

• 讲座 •

造血干细胞移植中输血的特点和应用

刘 震(四川大学华西医院, 四川成都 610041)

关键词: 移植造血干细胞 输血

中图分类号: R457

文献标识码: C

文章编号: 1004-549X(2001)05-0328-03

造血干细胞移植作为现今治疗血液系统疾患的重要手段正愈来愈得以重视和发展。由于造血干细胞移植前超大剂量预处理(放、化疗)对患者骨髓的去除作用, 输血支持疗法是患者在造血功能受抑制期的重要治疗措施。同时, 异基因干细胞移植后, ABO 血型的不合、输血相关的 GVHD、以及免疫缺陷时输血相关性感染等诸多问题使输血疗法在移植患者中更具特殊和复杂性, 成为输血医学中的新的领域, 本文就此作一介绍。

1 红细胞输注的特点

1.1 红细胞输注的量 干细胞移植后, 由于预处理方案对骨髓的去除性放、化疗, 造血功能严重受抑制, 红细胞输注的最大需求通常在移植后 4 周内, 移植后 7~14d 达到高峰。一般应输注红细胞使红细胞压积维持在 30% 左右^[1]。为达到这一要求, 平均需要输红细胞 8~16U, 2U/次, 每一患者因具体病情不同而各异, 取决于患者的基础疾病、移植前血红蛋白水平、有无移植相关并发症、治疗措施和用药、以及 ABO 血型的不相容性均可能影响患者对红细胞输注的需求量。如: 复发的白血病患者、植入延迟或失败、出现出血和感染并发症、以及使用环孢素 A 治疗 GVHD 等, 均可增加对输血量的需求。

1.2 供-受者 ABO 血型相容性 异基因造血干细胞移植要求 HLA 组织配型相合, 但供-受者间 ABO 血型不相合仍可成功移植, 供者造血干细胞增殖并不受受者循环 ABO 抗体的抑制。在白种人群中, HLA 相合的供、受者间 ABO 血型一致者约 15%~25%, 国内尚无大宗统计资料显示该数据, 换言之, 近四分之三以上的异基因造血干细胞移植的 ABO 血型是不一致的。移植后受者源红细胞残存的时间约 40d, 循环受者型 IgG 和 IgM 的半衰期分别为 20d 和 6d^[2]。但是, 如果残存的受者淋巴细胞和浆细胞持续存在, 受者源的免疫球蛋白也可能持续存在更长的时间。根据 ABO 血型的不同, 供-受者 ABO 血型不相容性又分为以下三类:

1.2.1 主侧 ABO 血型不相合(major ABO incompatibility) 指受者血浆含有抗供者红细胞 ABO 抗原的抗体(凝集素), 如 O 型血患者接受 A、B、AB 型供者, 或 A、B 型受者接受 AB 型供者之间的移植。这种情况在 HLA 相合的供-受者间约占 15%~20%^[3]。临床主要的危险是溶血, 溶血可发生在输入含有较多量红细胞的供者骨髓时, 也可发生在植入后数周。前者是受者凝集素对供者红细胞作用而导致溶血, 可通

过分离去除供者红细胞, 以及移植前用供者血型血浆或 AB 型血浆对受者作血浆置换术, 或使用免疫吸附柱除去循环抗 A、抗 B 抗体, 从而减少和降低溶血的发生; 后者通常发生在移植后数周, 此时供者源红细胞开始出现在血循环中, 主要表现为免疫性溶血, 直接抗人球蛋白试验可阳性。当受者不相容 ABO 凝集素过高时, 部分患者可表现出红系造血延迟, 而白细胞和血小板一般不受影响。这可能与红系造血祖细胞受累有关, 研究发现 ABO 血型抗原在红细爆式集落形成单位(BFU-E)和红细胞集落形成单位(CFU-E)的表达分别为 49.5% 和 83.5%^[4]。有些患者可能发展到纯红再障, 最常见于 A/B→O 的情况下。移植后纯红再障的发病机理尚不明确, 推测与免疫机制介导的红系前体细胞破坏有关。在主要 ABO 血型不合的移植时, 受者体内持续存在与供者红细胞抗原起反应的凝集素, 提示受者源的免疫活性细胞(B 细胞)存在, 当移植后凝集素滴度持续较高时, 红系造血不出现, 而当滴度降至 1:16 或更低时, 红系生长才开始恢复。随着滴度的下降, 供者源红细胞在循环中日趋增多。除定期输注红细胞外, 移植后纯红再障多数可以自然缓解, 一般需数月甚至一年, 不用特殊治疗。也可使用供者同型血浆作置换, 降低凝集素的水平。GVHD 可能起清除受者淋巴细胞的作用, 使凝集素分泌减少, 从而有利于红系恢复, 但应注意控制其发生的时间和程度, 权衡利弊, 以在 100d 内不发生急性 GVHD 为宜。

