

本文引用格式: 完晓菊, 陈洋, 曹媛, 等. 交叉配型血小板在血液病患者移植后血小板输注无效中的应用[J]. 安徽医学, 2023, 44(8): 891-894. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.003

交叉配型血小板在血液病患者移植后血小板输注无效中的应用

完晓菊 陈洋 曹媛 李寅坤 李娟 雍家慧 韩丹丹 张媛媛 王慧茹 周明 蒋光明 廖艳秋
刘会兰

[摘要] 目的 探讨血小板抗体筛查及交叉匹配血小板对于异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后免疫性血小板输注无效(PTR)患者的应用价值。方法 选取2020年6月至2022年8月中国科学技术大学附属第一医院血液科接受过allo-HSCT后发生免疫性PTR患者16例,共输注单采血小板253次。根据血小板输注前交叉配型试验结果进行分组,结果阴性为配合性输注组(37次),阳性为非配合性输注组(216次);其中13例HLA-I类抗体阳性患者,根据输注前血小板交叉配型结果,分为HLA-I类抗体阳性配合性输注组(28次),HLA-I类抗体阳性非配合性输注组(158次)。以血小板输注后24小时血小板校正后增高指数(CCI)为衡量指标,分析不同输注策略对allo-HSCT后PTR患者血小板输注疗效的影响。结果 16例PTR患者,其中HLA-I类抗体阳性13例,HPA抗体阳性3例。配合性输注组血小板输注24 h-CCI和有效率分别为7.188(1.035, 11.900)和62.16%,高于非配合性输注组0(0, 3.546)和22.69%,差异有统计学意义($P<0.001$);HLA-I类抗体阳性的PTR患者配合性输注组24 h-CCI及有效率为7.722(2.118, 13.410)、71.43%,明显高于非配合性输注组[0(-0.648, 4.522)和25.32%],差异有统计学意义($P<0.001$)。结论 交叉匹配的血小板输注可以明显提高allo-HSCT后免疫性PTR患者血小板输注疗效。

[关键词] 人类白细胞抗原;血小板输注无效;异基因造血干细胞移植;交叉匹配;血小板输注

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.003

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前治疗多种恶性血液病及骨髓衰竭性疾病的有效方法。移植后造血重建前或造血功能恢复不良患者往往需要较长期血液制品输注支持治疗,其中血小板输注是临床预防和治疗血小板减少的重要支持疗法^[1-3]。人类血小板表面存在复杂的抗原系统,主要包括人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)I类、血小板特异性抗原(human platelet antigen, HPA)以及ABH等红细胞抗原,输血、妊娠或骨髓移植等免疫可能会刺激人体产生血小板相关抗体(其中约80%为HLA抗体,少量为HPA抗体)^[4-5]。当血小板抗体阳性患者输注抗体靶向抗原的血小板时,可通过FcγR IIa依赖的信号途径直接活化血小板,或通过固定、活化补体形成膜攻击复合物,激活血小板,最后导致血小板在单核-吞噬细胞系统中被快速清除^[6-7],临床则表现为血小板输注无效(platelet transfusion refractoriness, PTR)。对可能发生免疫性PTR的患者进行早期鉴别,筛选配合性血小板输注可提高输注效果^[8]。HLA抗原匹配或表位匹配是HLA抗体中介的PTR患者血小板输注支持的基石^[9],但需要大量的血小板供体库筛选以获取匹配的血小板;血小板交叉配型是快速获得匹配血小板的方法,可以

满足临床输注血小板的时效性需求,但患者在输血后可能因潜在的HLA抗原不匹配而存在HLA抗体产生的风险^[10-11]。目前,血小板抗体筛查与血小板输注前交叉配型在临床上尚未常规开展。本研究回顾性分析16例发生PTR且血小板抗体筛查阳性的allo-HSCT患者血小板输注效果,总结不同抗体类型和输血策略对血小板输注效果的影响,进一步明确血小板抗体筛查及配型血小板在免疫性PTR患者血小板输注中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月至2022年8月中国科学技术大学附属第一医院血液科接受过allo-HSCT后发生免疫性PTR患者16例,男性9例,女性7例,年龄12~48岁,平均(30.47±9.82)岁,入院时血小板计数均值(57.44±86.5)×10⁹/L。其中骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)4例,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)1例,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)5例,慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)1例,重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)5例,均有输血史。纳入标准:①连续发生2次以上血小

