

冰冻单采血小板在外周血干细胞移植中的应用：与输注新鲜单采血小板效果比较

杨孝顺¹, 谢琳², 朱鸿杰³, 李琳华¹, 王桂华⁴

Application of frozen single platelet transfusion in peripheral blood stem cell transplantation: Comparison with fresh single platelet transfusion

Yang Xiao-shun¹, Xie Lin², Zhu Hong-jie³, Li Lin-hua¹, Wang Gui-hua⁴

Abstract

BACKGROUND: Because voluntary blood donation in China leads to blood shortage, a large number of fresh single platelets are sometimes difficult to guarantee. Frozen single platelets have immediate hemostatic effect for patients who are in the low state platelets with bleeding.

OBJECTIVE: To study the effect of frozen single platelet transfusion on peripheral blood stem cell transplantation.

METHODS: A total of 44 patients with hematopathy or lymphoma were subjected to peripheral blood stem cell transplantation, and platelet was less than $40 \times 10^9 / L$. These patients were randomly assigned to frozen single platelets group and fresh single platelets group ($n = 22$). At 0-14 days following transplantation, patients in the fresh single platelets group were directly infused with fresh single platelets following leukocyte filtration. Homotype frozen single platelets were obtained from patients in the frozen single platelets group, and then placed in a water bath at $37^\circ C$ for rapid thawing. Following filtration using leukocyte filter, infusion was conducted within 40 minutes; once every 3 days, 10 U/time, for totally 3-16 times. The time of infusion depended on bleeding of patients.

RESULTS AND CONCLUSION: No significant difference in platelet and four items of blood coagulation was detected between fresh single platelets group and frozen single platelets group at 24 hours following infusion ($P > 0.05$). Blood platelet count was significantly decreased at 48 hours following infusion ($P < 0.01$). Bleeding time, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and platelet count were significantly reduced at 72 hours following infusion ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There were no significant differences in thrombin time and fibrinogen ($P > 0.05$). It is suggested that the time of frozen single platelet transfusion to prevent bleeding in peripheral blood stem cell transplantation should change into every 2 days.

Yang XS, Xie L, Zhu HJ, Li LH, Wang GH. Application of frozen single platelet transfusion in peripheral blood stem cell transplantation: Comparison with fresh single platelets transfusion. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(27): 5015-5017. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 由于实行义务献血后血小板来源紧张, 输注新鲜单采血小板有时难以保证。而冰冻单采血小板有较好的即刻止血效果, 可用于各种低血小板患者的止血。

目的: 探讨冰冻单采血小板输注在外周血干细胞移植中的替代疗效。

方法: 44例血液病或淋巴瘤患者均接受外周血干细胞移植, 血小板计数低于 $40 \times 10^9 L^{-1}$, 随机分为新鲜血小板组、冰冻血小板组, 22例/组。外周血干细胞移植后 0~14 d, 新鲜血小板组患者直接输注经专用白细胞过滤器过滤后的新鲜单采血小板; 冰冻血小板组患者将同型冰冻单采血小板取出后, 放入 $37^\circ C$ 水浴迅速融化, 用白细胞过滤器过滤后, 于 40 min 内输注。一般每 3 d 输注 1 次, 10 U/次, 共输入 3~16 次, 输入次数根据患者出血情况酌情增减。

结果与结论: 与新鲜血小板组比较, 冰冻血小板组输注后 24 h 血小板及凝血四项指标无明显变化 ($P > 0.05$); 输注后 48 h 血小板计数显著降低 ($P < 0.01$); 输注后 72 h 出血时间、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及血小板计数均显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 凝血酶时间及纤维蛋白原无明显差异 ($P > 0.05$)。建议在外周血干细胞移植中, 应用冰冻单采血小板防止出血输注时间为 2 d 输注 1 次。

关键词: 血小板输注; 冰冻血小板; 外周血干细胞移植; 出血/止血; 干细胞
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.27.017

杨孝顺, 谢琳, 朱鸿杰, 李琳华, 王桂华. 冰冻单采血小板在外周血干细胞移植中的应用: 与输注新鲜单采血小板效果比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(27):5015-5017. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