1.2.2 次侧 ABO 血型不相合(minor ABO incompatibility) 指受者红细胞表达供者红细胞缺乏的抗原, 供者血浆含有抗受者红细胞抗原的凝集素, 见于 O 型血供者移植给 A、B、AB 型受者, 以及 AB 型受者接受 A、B 型供者的移植。这种情况在 HLA 配型相合的供-受者间约占 10%~15%。一般不影响造血干细胞的植入, 干细胞植入后, 供者源淋巴细胞可产生抗 ABO 的凝集素, 但引起有临床意义的免疫性溶血罕见。

1.2.3 混合 ABO 血型不相合(mixed ABO incompatibility) 指同时存在主、次侧 ABO 血型不合的情况, 见于 A 型与 B 型供-受者之间的移植。具有主、次侧两种血型不相合的风险。因此, 在移植时应从供者骨髓去除红细胞和血浆, 以减少溶血反应。

1.3 ABO 血型不合移植后输血的选择 供-受者间 ABO 血型的不合, 移植后患者红细胞血型呈嵌合状态, 使输血和血液成分的输注趋于复杂化, 但仍有规律可循, 通常可分为以下三种情况。

1.3.1 主侧 ABO 血型不相合 输血的主要危险是溶血。受者的 ABO 血型抗体破坏或包被供者源红细胞,此时直接抗人球蛋白试验阳性,阳性率可高达 40%,但只有少部分受者发生有临床意义的溶血。由于 ABO 血型抗体可能是 IgG,受者的配血应包括间接抗人球蛋白试验。移植后应输与受者同型的红细胞,直到受者源 ABO 抗体消失,或直接抗人球蛋白试验阴性后,可考虑输供者血型的红细胞。输注含血浆的血液制品时,移植前应与受者血型一致,移植后应与供者同型。

1.3.2 次侧 ABO 血型不相合 红细胞输注配型移植前应与受者血型一致,移植后与供者血型一致。输注含血浆的血液制品时,应与供者血型一致,直至移植后受者红细胞不能测出时。

1.3.3 ABO 主要和次要不合 见于 A 型与 B 型供-受者之间的移植。红细胞输注配型移植前应与受者血型一致,移植后应输 O 型血红细胞,直到针对供者红细胞的 ABO 抗体消失或直接抗人球蛋白试验阴性后,可考虑输供者血型的红细胞。输注含血浆的血液制品时,应考虑用 AB 型,直至移植后受者红细胞不能测出时方可输入供者型的含血浆制品。

1.4 Rh 血型不合的输血问题 由于 Rh 血型不合的发生率相对很低,在中国人群中仅占 0.3%~0.4%,因此真正引起临床输血问题很罕见,也不影响造血植入、移植相关的 GVHD、以及预后和生存。在 Rh 阴性的受者接受 Rh 阳性的供者移植时,由于预处理方案对供者淋巴细胞的清除,使抗-D 产生减少。笔者曾观察了 1 例 Rh 阴性血患者在大剂量化疗下,虽然输注了 Rh 阳性血,但长达 3 月血浆无抗-D 检出。但也有个别报道移植后产生了抗-D^[5]。反之,若 Rh 阳性的受者接受 Rh 阴性的供者移植时,当植入成功后,供者源淋巴细胞由于受受者红细胞 D 抗原的刺激,可产生抗-D。因此,在有 Rh 血型不相合时,应该尽量使用 Rh 阴性的血液制品,以避免发生迟发性溶血反应。

