

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 13. 013

静脉注射人免疫球蛋白对输血相容性试验的影响

黄文娟¹, 刘不尽², 蒋玉林², 毛 伟², 唐 彦^{1△}

1. 重庆市中医骨科医院医学检验科, 重庆 400010; 2. 重庆市血液中心输血研究所, 重庆 400050

摘 要:目的 探讨静脉注射人免疫球蛋白 (IVIG) 对输血相容性试验的影响。方法 将经过检测为正常 ABO 血型的献血者红细胞按照 A、B、O、AB 血型分为 A、B、O、AB 4 组, 制成 5% 悬液。IVIG 倍比稀释后, 对以上 4 组红细胞进行致敏, 采用直接抗人球蛋白试验检测红细胞的致敏效果; 对致敏后的红细胞进行热放散试验, 并检测热放散试验后上清液中存在的抗体。结果 4 组红细胞均可被稀释比例为 1 : 4 的 IVIG 致敏, 其中 A 组和 AB 组红细胞致敏强度最强, O 组最弱; IVIG 稀释比例为 1 : 8 时, 可观察到稀释后的抗体对 A 组红细胞致敏强度仍最强, AB 组红细胞被致敏强度次之, B 组红细胞极少被致敏, O 组红细胞为阴性。致敏后 4 组细胞中 A 组能放散出与 A 型和 AB 型红细胞反应的抗体; B 组能放散出与 B 型和 AB 型红细胞反应的抗体; AB 组能放散出与 A、B、O、AB 型红细胞反应的抗体。结论 IVIG 可体外致敏红细胞, 致敏效果较好的是 A 型和 AB 型红细胞, O 型红细胞致敏效果最差。致敏后的红细胞能放散出影响 ABO 血型鉴定和交叉配血的抗体, IVIG 可能影响输血相容性试验结果。

关键词: 静脉注射人免疫球蛋白; 溶血反应; 交叉配血

中图法分类号: R457. 1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)13-1778-03

Influence of intravenous injection of human immunoglobulin on blood transfusion compatibility test

HUANG Wenjuan¹, LIU Bujin², JIANG Yulin², MAO Wei², TANG Yan^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Orthopedic Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400010, China; 2. Institute of Blood Transfusion, Chongqing Blood Center, Chongqing 400050, China

Abstract: **Objective** To study the effect of intravenous injection human immunoglobulin (IVIG) on transfusion compatibility test. **Methods** The red blood cells of blood donors with normal ABO blood group were divided into A, B, O and AB 4 groups according to blood groups A, B, O and AB, and made into 5% suspension. After IVIG doubling dilution, the above 4 groups of red blood cells were sensitized, and the sensitization effect of red blood cells was detected by direct anti-human globulin test. A heat release test was performed on the sensitized red blood cells, and the presence of antibodies in the supernatant after the heat release test was detected. **Results** The red blood cells in the 4 groups could be sensitized by IVIG with a dilution ratio of 1 : 4, among which the sensitization intensity of red blood cells in A and AB group was the strongest, and O group was the weakest. When the IVIG dilution ratio was 1 : 8, it observed that the sensitization intensity of the diluted antibody to the red blood cells in A group were still the strongest, the red blood cells in AB group were less sensitized, the red blood cells in B group were rarely sensitized, and the red blood cells in O group were negative. After sensitization, among the 4 groups, A group could release antibodies that reacted with type A and AB red blood cells; B group could release antibodies that reacted with type B and AB red blood cells; AB group could release antibodies that reacted with type A, B, O, AB red blood cells. **Conclusion** IVIG could sensitize red blood cells in vitro, and the sensitization effect is better for type A and AB red blood cells, and the sensitization effect of type O red blood cells is the worst. Sensitized red blood cells could release antibodies that affect ABO blood typing and cross-matching, and IVIG might affect the results of transfusion compatibility tests.

