

- Pharmacol Ther, 2005, 43: 527.
- [10] Castells L, Vargas V, Allende H, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation[J]. Hepatology, 2005, 43: 53.
- [11] Touyz RM. Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension; role of angiotensin II [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2005, 14: 125.
- [12] Danser AH. Novel drugs targeting hypertension; renin inhibitors[J]. Cardiovasc Pharmacol, 2007, 50: 105.
- [13] Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin[J]. Clin Invest, 2004, 114: 1128.
- [14] Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes[J]. Kidney Int, 2008, 73: 1419.
- [15] Persson FP, Rossing H, Reinhard T, et al. Renoprotective effects of direct renin inhibition compared to and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria[J]. Diabetologia, 2008, 51: S492.
- [16] Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl Med, 2008, 358: 2433.
- [17] Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension; a randomised, double-blind trial[J]. Lancet, 2007, 370: 221.
- [18] Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension [J]. Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2007, 8: 190.
- [19] Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide [J]. Hypertension, 2007, 25: 217.
- [20] Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats [J]. Hypertension, 2005, 46: 569.
- [21] Feldman DL, Jin L, Xuan H, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats [J]. Hypertension, 2008, 52: 130.
- [22] 陆筱云, 练向阳, 王敏. 糖尿病患者血液流变学改变与分析[J]. 重庆医学, 2006, 35(2): 162.

(收稿日期: 2009-09-18 修回日期: 2009-10-19)

## · 综 述 ·

# 血小板输注无效及其预防和治疗

周 燕 综述, 申卫东 审校

(南宁市中心血站 530003)

关键词: 血小板; 无效; 预防; 治疗

中图分类号: R457.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)10-1298-03

近年来,随着成分输血在临床上的不断推广和应用,血小板输注治疗有了突飞猛进的发展,现已成为血液病及肿瘤患者的有效支持疗法。但长期接受血小板支持治疗和多次输血的患者极易产生同种免疫,导致血小板输注无效(platelet transfusion refractoriness, PTR)。PTR是输血领域一直关注的重点问题之一。本文结合近几年国内外研究进展,就PTR及其预防、治疗等做一综述。

## 1 PTR的定义和判定

美国临床肿瘤学会血小板输注指南将PTR定义为:患者至少连续2次输注足量随机ABO同型血小板后,输注效果不满意<sup>[1]</sup>。临床上,由于输注效果不易量化,故目前多以血小板恢复百分率(percent platelet recovery, PPR)和输注后血小板计数纠正增加指数(CCI)作为量化的判断依据。计算公式如下:

$$PPR = \frac{\text{血小板计数增加值}(\times 10^9) \times \text{全血容量(L)}}{\text{输入血小板总数} \times 2/3} \times 100\%$$

$$CCI = \frac{\text{血小板计数增加值}(\times 10^9) \times \text{体表面积}(\text{m}^2)}{\text{输入血小板总数}(\times 10^{11})}$$

其中,全血容量=体表面积 $\times 2.5$ ,体表面积( $\text{m}^2$ )= $0.0061 \times$ 身高(cm) $+ 0.0128 \times$ 体质量(kg) $- 0.01529$ 。

判断标准:根据输注前1h和输注后1h(或24h)患者外周血血小板计数以及输入的血小板数量,计算PPR和CCI,若1hCCI $< 7.5$ ,24hCCI $< 4.5$ 可判断为PTR或1hPPR $< 30\%$ ,24h $< 20\%$ 也可判断为PTR<sup>[2]</sup>。一般而言,输注后1hCCI可了解输入血小板量是否足够,判读是否输注无效,而输注后24hCCI可了解血小板寿命(存活期),决定血小板输注频率。输注有效者CCI $> 10$ 。

## 2 PTR的原因

2.1 非免疫因素 包括发热感染、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、脾肿大、血小板质量问题等<sup>[3]</sup>。

2.1.1 发热感染 发热是引起PTR的独立因素,原因是可引起血小板存活期缩短,特别是革兰阴性杆菌败血症可严重破坏血小板。

2.1.2 DIC 原因为血小板消耗过多。

2.1.3 脾肿大 正常人血小板约1/3贮存于脾脏,若脾肿大,

则脾脏存血小板增多。因此,脾肿大患者输注血小板效果并不理想,脾肿大患者输注后的 PPR 可降低至 15%~20%,致使进入血循环的血小板减少,影响输注疗效。脾切除可使 PPR 增至 90%以上。

