

免疫性输血无效的原因分析及对策讨论

李晗郡 张鹏 钟晓龙 方华 向晓欢 杨菁菁 曾飞艳 维红玉

作者单位: 621000 四川绵阳, 绵阳市第三人民医院(四川省精神卫生中心)输血科

通信作者: 方华, Email: 2601025411@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.04.019

【摘要】 目的 寻找免疫性输血无效的原因并讨论对策, 探讨进行 ABO、RhD 及其他抗原 CcEe 同型配血相合后输血是否能提高输血有效率。方法 回顾并分析 2015—2021 年在绵阳市第三人民医院进行输血且输血无效的 43 例不规则抗体筛查阴性患者的临床资料, 将患者分为 A 组(25 例; ABO、RhD 同型配血相合后输注)和 B 组(18 例; ABO、RhD 及其他抗原 CcEe 同型配血相合后输注)。所有患者均输注 2 U 去白细胞悬浮红细胞, 比较采用不同输血方式的两组患者治疗前后网织红细胞比例(Ret%)、总胆红素(TBil)、血红蛋白(Hb)水平差异。结果 治疗前两组 Ret%、TBil、Hb 水平比较差异均无统计学意义。治疗后 A 组 Ret%、TBil 水平均显著高于 B 组, Hb 水平显著低于 B 组, 差异均有统计学意义 [Ret%: $(19.59 \pm 5.45)\%$ 比 $(11.06 \pm 3.36)\%$; TBil ($\mu\text{mol/L}$): 16.42 ± 4.67 比 10.12 ± 3.26 ; Hb (g/L): 55.92 ± 10.54 比 64.67 ± 7.22 ; 均 $P < 0.05$]。B 组的输血有效率明显高于 A 组, 差异有统计学意义 (38.9% 比 0%, $P < 0.05$)。结论 免疫性输血无效时进行 Rh 系统的其他抗原鉴定和同型输注能显著提高患者的输血有效率。输血科在提升实验室检测能力的同时, 加强针对疑难合血的信息系统建设有助于保障输血依赖性患者的安全, 有效输血。

【关键词】 免疫性输血无效; Rh 其他抗原; 有效输血; 信息系统建设

基金项目: 四川省医疗卫生与健康促进会科研项目 (KY2022QN0160); 绵阳市第三人民医院院级课题 (202248)

Cause analysis and measures discussion of immunized blood transfusion refractoriness

Li Hanjun, Zhang Peng, Zhong Xiaolong, Fang Hua, Xiang Xiaohuan, Yang Jingjing, Zeng Feiyan, Luo Hongyu. Department of Blood Transfusion, the Third Hospital of Mianyang (Sichuan Mental Health Center), Mianyang 621000, Sichuan, China

Corresponding author: Fang Hua, Email: 2601025411@qq.com

【Abstract】 Objective To identify the reasons for immunized blood transfusion refractoriness and discuss strategies to improve transfusion efficiency, and explore whether performing ABO, RhD and other antigen CcEe typing and matching could enhance the effectiveness of blood transfusion. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 43 patients with negative irregular antibody screening who experienced transfusion inefficacy at the Third People's Hospital of Mianyang from 2015 to 2021. The patients were divided into group A (25 cases; transfused after ABO and RhD typing and matching) and group B (18 cases; transfused after ABO, RhD and other antigen CcEe typing and matching). All patients received 2 U of leukocyte-reduced red blood cell suspension. The differences in levels of reticulocyte percentage (Ret%), total bilirubin (TBil) and hemoglobin (Hb) before and after treatment between two groups of patients receiving different blood transfusion methods were compared. **Results** There were no statistically significant differences in levels of Ret%, TBil and Hb between two groups before treatment. After treatment, the levels of Ret% and TBil in group A were higher than those in group B, and the level of Hb was lower than that in group B, with statistically significant differences [Ret%: $(19.59 \pm 5.45)\%$ vs. $(11.06 \pm 3.36)\%$; TBil ($\mu\text{mol/L}$): 16.42 ± 4.67 vs. 10.12 ± 3.26 ; Hb (g/L): 55.92 ± 10.54 vs. 64.67 ± 7.22 ; all $P < 0.05$]. The transfusion efficiency in group A was higher than that in group B, with statistically significant difference (38.9% vs. 0%, $P < 0.05$). **Conclusions** When immune blood transfusion is ineffective, identification of other antigens in Rh system and homologous transfusion could significantly improve the transfusion efficiency. Strengthening the construction of information systems for difficult blood combinations while enhancing laboratory testing capabilities in the blood transfusion department could help ensure the safety and effective transfusion of transfusion dependent patients as much as possible.

