

第九章 合理用血与安全输血技术

第一节 成分输血与输血指征

一、合理用血的重要性

成分输血就是应用科学方法把血液中各种有效成分进行分离、提纯,分别制成高纯度、高浓度、小容量的制剂,依据患者病情的实际需要,分别输入有关血液成分。发达国家把输血视为器官移植,严格掌握输血指征,成分输血率达95%以上。随着临床医学的发展,成分输血越来越显示其重要性,是其他治疗所不能替代的,而适应证的范围还在不断扩大。2000年,卫生部提出安全输血、合理用血,有针对性地选择成分输血,同时提出三级甲等医院成分输血率要求大于70%,二级甲等医院要求大于50%。不能开展成分输血的国家和地区被视为落后的象征,世界卫生组织(WHO)已将成分输血列为衡量一个国家(地区)输血技术先进程度的重要指标,也是衡量临床医师水平的标志之一。因此,成分输血是现代输血的方向,是输血现代化的标志之一。

(一) 全血的缺点

1. 保存损害 全血一旦离开循环到体外,就开始发生一系列变化,目前所用的抗凝保存液仅针对红细胞的保存而设计,血小板、白细胞、凝血因子成分难以有效保存,称之为“保存损害”。白细胞中的粒细胞很难保存,全血在4℃保存1d后,粒细胞即已丧失功能,血小板在全血内保存12h后即丧失大部分活性,保存1d后就丧失全部活性,凝血因子V在全血内保存24h后,活性下降50%,Ⅷ因子保存3~5d后也损失50%。

2. 容量大 全血未进行分离纯化时,如要达到与成分相当的输血效应,所需输注的剂量将显著增大,对年老体弱、婴幼儿以及心肾功能不全的病人有循环超负荷的危险。如400ml全血添加保存液50ml即450ml,但该全血制备成2单位血小板只有25~30ml,容量只有全血的1/15;应用血细胞分离机从单个献血者采集到一个治疗剂量的血小板(约10单位),其容量约为200ml。

3. 代谢负荷重 全血内包含受损细胞碎片、聚集物、抗凝剂及钾、钠、氨、乳酸等代谢产物含量高,明显增加病人代谢负担。

4. 免疫不良反应 全血中淋巴细胞都具备免疫活性,能够产生同种异体排斥反应等不良反应。

5. 输血反应发生率较高 红细胞血型有26个血型系统,400多种抗原,已知的HLA抗原也有150多种,表现型达上亿种,粒细胞和血小板也有它的特有抗原,血清蛋白多态性十分复杂,这就意味着异体血液可能作为一种免疫原输入受者体内,产生相应的抗体,导致不必要的输血反应,或输注无效,甚至危及生命。

(二) 成分输血的优点

1. 高效 高纯度、高浓度、容量小、针对性强、疗效显著,如要提高患者血小板 $3 \times 10^{11}/L$,则需输

机采血小板 1 人份约 250ml 左右,如用全血需 3000ml 以上,同时要把多个献血者的同一血液成分混合在一起,达到有效的治疗量。

2. 安全 每种血液成分都有多种抗原性,除了同卵双胞胎人的血型相同外,没有发现两个血型完全相同的人,通常所说的同型输血仅指献血者与受血者红细胞上某一部分血型抗原相同,而红细胞上其他抗原以及其他血液成分的血型抗原都不相同,因此献血者血液的诸多抗原进入受血者体内,不可避免地会导致受血者产生特异性抗体,当受血者再次接受输血时,抗原抗体结合,将发生同种免疫输血反应。因此,限制不必要的血液成分输入,有利于降低输血免疫反应的发生。

全血中的病毒通常不均匀地分布于各种不同血液成分中,在血浆成分中,大部分病毒集中在冷沉淀中,未灭活病毒的凝血因子属病毒高危品,在细胞成分中,白细胞传播病毒的危险最大,成分输血可以避免输注不必要的血液成分,减少病毒传播的危险。同时,成分输血为进行各种血液成分的病毒灭活创造条件,可根据各血液成分的各自特性研究不同血液成分的病毒灭活方法。

同时,成分血中钾、氨和枸橼酸盐等有害成分的含量均较全血有所降低。

3. 各种有效成分便于保存 4°C 只适于红细胞的保存,血小板在 4°C 全血中只能保存 24h,而浓缩血小板在 22°C 振荡下能保存 5d,不稳定的凝血因子如 VIII 因子在 4°C 保存 3d 就完全失去活性,而在 -30°C 下可保存一年。

4. 节约血液资源 每份全血可以制备成多种血液成分,根据实际情况用于不同受血者,使宝贵的血源发挥更有效的作用。

(三) 临床输血的原则

1. 可以不输血,尽量不输血;
2. 可以不输全血,尽量不输全血;
3. 可以不输新鲜血,尽量不输新鲜血;
4. 大力开展成分输血,做到有目的使用宝贵的血液资源;
5. 积极倡导急性等容血液稀释、术前自体储血、控制性降压、血液回收的血液保护措施,杜绝“人情血”、“营养血”、“安慰血”、“新鲜血”,做到科学合理用血。

(四) 重视对患者的综合评估

输血是一把双刃剑,尽可能做到最大限度实现输血疗效,同时尽可能做到减少输血副作用,让输血治疗达到趋利避害。因此,应对患者临床症状、体征及实验室检查结果进行全面分析,考虑患者个体差异,依据用血原则及规范,综合评估输血的必要性,决定其是否需要输血。

二、成分输血的临床应用指征

(一) 红细胞

1. 悬浮红细胞 悬浮红细胞(red blood cells, RBC)也称红细胞悬液或添加剂红细胞,是目前国内应用最普遍的红细胞制品,是由全血经离心移除尽可能多的血浆后,再加入一定量的晶体盐保存液而制成,所有操作在三联袋内进行,保存液种类较多,常用的有 MAP(甘露醇—腺嘌呤—磷酸盐)、SAGM(生理盐水—腺嘌呤—葡萄糖—甘露醇)及 CPDA-1(枸橼酸—磷酸盐—葡萄糖—腺嘌呤)等,具有补充红细胞和扩充血容量的双重作用,黏度低,输注容易,并可延长红细胞的寿命和保存期,RBC 制品肉眼观察应无黄疸、气泡及重度乳糜,红细胞压积应为 $0.50 \sim 0.65$,因血浆基本移去,引起的不良输血反应比全血少,分出的血浆可用于临床或制备血浆蛋白制品。

(1) 保存和运输: RBC 最适保存温度是 $2 \sim 6^{\circ}\text{C}$,添加 MAP、SAGM、CPDA-1 的红细胞保存期为 35d,添加液为 AS-1、AS-3、AS-5 的保存期为 42d,添加液为生理盐水只能保存 24h。运输温度为 $2 \sim 10^{\circ}\text{C}$,运输时间小于 24h。

(2) 作用: 运输氧气(O_2)和二氧化碳(CO_2)。RBC 的功能主要是由血红蛋白(Hb)来完成的, Hb

在氧分压高的环境与氧结合,血红蛋白与氧的结合比较松,在氧分压低的环境易将其放出。当血液流经肺时,在肺泡毛细血管处,Hb就把CO₂释放到肺部呼出,同时结合肺部吸入的O₂,随血液循环,再把O₂输送给全身的组织细胞,并把组织器官代谢中产生的CO₂运输至肺部呼出。但是Hb只有在红细胞内才能发挥作用,如RBC破裂,Hb将被释放到血浆中,通过Hb就会丧失其作用。

此外,Hb在调节血液酸碱平衡和机体免疫防御中发挥重要作用。Hb易与一氧化碳(CO)结合,其亲合力比其与O₂的亲合力要大两百多倍,而且一经结合就不易分离。

(3) 适应证:

1) 各种急性失血的输血: ① Hb>100g/L,可以不输;② Hb<70g/L,应考虑输;③ Hb在70~100g/L之间,根据患者的贫血程度、心肺代偿功能、有无代谢率增高以及年龄等因素决定。

不应教条地把血红蛋白指标作为是否输注RBC的惟一指标,应充分考虑重要脏器的灌注和氧合情况。另对无器质性病变的患者,就血液的运氧能力而言,只要血容量正常,红细胞压积达0.20(Hb>60g/L)的贫血不影响组织氧合,急性贫血患者动脉血氧含量的降低可以被心输出量的增加及氧离曲线右移而代偿。当然,心肺功能不全和代谢率增高的患者应保持血红蛋白浓度>100g/L,以保证足够的氧输送。任何时候当输血使得HCT≥0.36时,就认为过度输血。由于MAP添加剂所含甘油剂量相对较多(14.5g/L),对肾功能不全尤其终末期肾衰患者不宜使用本品,可选用洗涤红细胞。

