

肿瘤患者回输辐照自体血的研究^{*}

周炜鑫¹, 许凯强² 综述, 黄远帅^{3△} 审校 (1. 四川医科大学检验系, 四川泸州 646000; 2. 四川医科大学临床医学院, 四川泸州 646000; 3. 四川医科大学附属第一医院输血科, 四川泸州 646000)

【关键词】 辐照; 肿瘤; 肿瘤细胞; 自体输血

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 24. 067 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)24-3769-03

输血是临床上抢救患者的重要措施之一, 对某些疾病治疗起着无可替代的作用。但是现在越来越多的人担心通过异体输血引起发热反应、免疫抑制、疾病传播等不良输血反应, 使人们渐渐意识到自体输血的重要性。自体输血不仅提高了血液的利用率, 节约了宝贵资源, 还能够降低免疫抑制的风险, 减少传染病传播, 同时刺激红细胞的产生及增加血液供应, 是临床上推广的输血首选方案^[1]。但有研究称, 肿瘤患者自体输血, 由于血液中含有肿瘤细胞可能会导致肿瘤的血行传播, 因此自体输血在肿瘤患者中的应用受到限制。经过 γ 射线辐照后可以灭活血液中的肿瘤细胞, 进而为肿瘤患者自体输血提供了可能性。因此, 本文对肿瘤患者的自体血经过辐照灭活肿瘤细胞后进行自体回输的可行性进行分析, 综述如下。

1 自体输血的发展

自身输血自 1886 年首次报道, 到 1921 年用于临床至今, 已有 200 多年的历史。1914 年有人收集宫外孕破裂的血液回输患者; 1921 年 Grant 报道, 脑外科择期手术患者术前采血储存以备术中用。然而据文献报道, 等容稀释性自体输血用于临床, 最先见于 1964 年美国盐湖城 Llovekom 的报道, 但真正开始受到重视并作为临床常规治疗技术, 是在 20 世纪 80 年代艾滋病出现后, 有些国家成立了自体输血专业组织及自体输血血库^[2]。但在我国, 自体输血仍处于起步阶段, 即使在某些大型三甲医院, 自体输血比例仍然很低, 而在美国等西方发达国家自体输血却占据重要地位。

相对异体输血而言, 自体输血具有以下优点: (1) 增加血液供应^[1]。(2) 安全, 避免疾病的传播; (3) 避免免疫抑制, 提高自身免疫力; (4) 促进造血, 可以刺激红细胞生成; (5) 节约宝贵的资源, 减少患者住院费用^[2]。而同种异体输血会抑制特异性及非特异性免疫, 也会引起输血相关性移植物抗宿主病, 并且导致死亡^[3]。同时对于血液制剂的检测, 由于试剂灵敏度、窗口期、病毒变异、静默感染等原因, 可能造成乙肝、艾滋病、梅毒等病原体漏检, 因此经过常规检测的血液仍存在传播这些病原体的残余风险^[4]。因此, 自体输血的发展成为当今输血的重要手段。

2 肿瘤患者与输血

2.1 肿瘤患者输血的必要性 恶性肿瘤常伴随的症状之一就是恶性肿瘤相关性贫血, 主要是指肿瘤患者在其疾病的发展过程中及治疗过程中发生的贫血^[5]。造成贫血的原因大概有以下几点: (1) 肿瘤细胞血供比较丰富, 在手术过程中易导致大量出血使血红蛋白骤降, 造成贫血; (2) 放、化疗导致骨髓抑制, 红细胞生成减少, 造成贫血; (3) 缺乏营养, 造血原料摄入不足, 各种原因引起的溶血等其他因素。Ludwig 等^[6]牵头欧洲癌症贫

血调查组的一个前瞻性研究, 在 24 个国家超过 15 000 例患者调查后发现, 贫血的发生率为 39.3%, 经过放、化疗治疗的贫血发生率为 53.7%, 经过 6 个月的跟踪调查, 有 68% 的患者伴有贫血。此类患者有贫血症状且符合输血条件都应进行血液制品输注。其次, 肿瘤患者若进行手术治疗, 常常导致大量失血, 也需要血液制品来补充血容量。因此, 在临床工作中, 当患者出现危及生命的情况时, 异体输血对于临床肿瘤患者来说是必不可少的支持疗法。

