

临床医师高级研修丛书

血浆和血浆蛋白制品的临床应用

Clinical Use of Plasma and Plasma Derivatives

主 编 王鸿利
副主编 高 峰



上海科学技术文献出版社

SHANGHAI SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL LITERATURE PUBLISHING HOUSE

临床医师高级研修丛书

血浆和血浆蛋白制品的临床应用

Clinical Use of Plasma and Plasma Derivatives

主 编 王鸿利

副主编 高 峰

审 阅 向建之

上海科学技术文献出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

血浆和血浆蛋白制品的临床应用/王鸿利, 高峰编著.
上海: 上海科学技术文献出版社, 2002.9
ISBN 7-5439-1824-2

I. 血… II. ①王… ②高… III. 血浆—临床应用
IV. R 457.1

中国版本图书馆CIP数据核字 (2002) 第041079号

责任编辑: 张科意

封面设计: 石亦义

临床医师高级研修丛书

血浆和血浆蛋白制品的临床应用

主编 王鸿利 副主编 高峰 审阅 向建之

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

常熟人民印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/16 印张 15 字数 262 000

2002 年9 月第1 版 2002 年9 月第1 次印刷

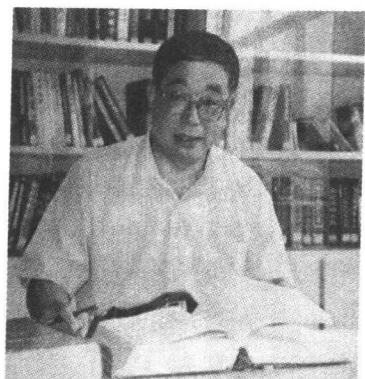
印数: 1-3 500

ISBN 7-5439-1824-2/R • 524

定价: 42.00 元

内 容 简 介

本书较为全面、系统地叙述了目前临床上常用的血浆和血浆蛋白制品,及其临床应用。特别是它们在危重疾病中的应用、不良反应,以及血浆、血浆蛋白制品的安全性、病毒灭活、今后展望等内容。输血学是由多学科发展起来的新兴学科,血浆和血浆蛋白制品是输血学中的一个重要组成部分。本书适用于临床各科医师、护士,输血工作者,被输血的病员等人群。



王鸿利 1937年生,教授、主任医师、博士生导师。曾任上海第二医科大学瑞金临床医学院副院长、检验系主任、诊断学教研室主任;瑞金医院检验科主任、副院长;上海血液学研究所副所长、血栓与止血研究室主任。中华医学教育学会医学检验教育分会主任委员、全国高等医学教育学会医学检验分会主任委员和全国高等医学院校医学检验教育校际协作理事会理事长;中华医学会检验分会常委,上海市检验学会副主任委员;中华血液学会血栓与止血学组副组长,上海市血液学会副主任委员;卫生部全国高等医学院校医学检验教材编审委员会主任委员,诊断学教学咨询委员会委员、实验诊断学学组组长等职。

王鸿利教授从事血液学检验和研究工作,特别是对血栓与止血基础研究及临床诊治有很深的造诣。多年来,王鸿利教授作为主编、副主编,出版专著、教材 50 余部;作为编委、参编,出版专著、教材 60 余本。在国内外学术刊物上发表论文 500 余篇。先后获得国家级、教育部、卫生部 and 上海市科委科技进步奖 16 项;获得国家 and 上海市教委教学成果奖 8 项;优秀著作和教材奖 10 项。享受国务院特殊津贴,获全国优秀教师 and 上海市育才奖称号。



高峰 研究员。1966年毕业于第四军医大学(六年制)。现任上海市血液中心副主任,兼上海输血研究所所长,上海第二医科大学兼职教授。为中国输血协会理事,上海性病艾滋病防治协会常务理事,国家新药审评委员会委员,国家生物制品标准委员会委员,国家医师资格考试命审题委员,并被世界卫生组织总干事聘为世界卫生组织(WHO)输血专家委员会委员。

先后从事血液保存,血液成分疗法,输血安全,血浆蛋白制品研制,血液制品的病毒灭活等方面的研究和输血管理。在国内外杂志和会议发表论文30多篇,参与撰写“基础输血学”等专著和教材5本,主持翻译世界卫生组织教材《Safe Blood and Blood Products》和《Clinical Use of Blood》等。

