

ABO 血型不合的血小板输注研究进展^{*}

吴建君 综述, 赵树铭[△] 审校(第三军医大学第一附属医院输血科/中国人民解放军重庆血站, 重庆 400038)

【关键词】 ABO 血型; 血小板; 输血; 安全

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 19. 053 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)19-2761-03

在临床输血中, 输注 ABO 不相合的红细胞(RBC)会导致严重的免疫性溶血性输血反应, 因此, 临床上主要采用 ABO 同型 RBC 输注; ABO 非同型 RBC 和血浆输注在临床很少采用。紧急情况下可以供者 RBC 与患者血浆血型相合或大量血浆输注时与患者 RBC 血型相合, 而不管患者体内抗 A 或抗 B 的存在。血小板输注时 ABO 相合的重要性一直是一个长期争论的问题^[1]。我国要求按照血小板 ABO 同型输注, 对于单采血小板, 可不考虑血型, 优先考虑是否与受血者 RBC 血型相合^[2]。美国等国家血小板常规输注无需考虑 ABO 血型, 这具有两方面的优点: 第一是可供性, ABO 同型血小板并不是总能常规保障充足供应, 或在紧急情况下患者 ABO 血型未知; 第二是避免血小板浪费, 因为血小板仅 5 d 保存期, 常无法满足 ABO 同型发放方式。但另一方面, ABO 非同型血小板输注可能导致输血不良反应的发生, 如急性溶血、发热、同种异体免疫反应、炎症和降低有效性^[1]。本文综述 ABO 血型对血小板输注的安全性评价。

1 临床血小板输注的效果

美国每年约有 9 百万浓缩血小板制剂(约 2 百万治疗剂量)应用于临床治疗, 输注血小板发生不良反应的风险约为 1:1 000~1:3 000^[3]。据报道 15%~20% 接受非同型多次血小板输注的白血病患者会有严重的出血, 而相似患者接受 ABO 同型血小板输注的仅 5% 发生出血^[4]。在一份国家级队列研究中, 输注 AB 血浆到 O 型患者中可增加约 10% 明显的死亡率; 而给患者输注 ABO 同型血小板和冷沉淀则可明显减少死亡率。虽然发生这些不良反应的病因还有争论, 但有证据表明可能与 ABO 不相合有关^[5]。ABO 主侧不相合的血小板输注易导致血小板输注的效应性降低, 这是由于血小板表面 ABH 抗原物质的表达可导致血小板在受者体内被同种异体抗体所清除。输注 ABO 次侧不相合的血小板则可暴露受者与 ABO 血型不合的血浆, 与发生急性溶血性输血反应有关。1996~2006 年美国 FDA 统计有 6 次因输注次侧不相合血小板所引起的溶血而导致死亡事件^[6]。认识到 ABO 不相合输血可能发生不良反应, 美国血库协会(AABB)等机构要求输血服务机构应当制定 ABO 不相合血小板输注的政策。更安全输血合作的生物医学组织(BEST)进行了一次国际调查, 表明 ABO 不相合血小板输注存在明显的临床差异, 在 126 个参加调查的单位中, 约 19.4% 缺乏文字性的 ABO 不相合血小板输注政策^[7]。在中国, 因血小板制剂的标准和剂量等与国外有一定差异, 特别是部分单位手工制备的浓缩血小板制剂未去除白细胞以及添加血小板添加液等, 大多数医院临床输注采用的原则依然为 ABO 同型血小板输注, 虽有零星的输血不良事件发