2006年美国麻醉医师联合会(ASA)输血指南实践提出: ① Hb>100g/L,强烈赞同不必输红细胞;② Hb<60g/L,强烈赞同予以输红细胞,尤其对急性贫血患者;③ Hb为60~100g/L,是否须输红细胞应根据是否存在进行性器官缺血、潜在的或可见的进行性出血(包括出血速度和出血量)、血容量状况和氧合不佳导致并发症的危险系数等因素决定;④ 在输红细胞之前先应用晶体或胶体液维持充分的血管内容量和血压,再输入足量的红细胞维持器官灌注。同时提倡优先输入自体血,急性等容血液稀释和术中(或术后)红细胞回输是较好的选择,可减少异体血输入量。

2) 心、肝、肾功能障碍需输血者。

3) 各种慢性贫血及缺氧,Hb<60g/L或HCT<0.2时可考虑输注。

4) 小儿、老年病人输血。

(4) 剂量: 视病情而定,以一体重60kg的患者来说,1单位RBC(200ml全血制备)通常可提升Hb5g/L或HCT0.015,小儿输注剂量(ml)≈0.6×(目标Hb-实际Hb)(g/L)×体重(kg),新生儿一般每次输注10~20ml/kg,早产儿每次输注5~10ml/kg。

输注前需将血袋反复颠倒数次,使红细胞与添加剂充分混匀。

(5) 输注效果的定量评估: 输血后的存活率现在已用输血后“24h存活量”作为计算指标。输入采集后不久的新鲜血大于输入量的90%。当保存期延长时,输注24h后的存活率减少,但应大于输入量的70%。曾有报道指出输血后的存活率可用红细胞的ATP来评估。组织送氧能力与2,3-DPG没有好的相关性。通过简单地增加细胞的ATP并不能增加输血后的存活力,但是,氧输送能力与输血后的存活力认为是有影响的。输血后的指征是TI,它的公式如下:

$$TI = (PTS/100) \times (a-b)(A-B)$$

式中: PTS是输血24h后红细胞存活率(%), (a-b)是保存血液的携氧能力, (A-B)是新鲜血的携氧能力。

2. 浓缩红细胞 浓缩红细胞(packed red blood cell, PRBC)是早期的红细胞制品,从全血中分离大部分血浆制备而成,可以在血液有效保存期内任何时间制备,HCT为0.7~0.9,与全血具有同等的携氧能力,其容量为全血的一半至三分之二,可减少输血后循环负荷过重。

制备浓缩红细胞分离去除血浆的同时,也会将大部分保存液去除,同时因移去了大部分血浆,可减少由血浆引起的发热、过敏等反应,减少了血浆中钠、钾、氨、乳酸和枸橼酸盐的含量,适用于心、肝、肾疾病的患者。

浓缩红细胞内白细胞、血小板成分与全血几乎相同,并且血液浓度较高,难以快速输注,不利于快

速解决缺氧现象,所以目前临床上并不常用。

(1) 保存和运输: 保存温度是 $2\sim 6^{\circ}\text{C}$, 含 ACD-B、CPD 保养液的浓缩红细胞保存期为 21d, 含 CPD-A 保养液的浓缩红细胞的保存期为 35d。运输温度为 $2\sim 10^{\circ}\text{C}$, 运输时间小于 24h。

(2) 作用: 同悬浮红细胞。

(3) 适应证: 同悬浮红细胞。

3. 去白细胞红细胞 去白细胞红细胞简称去白红细胞, 其制备方法分为离心法和过滤法, 由于离心法主要靠离心去白膜, 白细胞的清除率和红细胞的回收率均较低, 常达不到去白细胞血制品关于残留白细胞的质量标准, 目前已不推广使用。红细胞洗涤法也能去除约 $86\%\sim 90\%$ 的白细胞, 操作简易, 可在任何血库中进行, 但经生理盐水洗涤 $3\sim 6$ 次后, 红细胞的损失也很大, 通常不用此法。目前效果最好、应用最广泛的是过滤法, 一次能够滤除 400ml 全血, 或由 400ml 全血制备的 2U 红细胞悬液中 99% 以上的白细胞被去掉, 残留的白细胞总数 $< 5\times 10^6$, 红细胞回收率超过 90% , 且不影响红细胞的完整性, 不影响血浆中凝血因子和补体。去白红细胞在预防 HLA 同种免疫、亲白细胞病毒感染等方面具有明显的优势, 其具体意义和制备请参看有关章节。

(1) 保存和运输: 保存 $4\pm 2^{\circ}\text{C}$, 添加液为 MAP、SAGM、CPDA-1 的保存期为 35d, 添加液为 AS-1、AS-3、AS-5 的保存期为 42d, 如添加液为生理盐水只能保存 24h。运输温度 $2\sim 10^{\circ}\text{C}$, 最长运输时间不超过 24h。

(2) 作用: 同悬浮红细胞。

(3) 适应证:

1) 由于反复输血已产生白细胞或血小板抗体, 从而引起非溶血性发热反应的患者。

2) 需要反复输血的患者, 如再生障碍性贫血、白血病、重度地中海贫血等患者, 第一次输血就应选用去白细胞红细胞。

3) 有输血过敏史, 自身免疫性贫血及 IgA 缺乏但产生 IgA 抗体的患者。

4) 防止产生白细胞抗体的输血(如准备器官移植的患者)。

(4) 剂量: 随病情而定, 以一体重 60kg 的患者来说, 按 1 个单位去白细胞红细胞提升 Hb 4g/L 估算。

4. 洗涤红细胞(WRBC) 全血经离心去除血浆和白细胞, 也可用保存期内的悬浮红细胞或浓缩红细胞等, 用无菌生理盐水洗涤数次以去除绝大部分非红细胞成分, 最后加生理盐水悬浮, 白细胞去除率 $\geq 80\%$, 血浆去除率 $\geq 98\%$, RBC 回收率 $\geq 70\%$ 。制品中血浆已基本被去除, 同时白细胞和血小板也大部分被去除, 故可降低不良反应的发生率。洗涤红细胞缺乏同种抗 A、抗 B 凝集素, 因此洗涤的 O 型红细胞, 可输给任何 ABO 血型的患者。洗涤红细胞中钾、钠、氨、枸橼酸盐以及乳酸等基本被去除, 更适用于心、肝、肾疾病患者。该制品适用于一个洗涤循环可将病毒滴度减少 $25\sim 35$ 倍, 对减少 HBV 的传播有一定意义。

(1) 分类: 按照制备方法可以分为单袋盐水洗涤法、联袋盐水洗涤法、机器自动洗涤法三种。三种制备方法的优缺点见表 9-1。

表 9-1 三种制备方法的优缺点比较

制备方法	优 点	缺 点
单袋盐水洗涤法	所用设备简单, 成本低	RBC 多次开放, 容易渗漏和污染, 需在无菌环境制备
联袋盐水洗涤法	可在普通环境制备, 操作简单	对生理盐水袋强度要求较高, 成本较单袋盐水洗涤法高
机器自动洗涤法	操作简单, 节约试剂, 安全性高	机器成本高, 推广受限

(2) 保存和运输: 由于洗涤红细胞通常在开放环境中制备, 容易被污染, 并且经过生理盐水多次洗涤, 保养液和血浆一起去除, 最终以生理盐水悬浮, 不利于红细胞长期保存和功能维护, 我国 2000 年卫生部规定 $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 保存 24h。美国规定 $1\sim 6^{\circ}\text{C}$ 保存 24h, 运输温度 $1\sim 10^{\circ}\text{C}$ 。欧盟规定 $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 保

存,如低温制备保存时间为24h,如常温制备的不超过6h。总之,从安全和疗效出发,洗涤红细胞制备后越早输注越好。

(3) 作用:同悬浮红细胞。

(4) 适应证:①用于反复过敏、发热、免疫性贫血。②对血浆蛋白有过敏反应的贫血患者。③自身免疫性溶血性贫血患者。④阵发性睡眠性血红蛋白尿症。⑤高钾血症及心、肝、肾功能障碍需要输血者。⑥器官移植者。⑦紧急输血(O型洗涤红细胞)。

(5) 剂量:视病情而定,成人输注3个单位约提升Hb 10g/L(洗涤损失部分红细胞)。

5. 冰冻红细胞(FRBC) 利用低温状态下红细胞代谢几乎停止的特性,将去除血浆的红细胞加冷冻保护剂,充分平衡后,于 -80°C 保存,其保存时间长。目前临床上最常用的冷冻保存液为甘油,含高浓度甘油保护剂的FRBC可保存3年,含低浓度甘油保护剂的FRBC可保存10年以上,因而稀有血型的红细胞能够获得有效保存。但输用前需解冻并洗去甘油,洗涤时工序繁琐,需要一定的设备,因而推广应用受限。白细胞去除率 $\geq 99\%$,血浆去除率 $\geq 99\%$,血小板去除率 $\geq 99\%$,RBC回收率 $\geq 80\%$,残余甘油量 $\leq 1\%$,体外溶血率 $\leq 50\%$,洗除了枸橼酸盐或磷酸盐、 K^{+} 、 NH_3 等。

