

髓过氧化物酶指数在急性早幼粒细胞白血病 诊断中的应用评价

张晓, 谭黎明, 李建英, 毛玉环

湖南省人民医院, 湖南 长沙 410002

摘要: **目的** 探讨髓过氧化物酶指数(myeloperoxidase index, MPXI)在急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)中的诊断价值。 **方法** 选取 2016 年 1 月-2018 年 6 月于湖南省人民医院首诊为急性早幼粒细胞白血病病例(APL)50 例、急性单核细胞白血病病例(acute monocytic leukemia, AMOL)50 例和未发现急性早幼粒细胞白血病及急性单核细胞白血病患者 50 例,检测其髓过氧化物酶指数、纤维蛋白(原)降解产物以及 D 二聚体水平,将所得数据进行统计学分析。 **结果** 急性早幼粒细胞白血病患者明显高于急性单核细胞和阴性对照组($P < 0.001$);受试者工作特征曲线分析,MPXI、纤维蛋白(原)降解产物以及 D 二聚体在区分 APL 组和对照组的曲线下面积分别为 0.936、0.841 和 0.773。以 11.35 为诊断界值点时,MPXI 诊断 APL 的灵敏度为 84.6%,特异度为 97.2%。 **结论** MPXI 在急性早幼粒细胞白血病的早期诊断中有重要意义。

关键词: 急性早幼粒细胞白血病;髓过氧化物酶指数;纤维蛋白原;D 二聚体;肿瘤标记物

中图分类号: R733.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2019)04-0416-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.04.009

Evaluation on application of myeloperoxidase index to diagnosing acute promyelocytic leukemia

ZHANG Xiao, TAN Li-ming, LI Jian-ying, MAO Yu-huan

The People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410002, China

Corresponding author: TAN Li-ming, E-mail: tanliming838@163.com

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of myeloperoxidase index (MPXI) in acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** Fifty patients initially diagnosed with APL, 50 patients initially diagnosed with acute monocytic leukemia (AMOL) and 50 patients without APL and AMOL were selected in the People's Hospital of Hunan Province from January 2016 and June 2018. The levels of myeloperoxidase, fibrinogen and D-Dimer were measured, and then the result data were statistically analyzed. **Results** The myeloperoxidase level was significantly higher in the APL group than in the AMOL group and the negative control group ($P < 0.001$). Receiver operating characteristic curve analysis showed that the areas under the curves for MPXI, fibrinogen and D-Dimer were 0.936, 0.841 and 0.773 respectively. When the cut-off point was determined at 11.35, the sensitivity and specificity of MPXI for the diagnosis of APL were 84.6% and 97.2% respectively. **Conclusion** MPXI provides valuable clinical information for early diagnosis of APL.

Key words: acute promyelocytic leukemia; myeloperoxidase index; fibrinogen; D-Dimer; tumor marker

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是一种罕见恶性血液系统疾病,是急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)的一种特殊亚型,发病率约占 AML 发病率的 10%~15%^[1]。APL 病情进展迅速,早期死亡率高,这是因为 APL 的临床症状除了发热、感染、贫血和浸润等急性白血病的

症状外,更以广泛而严重的出血和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)为特点。DIC 是 APL 的主要死亡原因^[2]。在上世纪 80 年代末期以前,APL 都被视为 AML 中最为致命的亚型。直到全反式维 A 酸(all-trans retinoic acid, ATRA)和砷剂的出现和应用,使得 APL 成为一种可以治愈的急性白血病。APL 对维 A 酸和砷剂非常敏感,更有研究表明,尽早使用全反式维 A 酸可以显著降低 APL 患者的早期死亡率^[3]。因此,APL 的快速诊断对疾病的治疗效果和预后有重要意义。目前 APL 的诊断主要依赖于

基金项目: 湖南省科技厅科研课题(2017SK50521)

