

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 07. 038

血小板输注无效原因及对策研究进展

杨小莉 综述,余泽波 审校

(重庆医科大学附属第一医院输血科 400016)

关键词:血小板输注; 血小板抗体; 无效; 对策

中图分类号:R457.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)07-0985-04

血小板输注被广泛应用于治疗各种血小板减少出血性疾病、预防血小板计数明显减少引起的自发性出血,是现今成分输血的重要组成部分。但是临床上很多患者在输入足量血小板后,血小板计数并未明显增加、出血症状也不能得到控制,输注的同时大部分患者还会出现发热、过敏等不良反应,这被定义为血小板输注无效(PTR)。PTR 发生原因包括非免疫因素和免疫因素 2 个方面,解决对策包括掌握输注指征、积极治疗原发疾病、输注去白细胞血小板、输注配型血小板等。大量疾病的诊治需要输注血小板,但近年来 PTR 的病例越来越多。本文对近年来国内外研究 PTR 的原因及预防措施综述如下。

1 PTR

PTR 是指输注至少 2 次足够治疗剂量的 ABO 相容的血小板,并且输注的血小板保存时间<72 h 的情况下,获得的血小板增加值欠佳的病理状态。临床上常用血小板校正计数增量(CCI)和血小板回收率(PPR)来评价血小板输注的疗效。 $CCI = \frac{\text{体表面积}(\text{m}^2) \times \text{血小板增加数}(\times 10^9/\text{L})}{\text{输入血小板数}(\times 10^{11})}$, $\text{体表面积}(\text{m}^2) = 0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.128 \times \text{体质量}(\text{kg}) - 0.01529$ 。根据不同患者体表面积计算 CCI,有效减少个体差异的影响,可更精确地评估输注血小板后的效果,若 $CCI(1\text{ h}) < 7.5$ 或 $CCI(24\text{ h}) < 4.5$ 可考虑为 PTR。 $PPR = \frac{\text{全血容量}(\text{L}) \times \text{血小板增加数}(\times 10^9/\text{L})}{\text{输入血小板数}(\times 10^{11})}$ 。若 $PPR(1\text{ h}) < 30\%$ 或 $PPR(24\text{ h}) < 20\%$ 可考虑为 PTR。

2 PTR 的原因

PTR 的原因包括免疫性因素和非免疫性因素,免疫性因素是最重要的部分。

2.1 免疫性因素

2.1.1 ABO 血型抗体 20 世纪 50 年代就有研究报道血小板也存在 ABO 抗原,1965 年有研究提到输入 ABO 相容血小板的患者其输注有效率较输入 ABO 不相容的患者要高,患者输注 ABO 不相容的血小板会在体内产生 ABO 血型抗体,该抗体通过抑制血小板聚集、血栓弹力图度量、凝块形成、凝血酶生成等途

径来降低血小板功能^[1]。目前临床上对输注 ABO 相容血小板的重要性已经足够重视,然而因为血小板在体外的保存期短且临床上供应数量有限,在急诊输血或血小板库存紧张的情况下,仍无法完全避免输注 ABO 不相容的血小板。

2.1.2 人类血小板特异性抗原(HPA) HPA 是一种高表达于血小板糖蛋白上的特异性抗原,HPA 的多态性特征与单核苷酸一致,是由类型多样的糖蛋白基因决定的。若临床医生在患者输血前不重视 HPA 抗体筛查,并且输入和自体 HPA 不合的血小板,则会产生血小板同种抗体,导致病理性免疫反应,破坏体内血小板,进而导致 PTR。已有相关研究显示,HPA 等位基因中 HPA-2、3、15 呈明显多态性分布,其中 HPA-2、3 等位基因型为 bb、ab、aa 的患者 PTR 发生率逐步降低,说明 PTR 的发生与 HPA 分型不合、HPA-2、3、15 等位基因多态性分布有关,其中等位基因型 b 的高表达可能为 PTR 的主要原因^[2]。另有研究显示,仅 HPA-1 基因呈单态性表现,为 aa 纯合子,其余均有多态性,其中 HPA-3、15 的 b 基因频率均大于 44%,以 HPA-3 的 b 基因频率最高,其余系统中 aa 纯合子分型超过 90%^[3]。HPA 抗体产生最多见于 HPA-2、3、15 系统,若 HPA 系统杂合度即 ab 基因型越高,则相应抗体产生概率也越高,经统计分析,抗体产生率最高为 HPA-15,HPA-3、2 次之。

