

- [2] 魏有仁. 肾损伤标志物在中国的现状和展望[J]. 医学检验与临床, 2006, 7(5): 1-6.
- [3] 毛建华, 黄永坤, 程时钰, 等. 尿视黄醇结合蛋白检测对肾小管功能的评估[J]. 昆明医学院学报, 1999, 17(3): 51-53.
- [4] 袁育林, 农生洲. 尿视黄醇结合蛋白对早期肾功能损伤的诊断价值[J]. 中国医学创新, 2013, 16(1): 162-164.
- [5] 北京九强生物技术股份有限公司. 双抗体胶乳增强视黄醇结合蛋白检测试剂盒: CN201110454990. 2[P]. 2012-08-08.
- [6] 王蓓, 陈晨, 余黎, 等. 肾损伤的尿液检测指标概述[J]. 安徽医药, 2012, 36(4): 429-432.
- [7] 白春洋. 四项生化指标联合检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的临床价值[J]. 中国医师杂志, 2011, 13(11): 1549-1550.
- [8] 解冰, 江利萍. 多项目联检判断肾小管功能的探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(1): 26-28.
- [9] 张宝栋, 邢薇. 尿视黄醇结合蛋白在早期肾小管损伤诊断中的临床意义[J]. 中华现代临床医学杂志, 2004, 20(9): 1354-1355.
- [10] 夏运成, 彭灿辉, 屈申, 等. 尿视黄醇结合蛋白与肾小管间质受损的相关性研究[J]. 南京大学学报, 2011, 36(10): 1008-1011.
- [11] 周广朋, 张景岚, 陈树. 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及血清视黄醇结合蛋白、游离脂肪酸水平的变化特点与临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(4): 151-153.
- [12] 姚丹燕. 血清 RBP 的流程诊断价值[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(9): 222-223.
- [13] 李海燕. 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 以及 β_2 微球蛋白联合检测在妊高症肾损伤中的价值[J]. 中国实用医药, 2016, 11(30): 141-142.
- [14] 俞俊文, 刘献文. 尿 RBP 胶乳增强免疫比浊检测方法的建立及性能评价[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(17): 2481-2483.
- (收稿日期: 2017-06-25 修回日期: 2017-09-28)
- 短篇论著 •

输注辐照悬浮红细胞对移植抗宿主病的防治及临床应用

张 莉¹, 赵 平², 黄威威³, 郭 瑜^{1△}

(1. 内蒙古医科大学附属医院住院部, 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学第二附属医院住院部, 呼和浩特 010050; 3. 内蒙古医科大学附属医院重症医学科, 呼和浩特 010050)

摘 要:目的 观察防治移植抗宿主病中输注辐照悬浮红细胞对移植发生率及复发率的影响。方法 选择内蒙古地区某三甲医院 2014 年 6 月至 2016 年 6 月收治的恶性血液系统疾病患者 84 例, 均给予异基因造血干细胞治疗, 将 84 例患者随机分为实验组和对照组各 42 例, 对照组患者常规预防移植抗宿主病, 实验组在常规预防基础上输注辐照悬浮红细胞, 观察两组患者治疗后移植抗宿主病发生情况, 分别于治疗前后检测两组患者的血细胞计数; 给予发生的患者对症治疗, 随访 3 个月, 观察移植抗宿主病的复发情况。结果 移植前, 两组患者血细胞计数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。实验组患者移植抗宿主病发生率、随访期间复发率低于对照组, 移植后血细胞计数均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 移植抗宿主病为异基因造血干细胞移植中严重的并发症之一, 应用输注辐照悬浮红细胞的方式预防时, 可有效减少移植抗宿主病的发生, 改善患者预后。

关键词: 辐照; 红细胞; 移植抗宿主病; 防治; 复发率

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.01.033

中图法分类号: R457.1

文章编号: 1673-4130(2018)01-0106-03

文献标识码: B

临床上, 恶性血液系统疾病、自身免疫性疾病等治疗时, 比较常用的方法为造血干细胞移植, 异基因造血干细胞移植为其中一种手段, 可实现治愈某些恶性血液病、免疫性疾病, 广泛的应用于临床中。但在应用异基因造血干细胞移植治疗过程中, 相关并发症的发生影响治疗效果, 尤其是移植抗宿主病, 因此, 应用异基因造血干细胞移植治疗患者时, 需采用相应的手段预防移植抗宿主病的发生, 以保证治疗效果, 然而常规预防手段的效果并不理想, 研究表明, 采取输注辐照血液的方式预防时, 具有良好的预防效果, 可有效减少移植抗宿主病的发生, 改善患者预后。本研究中探讨了输注辐照悬浮红细胞防治移植

