[17] 马二玲,刘越飞,刘晓旭,等.HE4 作为卵巢癌肿瘤标志物的研究进展[J].河北医药,2012,34(1):112-115.
[18] 张功学,齐峰,丁凯,等.Ki67、Her2 及 EGFR 在乳腺癌组织中表达的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2018,25(3):375-379.
[19] 孙勇,佟玉文,徐海燕,等.血清 ICAM-1,sICAM-1,hs-CRP 在浆细胞性乳腺炎中的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(6):658-660.
[20] LU M H,JU S Q,SHEN X J,et al.Combined detection of plasma miR-127-3p and HE4 improves the diagnostic efficacy of breast cancer[J].Cancer Biomark,2016,18(2):143-148.
[21] 武延格,孙学峰.Bim 与 BCSG1 蛋白在乳腺癌中的表达及临床意义研究[J].标记免疫分析与临床,2018,25(1):109-112.
[22] 南京柱,张丹,李秀娟,等.血清 CA125 水平在心力衰竭患者心功能分级中的应用价值[J].标记免疫分析与临床,2016,23(7):722-726.
[23] 邱小兰,韩学东,施建华,等.GDF3 联合检测血清 PSA 与 MUC1 蛋白水平对乳腺癌诊断的临床意义[J].河北医学,2016,22(12):2026-2028.

(收稿日期:2018-11-04　修回日期:2019-01-19)

·短篇论著·

长期高频血小板献血者凝血功能及健康状况变化研究

张玉忠[1],栾　�β[2△]

(1.内乡县人民医院血库,河南南阳 474350;2.南阳市中心血站,河南南阳 473000)

摘　要:目的　研究长期高频血小板捐献者凝血功能及健康状况变化,探讨其应对措施。**方法**　选取 2016 年 2 月至 2018 年 6 月在南阳市中心血站以最高频率(2 周/次)连续捐献血小板≥24 次的捐献者 60 例作为研究对象。捐献者首次捐献血小板后(第 1 次检测)及连续单采血小板达 6 次(第 2 次检测)、12 次(第 3 次检测)、24 次(第 4 次检测)后,采用单因素重复测量方差分析比较各组血小板采集后血常规参数、促血小板生成素(TPO)、叶酸、清蛋白及血栓弹力图相关参数。**结果**　4 次血小板采集后血常规血细胞压积(Hct)、平均血小板容积(MPV)及血小板分布宽度(PDW)指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中第 3 次 Hct、MPV 及 PDW 和第 4 次 MPV 显著低于第 1 次,差异有统计学意义($P<0.05$);4 次血小板采集后 TPO 指标比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中第 3 次和第 4 次显著低于第 1 次,差异有统计学意义($P<0.05$);4 次检测 K 值、α 角及最大振幅(MA)指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中第 3 次 K 值、α 角及 MA 均显著低于第 1 次,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**　1 年内未观察到每两周单采血小板 2 U 的捐献者出血或血栓风险,健康状况良好,但捐献者 TPO 水平仍需进一步研究。

关键词:单采血小板;　高频捐献;　凝血功能;　健康状况
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.034　　**中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2019)06-0761-04　　**文献标识码:**B

血小板输注是目前预防和治疗因血小板数量减少或者功能异常所致出血的重要手段,临床对单采血小板需求量较大[1]。2011 年,原卫生部颁布《献血者健康检查要求》[2]将单采血小板最短间隔时间缩短为 2 周,不大于 24 次/年,不少固定献血者长期以最大频率捐献血小板。枸橼酸盐在人体内代谢快,大量应用于尿毒症终末期患者血液透析,安全性已得到证实[3],而单采血小板枸橼酸盐抗凝剂(ACD)回输量远低于血液透析,故长期血小板捐献者健康状况研究应注重血小板、造血生长因子及血浆蛋白能否稳定再升[4]。但国内相关研究较少,国家相关规定中对单采后凝血状态的监测亦几乎为零。为此,笔者研究了南阳市中心血站 60 位长期以 2 周/次频率进行血小板捐献者的凝血功能及健康状况,现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2016 年 2 月至 2018 年 6 月在南阳市中心血站以最高频率(2 周/次)连续捐献血小板≥24 次的捐献者 60 例作为研究对象。其中男 53 例,女 7 例,中位年龄是 27.5 岁(21～45 岁)。所有血小板捐献者均签署知情同意书。纳入标准:(1)符合《献血者健康检查要求》(GB18467-2011);(2)每两周进行 1 次单采血小板捐献,且每次捐献量为 2 U。排除标准:(1)中途因任何原因中断捐献 3 周以上者;(2)因任何疾病不满足献血者健康要求者。

