

凝血指标对老年急性髓系白血病难治复发的预测价值*

刘水清¹, 王星煜¹, 李楠¹, 杨武晨¹, 彭贤贵¹, 张曦^{1,2△}

1. 陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心/血液病与微环境重庆市重点实验室, 重庆 400037; 2. 金凤实验室, 重庆 401329

摘要:目的 探讨凝血指标对老年急性髓系白血病(AML)难治复发的预测价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2024 年 7 月陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心收治的 112 例老年 AML 患者作为 AML 组,另选取同时期于陆军军医大学第二附属医院健康管理科体检的 73 例健康老年人作为健康对照组。收集所有研究对象的基线资料。检测所有研究对象凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)水平,并计算凝血酶原活动度(PTA)和国际标准化比值(INR)。自入组当天开始计数,对老年 AML 患者进行至少 1 年的随访,根据随访结果,将其分为难治复发组与非难治复发组。采用多因素 Logistic 回归分析老年 AML 难治复发的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析凝血指标对老年 AML 难治复发的预测效能。结果 与健康对照组相比,AML 组 PT、TT 延长,INR 变大,FIB 水平升高,而 PTA 降低,APTT 缩短,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。非难治复发组 63 例,难治复发组 49 例。与非难治复发组相比,难治复发组 PT 延长,INR 变大,FIB 水平升高,而 PTA 降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,PT 延长、FIB 水平升高是老年 AML 难治复发的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,PT、FIB 联合预测老年 AML 难治复发的曲线下面积(AUC)为 0.934,大于各指标单独预测的 AUC。结论 PT、FIB 联合模型可作为老年 AML 难治复发的辅助预测工具,有助于早期识别高危患者,改善患者预后。

关键词:凝血指标; 老年; 急性髓系白血病; 难治复发; 预测

中图法分类号:R733.71;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)08-1009-08

**Predictive value of coagulation parameters for refractory or relapsed
in acute myeloid leukemia in the elderly***LIU Shuiqing¹, WAN Xingyu¹, LI Nan¹, YANG Wuchen¹, PENG Xiangui¹, ZHANG Xi^{1,2△}

1. Hematology Medical Center/Chongqing Key Laboratory of Hematology and Microenvironment, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China, 2. Jinfeng Laboratory, Chongqing 401329, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of coagulation parameters for refractory or relapsed (R/R) disease in acute myeloid leukemia (AML) in the elderly. **Methods** A total of 112 elderly AML patients admitted to the Hematology Medical Center of the Second Affiliated Hospital of Army Medical University from January 2018 to July 2024 were selected as the AML group, Additionally, 73 healthy elderly individuals who underwent physical examinations at the Health Management Department of the Second Affiliated Hospital of Army Medical University during the same period were selected as the healthy control group. Baseline data for all research subjects were collected. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen (FIB) levels of all research subjects were measured, and prothrombin activity (PTA) and the international normalized ratio (INR) were calculated. The elderly AML patients were followed up for one year at least starting from the day of enrollment, and divided into R/R group or non-R/R group based on the follow-up results. Multivariate Logistic regression was used to analyze factors influencing R/R in elderly AML. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82300197);重庆市技术创新与应用发展专项重大项目(CSTB2023TIAD-STX0008)。

作者简介:刘水清,女,主管技师,主要从事血液肿瘤发生机制及精准诊疗相关研究。△ 通信作者, E-mail: zhangxi@tmmu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20260402.0903.002\(2026-04-02\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20260402.0903.002(2026-04-02))

引用格式:刘水清,王星煜,李楠,等.凝血指标对老年急性髓系白血病难治复发的预测价值[J].检验医学与临床,2026,23(8):1009-1016.

predictive efficacy of coagulation parameters for R/R in AML in the elderly. **Results** Compared with the healthy control group, the AML group showed prolonged PT and TT, increased INR, elevated FIB level, decreased PTA and shortened APTT, with significant statistical differences ($P < 0.05$). There were 63 cases in the non-R/R group and 49 cases in the R/R group. Compared with the non-R/R group, R/R group exhibited prolonged PT, increased INR, elevated FIB level and decreased PTA, with significant statistical differences ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that prolonged PT and elevated FIB level were independent risk factors for R/R in elderly AML ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) for the combined prediction of PT and FIB for R/R was 0.934, which was obviously higher than the AUC of each indicator alone. **Conclusion** The combined model of PT and FIB can serve as an auxiliary predictive tool for R/R in elderly AML, aiding in the early identification of high-risk patients and improving prognosis.