物抗宿主病的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取内蒙古地区某三甲医院 2014 年 6 月至 2016 年 6 月收治的恶性血液系统疾病患者 84 例, 男 48 例, 女 36 例, 年龄 17~60 岁, 平均 (33.6 ± 2.8) 岁; 病程 1 个月至 6 年, 平均 (7.6 ± 7.1) 个月。按照疾病类型分为急性淋巴细胞白血病 22 例, 急性非淋巴细胞白血病 17 例, 急性混合细胞白血病 13 例, 慢性粒细胞白血病 11 例, 非霍奇金淋巴瘤 14 例, 骨髓增生异常综合征 7 例。84 例患者中亲缘全相合异基因造血干细胞移植 23 例, 亲缘半相合异基因造血干细胞移植 27 例, 无关供者异基因造血干

△ 通信作者, E-mail: 447444929@qq.com。

本文引用格式: 张莉, 赵平, 黄威威, 等. 输注辐照悬浮红细胞对移植抗宿主病的防治及临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(1):

细胞移植 34 例。纳入及排除标准：(1)符合各恶性血液系统疾病的诊断标准；(2)均接受异基因造血干细胞移植治疗；(3)移植后存活期预计在 3 个月以上；(4)排除急性髓细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病首次完全缓解、重要脏器功能严重不全等。将患者随机分为实验组和对照组，各 42 例，两组患者基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患者均接受异基因造血干细胞移植治疗，移植前采取相同的预处理方案。对照组患者治疗期间预防移植物抗宿主病时采用常规方法。移植前 7 d，给予患者环孢霉素 2.5 mg/kg，静脉给药，1 次/天，有效血药浓度应维持在 200~300 ng/mL，移植后第 31 天开始对剂量进行调整，以供者干细胞植入情况、急性移植物抗宿主病发生情况为依据；患者供者为亲缘全相合者及无关者时，于移植后 1 d 时给予霉酚酸酯 0.5 g，1 次/天，口服，移植 30 d 后，亲缘全相合移植患者停药，45 d 后，无关供者移植患者将药物剂量减小，至 100 d 时，停止服药；患者供者为亲缘半相合者时，于移植前 9 d 给予霉酚酸酯 0.5 g，1 次/天，口服，移植后 60 d 后，口服剂量逐渐减小，至 100 d 时，停止服药。

在对照组基础上，实验组患者输注辐照悬浮红细胞，方法如下：(1)悬浮红细胞的辐照，取凝聚胺交叉配血和微柱凝胶交叉配血实验相同且与患者同型悬浮红细胞，在辐照血桶中放置血袋，辐照启动，自动旋转辐照血桶，并于 γ 射线辐射(^{137}Cs 放射源产生)环境

下放置，放射源运动方向为上下，血桶同时进行自转，以实现均匀的辐照，辐照剂量设置为 25 Gy，达到之后，旋转出辐照血桶，辐照停止。(2)输注，辐照悬浮红细胞输注时，每次 2 个单位(200 mL/U)，移植后 4 周停止输注。

1.3 观察指标 移植后 1 个月，观察两组患者移植物抗宿主病的发生情况，依据患者临床症状表现及实验室检查结果判定。分别于治疗前、治疗后检测两组患者的血细胞计数，包含外周血血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、血小板(PLT)。随访两组患者 3 个月，观察移植物抗宿主病复发情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，计数资料以率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 移植物抗宿主病发生情况比较 异基因造血干细胞移植 1 个月，实验组 42 例患者中，发生移植物抗宿主病 1 例，发生率为 2.4%；对照组 42 例患者中，发生移植物抗宿主病 8 例，发生率为 19.1%。实验组患者移植物抗宿主病发生率低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 治疗前后血细胞计数比较 移植前，两组患者血细胞计数比较差异无统计学意义($P>0.05$)；移植后，实验组患者血细胞计数均高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 1。