作者简介: 张晓(1993-),女,湖南人,研究生,检验师,主要从事临床检验诊断工作。

通信作者: 谭黎明, E-mail: tanliming838@163.com。

形态学、细胞化学、融合基因检测和免疫分型^[4]。FAB 分型仍是 APL 诊断、分型的基础^[5],髓过氧化物酶染色是急性白血病细胞类型判断最重要的细胞化学染色,粒细胞系统中中性粒细胞除早期原始粒细胞外均为阳性反应;单核细胞部分呈弱阳性,部分可呈阴性反应;淋巴细胞、浆细胞、红细胞、巨核细胞均呈阴性反应,髓过氧化物酶的这些特征对判断急性白血病细胞类型有重要作用^[6]。但由于细胞形态的多变性和异质性,FAB 分型相对更加容易受到主观因素的影响。不典型 APL 及 M3v 细胞容易与单核细胞混淆。典型的 APL 骨髓象表现也可以出现在其他恶性血液系统疾病中^[7]。MPXI (myeloperoxidase index) 即中性粒细胞髓过氧化物酶活性指数。根据临床经验,MPXI 在 APL 患者中可明显升高。为了明确 MPXI 在 APL 中的诊断价值,本研究通过对 50 名确诊为急性早幼粒细胞白血病的患者、50 名急性单核细胞白血病患者和 50 名同期入院检查未发现急性早幼粒细胞白血病及急性单核细胞白血病患者骨髓过氧化物酶指数水平和初诊资料等进行分析,探讨 MPXI 在急性早幼粒细胞白血病快速诊断中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 病例选自 2016 年 1 月-2018 年 6 月首次在湖南省人民医院血液科经临床明确诊断(包括体征、血象、骨髓象、融合基因、免疫表型分型、凝血等检测指标),符合急性早幼粒细胞白血病诊断标准的 50 例急性早幼粒细胞白血病患者,男 29 例,女 21 例,年龄 2~81 岁、50 例急性单核细胞白血病患者,男 30 例,女 20 例,年龄 3~82 岁;选取 50 例本院同期体检未发现急性早幼粒细胞白血病患者(无化疗药物、免疫抑制剂使用史,无糖皮质激素等药物使用史),其中,男 27 人,女 23 人,年龄 1~85 岁,作为对照组。3 组患者的年龄、性别分布见表 1。统计学分析显示,APL 组与 AMOL 以及阴性对照组相比,年龄及性别分布之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 2 组受试者临床资料比较

临床资料		APL 组 (n=50)	AMOL 组 (n=50)	阴性对照组 (n=50)
性别(例)	男	29	30	27
	女	21	20	23
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		38.6±18.3	30.6±15.3	36.3±16.7
	0~	6	12	5
	15~	34	17	33
	56~	10	21	12
	起病时间(d)			
	0~	7	3	0
	7~	20	22	0
	15~	21	24	0
	31~45	2	1	0

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:首次在湖南省人民医院确诊为急性早幼粒细胞白血病或者急性单核细胞白血病的患者;排除标准:合并有其他血液系统疾病;入本院前有化疗药物、免疫抑制剂、升血细胞药物及糖皮质激素等药物使用史。

1.3 主要仪器及试剂 德国西门子公司生产的 ADVIA2120i 全自动血细胞分析仪检测 MPXI,血细胞计数配套试剂由西门子公司提供。日本希森美康公司生产的 CS-5100 全自动血凝仪检测纤维蛋白(原)降解产物及 D-二聚体,配套试剂由希森美康公司提供。

1.4 标本采集及检测 各组受试者均在清晨空腹采集静脉血 2 ml,加入含 EDTA-K2 的真空抗凝管中,混匀,室温保存,采用 ADVIA2120 全自动血细胞分析仪严格按照仪器操作程序检测其 MPXI,全部标本在 3 h 内上机检测完毕。另取各组受试者清晨空腹全血 2 ml 注入枸橼酸钠抗凝管中,室温保存,采用希森美康 CS-5100 全自动血凝仪检测纤维蛋白(原)降解产物、D 二聚体等指标。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件对所收集的数据进行统计学分析,对数据进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性分布检验。正态分布计量资料数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;偏态分布计量资料以中位数(四分位数间距)表示,采用 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用 χ^2 检验;用受试者工作曲线(receiver operating characteristics curve,ROC)评价 MPXI。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者 MPXI 水平比较 Kruskal-Wallis 检验显示,不同组别中 MPXI 水平明显不同($\chi^2=58.47, P<0.001$)。Mann-Whitney U 检验显示,APL 组 MPXI 水平 [20.70 (12.50~31.05)] 明显高于 AMOL 组 [-3.50 (-6.40~3.30), $Z=-6.47, P<0.001$] 和阴性对照组 [-1.40 (-6.80~1.90), $Z=-6.73, P<0.001$], 见图 1。