Key words: coagulation parameters; elderly; acute myeloid leukemia; refractory or relapsed; prediction

急性髓系白血病(AML)是一种高异质性和侵袭性的血液系统恶性肿瘤,其发病率随年龄增长而显著上升,特别是在 >65 岁人群中,其发病率约为年轻患者的10倍,且预后极差^[1-5]。近年来,尽管靶向治疗、免疫治疗及造血干细胞移植等新兴疗法取得了长足的进步,为患者带来了希望,但难治复发仍然是导致AML患者治疗失败及死亡的重要原因^[6-8]。由于老年AML患者的体能状态不佳、器官功能衰退、合并症多、对强化疗的耐受性差,其难治率远高于年轻患者,即使获得了完全缓解,其3年累积复发率仍高达60%~85%^[9-10]。早期识别老年AML患者的难治复发状况对提高治疗成功率、改善患者预后具有重要意义。目前,AML患者难治复发的监测常依赖于细胞遗传学、分子遗传学(如FLT3-ITD、TP53等特定基因突变)、微小残留病变(MRD)检测等^[11-13],但这些方法耗时较长、成本高,在一些基层医疗机构难以开展。因此,寻找便捷、快速、经济、有效的AML难治复发预测指标有重要临床价值。

AML患者常伴有各种出血症状,以皮肤黏膜、口鼻、牙龈出血较常见,而消化道出血、肺出血及颅内出血等严重出血虽相对少见,却是主要致死原因^[14-15]。AML出血原因与凝血功能异常密切相关。AML中骨髓原始细胞大量扩增,挤占正常造血干细胞骨髓龛,导致下游巨核系分化受阻、血小板生成减少,同时,AML细胞高表达组织因子,可释放到细胞外环境中直接激活外源性凝血途径,导致凝血因子消耗,进一步加剧出血^[16-17]。临床实践中,凝血指标检测有助于预警AML患者出血风险、指导输血治疗、提示患者预后情况等。如OWATTANAPANICH等^[18]和WANG等^[19]的研究结果显示,纤维蛋白原(FIB)水平降低与AML出血风险增加有关,当 $FIB < 1.5$ g/L时,应立即输注FIB浓缩物或冷沉淀。多项研究表明,凝血酶原时间(PT)延长也是AML患者出血、治

疗后早期死亡的独立危险因素^[20-21]。DAI等^[22]研究结果发现,高FIB水平的初诊AML患者总生存期(OS)和无病生存期显著缩短。然而,凝血指标能否预测AML难治复发仍需进一步探索。本研究回顾性分析了112例老年AML患者的凝血指标,旨在揭示老年AML患者的凝血功能状态,探讨基线凝血指标水平对难治复发的影响,以期为临床早期干预提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2024年7月陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心收治的112例老年AML患者作为AML组。AML符合《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)》^[23]中的相关诊断标准,即:当外周血或骨髓原始细胞 $\geq 20\%$ 或存在克隆性重现性细胞遗传学异常。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)经细胞学涂片镜检确诊为AML;(3)初次确诊;(4)临床资料完整。排除标准:(1)有血液肿瘤家族史;(2)有明确电离辐射史;(3)合并其他肿瘤;(4)由骨髓增生异常综合征转变的继发性AML。另选取同期于陆军军医大学第二附属医院健康管理科体检的73例健康老年人作为健康对照组。所有研究对象均知晓本研究,并签署知情同意书。本研究经陆军军医大学第二附属医院医学伦理委员会批准(审批号:2024-研第236-01)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过医院电子病历系统收集所有研究对象的基线资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI),以及入院时或体检时血红蛋白、血小板计数,以及谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血肌酐(Scr)、总胆固醇、空腹血糖(FPG)水平。同时收集AML患者有无出血症状、肝大、脾大、髓外浸润、浅表淋巴结肿大等资料。

