

# 高白细胞急性髓系白血病早期死亡临床分析<sup>\*</sup>

首都医科大学附属复兴医院 孟广强 陈以娟 郭慧霞 王敏 武悦 李星 尚禹汐 李茜 白珊珊  
王立茹<sup>\*</sup>, 北京 100038

**摘要** 目的:探讨高白细胞急性髓系白血病(HAML)早期死亡的原因,分析其潜在危险因素。方法:回顾性分析 67 例初诊 HAML 患者(非 M3 型)在确诊后 7d 内早期死亡的病例(15 例)和非早期死亡病例(52 例)的临床特征。结果:15 例(22.4%)早期死亡,原因分别为颅内出血(10 例)、心力衰竭(2 例)、肺栓塞(1 例)、重度肺部感染(1 例)及呼吸衰竭(1 例)。早期死亡组白细胞淤滞分级评分(LGS)≥2 分、外周血白细胞数、乳酸脱氢酶(LDH)及凝血功能异常发生率均高于非早期死亡组( $P < 0.05$ )。2 组之间性别、年龄、初诊时外周血血红蛋白水平、血小板水平、骨髓原/幼细胞比例、法美英(FAB)分型、尿酸、肌酐的差异不明显( $P > 0.05$ )。Logistic 回归分析表明,LDH 为 HAML 患者早期死亡的危险因素。结论:白细胞淤滞、出血、脏器衰竭和感染是 HAML 早期死亡的主要原因。血 LDH 水平是 HAML 患者是否发生早期死亡的危险因素。

**关键词** 高白细胞急性髓系白血病;早期死亡;白细胞淤滞

中图分类号 R733.7 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190207

**Clinical analysis of the early death in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia** MENG Guang-qiang, CHEN Yi-juan, GUO Hui-xia, WANG Min, WU Yue, LI Xing, SHANG Yu-xi, LI Qian, BAI Shan-shan, WANG Li-ru<sup>\*</sup>. Fu-Xing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

**Abstract** Objective: To investigate the high risk factors related to early death (ED) of newly diagnosed hyperleukocytic acute myeloid leukemia (HAML). Methods: The clinical data of 67 patients with newly diagnosed HAML (non M3) were analyzed. Clinical and laboratory features of patients with ED (15 cases) and non-ED (52 cases) were comparatively evaluated. Results: ED occurred in 15 patients (22.4%). Causes of ED included intracranial hemorrhage (10 cases), heart failure (2 cases), pulmonary embolism (1 case), severe pulmonary infection (1 case), and respiratory failure (1 case). As compared with the non-ED group, the incidence of higher LGS ( $\geq 2$ ), greater white blood cell count, higher LDH, and abnormal blood coagulation was significantly increased in ED group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in gender, age, hemoglobin level, platelet count, percentage of blasts, FAB subtypes, uric acid level and creatinine level between two groups ( $P > 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that LDH was the risk factor for ED in newly diagnosed HAML. Conclusion: The major causes of ED in HAML include severe bleeding, leukostasis, organs failure and severe infection. LDH is the risk factor for ED in newly diagnosed HAML.

**Key words** Hyperleukocytic acute myeloid leukemia; Early death; Leukostasis

高白细胞急性髓系白血病(hyperleukocytic acute myeloid leukemia, HAML)为血液系统的急危重症,因患者易发生白细胞淤滞,可发生一系列危及生命的临床合并症,早期死亡率高。因此,探讨 HAML 的早期死亡原因以及分析其潜在的相关危险因素对于进一步提高 HAML 患者的生存率极为重要。本研究回顾性分析了 67 例初诊 HAML 患者的临床资料,并对其中 15 例早期死亡患者的死亡原因和潜在

的危险因素进行了分析,总结如下。

## 资料与方法

**一般资料** 选取 2000 年 5 月~2017 年 4 月首都医科大学附属复兴医院收治的原发、初治 HAML(非 M3 型)共 67 例(男 24,女 43),中位年龄 56(13~89)岁。按法美英(FAB)分型:AML-M1 1 例、M2 21 例、M4 15 例、M5 22 例、未分型 8 例。以  $WBC \geq 50 \times 10^9/L$  定义为 HAML,诊断标准依据 WHO(2008)与 FAB(1985)相结合的诊断标准<sup>[1]</sup>。