2.1.3 人类白细胞抗原(HLA) HLA 是具有高度遗传多态性的同种异体抗原,按其功能和分布分为 HLA-I 类抗原、HLA-II 类抗原。HLA 既存在于白细胞中,又存在于血小板表面,但血小板膜上仅表达 HLA-I 类抗原,且主要为 HLA-A、HLA-B 抗原,只有少量为 HLA-C 抗原。血小板膜上不表达 HLA-DP、DR 和 DQ 等 II 类抗原。因白细胞含有 HLA-I 和 HLA-II 类抗原,若患者输注了混杂大量白细胞的血小板则易导致 HLA 同种免疫相关的 PTR。此外有研究报道,有妊娠史的女性献血员中大约 1/4 的人能检测到 HLA 抗体,其分娩次数、近期分娩史为独立危险因素,可能与怀孕期间受胎儿 HLA 影响有关,而 HLA 抗体的形成是发生免疫性 PTR 的主要原因,占

免疫因素的 80%^[4]。

2.1.4 CD36 抗原 CD36 蛋白又称血小板膜糖蛋白 4 或 Naka 受体,属于 B 类清除细胞表面蛋白质受体家族,其在单核/巨核细胞、红系浆母细胞、血小板、微血管内皮细胞、脂肪细胞、乳腺上皮细胞等都有表达。已有研究发现,CD36 抗原与糖尿病、冠心病、血栓形成、动脉粥样硬化、高脂血症等疾病的发生有关^[5]。CD36 是细胞外基质蛋白凝血酶敏感蛋白的受体(TSP),血小板上 CD36 的 C-末端区域及 TSP 结合,能促进血小板聚集和黏附,若 CD36 抗原缺失则会影 响血小板功能。CD36 抗原缺失有两种类型:I 型为血小板和单核细胞均不表达 CD36 抗原,II 型为仅有血小板不表达 CD36 抗原。此外,I 型 CD36 抗原缺失者可能通过免疫途径(例如输血、器官移植、妊娠、流产等)刺激机体产生 CD36 同种抗体,该抗体能降低体内血小板与胶原蛋白的黏附力,也能抑制血小板分泌、聚集和变形,从而导致 PTR^[6]。

20 世纪 90 年代日本报道了第 1 例因 CD36 抗原缺失而发生 PTR 的女性患者,其患有急性髓系白血病,在住院期间发生血小板减少,予以输入 HLA 配型血小板后仍然出现 PTR,在排除一系列其他原因后,临床医生在该患者的血液中检出了 CD36 抗体。CD36 抗原缺失的检出率在不同地区有较大差异,据统计分析发现,撒哈拉以南非洲人 CD36 抗原缺失率为 8.0%,高加索人不到 0.4%,而亚洲人为 3.0%~11.0%^[7]。据报道,我国江苏地区汉族无偿献血人群中,CD36 抗原表达缺失型占 2.86%^[8]。国内有学者对广州地区 998 例健康献血员的血液标本检测分析发现,该地区 CD36 抗原缺失发生频率为 1.8%,其中 I 型、II 型缺失分别约占 0.5%和 1.3%^[9]。

2.1.5 血小板药物抗原 血小板表面表达一些药物作用的靶抗原,这些药物抗原包括奎宁/奎尼丁、肝素类和抗生素类等,使用以上药物后在体内可诱导血小板相关性抗体,这些抗体主要以药物依赖的方式与血小板膜糖蛋白Ⅱ结合,由网状内皮系统引起血小板清除增加,导致药物诱导的免疫性 PTR。目前研究认为,血小板药物抗原发生机制根据抗原类型不同可分为 6 种:以头孢菌素类和青霉素类为代表的半抗原型;以奎宁和非甾体类抗炎药物为代表的药物相关性抗体型;以替普罗非班为代表的非班类血小板减少症;以阿昔单抗为代表的药物特异性抗体型;以左旋多巴和普鲁卡因胺为代表的自身抗体型;以肝素为代表的免疫复合物型^[10]。