1.2.2 凝血指标检测 使用 3.2%枸橼酸钠真空采血管于 AML 组确诊当天、健康对照组体检当天采集外周静脉血 3 mL,室温下 1 500×g 离心 15 min,分离上层血浆。采用 PT 检测试剂盒(# 0020003050, Instrumentation Laboratory Company, USA)、活化部分凝血酶原时间 (APTT) 检测试剂盒(# 0020006800, Instrumentation Laboratory Company, USA)、FIB 检测试剂盒(# 0020003900, Instrumentation Laboratory Company, USA)、凝血酶时间 (TT) 检测试剂盒(# 0009758515, Instrumentation Laboratory Company, USA),采用 ACL TOP 700 凝血分析仪(Werfen, Spain)检测 PT、APTT、TT 及 FIB 水平,并计算凝血酶原活动度(PTA)、国际标准化比值(INR)。相关检测的批内精度和批间精度均符合要求。

1.2.3 难治复发评估及分组 自入组当天开始计算,对老年 AML 患者进行至少 1 年的随访,并依据《中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2017 年版)》^[24] 相关标准判断 AML 患者难治复发情况。复发:AML 完全缓解后外周血再次出现白血病细胞或骨髓原始细胞比例>5%,或出现髓外浸润。难治:经标准方案化疗 2 个疗程未缓解,或完全缓解后经巩固化疗 12 个月内再次复发;在 12 个月后复发且经化疗无效;在 12 个月内出现≥2 次复发;髓外白血病持续存在。满足复发或难治标准任意一项,即为难治复发性 AML,纳入难治复发组,其余纳入非难治复发组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理和统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析老年 AML 患者难治复发的影响因素。构建回归模型前,通过计算方差膨胀因子(VIF)诊断自变量间的多重共线性。回归模型输出值为 Logit(*P*),并通过 Sigmoid 函数 $P = \frac{1}{1 + e^{-\text{Logit}(P)}}$ 计算得到最终预测概率。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估凝血指标对老年 AML 患者难治复发的预测效能,计算曲线下面积(AUC)评估模型预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AML 组与健康对照组基线资料比较 健康对照组与 AML 组性别、年龄、BMI 及总胆固醇、FPG 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与健康对照组相比,AML 组血红蛋白水平和血小板计数明显降低,ALT、AST、Scr 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 AML 组与健康对照组凝血指标比较 与健康对照组相比,AML 组 PT、TT 延长,INR 变大,FIB 水平升高,而 PTA 降低,APTT 缩短,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 AML 组与健康对照组基线资料比较 [n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	血红蛋白(g/L)	血小板计数(×10 ⁹ /L)
健康对照组	73	35/38	66.75±5.53	22.08±1.73	135.50±13.98	190.00(155.00,224.00)
AML 组	112	58/54	66.26±4.52	21.95±1.40	81.83±23.20	34.00(19.25,82.00)
$\chi^2/t/U$		0.261	0.665	0.561	17.750	490.000
<i>P</i>		0.610	0.507	0.576	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	Scr(μmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	FPG(mmol/L)
健康对照组	73	24.00(19.55,30.00)	24.10(21.00,28.20)	69.04±15.37	4.82±1.05	5.18±1.18
AML 组	112	28.40(18.33,47.13)	34.15(23.03,47.13)	76.82±11.58	4.91±0.59	5.50±1.42
$\chi^2/t/U$		3 279.000	2 472.000	-3.915	-0.782	-1.591
<i>P</i>		0.023	<0.001	<0.001	0.435	0.113

表 2 AML 组与健康对照组凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT (s)	PTA (%)	INR	APTT (s)	TT (s)	FIB (g/L)
健康对照组	73	10.54±0.53	108.40±9.34	0.96±0.05	31.37±2.57	13.71±0.94	3.02±0.49
AML 组	112	12.54±2.21	88.59±21.07	1.13±0.20	30.02±4.56	14.34±1.71	3.63±1.16
<i>t</i>		-7.597	7.567	-7.425	2.290	-2.923	-4.284
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.023	0.004	<0.001

2.3 难治愈发组与非难治愈发组基线资料比较 非难治愈发组 63 例,难治愈发组 49 例。2 组基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 难治愈发组与非难治愈发组凝血指标比较 与

非难治愈发组相比,难治愈发组 PT 延长,INR 变大,FIB 水平升高,而 PTA 降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但 2 组 APTT、TT 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 3 难治愈发组与非难治愈发组基线资料比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	血红蛋白(g/L)	血小板($\times 10^9/L$)
非难治愈发组	63	28/35	65.62 \pm 4.04	21.85 \pm 1.32	82.79 \pm 23.23	34.00(15.00,79.00)
难治愈发组	49	30/19	67.08 \pm 5.00	22.09 \pm 1.51	80.59 \pm 23.34	57.00(21.50,99.50)
$\chi^2/t/U$		3.108	-1.713	-0.878	0.497	1 293.000
<i>P</i>		0.078	0.090	0.382	0.621	0.143