【Key words】 Immunized blood transfusion refractoriness; Other antigen of Rh system; Effective blood transfusion; Information system construction

Fund Program: Research Project of Sichuan Medical and Health Promotion Association (KY2022QN0160); Project of the Third Hospital of Mianyang (202248)

输血治疗作为临床上抢救外科急危重症患者和治疗内科贫血患者的重要手段,越来越受到临床的依赖和重视。根据输血相关法律法规的要求,医生在对患者进行输血治疗时,需进行输血前的适应证评估和输血后的效果评价^[1-2]。如果患者输血后血红蛋白(hemoglobin, Hb)未提升到理想水平,医生在排除一系列非免疫性输血无效因素(如急性失血、隐性慢性失血、机械性微血管性溶血、发热消耗等)后,就应高度怀疑患者是否发生了免疫性溶血反应。免疫性溶血反应常见于不完全免疫性抗体导致的血管外迟发性溶血反应,患者的临床表现可能为低热、腰腹痛或周身不适等^[3]。本研究通过对 43 例发生免疫性输血无效的患者进行 ABO、RhD 同型配血相合后输注和 ABO、RhD 及其他抗原 CcEe 同型配血相合后输注,比较不同配血方式患者输血前后网织红细胞比例(reticulocyte percentage, Ret%)、总胆红素(total bilirubin, TBil)以及 Hb 水平差异,旨在分析进行 Rh 系统其他抗原检测和同型输注是否能提高输血有效率,分析产生免疫性输血无效的其他原因,并展开相应对策的讨论,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 选择 2015—2021 年在本院进行输血治疗但输血无效的 43 例不规则抗体筛查阴性患者作为研究对象,其中男性 18 例,女性 25 例;年龄 36~84 岁,平均(56.0±17.2)岁。根据输血方式不同,将患者分为 A 组(25 例;ABO、RhD 同型配血相合后输注)和 B 组(18 例;ABO、RhD 及其他抗原 CcEe 同型配血相合后输注)。

1.1.1 纳入标准 ① 输血 24 h 后 Hb 水平升高未达到预期;② 不规则抗体筛查结果为阴性;③ 输血前已检测 Rh 系统其他抗原。

1.1.2 排除标准 ① 因急性失血、隐性慢性失血、发热消耗、机械性微血管性溶血导致的输血后 Hb 水平升高不理想;② Rh 系统其他抗原因双群(3 个月内有输血史)无法检出结果。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并通过本院伦理委员会审核(审批号:2022-14),所有患者均对本研究内容知情同意。

1.2 试剂与仪器 Microlab STAR 全自动血型分析仪购自瑞士哈密顿公司;ABO 血型反定型试剂盒(人红细胞)、ABO/RhD 血型检测卡(微柱凝胶法)、Rh 血型抗原检测卡(单克隆抗体)、抗人球蛋白检测卡(不规则抗体筛检、交叉配血)、低离子强度盐溶

液均由长春博讯生物技术有限责任公司提供;不规则抗体筛查细胞由西班牙戴安娜公司提供;16 号鉴定谱细胞、抗人球蛋白试剂、一步酶法试剂均由荷兰 Sanquin 公司提供。

1.3 输血相容性试验

1.3.1 血型鉴定 ABO、RhD 及 Rh 血型系统其他抗原鉴定均采用卡式法,若出现正反定型或抗原抗体减弱,则采用盐水试管法复查。

1.3.2 直接抗人球蛋白试验 采用直接抗人球蛋白试验分别检测多抗免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)+C3d 及单抗 IgG 抗体,采用抗人球蛋白试管法,按照试剂说明书进行操作和结果判断。

1.3.3 不规则抗体筛查 采用卡式微柱凝胶法进行不规则抗体筛查,按照试剂说明书操作并判断结果。

1.3.4 不规则抗体鉴定 对需要进行不规则抗体鉴定的患者在不规则抗体筛查阳性基础上进行鉴定,若 3 个抗原均为阴性,则采用一步酶法进行加强试验,若仍为阴性则判定为抗筛阴性,可不作抗体鉴定试验;若一步酶法为阳性或不规则抗体筛查阳性,则应进一步使用 16 号谱细胞行抗体鉴定试验。