2.2 非免疫性因素

2.2.1 血小板质量缺陷和种类选择 因血小板离体后容易发生变形及破坏,故保存时间过长会影响其输

注效果。石洁等^[11]通过对 60 例单采血小板标本的动态检测发现,血小板离体后受温度降低、pH 降低、血小板 P 选择素升高等因素的影响,血小板在体外储存 3 d 内形态及功能基本稳定,储存第 5 天时其形态及功能均已发生改变,故输注储存时间较长的血小板可能会导致 PTR。有条件的情况下尽量输注采集制备 5 d 内的血小板,可有效降低 PTR 发生率。

2.2.2 发热、感染 发热是 PTR 的独立危险因素,其作用机制是使机体产生白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子等致热源,激活单核-巨噬细胞系统,导致致敏血小板遭到破坏。合并重症感染的患者,血小板的破坏及输注无效可能与细菌和代谢物的免疫刺激作用、细菌内毒素的直接损害、巨核细胞成熟障碍等因素有关,其中细菌、病毒感染导致 PTR 的风险更大,特别是革兰阴性菌感染者,可能原因是因为细菌的脂多糖激活血小板参与到炎症反应进而消耗血小板^[12-13]。

2.2.3 脾大 脾脏本身就是血小板被破坏的部位,当脾脏增大后,血小板的破坏也就随之增多,进而导致 PTR 发生,输注血小板的疗效就越差^[14]。

2.2.4 活动性出血或弥散性血管内凝血(DIC) 存在活动性出血的患者,出血过程中血小板在不断丢失,而止血的过程又需要大量消耗血小板,可能会导致 PTR。DIC 又称为获得性全身性血栓-出血综合征,以病理性凝血酶过度生成和产生大量微血栓为特点,输注的血小板大量被消耗而形成微血栓,导致 PTR。

2.2.5 药物 水杨酸、吲哚衍生物等非甾体类解热镇痛抗炎药物,临床医生常用的是阿司匹林、吲哚美辛,因破坏血小板的功能、结构而导致 PTR。青霉素、链霉素、两性霉素和某些头孢类抗生素等可共价结合到血小板膜蛋白上,诱导药物特异性抗体的免疫应答,导致 PTR^[15]。需要输注血小板的多为血液系统肿瘤患者,其中大部分需要长期大量使用化疗药物,化疗药物可毒害细胞、抑制骨髓,但不同的化疗药物导致 PTR 的途径不同,环磷酰胺通过抑制巨核祖细胞而减少血小板的产生^[16],烷化剂通过线粒体依赖导致血小板凋亡并降低血小板寿命^[17]。

2.2.6 个体差异 女性、男性患者 PTR 发生率分别约为 43.7%、32.2%,有妊娠史、无妊娠史患者 PTR 发生率分别约为 59.3%、40.7%,且随着输血者年龄和体质量指数增加,PTR 率有增高趋势,与曹曰针等^[18]报道一致。王卓等^[19]通过对 202 例血小板输注患者研究发现,血小板输注有效率在肿瘤科、血液科、外科、其他科室分别为 60.00%、63.04%、100.00%、86.11%,其中以消化道出血、外科手术后、肾病综合

征、冠心病等疾病的输注效果较好,肿瘤疾病患者输注有效率较低与放疗、化疗有关,其中血液科急性白血病、珠蛋白生成障碍性贫血、骨髓增生异常综合征这 3 种疾病的输注有效率分别为 65.39%、67.93%、67.21%,差异无统计学意义($P>0.05$)。因特发性血小板减少性紫癜(ITP)患者体内有破坏血小板的抗体,临床中极少输注血小板,该研究未涉及 ITP 患者。

2.2.7 骨髓移植 造血干细胞移植被认为是发生 PTR 的危险因素,移植后造血细胞处于恢复阶段,可能发生类似于免疫个体的自身免疫性疾病,导致血小板自身抗体增加,发生 PTR。不同来源异基因造血干细胞移植其 PTR 发生率也不同。有研究对 167 例患者的回顾性分析发现,外周血干细胞移植、脐带血移植患者 PTR 发生率分别为 78.0%、38.6%,也可能与血小板输注次数及量增加、抗-CD36 抗体介导、移植后骨髓抑制等因素有关^[20-21]。