编写者

(以姓氏笔画为序)

- 王学锋 上海第二医科大学附属瑞金医院上海血液学研究所
王鸿利 上海第二医科大学附属瑞金医院上海血液学研究所
王耀平 上海第二医科大学附属中美儿童医学中心
付启华 浙江省血液中心
朱永明 上海市血液中心
吴 方 上海第二医科大学附属瑞金医院
邹丽芳 上海第二医科大学附属第九人民医院
沈积慧 中外合资上海莱士血制品公司
陈 盈 中外合资上海莱士血制品公司
周光文 上海第二医科大学附属瑞金医院
赵维莅 上海第二医科大学附属瑞金医院
胡 炯 上海第二医科大学附属瑞金医院
胡钧培 上海第二医科大学附属第九人民医院
姚一芸 上海第二医科大学附属第九人民医院
袁克俭 上海第二医科大学
顾琴龙 上海第二医科大学
徐 俊 中外合资上海莱士血制品公司
高 峰 上海市血液中心
郭万华 中外合资上海莱士血制品公司
郭为民 上海血液学研究所
谈嘉昌 中外合资上海莱士血制品公司

前言

输血学是由多种学科交叉发展起来的一门新兴学科,血浆和血浆蛋白制品是输血学中的一个重要组成部分。近年来,随着临床医学、生物化学、免疫学、遗传学、病毒学、低温生物学、医用高分子学、细胞生物学和分子生物学等学科的深入发展,使输血学以及血浆和血浆蛋白制品也有了突飞猛进的发展和重大突破。

血浆和血浆蛋白制品作为一种特殊的治疗产品,特别是血浆蛋白制品更具特异性和针对性,对提高临床疗效、减轻患者痛苦和挽救患者生命,都有着显著功效和重大意义。但是,若应用不当,不仅会造成浪费,而且会产生不良反应,因此,血浆不是“仙丹”或“补品”,对此,临床医师、患者及其家属等有关人员必须要有充分的认识。

鉴于国内缺乏一本阐述血浆和血浆蛋白制品临床应用的专著,特编写本书,以适合输血学的发展,将该学科的信息传播给广大读者。本书较为全面和系统地叙述了目前临床上常用的血浆和血浆蛋白制品,尤其是它们在危重疾病中的应用;同时,也叙述了血浆和血浆蛋白制品的安全性、病毒灭活和今后的展望。因此,本书适用于临床各科医师、护士、输血工作者、药剂工作者,以及高等医药院校的师生、研究生参考应用。

本书在编写过程中,承蒙拜耳(Bayer)医药保健有限公司的鼎力资助,并请卫生部上海生物制品研究所著名的向建之研究员进行了审阅,郭为民博士对书稿进行了整理,在此特作鸣谢。限于时间仓促、任务紧迫、学科发展快速等因素,因此,难免存在缺点和错误,诚恳希望专家、读者批评、指正。

编 者

2002 年于上海

目 录

第一章 血浆成分概述	(1)
第一节 血浆和血浆制品	(1)
第二节 血浆成分的种类和特性	(2)
第三节 血浆成分的安全性	(5)
第二章 血浆蛋白制品概述	(9)
第一节 血浆蛋白制品的生产	(9)
第二节 血浆蛋白制品的种类	(13)
第三节 血浆蛋白制品的安全性	(16)
第三章 血浆和血浆蛋白制品的病毒灭活	(18)
第一节 血浆和血浆蛋白制品病毒灭活的必要性	(18)
第二节 血浆和血浆蛋白制品病毒灭活的基本要求	(22)
第三节 血浆和血浆蛋白制品病毒灭活的验证	(24)
第四节 血液制品病毒灭活/去除方法的种类	(29)
第五节 用于血浆蛋白制品的病毒灭活/去除方法	(29)
第六节 血浆的病毒灭活方法	(38)
第七节 病毒灭活效力的综合评估	(41)
第四章 血浆和血浆蛋白制品的临床应用	(44)
第一节 血浆的临床应用	(44)
第二节 清(白)蛋白的临床应用	(50)
第三节 免疫球蛋白的临床应用	(55)
第四节 特异性免疫球蛋白的临床应用	(62)
第五节 凝血因子Ⅷ浓缩剂的临床应用	(66)
第六节 凝血因子Ⅸ浓缩剂的临床应用	(73)
第七节 凝血酶原复合物制品的临床应用	(80)
第八节 冷沉淀的临床应用	(89)
第九节 纤维蛋白原制品的临床应用	(92)
第十节 抗凝血酶制品的临床应用	(98)
第十一节 凝血酶制品的临床应用	(105)