1.3.5 交叉配血 采用卡式微柱凝胶法进行主次侧交叉配血,按照试剂说明书操作并判读结果。

1.4 输血无效的判断标准 输注去白细胞悬浮红细胞 2 U 后 24 h 复查 Hb,排除急性失血、隐性慢性失血、发热消耗等因素后,Hb 升高值低于理想值即为输血无效。理想值计算方法:每输注 1 U 悬浮红细胞 Hb 增量 > 5 g/L 为有效,Hb 增量 0~5 g/L 为部分有效,Hb 增量 < 0 g/L 为完全无效,部分有效和完全无效均记为无效。

1.5 统计学方法 采用 Graph Pad Prism 9.0 软件绘图,SPSS 25.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前两组血液生化指标水平比较 治疗前 A 组与 B 组的 Ret%、TBil、Hb 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗后两组血液生化指标水平比较 治疗后 B 组的 Ret%、TBil 水平均显著低于 A 组,Hb 水平则显著高于 A 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同输血方式两组患者治疗前后 Ret%、TBil、Hb 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	Ret% (%)		TBil ($\mu\text{mol/L}$)		Hb (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	25	27.33 ± 5.86	19.59 ± 5.45	28.64 ± 4.47	16.42 ± 4.67	51.76 ± 9.83	55.92 ± 10.54
B 组	18	24.05 ± 4.42	11.06 ± 3.36	26.49 ± 4.35	10.12 ± 3.26	55.50 ± 6.91	64.67 ± 7.22
<i>t</i> 值		1.999	5.870	1.574	4.924	-1.384	-3.039
<i>P</i> 值		0.547	0.000	0.891	0.000	0.079	0.004

注: A 组为 ABO、RhD 同型配血相合后输注, B 组为 ABO、RhD 及其他抗原 CcEe 同型配血相合后输注; Ret% 为网织红细胞比例, TBil 为总胆红素, Hb 为血红蛋白

2.3 不同输血方式的有效率比较 B 组的输血有效率显著高于 A 组 (38.9% 比 0%, χ^2 值为 12.007, *P* 值为 0.002), 两种输注方式的输血效果比较差异有统计学意义。见表 2。

表 2 不同输血方式两组患者红细胞输注有效率比较

组别	例数 (例)	输注有效情况(例)			有效率 (%)
		有效	部分有效	完全无效	
A 组	25	0	24	1	0
B 组	18	7	11	0	38.9 ^a

注: A 组为 ABO、RhD 同型配血相合后输注, B 组为 ABO、RhD 系统及其他抗原 CcEe 同型配血相合后输注; ^a*P* < 0.05

2.4 输血无效病例的科室分布 43 例输血无效患者主要分布科室为血液科 (19 例, 占 44.19%)、肿瘤科 (11 例, 占 25.58%)、重症监护病房 (intensive care unit, ICU; 7 例, 占 16.28%) 和肾病内科 (6 例, 占 13.95%), 上述科室大部分为输血依赖型的重症患者, 随着输血次数的增加, 发生输血无效的可能性增大。

3 讨论

临床输注红细胞的主要目的是提升 Hb 水平, 改善患者的缺血缺氧状态。大部分患者输血后能在较短时间内改善贫血状态, 提高血液 Hb 含量, 但仍有部分患者输血后 Hb 水平升高不理想, 临床症状也没有得到有效的改善, 即发生输血无效。输血无效主要包括免疫性和非免疫性两种类型^[4], 其中免疫性输血无效主要由于抗原-抗体反应。免疫性抗体一般是指意外抗体, 意外抗体可分为两种, 即同种抗体和自身抗体, 同种抗体仅与表达其相应抗原的红细胞发生反应, 而自身抗体可与抗体产生者的红细胞发生反应^[5]。非免疫性因素包括急性失血、隐性慢性失血、机械性微血管性溶血、发热消耗等。机体发热时处于循环加快的高代谢状态, 红细胞很容易被代谢或破坏^[6]。然而并不是所有的同种抗体在输血过程中都有临床意义, 常见有意义的同种抗体包括 Rh 系统的 IgG 型抗体抗 -E、抗 -cE、抗 -D、抗 -e、抗 -C、抗 -Ce, MNS 系统的 IgM 型或 IgM 合并 IgG 型抗体抗 -M, Lewis 系统的 IgM 型抗体抗 -Lea 和抗 -Leb, Duffy 系统的 IgG 型抗体抗 -Fya、抗 -Fyb,