1.2　检测指标方法　所有捐献者首次捐献血小板后(第 1 次检测)及连续单采血小板(Amicus 血细胞分离机-德国 Fresenius Kabi 公司生产)达 6 次(第 2 次检测)、12 次(第 3 次检测)、24 次(第 4 次检测)后休

△　通信作者,E-mail:15539999878@sina.com。

本文引用格式:张玉忠,栾鹍.长期高频血小板献血者凝血功能及健康状况变化研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(6):761-764.

息 10 min,于对侧手臂采集乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K_2)抗凝血 2 mL 和枸橼酸钠抗凝血 2 mL,于血小板采集 24 h 后采集生化促凝血 2 mL,血样采集后 1 h 内上机检测,所有检测均严格按照相应操作规程进行。

1.2.1　血常规和生化检测　血常规使用日本希森美康血细胞计数仪(KX-21)进行检测,主要统计血红蛋白(Hb)、血细胞压积(Hct)、红细胞(RBC)、平均红细胞容积(MCV)、红细胞分布宽度(RDW)、血小板(Plt)、平均血小板容积(MPV)及血小板分布宽度(PDW)。生化检测指标为促血小板生成素(TPO)、叶酸及清蛋白(Alb),其中 Alb 使用 AU-400 全自动生化分析仪检测,TPO 和叶酸使用瑞士 FAME 全自动酶联免疫分析系统检测,试剂购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2.2　血栓弹力图(TEG)　TEG 使用重庆鼎润公司生产的血栓弹力图仪及其配套试剂检测。取枸橼酸钠抗凝血 1 mL 与高岭土混匀,室温孵育 4 min 后,取 340 μL 血样与 20 μL $CaCl_2$ 在检测杯中混匀,上机检测,记录 TEG 图像和参考值。主要分析凝血反应时间(R)、K 值、α 角、最大振幅(MA)和综合凝血指数(CI)等 5 个参数。

1.3　统计学处理　采用 SPSS22.0 进行统计学分析。计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示多组数据间比较行单因素重复测量方差分析,两两比较行 Post-hoc 检验。$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2　结　　果

2.1　血常规　4 次血小板采集后 Hct、MPV 及 PDW 指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中第 3 次 Hct、MPV 及 PDW 和第 4 次 MPV 显著低于第 1 次,差异有统计学意义($P<0.05$);而 4 次检测 Hb、RBC、MCV、RDW 和 Plt 指标间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2　生化指标　4 次血小板采集后 TPO 指标比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中第 3 次和第 4 次显著低于第 1 次,差异有统计学意义($P<0.05$);而 4 次检测叶酸和 Alb 指标间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1　4 次血小板捐献后血常规指标比较($\bar{x}\pm s$)

血常规	第 1 次(n=60)	第 2 次(n=60)	第 3 次(n=60)	第 4 次(n=60)	F	P
Hb(g/L)	138.44±14.50	136.97±14.26	137.61±13.88	134.96±14.93	0.638	0.591
Hct(%)	44.26±4.15	44.83±3.86	42.31±4.82*	43.68±5.02	3.479	0.017
RBC($\times10^{12}$)	4.54±0.36	4.57±0.41	4.49±0.49	4.41±0.45	1.586	0.193
MCV(fL)	89.69±5.84	90.10±5.12	89.78±4.96	87.94±5.33	2.010	0.113
RDW	16.94±5.21	15.36±5.03	15.38±4.94	15.99±5.23	1.267	0.286
Plt($\times10^9$)	167.30±39.51	163.82±35.66	162.29±34.01	156.64±37.30	0.880	0.452
MPV(fL)	10.68±1.22	10.71±1.08	10.14±0.96*	9.95±1.13*	7.269	0.000
PDW	11.85±1.50	11.58±1.21	10.74±1.06*	11.35±1.33	8.130	0.000

