

全国高等医学院校协编教材

血液制品学

王憬惺 主编

人民卫生出版社

57.1

全国高等医学院校协编教材

血液制品学

王 憬 惺 主编

编者 (按姓氏笔画为序)

王憬惺 (中国医学科学院、中国协和医科大学输血研究所)

刘文方 (中国医学科学院、中国协和医科大学输血研究所)

袁庆辉 (济南军区血液制品研究所)

倪道明 (卫生部北京生物制品研究所)

程雅琴 (中国药品生物制品检定所)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

血液制品学/王憬惺主编. —北京: 人民卫生出版社,
1998

ISBN 7-117-02946-3

I. 血… II. 王… III. 血浆-临床应用 IV. R457

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (98) 第 10818 号

血 液 制 品 学

王 憬 惺 主 编

人民卫生出版社出版发行
(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

机械工业出版社京丰印刷厂印刷

新 华 书 店 经 销

787×1092 16 开本 $8\frac{3}{4}$ 印张 196 千字

1998 年 6 月第 1 版 1998 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 00 001—3 070

ISBN 7-117-02946-3/R·2947 定价: 10.00 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究。

编写说明

这套教材是中国输血协会组织编写的协编教材,主要供高等医学院校培养输血方向学生使用,也可作为在职人员培训用的教材。全套教材共5册,均经中国输血协会聘任的输血教材评审委员会审定。

输血教材

- | | |
|-----------------|------------------|
| 1.《输血技术学》 王培华主编 | 4.《输血管理学》 胡开瑞主编 |
| 2.《临床输血学》 田兆嵩主编 | 5.《临床医学概要》 虞积仁主编 |
| 3.《血液制品学》 王憬惺主编 | |

全国医学院校输血协编教材第一届评审委员会

主任委员 才生嘎

副主任委员 肖星甫

委员(按姓氏笔画为序)

王培华 田兆嵩 田俊士 陈 忠 赵海燕 廖清奎

前 言

《血液制品学》是中国输血协会组织编写的输血医学专业教材之一。主要供三年制医学专科学校学生使用，也可作为在职人员培训用的教材。这本教材在坚持系统性、科学性和先进性的同时，把重点放在输血医学的基础理论、基本知识和基本技能方面。希望这本教材能为我国培养更多的应用型输血医学专业人才，并在提高在职人员专业水平中发挥较好的作用。

本书内容是根据医学检验专业输血医学方向学生培养目标的要求，按照《血液制品学》教学大纲的规定进行编写的。全书共分5章21节，主要介绍血液制品与输血医学的关系、血浆的组成及其生理功能、血液制品的生产技术和质量控制要求以及血液制品的临床应用等内容。对虽然尚未作为血液制品大规模生产，但有较明确临床应用前景的血浆蛋白质成分的理化和生物学性质及临床试用的初步结果也作了介绍。

血液制品学是一门多学科交叉的相对年轻的学科，内容涉及面很广。本教材贯彻少而精的原则，突出应用；对涉及有关基础理论、基本知识和基本技能方面的内容作了较系统详尽的介绍，而涉及进展方面的内容只作了一般性叙述。

在本书编写过程中，中国医学科学院输血研究所肖星甫教授、广州血液中心田兆嵩教授审阅了部分章节，提出不少宝贵修改意见；中国输血协会理事长才生嘎教授、副理事长王培华教授一直给予热情关怀和支持，在此一并表示感谢。

虽然本书的编者均为长期从事血浆蛋白质科学研究，血液制品新产品开发、生产，质量控制和检定的专家学者，但编写教材尚属初次，缺乏经验。书中错误和缺点在所难免，我们恳切地希望使用本书的老师和同学们，以及业内同仁批评指正。

编 者

1997年5月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 血液制品发展史	(1)
一、血液制品的定义	(1)
二、血液制品的起源	(1)
三、血液制品的发展	(1)
第二节 血液制品与输血医学	(5)
一、输血的起源和现代输血医学的特点	(5)
二、血液制品的临床应用和现代输血医学	(5)
第三节 血液制品学进展及展望	(7)
一、血液制品产业面临的挑战	(7)
二、血液制品学的主要进展	(8)
三、血液制品学展望	(10)
第二章 血浆的组成及其生理功能	(12)
第一节 血浆的组成	(12)
一、血浆中的无机物	(12)
二、血浆中的糖	(12)
三、血浆中的脂	(13)
四、血浆中的蛋白质	(13)
第二节 凝血系统及凝血机制	(13)
一、凝血因子及其特性	(13)
二、凝血机制	(16)
第三节 免疫球蛋白和补体系统及其作用机制	(18)
一、免疫球蛋白的组成、结构及其功能	(18)
二、补体系统的组成及其功能	(19)
第四节 蛋白酶抑制剂及其生理功能	(21)
第五节 运载蛋白及其生理功能	(21)
第六节 血浆中的微量蛋白	(22)
第三章 血浆蛋白分离概论	(23)
第一节 单采血浆站的设置、管理和单采血浆技术	(23)
一、单采血浆站的性质、任务及设置	(23)
二、单采血浆站的管理	(24)
三、单采血浆技术	(25)
四、单采血浆质量管理	(27)
五、规章制度	(27)

