

· 综 述 ·

冷沉淀制剂的制备质量与应用效果分析

陈兴智 综述, 李聚林, 许建荣 审校

(广西壮族自治区血液中心, 广西柳州 545005)

关键词:冷沉淀制剂; 作用机制; 临床应用

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.12.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)12-1228-03

冷沉淀制剂富含凝血因子Ⅷ(FⅧ)和因子Ⅴ(FⅤ)等所有有效成分,包括因子促凝活性(ⅧF:C)、因子促凝抗原(ⅧF:Cag)和相关抗原(ⅧR:Ag),具有良好的止血效果。现就冷沉淀的临床应用及效果综述如下。

1 冷沉淀的制备与质量

1.1 冷沉淀的制备

选取健康无偿献血者,各项检查指标合格,采集 400 mL 全血后 6~8 h 内经分离新鲜液体血浆于 -50 °C 速冻成型后的新鲜冰冻血浆(FFP)放置 -30 °C 保存。制备冷沉淀时,将 -30 °C 保存血浆放置于 0~4 °C 环境下溶解、分离出冷不溶物,放置 -30 °C 冻存或直接应用于临床。常规手工方法:(1)冻融离心法(Pool),将 FFP 放入 4 °C 贮藏冰箱中约 8~12 h 融化后,离心去除上清液,剩 30 mL 左右的冷沉淀。(2)连续融化虹吸法(Mason),将 FFP 置冷水连续冲刷边融化边利用虹吸原理将上清液中血浆去除。孙启俊等^[1]将 Mason 改良,取 -30 °C 低温保存的 FFP,放入预先调节 4 °C 水浴槽内,待 FFP 融化时,手工挤压 FFP 袋使之与血浆收集联袋形成虹吸,FFP 在水浴槽中边融化,其冷上清液边被虹吸到血浆收集袋内,过程检测水温并调节,虹吸剩约 25 mL 沉淀物则停止即得冷沉淀制品。机器法:将贮存于 -30 °C 低温冰箱中的冷沉淀半成品,竖插在制备箱的血浆袋夹架上,定时 2 h 取出,剩肉眼可见絮状沉淀物,4 000 r/min 快速分离出冷上清液,留约 25 mL 沉淀物即为冷沉淀制品^[1]。

1.2 冷沉淀的质量

冷沉淀质量受温度、时间以及其他各种因素影响。从采血到制备过程中室温制备 FFP 会使 FⅧ:C 含量偏低;说明温度对冷沉淀质量有影响。使用亚甲蓝光照法(MB)进行病毒灭活的冷沉淀与原血浆比较,FⅧ和血管性血友病因子(Vwf)活性分别下降 30% 和 11%,纤维蛋白原(Fg)浓度下降 40%^[2]。血液 4 °C 保存 18 h 其 FⅧ含量与 6 °C 保存 6~8 h 相比下降 23%^[3],冷沉淀制备时间对凝血因子含量有影响,FFP 一旦融化,FⅧ活性随时间延长而明显降低,12 h 衰减 41.17%,24 h 衰减 42.82%^[4],改良水浴融化虹吸法制备冷沉淀 FⅧ含量明显高于 Pool^[5]。因此,制备冷沉淀一定要控制好各方面影响因素,包括时间、温度、制备等,同时选择制备方法,采血过程的冷链控制,只有保证血浆中各种凝血因子的有效成分,才能制备出高质量的冷沉淀。

1.3 冷沉淀的安全性

细菌污染是血液制剂危险因素之一,因而,加强皮肤消毒,加强菌血症或潜在菌血症献血者的献血前筛查,可有效避免静脉穿刺发生的细菌污染^[6],提高输血安全系数。巨细胞病毒(HCMV)与输血密切相关,输血存在传播 HCMV 的风险,也可以激活受血者体内潜伏的 HCMV^[7]。血液检测技术可以有效避免或降低经血传播病毒的输血传播,但是,由于血液检测方法灵敏度问题,新病毒出现或病毒变异及血液检测项目有限,尤其是血清学检测技术存在“窗口期”、病毒变异、免疫沉默等原因造成漏检,使这些漏检的血液存在