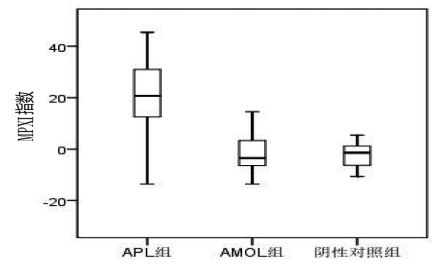


图 1 APL 组和 AMOL 组及阴性对照组的 MPXI 结果比较

2.2 3 组受试者纤维蛋白(原)降解产物及 D 二聚体水平比较 见表 2。Kruskal-Wallis 检验显示,不同组别中纤维蛋白(原)降解产物及 D 二聚体水平明显不同($\chi^2=44.66,28.71,P<0.001$)。Mann-Whitney U 检验显示,APL 组纤维蛋白(原)降解产物水平及 D 二聚体水平明显高于 M5 组和阴性对照组(均 $P<0.05$),见图 2、图 3。

表 2 3 组受试者纤维蛋白(原)降解产物及 D 二聚体水平 [$M,P_{25} \sim P_{75}$]

分组	纤维蛋白(原)降解产物 (mg/L)	D 二聚体 (mg/L)
APL 组	42.20 (29.10~73.20)	4.33 (29.10~21.94)
AMOL 组	6.90 (2.90~33.50)	2.71 (0.65~11.20)
阴性对照组	3.10 (1.95~6.90)	1.05 (0.64~2.01)

注:①纤维蛋白(原)降解产物:APL 组与 AMOL 组比, $Z=-4.126$,APL 组与阴性对照组比, $Z=-6.605$;②D 二聚体:APL 组与 AMOL 组比, $Z=-3.018$,APL 组与阴性对照组比, $Z=-5.434$;均 $P<0.05$ 。

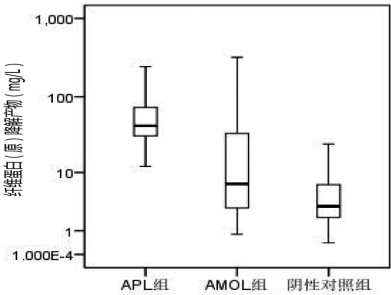


图 2 APL 组和 AMOL 组及阴性对照组的纤维蛋白(原)降解产物结果比较 (mg/L)

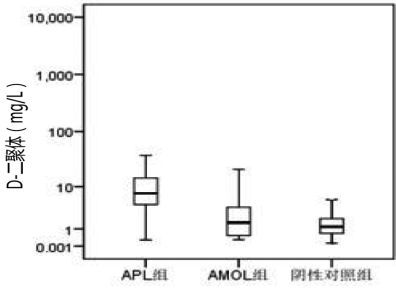


图 3 APL 组和 AMOL 组及阴性对照组的 D 二聚体结果比较 (mg/L)

2.3 ROC 曲线分析 MPXI 急性早幼粒细胞白血病的诊断价值 MPXI 的最佳临界值为 11.35,灵敏度为 83.3%,特异度为 93.8%,ROC 曲线下面积为 0.936 ($P<0.05$),见表 3、图 4。

表 3 MPXI、纤维蛋白(原)降解产物及 D 二聚体 ROC 曲线下面积

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Cut-off	AUC	95%置信区间
MPXI	83.3	93.8	11.35	0.936	0.872~0.999
纤维蛋白(原)降解产物	83.3	81.5	19.00	0.841	0.764~0.918
D 二聚体	75.0	80.2	4.50	0.773	0.677~0.869

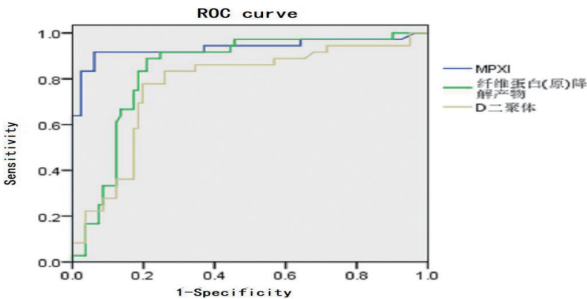


图 4 MPXI、纤维蛋白(原)降解产物及 D 二聚体诊断 APL 的 ROC 曲线

3 讨论

髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 是人类中性粒细胞含量最丰富的糖蛋白^[8],主要存在于嗜天青颗粒中^[9],是髓系白细胞中最重要的氧依赖抗菌酶,同时也是中性粒细胞的活化标志。在生理情况下,髓过氧化物酶是天然免疫系统的一部分,可防御细菌、真菌等病原菌的入侵,催化反应生成过量的氧化剂,如次氯酸 (hypochlorous acid, HOCl)、3-氯化酪氨酸等^[10]。当超过机体抗氧化剂的防御反应时,就会导致氧化应激和氧化性的组织损伤^[11]。MPO 参与多种疾病的发生,如炎症、小血管炎、肿瘤、肾炎等^[12-13]。

