

血小板输注无效的原因与对策的研究进展

徐菲 赵昕亚 包进 张瑞生[△]

(南京医科大学附属南京第一医院检验科 江苏 南京 210006)

摘要 血小板的主要生理作用是参与正常的止血,防止损伤后血液丢失。在临床治疗中,血小板的输注频率仅次于红细胞,是现代成分输血的一个重要组成部分,适用于预防和治疗血小板减少和/或血小板功能缺陷患者的出血,并且已成为各种血液病及肿瘤患者放、化疗的有效支持疗法^[1],可以降低血液病患者及肿瘤患者放、化疗后因血小板减少而导致出血致死的死亡率。但是随着血小板的大量使用,血小板输血反应日渐增多,特别是血小板输注无效(refractoriness to platelet transfusion, RPT)是临床面临的一大难题。据文献报道,其发生率为30%-70%。产生原因包括免疫性因素和非免疫性因素。处理措施主要是分析血小板输注无效的主要原因,尽量减少输血次数,控制感染和发热,开展血小板组织配型为患者选择适用的血小板,提高输注疗效。

关键词 血小板输注;无效;分析;对策

中图分类号:R457.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)04-771-03

Research Progress in Reasons and Countermeasures of Platelet Transfusion Refractoriness

XU Fei, ZHAO Xin-ya, BAO Jin, ZHANG Rui-sheng[△]

(Nanjing first hospital affiliated to Nanjing Medical University, clinical laborator, Jiangsu, Nanjing, 210006)

ABSTRACT: The main physiological role of platelets is its participation in normal hemostasis and blood loss prevention after injury. During clinical therapy, the frequency of platelet transfusion is just second to that of red blood cell transfusion. Platelet transfusion becomes important component in modern blood transfusion. It is applied to treatment of thrombocytopenia and/or platelet function defect caused bleeding. It has become an effective supporting therapy for it can reduce the mortality of patients caused by thrombocytopenia after chemotherapy and/or radiotherapy. However, with the extensive use of platelet transfusion, platelet transfusion refractoriness becomes a major issue. According to literature, the incidence is 30%-70%. The reasons include immunological factors and non-immunological factors. Countermeasures to treat platelet transfusion refractoriness mainly are to analyze its reasons, reduce frequency of blood transfusion, control infection and fever, and check HLA and HPA specificity.

Key Words: Platelet transfusion; Refractoriness; Analysis; Countermeasures

Chinese Library Classification(CLC): R457.1 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)04-771-03

血小板输注是治疗各种血小板减少引起的出血性疾病的有效治疗措施。机采血小板的使用量以每年20%以上幅度增长,由此产生的血小板输注无效成为困扰临床医师的大问题。本文就近年来国内外针对其病因、实验室及干预措施等方面的研究状况作一综述。

1 血小板输注无效(refractoriness to platelet transfusion, RPT)

是指患者接受充足治疗剂量的血小板输注后处于血小板治疗不应性状态,即患者循环血液中血小板计数未见有效提高、临床出血表现未见明显改善^[2]。一般情况下,把监控血小板输注结果常用的公式即血小板计数增加校正指数(CCI)和血小板恢复百分率(PPR)作为判别依据。

1.1 血小板计数增加校正指数(CCI)

是根据体表面积进行计算,以期减少个体差异的影响而更准确地评估输注效果。 $CCI = \text{血小板增加数}(10^9/L) \times \text{体表面积}(m^2) / \text{输入血小板数}(10^{11})$,体表面积 $= 0.0061 \times \text{患者身高}(cm)$

$+ 0.0128 \times \text{患者体重}(kg) - 0.01529$ 。输注血小板1h后 $CCI < 7.5$,24h后 $CCI < 4.5$,如果连续2次输注血小板即是如此,则判断血小板输注无效。

1.2 血小板恢复百分率(PPR)

是通过检测患者输注血小板1h或24h后的血小板计数进行计算,以评价血小板输注后的实际效果。 $PPR(\%) = \text{血小板增加数}(10^9/L) \times \text{全血容量}(L) / (\text{输注血小板总数} \times P) \times 100\%$ 。其中,血容量 $= \text{体表面积} \times 2.5$, $P=2/3$ 。若输注1h后 $PPR < 30\%$,24h后 $PPR < 20\%$,则判断血小板输注无效。