板输注无效,血小板计数 $<20\times 10^9/L$ 或 $20\times 10^9/L<$ 血小板计数 $<100\times 10^9/L$,但有明显出血倾向;②血小板抗体和/或HLA抗体阳性。排除标准:活动性出血、发热、感染、肝脾肿大、弥散血管内凝血等患者。16例患者中HLA-I类抗体阳性13例,HPA抗体阳性3例。共输注血小板253次,根据输注前是否筛选血小板交叉配血相合的血小板输注分为配合性输注组(37次)和非配合性输注组(216次)。其中根据是否筛选血小板交叉配血相合血小板进行输注,分为HLA-I类抗体阳性配合性输注组(28次),HLA-I类抗体阳性非配合性输注组(158次)。本研究通过医院伦理委员会审批(审批号:2020KY伦审第183号)。

1.2 血小板输注 所输注血小板均来自安徽省血液中心,采用单人份机采血小板,1袋为1单位(U)治疗量。每袋容量为200~250 mL,血小板含量为 2.5×10^{11} 个/袋,每个患者每次输注1个治疗量。

1.3 血小板输注效果评估 在血小板输注前、输注后24 h后患者抽取EDTA-K²抗凝全血3 mL。日本Sysmex 1800 i 五分类血细胞自动分析仪器检测血小板计数,依据血小板校正后增高指数(the corrected count increment, CCI)判断输注效果,CCI=输注后血小板增加数($10^9/L$) $\times$ 体表面积(m^2)/输入血小板总数($10^{11}/L$)。若输注后24 h CCI在4.5以内判断为输注无效^[12]。

1.4 血小板抗体筛查与配合性血小板筛选 对接接受过allo-HSCT后连续发生2次以上血小板输注无效患者血清进行血小板HLA-I类抗体及HPA抗体检测。血小板HLA-I类抗体采用Luminex单抗原微珠包被法检测;HPA抗体检测采用固相凝集法(MASPAT试剂盒)。HLA-I类抗体检测结果平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI) >500 判定患者HLA-I类抗体

阳性。发生PTR患者血小板输注前进行血小板交叉配型实验筛选交叉配型实验阴性的相合血小板。血小板交叉配型实验采用固相凝集法(MASPAT试剂盒)。

1.5 统计学方法 采用SPSS 23.0软件分析处理数据,计数资料以例数或百分比表示,组间差异采用 χ^2 检验;计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间计量资料比较采用Mann-Whitney U检验,相关性分析采用Pearson检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTR患者配合性血小板输注组和非配合性血小板输注组24 h-CCI结果和输注有效率分析 显示配合组血小板输注后24 h-CCI高于非配合性输注组($P<0.05$);以 $24\text{ h-CCI}\geq 4.5$ 判定为输注有效,配合性输注血小板有效率62.16%,明显高于非配合性输注的22.69%($P<0.05$)。见表1。

表1 PTR患者配合性血小板输注组和非配合性血小板输注组
24 h-CCI和输注有效率比较

组别	例数	24 h-CCI	输注有效率[% (例)]
配合性输注组	37	7.188(1.035, 11.900)	62.16(23/37)
非配合性输注组	216	0(0.3, 5.46)	22.69(49/216)
Z χ^2 值		5.381	4.917
P值		<0.001	<0.001

2.2 HLA-I类抗体阳性患者配合性血小板输注组和非配合性血小板输注组24 h-CCI结果和输注有效率分析 HLA抗体阳性组患者中配合性输注24 h-CCI明显高于非配合性输注,差异有统计学意义($P<0.05$);HLA抗体阳性患者配合性输注有效率高于非配合性输注组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 HLA-I类抗体阳性患者配合性血小板输注组和非配合性血小板输注组24 h-CCI和输注有效率比较

组别	例数	24 h-CCI	输注有效率[% (例)]
HLA抗体阳性配合性组	28	7.722(2.118, 13.410)	71.43(20/28)
HLA抗体阳性非配合性组	158	0(-0.648, 4.522)	25.32(40/158)
Z χ^2 值		7.222	4.811
P值		<0.001	<0.001