生, 但缺乏系统规范的可靠统计数据。

1.1 ABO 同型血小板输注 对 3 家随机临床试验和 16 家常规临床观察得出, ABO 同型血小板输注的血小板计数增加值高于 ABO 不同型血小板输注^[8]。但因该研究中无输注血小板相关的患者死亡率、出血事件或输血反应等终极观察指标, 总体临床效果评价仍不明确。而且也没有临床试验明确地评价这些重要临床事件, 因此, 这些资料对临床使用同型或不同型血小板输注是无结论性。虽然缺乏结论性的证据支持患者接受 ABO 同型输注会产生较好效果, 但一些输血工作者认同这一理念。2005 年 Rochester 大学执行为所有患者尽可能提供同型血小板输注这一政策, 在外科患者中, 对实施这一政策前后进行观察, ABO 同型血小板输注可减少外科手术患者的 RBC 输注量, 溶血和过敏输血反应显著减低, 有益于患者康复^[9]。在中国, 大多数医院采用 ABO 同型血小板输注, 但因供应紧张或发生临床无法保障血小板输注的现象, 也采用 ABO 次侧不相合的输注。本院临床实践中, 特殊紧急情况采用 ABO 次侧不相合的输注, 也未见不良反应的发生。因此, 在血小板产品供应有限的情况下, 应进行大规模的随机临床试验来确认 ABO 同型血小板输注的确切效果, 并制定特殊情况下非同型输注的原则^[1]。

1.2 ABO 主侧不相合的血小板输注 ABO 主侧不相合的血小板输注会导致血小板输注后计数增加值幅度小于 ABO 同型或次侧不相合的输注效果。Triulzi 等^[10]对血小板低下患者的血小板剂量进行临床试验, 比较了 ABO 同型、ABO 主侧相合和 ABO 次侧相合的血小板输注效果, 分析了输注后血小板计数增加值和输血间隔时间, 得出血小板 ABO 相合状态对预测 2 级或以上出血无影响。与 ABO 同型输注相比, 主侧 ABO 相合的血小板输注会导致输注后 4、24 h 血小板绝对和校正计数增加值有所降低, 但与 ABO 次侧不相合血小板输注无差异。证实了血小板输注后计数增加值的微小差异不会增加出血风险。另一项研究证实了主侧不相合输注对血小板体外功能的影响, 发现主侧不相合血小板暴露于中度到高度抗 A/B 抗体的血浆中会影响血小板的功能, 如抑制血小板聚集等^[11]。这一发现提示, 排除血小板输注后计数增加值, 血小板功能可能会受到接受 ABO 主侧不相合血小板血浆的损伤。在一份研究中, 一组免疫缺陷患者接受 C1q 相合性血小板输注(HLA 相合), 证明 C1q 相合血小板输注时血小板校正计数增加值为 $10.6 \times 10^9/L$ 与不相合输注的 $2.5 \times 10^9/L$ 比较明显提升。说明 ABO 相合与否并不显著影响校正计数增加值, 有 75% 血小板以前认为不相合的实际上 C1q 是相合。这一发现提示当选

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81270649)。 [△] 通讯作者: E-mail: shumingzhao@yahoo.com。

合以得到更好的效果^[12]。

1.3 ABO 次侧不相合的血小板输注 ABO 次侧不相合的血小板输注与血管外溶血有关,但在一份回顾性资料总结中显示,59 993 例血小板输注中仅发生 3 例 ABO 不相合的输血不良事件,提示 ABO 次侧不相合血小板输注的溶血发生率^[1,13]。据多个个案报道,典型溶血反应发生在输注含有高滴度抗 A 的 O 型血小板到 A 型受血者时。对具有高滴度抗 B 效价的 A 型血小板供者应注意在次侧不相合的血小板输注时发生溶血的风险^[14]。对 ABO 次侧不相合血小板输注产生溶血风险的看法在业界变化很大。BEST 合作的国际性调查高度重视当无 ABO 同型血小板供应时无统一的输血策略这一现象^[7]。在以血浆为介质的单采血小板供应机构中,54.0%显示采用 ABO 次侧不相合的血小板输注,29.9%选择任何可供的血小板。如果次侧不相合血小板被采用,48.1%的机构未采取任何其他措施,而 37.7%的机构选择具有较低滴度的血小板。从白膜法制备的以血浆为介质的浓缩血小板输注也得到相似的结果。

