

· 论 著 ·

急性早幼粒细胞白血病早期死亡相关因素分析*

罗 园, 吴 凡, 王芝涛, 祝金莉, 翟志敏[△]

(安徽医科大学第二附属医院血液科/安徽医科大学血液病研究中心, 安徽 合肥 230601)

[摘要] 目的 探讨与初诊急性早幼粒细胞白血病(APL)患者早期死亡相关的危险因素。方法 回顾性分析 2008 年 10 月至 2022 年 6 月安徽医科大学第二附属医院血液科诊治的 84 例初诊 APL 患者的基本情况、实验室常规检查、骨髓检查等临床病历资料,定量数据通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)获取的截断值进行分层,采用 logistic 逐步回归分析法探讨影响初诊 APL 患者早期死亡临床高危因素。结果 早期死亡组预后分层均低于非早期死亡组,差异均有统计学意义($\chi^2=5.23, P=0.022$)。早期死亡组凝血酶原时间长于非早期死亡组,差异有统计学意义($Z=-2.22, P=0.026$)。早期死亡组患者早幼粒细胞百分比高于非早期死亡组,差异有统计学意义($Z=-3.00, P=0.003$)。根据 ROC 曲线以 86.5% 为临界值进行分层,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2=10.61, P=0.001$)。结论 发病年龄大于或等于 64.5 岁、外周血涂片早幼粒细胞百分数大于或等于 86.5% 是初诊 APL 早期死亡的独立危险因素。

[关键词] 早幼粒细胞; 急性白血病; 初诊; 早期死亡; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.003

中图法分类号:R551.3

文章编号:1009-5519(2023)07-1089-05

文献标识码:A

Analysis of relevant factors of early death in acute promyelocytic leukemia*

LUO Yuan, WU Fan, WANG Zhitao, ZHU Jinli, ZHAI Zhimin[△](Department of Hematopathology, the Second Hospital of Anhui Medical University/
Hematologic Diseases Research Center, Hefei, Anhui 230601, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors associated with early death in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia(APL). **Methods** The basic information, routine laboratory examination, bone marrow examination and other clinical medical records of 84 newly diagnosed APL patients in the Department of Hematology of the Second Hospital of Anhui Medical University from October 2008 to June 2022 were retrospectively analyzed. The quantitative data were stratified by the truncated value obtained by the receiver operating characteristic(ROC) curve. Logistic stepwise regression analysis was used to explore the high risk clinical factors affecting the early death of newly diagnosed APL patients. **Results** The prognosis stratification of the early death group was lower than that of the non-early death group, and the difference was statistically significant($\chi^2=5.23, P=0.022$). The prothrombin time in the early death group was longer than that in the non-early death group, and the difference was statistically significant($Z=-2.22, P=0.026$). The percentage of promyelocytes in the early death groups was higher than that in the non early group, with a statistically significant difference ($Z=-3.00, P=0.003$) According to the ROC curve, 86.5% was taken as the critical value, and the difference between the two groups was statistically significant($\chi^2=10.61, P=0.001$). **Conclusion** The age of onset ≥ 64.5 years old and the percentage of promyelocytic granulocyte in peripheral blood smear $\geq 86.5\%$ are independent risk factors for early death of newly diagnosed APL.

[Key words] Promyelocytic granulocyte; Acute leukemia; Newly diagnosed; Early death; Risk factors

急性早幼粒细胞白血病(APL)是急性髓细胞白血病(AML)的一种特殊亚型,大多数患者具有特异性的染色体易位 t(15, 17)(q22, q21),形成的 PML-RARa 融合基因是 APL 发病的驱动基因^[1]。APL 临

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81670179);安徽省科技重大专项项目(201903a07020030)。