白细胞淤滞分级评分(LGS)<sup>[2]</sup> 主要由临床医生根据患者入院时呼吸系统和中枢神经系统及其他白细胞淤滞相关症状的有无及严重程度(无、轻度、

<sup>\*</sup>基金项目:北京市高层次卫生人才培养项目(No: 2013215RC1438);北京市西城区卫生和计划生育委员会青年科技人才(科技新星)培养项目(No: XWKX2018-05)

<sup>\*</sup>通信作者:王立茹, E-mail: wanglirumail@126.com

明显、重度)对白细胞淤滞予以分级评分(对应评分为0、1、2、3),标准参照文献<sup>[2]</sup>。LGS评分 $\geq 1$ 分为存在白细胞淤滞。

**凝血功能异常** 凝血指标具备下列3项中2项或以上为凝血功能异常:凝血酶原时间(PT)超过正常上限3 s或以上;活化部分凝血活酶时间(APTT)超过正常上限10 s或以上;纤维蛋白原(Fbg)  $< 2$  g/L。

**治疗** HAML患者入院后给予白细胞分离术联合化疗药物(羟基脲2~6 g/d和/或阿糖胞苷100~200 mg/d持续静脉滴注)降低白血病细胞<sup>[3]</sup>。同时给予别嘌呤醇抑制尿酸形成,水化、碱化尿液、成分输血、抗感染等支持治疗。当外周血白细胞降至约 $20 \times 10^9/L$ ,开始诱导缓解治疗。

**转归** 早期死亡指患者确诊后7d内死亡。

**统计学处理** 采用SPSS 18.0统计学软件,计量资料符合正态分布,数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,非正态分布和等级资料组间比较采用秩和检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验或确切概率法。有统计学意义的影响因素行二分类Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

67例HAML患者中,有15例(22.4%)在确诊后7d内死亡。平均死亡时间约( $3.8 \pm 2.3$ )d。早期死亡原因分别为颅内出血(10例)、心力衰竭(2例)、肺栓塞(1例)、重度肺部感染(1例)、呼吸衰竭(1例)。HAML早期死亡组患者的LGS、外周血白

细胞数(WBC)、乳酸脱氢酶(LDH)及凝血功能异常发生率均高于非早期死亡组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),见表1。

单因素分析显示患者性别、年龄、初诊时外周血Hb水平、血小板计数(PLT)、骨髓原/幼细胞比例、FAB分型、尿酸、肌酐水平在早期死亡组和非早期死亡组均无显著性差异(均 $P > 0.05$ )。HAML早期死亡组患者有10例行流式细胞免疫分型检测,非早期死亡组有40例,2组患者的CD34和CD56的阳性表达率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。HAML早期死亡组有10例行染色体核型分析,其中预后良好核型2例,包括inv(16),t(8;21);预后中等核型4例,包括正常核型,+8等;预后不良核型4例,包括复杂核型( $\geq 3$ 个异常),-5,-7/del(7q)等。非早期死亡组患者行染色体核型分析40例,其中预后良好核型10例,预后中等核型18例,预后不良核型12例。2组患者各预后核型分析组差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。2组患者在初诊时低钾血症、贫血、感染、肝脾淋巴结肿大发生率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),见表1。

将与HAML患者早期死亡相关的LGS、外周血WBC、LDH及凝血功能异常,进行Logistic回归分析(LGS  $< 2$ 分和LGS  $\geq 2$ 分、WBC  $< 100 \times 10^9/L$ 和WBC  $\geq 100 \times 10^9/L$ 、LDH  $< 2000$  U/L和LDH  $\geq 2000$  U/L、凝血功能异常无和有,分别给予不同赋值),结果显示LDH是影响HAML患者早期死亡的独立危险因素,见表2。

表1 HAML早期死亡组与非早期死亡组患者临床特征比较

| 组别     | 例  | 性别(例) |    | 年龄<br>(岁) | ECOG          | LGS           | 外周血 WBC<br>(×10 <sup>9</sup> /L) | Hb<br>(g/L) | PLT<br>(×10 <sup>9</sup> /L) |
|--------|----|-------|----|-----------|---------------|---------------|----------------------------------|-------------|------------------------------|
|        |    | 男     | 女  |           | ≥3分<br>[例(%)] | ≥2分<br>[例(%)] |                                  |             |                              |
| 早期死亡组  | 15 | 6     | 9  | 56.1±18.7 | 10(66.7)      | 13(86.7)      | 211.8±113.4                      | 89.8±21.1   | 89.8±21.0                    |
| 非早期死亡组 | 52 | 18    | 34 | 56.5±20.4 | 30(57.7)      | 15(28.8)**    | 125.3±96.5**                     | 81.8±21.4   | 70.2±57.7                    |

