

parison and bias estimation using patient samples; approved guideline-second edition[S]. Wayne, PA; CLSI, 2002.

[22] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP10-A3 Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory measurement procedures; approved guideline-third edition[S]. Wayne, PA; CLSI, 2006.

[23] 黄宏耀, 王长翠, 李玲. 建立新鲜健康抗凝血多仪器比对室内质量控制措施的探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(11): 1033-1034.

• 综 述 •

1034.

[24] 鞠辉, 张茂海. 不同检测系统测定纤维蛋白原结果的可比性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(2): 195-198.

[25] 许蕾, 胡晓波, 李泳. 纤维蛋白原测定系统的探讨[J]. 上海医学检验杂志, 2003, 18(5): 257-260.

(收稿日期: 2010-12-19)

临床输血与肝癌治疗研究进展

蒋学兵¹综述, 王洪波²审校

(1. 中国人民解放军海军总医院输血科; 2. 中国人民解放军空军总医院输血科, 北京 100048)

关键词: 肝肿瘤; 出血; 输血; 血液制品
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 09. 026 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2011)09-0977-03

随着手术技术、手术前后护理技术的发展及手术经验的积累, 肝癌患者术中输血的概率不断减少, 但肝全切、次全切、肝移植等肝脏手术仍然需要进行围术期输血, 而与输血相关的术后感染, 肿瘤复发和生存率降低等观点在医学界尚有争论^[1-15]。由于肝癌患者长期的慢性机体消耗及放、化疗后外周血三系细胞减少, 输血又可作为一种支持治疗而有其不可替代的作用。因此, 弄清输血对机体免疫机制的影响和如何对肝癌患者进行合理输血是医学界普遍关注的问题, 现将近年来的相关研究做一简要综述。

1 输血对于肝癌患者治疗的支持作用

肝癌是临床最常见的恶性肿瘤之一, 其发展迅速、预后很差, 在所有的恶性肿瘤中肝癌患者病死率已升至第 2 位。在肝癌的肿瘤切除、肝移植和肝瘤术后, 输血作为一种支持治疗又是不可避免的。输血对于肝癌患者治疗的主要支持作用是纠正患者的贫血状况、提高血氧含量, 导致肿瘤细胞氧化, 加速肿瘤细胞变性坏死。因此, 对于肝癌患者伴有贫血和相应症状时及时给予红细胞输注是很有必要的。肝癌患者在放、化疗期间, 血小板减少也是常见的并发症, 循环血小板数量与出血的发生直接相关, 因此给予放、化疗的肝癌患者输注血小板是预防出血及减少死亡的重要手段。由于凝血因子缺乏导致出血, 此时输注新鲜冰冻血浆, 以补充相应的凝血因子可有效地控制出血, 从而对肿瘤治疗起辅助作用。虽然有些学者认为术中输血可引起肝癌患者肿瘤复发, 但在 Kwon 等^[2]的研究中没有找到相应证据。尽管有研究报道外科技术的发展可减少术中出血和输血, 但术中输血的支持治疗仍然不可避免^[3]。

2 输血与免疫抑制、术后感染和肿瘤复发

2.1 输血与免疫抑制 虽然输血可在疾病的治疗中发挥替代性作用, 但输血亦可能增加术后感染、肿瘤复发、器官功能衰竭等并发症的概率。输血可能通过不同的途径影响受血者的特异性和非特异性免疫机制, 致受血者免疫效应细胞的功能受到抑制及免疫抑制细胞激活^[4]。目前, 尚无法解释临床上观察到的输血导致的免疫抑制现象。研究发现, 输血可影响免疫调节因子的产生从而抑制非特异性免疫, 包括增强前列腺素 E2 (PGE2) 的产生及下调白细胞介素 2 (IL-2) 的表达。PGE2 可提供强有力的免疫抑制信号, 抑制巨噬细胞表面组织相容性复合物 (MHC) II 类分子的表达和抗原呈递功能, 同时抑制 IL-2 的产生, 降低靶细胞对 IL-2 的反应性, 诱导免疫抑制。输血对特异性免疫的抑制多表现为 MHC 异常, 使 T 淋巴细胞不能发