2.2 肿瘤患者异体输血的弊端 随着血液检测技术的提高, 虽然血液中大部分的病毒、病原微生物可以及时被检测出来, 但毕竟没有任何一种方法可以 100% 检测出血液中的污染源, 因此输血始终存在风险。比如输注血液制剂可能会带来传染性和非传染性危害及肿瘤传播^[7]。传染性危害包括艾滋病、乙肝、丙肝、梅毒等的传播, 还有一些稀有病毒, 如西尼罗病毒和寄生虫^[8-9]。非传染性危害主要包括输血错误导致的死亡及成人呼吸窘迫综合征、体温过低、心律失常、低钙低镁血症等, 以及输血引起的急性和迟发性溶血反应、发热反应、过敏反应等^[10]。既然异体输血对大部分患者都存在上面提到的不良反应, 那么对于肿瘤患者来讲, 异体输血的弊端到底有多大呢? 有研究称, 肿瘤患者异体输血会导致免疫抑制, 从而引起肿瘤复发率增加及术后感染率增加^[11-13]。异体输血会增加肿瘤复发最早是于 1981 年由 Gantt 提出, 随后同种异体输血所致的免疫抑制而引起的肿瘤复发在 1982 年首次被报道, 其机制为异体输血使自然杀伤细胞功能减弱, T 细胞数量减少, 淋巴细胞比率降低和抗原呈递细胞缺陷, 最终导致免疫抑制, 引起肿瘤复发^[14-16]。张清平等^[17] 研究结果发现, 浓缩红细胞输注使脑膜瘤患者术后感染率明显高于未输血组, 且与输注红细胞的量密切相关。在肺癌中, Tartter 等^[18] 观察到围术期输血可导致肿瘤的复发和转移。Wang 等^[19] 报道, 肺癌患者手术后同种异体输血会增加肿瘤的复发率和降低生存率, 所以异体输血在肿瘤患者身上的应用受到限制。但是对于肿瘤患者来说, 避免血液制品几乎不可能, 因此拒绝异体输血, 接受自体输血是明智的选择。

2.3 肿瘤患者自体输血的研究 对于肿瘤患者来讲, 自体输血具有重要意义。除了能提供与患者完全相符的同型血液, 还能缓解血源紧张, 杜绝了异体输血后的免疫抑制、肿瘤复发等诸多并发症, 同时还为患者减轻了经济负担。但是目前有学者认为, 肿瘤患者的血液里可能含有肿瘤细胞, 自体输血会引起肿瘤的血行传播, 导致肿瘤复发或者转移。Yaw 等^[20] 的报道中称, 1975 年, 有位肺癌患者在肺切除后进行自体输血, 导致 4 周后肺癌扩散死亡。尽管如此, 自体输血会引起肿瘤的血行传

^{*} 基金项目: 四川省卫生计生厅课题资助项目 (120336)。

[△] 通讯作者, E-mail: hys@live.cn。

播这一说法仍然存在争议。许多学者做了这方面的相关研究, Nagarsheth 等^[21]对 3 例妇科肿瘤患者进行自体输血,其中 2 例并未发现血行转移,有 1 例是在自体输血前就证实有肝转移。2012 年, Raval 等^[22]的研究发现,前列腺癌患者术中自体血回收不会增加肿瘤的转移和 5 年病死率。而且 Engle 等^[23]的研究表明,对于子宫切除的宫颈癌患者来讲,自体输血是安全有效的。还有研究证明,循环血液中只有 0.01% ~ 0.000 001% 的肿瘤细胞可能成为潜在的转移病灶^[24-26]。因此,就目前而言,大量研究报道还是支持肿瘤患者自体输血的,至少现在还没有报道明确指出自体输血可以引起肿瘤的血行传播。但在这个争议的问题上,若能利用某种方法,比如辐照来杀死肿瘤细胞后再进行自体回输便可以消除这个顾虑。

