

造血干细胞移植中的输血相关问题*

张曦 张诚(第三军医大学 新桥医院 血液科 全军血液病中心 重庆市医学重点学科,重庆 400037)

关键词:造血干细胞;移植;骨髓抑制;造血重建;成分输血;ABO 血型不合;TA-GVHD;CMV;TRALI

中图分类号:R457.7 文献标识码:A 文章编号:1004-549X(2013)03-0103-03

在造血干细胞移植预处理后到造血重建这一段时间内,由于移植患者的骨髓重度抑制,引起全血细胞极度低下,因而可导致贫血、出血和严重感染,输血液制品便成为此时间段帮助患者度过造血抑制期的重要支持治疗措施。随着血液成分分离技术的进步,成分输血在造血干细胞移植中已被普遍应用,但异基因造血干细胞移植术后,ABO 血型不合、输血相关的 GVHD 以及输血后 CMV 感染等诸多问题,亦会增加患者的移植风险;因此必须重视造血干细胞移植中输血相关问题。

1 成分输血

为保证造血干细胞移植成功植入,预处理方案通常是清髓性的,移植前给予超大剂量放/化疗以清除患者体内异常克隆细胞及造成免疫抑制,从而治疗原发病、促进移植的造血干细胞顺利植活。移植的造血干细胞植活一般需要 30~40 d,在此期间必须输注适当的血液成分来支持。

1.1 红细胞输注 造血干细胞移植后患者血红蛋白(Hb)下降,出现贫血症状,需要输注辐照红细胞(辐照剂量 20 Gy),一般要使移植患者的红细胞压积(Hct)维持在 30%左右,平均应输注的红细胞总量 8~16 U(1 600~3 200 mL)。对于 ABO 血型不合的移植患者,由于红细胞造血延迟和迟发性免疫性溶血等原因,红细胞输注的量可能还需增加。移植后受者源红细胞残存时间约为 40 d,受者型血清凝集素半衰期时间约为 3 周,因而应根据供受者血型相合情况和受者血型是否转变为供者血型来考虑红细胞的输注。

1.2 血小板输注 造血干细胞移植术后 7~21 d,往往是患者的血小板计数(Plt) $< 20 \times 10^9/L$,一般持续 13~54 d,应预防性输注血小板以防止出血,有发热、感染、出血时可适当放宽输注血小板的标准,维持 Plt $> 20 \times 10^9/L$ 甚至更高。由于患者血清中存在淋巴细胞毒性抗体,输红细胞当日输血小板和输注与受者 ABO 血型不合的血小板等诸多情况均可造成患者对血小板输注效果不佳,因此要求单采血小板中残留的白细胞数(WBC) $< 1 \times 10^6$ 个/份,而且尽可能输 HLA 匹配的血小板,在输注之前应对拟输的血小板悬液作照射(γ 射线, 25 Gy)^[1]。当血小板输注无效或出现输血后紫癜时,应选择与受者血小板 ABO 血型相同的机采单一供者的血小板输注,且应尽量输注机采后保存时间较短的血小板。如果这些措施仍无效,还可在大剂量输注静脉丙种球蛋白或行血浆交

换去除抗体后再输注 HLA 相合的血小板。

1.3 粒细胞输注 输注异体粒细胞可能传染病毒、导致受者机体免疫异常等原因,近年来在造血干细胞移植过程中已经放弃输注粒细胞。

2 ABO 血型不合造血干细胞移植患者的输血

供、受者 ABO 血型不合的移植占全部异基因造血干细胞移植病例的 20%~30%^[2];ABO 血型不合的移植可出现溶血反应或红系造血延迟,在造血干细胞移植中要解决的问题是对造血干细胞悬液的处理以及输血的选择(表 1)。

表 1 ABO 血型不相合移植患者输血支持治疗时

	血液制品种类、血型的选择		
	ABO 血型 主要不相合	ABO 血型 次要不相合	ABO 血型主次 要不相合
红细胞	受者血型	O 型	O 型
血小板(或血浆)	供者血型	受者血型	AB 型
举例	A 型→O 型 输注 O 型红细胞 A 或 AB 型血小板	O 型→A 型 输注 O 型红细胞 A 或 AB 型血小板	B 型→A 型 输注 O 型红细胞 AB 型血小板