在恶性血液病及淋巴瘤患者治疗中, 外周血干细胞移植是最有效的方法之一, 但在移植手术中由于放/化疗造成的骨髓致死性损伤容易引起血小板等血细胞急剧减少, 使患者发生

凝血功能障碍。

造血干细胞移植后, 为了有效地控制出血, 在外周血干细胞移植清髓后 6~54 d 内需要多次输入单采血小板, 以防止患者大出血^[1-5]。据文献报道, 冰冻单采血小板有较好的即刻止血效果, 可用于各种低血小板患者的止血^[6-8]。为减少排异反应, 临床上多采用新鲜单采血小板同

¹Health Center, Yunnan Provincial Committee Organizations, Kunming 650032, Yunnan Province, China; ²Chemotherapy Center, Yunnan Provincial Cancer Hospital, Kunming 650118, Yunnan Province, China; ³Department of Emergency, 533 Hospital of Chinese PLA, Kunming 650224, Yunnan Province, China; ⁴Department of Blood Center, Kunming General Hospital of Chengdu Military Area Command of Chinese PLA, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Yang Xiao-shun, Associate chief technician, Health Center, Yunnan Provincial Committee Organizations, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Received: 2010-01-19
Accepted: 2010-04-20

¹ 云南省委机关卫
生所, 云南省昆明
市 650032; ² 云
南省肿瘤医院化
疗中心, 云南省昆
明市 650118;
³ 解放军第五三三
医院急诊科, 云南
省 昆明
市 650224; ⁴ 解放军
昆明总医院成都
军区血液中心, 云
南省昆明市
650032

杨孝顺, 男, 1964
年生, 四川省南充
市人, 汉族, 2000
年解放军第三军
医大学毕业, 副主
任技师, 主要从事
外周血干细胞移
植方面的研究。

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2010)27-05015-03

收稿日期: 2010-01-19
修回日期: 2010-04-20
(20091125008/ZS-Q)

型输注。由于实行义务献血后血小板来源紧张, 有时新鲜血小板的输注难以保证, 为此实验使用冰冻单采血小板输注代替, 取得较好疗效。

1 对象和方法

设计: 病例分析。

对象: 于2004-03/2009-05在解放军昆明总医院、解放军第五三三医院及云南省肿瘤医院血液科、肿瘤科收治的血液病或淋巴瘤患者44例, 男27例, 女17例; 年龄9~68岁, 平均年龄37岁; 血型分布O型12例, A型17例, B型10例, AB型5例; 病种包括何杰金氏淋巴瘤9例, 非何杰金氏淋巴瘤4例, 急非淋22例, 再生障碍性贫血8例, 阵发性睡眠性血红蛋白尿1例。

44例患者均接受外周血干细胞移植, 其中自体移植12例, 异体移植32例; 在异体移植中有4例ABO血型不合, 供患关系分别为O-A、O-A、O-B、A-AB型; 有8例HLA配型半相合, 在移植过程中应用了环孢素A、麦考酚酸酯、抗胸腺细胞球蛋白及短程甲氨蝶呤强化联合免疫抑制方案。

44例患者随机分为新鲜血小板组、冰冻血小板组, 22例/组, 按2005年国务院《医院管理条例》第33条规定对患者的治疗及风险进行如实告知^[9], 患者对治疗均签署知情同意书, 治疗方案经医院医学伦理委员会批准。

干预措施:

血小板输注: 外周血干细胞移植后0~14 d, 两组患者进行血小板输注。新鲜血小板组患者直接输注经专用白细胞滤器过滤后的新鲜单采血小板; 冰冻血小板组患者将同型冰冻单采血小板取出后, 放入37℃水浴迅速融化, 用白细胞滤器过滤后, 于40 min内输注。

输注指征: 血小板计数低于 $40 \times 10^9 L^{-1}$ 的外周血干细胞移植患者, 一般每3 d输注1次, 10 U/次, 共输入3~16次, 输入次数根据患者出血情况酌情增减。

主要观察指标: 两组患者分别于输注24, 48, 72 h后, 采用模板式刀片法测定出血时间, 采用日本SF-3000全自动血液分析仪进行血小板计数, 采用美国ACL-Advance自动血凝仪及配套原装试剂测定凝血四项指标(凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原)。