| 组别     | 例  | 骨髓原/幼细胞<br>比例(%) | FAB分型[例(%)] |          |          |          |         | CD34+/CD34-<br>[例(%)] |
|--------|----|------------------|-------------|----------|----------|----------|---------|-----------------------|
|        |    |                  | M1          | M2       | M4       | M5       | 未分型     |                       |
| 早期死亡组  | 15 | 71.0±21.0        | 0(0)        | 5(33.3)  | 2(13.3)  | 6(40.0)  | 2(13.3) | 5(33.3)/5(33.3)       |
| 非早期死亡组 | 52 | 71.5±22.7        | 1(1.9)      | 16(30.8) | 13(25.0) | 16(30.8) | 6(11.5) | 21(40.4)/19(36.5)     |

| 组别     | 例  | CD56+/CD56-<br>[例(%)] | 细胞遗传学[例(%)] |          |          | 血 LDH(IU/L)   | 尿酸(μmol/L)  |
|--------|----|-----------------------|-------------|----------|----------|---------------|-------------|
|        |    |                       | 预后良好        | 预后中等     | 预后不良     |               |             |
| 早期死亡组  | 15 | 4(26.7)/6(40.0)       | 2(13.3)     | 4(7.7)   | 4(7.7)   | 2069.7±1022.3 | 463.3±317.1 |
| 非早期死亡组 | 52 | 17(32.7)/23(44.2)     | 10(19.2)    | 18(34.6) | 12(23.1) | 936.4±686.6** | 335.8±179.3 |

| 组别     | 例  | 肌酐<br>(μmol/L) | 凝血异常      | 低钾血症     | 贫血       | 感染       | 肝脾淋巴结肿大  |
|--------|----|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
|        |    |                | [例(%)]    | [例(%)]   | [例(%)]   | [例(%)]   | [例(%)]   |
| 早期死亡组  | 15 | 98.8±45.5      | 11(73.3)  | 8(53.3)  | 12(80.0) | 8(53.3)  | 7(46.7)  |
| 非早期死亡组 | 52 | 87.1±34.4      | 21(40.4)* | 22(42.3) | 44(84.6) | 28(53.8) | 24(46.2) |

注:与早期死亡组比较,\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ (ECOG评分:美国东部肿瘤协作组体力状况评分)

表 2 HAML 患者早期死亡影响因素 Logistic 回归分析结果

| 影响因素     | 回归系数  | Wald 值 | P 值   | 相对危险度 | 95% 置信区间       |
|----------|-------|--------|-------|-------|----------------|
| LGS      | 0.121 | 0.032  | 0.857 | 0.886 | 0.236 ~ 3.320  |
| 外周 WBC   | 1.077 | 2.224  | 0.136 | 2.936 | 0.713 ~ 12.096 |
| LDH      | 1.261 | 4.141  | 0.042 | 3.528 | 1.048 ~ 11.880 |
| 凝血功能是否异常 | 0.879 | 2.563  | 0.109 | 2.408 | 0.821 ~ 7.061  |

## 讨 论

HAML 除了有急性白血病的贫血、出血、感染等共同临床表现外,还表现为容易发生白细胞淤滞,早期死亡率高。文献<sup>[4]</sup>报道 HAML 患者早期死亡率高达 20% ~ 30%,主要死亡原因为白细胞淤滞继发的颅内出血和呼吸衰竭<sup>[5,6]</sup>。HAML 患者白血病细胞极度增殖发生白细胞淤滞时,血液黏滞度增加,血流缓慢,加重组织缺氧;白血病细胞大且坚硬,变形性差,易在小血管形成微血栓或凝块,造成微循环障碍;白血病细胞直接破坏血管内皮及浸润血管壁,这些发生于中枢神经系统和肺部时,均易导致致命性的颅内出血及呼吸衰竭<sup>[5,6]</sup>。白血病浸润肝脏可以导致凝血因子生成障碍,同时白血病细胞溶解可释放大量的促凝物质,故容易发生凝血功能异常,包括弥散性血管内凝血及血管内血栓如肺栓塞等。而感染是白血病患者发病时较为常见的合并症,大量白血病细胞聚集在肺组织,加重局部的缺血缺氧,进一步增加感染的机会,使患者易于发生严重的肺部感染。而对于老年且合并心脏基础疾病的 HAML 患者,以上因素均极易诱发急性心力衰竭。初治 HAML 患者一旦发生上述并发症,则早期死亡率增加。本研究中早期死亡原因基本与文献报道相符。所以对于 HAML 患者积极有效地处理早期并发症极为重要。