作者简介:罗园(1996—),研究生在读,主要从事血液方面的研究工作。 [△] 通信作者, E-mail: zzm889@163.com。

床起病凶险,常以严重出血的弥散性血管内凝血(DIC)为首发表现。自全反式维甲酸(ATRA)和砷剂的应用以来,APL 初治患者的完全缓解率已达 90%~95%^[2-4],但早期死亡发生率仍高达 5%~29%^[5-8]。目前,早期死亡已成为 APL 患者治疗失败的最主要原因,如何减少早期死亡的发生是提高治愈率的关键,也是临床医生一直关注的难题。本研究旨在通过回顾性研究分析初诊 APL 患者的病历资料,以期尽早发现导致早期死亡的危险因素,为更早予以适当干预提供依据,最大限度地改善 APL 患者的预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 10 月至 2022 年 6 月本院血液科确诊的 84 例初诊 APL 患者作为研究对象,按是否在入院后 30 d 内发生死亡分为早期死亡组(9 例)和非早期死亡组(75 例),比较 2 组患者临床特点的差异,并分析 APL 早期死亡的危险因素。纳入标准:年龄大于或等于 16 岁,诊断标准均符合《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 年版)》^[9],且入院前均未接受任何化疗。收集初诊 APL 患者的发病年龄、性别、合并基础疾病、预后分层、血常规、肝肾功能、凝血功能、初诊是否合并 DIC 等资料。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,并获本院医学研究伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者确诊为 APL 后,应用 ATRA 25 mg/(m²·d)联合三氧化二砷 0.16 mg/(kg·d)双诱导治疗,并加强生命支持治疗。

1.2.2 定义与诊断标准

1.2.2.1 定义 早期死亡定义为入院后 30 d 内死亡^[10-12]。分化综合征(DS)诊断标准,根据 Frankel 对 DS 的定义:不明原因发热、呼吸困难、胸腔或心包积液、肺部浸润、急性肾功能衰竭、体重增加超过 5 kg、低血压,符合任意一项且排除能用临床并发症来解释的肺部感染、肺出血、出血性心力衰竭等则可诊断。

符合以上 2~3 项为轻度 DS,符合 4 项或以上为重度 DS^[13-14]。

1.2.2.2 诊断标准 采用中国 DIC 诊断积分系统进行评分诊断^[15]。预后分层:根据《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 年版)》^[9],按照初次治疗前外周血白细胞计数可分为 2 组。低危组:白细胞计数小于 10×10⁹ L⁻¹;高危组:白细胞计数大于或等于 10×10⁹ L⁻¹。

1.3 统计学处理 应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的定量资料采用中位数(四分位数),即 *M*(*Q*₁,*Q*₃)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;定性资料以频数(%)表示,采用 χ^2 检验和 Fisher 精确概率法;多因素分析采用 logistic 逐步回归分析法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初诊 APL 早期死亡患者的基本情况 早期死亡 9 例患者中,男女比例为 4:5;年龄 31~84 岁,中位年龄 67 岁;入院到确诊中位时间为 1 d(0~3 d),入院到早期死亡中位时间为 6 d(1~16 d)。其中 4 例患者在诱导治疗前死亡,死亡原因均为颅内出血,早期死亡的中位时间为 1 d;5 例患者在诱导治疗期间死亡,死亡原因分别为肺部感染(3 例)、DS(1 例)、颅内出血(1 例),早期死亡中位时间为 9 d。

2.2 2 组患者初诊 APL 一般情况比较 早期死亡组发病年龄[67(44,78)岁]明显高于非早期死亡组患者[42(29,51)]岁,差异有统计学意义(*Z* = -2.86, *P* = 0.004)。根据受试者工作特征曲线(ROC)曲线以 64.5 岁为临界值进行分层,2 组比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。早期死亡组患者预后分层均低于非早期死亡组,差异均有统计学意义(χ^2 = 5.23, *P* = 0.022)。而 2 组患者性别、白细胞计数、血红蛋白计数、血小板计数、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、乳酸脱氢酶比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 2 组患者初诊 APL 一般情况比较

项目	非早期死亡组(<i>n</i> = 75)	早期死亡组(<i>n</i> = 9)	χ^2/Z	<i>P</i>
性别[男/女, <i>n/n</i>]	35/40	4/5	0.00	1.000
年龄[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),岁]	42(29,51)	67(44,78)	-2.86	0.004
预后分层[<i>n</i> (%)]				
低危	57(76.0)	3(33.3)	5.23	0.022
高危	18(24.0)	6(66.7)		
白细胞计数[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),×10 ⁹ L ⁻¹]	2.35(1.12,9.66)	16.24(1.56,32.06)	-1.66	0.096
血红蛋白[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),g/L]	76(58,93)	56(46,91)	-1.44	0.150
血小板计数[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),×10 ⁹ L ⁻¹]	20(11,41)	11(5,34)	-1.69	0.092