2.3 HLA-I类抗体阳性患者输注24 h-CCI与HLA-I类抗体MFI值相关性分析 HLA-I类抗体阳性患者MFI值与血小板输注24 h-CCI呈负相关性($r=-0.412$, $P=0.029$)。见图1。

2.4 HLA-I类抗体阳性患者输注效果与HLA-I类抗体MFI的关系 13例HLA-I类抗体阳性患者MFI为8 849(2 543, 11 484),共计输注配合性血小板28次,有效输注20次,无效输注8次。但是在输注有效组和无效组之间的MFI值无显著性差异($P=0.280$)。

见表3。

3 讨论

PTR的发生是多种因素参与的复杂过程,分为非免疫因素和免疫因素。非免疫因素包括发热、脾亢、感染、药物反应、DIC等^[13-14]。免疫因素有ABO血型抗原不合或患者体内产生了HLA和或HPA等同种抗体。免疫性PTR患者的血小板输注是临床治疗的一个棘手问题,积极寻找匹配的血小板,可及时提高血小板数

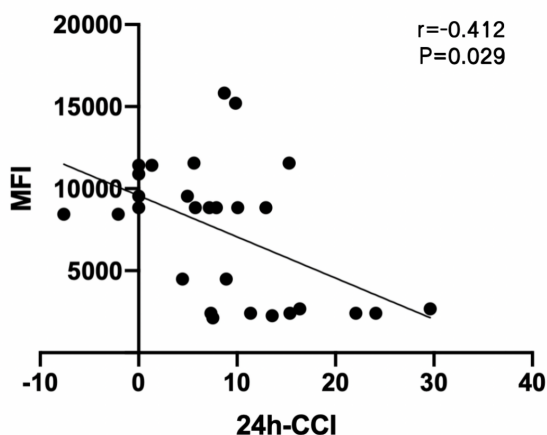


图1 HLA-I类抗体阳性患者MFI值与24 h-CCI相关性

表3 HLA-I类抗体阳性患者输注有效组和无效组MFI值分析

分组	例数	24 h-CCI
输注有效组	21	8 849(2 409, 10 482)
输注无效组	8	9 197(8 442, 11 287)
Z值		348.8
P值		0.280

量,降低严重出血相关死亡,且对减少血液资源浪费、减轻患者经济负担等具有积极意义^[15]。由HLA抗体导致的PTR约占免疫性PTR的70%~80%,临床防治措施主要包括提供HLA抗原或表位匹配的血小板,可提高血小板输注效果^[16],并避免刺激产生HLA抗体,但筛选获得HLA抗原匹配的血小板需要采供血机构足够大的供者库;通过血小板交叉配型获得匹配的血小板是最快速获得匹配血小板的方法,而且成本及技术要求较低,但临床上尚没有常规开展。本研究通过对16例allo-HSCT后发生免疫性PTR且血小板抗体筛查阳性的患者进行交叉匹配血小板输注后获得了较好的输注效果。

本研究纳入的16例患者中,MDS和SAA患者分别为5例和4例,比其它血液病如ALL、AML更容易发生PTR,与梁静等^[17]报道基本一致。MDS患者的病程相对较长,输血多,且多数患者接受多次化疗导致出现多种并发症,如重度感染、发热、脾亢、血小板破坏及消耗增加等情况,导致PTR的发生。SAA患者由于造血功能障碍对输血依赖性大,多次输血也易导致PTR发生。对16例PTR患者血小板输注效果分析显示:采取配合性输注策略的输注效果明显高于非配合性输注,与杨乾坤等^[18]、张秋会等^[19]研究报道结论一致,表明输注通过交叉配型实验筛选相合的血小板,对提高PTR患者血小板输注效率具有积极临床意义。另外本研究发现HPA抗体阳性的PTR患者,配合性输注并未带来更好的提升血小板计数效果,可能由于本研究HPA抗

体阳性患者数量较少。邓晶研究显示患者不存在HLA抗体或其MFI<1 000时,血小板输注效果较好,输注有效率随患者MFI检测值的升高而降低^[20]。本研究中输注有效组和无效组之间的MFI值无明显差异,可能由于纳入研究的13例患者均为HLA抗体强阳性(中位数为8 849)且样本量有限,有待于大样本的进一步研究。