**2.1.4 血小板成分制品的质量** 血小板的制备、保存时间和保存中血小板的激活以及白细胞污染的程度等均影响血小板质量。

## 2.2 免疫因素

**2.2.1 抗 HLA-I 类抗体** 血小板表面存在的 HLA-I 类抗原,包括 HLA-A、B、C 位点等,是诱发产生抗 HLA-I 类抗体从而导致 PTR 的主要原因。该抗体的存在导致的 PTR 占有免疫因素的 80%和所有病因的 11.7%。刘达庄<sup>[4]</sup>曾报道多次输注血小板的患者很容易产生抗 HLA 抗体,是红细胞输注引起同种抗体产生频率的几十倍。另据张伟东等<sup>[5]</sup>报道,检测 90 例随机 PTR 患者,HLA 抗体阳性率为 63%,提示抗 HLA 抗体在血小板无效输注中起重要作用。张洪森等<sup>[6]</sup>也曾报道输血后患者血清中抗 HLA 的阳性率达 32.4%,而且抗 HLA 的检出率随着输血次数的增多而递增,两者之间呈正相关。以上数据都证实了抗 HLA 抗体是引起 PTR 的主要因素。

**2.2.2 抗 HPA 抗体** 抗 HPA 抗体通常伴随抗 HLA 抗体同时存在。抗 HPA-1a、抗 HPA-5b 是白种人中最多见的人类血小板特异性同种抗体,可导致 PTR、胎母同种免疫性血小板减少性紫癜<sup>[7]</sup>。理论上 HPA 系统对偶抗原不配合比例越高,产生同种免疫的机会越大,因中国人 HPA-1a、HPA-5b 的基因频率分别为 0.99 和 0.02<sup>[8]</sup>,故 HPA-1a、HPA-5b 对中国人的意义不大。在中国,由 HPA 抗体引起的 PTR 较由 HLA 抗体引起的输注无效少得多,这主要是与 HPA 抗原分布频率有关。结合近几年的文献共 1 693 例次 HPA 系统基因鉴定分析表明<sup>[9-13]</sup>;中国大部分地区人群 b 等位基因频率以 HPA-3b 和 HPA-15b 为最高,因此,中国大部分地区人群发生 PTR 理论上应以 HPA-3 和 HPA-15 为多。然而,国际输血学会血小板工作部(ISBT Platelet Working Party)发现筛检抗 HPA-15 是非常困难的,其原因有:血小板表面的 HPA-15 抗原数量较少,个体差异大,并且随着冷冻保存时间延长而抗原性减弱,所以如果检测时使用冷冻保存的而不是新鲜的谱血小板则有可能漏检该抗体<sup>[7,14]</sup>。与此类似,HPA-3 抗原的不稳定性也使得其相应抗体的检测存在很大困难。目前就已有的文献报道和作者的研究看,由于同一区域人群或同一种族之间存在高频率的 HPA 等位基因,因此患者与供血者不相合的可能性较小,尤其是在包括中国人在内的黄种人中,产生抗 HPA 的概率通常只有 5%~10%。

**2.2.3 ABO 血型抗原不合** 血小板表面有红细胞 ABH 抗原,随着患者 ABO 血型抗原不合的血小板输注次数增多,PTR 的发生率逐渐上升;另外,ABO 血型抗原不合血小板受者体内 ABO 抗体的效价如果高于 64,也容易产生 PTR。Killick 等<sup>[15]</sup>发现输注 ABO 血型相合血小板的患者发生 PTR 的发病率为 18%,而输注 ABO 血型抗原主要或次要不相合 PTR 的发病率高达 53%。Hou 等<sup>[16]</sup>研究发现,ABH 血型抗原主要分布于血小板 GPI b 和 GPII b 上,并且血小板 GPI b 和 GPII b 上的 A 抗原皆为 A1 亚型而无 A2 亚型,这为临床上给抗 A 效价高的患者输注 A2 亚型血小板提供了理论依据,对于避免 PTR 具有重要意义。

## 3 预防与治疗

由非免疫因素引起的 PTR 可以通过去除相关因素而得到

解决,如控制感染、脾切除术等。对于免疫因素所致的 PTR,重点在预防,目前临床使用的方法有以下几类。

**3.1 去除血小板制剂中的白细胞** 血液中 HLA 抗原主要存在于白细胞上,因而输注未去除白细胞的血小板会发生 HLA 同种免疫反应。周文玲和丁伟<sup>[17]</sup>研究发现,血小板过滤前后的功能包括黏附、聚集等的变化无显著性。过滤技术既可保证血小板的回收率,又能维持血小板的正常功能。美国早在 1989 年已经开始推广应用去除白细胞的 ABO 血型相合的血小板,而目前我国还未广泛推广使用去除白细胞的血小板。但值得注意的是,由于血小板表面也存在 HLA-I 类抗原,白细胞过滤不能完全避免 HLA-I 类抗体的产生,但可以延缓其产生。有研究表明,应用白细胞过滤器后,使白细胞降至  $5 \times 10^6$  以下,能减少患者 HLA 抗体的发生率,解决 HLA 抗体对血小板输注的影响,显著提高血小板输注有效率,可达到预防同种免疫反应,从而减少 PTR 的效果<sup>[3]</sup>。