目前认为白细胞淤滞是影响 HAML 早期死亡最主要的并发症之一,故评估白细胞淤滞有无或轻重非常重要。Novotny 等<sup>[2]</sup>提出 LGS 评分系统用以评估发生白细胞淤滞可能性及其程度。有研究认为 LGS 评分高的患者白细胞淤滞程度越重,呼吸衰竭和中枢神经系统症状的发生率高,死亡率高,而及时降低白血病细胞则可以改善白细胞淤滞症状<sup>[2,7,8]</sup>。同时 Piccirillo 等<sup>[9]</sup>研究认为 LGS 3 分为高白细胞急性白血病早期死亡的相关危险因素。本研究亦发现早期死亡患者 LGS 评分高于非早期死亡患者,与文献报道基本一致。高白细胞计数本身为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)不良预后因素,本研究中早期死亡患者白细胞计数高于非早期死

亡,提示高白细胞计数与早期死亡相关。故 HAML 患者在支持治疗的同时,尽快给予降低外周血白血病细胞数,从而减轻肿瘤负荷,改善白细胞淤滞症状<sup>[8]</sup>,以降低早期死亡率。目前文献报道以白细胞分离术联合小剂量化疗降低白血病细胞效果好。本研究纳入的 67 例 HAML 患者均采用小剂量阿糖胞苷持续静脉点滴或羟基脲口服化疗,或者联合白细胞分离术逐渐降低白细胞治疗,70% 以上的患者安全降低外周血白细胞,进入后续治疗阶段。有文献报道 LDH 较高的 HAML 患者早期死亡率高,且 LDH > 2 000 UI/L 与其早期死亡相关<sup>[9]</sup>,认为高 LDH 提示高肿瘤负荷,同时亦可能提示肿瘤溶解综合征的发生。本研究发现 HAML 早期死亡患者 LDH 高于非早期死亡患者,经多因素分析发现 LDH 水平为 HAML 患者早期死亡的独立影响因素,与文献报道相符。HAML 往往合并凝血功能异常,而且弥散性血管内凝血是其主要的并发症及死亡原因之一,Porcu 等<sup>[10]</sup>报道凝血功能异常与早期死亡相关,本研究发现早期死亡患者凝血功能异常发生率亦较高。故需要密切检测凝血功能,加强支持治疗,积极纠正凝血功能异常,降低出血发生率。

约 15% ~ 20% 的 AML 患者表达 CD56,此类 AML 往往侵袭性强,并与白血病髓外浸润相关<sup>[11]</sup>。而且 Novotny 等<sup>[2]</sup>发现在 AML-M4/M5 中,伴 CD56 表达的高白细胞患者更易发生白细胞淤滞。本研究早期死亡组中白细胞淤滞发生率高于非早期死亡组,但 CD56 的表达率未见明显差异,可能与样本量小有关。两组患者各染色体危险度分层发生率无差别,可能与本研究样本量小有关,而且染色体危险度分层往往与 AML 患者的长期生存相关,与早期死亡率相关性小。Malkan 等<sup>[12]</sup>报道 ECOG 评分较高与 AML 患者诱导治疗后早期死亡(15d 内)相关,但与初诊 HAML 早期死亡是否相关尚无报道,本研究发现初诊 HAML 早期死亡患者 ECOG 评分并未明显高于非早期死亡组,但仍需大样本研究来证实。

总之,及时筛查和识别 HAML 早期死亡的相关高危因素,并及时给予有效的处置,如降低白血病

(下转第 135 页)

种原因(如滤器凝管)导致的 CRRT 治疗暂停。这也是导致实际治疗剂量低于预期治疗剂量的最重要原因<sup>[3,4]</sup>。本研究发现枸橼酸钠组滤器寿命和前 3 d 平均每日有效治疗剂量均显著大于低分子肝素组,这与之前研究结果一致<sup>[5,6]</sup>。