Kidd 系统的 IgG 型抗体抗 -Jka、抗 -Jkb, 因血浆中抗 -Jka、抗 -Jkb 水平能迅速下降, 因此不容易被检测到^[7-8]。

本研究中的输血无效患者均为不规则抗体筛查阴性, 因此可以排除自身抗体因素。患者在不规则抗体筛查阴性且交叉配血相合的情况下仍会发生输血无效, 是因为目前大部分医院只检测了 ABO 及 RhD 血型系统抗原, 但人类血型系统已有 43 个红细胞血型系统和 345 个抗原^[9], 其他血型系统的抗原未进行同型输注, 属于配合性相容输注。后经追踪, 部分患者既往有抗筛阳性史, 大部分为 Rh 系统的抗 -E 或抗 -Ec 抗体, Rh 分型为 CCDee; 少部分为其他血型系统的抗体, 如 MNS 血型系统的抗 -M。患者曾经产生的抗体经过数月的代谢, 期间如果没有抗原的免疫性刺激, 患者的不规则抗体可能会由阳性转为阴性, 交叉配血结果自然也为阴性, 即本研究中 43 例不规则抗体筛查阴性患者的情况, 输血科工作人员会认为输血前的相容性实验完整且结果为阴性, 从而将血液发往临床输注。同种抗体最早可能出现在输血后 7~10 d (初次免疫) 或输血后 1~2 d (再次免疫)^[10-12]。然而, 免疫系统对外来抗原的二次记忆反应 (再次免疫) 会造成更迅速和更多的抗体产生, 从而导致血管外溶血反应, 发生免疫性输血无效^[13]。当患者再次输血时, 可能会有两种结果: ① 部分患者直接抗人球蛋白试验为混合外观的双群现象 (即献血者红细胞凝集, 患者红细胞不凝集), 体内快速产生的抗体与输入的不相合红细胞结合, 导致迟发性溶血; ② 患者产生的抗体快速破坏输入的红细胞, 直接抗人球蛋白试验为阴性。本实验室多见患者直接抗人球蛋白试验为双群的情况。

本研究中患者免疫性输血无效时, B 组的输血有效率显著高于 A 组。其中, 治疗后 B 组的 Ret% 和 TBil 水平均显著低于 A 组, Hb 水平显著高于 A 组, 与相关报道结果一致^[14]。因部分患者可能有外院输血史, 不规则抗体属于哪种血型系统及抗原未明, 不排除有其他血型系统抗体导致免疫性溶血。因此,

并不是所有患者进行 ABO 及 Rh 系统其他抗原同型输血后, Hb 水平均能提升到理想状态。但是进行 ABO 及 Rh 系统其他抗原同型输注组的输血有效率可达 38.9%, 因此 Rh 系统抗原同型输注能提升患者的输血有效率, 减少免疫性溶血反应。43 例输血无效患者所在的科室分布在血液科、肿瘤科、ICU 和肾病内科, 这些科室大部分为输血依赖型的重症患者。据报道, 因现有法律规定需对 RhD 抗原进行检测, 但对其他 RhCcEe 抗原未做要求, 除几个少数民族外, RhD 抗原阴性率约为 0.1%^[15], 而 RhE 抗原阴性率约为 50.0%, 我国汉族人群 RhE 阴性率远高于 RhD 阴性率。在 Rh 系统其他抗原盲输的情况下, RhE 抗原阴性患者被输注 RhE 抗原阳性血制品的可能性增加, 一次随机接受 RhE 阳性抗原的同种免疫概率高于 RhD 2.47 倍^[16]。

对患者进行 Rh 系统的其他抗原鉴定和同型输注能提高患者的输血有效率, 然而, 当进一步探讨患者发生输血无效的原因时, 结果显示输血信息系统功能不完善也会给输血效果带来很大的隐患。当患者不规则抗体史不能被记忆并进行明显提示时, 患者体内抗体被代谢完全后, 其不规则抗体结果为阴性, 医护人员很难发现并追踪其阳性史, 更不会为患者寻找 Rh 同型的血液进行输注。近两年来, 虽然本院输血信息系统有疑难合血记录并对临床进行提示, 但若患者更改住院号, 则系统不会关联同名但不同住院号患者的疑难合血信息, 同样容易造成重要信息的遗漏。因此, 针对同一个患者只用一个 ID 号识别并进行疑难配血相关信息提醒非常重要^[17]。同样, 如果患者曾经在外院有输血史及不规则抗体阳性史, 也很难被发现。因此, 建议存在不规则抗体阳性史的患者在住院时携带标明具体抗体的小卡片, 方便输血科人员快速找到相合的血液, 也避免了因抗筛阴性导致本就不相合的血液输注。