2.1 ABO 血型主要不相合移植 ABO 血型主要不相合是指受者血浆中含有凝集素直接对抗供者红细胞的抗原(如 A/B→O),可导致受者在输注供者骨髓或血液过程中即刻发生溶血反应、植入后因供者红细胞生成产生延迟性溶血反应、移植后红系造血延迟等。为避免发生溶血反应,主要的措施是降低受者针对供者血型抗原的抗体效价或去除供者造血干细胞悬液中的红细胞。移植前,应测定受者血浆中 IgM 和 IgG 抗体效价,效价 ≤ 256 可接受去除红细胞的骨髓,如果单个核细胞计数(MNC) $\geq 0.5 \times 10^8/kg$ 、IgG 抗体效价 > 256 ,应对受者作血浆置换或免疫吸附去除血浆中的相应血型抗体,使其血浆中 IgG 抗体效价 ≤ 16 。供者红细胞的去除可采用 6% 羟乙基淀粉沉降法或血细胞分离机分离单个核细胞,或用淋巴细胞分层液分离单个核细胞层。ABO 血型主要不相合造血干细胞移植时,虽然移植前大剂量的放/化疗破坏了受者淋巴细胞产生血浆凝集素的能力,但既往已产生的血浆凝集素还存在于受者血液循环内,因此当原有的血浆凝集素消失前或受者的淋巴细胞还有部分产生血浆凝集素的能力时,需输注不带 A、B 抗原的 O 型红细胞或与受者血型一致的红细胞支持治疗,直到血型转变成供者血型为止。供者是 AB 型(如 AB→A/B)的主要不相合移植时,因 AB 型不产生血浆凝集素,故可以输注与受者血型相同的红细胞。目前临床应用的血小板是悬浮于血浆的制剂,所以 ABO 血型主要不相合移植时可为受

* 国家自然科学基金(81070388);国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助课题子课题(2012CB518103)

者选择与供者同型或 AB 型血小板及血浆输注,并且在采集骨髓干细胞时,需要去除供者的红细胞^[2,3]。

2.2 ABO 血型次要不相合移植 ABO 血型次要不相合是指供者血浆含有针对受者红细胞抗原的凝集素(如 O→A/B),可导致受者在输注供者骨髓或血液过程中即刻发生溶血反应,移植物中淋巴细胞持续生成凝集素致受者红细胞延迟性溶血反应(移植后 9~16 d)。在作该种类型移植时,若供者相应凝集素效价高(≥ 128)、受者接受的骨髓血量多,可对骨髓干细胞移植物离心去除血浆,通常外周血干细胞移植物量较少无需任何处理。ABO 血型次要不相合移植时,由于受者血液中无抗供者红细胞的血浆凝集素,而与供者血型一致的血液中血浆凝集素有可能破坏受者的红细胞,所以输血应避免使受者的血浆凝集素增加,须输注与供者血型相同的红细胞,而血小板及血浆选择与受者同型或 AB 型,并且在采集骨髓干细胞时,需要去除供者的血浆^[4,5]。

2.3 ABO 血型主次要均不相合移植 ABO 血型主次要不相合是指上述 2 种情况均存在(如 B/A→A/B),可导致受者在输注供者骨髓或血液过程中,发生因供/受者凝集素引起的即刻或延迟溶血反应。移植前须测定供/受者血浆凝集素效价,为防止溶血反应需去除干细胞移植物中的红细胞及血浆,如果受者 IgG 凝集素效价 ≥ 256 ,需作血浆置换。ABO 血型主次要不相合移植前后的输血支持治疗,应输注 O 型红细胞及 AB 型血小板或血浆,并且在采集骨髓干细胞时,需要同时去除供者的血浆和红细胞^[2-5]。不论主要、还是次要 ABO 血型不相合的造血干细胞移植,当受者血型转变为供者血型后,若需输血,均应按转变后的血型输血。所有血细胞制品输注前均应作 25 Gy 的 γ 射线照射,以预防发生输血相关性急性移植物抗宿主病(TA-aGVHD)。