第二节 低温乙醇法血浆蛋白分离系统	(28)
一、概述	(28)
二、低温乙醇法分离血浆蛋白的原理和条件选择	(29)
三、Cohn 低温乙醇法及其改良法	(31)
四、低温乙醇法的优缺点	(38)
第三节 血浆蛋白分离层析技术	(39)
一、层析技术原理	(39)
二、层析法在血浆蛋白分离中的应用	(39)
附录 单采血浆献血员体检及化验标准	(42)
第四章 血浆蛋白制品生产的全面质量管理规范和成品检定	(46)
第一节 血浆蛋白制品生产全面质量管理规范的原则	(46)
一、实行全面质量管理规范的重要性和必要性	(46)
二、血浆蛋白制品生产的全面质量管理规范的基本原则	(48)
第二节 血浆蛋白制品成品检定	(54)
一、血浆蛋白制品成品检定一般要求	(54)
二、几种主要血浆蛋白制品特殊质量要求	(57)
三、国家标准品	(61)
四、检定实验室的室内质量控制	(63)
第五章 血浆蛋白制品的临床应用	(72)
第一节 白蛋白和血浆蛋白溶液	(73)
一、白蛋白的氨基酸组成	(73)
二、白蛋白的分子结构	(73)
三、白蛋白的生物学性质和功能	(74)
四、白蛋白的生理学	(74)
五、白蛋白制品的制备和贮存	(75)
六、临床应用	(76)
七、血浆蛋白溶液	(79)
第二节 免疫球蛋白的临床应用	(79)
一、免疫球蛋白的种类	(80)
二、免疫球蛋白的结构和功能	(81)
三、免疫球蛋白 G 的合成、分布和代谢	(82)
四、免疫球蛋白的浓度	(83)
五、人免疫球蛋白制品的药理学	(83)
六、免疫球蛋白的制备	(84)
七、免疫球蛋白制品的种类和贮存	(85)
八、肌注免疫球蛋白的临床应用	(86)
九、静脉注射免疫球蛋白的临床应用	(88)
第三节 凝血因子的临床应用	(91)
一、凝血因子浓缩物的现代制备方法	(91)

二、凝血因子缺陷病补充治疗的原则	(92)
三、新鲜冰冻血浆的临床应用	(93)
四、纤维蛋白原浓缩制剂的应用	(95)
五、第Ⅷ因子的临床应用	(96)
六、凝血酶原复合物的临床应用	(100)
第四节 血浆蛋白酶抑制剂制品	(101)
一、 α 1-抗胰蛋白酶	(101)
二、抗凝血酶-Ⅲ	(103)
三、 α 2-巨球蛋白	(105)
四、C1酯酶抑制剂	(107)
第五节 血浆运载蛋白制品	(110)
一、结合珠蛋白	(110)
二、运铁蛋白	(113)
第六节 血浆酶蛋白和其他微量蛋白制品	(115)
一、羧肽酶 N	(115)
二、铜蓝蛋白	(118)
三、血清胆碱酯酶	(122)
四、补体系统 I 因子	(126)
第七节 血液制品临床应用传播病毒性疾病的危险及其对策	(128)
一、去除或灭活病毒方法应达到的目标	(128)
二、去除和灭活病毒的方法	(129)
三、去除和灭活病毒方法的确证实验和结果的评价	(130)

第一章 绪 论

第一节 血液制品发展史

一、血液制品的定义

血液制品是国内的习惯叫法，是从人血浆中分离制备的有明确临床应用意义的血浆蛋白制品的总称；国外称其为血浆衍生物（plasma derivatives）。随着现代生物技术的发展 and 日趋成熟，已有用基因工程技术生产的人血浆蛋白制品问世。这些制品在分子结构及生物学功能上和人血浆中存在的相应蛋白质十分相似，甚至完全相同；并和从人血浆中分离制备的血浆蛋白制品有相同的临床应用意义和疗效，也应归于血液制品之列。

二、血液制品的起源

从人血浆中分离出某一种蛋白质成分制备成血浆蛋白制品用于临床，归功于 40 年代美国哈佛大学的 E. J. Cohn 及其同事们的出色工作。当时正值二次世界大战期间，战场急需一种安全有效、体积小、在不同的温度下性质稳定、便于储存、运输和输用的血浆容量扩张剂抢救伤员。Cohn 及其同事根据上述要求，在以往研究工作积累的基础上，创建了低温乙醇法人血浆蛋白分离工艺；并用该工艺分离制备出第一种血液制品，即人血清白蛋白。该制品随后通过临床试用和战场上的实际应用验证，证明其使用安全；每 100ml 浓度为 25g/dl 的人血清白蛋白的血容扩张功能相当于 500ml 人血浆，能有效地恢复失血者的血容量。因此，由政府向军队推荐使用，并组织生产，基本满足了美国在二次世界大战期间战场抢救伤员的需求。在生产人血清白蛋白制品过程中分得的其他血浆蛋白组分，被用于研究开发其他产品，如纤维蛋白原（组分 I）和肌注免疫球蛋白（丙种球蛋白）等。从此，医药工业的一个重要分支，血液制品产业就逐渐形成并发展起来。