2.2.8 移植抗宿主病 巨细胞病毒感染和急、慢性移植抗宿主病可增加血小板相关免疫球蛋白水平,加快了血小板从血液循环中清除的速率。

3 PTR 的对策

根据不同的疾病类型,各科室需分别重点掌握各疾病的输注指征,杜绝血小板浪费或无指征的预防性输注,还需合理选择血小板种类。因新鲜血小板的保存期短、库存不足、供应不及时等一系列难题,冰冻单采血小板有望缓解上述现状。杨丽云等^[22]通过回顾性分析发现,单采血小板不论是新鲜或是冰冻,其有效性和安全性相当。因新鲜单采血小板在体内的寿命更长,故应用于内科病例预防出血的有效率较高;而冰冻单采血小板存在止血、凝血功能强但保存寿命较短的特点,在外科病例止血中应用较为合理。对于某些需要反复输注或已出现输注无效的病例则最好选用新鲜单采血小板。

尽可能多的输注无白细胞血小板,可以减少血小板对 HLA-I 类抗原的免疫。尽量输注通过物理作用灭活免疫细胞的血小板,可以减少同种免疫反应。尽量输注高质量、新鲜血小板,尽量以其可以耐受的最快速度输入,若患者无心、肺功能不全等禁忌,在 30 min 内输完最佳。

对于已发生 PTR 的患者,首先需要找出 PTR 发生的原因。因为患者病情的复杂性,临床中大多数患者发生 PTR 的原因是多因素作用的结果,若合并非免疫因素(如感染、脾功能亢进等)存在,需首先处理以上疾病。对于免疫性因素,提倡输血前同时完善血小板抗体筛查,检出相应抗体后完善交叉配型,优先选择配型相合的血小板输注。

建议当地血液中心和中心血站对献血者常规做

HPA、HLA 筛查,在有条件的情况下,建立基因供者库,方便那些已发生 HPA、HLA 免疫的患者能尽快匹配相合的血小板输注,临床输血效果会更佳。但 HLA、HPA 均具有高度多态性,很难找到基因型完全匹配的血小板,如能为患者提供无相应抗体对应抗原的血小板输注,可能达到较好的疗效^[23]。

输注 ABO 血型相容的血小板可有效降低 PTR 发生率,但临床中有很多情况会导致难免输注 ABO 不相容血小板,这种情况下需要尽量选择血浆量少的不同型血小板,A 型、B 型、AB 型受(血)者建议使用抗-A、抗-B 效价 <64 的 O 型单采血小板,O 型受(血)者接受 ABO 不同型血小板输注时选择 A2 亚型血小板^[24]。

预防 CD36 抗原缺失导致的 PTR,首先应知晓该种免疫性因素多发生于多次输血的患者或者反复自发性流产的患者体内,故对于这两类患者应做到筛查 CD36 抗体、避免输注患者母亲的血液、尽可能输注单采血小板、对已知 CD36 抗原缺失的患者必须予以 CD36 抗原缺失型血小板输注。为进一步研究 CD36 抗原缺失与 PTR 是否有明确的关系,建议国内建立各地区的 CD36 抗原缺失档案库,用于研究该因素的作用途径^[25]。

当患者出现 PTR,在已完全排除其他因素所致的情况下,需考虑药物致敏可能,此时需要追问患者近期药物使用情况,即刻停止可疑药物,同时予以其他对症支持治疗。在临床中使用可导致药物相关性血小板减少的药物时,应注意对血小板进行动态监测,关注药物用法、用量、不良反应及禁忌证等。输注前使用激素、免疫抑制剂可有效减低抗原抗体反应强度,提高血小板输注效果。对高风险发生 PTR 或需要多次输注血小板的患者,可加大输注剂量。对同种免疫 PTR 的处理有血浆置换、丙种球蛋白冲击治疗等。

4 总结与展望

成分输血在临床上非常常见,临床医生对免疫因素所致的 PTR 越来越重视,特别是在血液科、肿瘤科等需要反复输血治疗的科室,对 HLA、HPA 系统的了解也与日俱增,但临床上其他输血量相对较少的科室仍然只重视 ABO 血型相合,而忽略了对 HPA、HLA 的筛查,所以 PTR 的发生率仍然居高不下。为确保血小板输注的安全性和高效性,临床医生必须严格掌握血小板输注指征、减少输注频率、积极治疗原发疾病、使用去白细胞血小板,以预防或延缓 PTR 发生。已发生 PTR 的患者,应选择配型血小板输注。对于考虑药物因素所致的患者应立即停药。地区血液中心、输血科人员应与临床医生相互配合,建立