续表 1 2 组患者初诊 APL 一般情况比较

项目	非早期死亡组($n=75$)	早期死亡组($n=9$)	χ^2/Z	P
谷丙转氨酶[M(Q1,Q3),U/L]	21(13,35)	24(13,50)	-0.52	0.605
谷草转氨酶[M(Q1,Q3),U/L]	18(15,31)	23(16,55)	-1.14	0.256
肌酐[M(Q1,Q3), $\mu\text{mol/L}$]	68(54,86)	81(64,122)	-1.84	0.066
乳酸脱氢酶[M(Q1,Q3),U/L]	267(180,443)	369(261,1 080)	-1.77	0.077

2.3 2 组患者初诊 APL 凝血功能比较 早期死亡组入院时诊断 DIC 8 例,非早期死亡组 34 例,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.48, P=0.034$)。早期死亡组凝血酶原时间长于非早期死亡组,差异有统计学意义($Z=-2.22, P=0.026$)。根据 ROC 曲线以 16.6 s 为临界值进行分层,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2=8.06, P=0.005$)。2 组患者活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原值、D-二聚体值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 2 组患者初诊 APL 骨髓检查及细胞遗传学比较 早期死亡组患者早幼粒细胞百分比高于非早期死亡组,差异有统计学意义($Z=-3.00, P=0.003$)。根据 ROC 曲线以 86.5% 为临界值进行分层,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2=10.61, P=0.001$)。而 2 组患者骨髓早幼粒细胞百分比比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

84 例初诊患者中 82 例完成了染色体核型分析检查,其中 6 例(7.3%)因分裂较少而无法进行分析,

11 例(13.4%)为正常染色体核型,以上 17 例患者中有 16 例 PML-RARa 融合基因为阳性,另一例患者骨髓细胞形态学提示早幼粒细胞约占有核细胞的 85.5%。 $t(15,17)$ 标准核型异常共 52 例(63.4%),其余 13 例(15.9%)为附加染色体异常,其中以 +8 异常最为常见,占 23.1%(3/13)。附加染色体异常患者中有 1 例发生早期死亡。早期死亡组(14.3%)与非早期死亡组(17.4%)附加染色体异常的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.5 初诊 APL 早期死亡危险因素 logistic 回归分析 发病年龄大于或等于 64.5 岁($P=0$)、预后分层($\chi^2=5.23, P=0.022$)、初诊时合并 DIC($\chi^2=4.48, P=0.034$)、凝血酶原时间大于或等于 16.6 s($\chi^2=8.06, P=0.005$)、外周血涂片早幼粒细胞百分数大于或等于 86.5%($\chi^2=10.61, P=0.001$)是初诊 APL 发生早期死亡的危险因素。发病年龄大于或等于 64.5 岁、外周血涂片早幼粒细胞百分数大于或等于 86.5%是 APL 早期死亡的独立危险因素。见表 4。

表 2 2 组患者初诊 APL 凝血功能比较

项目	非早期死亡组($n=75$)	早期死亡组($n=9$)	χ^2/Z	P
初诊时是否合并 DIC[$n(\%)$]				
未合并 DIC	41(54.7)	1(11.1)	4.48	0.034
合并 DIC	34(45.3)	8(88.9)		
凝血酶原时间[M(Q1,Q3),s]	13.5(12.2,14.9)	16.7(13.6,17.8)	-2.22	0.026
活化部分凝血活酶时间[M(Q1,Q3),s]	26.4(23.9,29.5)	28.0(25.0,36.0)	-1.25	0.211
纤维蛋白原[M(Q1,Q3),g/L]	1.04(0.70,2.27)	1.09(0.77,1.31)	-0.37	0.714
血浆 D-二聚体[M(Q1,Q3), $\mu\text{g/mL}$]	7.62(5.16,14.75)	7.97(7.60,11.58)	-1.15	0.250