三、血液制品的发展

血液制品的发展历史可从血浆蛋白分离技术的发展和血液制品的开发两个方面来加以回顾。

（一）血浆蛋白分离技术的发展

就低温乙醇法而言，Cohn 及其同事用于分离制备第一种血液制品，即人血清白蛋白的工艺发表于 1946 年，被称为 Cohn 6 法，1949 年又发表了用于分离制备丙种球蛋白的 Cohn 9 法。Cohn 6+9 法形成了工业化人血浆蛋白分离的完整系统，即经典的低温乙醇分离系统。该分离系统由于其工艺成熟、稳定、易于掌握，至今仍被美国大多数血液制品生产厂家及世界各国的不少厂家所采用，作为血液制品生产的主干工艺。其后，虽有不少学者做了大量研究工作，以改良 Cohn 的经典方法。但真正有影响的，只

有瑞士红十字会输血服务部中心实验室的 Nitschmann 和 Kistler 于 1962 年发表的工作。该实验室的主要改进是提高了加入反应系统中的乙醇的原始浓度，从而缩小了反应体积；减少了分离过程的步骤，从而简化了操作、缩短了生产周期；同时还使白蛋白和丙种球蛋白的回收率有所提高。由于其上述优点，被欧洲大多数血液制品生产厂家及世界各国的不少厂家所采用，并被称为低温乙醇血浆蛋白分离的 Kistler-Nitschmann 法。另外一项值得一提的改进，是苏格兰血液中心于 70 年代设计建立的连续小容量混合血浆蛋白分离系统。它虽然沿用了 Cohn 6 法的反应流程，但在工程技术方面有其特色。乙醇和血浆的连续小容量混合使反应更充分，缩短了反应时间，减少了血浆蛋白质局部变性的可能性。自动化程序控制系统则能够使整个分离过程实现自动化连续作业；所需生产设备体积小，因而占用空间也小。

除了低温乙醇法外，其他曾被用于血液制品生产的方法包括硫酸铵盐析法和利凡诺 (Rivanol) 沉淀法。硫酸铵盐析法也是一种经典的蛋白分离方法，它的历史甚至比低温乙醇法还早半个世纪。主要用于胎盘血白蛋白和丙种球蛋白的生产，如有名的法国 Merieux 公司和国内一些生产厂家就曾用此方法生产胎盘血白蛋白和丙种球蛋白制品。利凡诺法由于其工艺简单、在室温下操作、所需设备投入少，能分离多种血液制品等特点，也曾在国内较长时期内被大多数血站及一些血液制品生产厂家广泛采用。但和低温乙醇法相比，上述两种方法在适合工业化生产及产品质量的安全性和稳定性方面尚有不足之处，目前均已被低温乙醇法所取代。

还有一些方法，如聚乙二醇 (PEG) 沉淀法和层析法，虽然至今没有形成成熟的分离系统，单独作为主干工艺正式用于血液制品的生产。但与之相关的凝胶过滤、离子交换及亲和层析等技术，和低温乙醇法主干工艺相结合，在多种血液制品的生产中发挥着重要作用。事实上，多种蛋白分离技术的结合使用，是血浆综合利用，用一份原料血浆生产多种血液制品，不断提高制品的质量和安全性所必需的。在低温乙醇法主干工艺的基础上，不断采用各种蛋白分离新技术，构成了血浆蛋白分离技术的整个发展过程。

(二) 新血液制品的开发

自从第一个血液制品白蛋白问世以来，不断开发新血液制品一直是血液制品产业和输血界有关学者的追求目标。这不仅因为从经济角度用同一份原料血浆生产多种血液制品可以降低成本，获得更好的经济效益，更由于血浆作为血液的一部分，是一种十分有限的，因而也是人类极其宝贵的资源。从生产各种不同血液制品所需原料血浆的量占用于血液制品生产的血浆总量的比例分析，血液制品产业的发展大致可分为三个阶段；即分别以白蛋白、凝血因子（主要是第Ⅷ因子）和静脉注射免疫球蛋白制品 (IVIG) 为主导产品的阶段。从以白蛋白为主导产品的阶段过渡到以凝血因子制品为主导产品的阶段在 80 年代完成，发展到以静脉注射免疫球蛋白为主导产品的阶段则始于 90 年代。从表 1-1 可以看出 80 年代后期到 90 年代初期血液制品市场需求的产品结构变化。

血浆中现已明确分子结构的蛋白质有 100 多种，而已经分离出来用于临床的产品仅 20 余种。按这些已开发出来用于临床的血液制品的种类来分析，主要有白蛋白类、凝血因子类和免疫球蛋白类制品 3 大类。不属于上述 3 大类的产品通常被统称为微量蛋白类，事实上有些产品在血浆中的含量不算太低，至少比大多数凝血因子类产品的血浆含量高，只是便于分类；此类血液制品中，以血浆蛋白酶抑制剂居多。

表 1-1 血液制品市场需求的产产品结构变化

产品	1988 年		1994 年	
	销售量 $\times 10^6$	所需血浆 $\times 10^3$ 吨	销售量 $\times 10^6$	所需血浆 $\times 10^3$ 吨
第Ⅷ因子	1500 (U)	10.0	1000 (U)	5.4
IVIG	6.0 (瓶)	7.0	9.2 (瓶)	11.0
白蛋白	18.0 (瓶)	9.0	20.0 (瓶)	10.0
第Ⅸ因子	275 (U)	1.0	225 (U)	0.8
总量		27.0		27.2

