

NT-LEMS 临床表现及体征甚至肌电图检查并无明显差异,无法单纯靠临床症状区分。值得注意的是目前相关研究文献较少,且限于 LEMS 的低发病率,包括本研究在内的纳入例数均较少,对结果可能有所影响,以后需扩大样本量并延长随访时间观察预后进一步探讨。

参考文献

[1] FUKUOKA T, ENGEL A G, LANG B, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: I. Early morphological effects of IgG on the presynaptic membrane active zones [J]. Ann Neurol, 1987, 22(2):193-199.

[2] ABENROTH D C, SMITH A G, GREENLEE J E, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population[J]. Muscle Nerve, 2016, 56(3):421-426.

[3] WIRTZ P W, SMALLEGANGE T M, WINTZEN A R, et al. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2002, 104(4):359-363.

[4] TITULAER M J, MADDISON P, SONT J K, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(7):902-908.

[5] PAVOLUCCI L, GIANNINI G, GIANNOCCARO M P, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and lambert-eaton myasthenia in a patient with merkel cell carcinoma and voltage-gated calcium channel antibodies[J]. Muscle

Nerve, 2016, 56(5):998-1000.

[6] MANTEGAZZA R, MEISEL A, SIEB J P, et al. The European LEMS registry: baseline demographics and treatment approaches[J]. Neurol Ther, 2015, 4(2):105-124.

[7] SCHOSER B, EYMARD B, DATT J, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer[J]. J Neurol, 2017, 264(9):1854-1863.

[8] GABLE K L, MASSEY J M. Presynaptic disorders: lambert-Eaton myasthenic syndrome and botulism[J]. Semin Neurol, 2015, 35(4):340-346.

[9] YOUNG J D, LEAVITT J A. Lambert-eaton myasthenic syndrome: ocular signs and symptoms[J]. Journal of neuro-ophthalmology[J]. J Neuroophthalmol, 2016, 36(1):20-22.

[10] O' NEILL J H, MURRAY N M, NEWSOM-DAVIS J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases[J]. Brain, 1988, 111(Pt 3):577-596.

[11] VERSCHUUREN J J, WIRTZ P W, TITULAER M J, et al. Available treatment options for the management of Lambert-Eaton myasthenic syndrome[J]. Expert Opinion Pharmacother, 2006, 7(10):1323-1336.

[12] NICOLLE M W. Myasthenia gravis and lambert-eaton myasthenic syndrome[J]. Continuum, 2016, 22(6):1978-2005.

[13] MADDISON P, GOZZARD P, GRAINGE M J, et al. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome[J]. Neurology, 2017, 88(14):1334-1339.

(收稿日期:2018-09-30 修回日期:2018-11-22)

• 临床探讨 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 08. 036

非自身免疫性溶血性贫血患者 DAT 阳性分析与输血疗效

陈丽娟, 杨延敏
(北京丰台医院检验科, 北京 100071)

摘要:目的 探讨非自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者直接抗人球蛋白试验(DAT)阳性对微柱凝胶法(MGT)配血次侧凝集的分析及对临床输血效果的影响。方法 采用 MGT 进行交叉配血试验,对配血次侧凝集,抗筛阴性、自身对照阳性的患者做 DAT。结果 1 796 次交叉配血中,次侧凝集 203 例,且 DAT 均有不同程度的阳性,DAT 阳性率占 11. 25%。其中重症监护室(ICU)重症患者 132 例(65. 0%),肿瘤/癌症 29 例(14. 3%),消化系统 19 例(9. 4%),血液系统 10 例(4. 9%)、骨科手术 9 例(4. 4%)、神经内科系统 4 例(2. 0%)。结论 DAT 阳性是影响患者贫血状态和导致 MGT 交叉配血次侧凝集的重要因素之一,患者在输血治疗过程中应注重去除造成 DAT 阳性的因素,结合病情、用药情况、有无输血史及输血不良反应史等,根据次侧凝集强度,选择适合的血液品种和数量输注,以保障临床输血的疗效。