注:与第 1 次比较,* $P<0.05$

表 2　4 次血小板捐献后生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

生化指标	第 1 次(n=60)	第 2 次(n=60)	第 3 次(n=60)	第 4 次(n=60)	F	P
TPO(pg/mL)	58.36±35.74	49.50±23.39	32.53±19.71*	37.22±25.84*	10.470	0.000
叶酸(nmol/L)	8.24±2.36	8.14±3.81	7.89±3.17	7.94±2.85	0.171	0.916
Alb(g/L)	47.82±5.17	47.20±8.41	46.39±7.50	47.19±8.22	0.373	0.773

注:与第 1 次比较,* $P<0.05$

表 3　4 次血小板捐献后 TEG 指标比较($\bar{x}\pm s$)

TEG 指标	第 1 次(n=60)	第 2 次(n=60)	第 3 次(n=60)	第 4 次(n=60)	F	P
R(min)	7.23±1.50	7.38±1.26	7.51±1.12	7.42±1.49	0.447	0.719
K(min)	2.26±0.37	2.32±0.38	2.58±0.40*	2.35±0.39	7.937	0.000
α 角(°)	58.62±5.41	58.23±5.82	56.10±4.47*	57.96±5.27	2.707	0.046
MA(mm)	59.92±4.38	58.45±4.19	57.20±5.27*	57.98±4.03	3.892	0.010
CI	1.66±0.82	1.65±0.90	1.89±1.03	1.72±1.10	0.789	0.501

注:与第 1 次比较,* $P<0.05$

2.3 TEG指标 4次血小板采集后K值、α角及MA指标比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中第3次K值、α角及MA均显著低于第1次,差异有统计学意义($P<0.05$);而4次检测R和CI指标间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

3 讨 论

《献血者健康检查要求》定义:历史献血3次以上,且1年内有献血经历者为固定献血者[2]。国内外统计资料显示[5-6],固定献血者是各血站血液资源的主要来源,占比可达90%以上。ACD在体内代谢时间小于15 min,已经广泛应用于尿毒症终末期患者血液透析,被证明是安全可靠的[7]。由于血液透析需处理全身血液,而每次单采血小板血液处理量仅400～1 000 mL[8],且尿毒症患者透析频率远高于2周/次,故单采血小板ACD回输量远小于血液透析。所以,笔者认为长期血小板捐献者主要危害不在于ACD回输,而在于血小板及血浆蛋白的丢失,在于血小板、造血生长因子及血浆蛋白能否持续再升并维持稳定。

戴宇东等[9]报道长期固定血小板捐献会造成骨髓巨核细胞显著增加、血小板生成能力增强。自规定献血频率提高以来,虽未出现如高凝状态脑血管栓塞等单采血小板相关的严重不良事件,但国内在长期固定献血者凝血及健康状况变化研究仍不够全面[10]。相关研究多从历史血小板捐献次数进行分析,未考虑近期捐献频率[11-12]。本文所有研究对象均以2周/次的最高频率捐献血小板,血常规结果显示,第3次Hct、MPV及PDW和第4次MPV显著低于第1次,差异有统计学意义($P<0.05$),提示高频捐献血小板对血小板形态影响较大,在坚持半年左右的捐献者中尤为显著。第4次除MPV值外,其余指标与第1次间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),提示血细胞数量、形态在坚持高频血小板捐献1年后基本耐受而恢复正常。这与AKAY等[13]的结论类似。

研究指出,长期单采血小板捐献者血清铁随着血小板捐献次数的增多而减少[14]。叶酸是合成血细胞的原料,Alb是血浆营养蛋白,TPO可促进血小板生成,3种物质均为消耗性原料,即随着合成物质增多而减少,故本研究将样本采集时间定为血小板捐献后24 h。结果显示,4次检测叶酸和Alb指标间比较差异无统计学意义($P>0.05$),而第3次和第4次TPO指标显著低于第1次,差异有统计学意义($P<0.05$),但均在正常范围内,与CABLE等[15]研究结果类似。提示,持续高频血小板捐献半年以上者,TPO可显著降低。第4次TPO高于第3次,但差异无统计学意义($P>0.05$)。可能由于是1年以上捐献者机体耐受,TPO逐渐恢复至初次捐献水平;或长期捐献者TPO将稳定维持在更低水平,但这有待进一步研究验证[16]。