2 血小板输注无效的原因

分为非免疫性因素和免疫性因素

2.1 非免疫性因素

目前非免疫性因素已成为临床上导致血小板输注无效的主要原因^[3]。

①血小板输注的质量:血小板在制备、保存、运输以及输注过程中,因血小板的质量受到损害均可导致血小板输注无效。包括采集血小板数量不足、离心损伤、不合适的温度和振荡、保存条件和保存时间以及保存器材的质量、运输过程和输注过程

作者简介:徐菲(1985-),女,本科,技师,从事医学检验工作

[△]通讯作者:张瑞生 E-mail:18951670326@189.cn

(收稿日期:2011-05-21 接受日期:2011-06-16)

中操作不当等^[4]。

②发热、感染：发热是引起 RPT 的独立因素。感染期的血小板暴露抗原，发热时人体产生致热源如 IL-1、IL-6、TNF、PGE2 等，激活单核-巨噬细胞系统，并通过此系统清除这些被抗体包裹的血小板。G- 败血症更为明显^[5]。

③弥漫性血管内凝血：引起弥漫性血管内凝血的原因很多，以感染为常见，约占发病总数的 1/3 以上，其次为恶性肿瘤（包括急性早幼粒细胞白血病在内），两者合并约占病因的 2/3 左右。广泛的外科手术、组织损伤、产科意外、体外循环等都是发生弥漫性血管内凝血的常见原因^[6]。

④脾肿大：脾亢时骨髓生成及输注后的血小板被过度滞留，影响输注疗效。脾肿大时患者的 PPR 可降至 15%~20% 左右，脾切除可使 PPR 增至 90% 以上。进一步研究表明，脾功能亢进对血小板输注后早期 CCI 有显著影响，而对其存活期影响较小。但是一般认为脾肿大不是引起 RPT 的一个独立原因^[7]。

⑤骨髓移植：自身或同种异体骨髓移植后血小板输注疗效下降。在移植后造血细胞恢复期，可发生类似免疫个体所出现的自身一非自身免疫识别的暂时紊乱，导致血小板自身抗体水平上升。急、慢性 GVHD 和巨细胞病毒感染可提高血小板相关免疫球蛋白(PAIGG)水平。

⑥抗生素的使用：二性霉素 B、盐酸去甲万古霉素、环丙沙星等抗生素影响血小板输注疗效。

2.2 免疫性因素

最常见原因是血小板制品被白细胞污染，导致人类白细胞抗原(HLA)抗体产生。另外，人类血小板抗原(HPA)和 ABO 不相容也可导致 RPT^[8]。血小板抗体的产生更多取决于患者对抗原刺激的免疫反应，有研究发现患者血小板抗体初期为阳性，而后出现减弱或消失，分析原因可能与抗独特型抗体(Ab2)的产生和免疫抑制药物的长期应用有关。

①人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)：血小板表面存在 HLA-I 类抗原，它是血小板膜表面的固有结构成分，起主要作用的是 A、B 类抗原，但 C 类抗原也发挥一定作用^[9]。另外，血小板表面还有由血浆中吸附的可溶性 HLA-I 类抗原。HLA 抗原性较强，输注 HLA 抗原不配合的血小板很容易引起血小板同种免疫和血小板输注无效。常规临床输血一般不做血小板配型，因此，供-受者之间 HLA 不合便会产生相应的抗体，再次输入血小板就会因同种免疫而导致血小板破坏。血小板表面只有 HLA-I 类抗原，没有 HLA-II 类抗原，而针对 HLA 抗原初次免疫应答是需要 HLA-I 类抗原和 HLA-II 类抗原同时参与的双信号过程。与 HLA 同种免疫相关的血小板输注无效的主要原因是血小板悬液中混杂了大量的白细胞所致，白细胞中不仅含有丰富的 HLA-II 类抗原，同时还含有大量的 HLA-I 类抗原。如果在血小板输注时滤出白细胞(使用白细胞滤器可将每单位血小板中混杂的白细胞数降至 5×10^6 以下)能有效地防止或降低同种免疫反应的发生。Dzik S 研究发现白细胞过滤只能延缓 HLA-II 类抗体的产生时间和发生率，不能完全避免其发生^[10]。HLA 抗体的形成是免疫性血小板输注无效的主要原因，约占免疫因素的 80%。反复输注血小板的患者约有 50%~70% 可产生 HLA 抗体，相当于红细胞同种免疫

的数十倍。另外，怀孕女性如果献血，因为可能被胎儿表达的 HLA 抗原免疫，当病人移植此类献血员的骨髓后，由供体衍生细胞刺激产生的 HLA 抗体会引起 RPT^[11]。