3 输血相关移植物抗宿主病(TA-GVHD)的预防与治疗

TA-GVHD 的发生是因在输血过程中输入的血液制品含免疫活性的淋巴细胞不能被受者淋巴细胞识别和排斥,并在受者体内植活、增殖,进而攻击和破坏受者体内的细胞和组织。引起 TA-GVHD 的先决条件是患(受)者细胞免疫功能缺陷,缺乏对异体细胞的排斥能力,虽然发病率仅为 0.01%~0.1%,病死率却高达 80%~90%^[6,7]。输入淋巴细胞 $8 \times 10^7/\text{kg}$ 即可导致 TA-GVHD,目前临床上应用的红细胞、血小板、粒细胞等血液制品淋巴细胞含量均 $> 2 \times 10^9/\text{L}$,易诱发 TA-GVHD。

TA-GVHD 主要临床表现为患者输血后出现高热和皮疹,皮疹初始为向心性红色斑丘疹,后可蔓延至全身,但一般无水疱、脱皮及结痂,可伴随有恶心、呕吐、腹泻、转氨酶及胆红素升高,患者最后多死于器官衰竭或严重的全血细胞减少而引起的出血和感染。与干细胞移植引起的 GVHD 不同的是 TA-GVHD 发病更急,对免疫抑制剂和其他治疗反应差,死亡率高^[8]。对于 TA-GVHD 的处理重在预防,通常使用 25 Gy 的 γ 射线照射可致输入的淋巴细胞染色体损害,阻止其增殖和分化,对红细胞、血小板功能无明显影响;TA-GVHD 的治疗:可应用大剂量肾上腺皮质激素、抗淋巴细胞或抗胸腺细胞球蛋白,以及其他免疫抑制剂,如环磷酰胺、CsA、抗 T

细胞单抗等单独或联合使用,但效果不理想。

4 输血后巨细胞病毒(CMV)感染的预防与治疗

CMV 感染是造血干细胞移植后患者的主要发病和致死原因,移植患者若有免疫缺陷或/和 CMV 血清学阴性,感染后 CMV 的复制不受特异性细胞毒细胞的限制,可出现相关感染的临床症状。在造血干细胞移植过程中,大剂量放/化疗、强烈免疫抑制剂的使用以及多次输血,均可增加 CMV 感染的发生率。为减少造血干细胞移植患者输血后 CMV 感染可采取的措施有:1)选择 CMV 血清学阴性的供血者的血液及其成分制品,这是防止血源性 CMV 感染的主要方法。据报道,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,CMV 感染率可下降到 1%~3%。2)去除血液制品中的白细胞是防止血源性传播 CMV 的有效方案。CMV 通常残留于单核细胞及粒细胞中,可通过输入含有白细胞成分的供者血液制品感染受者,因此白细胞是 CMV 的潜在宿主,且临床上已经证实洗涤红细胞、新鲜冰冻血浆、人血清丙种球蛋白等均不传播 CMV;目前常使用去白细胞滤器去除血液制品中的白细胞或血细胞成分分离机制备少白细胞的血小板浓缩物,通常白细胞过滤应当在采血后 6~8 h 完成。

5 输血相关急性肺损伤(TRALI)

TRALI 是输血反应的 1 个非常严重的类型,据估计每输入 1 U 的血液制品,发生 TRALI 的风险为 0.02%,每 100 名受血者 TRALI 的发生风险为 0.16%,死亡率高达 6%~12%;输注任何种类的血制品均可诱发 TRALI,其发生与输血的速度可能也有关系^[9]。TRALI 的机理尚不完全清楚,但可分为:1)免疫因素,主要由血液或其成分制品中的白细胞与患者粒细胞结合同种抗体引起,认为供者血液中存在抗受者白细胞的抗体或受者存在抗供者白细胞的抗体,输血后因抗原-抗体反应导致其聚集在受血者肺血管内激活补体,致肺毛细血管内皮损伤和肺水肿等症状;2)非免疫因素,由中性粒细胞启动生物活性物质的释放引起,主要发生于输注血小板和浓缩红细胞的患者,但死亡率低于免疫因素^[10]。