表 1 实验组和对照组治疗前后血细胞计数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hb(g/L)		RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)		PLT($\times 10^9/\text{L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	42	71.68 $\pm$ 10.24	84.26 $\pm$ 10.97	2.28 $\pm$ 0.41	2.81 $\pm$ 0.28	14.63 $\pm$ 5.81	56.81 $\pm$ 34.69
对照组	42	71.71 $\pm$ 10.15	76.34 $\pm$ 10.56*	2.29 $\pm$ 0.43	2.35 $\pm$ 0.40*	14.72 $\pm$ 5.78	32.18 $\pm$ 25.64*

注：与实验组比较，* $P<0.05$

2.3 随访期间复发率比较 所有患者均随访 3 个月，随访期间，实验组 42 例患者中，1 例患者复发，复发率 2.4%；对照组 42 例患者中，9 例患者复发，复发率 21.1%。实验组患者随访期间复发率低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

人免疫功能正常时，如给予其输血，受血者会出现排斥反应，原因为输入的白细胞被当做非受血者本身的异物，导致输入的淋巴细胞无法生存于受血者体内；人免疫功能降低时，如给予其输血，排斥反应并不会发生，存活于受血者体内^[1]。受血者输血过程中，产生的不良反应中最为严重的即为移植物抗宿主病，发生后，对受血者的生命安全产生非常大的影响。造血干细胞移植为临床治疗恶性血液系统疾病患者的主要手段，具有较好的治疗效果，为广大患者所认可和接受。近年来，随着造血干细胞移植技术水平的进步，异基因造血干细胞移植逐渐地扩大了移植的适应

证，并能够更多的选择供者，不仅亲缘全相合异基因可成为供者，而且亲缘半相合异基因、无关供者异基因均能够符合供者的要求^[2]。这一进步在很大程度上改善了移植患者的生存质量，然而在给予恶性血液系统疾病患者异基因造血干细胞移植期间，治疗效果及患者生存率仍然受到移植物抗宿主病的影响。

移植患者发生移植物抗宿主病的条件主要包含 3 项：(1)移植者与供者之间不具备相同的组织相容性；(2)移植物中，免疫活性细胞存在；(3)免疫活性细胞无法被宿主清除^[3]。通常，移植患者组织存在免疫活性，对于来源于供者的 T 细胞，可在淋巴细胞作用下将其杀灭。但在造血干细胞移植时，患者的白细胞抗原(HLT)属于杂合型，而供者的 HLT 则属于纯合型，供者供给患者后，由于具有相同单倍型的 HLT，导致供者细胞无法被患者识别，产生抑制效应，最终，造成移植物抗宿主病^[4]。恶性血液系统疾病患者接受异基因造血干细胞移植治疗后，1 个月内均可能会

发生移植物抗宿主病,尤其是 1~2 周内,症状主要表现为发热、厌食、恶心、呕吐等,可见斑丘疹于皮肤部位,并逐渐的蔓延至全身,如未能及时治疗,可能会变成水泡等症状,部分患者伴有腹痛、腹泻,大便呈现稀样或血水样,结合实验室检查与患者症状表现后可确诊^[5]。但由于移植物抗宿主病缺乏特异性的临床表现,准确诊断难度比较大,造成加重原发病,或加剧治疗时的不良反应,因此,医生给予患者治疗期间,应准确地掌握移植物抗宿主病的临床症状,及时诊断,尽早治疗,改善患者预后^[6]。

据相关研究显示,移植物抗宿主病的发生率为 0.01%~0.10%,发生率非常低,但一旦发生,对患者治疗效果的影响非常大,甚至会导致患者死亡。因此,临床采用异基因造血干细胞移植治疗恶性血液系统疾病患者时,十分关注移植物抗宿主病的防治工作^[7]。迄今为止,并无特效的治疗移植物抗宿主病的方法,多在未发生之前采取预防性的措施,避免此种并发症的发生,保证治疗效果。异基因造血干细胞移植治疗过程中,传统的预防方法为在移植前后相应时间给予患者环孢霉素、霉酚酸酯、甲氨蝶呤,具有一定的预防效果,但对患者的红细胞计数、血小板计数等影响并不大,防治效果并不理想^[8]。近年来,临床上开始采用输注辐照悬浮红细胞的方式预防,预防效果较好,可有效地减少移植物抗宿主病的发生,保证移植效果,改善患者预后。