第十二节	止血凝胶-纤维蛋白胶的临床应用	(113)
第十三节	其他血浆制品的临床应用	(118)
第五章	危重病症中血浆制品的临床应用	(127)
第一节	休克和多脏器功能衰竭中血浆制品的临床应用 ...	(127)
第二节	烧伤中血浆制品的临床应用	(138)
第三节	器官移植中血浆制品的临床应用	(152)
第四节	血浆置换术中血浆制品的临床应用	(159)
第五节	重症感染中血浆制品的临床应用	(164)
第六节	恶性肿瘤中血浆制品的临床应用	(171)
第七节	弥散性血管内凝血中血浆制品的临床应用	(179)
第八节	外科手术中血浆制品的临床应用	(190)
第九节	儿科疾病中血浆制品的临床应用	(196)
第十节	凝血因子Ⅷ抑制物中血浆制品的临床应用	(203)
第六章	细胞因子的临床应用	(210)
第一节	干扰素的临床应用	(210)
第二节	白细胞介素的临床应用	(213)
第三节	集落刺激因子的临床应用	(219)
第四节	肿瘤坏死因子的临床应用	(221)
第七章	血浆制品的进展	(224)

第一章 血浆成分概述

第一节 血浆和血浆制品

(一) 血浆的组成和功能

血液由血细胞(即红细胞、白细胞)、血小板和血浆组成。血细胞又称“血液的有形成分”;血浆又称“血液的无形成分”。血浆的主要成分是水(91%)和蛋白质(7%),其余为无机盐、非蛋白有机物、维生素、激素、脂类等。血浆蛋白质主要有三种,即清(白)蛋白、球蛋白和凝血蛋白(因子),分别约占血浆蛋白总量的 58%、37% 和 5%。

血浆中的水分是血液循环的介质,蛋白质和其他成分使血浆具有免疫、凝血和抗凝血功能,以及传递激素、药物、营养物质等功能。

血浆中含量最多的蛋白质是白蛋白,白蛋白为一单链蛋白质,相对分子质量(分子量)约 7 万,可溶于水,受热凝固。白蛋白最主要的作用是通过调节血浆的胶体渗透压来调节血液循环容量。正常情况下血浆的渗透压约为 760 kPa,血浆渗透压与血细胞形态的完整性密切相关,渗透压过高可使血细胞脱水或收缩,过低则会导致血细胞肿胀甚至溶血。血浆渗透压由晶体渗透压和胶体渗透压两部分组成,其中绝大部分为晶体渗透压,约占 99.5%,胶体渗透压只占 0.5%。晶体渗透压虽大,但由于其在血管内外分布相同,故其对水平衡的调节作用有限。胶体渗透压由蛋白质分子产生,由于蛋白质分子不能自由穿透血管壁,血浆中蛋白质含量的变化会改变血管内外胶体渗透压的分布,故胶体渗透压虽然小,但对保持血容量和机体水平衡极为重要。血浆胶体渗透压的 70% 以上是由白蛋白维持的,因此,血浆中白蛋白水平是影响血容量最重要的因素。

球蛋白为一系列相对分子质量(分子量)相近的水不溶性蛋白质,但可溶于盐水,受热凝固。根据电泳迁移率可将球蛋白分为甲、乙、丙三种,其中丙种球蛋白又称“免疫球蛋白”或称“抗体”。免疫球蛋白通过特异性或非特异性免疫作用给机体以抵抗疾病或异源物质的免疫力。

凝血因子是一系列具有酶活性和凝血功能的糖或脂蛋白(钙离子例外),凝血因子的命名是按照其被发现的顺序用罗马数字编号,分别称为因子I~Ⅻ,其中因子I~Ⅳ习惯上沿用原有名称分别称为“纤维蛋白原”、“凝血酶原”、“组织因子”和“钙离子”。另有一些蛋白质与抗凝血有关,如抗凝血酶(AT)、纤维粘连蛋白(Fn)、蛋白C(PC)、蛋白S(PS)等。血浆中缺乏上述成分或上述成分功能异常则可导致凝血障碍,或血栓形成。

