

- [18] 郭明春, 盛和振. 急性胰腺炎患者血浆钙离子及 D-二聚体的变化与病情相关性[J]. 临床医学, 2009, 29(7): 88-89.
- [19] 柴虎林, 王德强, 刘铁军. 监测血清 TNF- α 和 IL-6 水平在重症急性胰腺炎患者的变化及意义[J]. 中国现代医生, 2009, 47(34): 4-5.
- [20] 张奕乘, 黄胡萍, 孙娟, 等. 血清甘油三酯和白蛋白水平与急性胰腺炎严重程度的相关性研究[J]. 中国医学创新, 2010, 7(5): 12-14.
- [21] 韩振平, 杨文东. 急性胰腺炎患者血清三酰甘油水平变化及其临床价值[J]. 中国医学创新, 2009, 6(5): 28-29.
- [22] Riché FC, Cholley BP, Laisné MJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis[J]. Surgery, 2003, 133(3): 257-562.
- [23] Domínguez-Munoz JE, Villanueva A, Larino J, et al. Accuracy of plasma levels of polymorphonuclear elastase as early prognostic marker of acute pancreatitis in routine clinical conditions[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006, 18(1): 79-83.
- [24] Sáez J, Martínez J, Trigo C, et al. A comparative study of the activation peptide of carboxypeptidase B and trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis[J]. Pancreas 2004, 29(1): e9-14.
- [25] Hilal MA, Ung CT, Westlake S, et al. Carboxypeptidase-B activation peptide, a marker of pancreatic acinar injury, but not L-selectin, a marker of neutrophil activation, predicts severity of acute pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(3): 349-354.

(收稿日期: 2011-03-05)

• 综 述 •

输血相关性急性肺损伤的研究进展

李俊祺 综述, 赵树铭[△] 审校

(第三军医大学西南医院输血科, 重庆 400038)

关键词: 输血; 呼吸窘迫综合征; 中性粒细胞**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.030**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2011)11-1209-03

随着血液采集、血制品制备过程中消毒灭菌技术的提高和操作规范的不断完善,多数输血相关并发症已得到了较满意的控制^[1]。但免疫相关输血并发症问题日益突出,输血相关性急性肺损伤(transfusion-related acute lung injury, TRALI)就是其中之一。TRALI是发生于输血期间或输血后的并发症,以急性缺氧和非心源性肺水肿为特点,因致死率高而越来越受到重视^[2-5]。本文从 TRALI 的病理生理学机制入手,分析、评价 TRALI 发病因素以及防范措施,以减少 TRALI 的发生,从而实现安全、有效输血。

1 流行病学

20 世纪 50 年代即有 TRALI 病例相关报道,但始终没有明确、统一的命名和诊断标准。1985 年 Mayo 医院有学者报道了相关的一系列病例后,才将此输血并发症命名为 TRALI^[6-7]。输注各种血液成分均可能导致 TRALI,以新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)和浓缩血小板所致 TRALI 病例最多^[2,5-9]。多数血液采集中心在制备 FFP 过程中没有完全去除血小板,因此 FFP 中含有大量血小板碎片、各种内源性生长因子和其他血小板衍生物,这些物质大部分能活化中性粒细胞、T 淋巴细胞,参与天然免疫的调节^[8-10]。TRALI 占输血并发症的 1/5 000~1/1 333,致死率为 5%~10%,而重症监护病房 TRALI 发病率高达 8%。尸检报告证实,TRALI 致死患者肺组织存在广泛中性粒细胞浸润和肺泡水肿、透明膜形成,与急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)一致^[11]。ARDS 的流行病学研究表明,输血是导致 ARDS 的最常见因素,因此输血后发生的 ARDS 类似病例可能均为 TRALI^[12]。

