

• 论 著 •

# 交叉配合试验在肿瘤患者血小板输注中的临床应用\*

石 天<sup>1</sup>, 余莹莹<sup>2</sup>, 袁 杰<sup>1</sup>

(湖北民族学院附属民大医院: 1. 输血科; 2. 检验科, 湖北恩施 445000)

**摘要:**目的 探讨血小板交叉配合试验对肿瘤患者血小板输注效果的临床价值。方法 选择 39 例血小板相关抗体阳性的肿瘤患者, 分为随机输注组与交叉配合输注组, 计算输注后 1 h 和 24 h 血小板增加校正指数(CCI), 判断血小板输注效果并进行比较分析。结果 随机输注组与交叉配合输注组的 1、24 h CCI 分别为(6.34±1.82)、(3.05±1.42)×10<sup>9</sup>/L 与(15.58±3.12)、(8.13±2.55)×10<sup>9</sup>/L, 差异有统计学意义(P<0.05); 血小板输注有效率分别为 23.81%、83.33% 与 14.29%、72.22%, 差异有统计学意义(P<0.05)。结论 对血小板相关抗体阳性的肿瘤患者进行输注前交叉配型可显著提高血小板输注的有效性。

**关键词:**交叉配合试验; 血小板输注; 肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)21-2976-03

## Clinical application of cross matching in platelet transfusion of patients with tumor\*

SHI Tian<sup>1</sup>, YU Yingying<sup>2</sup>, YUAN Jie<sup>1</sup>

(1. Department of Blood Transfusion; 2. Department of Clinical Laboratory, University Hospital of Hubei University for Nationalities, Enshi, Hubei 445000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of platelet cross matching for platelet transfusion in patients with tumor. **Methods** A total of 39 cases of patients with tumors and platelet associated antibody-positive were randomly divided into a random transfusion group and cross-matched transfusion group, corrected count increment(CCI) of platelet of 1 h and 24 h after transfusion were calculated, platelet transfusion effect was determined and compared. **Results** CCI of 1 h and 24 h after the transfusion in the randomized transfusion group were(6.34±1.82)×10<sup>9</sup>/L and(3.05±1.42)×10<sup>9</sup>/L respectively, and which of cross-matched transfusion group were(15.58±3.12)×10<sup>9</sup>/L and(8.13±2.55)×10<sup>9</sup>/L, the differences were statistically significant(P<0.05). Efficiency rates of platelet transfusion were 23.81% and 83.33%, 14.29% and 72.22%, the differences were statistically significant(P<0.05). **Conclusion** The efficiency of platelet transfusion can be increased significantly in patients with tumors and platelet associated antibody-positive before transfusion by platelet cross matching.

**Key words:** cross matching; platelet transfusion; tumor

单采血小板成分输血是目前临床主要采用的血小板输注方式, 其因血小板水平高并且治疗效果良好而在近年来得到广泛应用。临床输注血小板指征为预防和治疗因血小板数量减少或血小板功能缺陷引起的出血<sup>[1]</sup>。特别是在肿瘤患者自身的血小板减少, 放、化疗期间所引起的血小板生成减少和破坏等情况下, 需输注血小板。但是, 对于多次、反复输血或血小板的肿瘤患者, 容易产生血小板相关抗体, 因免疫因素导致输入的血小板遭到破坏而输注无效(PTR)。产生血小板相关抗体的患者中有 26%~71% 产生人类白细胞抗原(HLA)抗体, 其中 10% 除 HLA 抗体外, 同时存在血小板特异性(HPA)抗体<sup>[2]</sup>。由于血小板相关抗体导致 PTR 的相关作用已确定, 逐渐发展出选择相合供者血小板的方法, 血小板交叉配合试验即为目前临床实验室用于血小板供者选择的常用方法。笔者于临床输血工作中对 39 例血小板相关抗体阳性肿瘤患者采用交叉相合血小板输注治疗的血小板增加校正指数(CCI)和有效率展开观察, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 1~12 月本院肿瘤科住院、经血

小板相关抗体检测阳性患者 39 例, 其中男 18 例, 女 21 例; 年龄 12~74 岁, 平均(38.0±0.5)岁。其中肺癌 16 例, 宫颈癌 6 例, 乳腺癌 9 例, 淋巴瘤 6 例, 多发性骨髓瘤 2 例。患者的临床诊断均符合疾病诊断相关标准。随机分为 2 组, 血小板交叉配合输注组(后称交叉配合组)输注经交叉配合试验相合的血小板, 随机输注组(后称随机组)输注随机血小板。

