 \pm 12.21 ²⁾³⁾	3.35 \pm 1.34	18.90 \pm 2.56	3.56 \pm 2.40 ¹⁾²⁾³⁾	30.87 \pm 2.58 ²⁾³⁾
F 值	21.605	5.417	4.595	4.668	7.441	39.300
P 值	0.000	0.014	0.066	0.320	0.004	0.000

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与 IgA 组比较, $P < 0.05$; 3) 与 IgG 组比较, $P < 0.05$

表 3 各组的血清球蛋白比较 例 (%)

组别	对照组	IgA 组	IgG 组	轻链组
正常组 ($n=61$)	37 (97.4)	2 (10.0)	3 (8.3)	19 (79.2)
升高组 ($n=57$)	1 (2.6)	18 (90.0)	33 (91.7)	5 (20.8)
χ^2 值			80.028	
P 值			0.000	

IgA 组、IgG 组较轻链组和对照组球蛋白增高比例大 ($P < 0.008$), 而 IgA 组和 IgG 组比较、轻链组和对照

2.1.2 各组 FIB 值 各组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.1.3 各组间抗凝系统相关指标 TT 变化 对照组、IgA 组、IgG 组、轻链组 4 组间比较 TT 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.1.4 各组间纤溶系统 D- 二聚体指标变化 4 组间 D- 二聚体含量有差异 ($P < 0.05$)。其中轻链组高于对照组、IgA 组和 IgG 组, IgA 组和 IgG 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 血清球蛋白与各凝血指标相关性

2.2.1 对照组、IgA 组、IgG 组和轻链组血清球蛋白水平比较 各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中 IgA 组、IgG 组较轻链组和对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), IgA 组、IgG 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组和轻链组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

依据第 8 版《诊断学》教材对血清球蛋白增高标准, 分为球蛋白正常 (≤ 35 g/L) 和球蛋白增高 (> 35 g/L), 各组间球蛋白增高例数分别为对照组 1 例 (2.6%)、IgA 组 18 例 (90.0%)、IgG 组 33 例 (91.7%)、轻链组 5 例 (20.8%)。各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 3)。进一步两两比较发现,

组比较球蛋白增高比无差异 ($P > 0.008$)。

2.2.2 血清球蛋白正常组和血清球蛋白异常组凝血指标比较 依据第 8 版《诊断学》教材对球蛋白增高标准, 80 例 MM 患者分为球蛋白正常组 (≤ 35 g/L) 和球蛋白增高组 (> 35 g/L), 并对两组 PT、APTT、D- 二聚体数值进行比较。球蛋白升高组 PT、APTT 高于球蛋白正常组 ($P < 0.05$), 而两组之间 D- 二聚体比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.2.3 血清球蛋白与凝血指标 PT、APTT、D- 二

表 4 球蛋白正常组和球蛋白升高组凝血及纤溶系统指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PT/s	APTT/s	D-二聚体 / ($\mu\text{g/ml}$)
正常组 ($n=28$)	11.36 ± 0.22	28.89 ± 2.01	3.14 ± 1.32
升高组 ($n=52$)	13.11 ± 0.24	36.42 ± 1.49	1.29 ± 0.26
t 值	-4.667	-2.981	1.803
P 值	0.000	0.004	0.191

聚体相关性 血清球蛋白水平越高, 其 PT、APTT 数值越大, 两者呈正相关 ($r=0.713$ 和 0.613 , 均 $P=0.000$)。见图 1、2。而血清球蛋白水平与 D-二聚体水平无相关性 ($r=0.022$, $P=0.182$)。