(1) 保存和运输:解冻后 $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 24h。运输方式有两种,一种是冰冻运输, -20°C 以下,在给患者使用前再解冻去除甘油,另一种是解冻后再运输,温度为 $1\sim 10^{\circ}\text{C}$ 。为保证红细胞的输注效应,最好选用第一种方式运输。

(2) 作用:同悬浮红细胞。

(3) 适应证:①同WRBC。②稀有血型患者输血。③新生儿溶血病换血。④自身输血。

6. 年轻红细胞 从全血中将新生的红细胞(包括网织红细胞)分离出来而制备的红细胞制品,其半存活期为44.9d,而成熟红细胞为20d,故输用年轻红细胞可明显延长输血间隔,减少输血次数,减少铁的积累,防治或延迟血色病的发生。它的制备原理是根据衰老的红细胞体积小、密度高而年轻的红细胞密度相对较小的特点通过离心法将其分离,制备后12h内输注,不宜保存过久。

(1) 保存: $4\pm 2^{\circ}\text{C}$,12h。

(2) 适应证:需长期依赖输血治疗的患者,如重症 β -地中海贫血,严重的再生障碍性贫血患者。

(3) 用量:依病情而定,每次输1个单位,约190ml。

7. 辐照红细胞 严格地说,辐照技术不是单独针对红细胞制品,可对各种血液制品在输血前给予辐照处理,按照辐照源可分为 γ 辐照血和紫外线辐照血。紫外线辐照血通常用于慢性病患者内科治疗,现常用的有紫外线辐射血充氧回输疗法和紫外线辐射光敏血回输疗法,前者指采集全血后立即在光量子血疗仪上充氧并通过一定波长紫外线照射后回输给患者,以提高氧合血红蛋白的饱和度、增强组织对氧的利用及调节免疫功能。紫外线辐射光敏血回输疗法是指采集全血后通过紫外线辐照与光敏剂结合后再回输给患者,该法通过抑制或破坏淋巴细胞克隆增殖或免疫活性,从而调整机体免疫功能以治疗疾病,目前主要用于治疗淋巴细胞介导的恶性疾病。此处主要介绍 γ 辐照红细胞, γ 辐照血是通过放射性同位素 ^{137}Cs 或 ^{60}Co 发射 γ 射线电离辐照血制品而成,单剂量射线可损伤单股DNA,高剂量可使核DNA产生不可逆损伤并干扰其修复,破坏免疫活性淋巴细胞的有丝分裂和增殖能力,以达到预防输血相关移植物抗宿主病(transfusion associated graft-versus-host disease,TA-GVHD)。早在20世纪70年代欧美国家就开始使用该血制品,且用量逐年增多,应用率达50%以上,而我国应用率却极低。辐照作用只发生在辐照瞬间,辐照结束后其杀伤作用即消失,辐照后血液也没有放射性,输给患者后无任何放射杀伤作用。如无法避免输亲属献的血或是保存2周以内尤其3d以内的血,应予以照射,目前预防TA-GVHD该方法最为有效可靠。

辐照血在保存期内,血钾浓度上升较未辐照血要快,快速输注较对心功能有害,需注意监测血钾;对婴儿、早产儿、肾衰患者或需要大量输血的病人,应在辐照后立即输注。

(1) 保存: 采血后即制备, $2\sim 6^{\circ}\text{C}$ 可保存 21d。

(2) 适应证: ① 胎儿、早产儿、足月小样儿, 需要换血的新生儿; ② 先天性免疫缺陷者; ③ 造血干细胞移植者; ④ 免疫低下的器官移植受体; ⑤ 心血管手术患者; ⑥ 癌症手术患者; ⑦ 老年患者 (≥ 65 岁); ⑧ 严重失血或外伤患者; ⑨ 恶性淋巴瘤患者; ⑩ 白血病和其他血液恶性疾病患者; ⑪ 正在接受大剂量化疗或放疗的实体瘤患者。

(二) 血小板

血小板性质脆弱, 离体后很容易发生变形、破坏, 影响输注后体内存活期。正常人约有 $1/3$ 血小板在脾脏破坏, 脾肿大患者要比正常人血小板破坏增多 30%, 输注血小板后上升缓慢。水杨酸钠类药物可抑制血小板功能, 血小板输注前禁服。

1. 血小板分类

(1) 手工分离浓缩血小板(PC-1): 也称浓缩血小板, 采集单人份的新鲜全血 200ml 或 400ml 后保存, 在 6h 内通过离心分离并悬浮于一定量血浆中制备而成, 血小板含量 $\geq 2.0 \times 10^{10}$ /袋(200ml 全血制备)或 $\geq 4.0 \times 10^{10}$ /袋(400ml 全血制备), 内含不等量的红细胞和白细胞, 其中红细胞残存量 $\leq 1.0 \times 10^9$ /袋(200ml 全血制备)或 $\geq 2.0 \times 10^9$ /袋(400ml 全血制备), 从采集血液到制备血小板都要求在 $20\sim 24^{\circ}\text{C}$ 条件下进行, 禁止把血液放在 4°C 存储。

规格: 保存 24h 的每袋 25~30ml/200ml 或 400ml 全血制备。

保存 5d 的每袋 25~35ml/200ml 全血制备、50~70ml/400ml 全血制备。

(2) 机器单采浓缩血小板(PC-2): 用血细胞分离机单采技术从单个供血者循环血液中采集的血小板, 血小板 $\geq 2.5 \times 10^{11}$ /袋, 白细胞残存量 $\leq 5.0 \times 10^8$ /袋, 红细胞残存量 $\leq 1.0 \times 10^9$ /袋。可降低同种免疫反应引起的血小板输注无效的发生率。虽然血细胞分离机价格昂贵, 费用高, 但是此法可以提供 HLA 配合的血小板, 过去主要用于已产生血小板抗体, 输注普通血小板无效的患者, 目前国内已逐步普及应用。

规格: 保存 24h 的容量 150~250ml/袋, 保存 5d 的容量 250~300ml/袋。

(3) 少白细胞血小板: 用离心或白细胞滤器过滤的方法去除残留在血小板中的白细胞, 使白细胞残留量 $< 1 \times 10^{11}$ /U, 该血小板可防止或延缓血小板输注无效。

(4) 洗涤血小板(WPC): 新鲜采集的全血中血浆、白细胞、红细胞尽可能被洗涤, 以 0.9% 生理盐水作洗涤液及悬浮液。适用于 PC 输注无效的血浆过敏、IgA 缺乏、同种免疫等患者, 对预防 PC 输注中非溶血性发热反应、急性血管内容血反应也有一定作用。

(5) 照射过的血小板: 以剂量为 15~30 戈瑞(Gy)的 Co 或 Cs 照射或以波长为 290~320nm 的紫外线照射 PC, 可灭活 PC 中的白细胞, 尤其是淋巴细胞, 可阻断血小板供者 HLA 抗原对受血者免疫系统的影响, 适用于有严重免疫损害的患者, 以预防移植抗宿主病(GVHD)。

(6) 冷冻血小板: 冰冻血小板冰冻过程中损失不少血小板, 融化后聚集率受抑制, 不宜作常规输注, 只能作应急之需或自体血小板的冻存。使用前在 $40\sim 42^{\circ}\text{C}$ 水中快速融化, 30~60min 内输完。

2. 保存方式及保存期

血小板保存的最适温度 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 因此保存和运输均为 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (轻振荡), pH 值为 6.5~7.2, 普通袋制备可保存 24h, 专用袋制备可保存 5d, 振荡使氧气和二氧化碳容易通过储存容器表面, 有利于保存期间 pH 值的维持。

3. 作用 治疗或预防血小板减少或功能异常的出血。

4. 输注指征

(1) 血小板功能正常, PLT(血小板计数) $> 100 \times 10^9$ /L, 无需输注。

(2) 大量出血病人 PLT $< 50 \times 10^9$ /L 是输血小板的绝对指征。

(3) PLT 为 $(50 \sim 100) \times 10^9 / L$, 是否需要输血小板应根据潜在的血小板功能障碍、预计或进行性出血、狭窄腔隙(如大脑和眼)出血等危险因素而定。当然, 血小板的输注不应只依赖于实验室数值, 还需考虑其他因素的影响, 如服用阿司匹林等药物、体外循环、肾功能衰竭等。