2 血小板输注的特点

2.1 血小板输注的阈值 造血干细胞移植时出血的预防和治疗是关系移植成败的重要环节。预防性血小板输注虽确能减少致死性出血的危险,但由此而引起的免疫学问题以及昂贵的医疗费用促使人们力求找到一个血小板输注的最低阈值。最初,大多数的移植中心都是将血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 作为预防性输注血小板的最低阈值,1987 年美国 NIH 建议在决定血小板输注时应结合临床其他因素^[6],如患者病情处于稳定状态,预防性输注血小板的最低阈值可设定在血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$;但若患者有发热、DIC、以及药物诱导的抗体存在时,则应输注血小板使其维持在 $20 \times 10^9/L$ 以上。如有药物诱导的血小板功能障碍,血小板输注应持续到该致病因素被去除为止。

2.2 血小板输注无效的处理 当连续输注两次血小板而不能达到适当效果时称血小板输注无效,主要的原因有:①血小板浓集物质量差,如血小板数量不够、保存条件差;②非

的抗血小板抗体、血小板自身抗体、以及循环免疫复合物等;③异体免疫所致血小板破坏,绝大多数由抗 HLA I 类抗原抗体、少数可由抗人类血小板抗体和 ABO 血型抗体介导。由于 HLA C 位点和 DR 位点在血小板上不表达或表达很弱,血小板 HLA 是否相合,对于干细胞移植一般关系不大。如果患者有临床出血,或者经连续输注两次随机供者血小板仍无效,存在 HLA 抗体者,应考虑 HLA 相合的血小板输注,通常使用机采血小板单采术制备单一供者血小板。

3 粒细胞输注的特点

粒细胞输注目前已很少用,原因一方面是由于抗生素、静脉丙种球蛋白、以及粒细胞集落刺激因子的使用使感染得以很好控制;另一方面粒细胞输注在移植患者可带来某些副作用,如:异体免疫致敏、传播 CMV 感染、以及白细胞肺部浸润,输入未经照射的白细胞成分还可致输血相关性急性 GVHD。

只有在积极的抗感染综合治疗无效,而感染危及生命时,才考虑给予无血缘关系供者的粒细胞输注,输入的多核细胞数每天应达 $(2 \sim 3) \times 10^{10}/L$,连续 3~5d,直到患者白细胞计数达 $0.5 \times 10^9/L$ 。文献报告粒细胞输注对控制败血症等严重感染的有效率为 62%^[7]。有两种方式获得需要输注的粒细胞:①常规献血分离的白细胞层(buffy coat);②经粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员或未动员的白细胞采集术,目前对正常献血者使用 G-CSF 仍有争论。以上两种白细胞产物输注前均应作 $25Gy$ 照射,以灭活淋巴细胞,预防发生输血相关性急性 GVHD。

4 移植输血相关的特殊问题

4.1 输血相关的巨细胞病毒感染 巨细胞病毒(CMV)感染是造血干细胞移植后患者的主要发病和致死原因。CMV 病毒一般不存在于血浆中,而是通过输入含有白细胞成分的血液制品感染,病毒通常残留于单个核细胞,也可存在于粒细胞中。感染的危险与输入 CMV 血清学阳性的含白细胞的血液成分有关,如红细胞、血小板,以及粒细胞浓集物等。CMV 血清学阴性的移植受者输注未经病毒筛选的血液成分,其输血相关性 CMV 发生率为 30%,而输注经筛选的 CMV 安全的血液成分,其 CMV 感染率下降到 1%~3%^[8]。由于血浆和冷沉淀中无白细胞成分,单纯输注血浆制品时不必做 CMV 阴性筛选,而且抗-CMV 阳性血浆对患者还有一定的被动免疫作用。另一个减少输血相关性 CMV 感染的方法是使用去白细胞滤器以及利用血细胞成分分离机制制备少白细胞的血小板浓集物,通常白细胞过滤应当在采血后 6~8h,48~72h 内在血站/库实验室完成。少白细胞的血液成分不仅可降低 CMV 感染率,而且可减少异体免疫致敏和输血发热反应,缺点是制备价格较贵。