TRALI 的临床表现为急性过程,患者于输血 < 6 h 发热、低血压、心动过速,并迅速发展为急性呼吸窘迫、低氧血症,肺部听诊可闻及细湿罗音,X 线表现为弥漫性双肺浸润、非心源性肺水肿。目前诊断标准尚不完善,2005 年美国国家心肺血液研究所公布的 TRALI 的临床诊断标准是:1)急性发病;2)在呼吸空气的条件下,无论呼吸末正压水平如何,均存在低氧血症、氧分压/吸入气体氧含量($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 mmHg 或 $\text{SaO}_2 < 90\%$;3)正位 X 线胸片呈双肺浸润;4)肺动脉楔压 < 18 mmHg,或无左房压增高的临床证据。新近 TRALI 的诊断标准为:1)肺动脉压 ≤ 18 mmHg,或者无左房压升高的临床证据;2)胸部 X 线正位片可见双侧肺浸润;3)动脉 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg,或者 $\text{SaO}_2 \leq 90\%$;4)症状发生在输血和/或血制品期间,或输血和/或血制品后 < 6 h。同时符合此 4 项者诊断 TRALI 且必须与肺部感染、急性左心衰、输

血过敏反应等相鉴别^[11]。

TRALI 的处理与 ARDS 相似,及时诊断、停止输血以及支持治疗是关键,主要包括:1)呼吸支持,轻度 TRALI 可给予吸氧,严重的低氧血症需气管插管行机械辅助通气;2)补液,TRALI 是因毛细血管的损伤引起通透性增加,而不是液体超负荷,即使没有表现出低血压,发生 TRALI 时往往液体是不足的,故利尿会加重 TRALI 低血容量,诱发低血压的出现,对于已经出现低血压者需补液扩容治疗;3)血管活性药物使用,如果出现低血压可给予少量升压药;4)激素的使用,激素可以降低毛细血管通透性,症状明显的 TRALI 可给予激素治疗。

总之,造血干细胞移植是治疗血液肿瘤的最佳手段之一,并发症的控制是保障干细胞移植成败的关键,而重视造血干细胞移植中的输血及其相关问题对于顺利开展造血干细胞移植至关重要。

参 考 文 献

[1] 黎儒青,胡建. 辐照技术在输血安全中的研究进展. 重庆医学, 2007,36(24):2509-2511.

[2] Zhang C,Zhang X,Chen XH,et al. Factors influencing engraftment in HLA-haploidentical/mismatch related transplantation with combined granulocyte-colony stimulating factor-mobilized peripheral blood and bone marrow for patients with leukemia. Transfus Aphere Sci,2011,44 (3):249-255.

[3] Zhang C,Chen XH,Zhang X, et al. Stem cell collection in unmanipulated HLA-haploidentical/mismatched related transplantation with combined granulocyte-colony stimulating factor-mobilised

blood and bone marrow for patients with haematologic malignancies:the impact of donor characteristics and procedural settings. Transfus Med,2010,20(3):169-177.

[4] Chen XH,Zhang C,Zhang X,et al. Role of antithymocyte globulin and granulocyte-colony stimulating factor-mobilized bone marrow in allogeneic transplantation for patients with hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant,2009,15(2):266-273.

[5] Chen XH,Gao L,Zhang X, et al. HLA-haploidentical blood and marrow transplantation with antithymocyte globulin: Long-term outcome compared with HLA-identical sibling transplantation. Blood cell Molecul Dis,2009,43(1):98-104.

[6] Agbaht K,Altintas ND,Topeli A,et al. Transfusion associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. Transfusion,2007,47(8):1405.

[7] Oto OA,Paydas S,Baslamisli F,et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Eur J Intern Med,2006,17(3):151.