MPXI (myeloperoxidase index) 即中性粒细胞髓过氧化物酶活性指数,是西门子 ADVIA2120 全自动血细胞分析仪在用髓过氧化物酶染色法分类白细胞过程中计算出来的附加参数^[14],其意义为中性粒细胞平均髓过氧化物酶含量^[10]。高 MPXI 值表明中性粒细胞中平均髓过氧化物酶含量升高。这种情况与骨髓造血过程中细胞分裂过程异常,不成熟的粒细胞释放到外周循环系统有关^[15]。本研究用 ROC 曲线评价 MPXI 对急性早幼粒细胞白血病诊断价值,相较纤维蛋白(原)降解产物及 D 二聚体等其他指标来说具有更高灵敏度与特异性。在排除既往化疗药物、免疫抑制剂、激素、升血细胞药物等影响中性粒细胞髓过氧化物酶活性的药物使用史的情况下,MPXI 指数值越高,对急性早幼粒细胞白血病诊断的特异性越高,表明 MPXI 对急性早幼粒细胞白血病快速诊断有重要的参考意义。而纤维蛋白(原)降解产物及 D 二聚体变化作为继发性纤溶亢进的标志物^[16],虽然与 APL 发生有明显的相关性^[17],对 APL 预后判断有一定的参考意义^[18],但其对 APL 的诊断价值有限。

目前,FAB 分型仍是 APL 诊断、分型的基础,如果疑诊急性早幼粒细胞白血病,临床医生首先会考虑对疑似患者进行骨髓穿刺以及活检,根据骨髓细胞学病理报告对疾病确诊和分型,从而指导治疗方案的选

择^[19]。但许多患者特别是儿童对骨髓穿刺有明显的焦虑和抵触情绪,尽管局部麻醉非常充分,很多病人都拒绝接受或再次接受骨髓穿刺评估^[20]。所以,很多学者都在思考,骨髓穿刺在急性早幼粒细胞白血病的诊断中到底有没有必要?生理情况下,早幼粒细胞并不会出现在外周血,而在 APL 病例中,早幼粒白血病细胞释放到外周血中,使得外周血涂片中呈现典型的 APL 外周血象。涂片中易于辨别的异常早幼粒细胞可达 90%,Auer 小体易见,柴捆细胞(faggot 细胞)可见^[21]。因此,仅用外周血涂片就可以在形态学上初步诊断 APL。此外,使用常规染色体和荧光原位杂交(FISH)等技术对 APL 患者外周血细胞 PML-RARA 融合基因进行检测,可测得约 90% 典型的 t(15;17)和约 5% 不典型易位,如 t(11;17)、t(5;17)、15q24 异常和 17q21 等^[5]。PML-RARA 融合基因检测对 APL 诊断的敏感性和特异性都很高,对 APL 治疗方案选择、疗效分析和复发预测也有重要价值^[22-23]。虽然有三分之一的患者表现出附加的不典型染色体易位,但这并不影响临床医生对预后的判断。APL 预后仅仅取决于外周血白细胞计数和患者年龄^[20]。综合以上几点,有理由相信仅用外周血标本对 APL 进行诊断和预后判断是有一定可行性的。而 MPXI 对 APL 诊断价值的发现,为用外周血诊断 APL 提供了又一重要的依据。

有研究表明,如果不等待骨髓染色以及融合基因的回报结果,直接对可疑患者进行经验性用药,APL 患者的早期死亡率可以显著下降。仅推迟 2 d 应用 ATRA,由于出血而死亡的患者死亡率明显上升。首次用药在怀疑 APL 后第 3 d 或者第 4 d 的高危组患者早期死亡率为 80%,而在第 0 d、第 1 d、或第 2 d 的高危组患者死亡率仅为 18%^[20]。因此,尽早确诊以及尽早用药对 APL 疗效和预后至关重要。MPXI 其本身属于全自动血细胞分析仪报告内容,检查单开具后 2 h 内结果可以与血常规结果一同回报,可以为临床提供一个直观快速,重复性好,易于标准化,且经济简便的参考标准,为首诊为急性早幼粒细胞白血病的患者争取到宝贵的治疗时机,在明显缩短疑诊与首次用药之间时间间隔的情况下,显著改善患者的预后,同时也在一定程度减轻病人的心理压力和经济负担。