2 诊断与治疗

TRALI 是临床综合征,并非单一病因引起的疾病,且

TRALI 的诊断不以实验室检查结果为主要依据^[13-14]。美国国立心肺和血液研究所(national heart lung and blood institute, NHLBI) TRALI 工作组于 2005 年,建议 TRALI 的诊断需满足下列条件:排除心脏功能衰竭或循环负荷过重引起的低氧和双侧肺水肿;输血后出现呼吸急促、紫绀、呼吸困难合并急性低氧血症,伴有氧合指数小于或等于 300 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),胸片示双侧肺水肿(排除心源性肺水肿);患者输血前无急性肺损伤(acute lung injury, ALI),ALI 症状和体征出现在输血期间或输血 6 h 以内^[14]。应注意与其他输血相关并发症(如循环过载、过敏性休克、细菌污染反应等),以及心肌疾病或心脏瓣膜疾病(心源性)引起的肺水肿等疾病的鉴别诊断。

TRALI 的治疗应采取支持给氧和机械通气等方式,包括呼吸支持,对于轻度 TRALI 可给予吸氧(鼻塞或面罩),对于重症 TRALI(出现严重低氧血症)需进行气管插管,行机械通气,约 70% 的患者需机械通气^[14];液体输注,对液体容量不足的 TRALI 患者,避免使用利尿剂,因为利尿剂会加重低血容量,引发低血压,对于已出现低血压或病情恶化者,需进行补液扩容治疗;对液体容量过多者,须予以利尿剂治疗。

3 发病机制

TRALI 的发病机制尚未完全清楚。一般认为供者血浆含有白细胞抗体,包括针对 HLA-I、HLA-II 或中性粒细胞特异性抗原(特别是 HNA-3 α)的抗体是常见原因^[10]。ALI 的主要病理变化是肺微小血管通透性增加,水肿液渗入肺间质,从而引起肺弥散性功能障碍,进而导致缺氧。Rao 等^[15] 研究显示,悬浮少白细胞红细胞可使肺微小血管的跨内皮细胞电离阻力(transendothelial electrical resistance, TER)降低,增加内皮细胞间隙,从而使内皮细胞通透性增加;FFP 也可降低 TER,但

[△] 通讯作者, E-mail: shumingzhao@yahoo.com.

作用没有悬浮小白细胞红细胞快,下降幅度也较小;而洗涤红细胞并不使 TER 发生明显改变。由此说明 TRALI 主要与血浆成分有关。

目前认为 TRALI 的主要发病机制可能有以下两种学说:(1)白细胞抗体学说,即主要是供者血液中的白细胞抗体导致抗原-抗体反应,激活肺中的补体,导致效应细胞——中性粒细胞(polymorphonuclear leukocytes, PMN)向肺组织募集、活化,释放活性物质,最终导致肺组织损伤。但有 15% TRALI 病例并不能在供者血液中检出抗体。说明抗粒细胞抗体和抗 HLA 抗体并不是 TRALI 的惟一致病因素^[2-8]。(2)“二次打击”学说,即 TRALI 发病需要存在两次“打击”,第 1 次是患者存在临床病症,如手术、创伤或严重感染等,导致大量 PMN 快速活化,第 2 次是由于在 PMN 活化期间输注了含某些特异性细胞因子的血液制品,细胞因子导致肺微血管内皮细胞活化,上调其表面黏附分子的表达,从而使 PMN 黏附于内皮细胞,损害肺组织,使肺毛细血管渗出增加,造成大量蛋白、水分和白细胞渗出,使 PMN 在肺组织浸润,诱发 TRALI^[16]。最近创伤小鼠模型的研究也进一步证实了“二次打击”可诱发 TRALI^[17],以及“二次打击”学说在大动物绵羊模型中发生的可行性^[18]。