[8] 金明珠,刘风华. 血液照射预防输血相关性移植物抗宿主病的发生. 临床血液学杂志,2008,21(2):104-106.

[9] 曾东风,孔佩艳. 半相合造血干细胞移植中发生的输血相关急性肺损伤:1 例病例报告附文献复习. 中国输血杂志,2009,22(11):900-901.

[10] 李丽玮,李志强. 输血相关急性肺损伤的研究进展. 中国输血杂志,2012,25(11):1127-1131.

[11] 何子毅,田兆嵩. 输血相关急性肺损伤临床研究进展. 中国输血杂志,2009,22(1):70-73.

(2012-12-28 收稿,2013-03-19 修回)

本文编辑:蔡辉

《中国输血杂志》第六届编辑委员会成员名单

顾 问	朱庆生	申子瑜	单藕琦	倪道明	严力行	李 芳	杨成民	田兆嵩	吴国光	江朝富	
	季 阳	高 峰	兰炯采	林武存							
主 编	王憬惺										
副 主 编	郑忠伟	刘景汉	裴雪涛	刘 江	朱永明	付涌水	郭永建	黄如欣	吕杭军	张长虹	杨文玲
	蔡旭兵	李信业	杨宝成	安万新	刘显智	柳 堤	赖福才	王乃红	廖红文	叶世辉	赵 林
	王双林	王兆福	张定宇	许建荣	王 震	许吉一	李剑平				
	(以下按姓名汉语拼音排序)										
编 委	白连军	陈长荣	陈会友	陈嘉林	陈 强	陈勤奋	陈 青	陈晓理	崔徐江	戴宇东	
	单桂秋	单小燕	邓硕曾	邓志辉	窦桂芳	樊 晶	冯晓燕	傅 强	甘茂周	高东英	
	高 明	葛红卫	宫 锋	宫济武	谷俊侠	顾国浩	韩 颖	韩 威	何 军	胡丽华	
	黄成垠	季守平	贾苍松	贾永前	江咏梅	焦淑贤	靳艳华	孔长虹	黎诚耀	李碧娟	
	李长清	李代渝	李金明	李聚林	李 维	李武平	李 勇	李志强	李忠俊	梁晓华	
	林东军	刘 忠	刘达庄	刘风华	刘嘉馨	刘 进	刘开彦	刘梦黎	刘素芳	刘 霆	
	鲁凤民	陆华新	陆志刚	栾建凤	罗广平	骆 群	马 峰	马 廉	马曙轩	毛 伟	
	孟庆宝	孟忠华	苗天红	穆士杰	聂咏梅	欧阳锡林	彭 涛	钱宝华	钱开诚	秦 莉	
	邱 艳	饶绍琴	任芙蓉	邵超鹏	宋 宁	苏 毅	孙玉英	唐长玖	田亚平	汪传喜	
	汪德清	王赤林	王鸿捷	王乃红	王全立	王同显	王学锋	王燕宁	王 迅	王 毅	
	魏 晴	魏亚明	文爱清	文 军	吴 谨	吴 涛	吴荣桂	奚永志	夏 荣	向 东	
	肖 南	肖小璞	谢亦武(香港)	邢颜超	徐卫平	许金波	阎 石	羊裔明	杨 惠	杨仁池	
	叶 欣	尹建平	于新发	余 蓉	袁玉华	负中桥	詹林盛	张贺秋	张 兰	张 曦	
	张献清	张循善	张 燕	张印则	张志欣	章金刚	赵树铭	郑优荣	周 虹	周华友	
	周吉成	周 俊	周小玉	朱发明	朱易萍	朱永宝	朱自严	庄 辉	邹峥嵘		
外籍编委	陈利民(加拿大)		Chyang T. Fang(美)		Hua Shan(美)		Tongmao Zhao(美)				
编 辑 部	蔡 辉(主任)		吉昌辉(编辑秘书)		李弘武(编辑)		李宜蔓(编辑秘书)		刘晓明(编辑)		尚 云(编辑)
	闻 欣(编辑)		夏 玲(编辑)								