4.2 输血相关性 GVHD 除了干细胞移植的受者之外,其他免疫抑制的患者,如:大剂量放、化疗后均有可能因输入血液具有免疫活性的淋巴细胞而导致输血相关性急性 GVHD,可能导致植入的供者淋巴细胞破坏,进一步引起毁

灭性的骨髓增生障碍导致严重感染, 亦为移植后常见的致死原因。该病发病率 0.01%~0.1%; 病死率高达 80%~90%^[9]。处理重在预防, 通常使用 25Gy 的照射剂量以导致输入的淋巴细胞染色体损害, 阻止其增殖和分化。紫外光照射的临床效果尚不肯定。无论异基因还是自体干细胞移植, 移植期间和移植后 6 月内免疫仍处于受抑制时, 均应对血液制品给予照射。美国 FDA 规定血制品的照射可在采血后任何时候, 但经照射后的红细胞最多仅能存放 28d, 血小板可在保存期内(通常最多 5d)允许 25~50Gy 的辐射剂量照射, 粒细胞则应在制备后立即照射输注。此外, 照射后的红细胞可释放钾离子, 使血制品中血钾含量增高, 对有肾功能损害的患者应当注意。

5 细胞成分免疫治疗

通过输入细胞成分介导过继性抗肿瘤作用, 是输血领域中方兴未艾的研究热点, 目前已较肯定的是供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte transfusion, DLT)治疗移植后复发的患者, 其中最好的疗效在慢性粒细胞性白血病患者已初露端倪^[10]。Slavin 在非骨髓去除性干细胞移植中使用 DLT 促进供者源造血植入, 并成功介导移植抗白血病(GVL)效应^[11]。此外, 也有用供者淋巴细胞输注来治疗移植后 EBV 相关性淋巴增殖性疾病, 以及利用 T 细胞亚型成分的输注, 调节 GVHD 和 GVL 之间的平衡, 都引起了学术界极大的兴趣和关注, 其作用有待于进一步研究和观察。

参 考 文 献

- 1 Bensinger WI. Supportive care in marrow transplantation. *Curr Opin Oncol*, 1992, 4(4): 614
- 2 Lasky LC, Warkentin PI, Kersey JH, et al. Hemotherapy in patients

- undergoing blood group incompatible bone marrow transplantation. *Transfusion*, 1983, 23(4): 277
- 3 Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA, et al. Comparison of techniques for dealing with major ABO incompatible marrow transplants. *Transplantation Proceeding*, 1987, 19(6): 4605
- 4 Blacklock HA, Katz F, Michalevitz R, et al. A and B blood group antigen expression on mixed colony cells and erythroid precursors: relevance for human allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*, 1984, 58(2): 267
- 5 Berkman EM, Caplan SN. Engraftment of Rh-positive marrow in a recipient with Rh antibody. *Transplant Proc*, 1977, 8(suppl 1): 215
- 6 Platelet Transfusion Therapy. Consensus Conference. *J Am Med Ass*, 1987, 257(13): 1777
- 7 Strauss RG. Therapeutic granulocyte transfusion in, 1993. *Blood* 1993, 81(7): 1675
- 8 Miller WJ, McCullough J, Balfour HH, et al. Prevention of cytomegalovirus infection following bone marrow transplantation: a randomized trial of blood product screening. *Bone Marrow Transplant*, 1991, 7(3): 227
- 9 Moroff G, Luban NL. The irradiation of blood and blood components to prevent graft versus-host disease: Technical issues and guidelines. *Transfusion Medicine Reviews*, 1997, 11(1): 15
- 10 Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 1997, 15(2): 433
- 11 Slavin S, Nagler A, Naparstek E. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematological disease. *Blood*, 1998, 91(3): 756

(2001-05-11 收稿, 08-20 修回)

本文编辑: 王良华