(二) 血浆制品的种类

血浆制品按使用方法可以分为两种:一是血浆成分(plasma components),即将血浆直接(或经简单物理处理后)用于临床输注,这与红细胞或血小板输注一样属于成分输血范畴;二是血浆蛋白制品(plasma derivatives, plasma products),即将许多份血浆混合后,用复杂的物理和化学方法将所需要的蛋白质分离出来,制成高浓度、高纯度的蛋白制品,如白蛋白、免疫球蛋白和凝血因子制品等。

血浆的来源有两种,一是从献血者身上采集抗凝全血,再分离成血细胞和血浆;二是血浆单采,即用单采术从供浆者身上采集血浆,而血细胞仍然回输给供浆者。中国目前将两者严格区分,全血采集只能由血液中心(血站)进行,全血分离出的血浆只能用于临床输注;血浆单采只能由采浆单位进行,单采的血浆只能作为原料血浆用于蛋白制品的分离和生产。

目前国内血浆成分输注普遍过多,临床上需要输注血浆的情况实际并不多见。发达国家全血分离的血浆直接用于临床输注的很少,大约只占血浆总量的10%,其余90%的血浆均用作生产蛋白制品的原料血浆,而血浆蛋白制品的使用则非常普遍,以白蛋白制品为例,发达国家每年用量百万人口为200~400千克(kg),是中国输注血浆成分和白蛋白制品合计数的10倍以上。

第二节 血浆成分的种类和特性

血浆成分的分类方法和名称较多,中国卫生部2000年颁布的《临床输血规范》中列有4种血浆成分,即新鲜冷冻血浆、普通冷冻血浆、新鲜液体血浆和冷沉淀,分述如下。

(一) 新鲜冷冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)

1. 来源

新鲜采集的抗凝全血。

2. 制备

将全血在 4℃ 条件下离心后分出的血浆,迅速用 -30℃ 冰箱或速冻冰箱将血浆速冻成块,并冻存在 -20℃ 以下,从全血采集后到血浆速冻结束不超过 6 小时(全血保养液为 ACD 时)或 8 小时(全血保养液为 CPD、CP2D 或 CPDA-1 时)。分离应在密闭的多联采血袋中进行,没有多联袋时应使用无菌导管连接器。

3. 保存条件和保存期

-20℃ 以下冻存,冷冻状态一直持续到使用之前,有效期自采血日起 1 年。超过 1 年的改为普通冷冻血浆(美国 FDA 规定在 -65℃ 以下保存的新鲜冷冻血浆的有效期为 7 年)。

4. 规格(每袋)

200 ml 全血制备的新鲜冷冻血浆为 (100 ± 10) ml。标准规格有 200 ml(从同一献血者的 400 ml 全血制得)、100 ml、50 ml、25 ml。

5. 有效成分

蛋白浓度应不小于 5%,一般为 6%~8%,含有血浆中全部凝血因子,主要指标如因子Ⅷ不大于 0.7 U/ml,纤维蛋白原为 0.2%~0.4%。

6. 作用

扩充血容量,补充各种凝血因子。

(二) 普通冷冻血浆,又称“冷冻血浆”(frozen plasma, FP)

1. 来源

① 保存期内或过期不满 5 天的抗凝全血;② 保存期满 1 年的新鲜冷冻血浆。

2. 制备

将全血在 4℃ 条件下离心后分出的血浆,立即放入 -30℃ 冰箱或用速冻冰箱冷冻成块。

3. 保存条件和保存期

-20℃ 以下冻存,冷冻状态一直持续到使用之前,有效期自采血日起为 5 年。

4. 规格(每袋)

同新鲜冷冻血浆。

5. 有效成分

该制品内含有全部稳定的凝血因子,但缺乏不稳定的凝血因子 V 和

凝血因子Ⅷ。

6. 作用

扩充血容量,补充各种稳定的凝血因子。

(三) 新鲜液体血浆(fresh liquid plasma, FLP)