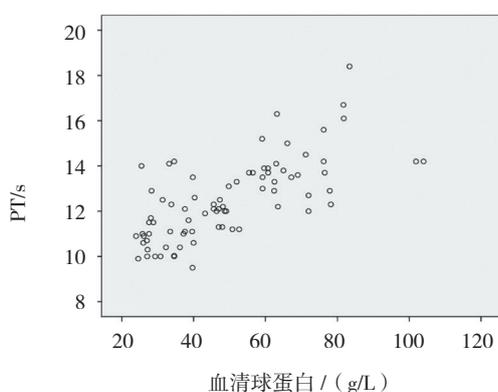


图 1 80 例 MM 患者血清球蛋白与 PT 相关性

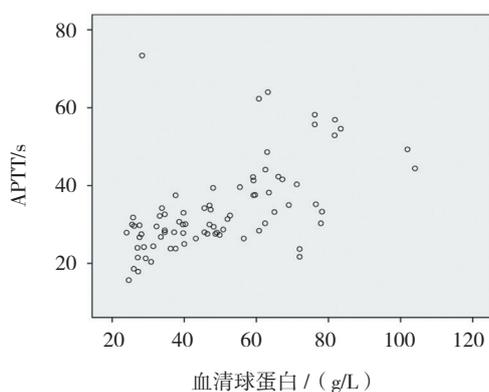


图 2 80 例 MM 患者血清球蛋白与 APPT 相关性

3 讨论

MM 是终末 B 淋巴细胞恶性增殖性肿瘤, 以分泌单克隆免疫球蛋白为主要特点^[2], 临床以出血、贫血及骨痛等为主要表现^[3], 严重影响患者的生存质量, 给患者带来沉重生理、精神及经济负担。而出血和血栓形成作为 MM 严重并发症之一, 对其深入及广泛研

究显得尤为迫切及意义重大。球蛋白作为人体重要的血清蛋白, 由免疫器官产生, 与机体免疫功能及血浆黏度密切相关^[4]。一项对可引起血清球蛋白增高疾病的系统研究表明, 引起球蛋白增高的疾病中, 浆细胞病的血清球蛋白水平最高^[5]。在 MM 中, 升高的球蛋白可以与凝血因子相结合, 导致 PT 延长^[6]。本研究分析不同类型的 MM 患者凝血指标变化及其与血清球蛋白水平的相关性, 从而为以后更好评估 MM 患者病情及实现 MM 个体化治疗提供了依据。

本研究检测 24 例轻链型、36 例 IgG 型、20 例 IgA 型 MM 患者和 38 例健康体检者的凝血相关指标, 发现 IgA 型和 IgG 型 MM 患者 PT、APTT 高于轻链组和对照组, 表明在 MM 患者中, 与轻链型比较, IgA 型和 IgG 型更容易造成凝血系统的异常, 这与 CROWLEY 等^[7]的研究相一致。出现上述结果的可能原因: ① IgG 及 IgA 免疫球蛋白极易与自身结合形成多聚体; ② IgG 及 IgA 免疫球蛋白可以与血浆中的凝血因子或其他血浆蛋白结合, 导致其在低浓度时即可引起高黏滞血症, 从而诱发出血^[8]; ③ M 蛋白可覆盖血小板及凝血因子, 从而干扰正常的凝血过程^[9], 研究表明, IgG 可覆盖患者血小板, 从而影响血小板聚集, 进而导致凝血异常。

MM 的血栓栓塞事件发生率高于正常人^[10], 其血浆血栓调节蛋白、D-二聚体水平均高于对照组, 提示 MM 患者有血栓形成倾向^[11]。研究表明, MM 细胞高表达具有促凝作用的微泡颗粒 (microvesicles, MVS), MVS 中含有高浓度的影响间充质和内皮细胞血管生成因子作用物质, 通过特定的信号转导通路诱导细胞迁移和增殖, 从而增加内皮细胞血栓形成^[12], ADESANYA 等^[13]也得出相同的结论。此外, 对初诊 MM 患者, 其血栓形成还与某些炎症因子比如白介素 6 释放导致的高凝状态有关^[9]。还有研究表明, 轻链病和 MM 的深静脉血栓形成关系密切^[14]。

D-二聚体是纤溶酶作用交联纤维蛋白降解的特征性分子标志物, 只有在血栓形成时在血浆中增高, 具有稳定性好、敏感性高、特异性强的特点^[15]。本研究中通过比较不同组间的 D-二聚体浓度发现, 在 MM 患者中, 轻链组 D-二聚体浓度高于 IgA 和 IgG 组, 说明轻链型 MM 患者更倾向于形成血栓, 但具体可能机制未见报道。