表 3 2 组患者初诊 APL 骨髓检查及细胞遗传学比较

项目	非早期死亡组($n=69$)	早期死亡组($n=7$)	χ^2/Z	P
早幼粒细胞百分比[M(Q1,Q3),%]				
外周血细胞涂片	60(15,85)	89(79,94)	-3.00	0.003
骨髓细胞涂片	86(79,92)	91(84,92)	-1.35	0.177
是否存在附加染色体异常核型				
否[$n(\%)$]	57(82.6)	6(85.7)	0.00	1.000
是[$n(\%)$]	12(17.4)	1(14.3)		

表 4 初诊 APL 早期死亡危险因素 logistic 回归分析

变量	分组	B	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	<64.5 岁*						
	≥64.5 岁	4.43	1.50	8.74	0.003	83.90	4.45~1 582.02
外周血涂片早幼粒细胞百分数	<86.5%*						
	≥86.5%	3.18	1.28	6.16	0.013	24.00	1.95~294.91

注：* 为对照组。

3 讨 论

在维甲酸前时代, APL 的治疗效果较差, 病情凶险、进展迅速、预后不佳。然而, 随着 ATRA 联合三氧化二砷双诱导时代的到来, APL 已成为基本不用进行造血干细胞移植即可治愈的白血病, 但初诊 APL 患者早期死亡的发生率仍然较高, 如何有效降低 APL 的早期病死率一直备受关注, 目前国内已有多个研究中心对 APL 发生早期死亡的危险因素进行研究^[16]。

本研究结果显示, 发病年龄越大, 初诊 APL 发生早期死亡的风险就越高, 与多项研究报道一致^[17-20]。分析其原因可能为年龄较大者体能状态较差、常合并基础疾病等原因, 易发生感染及血管事件, 且机体耐受治疗能力下降^[21-23]。一项对 123 例初诊 APL 的回顾性分析研究也表明, 初诊时高外周血原早幼粒细胞比例是其发生早期死亡的独立危险因素^[17]。同时, 本研究提示, 外周血涂片早幼粒细胞百分数大于或等于 86.5% 时 APL 发生早期死亡风险增高。纤维蛋白溶解, 其原因可能是外周血早幼粒细胞比例较高时, 会破坏血管壁完整性, 还会抑制巨核系增生, 从而影响血小板的数量和功能, 且在治疗过程中高负荷的早幼粒细胞被破坏后会释放出大量的促凝物质, 更易激发 DIC 及纤维蛋白溶解亢进^[24]。

本研究单因素分析显示, 预后分层为高危、初诊时合并 DIC、凝血酶原时间大于或等于 16.6 s 是初诊 APL 患者发生早期死亡的危险因素, 但在进行多因素 logistic 回归分析时失去意义。考虑可能的原因: 一是初诊 APL 常在疾病早期就有明显严重的出血倾向, 起病及治疗过程中容易发生出血和栓塞, 故治疗初期本中心积极予以输血支持治疗, 改善患者止血功能; 二是本研究样本量有限, 需要更大样本量的研究来提高准确性。

综上所述, 本研究提示, 初诊 APL 的早期死亡独立危险因素为发病年龄大于或等于 64.5 岁、外周血涂片早幼粒细胞百分数大于或等于 86.5%。在临床收治患者时, 需加强对危险因素的重视, 考虑为 APL 时, 应尽早、尽快完善外周血涂片; 治疗过程中也应实时根据诊断积分系统进行评分, 以期及时发现并纠正

患者凝血功能障碍, 预防危及生命的重要脏器出血, 尽可能地降低早期病死率。本研究患者样本量较少, 且属于回顾性研究, 部分患者的临床资料不完整, 故结果存在一定的局限性, 后期可继续扩大样本量或进行多中心合作以尽量减少误差。

