

急性白血病患者化疗后凝血功能障碍的治疗进展

李欲航, 胡亮钉*

(解放军总医院第五医学中心 造血干细胞移植科, 北京 100071)

【摘要】 急性白血病是发生于造血干细胞的恶性克隆性疾病, 治疗前后常伴有出血功能障碍, 出血和血栓形成是白血病早期死亡的主要原因。诱导治疗阶段凝血功能障碍的原因包括原发病、骨髓抑制、药物及弥漫性血管内凝血(DIC)等因素, 其发病机制复杂, 临床表现和治疗侧重点不同。本文对急性白血病治疗后凝血功能障碍的临床表现、发病机制、治疗策略和进展进行总结。

【关键词】 白血病; 门冬酰胺酶; 凝血功能障碍; 弥漫性血管内凝血; 纤维蛋白原

【中图分类号】 R733.71

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)01-0014-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.01.004

The advances in the treatment for coagulation dysfunction after chemotherapy in patients with acute leukemia

LI Yu-hang, HU Liang-ding*

(Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100071, China)

急性白血病是源于造血干细胞分化障碍、增殖失控的恶性克隆性疾病, 异常增殖的白血病细胞浸润骨髓和组织, 抑制正常造血功能。临床表现为贫血、出血和感染等。根据细胞种类分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)。首选蒽环类为基础的化疗方案作为AML的诱导治疗, 其中针对急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)采用全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)和(或)砷剂联合化疗, 对于ALL推荐采用培门冬酶联合化疗的诱导方案。

急性白血病患者常伴有出血功能障碍, 出血和血栓形成仍是白血病早期死亡的主要原因。其病理生理学变化复杂特殊, 不仅疾病本身, 而且治疗、感染和其他因素也是重要原因。APL具有严重的出血倾向, 可迅速进展为弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。白血病细胞恶性增殖或化疗后骨髓抑制、门冬酰胺酶等影响凝

血功能药物的应用、感染释放的细菌毒素等因素均可导致急性白血病患者化疗后出血功能紊乱, 造成致命的出血或血栓事件。本文对急性白血病治疗后凝血功能障碍的临床表现、发病机制、治疗策略和进展进行总结。

1 临床表现及发病机制

1.1 疾病相关

急性白血病最常见的出血部位是中枢神经系统、胃肠道和肺部, 常见血小板(blood platelet, PLT)减少、D-二聚体升高及纤维蛋白降解产物增多等凝血指标异常。接受化疗后的患者, 化疗药物的骨髓抑制作用可导致严重PLT减少, 同时引起促凝血指标的下降, 例如凝血酶原片段1+2、抗凝血酶原复合物、D-二聚体及纤维蛋白肽A等。此外, 急性白血病的凝血功能障碍类似于DIC, 由于PLT和凝血因子被消耗, 导致血栓形成及组织灌注不足, 继发纤溶亢进, 最终导致出血。

作者简介: 李欲航, 女, 副主任医师; 研究方向: 血液病及造血干细胞移植; E-mail: liyuhd@hotmail.com

*通信作者: 胡亮钉, 男, 主任医师; 研究方向: 血液病及造血干细胞移植; E-mail: huliangding@sohu.com

在 ATRA 诱导治疗时代,APL 出血风险与外周血白细胞计数高、外周白血病细胞计数高、PLT 计数低($< 30 \times 10^9/L$)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)低($< 10 \text{ g/L}$)、血清肌酐升高和体能状况低下(ECOG 评分 3 ~ 4 分)有关^[1-3]。在一项纳入 5 项大型临床试验的研究^[4]中,995 例患者接受 ATRA 诱导治疗,其中 37 例(3.7%)30 d 内出现早期出血性死亡。多因素分析发现,高白细胞血症($WBC \geq 20 \times 10^9/L$)是诱导治疗后早期死亡的独立不良预后因素。

1.2 药物相关

药物相关的凝血功能障碍主要见于门冬酰胺酶的应用。其在儿童及成人 ALL 中的应用明显提高了患者的长期生存率。门冬酰胺酶促进天冬酰胺分解为天冬氨酸和氨,阻碍蛋白质的合成,使对天冬酰胺依赖的肿瘤细胞增殖受抑,对蛋白质合成丰富的肝脏、胰腺等器官功能也产生较大影响,47.9% 的患者可伴有 Fg 降低^[5],具有出血倾向。同时门冬酰胺酶具有水解谷氨酰胺的作用,使血管内皮细胞稳定性降低,启动凝血途径,导致凝血因子消耗和纤溶系统亢进,引起血栓形成。

1.3 感染相关

急性白血病患者化疗后粒细胞缺乏极易并发感染,感染是诱发凝血功能紊乱的重要因素之一。大多数患者化疗后会出现感染症状,临床表现为发热、咳嗽咳痰、腹泻、尿急尿痛等急性炎症反应,通过炎症指标检测、微生物培养(细菌、真菌、病毒等)、影像学检查等手段可确诊。外源性致热源促进炎症介质的释放,损伤血管内皮细胞,诱导组织因子产生,激活内外源性凝血系统,造成凝血因子过度消耗,纤溶亢进。与非感染者相比,化疗后感染患者可表现为 PT、APTT 进一步延长、D-二聚体进一步升高,导致出血和易栓倾向。