感染性,血液质量存在隐患,说明冷沉淀制剂不可能达到零风险,仍然有感染病毒的风险^[8]。而病毒灭活技术对 FFP 进行处理,对血液制剂的安全性有了重要保障,冷沉淀的病毒灭活主要为有机溶剂法(SD),经灭活后,FFⅧ和瑞斯托霉素辅助因子(VWF:Rco)和有凝血活性的 Fg 的平均回收率均大于 93%^[9],用 SD 法在小范围内进行病毒灭活,结果血浆蛋白的回收率很好,对 HIV、牛病毒性腹泻病毒(BVDV)和猪伪狂犬病病毒(PRV)的灭活指数分别达到 4.17、7.73 和 4.72^[10]。该方法对密封袋内小剂量汇集的冷沉淀进行病毒灭活不但能够提高病毒灭活的性能,而且可以提高 FFⅧ、VWF 和 Fg 的活性^[11]。有资料证明,规律性地使用 FⅧ预防性治疗可减少血友病 A 患儿出血的频率,使用重组 FⅧ(rFⅧ)成本较高^[12],然而,通过病毒灭活的冷沉淀可以降低治疗成本。

2 冷沉淀的适应证及使用剂量

2.1 冷沉淀的适应证和剂量

冷沉淀主要用于补充凝血因子,血友病 A 是常见的出血性疾病之一,患者终身需要补充 FⅧ治疗或预防出血。还用于体内凝血因子过度消耗或患严重肝脏疾病或体内产生相应凝血因子抗体而导致凝血因子活性降低或丧失的获得性凝血因子缺乏症以及烧伤、外科手术、肝脏移植等患者^[13]。冷沉淀用于外科手术或出血倾向疾患时,可输注冷沉淀 10~20 U/次,用于治疗 vWD 缺乏症或异常患者,一般推荐剂量为 1 U/10 kg。用于治疗 Fg 缺乏症通常是 Fg 水平低于 0.8~1.0/L 同时存在严重微血管出血或外伤等,先天性 Fg 缺乏,Fg 在 1.0~1.5 g/L 存在潜在出血危险或进行性出血的患者等。用于治疗 FX3 缺乏症,补充纤维结合蛋白(fibronectin,Fn);纠正凝血功能障碍;制备成纤维蛋白胶用于外科;治疗肛门痔疮手术、烧伤患者、肿瘤患者放疗后口腔溃疡创面愈合等,一般输注剂量为 10~16 U/次^[14]。前 15 min 输注速度应小于或等于 5 mL/min,连续输注可加少量生理盐水(10~15 mL)稀释,避免凝集堵塞针头。

2.2 冷沉淀的作用机制

冷沉淀含 FⅧ、纤维蛋白原、血浆 Fn 等,Fn 是细胞间、细胞与基质间粘连的重要因子,在维持细胞正常结构和功能,促进上皮细胞移行、修复和机体免疫调控等方面起重要作用。冷沉淀通过形成纤维蛋白膜,对溃疡创面有机机械性牵拉作用,从而促使创口收缩,对肿瘤患者放疗后口腔溃疡创面愈合有明显作用^[14]。大量 I、Ⅷ等凝血因子和 Fn 随冷沉淀输入,使体内凝血因子和 Fn 在短期内迅速上升,可及时为患者补充各种凝血因子,对凝血功能有促进作用。高浓度的 Fn 作为“趋化因子”促使单核细胞、上皮细胞、成纤维细胞等向创面移动,并与坏死组织碎片、某些细菌结合促进吞噬,净化伤口,并与成纤维细胞、纤维蛋白凝块共同形成支架,加快上皮生长和小血管开放。冷沉淀还可黏附结构蛋白,充当间质,使它们相互黏附,加固细胞间结合,防止肿瘤细胞扩散。由于冷沉淀富含纤维蛋白、高浓度的 Fn、高浓度的 FⅧ及Ⅻ因子