(4) 大量输血所导致的稀释性血小板减少, 当 $PLT < 50 \times 10^9 / L$ 并伴有出血倾向时应考虑输注血小板。

(5) 已知或可疑血小板功能障碍和微血管出血, 即使血小板计数正常, 也是输血小板的指征。

(6) 血小板功能障碍: 如巨血小板综合征、尿毒症、嘌呤核苷释放缺陷等。

(7) 血小板功能障碍所致的出血: 严重再生障碍性贫血、白血病、淋巴瘤和其他恶性肿瘤大剂量化疗或放疗之后骨髓衰竭引起血小板减少所致的出血。在急性白血病或再生障碍性贫血时血小板计数在 $20 \times 10^9 / L$ 以下, 但病情稳定又无严重出血可不输注血小板。

(8) 临床上有明显活动性出血, 如鼻衄, 用常规方法不能止住, 咯血、呕血、大量阴道出血用一般止血措施无效时应输注血小板。

(9) 预防性输注血小板: 指通过输注血小板使各种血小板生产障碍患者(如恶性肿瘤、再生障碍性贫血、骨髓移植等)的血小板水平达到某一安全水平, 防止出血。至于低至多少需要预防输注, 至今无统一标准。通常下列情况需预防性输注血小板:

1) $PLT < 20 \times 10^9 / L$, 伴有促进血小板消耗或破坏的因素, 如感染、发热、脾肿大、弥漫性微血管出血等。

2) $PLT < 10 \times 10^9 / L$, 尽管病情稳定、无发热、出血、血管异常。美国肿瘤协会推荐, 对于恶性肿瘤患者在无明显出血情况下, 为防止出血, 血小板计数在 $10 \times 10^9 / L$ 以下应输注血小板。

3) $PLT < 5 \times 10^9 / L$, 患者极易发生内脏出血, 无论有无出血症状, 必须输注血小板。

4) PLT 低下的患者做腰穿、硬膜外麻醉、经皮导管植入、支气管镜活检及胸腹部手术时, 预防性输注血小板, 使 $PLT \geq 50 \times 10^9 / L$ 以确保安全。对脑部、输尿管等关键部位手术者, 提倡 $PLT \geq 20 \times 10^9 / L$ 。

5. 输注血小板的禁忌证

(1) 血栓形成性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP): 血栓形成造成血小板的大量消耗, 患者血小板计数极低, 但是除非发生危及生命的出血, 一般不应输注血小板, 以免促进血栓形成而加重病情。TTP 的首选治疗为血浆置换。

(2) 免疫性血小板减少: 原发性或特发性血小板减少患者体内存在血小板抗体, 输入的血小板很快被抗体中和而破坏, 输注效果差, 经常输注容易引起同种免疫反应, 一旦遇到危及生命的出血时输入血小板几乎无效。当遇到危及生命的胃肠道、生殖道、中枢神经等部位出血, 为保证止血需大量输注血小板, 同时静脉应用甲基强的龙、免疫球蛋白以减少出血风险。

(3) 肝素诱导的血小板减少症(HIT): HIT 是药物诱导的免疫性血小板减少症, 常引起严重血栓, 由于会导致急性动脉血栓, 所以不输注血小板。

6. 输注方法 作为治疗手段, 通常要求将患者血小板计数值纠正至 $(50 \sim 70) \times 10^9 / L$ 。从血库取来的血小板应立即输用, 可用常规过滤器或血小板过滤器($170 \mu m$), 不要用微聚集纤维, 它会去除血小板, 且降低治疗效果。输注前轻摇血袋, 使之混匀, 输注速度越快越好, 以病人可以耐受的最快速度输入, 但英国输血指南建议输注时间在 30min 以上(BCSH, 1999), 在儿科输血中, 相当于输血速度为 $20 \sim 30 ml / (kg \cdot h)$ 。

原则上应选择 ABO 同型的小血小板输注, 机器单采浓缩血小板制品中红细胞混入数量很少, 故在因血小板减少造成严重出血需要紧急抢救而又缺乏 ABO 血型相同的小血小板时, 也可考虑输注血型不同的小血小板。选择 ABO 血型不同血小板输注时, 主要考虑用于悬浮血小板用的血浆中的血型抗体与受血者红细胞是否相容, 不过受血者血浆中不相容血型抗体也能够破坏输注的小血小板。如血小板制品中含红细胞 5ml 以上, 应作交叉配血, 以免溶血反应。血小板表面无 Rh 抗原, 但血小板浓缩

制剂可混有红细胞,故 Rh 阴性患者如接受 Rh 阳性献血者的血小板,会使受血者致敏,因此对生育年龄妇女最好输 Rh 血型相合的血小板。

7. 血小板输注量 取决于输血前血小板计数和预期达到的血小板计数以及临床情况。

机采血小板通常成人每次输注 1 袋,如有脾肿大、感染、弥漫性微血管出血,宜加大剂量,如单次输注 2 袋。根据病情决定是否需要再次输注,小儿根据年龄、病情酌情减量,可将 1 单位血小板分 2~4 次输注,新生儿一次输成人剂量的 1/10~1/5,容量控制在 20~30ml。手工血小板每单位血小板含量低,一般输入 10U 可提高血小板 $36 \times 10^9/L$,实际因病情和个体体表面积差异而不同,第一次可输注 2U/10kg,输注后根据血小板计数增加情况和临床变化再决定输注计划,也可按下列公式计算用量:

输注血小板数=(期望达到的血小板计数-输前血小板计数值)×体表面积×2.5

注:① 体表面积(m^2)= $1+[\text{体重(kg)}+\text{身高(cm)}-160]/100$;

② 2.5 为每 m^2 体表面积含血量,血小板计数单位为血小板数/L。

脾肿大患者输注血小板后上升缓慢,输入的血小板破坏也增多,血小板输注量也要增加,常用 3U/10kg。感染使血小板存活期缩短,严重出血时,也常需加大血小板输注量(3U/10kg),弥漫性微血管出血患者大量血小板被消耗,应加大剂量(3~4U/10kg)。

人体内的血小板存活期通常为 5d,故应 2~3d 输注一次,直至出血停止,出血严重的患者可酌情加量。

(三) 白细胞

机器单采浓缩白细胞悬液(GRANs),用细胞分离机单采技术由单个供血者循环血液中采集。白细胞中对临床有治疗价值的是中性粒细胞,粒细胞缺乏会发生严重感染。由于粒细胞输注尚存在较多缺点,其输注适应证应从严掌握。

粒细胞输入体内后很快离开血管游离到感染部位,或先到达肺部,然后进入脾脏,因此粒细胞的输注效果不是看粒细胞计数是否升高,而是看感染是否控制、升高的体温是否下降。

1. 造成粒细胞输注逐年下降的主要原因

(1) 越来越多广谱有效的抗生素出现。

(2) 重组人生长因子,尤其是粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)应用后可加速骨髓造血功能的恢复,多数患者注射后粒细胞可上升,其副作用比输注粒细胞少。

(3) 粒细胞抗原性强,反复多次输注易引起同种免疫反应,并且分离的粒细胞中都含有一定量的淋巴细胞—免疫活性细胞在体内植活后增殖,导致移植物抗宿主病(GVHD)。

(4) 粒细胞输注容易并发肺部并发症,尤其是合并肺炎患者,粒细胞输入可能会引起呼吸窘迫综合征。

(5) 有传播血源性疾病的危险:巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒、人类 T 淋巴细胞病毒(HTLV-1/2)、HBV、HCV 等,HIV 以潜病毒的方式存在于白细胞中。

(6) 目前普遍采用的方法均难以获得足够的粒细胞。

(7) 粒细胞是一种短命细胞,离体后功能很快丧失,无法长期保存。

2. 规格 每袋内含粒细胞 $\geq 1 \times 10^{10}$ 。

3. 保存方式及保期期 $4 \pm 2^\circ\text{C}$ 24h。粒细胞保存 8h 后输入人体,其趋化、吞噬等功能已明显降低,通常不主张保存,采集后尽快输注。

4. 作用 提高机体抗感染能力。

5. 适应证 中性粒细胞计数绝对值低于 $0.5 \times 10^9/L$,并发明确的细菌感染,广谱强效抗生素治疗 48h 无效者,如白血病或其他肿瘤化疗、放疗后骨髓受损导致粒细胞缺乏伴有严重感染广谱抗生素应用 48h 后仍无效。必须交叉配合试验 ABO 血型相同,从严掌握适应证。

6. 输注剂量和方法 粒细胞采集后应尽快输注,最好在4~6h内输注。一次有效剂量最少需要 1×10^{10} ,可将一个治疗剂量粒细胞悬浮于200~300ml血浆中,使用170 μ m过滤孔的输血器于1~2h内输完。通常主张每日输注一次,连续输注4~6d,直至感染控制,骨髓功能恢复。如有肺部并发症或输注无效应停止输注。