关键词:DAT 阳性; 交叉配血; 次侧凝集; 输血
中图法分类号:R457. 1+1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)08-1125-03

直接抗人球蛋白试验(DAT)阳性的非自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者在住院患者中约占 10%,在使用微柱凝胶法(MGT)交叉配血时出现次侧凝集,如何区分次侧阳性是由患者红细胞造成的还是献血员血浆中存在同种抗体对临床安全有效输血很重要。通过对本院 2015 年 1 月至 2018 年 10 月 203 例

临床 DAT 阳性的非 AIHA 患者输血资料的回顾性分析,总结非 AIHA 患者 DAT 阳性在 MGT 配血次侧凝集的原因,根据患者病理情况不同,评价选择合适的血液成分输注后的效果,对指导 DAT 阳性非 AIHA 患者输血有一定的借鉴作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2015 年 1 月至 2018 年 10 月,分别来自于重症监护室(ICU)、呼吸科、血液科、消化科、肿瘤科、内分泌、胸外科、普外科、泌尿外科、骨科、神经内、外科进行输血治疗的住院患者。

1.2 试剂与仪器 抗人球蛋白卡,孵育器及离心机,均购自 Dianafuge 公司。标本离心采用 Baso2002-2 型离心机(台湾贝索)。I、II、III 号抗体筛查细胞购自 Dianafuge 公司;聚凝胺试剂由上海血液生物医药有限公司提供;试剂均批检合格并在有效期内使用。

1.3 方法 交叉配血和不规则抗体筛查均使用 Diana 公司生产的抗人球蛋白卡进行试验,操作方法均

按试剂和操作卡说明书操作。对抗筛阴性,交叉配血次侧凝集标本,做患者红细胞 DAT。用聚凝胺法再次进行交叉配血。患者的压积红细胞在 56℃ 水浴中热放散 10 min 后,再和供者的血液进行交叉配血,观察配血结果,同时将放散液做不规则抗体筛查。DAT 检测:将 1% 的 50 μL 红细胞加入低离子抗人球蛋白卡中离心,根据凝集强度判断结果。

2 结果

MGT 配血 1 796 人次中,有 203 例配血次侧凝集,DAT 均有不同程度的阳性,DAT 阳性率为 11.3%。其中,男 103 例,年龄 50~98 岁,平均 75.6 岁;女 100 例,年龄 31~94 岁,平均 74.6 岁。其中 ICU 合并重症患者 132 例(65.0%),肿瘤/癌症 29 例(14.3%),消化系统疾病 19 例(9.4%),血液系统疾病 10 例(4.9%)、骨科手术 9 例(4.4%)、神经内科系统疾病 4 例(2.0%)。203 例 DAT 阳性疾病类型分布,见表 1。

表 1 203 例 DAT 阳性疾病类型分布

疾病系统分布	n	比例(%)	疾病名称
ICU 合并重症	132	65.0	重症肺部感染,合并心力衰竭、呼吸衰竭、慢性阻塞性肺疾病(COPD)111 例 慢性肾功能不全,合并肾衰竭、尿毒症、心力衰竭 17 例 脓毒血症 4 例、脓毒性休克 1 例
癌症/肿瘤	29	14.3	食管癌 2 例、胃癌 2 例、肺癌 4 例、胆管癌 1 例、胆囊癌 1 例、 输尿管占位 1 例、膀胱癌 2 例、宫颈癌 3 例、结肠癌 2 例、直肠癌 4 例、小肠占位 1 例、肾占位 1 例、乙状结肠 1 例,4 例占位手术
消化系统	19	9.4	肝硬化 2 例、上/下消化道出血 22 例
血液系统	10	4.9	溶血性贫血 5 例、骨髓增生异常综合征(MDS)3 例、白血病 2 例、再生障碍性贫血 1 例、缺铁性贫血 1 例
骨科手术	9	4.4	粗骨隆间骨折 6 例、股骨颈骨折 3 例
神经系统	4	2.0	脑梗死 1 例、脑出血 1 例、下肢动脉栓塞 2 例