等多种凝血因子^[15],故其有利于凝血酶的形成,可抑制创面炎症、抑制细菌生长,促进炎症吸收,减少渗出,是促进手术、烧伤创面结痂快、痂皮薄且平整的重要因素。

2.3 冷沉淀的临床应用 心脏手术由于体外循环、血液稀释、血小板破坏、体温变化及凝血因子耗竭等而出现凝血功能障碍,术后易出血、渗血等,术后使用 FⅦa 可明显减少输血剂量且凝血功能指标明显改善^[16]。FⅦa 的应用时机也是确定止血效果的重要因素,术中及时使用可有效控制出血,减少血液制品的输注,并减少并发症和死亡率^[17]。冷沉淀中富含 FⅢ、FⅧ、纤维蛋白原、血管性血友病因子、Ⅻ因子、Fn 等,输入体内后激活形成 FⅦa、FⅧa 等活性物质,有利于凝血酶的形成^[15],对止血起到重要作用。大量输血会引起凝血因子减少,术中大量输血患者术后风险较高;术后几天肝功能很差,易感染及发生胃肠道并发症,易发生排斥反应,缩短对激素的耐受期和生存率下降;而在术中使用大量冷沉淀,经临床资料显示止血效果好,不良反应少,在降低输血风险的同时提高了手术的成功率^[18]。肝移植患者术中易发生凝血功能紊乱,原因是肝病本身造成的凝血因子减少、血小板减少或功能不全^[19]。冷沉淀可以补充各种凝血因子,减少术中出血,也减少感染机会。在心脏、肝脏等外科手术以及整形外科、烧伤清创手术中使用冷沉淀,对控制出血,降低创面感染率,促进烧、烫伤创面的愈合是比较妥当的。另外,冷沉淀中 Fn 促进巨噬细胞吞噬作用,增加吞噬细胞吞噬功能,术后抗感染和消炎作用显著。

失血性休克患者在大量输血时,血小板消耗和低体温可以共同作用,引起微血管出血并发休克,在抗休克、纠正低体温基础上,可输注血小板和富含凝血因子的血液制品,尤其是急性大出血患者输注冷沉淀联合单采血小板后,凝血指标显著改善,24 h 有效止血率达到 82.3%^[20]。对于发展到弥漫性血管内凝血(DIC)的患者,则需要大量输注浓缩血小板、FFP 和冷沉淀。而冷沉淀联合冰冻血小板输注与单独输注冰冻血小板相比可以显著缩短止血时间,严重创伤失血性患者治疗中联合输注冷沉淀和冰冻血小板有显著的止血效果,尤其是大出血患者治疗中,联合输注比单独输注具有更加显著的止血效果^[21]。肝脏移植手术中严重出血患者及时补充血小板及凝血因子可消除其凝血障碍^[22]。冷沉淀制剂不仅单独使用有良好的治疗效果,在与红细胞、血小板等血液制剂联合使用过程中不但可以发挥其良好效果,同时也增加了其他血液制剂的临床效果。

2.4 冷沉淀的应用效果 由于冷沉淀富含 FⅢ、FⅦ及 Fg 等浓缩物,FⅢ具有良好的促凝血功能,尤其对肝癌、肝脏移植等手术患者,因肝脏不能及时合成各种凝血因子,联合血小板应用可有效消除其凝血障碍^[22],突显冷沉淀的应用价值。冷沉淀在肝脏移植手术中的合理使用能有效地减少术中出血量,减轻术后伤口及组织渗血,促进伤口愈合。对于遗传性 Fg 缺乏症和获得性 Fg 缺乏症,冷沉淀是治疗获得性 Fg 缺乏症的标准治疗方法,能够快速提高严重外伤早期 Fg 和 vWF 的浓度,且优于普通的 Fg 浓缩制剂^[23]。对 120 例患有急性化脓性肾盂肾炎患者进行冷沉淀输注的比较,86% 的患者用标准治疗方案后病情恶化,甚至并发 DIC 或者炎症未有效控制,而用保守疗法并输注冷沉淀后炎症发展停止,器官内循环重新建立,患者平均住院时间仅为 13.9 d^[22]。可见冷沉淀在外科、心脏手术、化脓性感染等方面具有良好的治疗效果,正确使用冷沉淀对缩短疗程、提高疗效等起重要作用。部分血友病 A 患者经常输注含凝血 FⅢ的血液制品治疗后产生一种可特异性抑制或灭活外源性 FⅢ:C 的物质,称为 FⅢ抑制物(同种异体抗