现将这些不同种类的血液制品的发展进程介绍如下：

1. 白蛋白类制品 除了标准的浓度为 20~25g/dl 的白蛋白制品外，白蛋白类制品还包括浓度为 5g/dl 的低浓度白蛋白制品及血浆蛋白组分 (plasma protein fraction, PPF) 两种。5g/dl 的低浓度白蛋白制品在生产工艺上与标准白蛋白制品无原则区别，只是在制剂阶段配成较低浓度。这样做的主要目的是，5g/dl 浓度的白蛋白溶液的胶体渗透压大致与血浆相等，抗休克治疗时便于直接输注用来补充血容量。事实上，对于急性失血患者的抗休克治疗，首先应输注生理盐水或血浆代用品（如右旋糖酐溶液）。实在需要输用 5g/dl 浓度的白蛋白溶液时，在医院中用标准白蛋白制品即时加以配制并不困难。而 5g/dl 的低浓度白蛋白制品与标准白蛋白制品相比，存在体积大不便运输和储存稳定性较差的缺点；目前已很少生产。血浆蛋白组分也称血浆蛋白溶液 (plasma protein solution)，蛋白浓度为 4~5g/dl，其中白蛋白占 85% 左右，其余主要是血浆中的 α -或 β -球蛋白；也用作血容扩充剂。其优点是生产时蛋白回收率高，有利于血浆综合利用；但输用时可能产生因存在激肽释放酶原激活剂 (prekallikrein activator, PKA) 所致的低血压反应，已逐渐被淘汰。

2. 免疫球蛋白类制品 免疫球蛋白制品几乎是和白蛋白制品同时诞生的。由 Cohn 领导的实验室最早用低温乙醇法分离制备的免疫球蛋白制品，现被称为正常人免疫球蛋白 (human normal immunoglobulin)，主要用于某些病毒性传染病，如甲型肝炎和麻疹等疾病的预防。早期也用于免疫球蛋白缺乏症的补充治疗。由于其针对单一抗原的抗体浓度不够高，故对很多病毒性疾病的预防效果并不理想。因此，通过对献血者血浆的检测筛选，或给志愿献血者注射各种疫苗进行超免疫，获得针对某种抗原的抗体浓度特别高的血浆，用于分离制备免疫球蛋白制品。这种免疫球蛋白制品对相应的病原体更具特异性，被称为特异性免疫球蛋白。现已开发出这类特异性免疫球蛋白几十种，如抗 Rho (D)、HBsAg、CMV、破伤风、麻疹、风疹、带状疱疹、狂犬病、牛痘、水痘、腮腺炎、百日咳和白喉等。与正常人免疫球蛋白相比，特异性免疫球蛋白制品不仅预防效果更可靠，有的还具有肯定的治疗效果。如抗狂犬病、抗破伤风、抗白喉等特异性免疫球蛋白制品，其治疗效果比用马血清制备的相应抗毒素更好，使用时也没有后者因异种蛋白抗原所致的过敏反应。

上述免疫球蛋白制品均为肌肉注射的制品，若用于静脉注射，大多数患者会程度不同地发生类过敏反应。由于肌肉注射剂量有限，加之进入血液循环过程中的损耗，大大

限制了其治疗效果。因此,以肌注免疫球蛋白制品为基础,开发适合静脉注射的免疫球蛋白制品,也随之成为各国血液制品厂家和有关学者的研究目标。早期的静脉注射免疫球蛋白制品是通过对 IgG 及其聚体进行酶解处理而制得的;由于被降解,在体内半存留期短,缺少 IgG 分子 Fc 部分的介导细胞免疫功能的缺点。第二代产品是采用还原-烷基化、碘化或 β -丙内酯处理等方法对 IgG 分子进行化学改性而制备的;也存在 IgG 亚类不全,免疫功能受损的缺点。现已开发出第三代静脉注射免疫球蛋白制品,所用方法包括 PEG 沉淀法、层析法、低 pH 处理法和白蛋白保护法等。这些产品中 >90% 的 IgG 分子保持了结构和功能的完整性,使用时有很好的大剂量静脉注射耐受性,加之近期又在生产工艺中增加了病毒灭活步骤提高了安全性,临床适应证不断增多,应用日趋广泛。从而使静脉注射免疫球蛋白制品,成为当今血液制品产业的主导产品。

3. 凝血因子类制品 伴随低温乙醇法的建立,最早开发的凝血因子制品是纤维蛋白原。它存在于组分 I 中,经进一步纯化制成纤维蛋白原浓缩制品,用于低纤维蛋白原血症患者的治疗,可有效地纠正因纤维蛋白原缺乏所致的出血。因为组分 I 是病毒浓集的组分,由它所制得的纤维蛋白原制品有传播病毒性疾病,如乙型肝炎的高度危险。因此,自 70 年代后期开始,欧美发达国家先后作出决定,禁止纤维蛋白原制品的临床使用,推荐以冷沉淀代替它,用于低纤维蛋白原血症患者的治疗。随着血液制品病毒灭活技术的发展,从 80 年代后期开始,新一代纤维蛋白原类制品又开始受到重视。开发出以纤维蛋白原为主,配合血浆中的其他凝血因子制成的纤维蛋白粘合剂 (fibrin sealant),在整形外科、显微外科和神经外科等领域中应用,已展示出广阔的临床应用前景。该制品在生产过程中经病毒灭活处理,提高了使用的安全性。