综上所述,对于有多次输注血小板需求的血液病患者,应积极实施血小板抗体检测;对于已经产生血小板同种抗体的患者,建议输注配型相合血小板,可有效改善血小板输注的安全性与有效性,促进临床治疗与血液资源分配更加科学合理。

参考文献

- [1] BESSOS H, WILSON D W L, METCALFE P, et al. Report on the 12th international society of blood transfusion platelet immunology workshop[J]. Vox Sang, 2005, 89(2): 105-113.
- [2] CHU T, TANG Y, WANG H, et al. Efficacy of recombinant factor VIIa for severe bleeding complicated by platelet transfusion refractoriness in patients with hematologic malignancies [J]. Thromb Res, 2017, 160: 14-18.
- [3] COHN C S. Platelet transfusion refractoriness: how do I diagnose and manage?[J]. Hematol Am Soc Hemat, 2020, 2020(1): 527-532.
- [4] BELIZAIRE R, MAKAR R S. Non-alloimmune mechanisms of thrombocytopenia and refractoriness to platelet transfusion [J]. Transfus Med Rev, 2020, 34(4): 242-249.
- [5] ZAVYALOVA D, ABRAHA J, RAO P, et al. Incidence and impact of allele-specific anti-HLA antibodies and high-resolution HLA genotyping on assessing immunologic compatibility[J]. Hum Immunol, 2021, 82(3): 147-154.
- [6] NAGELKERKE S Q, PORCELIJN L, GEISSLER J, et al. The association and functional relevance of genetic variation in low-to-medium-affinity Fc-gamma receptors with clinical platelet transfusion refractoriness[J]. J Throm Haemost, 2020, 18(8): 2047-2053.
- [7] 赛娟,田力.免疫性血小板输注无效发生机制和解决策略[J].中国输血杂志, 2022, 35(6):677-682.
- [8] HOD E, SCHWARTZ J. Platelet transfusion refractoriness[J]. Br J Haematol, 2008, 142(3):4860.
- [9] MARSH J C, STANWORTH S J, PANKHURST L A, et al. An epitope-based approach of HLA-matched platelets for transfusion: a noninferiority crossover, randomized trial[J]. Blood, 2021, 137(3):310-322.
- [10] STANWORTH S J, NAVARRETE C, ESTCOURT L, et al. Platelet refractoriness-practical approaches and ongoing dilemmas in patient management[J]. Br J Haematol, 2015, 171(3):297-305.

- [11] GAVVA C, BARROSO J, GERNSEIMER T, et al. Response to random apheresis platelets versus HLA-selected platelets versus pooled platelets in HLA-sensitized patients [J]. *Transfusion*, 2019, 59(7): 2276-2281.
- [12] 吕蓉, 朱发明, 叶欣, 等. 免疫性血小板输注无效的判定及临床实践专家共识[J]. *临床输血与检验*, 2022, 24(3): 273-278.
- [13] 伍伟健, 卢瑾. 同种免疫性抗体致血小板输注无效输血策略的国内外研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(3): 426-429+433.
- [14] PHUONG V O, ENKHTSETSEG P, KAMILLE A W, et al. A pilot trial of complement inhibition using eculizumab to overcome platelet transfusion refractoriness in human leukocyte antigen allo-immunized patients[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(3): 551-558.
- [15] SARIS A, PAVENSKI K. Human leukocyte antigen alloimmunization and alloimmune platelet refractoriness[J]. *Transfus Med Rev*, 2020, 34(4): 250-257.
- [16] SOLVES P, SANZ J, FREIRIA C, et al. Factors influencing platelet transfusion refractoriness in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(1): 161-167.
- [17] 梁静, 刘雯, 叶海燕. 血小板输注无效患者血小板抗体阳性的相关因素研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(6): 738-740, 744.
- [18] 杨乾坤, 陈李影慧. 多次输血患者血小板抗体检测与血小板输注疗效相关性研究[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(12): 1363-1365.
- [19] 张秋会, 胡兴斌, 孙文利, 等. 血小板抗体检测及配型在肿瘤患者中的临床应用[J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(7): 708-710.
- [20] 邓晶, 叶欣, 徐秀章, 等. Eplets 配型方法在 HLA-I 类抗体所致血小板输注无效患者中的应用评价[J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(4): 384-387.
- (2022-11-20 收稿)
(本文编校: 崔月婷, 张迪)