设计、实施、评估者: 实验设计为第一作

者, 实施干预为第一、二、三、五作者, 结果评估为第一、二作者。均经过系统培训, 未使用盲法评估。

统计学分析: 由第二、四作者采用Microsoft Visual FoxPro 6.0进行统计处理, 使用两样本t检验分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 44例患者全部进入结果分析, 中途无脱落, 按意向性进行结果分析。
2.2 两组患者输注后不同时间点血小板及凝血四项指标的变化 输注后24 h, 两组患者血小板及凝血四项指标差异无显著性意义($P > 0.05$); 输注后48 h, 与新鲜血小板组比较, 冰冻血小板组血小板计数显著降低($P < 0.01$); 输注后72h, 与新鲜血小板组比较, 冰冻血小板组出血时间、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及血小板计数均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 凝血酶时间及纤维蛋白原差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表1。

表1 两组患者输注后不同时间点血小板及凝血四项指标的比较

Table 1 Comparison of platelet and four indicators of coagulation at various time points following infusion in patients of both groups ($\bar{x} \pm s$)

Index	Frozen single platelets group (n=42)		
	24 h	48 h	72 h
Bleeding time (min)	9.6±2.8	12.8±3.4	13.8±4.2
Thrombin time (s)	19.8±4.8	22.8±5.6	24.8±5.5
Prothrombin time (s)	12.6±5.1	13.3±4.1	5.4±5.1
Activated partial thromboplastin time (s)	38.5±14.4	42.2±13.4	48.4±15.1
Fibrinogen (g/L)	2.4±0.3	2.2±0.3	2.1±0.2
Platelet count ($\times 10^9/L$)	74.6±9.6	66.3±7.2	42.3±6.8

Index	Frozen single platelets group (n=53)		
	24 h	48 h	72 h
Bleeding time (min)	10.6±3.1	14.0±4.0	16.1±4.3 ^b
Thrombin time (s)	20.8±7.1	24.2±4.4	25.1±5.3
Prothrombin time (s)	11.1±6.2	14.3±5.2	17.8±5.1 ^b
Activated partial thromboplastin time (s)	42.1±9.3	46.1±11.1	60.5±11.6 ^a
Fibrinogen (g/L)	2.3±0.4	2.0±0.4	2.0±0.3
Platelet count ($\times 10^9/L$)	71.8±7.2	55.5±6.6 ^b	33.4±8.4 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, vs. fresh single platelets group; n: time of platelet infusion

2.3 不良事件及副反应 输注冰冻及新鲜单采血小板后, 两组患者均无不良反应发生。

3 讨论

血小板在机体止血过程中起着重要作用,血小板过低导致患者有出血倾向,冰冻血小板中复苏后容易被激活,在体内寿命缩短,但活化的血小板及其裂解产物如微粒子等同样具有凝血、止血保护功能^[10]。由于外周血干细胞移植患者放/化疗后骨髓功能受损,造血功能丧失或低下,血小板数量急剧下降;部分患者因肝功能损害,纤维蛋白原等凝血因子合成水平降低,为了防止贫血、感染和出血,在放/化疗后期及移植初期,除在层流室无菌隔离外,通常需要输入新鲜血液和血小板进行治疗^[11-14]。

由于实行义务献血后血小板来源紧张,有时新鲜血小板输注难以保障。实验使用冰冻单采血小板输注,具有容易保存、方便实用等优点。从两组患者输注治疗情况来看,在输入后24 h血小板及各种凝血指标无显著差异($P > 0.05$),输入后48 h冰冻血小板组血小板计数显著低于新鲜血小板组($P < 0.01$),输入后72 h冰冻血小板组出血时间、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及血小板计数均显著低于新鲜血小板组($P > 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果说明在外周血干细胞移植患者治疗中,冰冻单采血小板输注在短期内(1.0~2.0 d)可代替新鲜血小板发挥相同的止血功能^[15-16],但第3天后各项指标显著低于新鲜血小板,因此针对冰冻血小板,建议改为2 d输注1次。