组别	<i>n</i>	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	Scr(μ mol/L)	总胆固醇(mmol/L)	FPG(mmol/L)
非难治愈发组	63	27.70(19.50,50.10)	34.10(22.50,46.10)	77.41 \pm 10.31	4.84 \pm 0.59	5.41 \pm 1.46
难治愈发组	49	30.40(16.40,45.95)	34.40(24.55,56.75)	76.05 \pm 13.10	5.01 \pm 0.58	5.62 \pm 1.37
$\chi^2/t/U$		1 514.000	1 475.000	0.615	-1.495	-0.805
<i>P</i>		0.862	0.688	0.540	0.138	0.422

组别	<i>n</i>	出血症状(有/无)	肝大(有/无)	脾大(有/无)	髓外浸润(有/无)	浅表淋巴结肿大(有/无)
非难治愈发组	63	22/41	10/53	12/51	6/57	7/56
难治愈发组	49	17/32	7/42	8/41	5/44	5/44
$\chi^2/t/U$		0.001	0.054	0.139	0.014	0.024
<i>P</i>		0.980	0.816	0.709	0.905	0.877

表 4 难治愈发组与非难治愈发组凝血指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	PTA(%)	INR	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
非难治愈发组	63	11.26 \pm 0.81	99.25 \pm 15.90	1.02 \pm 0.09	29.42 \pm 3.54	14.25 \pm 1.68	3.31 \pm 0.85
难治愈发组	49	14.20 \pm 2.35	74.89 \pm 18.95	1.28 \pm 0.20	30.80 \pm 5.54	14.48 \pm 1.75	4.04 \pm 1.36
<i>t</i>		-9.258	7.392	-9.209	-1.594	-0.720	-3.491
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.114	0.473	0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 AML 难治愈发的影响因素 通过计算 VIF,诊断表 3 和表 4 中差异有统计学意义的指标间是否存在多重共线性。结果显示,PT、PTA、INR 存在多重共线性(VIF = 17.488、5.289、23.344),这是由于 PTA 和 INR 在临床实践中是由 PT 推导而来的计算指标,三者存在内在关联性,故仅纳入 PT 进行下一步研究。以老年 AML 是否发生难治愈发(难治愈发=1,非难治愈发=0)为因变量,以 PT、FIB(均为连续变量,原值输入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,PT 延长、FIB 水平升高均为老年 AML 难治愈发的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.6 PT、FIB 单独及联合对老年 AML 患者难治愈发的预测价值 根据 2.5 中多因素 Logistic 回归分析结果进行拟合,获得 PT、FIB 联合预测模型:Logit

(P)= $1.528 \times X_{PT} + 1.122 \times X_{FIB} - 23.180$,以老年 AML 难治愈发情况(难治愈发=1,非难治愈发=0)为状态变量,PT、FIB 单独及 2 项联合作为检验变量,绘制 ROC 曲线。分析结果显示,PT、FIB 单独预测老年 AML 患者难治愈发的 AUC 分别为 0.876、0.682,而 2 项联合预测的 AUC 为 0.934,大于各指标单独预测的 AUC。见表 6、图 1。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 AML 患者难治愈发的影响

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
PT	1.528	0.298	26.352	<0.001	4.610	2.572~8.262
FIB	1.122	0.322	11.388	0.001	3.070	1.600~5.889
常数项	-23.180	4.289	29.202	<0.001	-	-

注:-表示无数据。

表 6 PT、FIB 单独及联合对老年 AML 患者难治复发的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数
PT	0.876	0.803~0.949	<0.001	12.348 s	0.796	0.968	0.764
FIB	0.682	0.577~0.786	0.001	3.973 g/L	0.551	0.841	0.392
2 项联合	0.934	0.884~0.983	<0.001	—	0.837	0.968	0.805