2 治疗策略及进展

2.1 原发病治疗

治疗凝血功能障碍首先需要针对原发病治疗。根据基础疾病采取治疗肿瘤、控制感染等措施,是最

关键和根本的治疗。对于高出血风险的 APL,一经诊断应立即开始 ATRA 治疗。ATRA 诱导 APL 细胞分化,可使患者的 PT、APTT、Fg、D-二聚体等实验室指标逐渐恢复。对于感染患者,应早期合理使用抗生素。目前专家共识推荐,对于接受门冬酰胺酶治疗的患者,当出现常见不良反应事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4 级神经系统栓塞或出血应永久停用门冬酰胺酶;所有 3 级事件或 4 级非神经系统事件,应停用门冬酰胺酶至临床症状消失或抗凝、止血治疗稳定,小剂量和(或)间隔较长时间后恢复使用;对于无症状的实验室指标异常不需停用^[6]。

2.2 血小板

对于 PLT 减少的患者应输注单采血小板维持 $PLT \geq (30 \sim 50) \times 10^9/L$,可降低出血风险^[7-8]。

2.3 纤维蛋白原

APL 支持治疗如下:输注冷沉淀、Fg 浓缩制剂、凝血酶原复合物和冰冻血浆维持 $Fg > 1.5 \text{ g/L}$ 及 PT 和 APTT 接近正常^[7]。欧洲指南^[8]推荐国际标准化比值(international normalized ratio, INR)低于 1.5。接受门冬酰胺酶治疗的 ALL 患者若出现低纤维蛋白原血症,建议应用 Fg 浓缩制剂替代治疗。2015 年国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)发布了癌症相关的 DIC 管理指南^[9],指南推荐实验室检查 PT/APTT 延长大于正常值的 1.5 倍或 Fg 低于 1.5 g/L 且伴有活动性出血的 DIC 患者,推荐输注新鲜冰冻血浆 15 mL/kg 。若仍持续存在严重低纤维蛋白原血症($< 1.5 \text{ g/L}$),补充 Fg 或冷沉淀可能有用。

2.4 凝血因子

APL 如有器官大出血,可应用重组人凝血因子 VIIa,但目前尚无足够证据推荐。

2.5 抗凝或抗纤溶药物

对于有高凝及血栓形成的患者可应用抗凝药物进行治疗,明确诊断肿瘤相关血栓形成后,推荐低分子肝素抗凝 3 ~ 6 个月;若 $PLT (20 \sim 50) \times 10^9/L$,低分子肝素剂量减半,同时输注 PLT;若 PLT 低于 $20 \times 10^9/L$,抗凝需谨慎^[10]。肝素的应用在一定程度上抑制了 DIC 发展中的凝血活化过程。但肝素、氨甲环酸或其他抗凝或抗纤溶治疗对于 APL 的益处尚存争议,不应

常规使用。

2.6 监测

至少每日或更频繁地监测PLT计数、凝血指标、PT/APTT、凝血时间、Fg、Fg降解产物,直至凝血功能正常。纠正凝血功能前各项侵入性检查需谨慎。研究发现,PLT聚集和活化功能的检测有助于预测急性白血病患者出血风险^[11]。

3 总结

急性白血病患者并发凝血功能障碍非常常见,出血并发症是导致早期死亡的主要原因,治疗后需严密监测患者的出血症状、PLT计数及凝血指标,及时发现并处理凝血功能异常。目前尚缺乏化疗后凝血功能障碍相关的大样本前瞻性临床研究,有待寻求更佳的预测出血风险的手段,优化目前的治疗策略。

【参考文献】

- [1] Yanada M, Matsushita T, Asou N, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome[J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78(3): 213-219.
- [2] Chang H, Kuo M C, Shih L Y, et al. Clinical bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia[J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88(4): 321-328.
- [3] de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin[J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3395-3402.
- [4] Mantha S, Goldman D A, Devlin S M, et al. Determinants of fatal bleeding during induction therapy for acute promyelocytic leukemia in the ATRA era [J]. *Blood*, 2017, 129 (13): 1763-1767.
- [5] Aldoss I, Douer D, Behrendt C E, et al. Toxicity profile of repeated doses of PEG-asparaginase incorporated into a pediatric-type regimen for adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96(4): 375-380.
- [6] Stock W, Douer D, DeAngelo D J, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(12): 2237-2253.
- [7] Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Doctor Association, Chinese Medical Association, et al. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia (2018) [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2018, 39(3): 179-183.
- [8] Sanz M A, Fenaux P, Tallman M S, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia Net [J]. *Blood*, 2019, 133(15): 1630-1643.
- [9] 阮晓岚, 李胜, 孟详喻, 等. 弥散性血管内凝血诊疗现状: ISTH/SSC 最新共识解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(9): 993-999.
- [10] Lad D, Jain A, Varma S. Complications and management of coagulation disorders in leukemia patients [J]. *Blood Lymphat Cancer*, 2017, 7: 61-72.
- [11] Just Vinholt P, Hojrup Knudsen G, Sperling S, et al. Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia and thrombocytopenia [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (8): 891-901.

收稿日期:2019-11-15 本文编辑:任洁