另一种凝血因子制品是用于治疗甲型血友病的第 VIII 因子制品。它起源于美国医生 J. G. Pool 出色的前期工作。1959 年,Pool 首先观察到冰冻血浆在 4℃ 融化时出现少量冷不溶的沉淀,进而发现在这少量冷不溶的沉淀中含有原血浆的绝大部分第 VIII 因子促凝活性。其后,Pool 和其同事一起建立了在密闭的多联血袋系统中分离单份血浆制备冷沉淀制剂的方法;并将其用于甲型血友病患者的治疗,获得很好的临床效果。这种简便易行的方法很快在世界各地的医院血库和血液中心得到推广,冷沉淀制剂由此成为用于治疗甲型血友病的第一个第 VIII 因子制品,它的临床使用也构成了现代血液成分疗法的一个重要部分。以冷沉淀的制备为基础,通过进一步纯化,血液制品生产厂家陆续开发出比活性分别为 0.2~1.0IU/mg 蛋白及 >10IU/mg 蛋白的中纯度和高纯度的第 VIII 因子制品。这些制品不仅体积小效价高,便于家庭使用;而且由于更纯,加之生产过程中进行了病毒灭活处理,使用中不良反应较少,安全性更高。

第三种开发较早,应用也很广泛的凝血因子制品是凝血酶原复合物浓缩制品 (prothrombin complex concentrate, PCC)。它的开发时间大致与冷沉淀同期,最早的 PCC 是法国国家输血中心的 J-P. Soulier 及其同事用磷酸钙吸附法制备的,当时被称为 PPSB (Prothrombin, Proconvertin, Stuart factor, antihemophilic factor B)。后来随着各种离子交换剂的问世和在蛋白质分离纯化中的应用,改用 DEAE-Sephadex 作吸附剂,从血浆中直接分离制备。PCC 中含有第 II、VII、IX、X 四种凝血因子,因此不仅用于先天性第 IX 因子缺乏的乙型血友病患者和少见的先天性第 VII 和第 X 因子缺乏患者的治疗,还可用于肝病等获得性多种凝血因子缺乏患者的出血性疾病的治疗,以及产生了第

V因子抑制物的甲型血友病患者的治疗。

已开发的其他凝血因子制品包括第Ⅷ、X、XI和Ⅻ因子制品，及蛋白C (protein C) 和蛋白S (protein S) 制品等；因其适应证范围较窄，且临床使用至今还不够广泛，就不作详细介绍。

第二节 血液制品与输血医学

一、输血的起源和现代输血医学的特点

人类自古就认识到血液对于生命的重要性，产生了给因大量失血濒于死亡的人补充血液，以挽救其生命的想法。17世纪开始了输血的尝试，19世纪完成了将一个人的血输给另一个人的创举。但真正意义上的输血始于20世纪，即从1900年Karl Landsteiner发现ABO血型开始。血型的发现为安全输血奠定了基础，输血作为一种治疗手段开始在临床得到应用。但由于认识和技术发展上的限制，在相当长的一段时期内，仅限于全血输注。随着对血液及构成血液的各种血液成分的生理功能的认识不断深入，加之技术上也已经能够将各种血液成分分离出来，大约从50年代开始，输血医学逐步进入了一个新的时代，即成分输血的时代。

成分输血的核心是，根据患者的病情需要给予其必要的血液成分，而不是一概输全血。如对于急性大量失血危及生命的患者，输血的抢救作用主要是补充血容量以维持血液循环的正常运行和纠正血液运氧能力的不足，这只需输液（生理盐水、血浆代用品或白蛋白）和输红细胞就能满足；贫血患者只需红细胞；因血小板减少而出血的患者只需补充血小板；甲型血友病患者只需补充第Ⅷ因子……。成分输血不但使宝贵的血液资源得到充分利用，达到“一血多用”的目的，而且提高了疗效和安全性，于患者于社会均有利，因此世界各国都大力提倡并加以推广。目前，先进的国家，其成分输血率已超过输血总量的90%，成为现代输血医学的一大特点。

80年代以来，输血技术的发展十分迅速，现代输血医学的内涵在不断变化和延伸。成分输血的含义已不仅仅是指各种血细胞成分及其衍生物、血浆和血液制品的输注，也包括以现代生物技术生产的各种与血液相关的成分，如以DNA重组技术生产的各种造血因子和血浆蛋白成分，以及各种血浆和血细胞代用品的输注。即便是全血和血液成分，也已不再局限于从献血者体内采集后，或只在体外简单地分离和保存后就输给患者；而是根据需要，可以先在体外经过复杂的加工处理，如用紫外线照射全血或血细胞成分，用白细胞滤器去除白细胞，分离造血干细胞并在体外培养，以及各类有特定功能的淋巴细胞的体外培养、增殖和激活等，然后再输给患者。现代输血医学的含义还从输入延伸到去除，即去除患者血液中多余的或发生病理变化的血细胞或其他血液成分，如治疗性血细胞分离去除术和血浆交换等。因此，现代输血医学和临床治疗的关系日益密切，越来越显示出它作为现代医学的一个分支在临床治疗中不可取代的重要性。