为避免粒细胞内含有大量具有免疫活性的淋巴细胞引起输血相关移植物抗宿主病(TA-GVHD),可用25~30Gy γ 射线照射后再输给患者。

(四) 血浆

1. 新鲜冰冻血浆(Free frozen plasma, FFP) 全血采集6~8h内(ACD抗凝剂:6h内,CPD、CPDA-1抗凝剂:8h内),在全封闭的条件下把血浆分离出速冻,并置于-20℃以下保存的血制品。200ml全血可制备新鲜冰冻血浆 100 ± 10 ml,置-20℃以下可保存1年,保留了血浆的各种有效成分,含有新鲜血液中全部凝血因子,包括不稳定的凝血因子(V和Ⅷ因子),其中血浆蛋白为60~80g/L,纤维蛋白原2~40g/L,其他凝血因子0.7~1U/ml。输注要求与受血者ABO血型相同或相容,37℃摆动水浴融化后使用。目前临床应用的FFP绝大部分未经病毒灭活,属于病毒高危制品,可传播大部分存在血液中的病毒。随着近年来对血浆的潜在危险认识以及血浆代用品或血浆蛋白制品及专业肠外营养产品的广泛应用,通过输注血浆来补充血容量或营养的观念已被摒弃。

(1) 保存和运输: -20℃以下1年(三联袋),运输时要保持冰冻状态,在37℃恒温水箱中快速解冻,解冻后不可再冰冻,以免血浆蛋白变形和不稳定的凝血因子失活,10℃放置不超过2h。

(2) 作用: 主要补充凝血因子。

(3) 适应证

1) PT或APTT>正常1.5倍,创面弥漫性渗血。

2) 大面积烧伤、创伤。在大面积烧伤的前24h使用血浆不能持久维持血容量,因为在此时期内蛋白漏出多,血浆或白蛋白在较晚期输注为宜。

3) 病史或临床过程表现有先天性或获得性凝血功能障碍。如甲型血友病、乙型血友病、DIC、肝功能严重损害、体外循环凝血因子数量下降及功能降低等。

4) 紧急对抗华法令的抗凝血作用(FFP: 5~8ml/kg)。

5) 急性大出血输入大量库存全血或浓缩红细胞后(出血量或输血量相当于患者自身血容量)出现活动性出血或明显的凝血功能障碍者。

6) 抗凝血酶Ⅲ缺乏者要进行手术或出现血栓而用肝素治疗者。

7) 双香豆素过量导致凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ水平降低,伴有活动性出血或急需进行手术者。

8) 血栓性血小板减少性紫癜。

9) 免疫缺陷综合征。

10) 作为血浆置换疗法中的置换液。

(4) 输注剂量和方法: 具体剂量取决于适应证和每个患者的具体病情。通常输入10~15ml/kg剂量后,大多数凝血因子被提高到正常的25%就能有效止血,过量输注FFP有循环超负荷的危险。单个鲜血血浆必须与受血者的ABO血型相容,不必做交叉配合实验。Rh(D)阴性患者输注的血浆应Rh(D)阴性,尤其是Rh(D)阴性育龄女性,IgA阴性患者也最好输注IgA阴性受血者的血浆。

2. 普通冰冻血浆(FP) 普通冰冻血浆是全血在保存期内经自然沉降或离心后分出的血浆,立即放入-30℃以下冰冻成块,有效期5年;或是FFP保存一年后即为普通冰冻血浆,有效期为4年。该制品缺乏不稳定凝血因子(V和Ⅷ因子),但含有全部稳定的凝血因子,要求输注与受血者ABO血型相同。

(1) 作用: 补充稳定的凝血因子和血浆蛋白。

(2) 适应证

- 1) 主要用于补充稳定的凝血因子缺乏,如Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子缺乏。
- 2) 手术、外伤、烧伤、肠梗阻等大出血或血浆大量丢失。

(五) 冷沉淀(Cryoprecipitate, Cryo)

保存期内的新鲜冰冻血浆在1~6℃封闭状态下融化、离心移除上层血浆,剩下的白色沉淀物与少量血浆混合后在1h内置于-30℃冷冻,于-20℃条件下保存,使用前37℃水浴融化。冷沉淀富含凝血因子Ⅷ(FⅧ)、纤维蛋白原(I因子)、血管性血友病因子(vWF)、纤维结合蛋白及因子ⅩⅢ等,在正常情况下,I因子、Ⅷ因子(FⅧ)均为凝血酶敏感因子,Ⅷ因子是内源性凝血途径的加速因子,其含量增高可加快内源凝血系统激活,同时血小板糖蛋白Ib(GPIb)又是Ⅷ因子高分子量部分的血管性血友病因子的受体,血小板是通过vWF黏附到胶原上,因此输注冷沉淀具有促进血小板黏附的作用。从200ml全血中分离的冷沉淀含有Ⅷ因子约80~100单位,纤维蛋白原约250mg,血浆约20ml。20ml冷沉淀相当于400ml全血或200ml血浆中的Ⅷ因子的含量。

A型献血者的Ⅷ因子活性通常较O型献血者高,而男性献血者Ⅷ因子活性通常较女性高,注射去氨基α-精氨酸加压素(DDAVP)也可增加Ⅷ因子水平,如献血前15min将DDAVP注射给献血者,从所献的血分离制备成的血浆含Ⅷ因子量较未注射DDAVP者高2倍。输注要求与受血者ABO血型相同或相容。

1. 规格 20ml。

2. 保存和运输 冷沉淀对保存温度要求很严格,温度越低对保持其活性越有利。Ⅷ因子在血浆中较在全血中稳定,在FFP中4℃保存3d后Ⅷ因子活性几乎降低一半,因此主张制备后立即输注或者冰冻保存,一般保存温度-20℃,保存期为自采集之日起12个月。运输时应保存在冰冻状态。

3. 作用 促进凝血。

4. 适应证

- (1) 甲型血友病。
- (2) 血管性血友病(vWD)。
- (3) 纤维蛋白原缺乏症。
- (4) 获得性凝血因子缺乏:弥漫性微血管出血、严重肝病、尿毒症。

(5) 纤维结合蛋白(FN)含量降低:严重创伤、烧伤、大手术、体外循环、重度感染、恶性肿瘤、白血病、肝功能衰竭等重症疾病,或下肢溃疡、胃及十二指肠溃疡、角膜溃疡等不易愈合的溃疡等血浆纤维结合蛋白水平可明显降低,可应用冷沉淀制品。

5. 推荐输注剂量

(1) 甲型血友病:按每袋(2U)冷沉淀中FⅧ100单位计算,通常轻度出血给10~15U/kg,中度出血给20~30U/kg,重度出血给40~50U/kg。维持用药的天数需根据病情决定,最短维持3d,最长可达2周,剂量可减半。由于受患者血容量的限制,大量输注易导致循环超负荷,通常用于所需剂量小的患者,中、重度出血者首选FⅧ浓缩剂或基因工程产品。

(2) 血管性血友病(von Willebrand Disease, vWD):主要由于缺乏vWF因子,目前临床上难以获得vWF浓缩制品,采用输注冷沉淀补充外源性vWF,通常每10kg体重输1U,每日1次,维持3~4d。当手术患者发生迟发性出血时,应维持治疗7~10d。血小板型vWD患者输注冷沉淀无效,应输注血小板制品,正常血小板同时含有一定量的vWF因子,有较好的止血效果。

(3) 纤维蛋白原缺乏症:所需的冷沉淀剂量取决于患者血浆中原有的纤维蛋白原水平,一般成人常用剂量为每次输8袋(16U),使血中纤维蛋白原水平维持在0.5~1.0g/L为适度。

(4) 凝血因子Ⅷ(FⅧ)缺乏症:可以每10kg体重输1袋(2U)冷沉淀,每2~3周输1次即可达止血目的。

冷沉淀有剂量依赖性的特点,即初次治疗效果较差者,增大剂量重复使用,可获得较好的效果,输注通常不要求作血型配合试验,但要求 ABO 同型或相容,尤其是新生儿或早产儿。手术病人或有严重出血灶者,应将 FⅧ水平提高 50%,一般患者可将 FⅧ水平维持在 30%。FⅧ半衰期为 12h,对出血尚未止住的病人 8~12h 追加一次,剂量为首剂的 1/2。

(六) 全血

用于急性大量血液丢失可能出现低血容量休克的患者,或患者存在持续活动性出血,估计失血量超过自身血容量的 30%。新生儿溶血用全血可为患儿换血以去除胆红素、抗体、抗体致敏的多能干细胞。当患者需要输注红细胞而又没有红细胞制品时可输注全血。