挥有效的功能, 或发生克隆衰竭。由于输血导致体内 IL-2 合成能力下降, 从而影响 NK 细胞的活性, 产生免疫抑制。同种异体输血可能引起受血者淋巴细胞亚群的改变, 表现在 CD2、CD3、CD4、CD4/CD8 T 细胞亚群均显著降低, 提示细胞免疫功能普遍受抑制。同时, 研究显示输血量越多, 免疫功能抑制越明显^[5]。输血可能是免疫效应细胞的潜在抑制剂, 也是免疫抑制细胞的刺激剂, 可使有益的免疫功能下调, 也可引起有害的免疫抑制作用。但 Kwon 等^[2]前瞻性研究了 108 例行肝切除手术的肝癌患者, 分析了围术期输血与无瘤生存、NK 细胞活性、T 淋巴细胞亚群、植物凝集素 (PHA) 反应的关系, 认为虽然输血组 CD8 升高、PHA 反应增加、NK 细胞活性下降, 但没有统计学意义。

2.2 输血与感染 有资料表明患者围术期输血能增加术后感染等并发症, 降低长期生存率。Silliman^[6]研究了输血与肿瘤患者术后感染的相关性, 发现输血可导致肿瘤患者手术后感染率增高, 输血组为 25%, 而未输血组为 7%, 两组间存在明显差异。恶性肿瘤患者由于体内肿瘤细胞的恶性增殖及广泛转移, 常导致机体的免疫功能下降, 从而导致感染等各种并发症的发生^[7], 异基因造血干细胞移植作为特殊的输血方式, 移植后常引起侵袭性真菌感染^[8]。因此, 免疫调节治疗是肝癌患者的重要辅助治疗之一。

2.3 输血与肿瘤复发 许多研究证实肝癌复发与输血关系密切, 输血可使肝癌复发率增高, 可能的机制是输血可致受血者免疫抑制, 阻碍机体对肿瘤的免疫应答, 导致肿瘤发生免疫逃逸, 从而促进肿瘤的生长和复发^[9-10]。Tachibana 等^[11]对 235 例胸段食管癌患者术后的研究发现, 未输血或少量输血 (≤ 2 个单位) 与大量输血 (≥ 3 个单位) 的患者 5 年存活率分别是 69.0% 和 31.7% ($P < 0.01$)。大多数研究结果表明, 输血的患者较未输血的患者预后差、肿瘤复发率高, 并且肿瘤复发率与输血量呈正相关。但应注意的是输血的患者往往肝癌病情较重、病情较长、肿瘤或许已有转移、手术复杂, 而未输血的患者则相反。

3 肿瘤患者自体输血问题

自体输血是指采集或收集患者自身的血液或血液成分, 经适当的保存或处理后回输给患者本人, 以满足手术或紧急情况时需要的一种输血疗法。自体输血有术前预存式 (PAT)、急性等容稀释式 (ANH) 和术野血回收式 (IAT) 3 种方法。

自体输血问题过去曾被认为是肿瘤患者的禁忌, 但近来的

研究发现肿瘤患者的自体血回收是安全的^[13-15],肿瘤细胞血液循环种植播散只是理论上的推测,肿瘤形成转移灶需要经历一系列复杂的变化,是一个效率极低的过程^[16];肿瘤细胞入血后生存率极低,其中约 85% 的细胞会在不足 5 min 内被快速清除^[17];另有研究显示,仅有约 2.5% 的直接注入循环血液的癌细胞可以形成微小转移灶,而其中仅有约 0.01% 的细胞可以增殖并形成明显的转移癌^[18]。尚没有临床证据支持术中自体输血会引起肿瘤的扩散,并且许多研究发现肿瘤细胞和它的转移灶之间并无相关性。Hansen 等^[19]提倡通过辐照的方式去除回输血中的癌细胞,辐照能有效地去除污染的癌细胞,不会损害红细胞的质量并且能有效地保存血液。