2 ABO 非同型血小板输注发生不良反应的原因

ABO 不相合输血会导致严重的溶血性输血不良反应和高死亡率。对于血小板输注而言,ABO 不相合输血可导致血小板在患者血浆介质中因抗 A/B 引起的血小板活化。已经有报道表明,在外伤和心外科患者中因 ABO 不相合血小板输注后会导致更多的 RBC 输注^[15]。类似于 ABO 不相合的 RBC 输注,抗原阳性的血小板被 IgM 和 IgG 抗体 A/B 活化是一种免疫复合物介导。当 ABO 不相合血浆和血小板混合后,存在于供者或受者血浆中的抗 A/B 与血小板表面抗原或血浆中游离的 ABO 抗原,两者相结合形成免疫复合物。这种直接结合的抗体和免疫复合物可以导致血小板的活化和被清除^[4]。

血小板活化后会有一些变化,如形态改变和从颗粒中释放介质。设想血小板膜表面含有 A 和 B 抗原(像 RBC 一样,其密度较低),不相合输注或受血者的血小板暴露于含抗 A/B 所输注的或受血者血浆中可能发生活化和功能异常^[14]。在体外评估试验中,模拟 ABO 不相合血小板输注,发现在 A 或 B 型血小板暴露于 O 型血浆时血小板功能明显受抑制。这些发现表明,暴露抗原阳性的血小板于不同滴度抗 A/B 的 O 型血浆或血清中可导致模拟体内输血情况下的血小板一系列功能改变。A 型血小板暴露于中到高滴度抗 A 的 O 型血浆中,与暴露于 A 型血浆相比,可导致明显的聚集率降低。相似的全血血小板聚集的明显改变只是发生在暴露于高滴度血浆时,而中滴度血浆则无。这可能是标本中存在一定不相合 RBC,可以吸收导致 RBC 聚集的大量抗体,从而减少了抗体-血小板之间的作用。另外,暴露 A 型血小板于各种 O 型血小板缺乏的全血标本中(不知抗体滴度),导致血小板聚集减少和血小板计数减少。抗 A 也可改变凝血形成动力学和凝血酶的产生。凝血形成的慢速启动可以在 ABO 不相合血小板和血浆中观察到,在 TEG 中则呈微弱而稳定的凝聚。这些凝聚已在白血病患者中发现。凝血酶产生的分析试验证实,暴露于 ABO 不相合血浆中可产生明显的凝血酶,这可以解释一些临床依赖输血、存在血栓形成的高风险因素、干细胞移植等患者发生快速凝聚的现象。体外发现证实,抗 A/B 可影响血小板功能、凝血形成动力学、凝血酶产生、血小板骨架功能以及介质产生等。虽然体外试验不能精确模拟体内事件,但这些发现足以支持解释外伤性患者接受 ABO 不同型血液成分输注后需要更多的 RBC 输注这一现象。抗 A/B 与血小板 A 和 B 抗原结合引起

的止血受损、可溶性蛋白如 vW 因子和内皮细胞,均可能是多次接受 ABO 不同型输注患者发生出血倾向的一个原因^[11]。因此,血小板不同型输注可能是发生血小板输注无效的重要原因。