二、血液制品的临床应用和现代输血医学

血液是由血细胞成分和血浆两大部分组成的；血细胞成分包括红细胞、白细胞和血小板3类，而血浆则包括了100种以上各具特有生物学功能的水溶性蛋白质成分。因此，

把各种血浆蛋白质成分一一分离出来，经纯化加工成适合临床治疗用的血液制品用于临床，无疑是成分输血、血液综合利用的重要内容，是现代输血医学的有机组成部分。

事实上，就已经开发出来的血液制品而言，在临床治疗中的作用也是重要而不可取代的。例如，重度甲型血友病患者若遇胸、腹腔或颅内出血时，需要一次性输入每 kg 体重 40~50IU 的第Ⅷ因子，并在其后的 7~21 天内每隔 12 小时一次按每 kg 体重 20~25IU 的剂量予以维持，才能达到理想的止血效果。这意味着需要一次性输入几乎相当于患者总血容量的全血或总血容量一半的血浆才能挽救患者的生命，其后的维持剂量还未考虑在内。因此，这是根本不可能做到的。只有中纯或高纯度的第Ⅷ因子制品才能满足上述要求，挽救患者的生命。白蛋白作为战场急救用的理想的血容扩张剂，对于战时及时挽救伤员生命的重要性是无可置疑的，正是这种需求促进了血液制品产业的诞生和发展。在平时，白蛋白对于及时抢救因地震、火灾和飓风等自然灾害及交通事故而罹难的伤员生命，也是十分重要的。近年来，免疫球蛋白制品，特别是静脉注射免疫球蛋白制品在临床的广泛应用，更显示了血液制品在现代输血医学中的特殊地位。免疫球蛋白制品用于先天性免疫球蛋白缺乏，如先天性无免疫球蛋白血症、低免疫球蛋白血症、免疫球蛋白功能不全症、IgG 亚类缺乏症、常见多变型免疫缺乏病和严重联合免疫缺乏病患者的病毒和细菌感染已有 30 多年的历史。但先前使用的肌内注射免疫球蛋白制品 (IMIG) 效果不很理想，而静脉注射免疫球蛋白制品 (IVIG) 由于可经静脉内大剂量输入人体，即刻达到血液中的最高浓度，且几乎 100% 可随血液循环到达靶部位的优点，与 IMIG 相比，可大大减少患者的年患病天数和接受抗生素治疗的天数，已逐渐取代 IMIG，用于上述患者的预防和治疗。获得性免疫球蛋白缺乏患者的抗感染治疗，是 IVIG 临床应用又一组范围广泛的适应证，包括早产新生儿、慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、骨髓移植患者、严重创伤患者、艾滋相关综合征和新生儿及儿童艾滋病患者等。以上 IVIG 在治疗先天性和获得性体液免疫缺乏中的应用属被动免疫性质，即通过给这些体液免疫缺乏的个体输注 IVIG，赋予其特异性抗体的反应。更可贵的是，IVIG 通过其特异性和非特异性的免疫调节作用，已用于诸如特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、血栓性血小板减少性紫癜 (TTP)、自身免疫性中性粒细胞减少症、自身免疫性纯红细胞再生障碍、自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力症、病毒性脑炎综合征、慢性炎性脱髓鞘多神经病、原因不明的习惯性流产、系统性红斑狼疮、视网膜病和多发性硬化症等 20 余种自身免疫性疾病的治疗。还用于川崎病、干性角膜结膜炎综合征、溃疡性结肠炎和小儿难治性癫痫等全身性炎性疾病的治疗，均获得可喜的疗效，有的已成为标准的治疗方法。如 IVIG 用于川崎病的治疗，其疗效已得到多中心随机对照临床验证的确认。对其作用机制的研究，还发现了 IVIG 制品和抗生素在治疗细菌感染中的协同作用，和抗病毒药物在治疗病毒感染中的协同作用；以及它对白细胞介素-1 (IL-1) 生成的抑制，潜在的退热作用等现象。这使临床医生受到启发，进一步推动了 IVIG 在临床治疗中的更广泛的应用。