1. 来源

保存期内的抗凝全血。

2. 制备

将全血在 $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$ 条件下经离心后分出血浆。

3. 保存条件和保存期

保存温度 $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$,24 小时内输注。

4. 规格

同新鲜冷冻血浆,或根据医院需要而定。

5. 有效成分

含有新鲜血液中全部凝血因子,血浆蛋白为 6% ~ 8%;纤维蛋白原为 0.2% ~ 0.4%;其他凝血因子为 0.7 ~ 1 U/ml。

6. 作用

扩充血容量,补充凝血因子。

(四) 冷沉淀(cryoprecipitate)

又称“冷沉淀抗血友病因子”(cryoprecipitated antihemophilic factor)。

1. 来源

新鲜冷冻血浆。

2. 制备

将约 200 ml 新鲜冷冻血浆在 $1 \sim 6^\circ\text{C}$ 复融后留下冰渣状不溶性成分,迅速高速离心,移除上层血浆,剩下的白色沉淀物即为“冷沉淀”,连同剩下的少量血浆即刻置 -30°C 冷冻。从新鲜冷冻血浆完全融化到分离结束不应超过 1 小时,分离应在密闭的多联采血袋中进行,或使用无菌导管连接器。

分离出冷沉淀后的血浆称“去冷沉淀(cryo-poor)新鲜冷冻血浆”,这种血浆中因子Ⅷ和纤维蛋白原含量较低,可作为普通冷冻血浆使用。

如果全血采集量为 400 ml,则可分离约 200 ml 新鲜冷冻血浆,从中可制成一袋单一来源的冷沉淀;如果全血采集量为 200 ml,只能分离约 100 ml 新鲜冷冻血浆,则需将分别从两份 ABO 血型相同的新鲜冷冻血浆制得的冷沉淀合并成一袋。

3. 保存条件和保存期

-20℃以下冻存,冷冻状态一直持续到使用之前,有效期自采血日起为1年。

4. 规格

每袋冷沉淀由200 ml新鲜冷冻血浆制成,体积 (25 ± 5) ml。

5. 有效成分

最主要的成分是因子Ⅷ(包括促凝活性部分(Ⅷ:C)和血管性血友病因子(vWF))和纤维蛋白原,每袋冷沉淀至少含因子Ⅷ:C 80 IU(国际单位)和纤维蛋白原150 mg,其他主要成分还有纤维粘连蛋白(fibronectin)和因子Ⅹ等。由于每袋冷沉淀的体积约为新鲜冷冻血浆的1/10,所以其所含有的凝血因子的浓度大约是原来新鲜冷冻血浆的10倍。

6. 作用

补充凝血因子Ⅷ、vWF、纤维蛋白原、因子Ⅹ等。

(五) 其他血浆

还有一些血浆成分虽未列入上述《临床输血规范》,但被列入其他类似的标准中,如:

1. 融化血浆(thawed plasma)

指在30~37℃中融化后的新鲜冷冻血浆,因故未输注而在1~6℃保存,且保存期在5天以内时。融化血浆保留了新鲜冷冻血浆中全部稳定的蛋白质,但不稳定成分,如凝血因子V和因子Ⅷ等含量较少,其作用同普通冷冻血浆。

2. 24小时内冷冻血浆(plasma frozen within 24 hours of collection)

指全血采集后24小时内分离血浆,并用-30℃冰箱或速冻冰箱冷冻成块。这种保留了新鲜冷冻血浆中全部稳定的蛋白质,其作用也同普通冷冻血浆。

各血液中心(血站)血浆成分的制备方法、规格、保存条件等不尽相同,临床输注血浆成分应根据有关提供单位的注意事项等严格执行。

第三节 血浆成分的安全性

(一) 输血传播性疾病

已知有四种主要的致病原可致人以患病,即病毒、细菌、原生生物和

真菌,此外,近年来还证实有一种仅由蛋白质组成的朊病毒存在。如果一种疾病符合下列三个基本条件,则能通过输血传播,从而对受血者的健康构成威胁:①病原体能随血流进入宿主或患者体内;②病原体必须能在被感染者的血液、血浆或血细胞中自然存活一段时间;③被感染者在一段时间内没有任何相应疾病的迹象和症状。目前经输血传播的疾病主要有获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)、乙型肝炎、丙型肝炎、庚型肝炎和TTV等病毒所致肝炎;此外,尚有巨细胞病毒症、成人T淋巴细胞白血病、梅毒和疟疾等。这些疾病大多可通过输注血浆成分传播,此外,如巨细胞病毒只能经血细胞传播,梅毒螺旋体在4℃下存活不超过48小时,因此这些致病原均不会通过输注血浆成分传播。受血者经输血后是否会发生输血相关的传染病,除与病原体的输入数量有关外,还与受血者的免疫状况有关。