血清球蛋白由人体单核-吞噬细胞系统合成, 以 γ 球蛋白为主 (占血清蛋白 9% ~ 18%), γ 球蛋白

由浆细胞合成, MM 的特征为骨髓内浆细胞恶性增生并分泌大量 M 蛋白, 从而造成相关组织及器官损害。XING 等^[6]对接受溶栓发生出血的患者研究发现, 球蛋白水平的增高是接受溶栓患者发生出血的危险因素, 这可能与炎症细胞因子(白介素 1、白介素 6 和肿瘤坏死因子 α) 释放有关。该炎症因子可以作用于肝脏, 进而导致肝脏合成正相反应物增加, 而这些正相反应物大多数是球蛋白, 还有部分为纤维蛋白原等凝血相关因子。升高的球蛋白可以使患者的血浆黏度升高, 此外, 这些正向反应物可通过影响凝血相关因子而直接作用于凝血系统, 从而导致凝血改变。本研究中, 笔者依据第八版《诊断学》教材对血清球蛋白增高标准, 分为球蛋白正常 (≤ 35 g/L) 和球蛋白增高 (>35 g/L), 并对不同类型 MM 患者的血清球蛋白含量及构成比进行比较, 发现, IgA 组、IgG 组血清球蛋白水平高于轻链组和对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 同时发现 IgA 组、IgG 组血清球蛋白增高所占比例高于轻链组和对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与不同类型 MM 患者 PT、APTT 比较结果相吻合。为了更进一步了解血清球蛋白对 MM 凝血的影响, 笔者进一步研究血清球蛋白与各组间比较有差异的 PT、APTT、D-二聚体的相关性, 结果显示, 血清球蛋白水平与 PT、APTT 呈正相关, 而与 D-二聚体无相关性。

综上所述, 在不同类型的 MM 中, IgA 型和 IgG 型 MM 更倾向于影响凝血系统, 这与 IgA 型和 IgG 型 MM 的高血清球蛋白水平有一定相关性, 与 IgA 型和 IgG 型比较, 轻链型 MM 更容易形成血栓。从而为临床更好的评估 MM 病情、进而采取正确的临床策略, 减少临床不良事件提供依据。但引起上述变化的具体机制还需要进一步研究和探讨。

参 考 文 献:

- [1] 张媛媛, 张志华, 赵瑞娟, 等. 丙戊酸钠对多发性骨髓瘤细胞株 RPMI8226 和 U266 细胞自噬的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(6): 478-483.
- [2] MAHINDTA A, LAUBACH J, RAJE N, et al. Latest advances and current challenges in the treatment of multiple myeloma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(3): 135-143.
- [3] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1082-1086.
- [4] 陈文斌, 潘祥林, 康熙雄, 等. 诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 392-394.
- [5] 苏延军, 胡小军, 李改英, 等. 球蛋白血症 268 例鉴别诊断 [J]. 中国现代医药杂志, 2017, 19(5): 58-60.
- [6] SOHN RICHARD H, DEMING CLAYTON B, JOHNS DAVID C, et al. Regulation of endothelial thrombomodulin expression by inflammatory cytokines is mediated by activation of nuclear factor-kappa B[J]. Blood, 2005, 105(10): 3910-3917.
- [7] CROWLEY M P, QUINN S, COLEMAN E, et al. Differing coagulation profiles of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma[J]. Thromb Thrombolysis, 2015, 39(2): 245-249.
- [8] SUSUMN S. IgA pyroglobulin, Hyperviscosity syndrome and coagulation abnormality in a patient with multiple myeloma[J]. Blood, 1972, 39(2): 224-237.
- [9] 石威, 胡豫. 重视多发性骨髓瘤出血问题 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(2): 104-107.
- [10] LEIBA M, MALKIEL S, BUDNIK I, et al. Thrombin generation as a predictor of thromboembolic events in multiple myeloma patients[J]. Blood Cells Mol Dis, 2017(65): 1-7.
- [11] 刘增艳, 张国强, 于文征, 等. 多发性骨髓瘤患者高凝状态的实验研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(1): 142-145.
- [12] ZARFATI M, KATZ T, AVIVI I, et al. PO-45-The role of microvesicles in multiple myeloma progression[J]. Thromb Res, 2016, 16(140)1: S193.
- [13] ADESANYA M A, MARAVEYAS A, MADDEN L A, et al. PO-27-Thrombin generation in pancreatic cancer and multiple myeloma with use of calibrated automated thrombography[J]. Thromb Res, 2016, 140(1): S186.
- [14] ZANGARI M, BARLOGIE B, THERTULIEN R, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival[J]. Clin Lymphoma, 2003, 4(1): 32-35.
- [15] SIGURDUR Y, KRISTINSSON, RUTH M, et al. Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma[J]. Haematologica, 2012, 97(10): 1603-1607.
- [16] XING Y Q, GUO Z N, YAN S, et al. Increased globulin and its association with hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis therapy[J]. Neuroscience Bulletin, 2014, 30(3): 469-476.

(王荣兵 编辑)