4 参考文献

- [1] Desai PH, Dinesh Kurian MD, Nannan Thirumavalavan BS, et al. A Randomized Clinical Trial Investigating the Relationship Between Aprotinin and Hypercoagulability in Off-Pump Coronary Surgery. *Anesth Analg*. 2009;109(5):1387-1394.
- [2] Zhang RY, Li F, Chen Y, et al. *Jiangxi Yiyao*. 2009;44(3):189-192. 张荣艳,李菲,陈艳,等. 异基因外周血干细胞移植治疗白血病并发症分析及防治[J]. *江西医药*, 2009, 44(3):189-192.
- [3] Yao HQ, Hu YH, Gao XH, et al. *Linchuang he Shiyan Yixue Zazhi*. 2007;6(9):97. 姚慧青,胡永红,高小华,等. 异基因造血干细胞移植的血小板输注27例分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2007, 6(9):97.
- [4] Wang ZM, Wang L, Chen XX, et al. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu*. 2009;13(32):6323-6326. 王智明,王琳,陈晓霞,等. 异基因外周血干细胞移植治疗白血病14例[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(32):6323-6326.
- [5] Song CW, Fang M, Gao KB, et al. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu*. 2009;13(36):7186-7188. 宋承伟,方明,高开波,等. 自体外周血造血干细胞移植治疗帕金森病10例[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(36):7186-7188.
- [6] Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *British J Anaesthesia*. 2009;102(6):785-792.
- [7] Yang XS, Li XM, An M, et al. *Zhonghua Jianshan Yixue Zazhi*. 2004;27(7):464. 杨孝顺,李雪梅,安梅,等. 机采血小板与冷沉淀联合应用治疗大出血58例[J]. *中华检验医学杂志*, 2004, 27(7):464.
- [8] Yang P, Zhang XS, Wang YZ, et al. *Linchuang Shuxue yu Jianshan*. 2009;11(2):123-125. 杨鹏,张循善,王玉芝,等. 冷冻自体血小板自体干细胞移植患者中的应用[J]. *临床输血与检验*, 2009, 11(2):123-125.
- [9] State Council of the People's Republic of China. Administrative Regulations on Medical Institution. 1994-09-01. 中华人民共和国国务院. 医疗机构管理条例. 1994-09-01.
- [10] Yang XS, Li XM, An M, et al. *Zhongguo Shuxue Zazhi*. 2004;17(6):440-441. 杨孝顺,李雪梅,安梅,等. 冰冻单采血小板与冷沉淀联合应用治疗创伤性失血[J]. *中国输血杂志*, 2004, 17(6):440-441.
- [11] Liu H, Chang NB, Gu XC, et al. *Linchuang Xueyexue Zazhi*. 2009;22(1):24-26. 刘辉,常乃柏,顾惜春,等. 自体造血干细胞移植治疗急性白血病的临床观察[J]. *临床血液学杂志*, 2009, 22(1):24-26.
- [12] Wang JS, Lu YH, Sun ZQ, et al. *Linchuang Xueyexue Zazhi*. 2008;21(1):25-28. 王季石,卢英豪,孙志强,等. 外周血造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效观察[J]. *临床血液学杂志*, 2008, 21(1):25-28.
- [13] Wu HX, Qian SX, Hong M, et al. *Zhongguo Shiyan Xueyexue Zazhi*. 2008;16(6):1330-1333. 吴汉新,钱思轩,洪鸣,等. 异基因外周血干细胞移植治疗75例血液病[J]. *中国实验血液学杂志*, 2008, 16(6):1330-1333.
- [14] Zhang X, Chen XH, Gao L, et al. *Linchuang Xueyexue Zazhi*. 2008;21(9):458-463. 张曦,陈幸华,高蕾,等. 异基因外周血干细胞移植治疗急性和慢性白血病52例临床观察[J]. *临床血液学杂志*, 2008, 21(9):458-463.
- [15] Zhang HB, Liu L, Wang JY, et al. *Chongqing Yixue*. 2009;38(14):1734-1735. 张红宾,刘林,王建渝,等. 自体外周血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤的临床分析[J]. *重庆医学*, 2009, 38(14):1734-1735.
- [16] Li HS, Zhang H, Tao XM, et al. *Guangxi Yixue*. 2009;31(7):954-957. 李虎生,张华,陶晓明,等. 自体外周血造血干细胞移植治疗恶性血液病及实体瘤[J]. *广西医学*, 2009, 31(7):954-957.