**3.2 紫外线照射** 紫外线照射可灭活有免疫活性的淋巴细胞和其他抗原呈递细胞,通过控制射线剂量可以抑制细胞抗原性而不影响血小板功能,从而降低同种免疫反应。

**3.3 辐照血小板** 使用  $\gamma$  射线照射血小板,以破坏血小板表面 HLA 同种抗原,从而大大降低同种免疫和输血相关移植物抗宿主病。一般认为,血小板的  $\gamma$  射线照射剂量以 20~30 Gy 为宜<sup>[18]</sup>。

**3.4 免疫球蛋白的应用** 大剂量静脉注射免疫球蛋白( $\geq 5$  g/kg)可封闭血小板抗体,对免疫因素导致的 PTR 有一定疗效,但此法费用高,疗效时间短,不宜常规使用。

**3.5 血小板配型输注治疗** 反复输注血小板的患者可产生抗血小板抗体。为解决血小板输注产生的同种免疫反应导致的 PTR 状态,较经济、方便的对策是选择 ABO 同型、血小板 HLA 和 HPA 交叉配型均相合的单采血小板进行输注。

目前,临床上对于 HLA 同种免疫患者多采用以下 3 种方法选择 HLA 相容的血小板<sup>[19]</sup>:(1)HLA 配合试验。对可能反复输注血小板的患者在开始输血前检测 HLA 抗原,选择 HLA 抗原相合的血小板输注。优点:可避免 HLA 同种免疫引起的 PTR。缺点:要建立大样本的供者数据库,才能找到 HLA 血型足够配合的单采献血者;且排除了那些 HLA 抗原与受者有差别,但可能是输注有效的血小板供者。另外,需对 HLA 配合的血小板进行辐照,以避免输血相关移植物抗宿主反应。(2)抗体特异性预测方法。输血小板之前,检测患者的 HLA 抗体特异性,选择与之抗体相对抗原缺失的血小板供者。(3)血小板交叉配血分析。与 HLA 配合试验相比,此方法更为经济和方便,更易被各临床医生和血小板免疫学实验室检验人员所接受。但是输注相容性血小板只能保证本次输注有效,不能完全避免输注的血小板再次刺激机体产生抗体。另外临床上当患者对超过 70%的献血者血小板都反应,即群体反应(panel react antibody, PRA) $> 70\%$ 时,也只能应用 HLA 配合试验。对于仅含 HPA 抗体的患者,可考虑在家庭成员中找到相配的血小板输注。两种抗体均存在时,应选择两者相配合的血小板输注。

总之,为保证血小板输注的安全、及时、有效,首先应选择简单易行的去白细胞的血小板进行输注,尽量延迟 PTR 的发生;而对于多次输血发生输注无效的患者,筛选 HLA-I 类抗体,出现 HLA-I 类抗体的患者选择与之抗体相对抗原缺失的血小板供者,或采用血小板交叉配血分析给予相容性血小板输注。目前,建立已知 HLA、HPA 分型血小板供者数据库,是

为免疫性 PTR 患者选择适合性血小板输注的一种新趋势。欧洲很多国家都已经建立了不同规模的供者库,国内包括南宁在内的许多血液中心,如上海、青岛、浙江等都已经开始这方面的研究,并建立了已知基因型血小板供者库,这可为 PTR 患者提供 HLA、HPA 匹配型供者血小板,以使血小板输注获得良好的疗效,为解决 PTR 提供了一个很好的平台。此外,亦有血浆置换、免疫抑制剂等方法在临床上使用。

目前 PTR 在我国仍是一个难题,临床研究 PTR、建立已知 HLA、HPA 型供者库等都是目前和今后研究的热点之一。随着人们对血小板血型研究的逐步深入和快速发展,新技术平台如微球阵列技术、Luminex 等技术不断涌现并运用于血小板免疫学领域,相信在不久的将来 PTR 的难题一定能够得到解决。