体)。并且不管是输注血浆源性 FⅢ(pd FⅢ)还是 rFⅢ的患者,均可产生这种抑制物,对预先未接受治疗的重型血友病 A 患者进行研究显示,不论输注 pd FⅢ还是 rFⅢ,其抑制物的发生率基本无差别^[24]。已知抑制物只对 FⅢ的部分结构结合从而抑制其功能,至于 pd FⅢ和 rFⅢ的抑制物发生率是否有差别仍需要进一步进行研究^[25]。这种抑制作用尤其对处于非免疫耐受状态患者接受 FⅢ治疗后其抑制物的发生率较高,而免疫耐受可用于产生 FⅢ抑制物患者的治疗。但是,通过输注转导 IgG 抗原的 B 细胞可以建立对 FⅢ的免疫耐受^[26],对免疫耐受无效的患者也可以利用利妥昔单抗辅助治疗血友病 A 患儿,其临床症状得以显著的改善且抑制物滴度明显降低^[27],但单独使用不足以获得持久的免疫耐受,对高滴度、高反应型的抑制物患者治疗效果不佳^[28]。通过增加具有免疫作用的细胞因子 IL-10 和 TGF-B 可以减少 FⅢ抑制物的产生^[29]。说明有针对性使用冷沉淀治疗血友病 A 患者对治疗效果及减少不良反应的发生是完全可以实现的。另外,研究显示,1 个月大的患儿在接受替代治疗后其抑制物的发生率是 41%,而 18 个月大的患儿只有 18%^[30]。说明 FⅢ治疗的年龄越小越易产生 FⅢ抑制物,建议小于 1 周岁的血友病 A 患儿接受输血治疗时,尽可能不输注冷沉淀等含 FⅢ的制品。

参考文献:

- [1] 孙启俊,徐树良,杜义真,等. 恒温水循环式冷沉淀制备装置的研制与应用[J]. 临床输血与检验,2007,9(1):46-47.
- [2] Yousef H, Neurath D, Freedman M, et al. Cryoprecipitate production; the use of additives to enhance the yield[J]. Clin Lab Haematol, 2006, 28(40): 237-240.
- [3] 卢文静. 4℃保存过夜全血制备 FFP 的质量[J]. 国际输血与血液学杂志, 2006, 29(1): 1-5.
- [4] 扬江存,李芒会,于青,等. FFP 融化后不同放置时间凝血因子的变化[J]. 中国输血杂志, 2005, 18(3): 211-212.
- [5] 李锡兰,禹晓彬. 制备冷沉淀的两种方法比较[J]. 实用预防医学, 2010, 17(3): 586-587.
- [6] 赵国荣,谭学风,冯志伟. 110 例机采血小板采集过程中影响因素分析[J]. 重庆医学, 2006, 35(2): 191-193.
- [7] 朱祥明,杨通汉,姚富柱,等. 云南省无偿献血者巨细胞病毒感染的研究[J]. 重庆医学, 2007, 36(21): 2144-2145.
- [8] 任芙蓉. 实施血液病毒核酸检测策略的相关问题探讨[J]. 中国输血杂志, 2010, 23(1): 1-3.
- [9] Burnouf T, Goubra H, Radosevich M, et al. A miniplo process for solvent-detergent treatment of cryoprecipitate at blood centres using a disposable bag system[J]. Vox Sang, 2006, 91(1): 56-62.
- [10] Burnouf T, Goubra H, Radosevich M, et al. Solvent-etergent viral inactivation of minipools of plasma for transfusion, cryoprecipitate and cryo-poor plasma in single-use bag systems[J]. Transfus Clin Boil, 2008, 15(3): 129-134.
- [11] Burnouf T, Caron C, Radosevich M, et al. Properties of a concentrated minipool solvent-detergent treated cryoprecipitate processed in single-use bag systems[J]. Haemophilia, 2008, 14(5): 956-962.
- [12] Kovkle BA, Ebbesen LS, Erhardt E, et al. Randomized,

- prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(9):1904-1913.
- [13] 曾永芳, 郭鹏, 陈方祥, 等. 血小板、冷沉淀在肝脏移植术中的联合应用[J]. *重庆医学*, 2009, 38(12):1431-1432.
- [14] 颜颂旭, 王明珠, 林益和, 等. 冷沉淀制剂在肿瘤患者放疗后口腔溃疡治疗中的应用[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(6):447-448.
- [15] 陈玲, 林正明, 江建锋, 等. 单采血小板联合冷沉淀治疗大出血患者的疗效观察[J]. *临床输血与检验*, 2010, 12(2):172-173.
- [16] Tritapepe L, de Santis V. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after acute aortic dissection surgery: a propensity score analysis[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35:1685-1690.
- [17] McCall P, Story DA, Karapillai DS. Audit of factor VIIa for bleeding resistant to conventional therapy following complex cardiac surgery[J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53:926-933.
- [18] 季汉英, 朱晓辉. 冷沉淀在肝移植手术中的应用[J]. *临床输血与检验*, 2007, 9(2):130-131.
- [19] 疏树华, 方才, 崔中璐. 自体血液回收术在肝移植中的应用[J]. *临床输血与检验*, 2006, 8(2):104-105.
- [20] 杨孝顺, 王桂华, 朱妹媛, 等. 冰冻单采血小板于冷沉淀联合输注在消化道大出血中的应用[J]. *临床输血与检验*, 2009, 11(4):343-344.
- [21] 陈兆修, 王晓翠. 39 例大出血患者联合应用单采血小板与冷沉淀的疗效观察[J]. *临床输血与检验*, 2007, 9(2):148-149.
- [22] Ketchum L, Hess JR, Hiippala S, et al. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma[J]. *J Trauma*, 2007, 62(4):1068-1069.
- [23] Neimark A, Gatkin M. Use of cryoprecipitate in combined therapy of acute purulent pyelonephritis[J]. *Urologiia*, 2005, 46(4):42-48.
- [24] Gouw SC, Van-Derbom JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CAVAL cohort study[J]. *Blood*, 2007, 109(11):4693-4697.
- [25] Ettvigshausen CE, Kreuz W. Recombivant vs plasma-derived products, especially those with intact vWF, regarding inhibitor development[J]. *Haemophilia*, 2006, 12(1):102-106.
- [26] Lei TC, Scott DW. Induction of tolerance to factor VIII inhibitors by gene therapy with immunodominant A2 and C2 domains presented by B cells as Ig fusion proteins[J]. *Blood*, 2005, 105(12):4865-4870.
- [27] Aleem A, Saidu A, Aboulkarim H, et al. Rituximab as a single agent in the management of adult patients with hemophilia A and inhibitors: marked reduction in inhibitor level and clinical improvement in bleeding but failure to eradicate the inhibitor[J]. *Haemophilia*, 2009, 15(1):210-216.
- [28] Field JJ, Fenske TS, Blinder MA. Rituximab for the treatment of patients with very high-titre acquired factor VIII inhibitors refractory to conventional chemotherapy[J]. *Haemophilia*, 2007, 13(1):46-50.
- [29] Mohammad IQ. A thesis of doctor of Philosophy: FVIII Immunity: early events and tolerance mechanisms to FVIII[J]. Queen's University Kingston, 2008.
- [30] Gouw SC, Van-Derbom JG, Marijke DB, et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study[J]. *Blood*, 2007, 109(11):4648-4654.

(收稿日期:2010-10-15 修回日期:2010-11-17)

· 综 述 ·

肠易激综合症的药物治疗

杨黎鸿 综述, 梅浙川[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

关键词: 肠易激综合征; 抗抑郁药, 三环; 阿诺司琼; 替加色罗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.12.040

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)12-1230-04

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性肠道疾病之一,以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征,缺乏可解释症状的形态学改变和生化检测异常(中华医学会消化病学分会胃肠动力组, 2008年)。IBS的发病尚不能用某一种机制完全解释,可能与肠道动力异常、内脏感觉异常、感染、神经-内分泌、遗传、饮食及精神心理因素等多种因素有关。临床表现主要为腹痛、腹泻和便秘,并可涉及其他消化道症状,有相当部分患者还有肠外表现。它的诊断依照最新的罗马III

标准,并根据主要临床表现分为便秘型 IBS(IBS-C)、腹泻型 IBS(IBS-D)、混合型 IBS(IBS-M)、未定型 IBS(IBS-U)。当前可用的药物通常是针对单个症状,迄今尚无一种药物能适用于所有类型的 IBS 患者,本文对疗效较肯定的药物作一综述。

1 解痉剂

解痉剂对 IBS 的治疗主要基于降低肠道平滑肌的运动,它既往未得到合理的评估,近年 Poynard 等^[1]荟萃分析证实解痉剂的 5 种药(莨菪碱、美贝维林、奥替溴铵、匹维溴铵、曲美布

[△] 通讯作者, Tel:13608338519; E-mail:meizhechuan@21cn.com.