Key words: intravenous injection of human immunoglobulin; hemolytic reaction; cross-matching

静脉注射人免疫球蛋白 (IVIG) 能很好地增强人体的免疫力, 主要用于原发性抗体缺陷性疾病的替代治疗, 如 X 连锁低免疫球蛋白血症、变异性免疫缺陷

病、免疫球蛋白 G 亚型缺陷病, 以及继发性免疫球蛋白缺陷病, 如重症感染、新生儿败血症。近年来, 大剂量 IVIG 越来越广泛地应用在各种自身免疫性疾病的

治疗中,并已成为多种疾病的临床一线治疗药物,如特发性血小板减少性紫癜、川崎病、周围性神经病、慢性炎性脱髓鞘性多神经病、吉兰-巴雷综合征及多发性硬化^[1-3]。IVIG 是从大量健康人血浆中经过低温乙醇蛋白分离法或经批准的其他方法进行分离纯化,并经病毒灭活去除等方法处理而成^[4]。IVIG 中含有一定效价的抗-A、抗-B、抗-AB、抗-D 等抗体。有报道称,IVIG 影响 ABO 血型鉴定、相容性交叉配血,甚至产生溶血反应,影响临床输血安全^[5]。本研究在体外模拟 IVIG 致敏红细胞的过程,并进行实验室研究,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 56℃恒温水浴箱,37℃恒温水浴箱,Biovue 工作站,IVIG(批号:201904016,华兰生物工程股份有限公司),微柱凝胶检测卡(批号:IG-CO87H,BIOVUE),抗-A、抗-B 血型试剂(批号:20191018,上海血液生物医药有限责任公司),A、B、O、AB 红细胞(批号:20200511,自制)。

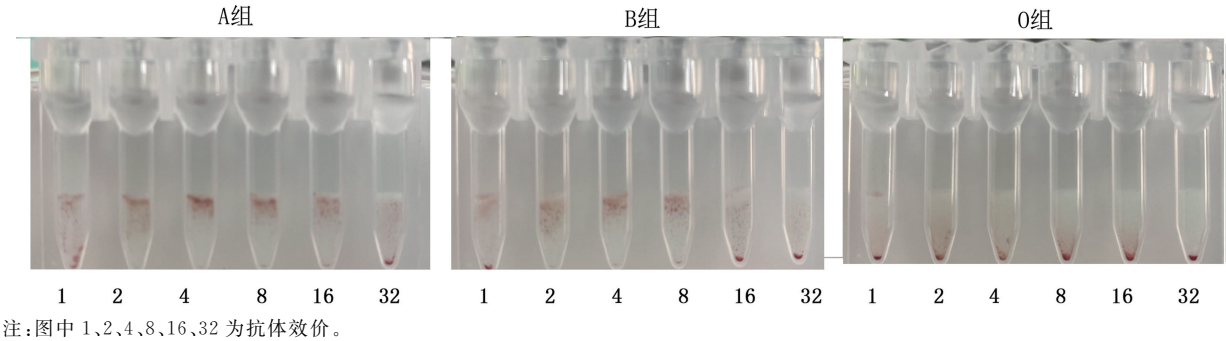
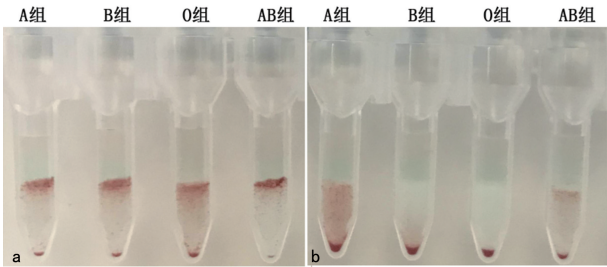


图1 IVIG 中血型抗体效价测定

2.2 A、B、O、AB 组红细胞被 IVIG 致敏情况比较 IVIG 原液致敏 A、B、O、AB 组红细胞能力最强,稀释度提高致敏活性下降,见图 2。4 组红细胞均可被稀释比例为 1:4 的 IVIG 致敏,其中 A 组和 AB 组红细胞致敏强度最强,O 组最弱;IVIG 稀释比例为 1:8 时,可观察到稀释后的抗体对 A 组红细胞致敏强度仍最强,AB 组红细胞被致敏强度次之,B 组红细胞极少被致敏,O 组红细胞为阴性。