K值延长提示纤维蛋白原缺乏,α角减小提示纤维蛋白原缺乏,MA值降低提示PLT聚集功能不足或数量降低[17]。TEG结果显示,单采血小板12次后K值、α角及MA均显著低于第1次,差异有统计学意义($P<0.05$),但仍在正常参考范围内。提示高频血小板捐献半年以上者凝血功能有所减弱,但尚无出血或血栓风险,是安全可控的。这与冯晴等[11]的研究结论一致。

综上所述,1年内未观察到每两周单采血小板2 U的捐献者出血或血栓风险,健康状况良好,但捐献者TPO水平仍需进一步研究。

参考文献

[1] KUMAR A,MHASKAR R,GROSSMAN B J,et al. Platelet transfusion:a systematic review of the clinical evidence[J]. Trans,2015,55(5):1116-1127.

[2] 沈崇灵.法理学[M].4版.北京:北京大学出版社,1994:51-52.

[3] KAYALAR A O,BASTURK T,KOC Y,et al. Comparison of long-term complications in patients on haemodialysis and peritoneal dialysis longer than 10 Years[J]. J Clin Diagn Res,2016,10(2):5-8.

[4] 于晓燕,周倩.单采血小板后机体血细胞、血浆蛋白及电解质水平变化的研究进展[J].临床输血与检验,2016,18(6):611-613.

[5] 李军,夏代全,李明海.2015年重庆市单采血小板献血者分布特征[J].国际检验医学杂志,2016,37(15):2191-2192.

[6] BOLGIANO D C,SMITH S,SLICHTER S J. Strategies to recruit plateletpheresis donors from a registry of HLA-typed,unrelated,bone marrow donors[J]. Trans,1993,33(8):675-678.

[7] SCHMITZ M,LOKE O,FACH B,et al. Effects of citrate dialysate in chronic dialysis:a multicentre randomized crossover study[J]. Nephrol Dial Trans,2016,31(8):1327-1334.

[8] KEKLIK M,KEKLIK E,KORKMAZ S,et al. Effectiveness of the haemonetics MCS cell separator in the collection of apheresis platelets[J]. Trans Apher Sci,2015,53(3):396-398.

[9] 戴宇东,孙启俊,孟钵,等.频繁单采血小板影响献血员巨核细胞的生成[J].中国实验血液学杂志,2005,20(2):320-322.

[10] ZIMMERMANN B,SCHEEL H,WEGNER H. Thrombophilia in blood-donation for plasma-and cytapheresis caused by antithrombin Ⅲ depletion[J]. Folia Haematol Int,1988,115(3):314-318.

[11] 冯晴,叶俊,李春燕,等.血栓弹力图仪对定期单采血小板献血者凝血功能的监测[J].中国输血杂志,2018,31(3):285-287.

[12] 赵宏祥,葛健民,黄宏亮,等.多次单采血小板献血者血清总蛋白,叶酸,血小板生成素变化的研究[J].临床输血与

检验,2018,20(6):604-607.

[13] AKAY O M,TASTEKIN F,ÇOLAK E. Does plateletpheresis induce a hypercoagulable state:a global assessment of donor's hemostatic system by ROTEM[J]. Platelets, 2018,29(1):1-5.

[14] DUGGAN F,O'SULLIVAN K,POWER J P,et al. Serum ferritin in plateletpheresis and whole blood donors[J]. Trans Apher Sci,2016,55(1):159-163.

[15] CABLE R G,GLYNN S A,KISS J E,et al. Iron deficiency in blood donors:analysis of enrollment data from the REDS-Ⅱ Donor Iron Status Evaluation (RISE) study [J]. Trans,2011,51(3):511-522.