PAT 在欧美等发达国家外科择期手术的病例中普及率已达 80%~90%,有学者对患有肝硬化的肝癌患者进行 PAT 与异体输血进行比较发现自体输血的效果要好于输异体血。由于对确诊的肿瘤患者是否应开展 PAT 尚有争议,因而目前限于选择性地应用于部分肝癌患者,但一些学者的研究均表明 PAT 对肿瘤患者的应用是安全的。根据文献,目前也尚未发现恶性肿瘤手术中应用 IAT 导致肿瘤转移或增加复发的证据。ANH 最初是应用于心脏手术,现已广泛应用于各类手术。有学者在妇科恶性肿瘤手术中的应用发现 ANH 比同种异体输血显著减少了对免疫系统的影响,最大限度地降低了对肿瘤患者预后的影响。Barakat 等^[20]最近报道了对 7 例基督教徒患者采用 ANH 方式手术切除巨大肝癌的研究,结果也证明了 ANH 的可行性和实用性。

4 血液制品的选择

4.1 悬浮红细胞(Rccs) Rccs 具有全血同样的携氧功能,且血容量约为全血的 60%,减少了输血后循环超负荷的危险,输血后可纠正患者的贫血状况,提高血氧含量,加速肿瘤细胞氧化和变性坏死。相关的红细胞制品还有洗涤红细胞、辐照红细胞等,洗涤红细胞主要是洗除血浆和白细胞以降低血浆和白细胞因素引起的输血不良反应,辐照红细胞是通过电离辐照灭活血液中的淋巴细胞,防止发生输血相关性移植物抗宿主病(TA-GVHD)。红细胞制品的输注数量视患者状况和手术难易而定,应尽量避免输注过多的红细胞悬液,以免增加血液黏滞度诱发血栓的形成。

4.2 新鲜冰冻血浆(FFP) FFP 含有全部的凝血因子,用来补充凝血因子,但在手术中,如果血小板数量、纤维蛋白原(Fg)含量、纤溶系统功能及血流动力学均得以控制,应避免应用血浆来补充血容量,因为输注血浆不但会导致传播血源性传染病的发生,形成血栓的风险也会增加。

4.3 血小板 血小板主要功能是在受损血管内皮处黏附、聚集并释放黏附在血小板表面的凝血因子,在止血和凝血过程中具有重要作用。术中和术后输注血小板的目的就是达到凝血和止血的作用。一般血小板计数在 $50 \times 10^9/L$ 以上时,可以不必输注血小板悬液。血小板制品包括浓缩血小板和单采血小板悬液,由 400 mL 新鲜全血制成的浓缩血小板为 1U,含量约为 4.8×10^{10} ,单采血小板一般每袋含 3.0×10^{11} 以上。理论上患者输入 1 袋单采血小板可升高 $30 \times 10^9/L$,但在肝癌术中大量出血的情况下,血小板大量消耗,宜增加数倍量输注才能达到止血目的。

4.4 冷沉淀(CRYO) CRYO 含有大量浓缩Ⅲ因子、vWF 因子、Fg、纤维蛋白稳定因子和纤维结合蛋白。由于目前国内各种浓缩凝血因子蛋白制品并不能完全满足临床需求,冷沉淀可作为出血患者的替代治疗。

4.5 凝血酶原复合物(PCC) 肝癌患者的肝功能多处于终末

期,手术过程中纤维蛋白溶解功能亢进,血循环中有多个凝血因子的活性降低,而 PCC 含有依赖维生素 K 的凝血因子即 FⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ。PCC 的输注可以改善患者血液的低凝状态。

4.6 Fg Fg 是凝血过程中最重要的因子,由于合成减少及消耗增多,肝癌患者多有血浆 Fg 水平的降低,Fg 含量小于 1.0 g/L 时应开始给予补充 Fg 制剂,围术期应根据 Fg 的检测 results 适时补充 Fg。

4.7 去白细胞血液制品的应用 目前的观点认为,白细胞为血液制品的“污染物”,在肿瘤患者的免疫抑制、术后感染和肿瘤复发方面均扮演着重要角色。去白细胞输血可减少同种异体输血引起的非溶血性发热反应、人类白细胞抗原(HLA)同种免疫、血小板输注无效以及降低白细胞相关性传染性疾病的优点。Bosch 等^[12]分别使动物接受全血、浓缩白细胞、新鲜血浆及去除白细胞的新鲜血(除去 99.9% 的白细胞),前 3 组动物肿瘤生长速度均较第 4 组显著增快;其中全血与白细胞的作用与血浆相比亦有显著差异。肝癌患者输血有其特殊性,应输注去除白细胞的血液制品。