注:a 为 IVIG 稀释比例 1:4;b 为 IVIG 稀释比例 1:8。

图2 A、B、O、AB 组红细胞致敏情况比较

2.3 A、B、O、AB 型红细胞与 IVIG 致敏后的红细胞放散液反应结果比较 4 组致敏的红细胞充分洗涤后

1.2 方法 致敏试验:正常 ABO 血型的献血者红细胞按照 A、B、O、AB 血型分为 4 组,每组为 10 人份同型细胞混合,3 次洗涤后配置成 5% 的细胞悬液备用。采用 0.9% 的氯化钠注射液对人免疫球蛋白进行倍比稀释,稀释液与细胞悬液充分混匀,37℃ 孵育 10 min,充分洗涤后采用直接抗人球蛋白试验检测致敏效果。抗体筛查试验:检测 IVIG 中抗-A、抗-B 抗体效价,并根据结果选择最适的稀释比例,IVIG 按照倍比稀释为 1:4,对 4 组细胞按照上述方法致敏,细胞经过洗涤 3 次后,收集上清液并检测。将致敏细胞进行 56℃ 热放散试验 8 min,收集放散液进行抗-A、抗-B 抗体等检测。

2 结果

2.1 IVIG 中血型抗体效价测定 将本研究所用的 IVIG 倍比稀释至 1:64 进行抗-A、抗-B 抗体效价测定,见图 1。抗-A 抗体效价为 32、抗-B 抗体效价为 16、不规则抗体筛查为阴性,效价均小于 64。

进行热放散试验,IVIG 稀释比例为 1:4 时,A、B、O 型红细胞均可被致敏,而 IVIG 稀释比例为 1:8 时,O 型红细胞不能被致敏,故选用 IVIG 稀释比例为 1:4。热放散试验后上清液分别与 A 型、B 型、O 型和 AB 型红细胞进行抗人球蛋白试验,结果见表 1。A、B、AB 型红细胞均可与 A、B、AB 组放散液出现不同程度的凝集;O 型红细胞不与任何细胞放散液反应。

表1 A、B、O、AB 型红细胞与 IVIG 致敏后的红细胞放散液反应结果比较

检测红细胞	A 组放散液	B 组放散液	O 组放散液	AB 组放散液
A 型	++	+	-	+
B 型	+	++	-	+
O 型	-	-	-	-
AB 型	+	++	-	+

注:++ 为阳性,- 为阴性。

3 讨论

IVIG 含有大量的 IgG,是早产儿、低体质量儿及免疫缺陷患者必要的治疗手段,可增强人体免疫力,

起抵抗病毒、细菌和其他微生物的作用。通过上述结果可以观察到 IVIG 虽然经过处理,但自身来源性决定其仍含有一定活性的抗-A、抗-B 抗体,效价大多 < 64,本实验室对该瓶 IVIG 进行 IgG 抗体效价验证,抗-A 抗体效价为 32,抗-B 抗体效价为 16。抗体筛查有一定的拖尾现象,因 IVIG 中添加剂的影响。抗-A、抗-B 抗体可作为溶血素在受者体内诱发红细胞聚集,导致直接抗人球蛋白试验阳性,甚至诱发溶血^[6-7]。但输注免疫球蛋白引起溶血的病例并不多见,可能原因为:(1)即使按 0.4 g/kg 剂量输注,输入体内后 IVIG 至少稀释了 10 倍,在体内抗-A、抗-B 抗体滴度已非常低;(2)约 78% 的人为分泌型 A 型和 B 型,其血浆、红细胞、唾液和汗液等含有 A 或 B 型物质,可以中和部分抗体^[8-11];(3)输注免疫球蛋白后,患者结合珠蛋白会降低,网织红细胞增加,因代偿而未出现症状;(4)免疫球蛋白输注后极快达到峰值,经过血浆稀释,不易检测。这也解释了为什么报道的患者溶血案例和影响交叉配血的案例大多是患儿,因为输注免疫球蛋白患者大多数是早产儿或免疫低下患者,无法很好地代谢掉抗体,并且婴幼儿血液总量较少,稀释能力有限。

本实验室收集到 1 例可能因为输注 IVIG 而导致溶血的患儿。患儿 25 d,母亲为 A 型,RhD(+),患儿为 A 型,RhD(+),抗体筛查为阴性,送检标本严重溶血,之前输注大量 IVIG。配血时与 A 型血有 + 的凝集,而与 O 型血相容性配合。患儿红细胞热放散试验后,A 组放散液与 A 型红细胞有 ++ 的凝集强度,与 B 型红细胞和 O 型红细胞不产生反应。患儿之前输注的均为正常 A 型红细胞制品,本实验室选用洗涤 O 型血细胞制品进行输注,且建议其暂停输注免疫球蛋白后,输血后患儿血色素恢复至正常。