总体而言,MPXI 在急性早幼粒细胞白血病诊断上有潜在的重要参考价值,结合外周血涂片、融合基因检测以及免疫表型分型等检测可以帮助 APL 的确诊,而骨髓穿刺有可能成为 APL 诊断的非必须项目。但由于本研究收集的病例数量有限,MPXI 的诊断意义

仍需进一步研究证明,MPXI 在急性早幼粒细胞白血病中升高的具体机制也需进一步探讨。

参考文献

- [1] Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008;391-399.
- [2] 刘茵,陈苑婷,李俊勋,等. 71 例急性早幼粒细胞白血病患者白血病细胞免疫表型分析[J]. 中国实验血液学杂志,2012,20(4):806-811.
- [3] Altman JK, Rademaker A, Cull E, et al. Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death[J]. Leuk Res, 2013, 37(9):1004-1009.
- [4] Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(27):2949-2962.
- [5] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志,2014, 35(5):475-477.
- [6] 陈姣,金咏梅,郑沁,等. 急性白血病细胞髓过氧化物酶染色与细胞质髓过氧化物酶诊断意义比较[J]. 华西医学, 2017, 32(7):1019-1023.
- [7] Wulleme S, Bris YL. Misleading acute promyelocytic leukemia morphology[J]. Blood, 2015, 125(24):3815-3818.
- [8] Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, et al. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression; involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(7):1309-1314.
- [9] Schwarz BC, van den Hoven R, Schwendenwein L. Diagnostic value of the neutrophil myeloperoxidase index in horses with systemic inflammation[J]. Vet J, 2012, 191(1):72-78.
- [10] Kim OH, Cha YS, Hwang SO, et al. The use of delta neutrophil index and myeloperoxidase index for predicting acute complicated appendicitis in children[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0148799.
- [11] Cha YS, Lee KH, Lee JW, et al. The use of delta neutrophil index and myeloperoxidase index as diagnostic predictors of strangulated mechanical bowel obstruction in the emergency department[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(48):e5481.
- [12] 王慧洁,丁世芳. 髓过氧化物酶与急性冠状动脉综合征的关系[J]. 中国动脉硬化杂志,2013,21(10):955-960.
- [13] 文锟,徐平,胡兴国,等. 缺血性脑卒中患者血清内脂素和髓过氧化物酶水平与颈动脉粥样硬化关系的研究[J]. 实用预防医学, 2018, 25(1):62-65.
- [14] Eivazi-Ziaei J, Dastgiri S, Sanaat Z, et al. Estimation of the diagnostic value of myeloperoxidase index and lactate dehydrogenase in megaloblastic anaemia[J]. J Clin Diagn Res, 2007, 5:380-384.
- [15] Ziaei JE, Dastgiri S. Role of myeloperoxidase index in differentiation of megaloblastic and aplastic anemia[J]. Indian J Med Sci, 2004, 58(8):345-348.
- [16] 张小萍,陈振华,刘彬彬,等. 肺结核合并不同肺部疾病住院患者血浆 D-二聚体和纤维蛋白原检测的临床意义[J]. 实用预防医学, 2017, 24(10):1255-1258.
- [17] Adams J, Nassiri M. Acute promyelocytic leukemia: a review and discussion of variant translocations[J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(10):1308-1313.
- [18] 宋慧娟,张卫军,牟锐,等. β_2 -微球蛋白、D-二聚体、纤维蛋白原降解产物联合检测对急性早幼粒细胞白血病诊断及病情观察的临床意义[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(1):13-15.
- [19] Watts JM, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: what is the new standard of care [J]. Blood Rev, 2014, 28(5):205-212.
- [20] Stein EM, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia in children and adolescents[J]. Acta Haematol, 2014, 132(3-4):307-312.
- [21] Zhang L, Zhu XY, Ma PP, et al. Global characteristics of childhood acute promyelocytic leukemia[J]. Blood Rev, 2015, 29(2):101-125.
- [22] Shan ZL, Samad A, Pombo-de-Oliveira MS, et al. PML(NLS) protein: a novel marker for the early diagnosis of acute promyelocytic leukemia[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4):5418-5424.
- [23] Lo-Coco F, Hasan SK. Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2014, 27(1):3-9.

收稿日期:2018-07-17