5 凝血功能的监测

肝癌患者术前出凝血功能指标可反映肝功能受损的程度,研究资料表明。术前凝血功能异常程度与手术中对血液成分的需求量和预后相关^[21]。监测凝血状态可预测输血的需要量及血液制品的种类,在整个围术期动态监测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、Fg、血小板、凝血因子活性等指标有重要意义,凡血小板计数在 $50 \times 10^9/L$ 以上,APTT 与 PT 分别在正常对照值得 1.5 倍以内、Fg 在 1.0 g/L 以上时,无需进行处理。目前,许多医院应用血栓弹力图(TEG)作为术中和术后凝血功能的检测和监测指标,通过 TEG 观察凝血和纤溶的全过程,包括纤维蛋白的形成速度、溶解状态和血凝块的坚固性、弹力度等情况,同时还可检测血小板的数量和功能,在肝癌手术的整个围术期均应加强对患者出凝血功能的检测与监测。

6 结 语

输血对于肝癌患者是一种重要的支持治疗,能改善患者的贫血状况、提高血氧含量、改善与调控血液的凝血功能等;一些研究资料也表明肝癌患者术后并发症的增加与大量输异体血有关,尽管同种异体输血会有免疫抑制作用,但没有充分证据表明围术期输血可影响肝癌患者的术后生存率。合理选择血液制品进行科学、有效的输血对肝癌患者的支持治疗非常重要,对于大体积的肝脏切除和肝脏的良性病变应积极考虑自体输血,同时,随着对肿瘤患者自体输血研究的深入,临床医生的选择会更有针对性。目前,去白细胞输血及血液成分体外处理技术不断创新,重组促红细胞生成素(EPO)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和血液替代品的研究不断发展,这些都将为肝癌患者的输血提供更多的选择,同时也为肿瘤患者的辅助治疗提供更加有力的保障。

参考文献

- [1] Lange MM, van Hilten JA, van de Watering LM, et al. Leucocyte depletion of perioperative blood transfusion does not affect long-term survival and recurrence in patients with gastrointestinal cancer[J]. Br J Surg, 2009, 96(7): 734-740.
- [2] Kwon AH, Matsui Y, Kamiyama Y. Perioperative blood transfusion in hepatocellular carcinomas: influence of immunologic profile and recurrence free survival[J]. Cancer, 2001, 91(4): 771-778.
- [3] Konopke R, Kersting S, Bunk A, et al. Colorectal liver metastasis surgery: analysis of risk factors predicting postoperative complica-

- tions in relation to the extent of resection[J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24(6):687-697.
- [4] Claas FH, Roelen DL, van Rood JJ, et al. Modulation of the allo-immune response by blood transfusions[J]. Transfus Clin Biol, 2001, 8(3):315-317.
- [5] 苏智雄,黎乐群,肖开银. 围手术期输血对原发性肝癌患者免疫抑制酸性蛋白的影响[J]. 中国输血杂志, 2006, 19(3):209-210.
- [6] Silliman CC. The epidemiology and clinical manifestations of TRALI[J]. Transfus Altern Transfus Med, 2004, 6 Suppl:46-47.
- [7] Garcia Suarez J, Krsnik I, Reyes E, et al. Elderly haematological patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia have similar rate of infection and outcome to younger adults; a prospective study of risk-adapted therapy[J]. Br J Haematol, 2003, 120(2):209-216.
- [8] 王志永,姜尔烈,张平,等. 异基因造血干细胞移植后侵袭性真菌感染及其危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(3):618-622.
- [9] Makino Y, Yamanoi A, Kimoto T, et al. The influence of perioperative blood transfusion on intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(5):1294-1300.
- [10] Kim WW, Lee KW, Choi SH, et al. Risk factors of morbidity and mortality following surgical resection for hepatocellular carcinoma[J]. Korean J Hepatology, 2004, 10(1):51-61.
- [11] Tachibana M, Tabara H, Kotoh T, et al. Prognostic significance of perioperative blood transfusions in resectable thoracic esophageal cancer[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(3):757-765.
- [12] Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in primary and recurrent foetal segmental glomerular sclerosis: a review[J]. Ther Apher, 2001, 5(3):145-165.
- [13] Muscari F, Suc B, Vigouroux D, et al. Blood salvage autotransfusion during transplantation for hepatocarcinoma: does it increase the risk of neoplastic recurrence? [J]. Transpl Int, 2005, 18(11):1236-1239.
- [14] Catling S, Williams S, Freitas O, et al. Use of a leucocyte filter to remove tumour cells from intraoperative cell salvage blood[J]. Anaesthesia, 2008, 63(12):1332-1338.
- [15] Valbonesi M, Bruni R, Lercari G, et al. Autoapheresis and intraoperative blood salvage in oncologic surgery[J]. Transfusion Science, 1999, 21(2):129-139.
- [16] Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions[J]. Cancer Lett, 2007, 253(2):180-204.
- [17] Berezovskaya O, Schimmer AD, Glinskii AB, et al. Increased expression of apoptosis inhibitor protein XIAP contributes to anoikis resistance of circulating human prostate cancer metastasis precursor cell[J]. Cancer Res, 2005, 65(6):2378-2386.
- [18] Luzzi KL, MacDonald IC, Schmidt EE, et al. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases[J]. Am J Pathol, 1998, 153(3):865-873.
- [19] Hansen E, Bechmann V, Altmeyden J. Intraoperative blood salvage in cancer surgery: safe and effective? [J]. Transfus Apher Sci, 2002, 27(2):153-157.
- [20] Barakat O, Cooper JR, Riggs SA, et al. Complex liver resection for a large intrahepatic cholangiocarcinoma in a Jehovah's witness: a strategy to avoid transfusion[J]. J Surg Oncol, 2007, 96(3):249-253.
- [21] 李健, 庞跃林, 蒋德席, 等. 肝移植围手术期出血及其相关血液制品的应用[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(5):403-405.