3 讨论

DAT 用于检测在患者体内致敏红细胞的不完全抗体和(或)补体。免疫因素、癌症、肿瘤、感染、药物等均能引起 DAT 阳性。非免疫性蛋白吸附型常见于头孢菌素类药物。约有 1%~5% 患者使用头孢菌素后 1~2 d 可呈现 DAT 阳性^[1]。随着第 3 代头孢菌素类广谱抗菌药物在临床上广泛应用,特别是 ICU 用于治疗各种敏感菌所致重症患者,如本院重症肺部感染常用药:哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、氨苄西林/舒巴坦等;脓毒血症常用药(第 3 代头孢类):头孢吡肟、头孢唑林、头孢曲松、头孢他啶等,用药后 1 周内 有 65% 的患者 DAT 显示不同程度的阳性。虽然很少引起溶血性贫血,但近几年文献报道药物性抗体引起的溶血性贫血有增多的趋势,如杨海波等^[2]报道的头孢类药物致免疫性溶血,樊王冬等^[3]文献汇总共获得 15 例头孢唑肟致溶血性贫血病例等,应引起临床

医师的重视。

本研究显示,1 796 次交叉配血中,203 例 DAT 阳性患者,占住院输血患者的 11.25%。引起 DAT 阳性的疾病主要分布在 ICU 合并重症感染、肿瘤/癌症、消化系统疾病、血液系统疾病等疾病中。其中大部分为 ICU 重症患者,阳性率占 65.0%,癌症/肿瘤、血液病、老年手术患者等分别占 2.0%~14.3%,高于阳福桂等^[4]报道的 ICU 患者比例(54.2%),与刘燕明等^[5]报道的贫血患者中 60.4% 的比率相符。结合患者用药史和临床表现,高度怀疑是由药物引起的红细胞膜改变,导致红细胞非免疫性吸附蛋白,引起 DAT 阳性。本研究中 DAT 阳性患者有疑似药物诱发的免疫性溶血性贫血 5 例,均在停药后 1 周左右 DAT 转为阴性,了解病史均大量使用过青霉素类、头孢类、磺胺类、甲基多巴等。对于肿瘤/癌症、血液病患者,免疫因素、感染、药物等均能引起 DAT 阳性。因自身易产

生高效价的冷凝集素,且红细胞上 T、Tn 类抗原易暴露,纤维蛋白易升高;反复多次输血的患者血中含有异体血浆蛋白(包括 IgG 和补体),他们非特异性地吸附到红细胞表面,在抗人球蛋白的介导下出现非特异性的次侧凝集,大量输血浆的患者尤为常见。本研究显示,患者在应用微柱凝胶卡交叉配血时,次侧和自身对照均出现 w+~4+ 的凝集,DAT 阳性凝集强度常高于自身和次侧 1+ 的凝集。不规则抗体筛查和放散液抗体筛查均为阴性,说明致敏在红细胞上的物质不是针对红细胞血型抗原或补体的。因非 AIHA 患者红细胞的 DAT 阳性现象对凝聚胺配血无干扰作用,所以采用聚凝胺配血验证,结果均为阴性,输血后未发现输血反应^[6]。进一步验证了次侧不合的原因均来自 DAT 阳性,而非抗原抗体反应所致。通过对 DAT 阳性患者的用药情况和输血疗效观察发现,患者的输血频率与直抗阳性程度呈正相关,随着输血次数的增多,DAT 凝集强度也逐渐增强。当 DAT 强阳性时,输入的红细胞进入患者体内继续被致敏破坏,输血后血红蛋白不增加或是提高不明显,DAT 在输血后继续呈阳性。为此,笔者对临床表现 DAT 阳性在 w+~2+ 的患者,选择悬浮红细胞每次 1~2 U 少量缓慢输注。根据输注后效果评价,患者血红蛋白和血细胞比容均有所提高,携氧情况改善良好,也无溶血性输血反应等不良反应的发生。对于长期反复输血的非 AIHA 患者(如再生障碍性贫血、珠蛋白生成障碍性贫血),有学者提出输血的重点是防止产生同种抗体,少量多次输注,延长红细胞输注间隔时间,减少红细胞在体内衰老破坏的数量,而洗涤红细胞在制作中丢失 30% 的红细胞大多数是年轻红细胞,建议首选使用少白细胞悬浮红细胞^[7]。也有学者提出应结合临床资料分析,患者是否有血红蛋白尿、黄疸、脾肿大、网织红细胞>5% 等溶血的临床表现,如有则输注洗涤红细胞;如无溶血表现,次侧凝集强度小于或等于 DAT 凝集强度,可输注红细胞悬液;若 DAT 凝集强度达到 4+,仍考虑输注洗涤红细胞^[8]。对于 DAT 阳性患者输血时大多数医师都选择洗涤红细胞,主要是为了减少输异体血引起的溶血反应,因此适合 AIHA 患者,但他们忽略了洗涤红细胞在洗涤过程中红细胞发生机械性损伤,使红细胞脆性增加,导致红细胞寿命缩短,降低了输血效果,由于洗涤红细胞保存期只有 24 h,不适合于抢救用血^[9]。有学者研究,对 DAT 阳性患者选择输注滤白悬浮红细胞,把溶血性疾病最为敏感的指标之一胆红素作为患者输血前