注：—表示无数据。

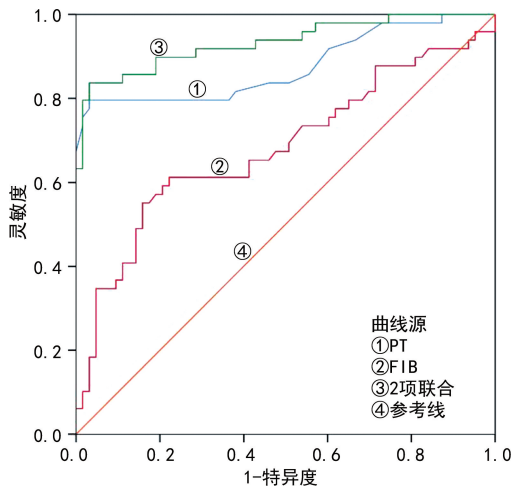


图 1 PT、FIB 单独及联合预测老年 AML 难治复发的 ROC 曲线

3 讨论

难治复发是导致 AML 患者治疗失败和死亡的重要原因,但目前尚缺乏兼具高灵敏度和特异度的早期预测指标。凝血功能检测作为 AML 诊疗中的重要检测项目,可评估患者的凝血功能状态及血栓与出血风险。相关研究结果表明,AML 患者的凝血指标在疾病发生、发展中呈现特征性的动态变化,可作为药物疗效评估及预后预测的潜在指标^[25]。然而,各项凝血指标对 AML 难治复发患者,尤其是老年 AML 难治复发患者的预测价值仍然不清晰。本研究结果发现 PT 延长和 FIB 水平升高均是老年 AML 患者难治复发的独立危险因素。

PT 是一项反映外源性凝血途径功能的检验指标,与多种凝血因子(因子 VII、X、V、II)消耗或合成不足有关^[26]。临床实践中,PT 延长常提示肝功能减退、维生素 K 缺乏或拮抗、存在狼疮抗凝物等。在 AML 患者中,白血病细胞高表达并释放组织因子,可直接激活外源性凝血途径,导致凝血因子大量消耗,最终表现为 PT 延长^[16,27]。而在难治复发患者中,白血病负荷更重,且白血病细胞的 KLKB1、PF4、THBS1 等促凝血基因表达水平也更高,导致凝血途径持续激活,凝血因子消耗更加严重^[28-29]。老年 AML 患者由于其身体功能较差、常合并肝脏疾病,在疾病进展和治疗过程中更易发生 PT 延长^[30]。此外,伊达比星等化疗药物的应用可促进 AML 细胞组织因子表达,并诱导细胞表面磷脂酰丝氨酸暴露,从而介导磷

脂表面凝血酶原复合物形成,加剧凝血因子消耗和 PT 异常^[31]。

FIB 是一种由 FGA、FGB、FGG 3 种基因共同编码、主要在肝脏合成的复杂大分子蛋白,可在凝血酶介导下转变为纤维蛋白,从而参与凝血途径的终末阶段^[32]。同时,FIB 也是一种重要的急性时相反应蛋白,在组织损伤、炎症、肿瘤、应激时水平显著升高^[33]。特别是在肿瘤患者中,FIB 可通过促进招募炎症细胞、促进血管生成、介导肿瘤转移等机制发挥促癌作用^[34-36]。例如,在胶质母细胞瘤中,血浆来源的 FIB 可沉积于肿瘤干细胞周围,通过上调基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 等水平,介导肿瘤转移^[34]。在食管鳞状细胞癌中,FIB 可激活磷酸化蛋白激酶 B/磷酸化 mTOR 蛋白信号通路,诱导上皮-间充质转化,从而增强肿瘤细胞迁移和侵袭能力^[35]。在胆囊癌中,FIB 可诱导细胞间黏附分子 1 表达,增强肿瘤黏附和跨内皮迁移能力,最终促进肿瘤转移^[36]。在血液肿瘤中,FIB 的促癌作用报道较少。CHAN 等^[37]研究发现,在中枢神经系统 B 细胞淋巴瘤中,血浆 FIB 随着血脑屏障的破坏沉积于脑血管周围,为肿瘤细胞提供黏附位点,以减少细胞运动性和促进肿瘤细胞聚集生长。在 AML 中,FIB 可通过特异性结合白血病细胞表面的 CD44 分子,从而黏附于白血病细胞,但其对白血病细胞恶性行为的影响尚不清楚^[38]。