在 ABO 次侧不相合的血小板输注时,血小板保存介质中的抗 A、B 抗体是引起血小板输注时发生溶血性输血反应的主要因素。测定抗体滴度的方法包括试管和凝胶试验系统,这很难比较不同单位之间的结果。美国国立卫生研究院(NIH)最近报道,对 O 型血小板供者采用凝胶卡法检测血型抗体,1:256 的血浆滴度定义为高滴度供者^[16]。在中国,对于新生儿产前检测,输血工作者多认为 O 型孕妇血液抗体效价 1:64 为高滴度,但各地方会有差异^[17];对于献血者,由于我国未常规进行抗体筛查,各地检测数据不齐。这种抗体滴度的巨大差异是否还有检测因素的影响还有待进一步研究。美国大约 25% 的 O 型血小板具有高滴度抗体,其血小板不再供给 O 型患者或采用洗涤方式去除不相合血浆。采用这一方式后,再也没有任何与血小板相关的溶血性输血反应发生^[16]。但在美国对 ABO 次侧不相合的血小板输注的抗体安全滴度还未有正式文件制定。在中国,临床用血规范主张血小板以 ABO 同型输注为原则^[2]。有学者报道,ABO 次侧不相合血小板输注通过凝胶法检测抗 A 和抗 B,提示抗体滴度不能单独预测输血相关溶血反应的发生^[18]。这一研究还证实,647 例 ABO 次侧不相合的血小板输注患者,73 例接受滴度大于 1:256 的血小板产品输注,27 例接受滴度大于 1:512 血小板,结果未见输注 ABO 次侧不相合的血小板患者发生任何溶血性输血反应,仅有 2 例直接抗球蛋白抗体阳性者发生了发热、寒战的输血反应。有学者认为采用一些替代方法也可减少 ABO 次侧不相合血小板输注发生溶血的风险^[19]。血小板洗涤产品也可用于当同型血小板无法供应又有极度低下血小板计数的患者。另一项措施是采用高浓度的血小板制剂(如干燥血小板),保存后将其悬浮于一种添加液中^[20]。在欧洲,血小板添加液用于单采血小板可减少血浆介质用量的 70%^[21]。有学者提出采用 AB 型血浆替代法,虽然这一策略可理论上制备通用相合型的血小板制剂,但因血浆的缺乏仍值得怀疑是否可行。

3 结 论

在考虑 ABO 配型和血小板输注的最佳措施时,应注意到这一问题的复杂性,不仅是血小板不相合性(主侧、次侧、两相相合),还有血小板的可供应性。虽然血小板同型输注是最理想的,但缺乏血小板的现实可使这一措施在大多数医院无法实施。在尽可能提供同型血小板的同时,也可采用其他变通方法,如洗涤或减少血浆含量,这些改良可以使发生次侧不相合和输血发生不良事件的风险降到最低。即使在研究所,应采用严格措施以执行血小板不相合的输注策略,特例仅限于特殊患者人群。虽然这一领域的工作仍需继续,目前还没有明确的结论同时兼顾血小板输注和 ABO 相合性的最佳策略。良好设计的、足够样本量的随机临床试验还需要进行以回答如何使 ABO 不相合血小板输注的风险和效益达到平衡这一重要问题。

参考文献

- [1] Dunbar NM, Ornstein DL, Dumont LJ. ABO incompatible platelets: risks versus benefit [J]. Curr Opin Hematol, 2012, 19(6): 475-479.
- [2] 兰炯采, 陈静娴, 武平英, 等. 推荐疑难配血三步分析法