3 血液辐照与肿瘤细胞

肿瘤患者自体输血最大的顾虑就是血液中的肿瘤细胞,因其具有转移性、侵袭性、恶性,需要一种方法将其去除。有研究表明,在 25~30 Gy 的 γ 射线辐照后的红细胞制品中,其中的肿瘤细胞失去活性,是因为有丝分裂受到破坏^[27-28]。Poli 等^[27]研究前列腺癌患者的自体血经过辐照后,通过检测血液中一种特异性转移酶(该酶存在于超过 90% 的前列腺肿瘤细胞中),来验证肿瘤细胞经过辐照后是否失去活性,结果发现通过辐照的方式消除肿瘤细胞是可行的。Hansen 等^[28]对肿瘤患者的血液经过 50 Gy 的 γ 射线辐照,密度梯度离心后通过细胞集落形成试验来检测肿瘤细胞的活性,结果表明经过 50 Gy 射线辐照后,肿瘤细胞的 DNA 失去了分裂能力,肿瘤细胞失去了增殖能力。既然辐照可以杀死肿瘤细胞,那么血液辐照后会对红细胞产生不良影响吗? 有学者研究认为,血液辐照以后, 2,3-二磷酸甘油酸和三磷酸腺苷水平没有改变,红细胞保持了完整的流变性,并没有发生溶血,只是保质期从 42 d 减少到了 28 d。因此,临床上肿瘤患者血液辐照后自体输血是安全、高效、可行的。

综上所述,对肿瘤患者而言,自体输血是最适合的选择。同时将自体血液经过适当处理,比如通过第 3 代白细胞滤器,不仅可以去除 99.9% 的白细胞,还可以将血液中的细菌、微生物、碎片和微栓滤除,这样既降低了肺微血管栓塞,又降低了肿瘤复发^[29]。为了更安全,提倡对自体血进行白细胞过滤,再进行血液辐照灭活肿瘤细胞后自体回输^[30]。因此,做好自体输血的前期准备工作,比如采集预存血液、用白细胞滤器或者辐照处理血液等,才能保证肿瘤患者回输的血液是安全有效的,才能进一步降低肿瘤患者术后感染率和复发率,消除肿瘤血行传播的顾虑,提高肿瘤患者的生存质量。

参考文献

- [1] 严仲文,梁兵,田兆嵩. 贮存式自身输血[J]. 中国输血杂志, 2006, 19(4): 335-338.
- [2] 赖福才,王梁平,汪传喜. 试论自体输血在我国的应用与推广策略[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(8): 687-689.
- [3] Douglas SD, Fudenberg HH. Graft versus host reaction in Wiskott Aldrich syndrome: anle mortem diagnosis of human GVH in an immunologic deficiency disease[J]. Vox Sang, 1969, 16(3): 172-178.
- [4] 韩婷婷,刘鱼. 输血传染性残余风险评估方法研究进展[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(10): 1061-1064.
- [5] 赵贇博. 恶性肿瘤相关性贫血临床治疗进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2012, 18(10): 593-597.
- [6] Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The Europe-