在临床工作中,因为病情需要如果不能立即暂停人免疫球蛋白输注时,应密切检测患者红细胞数量、血细胞比容、胆红素等,一旦出现溶血反应,应立即采取措施。有学者认为,如能暂停输注人免疫球蛋白,即使患者检测到抗-A 抗体,也应该输注 A 型而非 O 型红细胞,因为输注的人免疫球蛋白中抗-A 抗体量是恒定的,输注后 A 型红细胞可与抗-A 抗体结合,从而使抗-A 抗体减少,其次通过稀释而达到减缓红细胞破坏,也可减小对相容配血的干扰^[12-13]。建议厂家能将 IVIG 中抗-A、抗-B 抗体效价进行标识,提醒临床应用相合血型的患者,或尽可能去除 IVIG 中的抗-A、抗-B 抗体。

在一些经济欠发达、医疗水平还不是很完善的地方,经常采用试管抗人球法或聚凝胺法进行配血。但

是,对于使用过 IVIG 的患者,尤其是新生儿,采用以上灵敏度较低的方法可能不能很好地检测出微量的抗体,可能导致血容量小的患儿与 ABO 同型红细胞制品配血相合,但实际存在溶血风险,由此提醒在遇到输注过免疫球蛋白的患儿需要血型鉴定和交叉配血时,应该选用合适的方法。这对于安全、有效地输血有积极意义。

参考文献

- [1] 赵文婷,吴云梁,庆成. 静脉注射免疫球蛋白对 T 细胞的作用及其在自身免疫性疾病中的应用[J]. 疑难病杂志, 2015,14(4):427-430.
- [2] JUREAS C,ROBITAILLE N,SAUTHIER M,et al. Intravenous immunoglobulin use in critically ill children[J]. Clin Invest Med,2021,44(3):11-18.
- [3] 任玉梅,李晓冰,候江红,等. 免疫球蛋白佐治婴幼儿肺炎的效果及对患儿免疫功能水平的影响[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(6):914-918.
- [4] 章文,吴跃平,陈运生,等. 患儿静脉输注丙种球蛋白后影响交叉配血 4 例[J]. 中国输血杂志,2014,27(3):337-338.
- [5] 刘素芳,张烨,张磊,等. 静脉输注丙种球蛋白后对交叉配血的影响[J]. 北京医学,2015,37(11):1114-1116.
- [6] 魏珍真,杨娟. 静脉输注免疫球蛋白导致溶血 1 例[J]. 中国输血杂志,2020,33(2):168-169.
- [7] 黎阳,田兆嵩. 静脉用免疫球蛋白临床应用的副作用[J]. 中国输血杂志,2005,18(1):77-81.
- [8] 肖瑞卿,赵树铭,林武存,等. 献血者 O 型血清抗-A、抗-B 完全抗体与不完全抗体稀释度的调查分析[J]. 第三军医大学学报,2003,25(10):916-917.
- [9] 邱小兰,钟昌瑞,阙庆,等. 静脉注射丙种球蛋白导致新生儿交叉配血不合一例[J]. 中国新生儿科杂志,2016,11(5):390-391.
- [10] 刘丽娜. 静注丙球后影响患者血型鉴定 2 例分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(96):222-223.
- [11] 夏兵,韩杰,朱晓晨,等. 静脉注射丙种球蛋白导致新生儿溶血性黄疸 1 例[J]. 中国输血杂志,2011,24(6):523-524.
- [12] MIELKE O,FONTANA S,GORANOVA-MARINOVA V,et al. Hemolysis related to intravenous immunoglobulins is dependent on the presence of anti-blood group A and B antibodies and individual susceptibility[J]. Transfusion,2017,57(11):2629-2638.
- [13] 芦宏凯,赫喜荣,王文静,等. 静脉输注免疫球蛋白对输血相容性检测的影响[J]. 中国输血杂志,2021,34(6):51-53.