临床医生在 CRRT 时使用枸橼酸钠抗凝时最担心的是有可能发生酸碱代谢和电解质紊乱的不良反<sup>[3,7]</sup>,而使用低分子肝素时则最担心出血等不良反应。本研究中仅低分子肝素组出现 2 例消化道出血,枸橼酸钠组未出现出血、严重低钙血症、枸橼酸中毒、碱中毒等不良反应,这可能与我们选用 30 mL/(kg·h)的治疗剂量有关。当然出现此种情况亦可能与 iCa<sup>2+</sup> 监测较抗 Xa 因子活性和 APTT 容易,进而更频繁地监测,减少不良反应发生。

评价 CRRT 疗效的其他重要指标包括 ICU 住院时间和患者的 28 d 及 90 d 生存率。在本研究中患者 28 d 及 90 d 生存率似乎优于先前报道<sup>[8~10]</sup>,可能与所选患者 CRRT 开始时较早有关(本研究所选患者为 RIFLE 分期 2 期)。但 2 组患者 ICU 住院时间和患者的 28 d 及 90 d 生存率均无明显差异。

本研究最主要的局限性在于纳入病例数较少。因此,尚不能充分确定 CRRT 抗凝方案与 ICU 住院时间及患者生存率的相关性。因此,需要更大样本量的实验证明。其次,本实验纳入病例肝功能均正常,而肝功能轻度异常患者能否得出相同结论尚不可知。再者,本研究所采用 CRRT 方式为连续静脉-静

脉血液透析滤过,在其他模式下,如连续静脉-静脉血液滤过是否能得到相同结果亦需要进一步研究。

#### 参考文献

- 1 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. *JAMA*, 2005, 294(7): 813-818.
- 2 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(3): 409-413.
- 3 Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, et al. Regional citrate anticoagulation for CRRTs in critically ill patients with AKI [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(12): 2173-2188.
- 4 Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria [J]. *J Intensive Care Med*, 2007, 22(4): 187-193.
- 5 Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(1): 20-28.
- 6 Wu MY, Hsu YH, Bai CH, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(6): 810-818.
- 7 叶涛, 余追. 局部枸橼酸钠抗凝对连续性肾脏替代治疗患者补钙速率的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2016(2): 125-126.
- 8 Kiss L, Sarbu G, Bereanu A, et al. Surgical strategies in severe acute pancreatitis (SAP): indications, complications and surgical approaches [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2014, 109(6): 774-782.
- 9 Andersson B, Appelpgren B, Sjodin V, et al. Acute pancreatitis--costs for health care and loss of production [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(12): 1459-1465.
- 10 Lin HY, Lai JI, Lai YC, et al. Acute renal failure in severe pancreatitis: A population-based study [J]. *Ups J Med Sci*, 2011, 116(2): 155-159.

(2017-11-16 收稿 2018-05-14 修回)

(上接第 115 页)

细胞,纠正凝血功能异常等,这些措施均可能有益于降低其早期死亡事件,为患者诱导化疗及后期的长期生存创造条件。

#### 参考文献

- 1 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 97-110.
- 2 Novotny JR, Müller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome [J]. *Haematol*, 2005, 74(6): 501-510.
- 3 王敏, 王立茹. 高白细胞白血病研究现状 [J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(4): 298-300.
- 4 Marbello L, Ricci F, Nosari AM, et al. Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: a single-center retrospective study and review of literature [J]. *Leuk Res*, 2008, 32(8): 1221-1227.
- 5 Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(2): 147-154.
- 6 Ali AM, Mirakhimov AE, Abboud CN, et al. Leukostasis in adult a-

cute hyperleukocytic leukemia: a clinician's digest [J]. *Hematol Oncol*, 2016, 34(2): 69-78.

- 7 李天乐, 江雪杰, 王治香, 等. 高白细胞急性髓系白血病 100 例早期合并症分析及其干预方法优化 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(15): 2537-2539.
- 8 孟广强, 陈以娟, 张晶晶, 等. 白细胞淤滞分级评分在高白细胞急性髓系白血病降白细胞治疗效果评估中的应用 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2015, 24(12): 729-731.
- 9 Piccirillo N, Laurenti L, Chiusolo P, et al. Reliability of leukostasis grading score to identify patients with high-risk hyperleukocytosis [J]. *Hematol*, 2009, 84(6): 381-382.
- 10 Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management [J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 39(1-2): 1-18.
- 11 Djunic I, Virijevic M, Djurasinovic V, et al. Prognostic significance of CD56 antigen expression in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 2077-2082.
- 12 Malkan UY, Gunes G, Eliacik E, et al. The factors affecting early death after the initial therapy of acute myeloid leukemia [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(12): 22564-22569.

(2017-11-28 收稿 2019-01-19 修回)