**1.2 仪器与试剂** SYSMEX XT-2000i 全自动五分类血细胞分析仪, 专用血型血清学离心机, 仪器性能已经过相关验证; 血小板计数试剂均由日本 SYSMEX 公司提供, 血小板抗体检测试剂盒由长春博迅公司提供。

### 1.3 方法

**1.3.1 血小板的输注** 临床医师根据患者实验室检查和临床症状决定血小板的输注, 操作均符合《临床输血技术规范》的指征。机采血小板由恩施州中心血站提供, 在(22±2)℃血小板保存箱震荡保存, 血小板水平大于或等于 2.5×10<sup>11</sup>/L。5 d 内使用。尽快并一次性足量输注。

**1.3.2 血小板输注效果评价** 血小板输注后效果评价采用 CCI<sup>[3]</sup>, 输注后 1 h 的 CCI 大于 7.5×10<sup>9</sup>/L 或者 24 h 的 CCI

\* 基金项目:湖北民族学院附属民大医院 2014 年度科研项目(MDYY201409)。

作者简介:石天,男,技师,主要从事临床输血治疗方面的研究。

大于  $4.5 \times 10^9/L$  为输注有效, 否则无效。检测血小板计数需分别采集 3 次外周血并用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝, 时间分别为输注前、后 1 h 和输注后 24 h, 立即检测并计算 CCI。

**1.3.3 血小板交叉配型** 采用固相红细胞凝集原理进行血小板交叉配型, 严格依照试剂盒使用说明书操作及判读结果, 设标记供者、阳性、阴性对照孔, 分别加入  $100 \times 10^9/L$  水平的供者机采血小板悬液  $50 \mu L$ , 离心 5 min 后洗涤 3 次, 每孔中加入低离子强度溶液  $100 \mu L$ , 再依次向各孔中加入受者标本、阳性对照、阴性对照  $50 \mu L$ , 摇匀后于  $37^\circ C$  孵育 30 min, 洗涤 5 次后加入抗人 IgG 和指示红细胞各  $50 \mu L$ , 用离心机离心 5 min 后观察结果, 红细胞均匀分布在孔底部表面为阳性, 而孔底部中央形成红细胞聚集为阴性, 阴性表示血小板交叉配合试验相合。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计学处理软件分析数据, 计量资料用  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料用率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 肿瘤患者随机输注与交叉配合输注的 CCI 值评价** 39 例采用固相凝集法检测血小板抗体阳性患者中, 交叉配合组输注血小板后 1、24 h 的 CCI 与随机组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。交叉配合组输注血小板后 1、24 h 的 CCI 值分别为  $(15.58 \pm 3.12)$ 、 $(8.13 \pm 2.55) \times 10^9/L$ , 随机组输注血小板后 1、24 h 的 CCI 值分别为  $(6.34 \pm 1.82)$ 、 $(3.05 \pm 1.42) \times 10^9/L$ 。

表 1 随机输注与交叉配合输注的 CCI 值评价 ( $\times 10^9/L$ )

组别	n	输注后 1 h		输注后 24 h	
		有效	无效	有效	无效
交叉配合组	18	15	3	8	10
随机组	21	6	15	3	18

注: 与随机组比较,  $* P < 0.05$ 。

**2.2 肿瘤患者随机输注与交叉配合输注的效果评价** 39 例采用固相凝集法检测血小板抗体阳性患者中, 交叉配合组血小板输注后 1、24 h 有效率与随机组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。交叉配合组输注血小板后 1、24 h 有效例数分别为 15、13 例, 输注有效率分别为 83.33%、72.22%。随机组输注血小板后有效例数分别为 5、3 例, 输注有效率分别为 23.81%、14.29%。

表 2 随机输注与交叉配合输注的效果评价 [ $n(\%)$ ]

组别	n	输注后 1 h		输注后 24 h	
		有效	无效	有效	无效
交叉配合组	18	15(83.33)*	3(16.67)*	13(72.22)*	5(27.78)*
随机组	21	5(23.81)	16(76.19)	3(14.29)	18(85.71)