②血小板特异性抗原 (human platelet specific alloantigens, HPA)：HPA 是血小板表面所具有的血小板独特性抗原。目前 HPA 被国际正式命名的有 22 个抗原，其中 12 个抗原被列入 6 个遗传系统，分别命名为 HPA-1~5 和 HPA-15。这些抗原产生的同种免疫可导致血小板输注无效的发生。HPA 抗体引起的输血反应，程度远高于 HLA 抗体。血小板同种抗体还可导致输血后血小板减少性紫癜(PTP)、新生儿同种免疫血小板减少性紫癜(NAITP)及移植排斥反应的发生。输注与受血者不配合的血小板就可能产生 HPA，其中出现频率最高的是抗 HPA-1a 抗体。欧美国家血小板输注无效多数是由于抗 HPA-1a 抗体引起的。我国与日本人相似，HPA-1a 阳性者 >99%，HPA-1a 阴性者很少，HPA-4a 是引起血小板输注无效的主要原因之一^[12]，故因血小板特异性抗体引起输注无效并不多见。

③红细胞血型抗原：血小板膜上也有红细胞血型抗原，其中以 ABO 抗原最为重要。Marktel 等研究发现血小板输注成效除了与 HLA 匹配度有关，还与 ABO 相容性有关。HLA 匹配、ABO 相容性输注的有效率为 76%，HLA 不匹配、ABO 相容或者 HLA 匹配、ABO 不相容性输注的有效率为 67%，HLA 不匹配、ABO 不相容性输注的有效率为 46%^[13]。④药物免疫性血小板减少：某些药物可通过免疫介导血小板破坏，以肝素、奎宁、奎尼丁、金盐与磺胺类药物发病较高。

3 血小板输注无效的对策

①严格掌握血小板输注的适应征，控制血小板的输注。

②输注前排查待输入的血小板质量，对病人来说则控制感染，避免使用对血小板有影响的抗生素，充分考虑脾亢、DIC 等消耗血小板的因素。

③尽量输注去白细胞单采血小板，可以限制同种异体抗原接触，减少或推迟同种免疫反应的发生。

④血小板输注速度以患者最大耐受为标准，一般 60~100 滴/min，尽量在 1 小时内输完^[14]。

⑤血小板输注无效患者从临床上判定血小板输注无效的原因。若是非免疫性因素，采取相应的对策(包括停用药物与脾切除等)。若是免疫性因素引起的输注无效及可能反复输血的患者在开始输血之前进行 HLA、HPA 抗体筛查，选择 HLA、HPA 匹配的血小板，进行血小板交叉配型，增加血小板的相容性^[15]。

⑥免疫缺陷者必须输注经 γ 射线辐照的血小板。

⑦目前处理严重同种免疫 RPT 的方法，包括大剂量静脉输注免疫球蛋白、脾切除手术及血浆置换。林国连等实验发现大剂量免疫球蛋白滴注后，输注机采浓缩血小板与加大输注机采浓缩血小板均有改善血小板输注无效的作用，以前者作用明显，而输注洗涤血小板则无明显疗效^[16]。

⑧利妥昔单抗(商品名：美罗华)是一种人鼠嵌合性 CD20 单克隆抗体，利用抗体依赖的细胞毒反应原理直接破坏产生抗体而破坏血小板的 B 细胞，已被用于治疗多种顽固性自身免疫性疾病，如免疫性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮、器官移

植排斥反应的预防与治疗等^[17]。

4 总结

由于目前临床上绝大多数患者输注血小板时仅考虑 ABO 血型相合,而不做 HLA 系统和 HPA 抗原检测,所以临床上发生血小板输注无效的概率不低。目前没有一种方法可以完全保证血小板输注的安全、及时、有效,只能组合以上几种方法尽可能的避免输血无效。总之,有效的方法是由血液中心、临床输血科和临床医生共同成立血小板治疗小组,首先选择简单易行的方法过滤白细胞,尽量延迟血小板输注无效的发生;对于多次输血发生输血无效的患者,筛选 HLA- 抗体,出现 HLA- 抗体的患者筛选 HLA- 抗原相合血小板;而对于非 HLA- 抗体引起输血无效的患者,采用配合性血小板输注预防免疫性血小板输注无效,提高输血的效果,延缓输注无效的发生时间。

参考文献(References)