参考文献

- [1] WANG Z Y, CHEN Z. Acute promyelocytic leukemia: From highly fatal to highly curable [J]. Blood, 2008, 111(5): 2505-2515.
- [2] SHIGENO K, NAITO K, SAHARA N, et al. Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: Updated outcomes of the phase II study and postremission therapies [J]. Int J Hematol, 2005, 82(3): 224-229.
- [3] TALLMAN M S, NABHAN C, FEUSNER J H, et al. Acute promyelocytic leukemia: Evolving therapeutic strategies [J]. Blood, 2002, 99(3): 759-767.
- [4] SANZ M A, TALLMAN M S, LO-COCO F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2005, 105(8): 3019-3025.
- [5] LOU Y, MA Y, SUO S, et al. Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based frontline therapy [J]. Leuk Res, 2015, 39(9): 938-944.
- [6] LEHMANN S, RAVN A, CARLSSON L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: A population-based report from the swedish adult acute leukemia registry [J]. Leukemia, 2011, 25(7): 1128-1134.
- [7] SUN J, ZHU J, ZHOU D, et al. Factors affecting early death and survival of patients with acute promyelocytic leukemia treated with atra-

- based therapy regimens [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(1): 63-70.
- [8] PARK J H, QIAO B, PANAGEAS K S, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid [J]. *Blood*, 2011, 118(5): 1248-1254.
- [9] 马军. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南 (2018 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(3): 179-183.
- [10] STAHL M, TALLMAN M S. Acute promyelocytic leukemia (APL): Remaining challenges towards a cure for all [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(13): 3107-3115.
- [11] TALLMAN M S, LO-COCO F, KWAAN H C, et al. Early death in patients with acute promyelocytic leukemia. Proceedings from a live roundtable at the 2010 American society of hematology annual meeting, december 4-7, 2010, orlando, florida [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2011, 9(Suppl 2): 1-16.
- [12] DELASERNA 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.
- [13] MONTESINOS P, BERGUA J M, VELLENGA E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: Characteristics, outcome, and prognostic factors [J]. *Blood*, 2009, 113(4): 775-783.
- [14] 鲍协炳, 胡晓慧, 田长玉, 等. 急性早幼粒细胞白血病诱导分化综合征个体化预测模型列线图初探 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(11): 961-965.
- [15] 梅恒, 胡豫. 《中国弥散性血管内凝血诊断积分系统》解读 [J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(7): 495-498.
- [16] 孙佳耐. 急性早幼粒细胞白血病患者早期死亡原因的临床分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [17] 郑译. 急性早幼粒细胞白血病患者早期死亡的危险因素分析 [D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
- [18] 方力维, 秦铁军, 徐泽锋, 等. 急性早幼粒细胞白血病患者早期死亡及生存影响因素分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(1): 52-57.
- [19] 李丽君. 急性早幼粒细胞白血病早期死亡原因分析 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [20] 钟琳. 急性早幼粒细胞白血病早期死亡患者的临床特征分析 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [21] 吴雅雪, 吴德沛, 陈苏宁, 等. 急性早幼粒细胞白血病早期死亡危险因素及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12): 1025-1030.
- [22] 蔡萍. 急性早幼粒细胞白血病患者早期死亡风险评估及预测模型的建立 [D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [23] 沈晓雅, 娄引军, 王文娟. 急性早幼粒细胞白血病预后生存模型的建立 [J]. *检验医学*, 2021, 36(3): 292-295.
- [24] 陈宁宁. 急性早幼粒细胞白血病早期死亡临床危险因素分析 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021.

(收稿日期: 2022-11-22 修回日期: 2023-01-13)

(上接第 1088 页)

- Rg3 enhances the susceptibility of colon cancer cells to docetaxel [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(5): 755-765.
- [14] LIU M, XIE J, SUN Y. TLR4/MyD88/NF- κ B-mediated inflammation contributes to cardiac dysfunction in rats of PTSD [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(6): 1029-1035.
- [15] CHEN H, YANG H, DENG J, et al. Ginsenoside Rk3 ameliorates obesity-induced colitis by regulating of intestinal flora and the TLR4/NF- κ B signaling pathway in C57BL/6 mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(10): 3082-3093.
- [16] LIU Z, LIU T, LI W, et al. Insights into the antitumor mechanism of ginsenosides Rg3 [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(3): 2639-2652.

(收稿日期: 2022-08-17 修回日期: 2022-11-28)