综上所述, 患者免疫性输血无效时, 进行 Rh 系统的其他抗原鉴定和同型输注能显著提高输血有效率。在提高实验室检测和鉴定能力的同时, 输血信息系统针对疑难合血记录的记忆功能也显得尤为重要, 针对外院有不规则抗体阳性史的患者, 全国输血科可统一配发标明具体抗体的卡片进行提示。医生在排除患者术后感染、急慢性隐性失血后, 应考虑到输血无效可能是由于免疫反应导致的, 识别免疫性血管外溶血的临床表现, 输血科工作人员更应对这一点保持高度警惕, 以提高患者的输血有效率, 尽

量保障输血依赖型患者的安全和有效输血。由于本研究样本量较少, 仅对 Rh 系统同型输血的效果进行分析, 后续可在此基础上继续分析针对其他血型系统进行同型或相容性输注的效果评价。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 陈鹏, 蔡玲, 孔令芸. 临床输血技术规范研究 [J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4 (10): 1872. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.10.061.
- 2 叶晓芳, 黄榕, 张玲. 非自身免疫性溶血性贫血患者直接抗人球蛋白试验阳性对临床输血效果的影响 [J]. 实用检验医师杂志, 2023, 15 (3): 238-241. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.03.004.
- 3 李洋, 陈浩飞, 刘金龙, 等. 脊柱手术自体血回输后的非免疫性溶血性输血反应分析 [J]. 医学研究生学报, 2014, 27 (2): 223-224. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2014.02.030.
- 4 曹微微, 黄琬婷, 李碧娟, 等. 4 148 例输血患者红细胞输注无效的调查分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28 (23): 77-82. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.017.
- 5 FUNG M K. AABB 技术手册 [M]. 长沙: 中南大学出版社, 2019: 266-269.
- 6 汪淑芬, 王晓稼, 吴启旺, 等. 肿瘤患者红细胞输注无效的影响因素分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23 (5): 424-427. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B014.
- 7 梁晓敏, 柳叶. 3 082 例住院患者血清不规则抗体分布情况及影响因素分析 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19 (5): 642-644. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.05.017.
- 8 曹丽妍, 魏钰晗, 杨世明, 等. 患者血清抗 Fyb、Jkb 等不规则抗体的检测分析 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38 (4): 357-360.
- 9 杨东, 陈青. 红细胞血型系统研究新进展 [J]. 临床输血与检验, 2022, 24 (2): 137-141, 146.
- 10 DHALIWAL G, CORNETT P A, TIERNEY L M. Hemolytic anemia [J]. Am Fam Physician, 2004, 69 (11): 2599-2606. DOI: 10.1016/j.pop.2004.04.007.
- 11 HEDDLE N M, SOUTAR R L, O'HOSKI P L, et al. A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion [J]. Br J Haematol, 1995, 91 (4): 1000-1005. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05425.x.
- 12 LEMAY A S, FAUGHNAN M, KROK E, et al. A curious case of delayed hemolytic transfusion reaction with evanescent antibodies in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Transfusion, 2019, 59 (12): 3570-3574. DOI: 10.1111/trf.15582.
- 13 向东, 范亮峰, 刘曦, 等. 免疫性溶血性输血反应 100 例分析 [J]. 临床输血与检验, 2022, 24 (1): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2022.01.003.
- 14 袁咏梅, 李娟, 杨庆伟, 等. 定期输血患者 RhCcEe 混合视野鉴定及配型输注效果分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27 (3): 930-934. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.03.048.
- 15 王立人, 段方. 手术备血常规 RH 抗原检测及自身输注 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9 (2): 120-120. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2002.02.031.
- 16 周明, 王慧茹, 陈洋, 等. 孕产妇 Rh 血型系统抗体检测和临床意义分析 [J]. 安徽医药, 2020, 24 (2): 252-256. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.010.
- 17 程聪, 刘术臻, 吕翠, 等. 闭环式输血信息管理系统的建立与应用 [J]. 中国输血杂志, 2016, 29 (1): 107-110. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2016.01.037.

(收稿日期: 2024-09-27)

(本文编辑: 郜文)