随着输血科学的发展,输血观念的转变,传统的全血输注逐步退出历史舞台,已基本被成分输血所取代。

(七) 血浆蛋白

1. 白蛋白 可溶性极高的对称性蛋白质,是常用的血浆容量扩张剂之一。用特殊工艺从正常人血浆中分离制备,浓缩至 20%~25%,经病毒灭活和储存稳定,主要作用是维持胶体渗透压,结合运输血液中的小分子物质和水溶性差的物质(胆红素、长链脂肪酸、胆汁酸盐、前列腺素、类固醇激素、金属离子、药物等),适用于补充血管内或血管外白蛋白缺乏,扩充血容量,对血容量损失 50%~80% 者除输注红细胞外,应同时输注白蛋白,使其维持在 30g/L 以上,但将白蛋白用于静脉内补充营养是不恰当的。

2. 免疫球蛋白 输注免疫球蛋白属于被动免疫疗法,即相当于将大量抗体输注给病人,使其从低免疫状态变为暂时高免疫状态,临床应用的人体免疫球蛋白是人体内具有活性的蛋白质,包括正常人免疫球蛋白,静脉注射免疫球蛋白和特异性免疫球蛋白。

3. 凝血因子Ⅷ(FⅧ) 凝血因子制剂,本品对缺乏人凝血因子Ⅷ所致的凝血机能障碍具有纠正作用,主要用于防治甲型血友病和获得性凝血因子Ⅷ缺乏而致的出血症状及这类病人的手术出血治疗。

通常输注剂量为 1U/kg,如伴有发热或严重出血时,可增加输注剂量。计算公式:输注的剂量单位(U)=期望提升 FⅧ的百分数(%)×体重(kg)×0.5(小儿 0.67),如体内产生 FⅧ抗体者需加大剂量。

4. 凝血酶原复合物(PCC) 本品系用乙型肝炎疫苗免疫的健康人血浆,经分离、提取、灭活病毒、冻干制成,包括凝血因子Ⅱ(凝血酶原)、Ⅶ(稳定因子)、Ⅸ(抗乙型血友病因子)、Ⅹ(自身凝血酶Ⅲ)。

适应证:①凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ缺乏症包括乙型血友病。②维生素 K 缺乏症。③因肝病导致的凝血机制紊乱。④各种原因所致的凝血酶原时间延长而拟作外科手术患者。⑤治疗已产生因子Ⅷ抑制的甲型血友病患者的出血症状。⑥治疗在抗凝疗法中,因服用抗凝药物(如双香豆素等)过量而引起的出血症状。

5. 重组凝血因子 FⅦ 目前已应用于临床的主要是由丹麦诺和诺德公司研制生产的基因重组活化凝血因子Ⅶ制品(recombinant factor Ⅶa, rFⅦa),商品名称诺七(Nonoseven),rFⅦa 是从新生仓鼠肾细胞克隆的人因子Ⅶ基因中表达出来的重组蛋白,生产的整个过程或最终产品都没有用到任何人源性的材料,可避免人类病毒的污染。rFⅦa 的主要作用是促进损伤部位止血,同时不造成全身性的高凝状态。

(1) 保存期:成品为冻干粉剂,2~8℃,保存期 2 年;溶解后需在 3h 之内应用。

(2) 规格:60kIU(1.2mg)/支。

(3) rFⅦa 的作用机制:在生理情况下,FⅦa 只与大约 15% 的 TF 结合,85% 的 TF 处于休闲状态;应用的 rFⅦa 制品约是生理量的 300~400 倍,100% 的 TF 与 FⅦa 结合形成复合物,加强了凝血

通路。此外,rFⅦa 制品还可以直接与活化血小板结合,进而激活 FX,产生凝血酶,这一过程并不依赖于 TF 的存在。这样 rFⅦa 制品通过原有的和自身的两条途径发挥作用。必须指出的是,rFⅦa 必须在活化血小板表面发挥作用,如果血小板未活化,则 rFⅦa 制品的作用不能发挥。另外在凝血酶较少的情况下,纤维蛋白只含有易被纤溶系统溶解的粗纤维,而 rFⅦa 可减低纤维蛋白渗透性,增强凝血块的稳定性,因此形成的血栓稳定,不易被早期纤溶降解,若其他凝血酶产生不足,rFⅦa 仍可发挥止血作用。

(4) 适应证: rFⅦa 最初应用于血友病患者,并取得了令人鼓舞的结果。目前已开始应用于其他出血疾患,包括肝疾病或肝移植、心脏手术、血小板减少症、血小板功能异常、血管性假性血友病,以及用于纠正无凝血异常患者大手术或者严重创伤后的出血,也被推荐用于抗血栓药物过量时的救治。

用于下列患者的出血发作及预防,在外科手术过程中或有创操作中的出血。

1) 凝血因子Ⅷ缺乏: 血友病 A 伴有或不伴有 FⅧ抑制物、获得性血友病 A、继发性因子Ⅷ缺乏症,以及血管性血友病(vWD)等。

2) 凝血因子Ⅸ缺乏: 血友病 B 伴有或伴有 FⅨ抑制物、继发性因子Ⅸ缺乏症等。

3) 凝血因子Ⅶ缺乏: 遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症、因子Ⅶ抑制物、继发性因子Ⅶ缺乏等。

4) 血小板减少症和血小板功能异常症: 原发性和继发性血小板减少症以及血小板无力症、巨大血小板综合征(Bernard-Soulier 综合征)等。

5) 创伤手术出血: 肝脏手术、肝移植、联合脏器切除、骨科手术、创伤大出血等,为考察用于创伤病人的疗效,诺和诺德公司也正在进行一项Ⅲ期临床试验。

6) 心脏手术体外循环后出血: 已有不少临床研究证实,冠脉搭桥、瓣膜置换、心脏移植等各类心脏手术患者体外循环后难以控制的大出血及时应用 rFⅦa 后获得满意的效果,且非常安全,提高生存率的同时,显著减少患者新鲜冰冻血浆、血小板或纤维蛋白原的用量,但不减少红细胞的用量。

7) 肝脏疾病: 重症肝炎、肝炎后肝硬化、酒精性肝硬化、胆汁郁积性肝硬化、门脉高压食管静脉曲张破裂出血等。rFⅦa 可改善肝病引起凝血功能障碍患者止血功能和存活期。

8) 抗血栓药物过量导致严重出血的救治。

9) 脑出血急性期: 为了验证并评估不同剂量 rFⅦa 在脑出血急性期减轻血肿扩大的作用,Mayer 等在 2002 年 8 月—2004 年 3 月完成了一项大型的Ⅱb 期临床试验,该研究是一项多中心(20 个国家 73 所医院)、双盲、安慰剂对照临床试验,结果显示,rFⅦa 组的各组数据均显著优于安慰剂组($P=0.02$),而且剂量依赖关系也十分显著($P<0.001$)。在评估 3 个月的功能转归时,每个 rFⅦa 组的多项指标得分均优于安慰剂组,3 个月后 3 个 rFⅦa 治疗组总死亡率(18%)低于安慰剂组(29%)。但是严重栓塞性事件在治疗组的发生率为 7%(42 例),明显高于安慰剂组 2%(10 例),安慰剂组中没有动脉性血栓形成,而在 rFⅦa 治疗组中发生率为 5(32 例)。因此,rFⅦa 在急性脑出血中的应用仍有争议,目前一项为期 2 年的包括 580 例患者的Ⅲ期临床试验正在进行。

(5) 禁忌证: 目前尚缺乏 rFⅦa 制品绝对禁忌证的资料,但须着重指出,心肌梗死、脑血栓、周围血管血栓、糖尿病、肾脏病以及动脉粥样硬化史的患者应慎用。长期存在血栓栓塞危险因素和血栓形成倾向的患者也应慎用。对本品中含有的活性成分、赋形剂、小鼠或仓鼠、牛蛋白过敏者禁用。

(6) 给药方式: rFⅦa 制品限以静脉输注用药。对伴有或不伴有抑制物的血友病 A/B 患者,不论出血原因或出血部位,推荐剂量为 $90\mu\text{g}/\text{kg}$,其他患者严重出血推荐剂量为 $15\sim 180\mu\text{g}/\text{kg}$,每隔 2~3h 输注 1 次,然后减少给药间隔,直至出血停止。

对家庭治疗的轻度或中度出血的血友病 A/B 患者,愈早应用愈好,止血平均需 2~3 个剂量。对接受手术的血友病 A/B 患者,在第 1 个 48h 内每隔 2h 一次,以后可酌情改为每 2~6h 一次,直至出血停止。

在肝脏移植术中,大量出血主要发生在病肝切除期和无肝期,尤其是在病肝切除期,因此大多数研究将 rFⅦa 给药时间确定在手术开始后的病肝切除期早期,但剂量各不相同。

心脏手术大出血者,通常在体外循环停止,新鲜冰冻血浆、血小板或纤维蛋白原输注后再用 rFⅦa 制品,通常剂量为 $60\sim 90\mu\text{g}/\text{kg}$,酌情增减,也有报道 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 即可取得满意效果。