既往研究揭示了 PT 延长、FIB 水平升高与 AML 患者预后不良密切相关。如 ZHANG 等^[15]研究发现,PT>12.91 s 的患者发生颅内出血的风险约为其他患者的 1.877 倍,提示 PT 延长患者需重点监测其颅内出血情况。LI 等^[39]研究表明,在已发生颅内出血的 AML 患者中,死亡患者的 PT 显著长于非死亡患者,而 APTT 和 FIB 比较无明显差异。国内一项荟萃分析结果显示,FIB 水平升高与 AML 患者死亡风险增加显著相关,风险比为 1.21^[40]。BERGER 等^[41]研究结果同样显示,FIB 水平升高与 AML 患者的 OS 和无进展生存期缩短显著相关。但上述研究未阐明凝血指标改变在老年 AML 患者中的重要意义,以及其对 AML 难治复发的影响。本研究发现:与健康老年人相比,老年 AML 患者 PT、TT 延长,INR 变大,FIB 水平升高,而 PTA 降低,APTT 缩短;与非难治复发患者相比,难治复发患者 PT 延长,INR 变大,

FIB 水平升高,而 PTA 降低;PT 延长、FIB 水平升高均是老年 AML 患者难治复发的独立危险因素;PT、FIB 联合预测老年 AML 患者难治复发的 AUC 可达 0.934,大于各指标单独预测的 AUC。

AML 的难治复发预测对临床决策具有重要意义,目前已引起学界广泛关注。在难治性 AML 预测方面,体外药物敏感性、血清代谢物、非编码 RNA 等作为潜在生物标志物已经得到了初步探索^[42-44]。例如,利用流式细胞术在治疗前检测原始细胞的维奈克拉敏感性,可直接评估细胞耐药性,从而预测患者治疗反应,其 AUC 值可达 0.82^[42]。基于代谢组学的分析鉴定了多种具有预测潜力的血清代谢物,AUC 达 0.72~0.86,而整体代谢指数评分的预测效能更高(AUC=0.886)^[43]。在预测 AML 复发方面,MRD 监测始终是公认的最强预测因子,而 FLT3-ITD、TP53 等特定基因突变以及某些重现性遗传学异常(如 DEK-NUP214、BCR-ABL 等)亦具有重要辅助预测意义^[45-46]。与上述预测指标相比,本研究建立的 PT/FIB 联合模型具有不同的临床定位和应用价值。一方面,本模型依赖的 PT 和 FIB 是临床常规凝血检测项目,具有成本低廉、检测快速、标准化程度高、可及性广泛等突出优势。相比之下,药敏检测、组学分析和高通量测序等技术虽可能提供更特异的信息,但对监测平台、经济成本和专业分析的要求显著更高,限制了其在基层医疗和动态监测中的应用。另一方面,现有标志物多直接反映白血病细胞的固有属性(如基因突变)或残留状态(如 MRD),而凝血指标的改变可受到白血病细胞负荷、凝血系统平衡、炎症/应激反应的共同影响,具有“全身性”和“动态性”的特点。本研究模型高达 0.934 的 AUC 值提示,这种易于获取的全身性病理生理整合信息,可能具有不亚于复杂技术的预测效能。当然,凝血指标的非特异性是其固有局限,其升高可能受到感染、肝功能等因素的影响,正因如此,PT/FIB 模型与 MRD、基因突变等指标并非互斥,而更具互补潜力。在临床实践中,或可考虑采用 PT/FIB 这一简便指标进行初步筛查与动态风险监测,对高危患者再进行精准但成本较高的分子检测,从而实现资源的优化配置与风险的分层管理。未来研究若能整合凝血指标、基因突变谱与 MRD 状态,构建多维度预测模型,有望进一步提高预测的准确性和实用性。

综上所述,PT、FIB 联合模型对老年 AML 患者难治复发具有重要预测价值,有助于早期识别高危患者,改善患者预后。但本研究仍存在以下局限性:首先,研究数据来源于单中心,可能存在偏倚,未来需开展多中心、前瞻性队列研究以验证本研究结论的普适性。其次,分析指标仅集中于凝血功能参数,后续研

究可结合患者临床表证、其他常规实验室检测参数、患者的基因突变谱等,建立联合预测模型,以进一步提高预测难治复发的准确性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 刘水清:课题设计、数据分析;万星煜、李楠、杨武晨:数据收集、数据分析、论文撰写;彭贤贵、张曦:论文审阅、资金支持。