[16] WENZEL F,BAERTL A,HOHLFELD T,et al. Determination of thromboxane formation,soluble CD40L release andthrombopoietin clearance in apheresis platelet concentrates[J]. Platelets,2012,23(2):150-156.

[17] QU Z J,WANG G,XU C S,et al. The effects of platelet apheresis on blood saving and coagulation in bilateral total hip replacement:A prospective study on 60 patients [J]. Int J Surg,2016,34(1):58-63.

(收稿日期:2018-11-06　修回日期:2019-01-21)

·短篇论著·

内脂素、CD195、CD30 及 RORα 水平与桥本甲状腺炎甲状腺功能减低的相关性分析

袁晓岚,汪琳姣,王　为,席　巍

(南通大学附属海安医院内分泌科,江苏南通 226600)

摘　要:目的　探讨血清内脂素、细胞因子 CD195、CD30 及 2 型固有免疫淋巴细胞(ILC2)的特征性转录因子维甲酸相关孤核受体 α (RORα)mRNA 水平与桥本甲状腺炎(HT)甲状腺功能减低(简称甲减)的相关性。**方法**　选择 2016 年 3 月至 2017 年 12 月在该院接受治疗的 54 例 HT 伴临床甲减患者(HT 甲减组),52 例 HT 甲状腺功能正常(HT 功能正常组)及选择同期 46 名健康志愿者(健康对照组)作为研究对象。检测各组研究对象的甲状腺功能指标及血清内脂素、细胞因子 CD195、CD30 阳性百分比、RORα mRNA 表达水平及促甲状腺激素受体抗体(TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)水平变化,分析各组血清内脂素、细胞因子变化和甲状腺功能、自身抗体等指标之间的相关性。**结果**　(1)HT 甲减组的血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、总三碘甲腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)水平均显著低于健康对照组和 HT 功能正常组,总促甲状腺激素(TSH)则显著高于健康对照组和 HT 功能正常组,差异有统计学意义($P<0.05$),HT 功能正常组与健康对照组 FT3、FT4、TT3、TT4 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);(2)HT 甲减组 TRAb、TPOAb、TGAb 均显著高于健康对照组和 HT 功能正常组,HT 功能正常组 TRAb、TPOAb、TGAb 也显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);(3)HT 甲减组血清内脂素、CD195 和 CD30 阳性百分比及 RORαmRNA 表达水平均显著高于 HT 功能正常组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且 HT 功能正常组和健康对照组内脂素、CD195 和 CD30 阳性百分比及 RORαmRNA 表达水平比较差异也具有统计学意义($P<0.05$);(4)HT 甲减组患者血清内脂素、CD30、CD195 阳性百分比、RORαmRNA 表达水平均与 TSH、TRAb、TGAb、TPOAb 呈明显正相关(r 值分别为 0.325、0.348、0.367、0.303;0.263、0.317、0.325、0.272;0.308、0.337、0.351、0.319;0.362、0.345、0.412、0.341;$P<0.05$),与 TT4 呈明显负相关($r=-0.297$、-0.283、-0.307、-0.334;$P<0.05$)。**结论**　HT 甲减患者的血清内脂素、细胞因子 CD30、CD195 阳性百分比及 RORα 表达水平均显著升高,其与患者的甲状腺功能及自身抗体水平具有一定的相关性,其作用可能是通过影响调节性 T 细胞趋化因子受体水平和 Th2 细胞因子表达,导致自身免疫反应被激活,引起甲状腺细胞破坏,从而最终导致患者发生甲状腺功能减退。

关键词:桥本甲状腺炎；　甲状腺功能减退；　内脂素；　细胞因子；　转录因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.035　**中图法分类号:**R259

文章编号:1673-4130(2019)06-0764-05　**文献标识码:**B

桥本甲状腺炎(HT)是临床最为常见的一种慢性淋巴细胞性甲状腺炎(CLT),其会导致患者甲状腺细胞受损,从而发生甲状腺功能减退(简称甲减)[1]。今年来,随着人们普遍食用含碘食盐和生活方式的变

本文引用格式:袁晓岚,汪琳姣,王为,等.内脂素、CD195、CD30 及 RORα 水平与桥本甲状腺炎甲状腺功能减低的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(6):764-768.