由上所述可以看出，血液制品的临床应用在现代输血医学领域中确实扮演着重要角色，为输血医学在现代医学中占有不可取代的重要地位起了重要作用。

第三节 血液制品学进展及展望

一、血液制品产业面临的挑战

作为现代医学重要分支的输血医学为治病救人、保障人民健康起了不可低估的作用。80年代以来,随着现代科学技术的长足进步,以血型技术逐渐由血清学转向分子生物学,生物技术如单克隆抗体、多聚酶链式反应(PCR)、基因重组和克隆、转基因动物等技术在输血领域的应用,计算机和自动化仪器的使用,新装置如白细胞滤器的开发,新的塑料血袋、细胞保存液和试剂的采用为标志,输血技术的发展十分迅速。为输血医学更好地服务于临床、造福于患者,提供了保证。然而,该期间艾滋病的出现同时也使输血医学面临十分严峻的挑战。输血有传播艾滋病的危险,输血液制品也有传播艾滋病的危险!因而使输血的安全问题,一时成为公众关注的焦点。事实上,从血液制品还处于实验室研究时开始,Cohn及其同事就已意识到病毒性疾病通过输注血液制品传播的危险,这是具有远见卓识的。因此,在低温乙醇法人血白蛋白的生产工艺中,有60℃ 10h加热灭活病毒这一步。使得白蛋白制品在临床使用的50多年历史中,至今未见有传播病毒性疾病的报道,成为安全的血液制品,是对人类的一大贡献。这也给我们以启示,只要加以足够的重视,采取必要的措施,并严格按全面质量管理(GMP)的要求进行血液制品的生产,防止病毒性疾病通过输注血液制品的传播是完全可能的。首先是献血者的严格筛选和血液的检验,把住原料血浆的第一关;再在血液制品的生产过程中,采用有效的灭活病毒技术,应能生产出安全有效的血液制品,继续发挥血液制品在临床治疗中不可取代的重要作用。现已研究出多种血液制品病毒灭活的技术,如巴斯德消毒法、有机溶剂结合表面活性剂处理和光化学灭活病毒处理法等,并已用于血液制品的实际生产。应该说,现在用于临床的血液制品比以往任何时候更安全。然而,不可忽视的事实是,在采取了已有的措施后生产的血液制品,仍有传播病毒性疾病的报道,尽管其发生率已大大降低。有关学者仍在研究采取更有力的措施,如实用的、更敏感、更快速地检测血液中病毒的方法的建立,在血液制品的生产过程中采用两种以上原理不同的病毒灭活技术等,以期进一步提高血液制品的安全性。

另一个与使用血液制品相关的问题是同种异体抗原(alloantigen)问题。血液制品是用1000人份以上的混合血浆为原料,经分离纯化制备出来的。不少血浆蛋白质,如免疫球蛋白、结合珠蛋白、 α_1 抗胰蛋白酶、 α_2 巨球蛋白、血清胆碱酯酶、 β -脂蛋白、铜蓝蛋白和运铁蛋白等,均有不同的型别;即在不同的个体可能存在不同的抗原性。因此,血液制品的输注,特别是输注纯度不高的血液制品时,可能带给患者同种异体抗原。反复大量的输入同种异体抗原,可使受者诱发变态反应和造成免疫系统异常,严重者可使机体的免疫功能下降。血友病患者和男性同性恋者是艾滋病的两个高危人群,即使未感染人类免疫缺陷病毒(HIV)者,也多数处于免疫抑制状态。有学者认为,他们均为遭受过多同种异体抗原重复攻击者。前者来源于纯度不高的第Ⅷ因子制品,后者来源于性伙伴的精液。遭受过多同种异体抗原重复攻击,是他们免疫功能下降的原因。有的学者还认为,艾滋病本身就是一种机会性感染的疾病,即HIV只能使已存在免疫缺损的个体发病。这就使输用血液制品相关的同种异体抗原问题变得更加突出,成为急需

解决的一个问题。

二、血液制品学的主要进展

针对上述血液制品产业面临的挑战，全球范围内的有关学者开展了多方面的研究工作，取得了可喜的丰硕成果，真可谓挑战和机会并存。现分述如下：

（一）病毒检测技术进展

对用于分离制备血液制品的每一份原料血浆进行严格的病毒或其标志物的检测，是生产无传播病毒性疾病危险的血液制品的前提。因为任何一种被用于血液制品生产的病毒灭活技术，在设计和验证其灭活病毒的有效性时，都是以所使用的原料血浆的病毒或其标志物检测阴性为基础的。换言之，其有效性是有限度的；如果用病毒或其标志物检测阳性的血浆作原料，即使在生产过程中采用了经验证明有效的病毒灭活技术，也难以保证生产出安全的血液制品。因此，病毒检测技术的进步，使其灵敏度更高、特异性更强、稳定性更好且方便实用，对于生产安全的血液制品也是十分重要的。现在世界上多数国家都确定为对献血者、所采集的血浆和血液制品之必检项目的有3种病毒，即HIV、乙型肝炎病毒（HBV）和丙型肝炎病毒（HCV），有关其检测技术的进展分述如下：

1. HIV 目前主要检测其抗体作为标志物。一般认为，个体感染HIV后6~8周可检测到HIV抗体。抗HIV阳性的血浆不能用于生产血液制品。检测抗HIV的方法有多种，使用最普遍的是酶联免疫吸附试验（ELISA）和蛋白印迹法，前者用于筛选试验，后者用于确证试验。HIV分为HIV-1型和HIV-2型，两者的抗体都要查。我国规定采用HIV-1/2混合型试剂进行检测。

2. HBV 目前主要检测其表面抗原（HBsAg）。普遍采用的方法也是ELISA，其灵敏度可达到0.1~1.0ng/ml。

3. HCV 目前也是以检测其抗体作为标志物。以ELISA做筛选试验，以重组免疫印迹试验（RIBA）做确证试验。用于检测抗HCV的试剂换代很快，现已用到第3代产品，灵敏度不断提高。

PCR技术可用于直接检测上述3种病毒的DNA或RNA，灵敏度高，特异性强，且已有相应的商品试剂盒供应。这对于血液制品的病毒检查有重大意义。但是由于此试验操作复杂、费时，经费开支大，还要考虑病毒基因组的变异问题，以及操作中发生污染产生假阳性或假阴性结果的可能，目前尚未用于常规检查。