参考文献

- [1] WAN X Y, TAO T L, ZHANG J, et al. Effect of age, sex and season on acute myeloid leukemia clinical characteristics: a retrospective study[J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 2363-2375.
- [2] WANG Y, CHANG Y J, CHEN J, et al. Consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukaemia relapse after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in China: 2024 update [J]. *Cancer Let*, 2024, 605: 217264.
- [3] WANG J Z, LI X Y, LIU P, et al. A phase 2 pilot study of umbilical cord blood infusion as an adjuvant consolidation therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 358.
- [4] 万星煜, 郭焕平, 黄瑞昊, 等. ADAR1 介导的 RNA 编辑在血液肿瘤中的调控作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(2): 300-308.
- [5] 万星煜, 李楠, 刘水清, 等. 间充质干细胞在急性髓系白血病骨髓微环境中的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2025, 41(2): 294-299.
- [6] KANTARJIAN H, KADIA T P, DINARDO C, et al. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(2): 41.
- [7] THOL F, DÖHNER H, GANSER A. How I treat refractory and relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2024, 143(1): 11-20.
- [8] LI K N, DU Y X, CAI Y, et al. Single-cell analysis reveals the chemotherapy-induced cellular reprogramming and novel therapeutic targets in relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2023, 37(2): 308-325.
- [9] FERRARA F, LESSI F, VITAGLIANO O, et al. Current therapeutic results and treatment options for older patients with relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Cancers*, 2019, 11(2): 224.

- [10] KANTARJIAN H M, KADIA T M, DINARDO C D, et al. Acute myeloid leukemia: treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach[J]. *Cancer*, 2021, 127(8):1186-1207.
- [11] KONG J, GAO M G, QIN Y Z, et al. Monitoring of post-transplant MLL-PTD as minimal residual disease can predict relapse after allogeneic HSCT in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):11.
- [12] SRINIVASAN RAJSRI K, ROY N, CHAKRABORTY S. Acute myeloid leukemia stem cells in minimal/measurable residual disease detection[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(10):2866.
- [13] WENG G Y, ZHANG Y, YU G P, et al. Genetic characteristics predict response to venetoclax plus hypomethylating agents in relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *J Intern Med*, 2023, 293(3):329-339.
- [14] XU A J, LIU P, ZHOU F L. Analysis of risk factors of coagulation dysfunction and hemorrhage in newly diagnosed hyperleukocytic acute myeloma leukemia[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022:7828230.
- [15] ZHANG Q L, LI X Y, WEI Z Y, et al. Risk factors and clinical characteristics of non-promyelocytic acute myeloid leukemia of intracerebral hemorrhage: a single center study in China[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 44:203-206.
- [16] DICKE C, AMIRKHOSRAVI A, SPATH B, et al. Tissue factor-dependent and-independent pathways of systemic coagulation activation in acute myeloid leukemia: a single-center cohort study[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2015, 4:22.
- [17] HISADA Y, ARCHIBALD S J, BANSAL K, et al. Biomarkers of bleeding and venous thromboembolism in patients with acute leukemia[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(7):1984-1996.
- [18] OWATTANAPANICH W, RUNGJIRAJIT-TRANON T, JANTATAEME A, et al. Simplified predictive scores for thrombosis and bleeding complications in newly diagnosed acute leukemia patients[J]. *Thromb J*, 2023, 21(1):65.
- [19] WANG T F, MAKAR R S, ANTIC D, et al. Management of hemostatic complications in acute leukemia: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(12):3174-3183.
- [20] MANTHA S, TALLMAN M S, DEVLIN S M, et al. Predictive factors of fatal bleeding in acute promyelocytic leukemia[J]. *Thromb Research*, 2018, 164 Suppl 1:S98-S102.
- [21] VERSLUIS J, PANDEY M, FLAMAND Y, et al. Prediction of life-threatening and disabling bleeding in patients with AML receiving intensive induction chemotherapy[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(9):2835-2846.
- [22] DAI K C, ZHANG Q Y, LI Y Y, et al. Plasma fibrinogen levels correlate with prognosis and treatment outcome in patients with non-M3 acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(6):1503-1511.
- [23] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):177-182.
- [24] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):183-184.
- [25] RASO S, LUCCHESI A, SARDO M, et al. Global hemostasis assays in acute myeloid leukemia: results of an observational prospective study[J]. *Blood Transfus*, 2024, 22(1):65-74.
- [26] DORGALALEH A, FAVALORO E J, BAHR-AINI M, et al. Standardization of prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR)[J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43(1):21-28.
- [27] BECKMANN L, ROLLING C C, VOIGTLÄNDER M, et al. Bacitracin and rutin regulate tissue factor production in inflammatory monocytes and acute myeloid leukemia blasts[J]. *Cancers*, 2021, 13(16):3941.
- [28] JI L Y, YANG Y X, MA S Y. Unveiling the role of coagulation-related genes in acute myeloid leukemia prognosis and immune microenvironment through machine learning[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1):734.
- [29] CASHEN A F, SCHILLER G J, O'DONNELL M R, et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin*