注: 与随机组比较,  $* P < 0.05$ 。

**3 讨 论**

肿瘤患者往往需要血小板的支持治疗, 但同时也面临着易发生 PTR 的问题。PTR 指患者连续 2 次或 2 次以上接受保存时间在 5 d 内的合格血小板输注后, 血小板数目增加不满意, 即临床出血症状未见改善, 血小板计数未见显著增高, 甚至出现下降的情况<sup>[4]</sup>。PTR 发生后, 临床处理相当棘手, 血小板

再次输注也无法达到提升血小板、预防出血及止血的预期效果, 造成患者负担加重和血液资源的浪费。出现 PTR 的原因大致可分为非免疫因素及免疫因素。其中, 目前认为非免疫因素为主要原因, 包括血小板本身质量、感染、发热、药物、弥散性血管内凝血(DIC)、脾功能亢进及造血干细胞移植等<sup>[5]</sup>。免疫因素包括患者受免疫刺激产生的 HLA 同种抗体、HPA 抗体、ABO 血型系统抗体及患者自身免疫异常状态等因素<sup>[6]</sup>。

目前, 临床对 PTR 的评价指标常使用 CCI。本研究显示, 采用 2 种不同策略的血小板输注, CCI 的升高程度和输注有效率差异有统计学意义, 采用血小板随机输注的 CCI 和输注有效率显著低于交叉配合输注, 与国内相关报道一致<sup>[7]</sup>。然而, 并非所有随机输注的 1、24 h CCI 均低于有效标准, 仍有部分血小板相关抗体阳性的肿瘤患者通过随机输注血小板达到治疗目的。提示此类患者开始接受血小板输注时, 可考虑随机输注; 如其产生 PTR, 则输注交叉配合的血小板。相反, 有部分通过交叉配合输注血小板患者并没有引起 CCI 值的有效增高而被判断为输注无效。这些患者输血后效果和配合性试验结果并不相符, 说明除已知的血小板相关抗体等免疫因素外, 还存在干扰血小板输注有效性其他因素。这部分肿瘤患者住院期间多接受过化疗、放疗、干细胞移植等, 使其情况更为复杂, 可能产生更多影响血小板输注有效的不利因素<sup>[8]</sup>。

血小板配合输注在为患者提供合适的血小板、提高血小板的输注有效率及避免 PTR 发生方面, 值得肯定<sup>[9]</sup>。但是, 患者反复输注血小板, 易受同种免疫刺激, 血小板相关抗体阳性率逐渐增加<sup>[10]</sup>。尤其是体内存在 HLA 抗体的患者, 即使通过血小板交叉配合输注, 也不易找到与之相合的供者。另一方面, 供者的动员、血小板的供给一定程度上制约着血小板交叉配合试验的开展, 也对 HLA 配型产生影响。在对患者 HLA 进行基因分型后寻找与之配合血型的血小板供者时, 几乎无法找到 HLA 完全一致的供者, 为及时满足患者的血小板输注需求, 往往选择部分配合的供者<sup>[11]</sup>。HLA 配型程度不同, 导致输注效果不同, 当前仍没有被广泛认同的方案。由于条件限制, 此次研究未对 2 种方法的输血效果进行比较。

总之, 肿瘤患者血小板输注效果受各种复杂因素的影响, 而相关问题已经引起临床工作者的重视。对于血小板相关抗体阳性的肿瘤患者而言, 血小板交叉配合试验作为经济易行的方法, 在为其寻求合适的血小板输注及解决 PTR 方面有一定优势。

**参考文献**

[1] Panzer S, Eichelberger B, Koren D, et al. Monitoring survival and function of transfused platelets in Bernard-Soulier syndrome by flow cytometry and a cone and plate(let) analyzer(Impact-R) [J]. Transfusion, 2007, 47 (1): 103-106.

[2] 潘艳莎, 贾苍松. 血小板制品输注与血小板抗体相关进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(10): 789-791.

[3] 刘景汉. 临床输血学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 30-37.

[4] 魏亚明. 基础输血学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 275-280.