HLA、HPA 已知基因型供者库及 CD36 抗原缺失档案库,以满足临床配型血小板的需求。除此之外,期望能研发某些特殊血小板制剂,包括“人工血小板”“克隆血小板”等替代品,以解决血小板供应紧缺及免疫性输注无效的问题。

参考文献

- [1] REFAAI M A, CARTER J, HENRICH K F, 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.
- [2] 李玉梅, 徐恒仕, 王志良. HPA 基因多态性及其等位基因对血小板输注效果的影响[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(7):744-747.
- [3] 赵毓宏, 曹建平, 邓永乐, 等. HPA1-6, 15 基因遗传多态性在血小板输注中的应用研究[J]. *临床血液学杂志(输血与检验)*, 2017, 30(4):587-590.
- [4] TRIULZI D J, KLEINMAN S, KAKAIYA R M, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy[J]. *Transfusion*, 2009, 49(9):1825-1835.
- [5] RAMOS-ARELLANO L E, MUÑOZ-VALLE J F, DE LA CRUZ-MOSSO U, et al. Circulating CD36 and ox-LDL levels are associated with cardiovascular risk factors in young subjects[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 28(14):54-59.
- [6] KUIJPERS M J, DEWITT S, NERGIZ-UNAL R A, et al. Supporting roles of platelet thrombospondin-1 and CD36 in thrombus formation on collagen[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(6):1187-1192.
- [7] SAW C L, SZYKOLUK H, CURTIS B R, et al. Two cases of platelet transfusion refractoriness associated with anti-CD36[J]. *Transfusion*, 2010, 50(12):2638-2642.
- [8] XU X, YE X, XIA W, et al. Studies on CD36 deficiency in south China: two cases demonstrating the clinical impact of anti-CD36 antibodies[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(6):1199-1206.
- [9] 庄云龙, 段志敏, 陈蓉, 等. 江苏地区汉族人群血小板 CD36 抗原表达差异的研究[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(1):19-21.
- [10] 杨九一, 顾健. 药源性血小板减少症机制研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(22):1874-1877.
- [11] 石洁, 段志倩, 郑建勇. 单采血小板保存期内各项生化标志物的动态变化[J]. *临床输血与检验*, 2017, 19(4):325-327.
- [12] 陈涛. 重症感染合并血小板减少症的影响因素及其相关性分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(1):51-52.
- [13] HOD E, SCHWARTZ J. Platelet transfusion refractoriness[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(3):348-360.
- [14] 刘洋, 崔若帅, 马春娅, 等. 血液病患者血小板输注效果对比及无效原因分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(13):1836-1838.
- [15] 杜春红, 徐佩琦, 李红学. 血小板输注无效相关因素的研究进展[J]. *临床输血与检验*, 2016, 18(1):86-89.
- [16] DEZERN A E, PETRI M, DRACHMAN D B, et al. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in 207 patients with aplastic anemia and other autoimmune diseases[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2011, 90(2):89-98.
- [17] QIAO J, WU Y, LIU Y, et al. Busulfan triggers intrinsic mitochondrial-dependent platelet apoptosis Independent of platelet activation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(9):1565-1572.
- [18] 曹曰针, 张琦, 王苑, 等. 影响患者血小板输注效果的原因分析[J]. *中国输血杂志*, 2014, 27(6):578-580.
- [19] 王卓, 王修银, 黄桢, 等. 临床血小板输注效果差异性研究[J]. *实验与检验医学*, 2016, 34(4):528-529.
- [20] SOLVES P, SANZ J, FREIRIA C, et al. Factors influencing platelet transfusion refractoriness in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(1):161-167.
- [21] 周燕, 李丽兰, 钟周琳, 等. 造血干细胞移植术后抗-CD36 抗体介导的血小板输注无效症和相关病例的实验研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(2):541-546.
- [22] 杨丽云, 吴承高, 刘威, 等. 冰冻单采血小板与新鲜单采血小板临床应用效果评价[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(7):730-733.
- [23] 许飞, 贺晨峰, 曹锁春, 等. 常州地区单采血小板捐献者 HLA 抗原分布情况[J]. *临床血液学杂志(输血与检验)*, 2018, 31(2):294-296.
- [24] 傅启华, 王静. 紧急抢救时 ABO 血型不相同血小板输注专家共识[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(7):666-667.
- [25] 黎海燕, 周燕, 申卫东. CD36 抗原缺失与血小板输注[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(3):934-938.

(收稿日期:2018-10-26 修回日期:2019-01-08)