(7) 疗效判断:除观察临床出血情况外,现有多种方法应用于 rFⅦa 的监测,但没有一项成为“金标准”。通常选用血浆因子Ⅶ促凝活性(FⅦ:C)测定作为判断疗效标准,使 FⅦ:C 水平维持在 $30\sim 40\text{U}/\text{ml}$ ($30\%\sim 40\%$)即可,但该指标不能评价血小板表面或纤维蛋白凝块中 PET 或凝血酶生成的作用,而且也不能反映血液流变学的生理状态。如条件允许,可应用血栓弹力图(TEG)来进行监测,但是血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)都不适合作为判断是否使用 rFⅦa 制品的依据。

(八) 外周血造血干细胞悬液

在采集前使用一些药物动员剂,加速骨髓造血干细胞的生成并释放到外周血中,使用药物后可使外周血造血干细胞增加 $20\sim 30$ 倍。据多年的临床观察和国际上目前的报道,药物动员剂对人体健康没有副作用。

1. 采集方法 用血细胞分离机采集一定数量(只需要 10g)的造血干细胞。采集干细胞的数量对正常献血者来说是微不足道的,不会对健康产生任何影响,但对病人来说就足够达到治疗作用了。

2. 适应证 目前临床上主要用于白血病、重症再生障碍性贫血、恶性淋巴瘤、重症免疫缺陷病、急性放射病等。

(廖丽君 黄长顺)

第二节 输血不良反应与输血安全

输血疗法是临床上治疗的重要手段,甚至可能是惟一能挽救病人生命或迅速缓解严重病情的手段。但是,输血决不是“有益无害”,它可能引起许多不良反应,有时十分严重,严重者可危及患者的生命。因此在决定给输血前,必须权衡输血和不输血哪种选择危险性更大。本章就输血的不良反应作一些介绍,以便我们给病人输血前考虑更加充分。

一、输血不良反应概述

(一) 输血不良反应定义

患者输注血液或血制品导致的任何意外不良反应均称输血不良反应,因此,输血不良反应可定义为任何输血中或输血后,受血者发生了原来疾病或输血以外的治疗措施不能解释的新症状和体征,通常是指输血的不良后果。

当发生输血不良反应时,首先应该弄清楚究竟是患者原来疾病的表现,还是输血与疾病的共同作用。比如患者在输血中或输血后即刻体温升高,可能是疾病的表现,而不是真正的发热性输血反应。类似地,在输血后 48h 内发生高胆红素血症,提示可能是由于红细胞血型不配合引起溶血性输血反应,但也可能是大量输血后肝功能损害的表现。任何一袋采集的血液都含有一定的衰老的红细胞,且随着储存时间的延长而增多。这些衰老的红细胞在体内迅速破坏产生胆红素,患者血浆胆红素的水平取决于所输血液的量、储存期以及受血者肝脏对胆红素的结合能力。如果肝功能损害是由于疾病或严重低血容量性休克引起,则可能发生高胆红素血症和黄疸,特别是输注大量接近有效期末的血

后。只要患者输血后发生不良反应,就应当进行调查,这些不良的症状和体征都应该看作是输血不良反应,直至被明确否定。

(二) 输血不良反应的分类

输血一般不良反应按反应出现时间的早晚分为即发反应(acute transfusion reaction)和迟发反应(delayed transfusion reaction),即发反应指输血当时和输血后 24h 内发生的反应,迟发反应可在输血后几天、十几天甚至几十天后发生;按发病机制可分为免疫性反应(immune transfusion reaction)和非免疫反应(non-immune transfusion reaction),最为常见的输血不良反应是免疫性反应。人类血型众多复杂,包括红细胞、白细胞(HLA)、血小板、血浆蛋白型等,至 2005 年共发现 29 个红细胞血型系统,经国际输血协会确认的红细胞血型抗原共 256 个,另有血型集合、低频率抗原、高频率抗原等,HLA 等位基因 2337 个,粒细胞及血小板特异性抗原系统和血浆蛋白抗原系统等,估计血型抗原高达 107 个以上,可见预防输血免疫反应任重而道远。

现将输血引起的一般不良反应及其常见原因大体归纳于表 9-2 中。

表 9-2 输血不良反应分类

		反 应 种 类	常 见 原 因
即 发 反 应	免疫性	溶血反应(症状明显) 发热性非溶血性反应 过敏性休克反应 荨麻疹 非心源性肺水肿 输血相关性急性肺损伤	红细胞血型不匹配(主要为 ABO 血型) 抗体对白细胞抗原的反应 IgA 抗体—抗原反应 抗体对异基因血浆蛋白的反应 抗白细胞抗体或补体反应激活 白细胞抗体或血小板抗体激活
	非免疫性	高热(可发生休克) 充血性心力衰竭 明显的溶血反应 空气栓塞 枸橼酸钠中毒 (高钾、血液酸化、高血氨)	细菌污染 血容量超负荷 物理因素(如血液过冷或过热);非等渗溶液与红细胞混合 输血时混入空气 输入大量 ADA 保存血
迟 发 反 应	免疫性	溶血 移植物抗宿主病(GVHD) 输血后紫癜 产生同种异基因抗体	对红细胞抗原产生回忆性抗体(第一次输血致敏,再次输血出现免疫抗体与红细胞的反应) 异体淋巴细胞在受体内定居、繁殖,破坏宿主细胞 受者产生抗血小板抗体 对同种异体血型抗原的识别并应答,发生抗原—抗体免疫反应
	非免疫性	含铁血黄素沉着症 AIDS、乙型肝炎、丙型肝炎、疟疾、CMV 感染等传染性疾病	多次输血 相应的微生物传播

(三) 输血不良反应发生率

有关输血不良反应发生率很难找到确切的资料,因为医务人员对受血者发生的轻度输血反应通常不大重视,很少报告、记录和统计,也很少进行一系列检验、查清原因以及作出确切诊断,以至各家报道输血反应相差甚远,目前报道的发生率均偏低。

美国血库协会(AABB)对输血反应进行广泛调查分析,并公布了常见输血反应的发生率(表 9-3)。

表 9-3 输血不良反应发生率(美国)

输血不良反应种类	发 生 率
急性免疫反应	1 : 3300~1 : 1200
溶血性反应	1 : 200~1 : 100(0.5%~1%)
非溶血性反应	1 : 100~1 : 33(1%~3%)
变态反应	1 : 170000~1 : 18000
过敏反应	
急性非免疫反应	1 : 10000~1 : 100
循环超负荷	不确定
溶血反应	不确定
空气栓塞	
迟发性免疫反应	1 : 100(1%)
同种免疫抑制	1 : 10(10%)
HLA	1 : 1100~1 : 5000
溶血反应	很少
输血后移植物抗宿主病	很少
输血后血小板紫癜	
迟发性非免疫反应	不确定
含铁血黄素沉着症	

* 摘自 Virgina VT , ed . Technical Manual . 13th Edition . Bethesda : AABB , 1999 : 578 - 581 .

二、输血一般不良反应

(一) 发热反应

在输血期间或输血后 1~2h 内,体温升高 1℃以上,并以发热、寒战为主要临床表现的一类输血反应为发热反应,根据国内外报道,其反应率为 4%~37%。

1. 原因

(1) 致热原:一般指引起发热反应的各种微量物质,包括细菌性热原、药物中的杂质、非蛋白质的有机或无机杂质、采血或输血器上的残留变性蛋白质等。其中最重要的是细菌性热原(内毒素、外毒素),内毒素的致热作用较外毒素强。革兰阴性菌产生的内毒素热原是磷脂多糖与蛋白质的复合物。随着输血事业的发展,输血器具的不断更新、灭菌条件的改善、制药技术的改进,致热原引起的输血反应在逐渐减少。

(2) 免疫反应:输血后发热反应常与多次输入 HLA 不匹配的白细胞、血小板有关。有研究发现 54% 发热反应患者的微量淋巴细胞毒反应呈阳性,输血次数与阳性反应发生率呈平行关系。由于多次接受输血或妊娠,受血者血中产生白细胞、血小板凝集素及淋巴细胞毒抗体,当再次接受输血,发生抗原抗体反应,激活补体,进一步引起白细胞、血小板溶解而释放热原,引起发热反应。另外,由于血浆中的免疫球蛋白和结合珠蛋白等,部分患者输注后产生同种抗体,引起发热反应。