后溶血情况的监测指标发现,输注滤白悬浮红细胞前后的胆红素变化均无差异,无一例患者发生明确的迟发性溶血性输血反应^[10]。结合本院临床案例,笔者对 DAT 阳性在 3+~4+ 的凝集,建议尽量减少输血频次或避免输血,对危及生命必须输血的患者,在不能及时提供洗涤红细胞的情况下,及时选择少白细胞、红细胞悬液进行输注后无溶血性输血反应发生,且携氧情况得到有效改善。

综上所述,DAT 阳性是影响患者贫血状态和致 MGT 交叉配血次侧凝集的重要因素之一,这些患者在输血治疗过程中应注意去除造成 DAT 阳性的因素,结合病情、用药情况、有无输血史及输血不良反应史等,根据次侧凝集强度,选择适合的血液品种和数量输注,以保障临床输血的疗效。

参考文献

- [1] 胡丽华. 临床输血学检验技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:152.
- [2] 杨海波,李萌,孙文杰. 头孢类药物致免疫性溶血的临床分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,62(12):1705-1706.
- [3] 樊王冬,陈丹镒,周家青,等. 头孢唑肟致溶血性贫血的文献分析[J]. 中国药房,2016,27(25):3595-3597.
- [4] 阳福桂,刘芳,戚志萍,等. 直接抗人球蛋白试验在临床贫血及输血患者中的应用[J]. 临床输血与检验,2015,17(6):498-500.
- [5] 刘燕明,郭文敬,宫济武,等. 微柱凝集技术检测直接抗人球蛋白试验结果分析[J]. 中国医药杂志,2012,7(10):1282-1283.
- [6] 戴小波,任燕歌,曾朱君,等. 直接抗球蛋白试验阳性非自身免疫性溶血性贫血受血者的临床特征和输血对策[J]. 中国输血杂志,2013,26(6):555-557.
- [7] 张伟东,黄爽,关飞舜,等. 广州地区洗涤红细胞临床应用分析[J]. 中国输血杂志,2012,25(5):447-479.
- [8] 邹文婧,练正秋,许基平. 微柱凝胶法交叉合血次侧不合原因分析及临床输血策略[J]. 实用医院临床杂志,2013,10(1):143-144.
- [9] 王明慧,方春燕,梁萍,等. 洗涤红细胞输注在自身免疫性溶血性贫血治疗中的应用研究[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(24):2101-2103.
- [10] 王娜,陈玉娟. 直抗阳性导致交叉配血次侧不合的肿瘤患者红细胞输注疗效观察[J]. 实验与检验医学,2016,34(4):431-434.

(收稿日期:2018-10-02 修回日期:2018-11-24)