- [1] 高艳,陈桃,范章平,等.血小板输注无效患者的血小板抗体筛查与配合性输注[J].临床和实验医学杂志,2010,9(8):584-585
Gao Yan, Chen Tao, Fan Zhang-ping, et al. Platelet antibody screening and cross-matched platelets transfusion in the platelet transfusion refractoriness [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2010, 9 (8): 584-585
- [2] Hod E, Schwartz .Platelet transfusion refractoriness [J]. Br Haematol, 2008, 142(3): 348-360
- [3] 徐丽娟,卓海龙,刘斌杰,等.血小板输注无效的临床分析[J].临床输血与检验,2008,10(1):59-60
Xu Li-juan, Zhuo Hai-long, Liu Bin-jie, et al. Clinical Analysis of Useless Platelet Transfusion [J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine, 2008, 10(1): 59-60
- [4] 周立红,刘泽霖.血小板输注无效[J].血栓与止血学,2009,2(15)
Zhou Li-hong, Liu Ze-ling. Refractoriness Platelet Transfusion [J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2009, 2(15)
- [5] 杨蓁鲜,唐万兵.单采血小板输注无效 18 例临床观察[J].中国医药导报,2010,7(2):28-29
Yang Xun-xian, Tang Wan-bing. Clinical observation on transfusion of single-donor platelet in 18 cases of in efficacy patients [J]. China Medical Herald, 2010, 7(2): 28-29
- [6] 蒋利星.血小板输注无效及对策[J].中外健康文摘,2010,7(31):79-81.
Jiang Li-xing. Platelet transfusion refractoriness and Countermeasures [J]. World Health Digest, 2010, 7(31): 79-81
- [7] 尤建国,李玉峰,汪承亚.血小板输注无效及干预措施的研究进展[J].国际输血及血液学杂志,2006,29(6):499-502
You Jian-guo, Li Yu-feng, Wang Chen-ya. Research progress in platelet transfusion refractoriness and Countermeasures [J]. International Journal of Blood Transfusion and Hematology, 2006, 29(6): 499-502
- [8] Eisenberg S. Refractory response to platelet transfusion therapy [J]. J Infus Nurs, 2010, 33(2): 89-97
- [9] 张志华,郝长来.血小板无效输注的研究进展[J].临床血液学杂志, 2007, 20(3): 186-188
Zhang Zhi-hua, Hao Chang-lai. Research progress in platelet transfusion refractoriness [J]. Journal of Clinical Hematology, 2007, 20 (3): 186-188
- [10] Dzik S. Management of platelet transfusion refractoriness [J]. International Journal of Blood Transfusion and Hematology, 2008, 31 (1): 91-93
- [11] Hatakeyama N, Hori T, Yamamoto M. Platelet transfusion refractoriness attributable to HLA antibodies produced by donor-derived cells after allogeneic bone marrow transplantation from one HLA-antigen-mismatched mother [J]. Pediatr Transplant, 2010, 30. doi:10.1111/j.1399-3046
- [12] H Brouk, L Halle, G Bertrand, et al. Human platelet antigen allele frequencies in different Algerian population [J]. Tissue Antigens, 2010, 75 (6): 673-678
- [13] Markt S, Napolitano S, Zino E. Platelet transfusion refractoriness in highly immunized beta thalassemia children undergoing stem cell transplantation [J]. Pediatr Transplant, 2010, 14(3): 393-401
- [14] 周欣华,王小微,林海玉.血液病患者单采血小板输注的护理[J].护理学报, 2009, 16(11B): 28-29
Zhou Xin-hua, Wang Xiao-wei, Lin Hai-yu. Nursing patients with blood diseases when transfusing platelet [J]. Nurse Journal, 2009, 16 (11B): 28-29
- [15] 张献清,穆士杰,夏爱军.血小板输注无效患者的供者筛选策略及临床研究[J].临床输血与检验, 2009, 11(2): 126-128
Zhang Xian-qing, Mu Shi-jie, Xia Ai-jun. Screening strategy and clinical research on donors of platelet transfusion [J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine, 2009, 11(2): 126-128
- [16] 林国连,詹亦荣,刘红杏.血小板输注无效的三种处理方法[J].河北医学, 2010, 16(1): 60-62
Lin Guo-nian, Zhan Yi-rong, Liu Hong-xin. Three Treatments for Patients with Platelet Transfusion Refractoriness [J]. Hebei Medicine, 2010, 16(1): 60-62
- [17] 胡致平,林圣云.美罗华治疗血小板输注无效一例[J].中华医学杂志, 2009, 89(44): 3168
Hu Zhi-ping, Lin Shen-yun. A case of rituximab cure platelet transfusion refractoriness [J]. National Medical Journal of China, 2009, 89(44): 3168