#### 参考文献:

- [1] Schiffer CA, Anderson KC, Bennett C. Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 1519.
- [2] 焦淑贤, 杨志夏, 赵林. 血小板输注无效[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(4): 302.
- [3] 刘建忠, 陈方祥, 何静, 等. 血小板抗体的检测及其对血小板输注效果的影响[J]. *重庆医学*, 2007, 36(24): 2484.
- [4] 刘达庄. 免疫血液学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 105.
- [5] 张伟东, 肖露露, 叶欣, 等. 随机血小板输注无效患者的 HLA 抗体分析[J]. *广东医学*, 2004, 25(7): 779.
- [6] 张洪森, 徐敏, 王春香. 148 例输血患者 HLA 抗体筛查及临床应用[J]. *浙江预防医学*, 2005, 17(3): 69.
- [7] Bessos H, Wilson DWL, Metcalfe P, et al. Report on the 12th International Society of Blood Transfusion platelet immunology workshop[J]. *Vox Sanguinis*, 2005, 89: 105.
- [8] 赵桐茂. 人类血小板抗原(HPA)研究概况[J]. *中国输血杂志*, 2004, 17(2): 129.
- [9] 李志强, 乐嘉宜, 刘建军, 等. 人类血小板抗原 1-16 基因与血小板输注无效风险研究[J]. *中国输血杂志*, 2009, 22(5): 346.
- [10] 林岳兴, 朱玲玲, 徐建忠, 等. 浙江汉族人群血小板抗原 1-16 多态性调查[J]. *中国输血杂志*, 2007, 20(6): 487.
- [11] 焦淑贤, 刘晓华, 迟晓云, 等. 青岛地区汉族人群 HPA1-5, 15 多态性分布研究[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(3): 179.
- [12] 吐尔洪·克维尔, 左宏莉, 方春富, 等. 维吾尔族血小板抗原 1-5, 15 系统基因多态性分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2006, 29(12): 1128.
- [13] 朱传福, 王淑荣, 王玫, 等. 山东汉族人群血小板特异性抗原基因的多态性研究[J]. *山东医药*, 2006, 46(14): 14.
- [14] Ouwehand WH, Stafford P, Gheveart C, et al. Platelet immunology, present and future[J]. *ISBT Sci Ser*, 2006, 1: 96.
- [15] Killick SB, Win N, Marsh JC, et al. Pilot study of HLA alloimmunization after transfusion with pre-storage leukodepleted blood products in aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 1997, 97(3): 667.
- [16] Hou M, Stockelberg D, Rydberg L, et al. Blood group A antigen expression in platelets is prominently associated with glycoprotein I b and glycoprotein II b[J]. *Transfusion Med*, 1996, 6: 51.
- [17] 周文玲, 丁伟. 白细胞过滤对机采血小板功能的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2005, 34(4): 378.
- [18] Slichter SJ, Fish D, Abrams VK, et al. Evaluation of different methods of leukoreduction of donor platelets to prevent alloimmune platelet refractoriness and induce tolerance in a canine transfusion model[J]. *Blood*, 2005, 105(2): 847.
- [19] Dzik S. 血小板输注支持无效患者的处理[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2008, 31(1): 91.

(收稿日期: 2009-08-25 修回日期: 2009-10-20)

• 综 述 •

## 胰腺癌常用诊断方法评价

康开庆<sup>1</sup>综述, 龚建平<sup>2</sup>审校

(1. 重庆市第八人民医院 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院 400010)

关键词: 胰腺癌; 检查; 诊断方法; 评价

中图分类号: R736.7

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)10-1300-03

胰腺癌是一种严重威胁人类生命的恶性肿瘤,其发病率有明显增高的趋势。我国胰腺癌居恶性肿瘤死因的第 5~7 位<sup>[1]</sup>。40 岁以上好发,男性比女性多见。

胰腺癌生物学行为差,治疗效果欠佳。目前手术治疗是唯一可能治愈的方法,但是大多数患者由于病期较晚和严重的合并症而失去手术机会。近 20 年,随着我国国民经济水平、医疗保健条件及医学科学技术的不断提高,外科手术操作技术的日臻完善,手术切除率已提高至 30%~40%,手术期死亡率和并发症率也显著下降,似乎已取得令人鼓舞的地步,可惜总体的

治疗效果和术后 5 年生存率并无突破性进展,5 年生存率仍不足 10%。胰腺癌患者平均生存期为 3~5 个月,1 年生存率为 10%,5 年生存率小于 3%,死亡率约等于发病率,约 10/10 万<sup>[2]</sup>。

提高胰腺癌的诊断水平,尤其是早期诊断,是目前临床研究所面临的重要难题。胰腺癌的诊断与分期需依靠多种实验室与影像学诊断方法,各种诊断方法的敏感性和特异性各有不同。胰腺癌的诊断主要依赖于影像学、血清学及组织学检查。胰腺癌尚需要与慢性胰腺炎、自身免疫性胰腺炎、神经内分泌