异基因造血干细胞移植治疗恶性血液系统疾病患者期间,会先进行预处理,由于去除性放疗、化疗骨髓,导致严重抑制造血功能,减少血液中的血红蛋白、红细胞计数及白细胞计数,一般移植后 1 个月内需求红细胞的量明显增加,需求高峰出现在移植后 1~2 周^[9]。治疗时给予患者红细胞输注后,可较为迅速的增加患者体内的红细胞计数,满足对红细胞的需求,通常,输注的红细胞量应能够维持红细胞压积在 30%。输注红细胞时,每次 2 U,总的输注量平均在 8~16 U,具体的输注量以患者疾病情况、移植前 Hb 水平、移植相关并发症、血型不相容性等因素来确定^[10]。红细胞输注后,患者 Hb 水平可得到明显的提升,促进机体携氧能力的增强,提高预防移植物抗宿主病的效果。供者血液中淋巴细胞为导致患者产生移植物抗宿主病的主要原因之一,应用 γ 射线辐照后,可实现的完全的灭活淋巴细胞,达到预防的效果。目前,多位学者表明,利用 γ 射线辐照全血或含有白细胞成分的血液后,再输注时,可进一步的提升预防效果^[11]。对于 γ 射线,淋巴细胞的敏感性非常高,照射剂量为 5 Gy 时,混合淋巴细胞毒性试验的结果即呈现阴性,照射剂量增加至 15 Gy 时,³H 的渗入率非常低,约为 15%。 γ 射线辐照过程中,红细胞具有较高的耐受性,照射剂量由 25 Gy 开始,逐渐增加至 50 Gy 时,并未改变血小板的数量与功能。与红细胞

和血小板相比,粒细胞相对更为敏感于 γ 射线,但照射剂量为 40 Gy 时,依然保持其吞噬杀菌功能^[12]。基于此,悬浮红细胞辐照时, γ 射线中心的照射剂量需要保证为 25 Gy,周边的照射剂量应在 15 Gy 以上,此种剂量可对淋巴细胞增殖发挥抑制作用,而且不会明显影响红细胞、血小板的功能,由此一来,不仅能减少移植后的移植物抗宿主病发生率,而且可有效地提升患者的造血功能,提升治疗效果,改善患者预后。但需要注意,悬浮红细胞制备及辐照完成后,输注应在 4 h 内进行,以保证其预防效果。

综上所述,移植物抗宿主病为异基因造血干细胞移植中严重的并发症之一,应用输注辐照悬浮红细胞的方式预防时,具有良好的预防效果,可减少此种并发症的发生,并可提升患者的造血功能,降低复发率,实现造血干细胞移植治疗的目的。

参考文献

- [1] 曹荣祚,苏适,于洪敏,等. γ 射线对红细胞辐照时机及辐照后保存的研究分析[J]. 中国实验诊断学, 2015, 16(12):2082-2085.
- [2] 冯非儿,王谦明,朱晓璐,等. 输血相关移植物抗宿主病的发病机制及预防[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(6): 1774-1779.
- [3] 宋建,赵鹏,张利,等. 国产某型¹³⁷Cs γ 射线辐照仪辐照血液制品的应用研究[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2015, 14(6):1037-1039.
- [4] 叶立文. 预防输血相关性移植物抗宿主病发生的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(12):1297-1299.
- [5] 万鼎铭,陈晓娜,曹伟杰,等. 父母供者外周血单倍体移植治疗儿童难治性重型再生障碍性贫血[J]. 中国组织工程研究, 2015, 32(5):8095-8101.
- [6] 季丽丽,赵宏祥,沈志云. 辐照血小板和非辐照血小板输注的短期疗效及不良反应比较[J]. 中国现代医生, 2016, 54(26):85-87.
- [7] 杨晓宇,李向红,姜红,等. STR-PCR 检测危重新生儿输血相关性移植物抗宿主病[J]. 青岛大学医学院学报, 2016, 33(4):439-441.
- [8] 赵树铭. 辐照血液预防输血相关性移植物抗宿主病的研究进展[J]. 重庆医学, 2011, 40(8):822-824.
- [9] 王拥军,殷国美,夏大静,等. γ 射线辐照对血液质量的影响及辐照血液的临床应用初探[J]. 中国输血杂志, 2011, 24(10):864-866.
- [10] 王俊峰. 医学工程学方法预防输血相关性移植物抗宿主病[J]. 内蒙古医科大学学报, 2013, 27(1):91-93.
- [11] 袁晓华,刘新华,左宏莉,等. 不同保存期库血辐照前后的淋巴细胞代谢活性研究[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2013, 12(4):518-520.
- [12] 王同显,马保凤. 病原体去除技术预防输血相关移植物抗宿主病的研究进展[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(7):707-709.