- an Cancer Anemia Survey (ECAS): a large multinational prospective survey defining the prevalence incidence and treatment of anemia in cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(15): 2293-2306.
- [7] Simou M, Thomakos N, Zagouri F, et al. Non-blood medical care in gynecologic oncology: a review and update of blood conservation management schemes [J]. World J Surg Oncol, 2011, 3(9): 142-148.
- [8] Dodd RY. Current safety of the blood supply in the United States[J]. Int J Hematol, 2004, 80(4): 301-305.
- [9] Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al. Transfusion medicine. First of two parts-blood transfusion[J]. N Engl J Med, 1999, 340(6): 438-447.
- [10] Santoso JT, Lin DW, Miller DS. Transfusion medicine in obstetrics and gynecology [J]. Obstet Gynecol Surv, 1995, 50(6): 470-481.
- [11] Dresner SM, Lamb PJ, Shenfine J, et al. Prognostic significance of peri-operative blood transfusion following radical resection for oesophageal carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2000, 26(5): 492-497.
- [12] Taniguchi Y, Okura M. Prognostic significance of perioperative blood transfusion in oral cavity squamous cell carcinoma[J]. Head Neck, 2003, 25(11): 931-936.
- [13] Szakmany T, Dodd M, Dempsey GA, et al. The influence of allogenic blood transfusion in patients having free-flap primary surgery for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2006, 94(5): 647-653.
- [14] 张献清. 对肿瘤患者输血的思考[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2006, 27(7): 29-30.
- [15] Burrows L, Tartter P. Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrent rate [J]. Lancet, 1982, 2(8299): 662-669.
- [16] Trudeau JD, Waters T, Chipperfield K. Should intraoperative cell-salvaged blood be used in patients with suspected or known malignancy[J]. Can J Anaesth, 2012, 59(11): 1058-1070.
- [17] 张清平,穆士杰,张献清,等. 浓缩红细胞输注对脑膜瘤患者术后感染率的影响[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(18): 1724-1725.
- [18] Tartter PI, Burrows L, Kirschner P. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of Stage I (subset N0) non-oat cell lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1984, 88(5 Pt 1): 659-662.
- [19] Wang T, Luo L, Huang H, et al. Perioperative blood transfusion is associated with worse clinical outcomes in resected lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 97(5): 1827-1837.
- [20] Yaw PB, Sentany M, Link WJ, et al. Tumor cells carried through autotransfusion. Contraindication to intraoperative blood recovery[J]. JAMA, 1975, 231(5): 490-491.
- [21] Nagarsheth NP, Sharma T, Shander A, et al. Blood salvage use in gynecologic oncology[J]. Transfusion, 2009, 49(10): 2048-2053.
- [22] Raval JS, Nelson JB, Woldemichael E, et al. Intraoperative cell salvage in radical prostatectomy does not appear to

- increase long-term biochemical recurrence, metastases, or mortality[J]. Transfusion, 2012, 52(12): 2590-2593.
- [23] Engle DB, Connor JP, Morris PC, et al. Intraoperative autologous blood transfusion use during radical hysterectomy for cervical cancer: long-term follow-up of a prospective trial[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(3): 717-721.
- [24] Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications[J]. Blood Transfus, 2011, 9(2): 139-147.
- [25] Trudeau JD, Waters T, Chipperfield K. Should intraoperative cell-salvaged blood be used in patients with suspected or known malignancy[J]. Can J Anaesth, 2012, 59(11): 1058-1070.
- [26] Waters JH, Donnenberg AD. Blood salvage and cancer surgery: should we do it[J]. Transfusion, 2009, 49(10): 2016-2018.
- [27] Poli M, Camargo A, Villa L, et al. Intraoperative autologous blood recovery in prostate cancer surgery: in vivo validation using a tumour marker[J]. Vox Sang, 2008, 95(4): 308-312.
- [28] Hansen E, Knuechel R, Altmeyen J, et al. Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells[J]. Transfusion, 1999, 39(6): 608-615.
- [29] 林武存. 应用输血新技术 提高输血安全性[J]. 重庆医学, 2007, 36(24): 2471-2472.
- [30] Schneider SO, Rensing H, Hartmann L, et al. Impact of intraoperatively salvaged and washed blood on stimulated cytokine release in vitro [J]. Transfusion, 2014, 54(10 Pt 2): 2782-2790.