- [J]. 中国输血杂志, 2010, 23(4): 243-244.
- [3] Sullivan MT, Wallace EL. Blood collection and transfusion in the United States in 1999 [J]. Transfusion, 2005, 45(2): 141-148.
- [4] Ma RA, Fialkow LB, Heal JM, et al. An association of ABO non-identical platelet and cryoprecipitate transfusions with altered red cell transfusion needs in surgical patients [J]. Vox Sang, 2011, 101(1): 55-60.
- [5] Shanwell A, Andersson TM, Rostgaard K, et al. Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma [J]. Vox Sang, 2009, 96(4): 316-323.
- [6] Fung MK, Downes KA, Shulman IA. Transfusion of platelets containing ABO-incompatible plasma; a survey of 3156 North American laboratories [J]. Arch Pathol Lab Med, 2007, 131(6): 909-916.
- [7] Lozano M, Heddle N, Williamson LM, et al. Practices associated with ABO-incompatible platelet transfusions: a BEST Collaborative international survey [J]. Transfusion, 2010, 50(8): 1743-1748.
- [8] Shehata N, Tinmouth A, Naglie G, et al. ABO-identical versus nonidentical platelet transfusion; a systematic review [J]. Transfusion, 2009, 49(11): 2442-2453.
- [9] Henrichs KF, Howk N, Masel DS, et al. Providing ABO-identical platelets and cryoprecipitate to (almost) all patients; approach, logistics, and associated decreases in transfusion reaction and red blood cell alloimmunization incidence [J]. Transfusion, 2012, 52(3): 635-640.
- [10] Triulzi DJ, Assmann SF, Strauss RG, et al. The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia [J]. Blood, 2012, 119(23): 5553-5562.
- [11] Ma RA, Carter J, Henrichs KF, et al. Alterations of platelet function and clot formation kinetics after in vitro exposure to anti-A and-B [J]. Transfusion, 2013, 53(2): 382-393.
- [12] Fontaine MJ, Kuo J, Chen G, et al. Complement (C1q) fixing solid-phase screening for HLA antibodies increases the availability of compatible platelet components for refractory patients [J]. Transfusion, 2011, 51(12): 2611-2618.
- [13] Menis M, Izurieta HS, Anderson SA, et al. Outpatient transfusions and occurrence of serious noninfectious transfusion-related complications among US elderly, 2007-2008; utility of large administrative databases in blood safety research [J]. Transfusion, 2012, 52(9): 1968-1976.
- [14] Daniel-Johnson J, Leitman S, Klein H, et al. Probiotic-associated high-titer anti-B in a group A platelet donor as a cause of severe hemolytic transfusion reactions [J]. Transfusion, 2009, 49(9): 1845-1849.
- [15] Blumberg N, Heal JM, Hicks GL, et al. Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery [J]. Transfusion, 2001, 41(6): 790-793.
- [16] Quillen K, Sheldon SL, Daniel-Johnson JA, et al. A practical strategy to reduce the risk of passive hemolysis by screening plateletpheresis donors for high-titer ABO antibodies [J]. Transfusion, 2011, 51(1): 92-96.
- [17] 肖瑞卿, 林武存, 隆晓秋, 等. O 型母亲抗-A、抗-B IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病关系分析 [J]. 重庆医学, 2006, 35(11): 969-970.
- [18] Karafin MS, Blagg L, Tobian AA, et al. ABO antibody titers are not predictive of hemolytic reactions due to plasma-incompatible platelet transfusions [J]. Transfusion, 2012, 52(10): 2087-2093.
- [19] Josephson CD, Castillejo MI, Grima K, et al. ABO-mismatched platelet transfusions; strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies [J]. Transfus Apher Sci, 2010, 42(1): 83-88.
- [20] Perseghin P. High concentration plasma-reduced plateletapheresis concentrates [J]. Transfus Apher Sci, 2011, 44(3): 273-276.
- [21] Radwanski K, Wagner SJ, Skripchenko A, et al. In vitro variables of apheresis platelets are stably maintained for 7 days with 5% residual plasma in a glucose and bicarbonate salt solution, PAS-5 [J]. Transfusion, 2012, 52(1): 188-194.

(收稿日期: 2014-02-24 修回日期: 2014-06-20)

(上接第 2760 页)

- [J]. Neuroscience, 2002, 113(4): 857-869.
- [28] Lucas SJ, Bortolotto ZA, Collingridge GL, et al. Selective activation of either mGlu2 or mGlu3 receptors can induce LTD in the amygdala [J]. Neuropharmacology, 2013, 66(7): 196-201.
- [29] Beller JA, Gurkoff GG, Berman RF, et al. Pharmacological enhancement of glutamate transport reduces excitotoxicity in vitro [J]. Restor Neurol Neurosci, 2011, 29(5): 331-346.
- [30] Wenthur CJ, Morrison R, Felts AS, et al. Discovery of (R)-(2-fluoro-4-((4-methoxyphenyl) ethynyl) phenyl) (3-hydroxypiperidin-1-yl)methanone (ML337), an mGlu3 selective and CNS penetrant negative allosteric modulator (NAM) [J]. J Med Chem, 2013, 56(12): 5208-5212.

(收稿日期: 2014-10-14 修回日期: 2014-05-22)