防止输血传播性疾病的基本手段是,对献血者作献血适应性检查,包括身份鉴别、健康咨询、体格检查、血液检验、献血者自我排除等步骤。对献血者作血液检验,中国现在规定的传染病检查项目包括ALT、HBsAg、HCV抗体、HIV-1/2抗体和梅毒等检查。

血液检验对安全输血是必不可少的,但是指望通过检验来杜绝输血传播性疾病的发生是不可能的,因为人们对疾病的认识是不断发展的,检验项目总是有限的,检验方法的灵敏度是有局限的。防止输血传播性疾病最重要的途径是实行真正的无偿献血。根据国际红十字会的定义,志愿无偿献血,即“个人自愿捐出其血液、血浆或其他血液成分而不接受任何报酬,不论是现金还是可以折算成现金的其他形式的报酬,如休假(用于献血和来往交通的时间除外),可以给予小纪念品、点心和直接交通费用的补偿”。世界各国的经验证明,最安全的献血者是重复(又称“定期”)志愿无偿献血者(repeated voluntary non-remunerated blood donors),因为无偿献血纯粹是为挽救他人生命而非获得任何个人利益,因而能接受安全输血的教育,并提供有关本人健康状况或生活习惯的真实情况,同时无偿献血者一般都具有良好的健康条件、生活习惯和生活水平,他们中各类可经输血传播性疾病的发病率低于普通人群(或偶尔献血者),更远远低于卖血者。因此,受血者使用无偿献血者的血液,发生输血传播性疾病的潜在危险性也最低。

其他减少经输血传播疾病危险的方法还有:合理输血、成分输血、系统地输血的有效性和安全性进行观测等。对血液成分进行病毒灭活

是近年来发展起来的又一行之有效的办法(见第三章),1998年5月美国FDA批准,经SD法病毒灭活的血浆供应临床。

(二) 输注不良反应

常见的输注血液成分的不良反应(输血反应)有:免疫性溶血反应、非免疫性溶血反应、非溶血性发热反应、过敏反应等。输注血浆成分发生反应的程度一般没有输注全血或细胞成分的反应严重。血浆中的红细胞抗体可以致敏受血者红细胞,但通常不会发生免疫性溶血反应;输注血浆也较少发生细菌性非免疫性溶血反应。

输注血浆成分与输注其他血液成分一样,应以必要性和合理性为原则,输注前应首先考虑是否可以采取其他安全有效的替代方法,如可输注晶体液(生理盐水注射液等)、胶体液[清(白)蛋白制品]、凝血因子制品等,除非必要,不应当输注血浆成分,更不能将输注血浆成分当作补充营养的手段,或将血浆与红细胞混合来代替全血输注。合理的输注不仅可以节约宝贵的血源,还能有效地避免输血反应。

输注血浆成分可能发生的不良反应有:

1. 非免疫性溶血反应

冷冻的血浆成分在输注前需在30~37℃下融化,如果融化后的血浆成分温度过低,输注时可能使受血者体内红细胞破裂;血浆输注时加入某些药物、高渗或低渗溶液也可能导致受血者出现溶血反应。

2. 免疫性发热反应

血浆中白细胞或血小板抗体均可使受血者发生免疫性发热反应,以白细胞抗体引起为多,严重时可阻塞肺毛细血管床,发生输血后肺损伤(TRALI)。

3. 非免疫性发热反应

由血浆或输血器材中混入的致热源(可引起发热反应的各种微量物质)引起。

4. 过敏反应

血浆蛋白、血浆中IgA抗体和其他过敏原可使过敏体质的受血者发生过敏反应。

5. 柠檬酸中毒

由于各种全血保养液均含有柠檬酸盐,而全血分离后保养液大部分进入血浆,柠檬酸盐随血浆输入人体后能结合钙离子而使血钙水平下降,从而影响心肌而导致心脏收缩异常或紊乱,形成所谓柠檬酸中毒。