(收稿日期: 2015-04-25 修回日期: 2015-07-20)

• 综 述 •

生物被膜的抗菌药物耐药机制及研究进展

张 健 综述, 林一民[△]审校(重庆市肿瘤研究所临床检验科 400030)

【关键词】 生物被膜; 感染; 耐药机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 24. 068 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)24-3771-03

细菌生物被膜(BBF)常形成于导尿管、静脉插管、腹膜透析插管、整形外科装置、假肢、人工心脏瓣膜等植入性医用器械表面和牙齿、坏死骨片、囊性纤维化的肺叶等场所。因为 BBF 其细菌对抗菌药物及其他化学杀菌剂有比离散的细菌更强大的抵抗能力,故 BBF 的形成被认为是医院院内感染的重要原因^[1]。临床上对 BBF 形成的本质原因及耐药机制现还处在研究之中,越来越多的新技术,如分子生物学技术、电镜扫描技术、激光显微镜及流式细胞技术的广泛应用,这些新技术的发展应用使 BBF 的研究技术逐渐深入并变得更加成熟,对怎样阻止 BBF 的形成及找到更合理应用的抗菌药物是医学面临的重要课题。今对目前 BBF 的结构特点和对抗菌药物耐药机制的形成特征及机制研究综述如下,为相关研究提供参考。

1 BBF 的概念及结构特点

1.1 BBF 的概念 BBF 又称为菌膜,是一些微小细菌为了适应外在生成环境,形成于其固体表面并不可逆地黏附于固相物质表面形成的一种特殊存在方式^[2]。是细菌之间相互协调极其复杂的构成形式,是微生物聚集物,蛋白质及多糖组成的复合物是其主要构成,是多细菌组成的膜状结构,广泛存在自然环境中,无论哪种细菌在成熟条件下都可形成 BBF。细菌在一些惰性物质表面吸附,如辅助的医学材料,当细菌在表面黏附后,被细胞分泌的基质成分包被,其细胞分泌的物质,如糖、蛋白、脂肪等多糖成分组成的复合物逐渐将细菌粘连起来,并形成膜状物质。

1.2 BBF 的结构特点 BBF 是细菌在自然环境中出于本能而采取的一种存在方式,是一种功能特异生物群落,表多糖分子聚合物支持、保护 BBF 表面,内含水分成分高达 97%。有研究表明,BBF 存在于各种主要的生物大分子,如糖、蛋白质、脂肪、

DNA 及 RNA 等。其突出的是具有特性的细胞功能,对营养物质废物的运输,可使遗传上一致的细菌个体表现不同的特征。其复杂的空间构成,如起伏的群山一样隆起的单体形成,单个独立构成单位被划分为 3 个部分,包括体、底和尾^[3]。主要构成分是由密度极高的表多糖组成,水氧分子及营养物质从最底层的管路通道进入 BBF,细菌就位于其空间结构内部^[4]。高密度表多糖分子起到了骨架和表面保护层的作用,能有效抵抗外界物质的压力,帮助细菌群落进一步整合,在营养物质和氧集中的区域,有较多细菌存在^[5-6]。除了表多糖,BBF 中还存在有极大数量的人血清中蛋白质和细菌的代谢产物等,当遇上较强的外部压力干扰,BBF 形同蝌蚪样的尾部形状,这时从该处就会释放出细菌,逐渐进入血液循环散布开来,导致菌血症^[3]。

2 BBF 的形成和临床鉴定方法

2.1 BBF 的形成 BBF 的形成全过程是一系列包括物理、生物及化学演变的进程过程,各个阶段的形成因素与外界环境及力学流体等条件是紧密相连的。

2.1.1 细菌的黏附 细菌黏附是其独特的黏附素蛋白能够识别宿主的受体,它具有很强的特异性、选择性。这种过程循环往复持续进行,呈动态变化。由蛋白质及糖类形成的膜状结构形成于生物材料上,这里有很多蛋白定植于哺乳动物或细菌细胞受体所结合形成配体,当表面化学分子结构发生变化时,一些高分子材料就立即吸附在其表面^[7];随后,经过特异受体所结合的配体黏附机制,细菌的细胞就在这些培养基表面进行黏附。

2.1.2 BBF 的发展 细菌黏附后不久,调节其基因,分泌大量胞外多糖,通过正向调节,贴壁细胞的活动,在密度感应系统

[△] 通讯作者, E-mail: 2602214857@qq. com.