(收稿日期: 2011-01-01)

• 综 述 •

炎症标记物与糖尿病大血管病变的研究进展

润袁敏 综述, 赵建忠 审校

(湖北省襄阳市中心医院检验医学部 441021)

关键词: 生物学标记; 糖尿病; 研究

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.09.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)09-0979-03

糖尿病(DM)是一种以血糖升高为基本特征的代谢紊乱性疾病,是心血管疾病或冠心病的“等危症”。糖尿病大血管病变是DM常见的并发症之一,是糖尿病致残和致死的主要原因,约占糖尿病患者死亡原因的60%~70%^[1-2]。

越来越多的证据表明,炎症过程在糖尿病及其血管病变中起着重要的作用,这些炎症标记物包括白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、选择素、黏附因子和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。现就CRP、HP、IL与糖尿病和其大血管并发症的关系及研究进展综述如下。

1 炎症与糖尿病大血管病变

随着对糖尿病发病机制和病理生理的深入研究,越来越多的证据提示,糖尿病及其常见并发症的发生可能与炎症反应密切相关。事实上,糖尿病与动脉粥样硬化性心血管疾病存在着许多共同的发病基础,此为“共同土壤”学说^[3]。这些发病的危险因素,诸如高尿酸血症、血脂异常等,与空腹胰岛素浓度、中心性肥胖紧密相关,并且与糖尿病或非糖尿病患者血液中炎症

标志物浓度的增高有关。已知炎症性反应是动脉粥样硬化(Atherosclerotic, AS)形成的重要因素之一。因此,有学者推测,炎症标志物如CRP、IL等可能在糖尿病发病机制中扮演重要角色。

2 CRP与糖尿病及其大血管病变

CRP结构和生物特性:CRP是第一个被发现的机体急性期反应蛋白,普遍认为是一种非常敏感的炎症和组织损伤标志物^[4]。研究表明,CRP合成尚可在其他的局部组织及部位,如动脉粥样斑块中的部分细胞。其他的细胞因子如IL-1、TNF-α等亦可刺激CRP表达。CRP的生物学特性主要表现为可激活补体的经典途径、消耗补体、释放炎症介质、促进细胞间黏附和吞噬细胞反应、溶解靶细胞;作用于单核细胞和淋巴细胞膜表面受体,导致淋巴细胞活化增生,并促进抑制性T淋巴细胞增生;抑制血小板的聚集和释放反应,妨碍血小板引起血管收缩。王凌旭和范泽旭^[5]通过临床试验得出结论,2型糖尿病组、糖尿病血管并发症组CRP水平明显高于正常血糖对照组($P<0.01$),且糖尿病血管并发症组CRP高于糖尿病组,两者