[5] British Committee for Standards in (下转第 2982 页)

FT4 与工作和兴趣、激越呈负相关关系, T3 与疑病呈正相关关系, T4 与激越呈负相关关系, 提示抑郁症患者的甲状腺激素水平存在变化, 存在神经内分泌紊乱, HPT 活动异常。有学者研究认为, 甲状腺激素水平异常者易出现焦虑、抑郁等症状<sup>[12]</sup>。现研究认为, 甲状腺激素对体液免疫和细胞免疫都有促进作用, 甲状腺激素的分泌受某些细胞因子影响<sup>[13]</sup>, 而本研究观察试验组血清 IL-6 水平与各甲状腺激素水平无相关性, 原因尚需进一步研究。

本研究观察血清 IL-6 水平 ROC 曲线 AUC 面积在抑郁男、女组分别为 0.434、0.815, 在 50 岁及以上组、40~49 岁组、30~39 岁组、29 岁及以下组的 AUC 面积分别为 0.705、0.769、0.826、0.776, 在轻度抑郁组、中度抑郁组及重度抑郁组的 AUC 面积分别为 0.620、0.840、0.693, 在半年以内组、半年至 2 年组、2 年以上组的 AUC 面积分别为 0.448、0.876、0.810, 证明血清 IL-6 水平在抑郁女患者组、各年龄段组、中度抑郁组、重度抑郁组、在半年以上组有一定诊断价值, 而在抑郁男患者组、轻度抑郁组、半年以内组无诊断价值。有学者研究也认为 IL-6 是诊断重症抑郁的可靠标志物<sup>[7]</sup>。

总之, 本研究主要进行治疗前的细胞因子水平研究, 首发抑郁患者通过治疗改善症状后, 本试验观察的 IL-6 水平是否会有所改变, 仍需进一步研究。尽管本试验采用敏感性和特异性高的电化学发光法, IL-6 能否为抑郁症病理基础提供理论依据或成为常规检测诊断标志物, 由于研究标本例数较少, 尚需进一步大样本研究证实。免疫功能激活可能是抑郁症发生的病理生理机制。细胞因子在抑郁症发病机制中的地位仍存在众多争议, 抑郁症病因复杂, 其生物学异常涉及体内多个系统, 细胞因子是否对抑郁症的发病起主要作用, 还有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] Mariana P, Simone A. The importance of cytokines and autoantibodies in depression[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(1):30-35.
- [2] Kim YK, Na KS, Shin KH, et al. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(5): 1044-1053.

- [3] 沈渔邨. 精神病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003:430-431.
- [4] Pooja P, Rajesh S, Manju M, et al. Serum cytokines and anxiety in adolescent depression patients: gender effect [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 229(1/2): 374-380.
- [5] Rudofa S, Greggersena W, Kahl KG, et al. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 217(1):34-38.
- [6] Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues; inflammation and the pathogenesis of depression [J]. *Trends in Immunology*, 2006, 27(1):24-31.
- [7] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression[J]. 2009, 65(9):732-741.
- [8] Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128(2):127-137.
- [9] 张丽, 何军, 毕斌, 等. 首发重度抑郁症患者血清中促炎物质水平的检测[J]. *中华微生物和免疫学杂志*, 2015, 35(1):33-36.
- [10] Black PH. Immune system-central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38(1):7-12.
- [11] Cowen PJ. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out[J]. *Br J Psychiatry*, 2002, 180:99-100.
- [12] Stolkakis V. The regulatory role of neurotensin on the hypothalamic-anterior pituitary axons: emphasis on the control of thyroid-related functions[J]. *Neuropeptides*, 2010, 44(1):1-7.
- [13] 贾福军, 张海燕, 郭新胜, 等. 抑郁症患者的甲状腺功能和细胞因子的研究[J]. *上海精神医学杂志*, 2004, 46(5): 277-279.

(收稿日期:2016-02-21 修回日期:2016-04-30)

(上接第 2977 页)

- Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions [J]. *Brit J Haem*, 2003, 122(1):10-23.
- [6] 程丽霞, 杨和军. 血小板输注无效的原因和防治[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(2):180-184.
- [7] 叶海辉, 李智山, 钟万芬, 等. 血小板抗体检测在本地区血小板输注无效患者诊断中的应用[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(2):298-300.
- [8] Rioux-Masse B, Cohn C, Lindgren B, et al. Utilization of cross-matched or HLA-matched platelets for patients refractory to platelet transfusion[J]. *Transfusion*, 2014, 54

(12):3080-3087.

- [9] 陈活强, 蔡葵, 容伯芬. 血小板抗体检测及配型对血小板输注无效的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(14): 1704-1705.
- [10] 王辉. 血小板抗体检测及交叉配型在临床血小板输注中的应用[J]. *江苏医药*, 2015, 41(8):910-912.
- [11] 伍伟健. 同种免疫性抗体致血小板输注无效输血策略的国内外研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(3):426-429.

(收稿日期:2016-02-20 修回日期:2016-05-15)