- Oncol, 2010, 28(4): 556-561.
- [30] PETRONE G, HANDA S, GUPTA K, et al. Acute myeloid leukemia and cirrhosis: trends in utilization of induction chemotherapy, rate of hospitalizations and mortality[J]. Blood, 2019, 134(Supplement_1): 3864.
- [31] TSUNAKA M, SHINKI H, KOYAMA T. Cell-based evaluation of changes in coagulation activity induced by antineoplastic drugs for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175765.
- [32] WOLBERG A S. Fibrinogen and fibrin: synthesis, structure, and function in health and disease [J]. J Thromb Haemost, 2023, 21(11): 3005-3015.
- [33] LUYENDYK J P, SCHOENECKER J G, FLICK M J. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation [J]. Blood, 2019, 133(6): 511-520.
- [34] DZIKOWSKI L, MIRZAEI R, SARKAR S, et al. Fibrinogen in the glioblastoma microenvironment contributes to the invasiveness of brain tumor-initiating cells[J]. Brain Pathol, 2021, 31(5): e12947.
- [35] ZHANG F, WANG Y, SUN P, et al. Fibrinogen promotes malignant biological tumor behavior involving epithelial-mesenchymal transition via the p-AKT/p-mTOR pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(12): 2413-2424.
- [36] JIANG C K, LI Y, LI Y S, et al. Fibrinogen promotes gallbladder cancer cell metastasis and extravasation by inducing ICAM1 expression[J]. Med Oncol, 2022, 40(1): 10.
- [37] CHAN J P, MERLINI M, GAO H X, et al. Blood coagulation factor fibrinogen in tumor pathogenesis of central nervous system B-cell lymphoma[J]. Am J Pathol, 2021, 191(3): 575-583.
- [38] WANG C X, WANG Y F, ZUO N, et al. CD44-fibrinogen binding promotes bleeding in acute promyelocytic leukemia by in situ fibrin(ogen) deposition[J]. Blood Adv, 2022, 6(15): 4617-4633.
- [39] LI H, NIU T, HUANG J, et al. The characteristics and long-term outcomes of acute promyelocytic leukemia patients with early intracranial hemorrhage[J]. Int J Hematol, 2023, 117(4): 538-543.
- [40] ZHANG Z Y, ZHANG R, QI J Q, et al. The prognostic value of plasma fibrinogen level in patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and Meta-analysis [J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(11): 2682-2691.
- [41] BERGER M D, HEINI A D, SEIPEL K, et al. Increased fibrinogen levels at diagnosis are associated with adverse outcome in patients with acute myeloid leukemia [J]. Hematol Oncol, 2017, 35(4): 789-796.
- [42] KUUSANMÄKI H, KYTÖLÄ S, VÄN-TTINEN I, et al. Ex vivo venetoclax sensitivity testing predicts treatment response in acute myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2023, 108(7): 1768-1781
- [43] CAI Q, LIU W, YAN C, et al. Longitudinal serum metabolomics predicts therapeutic outcome in acute myeloid leukemia [J]. Transl Oncol, 2025, 62: 102567.
- [44] YE F, FAN C, PENG M, et al. Screening and validating circular RNAs that estimate disease risk and treatment response of pediatric acute myeloid leukemia: a microarray-based analyses and RT-qPCR validation [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(13): 11233-11245.
- [45] CHEA M, RIGOLOT L, CANALI A, et al. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia: old and new concepts [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4): 2150.
- [46] HOU H A, TIEN H F. Genomic landscape in acute myeloid leukemia and its implications in risk classification and targeted therapies. J Biomed Sci. 2020; 27(1): 81.

(收稿日期: 2025-06-05 修回日期: 2025-11-30)

(编辑: 李菲菲 陈秋莲)