（二）病毒灭活技术进展

为了提高血液制品输注的安全性，已在生产过程中广泛采用了病毒灭活技术，其主要进展简介如下：

1. 有机溶剂结合表面活性剂（S/D）处理法 该法由美国纽约血液中心的B. Horowitz等人首创，其原理是病毒表面的脂包膜在有机溶剂和表面活性剂的共同作用下和病毒分离并被破坏，从而破坏了病毒的结构完整性，使病毒失去感染性。所用的有机溶剂是磷酸三丁酯（TNBP），表面活性剂为Tween80或胆酸钠。S/D法灭活脂包膜病毒效果肯定，对血浆蛋白质生物活性的影响小，已被美国FDA批准，并被世界各国的血液制品生产厂家广泛采用。

2. 巴斯德消毒法 该法历史悠久,其具体做法是将血液制品在溶液状态下置 60℃ 加热处理 10h; Cohn 在研制第一种血液制品,即白蛋白的生产工艺时就采用了该法。其理论根据是,通过蛋白质稳定剂的加入和加热温度及时间等条件的选择,可使加热对病毒结构的破坏速率远大于对血浆蛋白质的破坏速率,从而达到灭活病毒的目的。因此,该方法是非特异性的,既可灭活脂包膜病毒,也可灭活非脂包膜病毒。也是一种经美国 FDA 批准,并被世界各国的血液制品生产厂家广泛采用的有效的病毒灭活方法。

3. 其他病毒灭活方法 除上述两种较成熟因而也得到广泛应用的病毒灭活方法外,还有不少得到应用但使用不很普遍或还需进一步改进的病毒灭活方法,如冻干状态下的加热法、光化学法、 β -丙内酯处理法、过滤法、有机酸处理法、抗病毒药物法、碘化合物处理法和臭氧处理法等,限于篇幅,就不一一赘述。

(三) 血浆蛋白分离纯化技术进展

血浆蛋白分离纯化技术进展的主要方面,是各种层析技术的广泛使用。如分子筛层析结合超滤技术,被广泛用于血液制品生产过程中蛋白溶液的脱盐、脱乙醇、去除杂蛋白,以及去除巴斯德消毒处理时加入的稳定剂等。离子交换层析被用于 PCC 制品的生产;亲和层析被用于抗凝血酶Ⅲ和纤维粘连蛋白(fibronectin)的分离制备;免疫亲和层析被用于高纯度第Ⅷ因子浓缩制品和第Ⅸ因子浓缩制品的生产等。这不仅使分离制备血浆中含量很低的微量蛋白制品成为可能,而且使制品的纯度大大提高。如用常规方法制备的中纯度第Ⅷ因子浓缩制品,其比活性仅为 0.2~1.0IU/mg;而用免疫亲和层析技术生产的高纯度第Ⅷ因子浓缩制品,其比活性可高达 3500IU/mg,几乎不含其他杂蛋白。相信这对于解决与使用血液制品相关的同种异体抗原问题有积极意义。

(四) 血浆蛋白质分子生物学研究进展

随着现代分子生物学技术的进步,对血浆蛋白质的认识也日益深入。在已经分离纯化确认的 100 余种血浆蛋白质中,一半以上已知其相关基因的染色体定位、基因长度和 mRNA (cDNA) 长度,三分之二以上已确定其氨基酸序列和蛋白质结构域等重要的分子生物学参数。这就为进一步阐明血浆蛋白质,尤其是微量蛋白在人体内的生理功能,探索其可能的临床适应证创造了有利的条件,也是研制基因工程血液制品的前提。

(五) 基因工程血液制品研制进展

自从基因重组技术问世后,用基因重组技术生产血液制品,取代传统的血浆来源的血液制品用于临床,就一直是血液制品产业和各国科学家的追求目标。临床适应证明确,市场潜力大,而血浆中含量又甚低的凝血因子制品自然首当其冲。血浆来源的第Ⅷ因子制品传播艾滋病的高度危险性,使对于基因工程第Ⅷ因子制品的需求更加迫切,因而加速了基因工程第Ⅷ因子制品的研制进程。从 1984 年完成第Ⅷ因子基因的克隆和表达,到 1988 年基因工程第Ⅷ因子制品开始临床试用,仅用了 4 年时间。1992 年末至 1993 年初,第Ⅷ因子制品正式进入市场。临床研究的结果表明,其疗效与血浆来源的 FⅧ制品无异,至今未见传播病毒性疾病的报道。产生抑制剂的发生率似比输注血浆来源 FⅧ制品者高,但观察的病例数有限及观察方案严谨性和可比性方面有缺陷,还不足以下定论。此外,用基因重组技术生产的第Ⅸ因子制品、第Ⅱ因子制品、活化的第Ⅶ因子制品(FⅦa)、第Ⅺ因子制品、von Willebrand 因子制品、以及蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶Ⅲ、 α_1 -抗胰蛋白酶和白蛋白制品等,也已开始临床试用或已完成临床前实验室研究。