(3) 其他反应的早期症状:溶血性输血反应和细菌污染性输血反应等早期或轻症也可表现为发热,要特别加以鉴别。

2. 症状与体征 通常表现为突然发热、畏寒、寒战、出汗、体温可达 38~41℃。反应的时间不尽相同,一般常发生在输血开始后 15min 至 2h,某些患者可伴有恶心、呕吐、皮肤潮红、心悸和头痛。血压多无变化,罕见低血压、胸痛、呕吐、气促,甚至有报道指出在胸部 X 摄片上可以看到淋巴结的形成、肺低垂部位水肿浸润影等,30min 至 2h 后症状渐缓解,7~8h 体温恢复正常。在全麻状态下,发热反应很少出现。一般发热的高低和维持时间与输入白细胞量及细菌性热原量成正比。

3. 诊断

(1) 输血中或输血后 2h 内体温升高 1°C 以上,并伴有发热症状。

(2) 受血者有多次输血或多次妊娠史,既往有输血发热反应病史,或受血者或献血者血清中有 HLA、粒细胞和血小板抗体。

(3) 输采血器具、血液采集过程中有热原污染环节者。

(4) 注意与轻症溶血性输血反应和细菌污染反应相鉴别,直接的抗球蛋白试验有利于两者的鉴别。

4. 处理

(1) 对于出现发热反应时是否需要终止输血,目前仍有争议。反应较重者,应立即停止输血,但保持静脉输液通畅,所剩血液不可再用,将余血送输血科(血库)或检验科进行检验。

(2) 注意保暖、解热、镇静。一般口服阿司匹林或地塞米松等。伴有紧张或烦躁者可口服地西泮、苯巴比妥等。

(3) 医护人员应密切观察病情变化,每 15~30min 测体温、血压 1 次。

(4) 高热严重者给予物理降温。

5. 预防

(1) 当患者已有白细胞抗体,最好采用白细胞交叉配合试验选择相容的献血者,以防止输血不良反应。粒细胞免疫荧光结合试验是检测粒细胞特异性抗体较敏感的技术,而淋巴细胞毒试验是检测 HLA 抗体的最好方法。

(2) 为了预防白细胞凝集素和抗体引起的输血发热反应,宜提供去除白细胞 70% 或以上的少白细胞红细胞(LPRBC)。另外,引起发热反应的白细胞不仅可以是粒细胞,也可以是单核细胞,因此最好应用第三代滤器滤过产生的 LPRBC,去除白细胞达 99.99% 以上。

(3) 患者在输血前或反应开始时使用抑制输血发热反应的药物,常用的有阿司匹林,初剂量为 1g(成人),以后每 2h 1 次,共 3 次。抗组胺药物如苯海拉明或马来酸氯苯那敏(扑尔敏),不能预防输血发热反应,其他抗组胺药如曲吡那敏,也同样无效。注意:切忌把任何药物直接加入血液内一同注射。

(4) 当发生输血发热反应时,应立刻停止输血,所剩血液不可再用。此外,必须给患者保暖。在非急症情况下输血速度不可过快,可以 1h 输血 400ml。

(二) 过敏反应

过敏反应轻者只出现单纯性荨麻疹,中型为过敏反应,重者可发生过敏性休克甚至死亡,该反应属于血浆蛋白免疫反应,即抗原抗体反应。这也是常见的输血反应之一,其发生率约 3%,占输血总反应率的约 42.6%。

1. 原因

(1) IgA 抗体:由于多次输血可使缺乏 IgA 患者产生类特异性抗-IgA(抗- α),当再次输血时可引起严重的过敏休克。多次输血也可使受血者产生亚特异性抗-IgA₁或 IgA₂(抗- α_1 或抗- α_2)及同种异型抗体(抗- A_2m),同样可引起严重的过敏反应。这类免疫性抗体多属 IgG,它与抗原 IgA 结合后,可吸附并激活补体,产生血管活性物质,引起过敏反应。

(2) 过敏体质:有过敏体质的患者,平时对某些物质(如花粉、尘埃、牛奶、鸡蛋等)过敏,输血浆时,特别是含有变性蛋白血浆,会引起过敏反应。另外,若受血者对某些药物(青霉素等)过敏,接受用过青霉素等药物的献血者血液,也可能引起严重的过敏反应。

(3) 被动获得性抗体:献血者体内已产生对某些物质的抗体,可通过输血转移给受血者,当受血者接触到相应抗原时,即可发生过敏反应。

(4) IgG 同种异型抗体:由于不同个体间 IgG 重链(γ -链)抗原性的差异,经输血或多次妊娠产生同种异型抗体(抗-Gm),当再次输入血浆或免疫球蛋白,会引起过敏性反应。

(5) 免疫球蛋白多聚体：静脉注射的免疫球蛋白制剂中，多聚体不得超过 5%，如果多聚体含量增多，可激活补体，产生血管活性物质，引起过敏反应。

(6) 其他：低丙种球蛋白血症的患者在注射免疫球蛋白时易发生过敏反应，由于静脉注射的免疫球蛋白制剂中还可能含有炎性介质，释放纤维蛋白溶酶、血管舒缓素、激肽释放酶原激活物等，会激活补体，引起过敏反应。

2. 症状和体征 过敏性输血反应一般发生在输血数分钟后，也会在输血中或输血后立即发生。

(1) 轻度：全身皮肤瘙痒、皮肤红斑、荨麻疹、血管神经性水肿（多见于面部）和关节痛。

(2) 重度过敏反应：支气管痉挛、喉头黏膜水肿、呼吸困难、哮喘、发绀，肺部有喘鸣，脉率快，血压低，甚至出现过敏性休克。部分患者可伴发热、寒战、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等。

3. 处理

(1) 表现为荨麻疹者应给予抗组胺药，如苯海拉明 25mg 静脉注射等。

(2) 表现为支气管痉挛者可皮下注射 1:1000 肾上腺素 0.3~0.5ml，严重或持续者可静滴氢化可的松 100mg 或氟美松 5mg。

(3) 过敏性休克者，应先皮下注射 1:1000 肾上腺素 0.5ml，肌肉注射阿拉明 10mg，静脉输入氢化可的松，并按休克处理。

(4) 血管神经性水肿，仅表现在面颈部者处理同荨麻疹，若表现为会厌水肿，应立即注射肾上腺素（剂量同上），并作气管插管或气管切开，氧气吸入，同时静脉滴入氢化可的松或静注琥珀氢化可的松。

4. 预防

(1) 有过敏史者输血前 1h 可口服组胺药或类固醇药。

(2) 储备一定数量的 IgA 阴性献血者血液，专供 IgA 阴性患者输血用。

(3) 使用洗涤红细胞或冰冻红细胞或洗涤浓缩血小板，禁用血浆或含血浆的血液制品。

(4) 选择无过敏反应史、未服用或注射任何药物的献血者的血液。

(5) 对经产妇或有输血、输血液成分史的献血者，应检查血浆内有关抗体，凡抗 IgA 或 HLA 抗体阳性者应除名。

(三) 急性溶血性输血反应

溶血性输血反应是输血后因红细胞受到破坏而引起的一系列反应，可以分为急性溶血性输血反应和迟发性溶血性输血反应两类。

急性溶血性输血反应 (acute hemolytic transfusion reactions, AHTR) 是指输血开始后数分钟至数小时内发生的溶血反应，由于受者血浆中存在同种抗体使不相容供者红细胞迅速破坏，或者输入的血浆中存在不相容同种抗体使受者红细胞迅速破坏，其中由供体血浆引起者较为少见。AHTR 绝大多数是免疫性的，即 ABO 不相容输血引起（抗-A、抗-B、抗-A、B 导致血管内溶血），人为差错是造成不相容输血的主要原因，少数是非免疫性的，如输入低渗液体、冰冻或过热破坏红细胞等。这样的反应在输血 10ml 时即会发生，供体的 RBCs 与宿主血液中的抗体发生反应导致溶血，出现溶血反应严重征候群的病人死亡率高达 20%~60%，因此应引起足够的重视。

1. 症状和体征 早期最常见的症状是发热，多数伴寒战；其他症状包括烦躁、颜面或全身潮红、胸痛、腰背痛、恶心等（表 9-4）。尿液呈浓茶色或酱油样色，是最早出现的溶血症状（血红蛋白尿）。严重者将出现呼吸困难、低血压、休克、少尿、无尿及 DIC 所致的渗血或自发性出血，而全身麻醉病人最早出现的症状可能是难以解释的手术区严重渗血及低血压，继后出现血红蛋白尿或无尿。一般来说，每 100ml 血浆中的结合珠蛋白可以结合约 100mg 血红蛋白，只需要输入 50ml 血型不匹配的血液，其游离血红蛋白含量即可超过血浆与珠蛋白的结合能力。当游离血红蛋白仍在结合珠蛋白结合能力之内，两者形成复合体可被网状内皮系统清除。当血浆中含游离血红蛋白 2mg/dl 时，血浆外观为粉红色或浅棕色；当血浆中含游离血红蛋白达 100mg/dl 时，血浆为红色；当血浆中含游离血红蛋