由于输注单采血小板也可诱发 TRALI,提示除了白细胞抗体外,可能还有其他因素参与,如血小板贮存过程中积累的溶血卵磷脂^[8]。有研究发现,中性粒细胞表达 CD40,血小板分泌的可溶性 CD40 配体(soluble CD40 ligand, sCD40L)可与其结合并诱导细胞活化,引起中性粒细胞介导的人肺微血管上皮细胞的细胞毒性反应;血小板分泌的 sCD40L 与血管内皮细胞表面的 CD40 结合,使 PMN、血小板黏附到内皮细胞,促进一系列细胞因子的表达。sCD40L/CD40 上调 NF- κ B 的转录活性,进一步激活 MAPK 信号转导途径,上调内皮细胞细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达^[19]。血循环中的 sCD40L 几乎全部来源于血小板。因此,各种血液成分中均含有 sCD40L,含量从高至低依次为单采血小板(apheresis concentrated platelets, A-PLTs)、从全血手工分离制备的浓缩血小板(whole blood-derived platelet concentrates, WB-PLTs)、全血、悬浮红细胞。在保存过程中,sCD40L 含量会继续增高,A-PLTs 在保存 3~5 d 时达最高。对健康受试者应用上述成分血后,发现随 sCD40L 含量增高,TRALI 发生率显著增加^[8]。随着深入的研究,越来越多的证据表明,sCD40L/CD40 途径很可能在 TRALI 发病中起到重要作用^[9,20]。

CD40 配体(CD40 ligand, CD40L)/CD40 是体内特异性免疫反应系统重要的 1 对共刺激分子,参与体液和细胞免疫反应,在器官移植排斥、系统性红斑狼疮、肿瘤、动脉粥样硬化等疾病过程中具有关键作用。CD40 作为 B 淋巴细胞免疫球蛋白类开关重要调节因子,是重要的抗原递呈细胞激活因子。人体多种细胞表达 CD40,如成纤维细胞、上皮细胞和血管内皮细胞等。CD40 的天然配体被称为 CD40L(正式命名为 CD154),表达于多种细胞表面,包括 T 淋巴细胞和血小板。关于 CD40 途径激活血管内皮细胞的研究显示,以高表达 CD40L 的 T 淋巴细胞激活血管内皮细胞,并以 RNA 干扰技术下调血管内皮细胞 CD40 的表达,检测位于 CD40 下游的转录因子、细胞因子、黏附分子等,证实 CD40 作为总开关在炎症反应中具有重

要作用^[21]。

4 预 防

在临床治疗中应严格把握输血适应证,力求科学、合理、有效、安全用血,充分认识到白细胞抗体是诱发 TRALI 的重要因素,采用输血新策略以减少发生 TRALI 的危险^[10]。采用去除血浆或白细胞的血液制品可有效降低 TRALI 发生率。国外许多学者对 TRALI 的相关研究较多,而国内仅有零星报道^[22-24]。为减少 TRALI 的发生,应加强献血和临床用血管管理^[25],减少采集有多次妊娠史的女性献血者或多次输血史供血者的血液,减少血浆的临床应用,达到减少 TRALI 发生的目的。制备血液制品过程中是否有必要早期进行白细胞和血小板的去除、单采血小板输注是否需去除 sCD40L 等新的治疗手段的可行性仍需更多的临床研究以证实。

参考文献

- [1] 王丽,张春民,张金波.检测输血前 4 项传染性指标对受血者临床价值与应用[J].国际检验医学杂志,2010,31(1):104.
- [2] 何子毅,田兆嵩.输血相关性急性肺损伤临床研究新进展[J].中国输血杂志,2009,22(1):70-73.
- [3] Barrett NA, Kam PC. Transfusion-related acute lung injury: a literature review[J]. Anaesthesia, 2006, 61(8): 777-785.
- [4] Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion[J]. Vox Sang, 2005, 89(1): 1-10.
- [5] Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors[J]. Blood, 2003, 101(2): 454-462.
- [6] Popovsky MA, Chaplin HC Tr, Moore SB. Transfusion related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy [J]. Transfusion, 1992, 32(6): 589-592.
- [7] Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury [J]. Transfusion, 1985, 25(6): 573-577.
- [8] Vlaar A, Hofstra J, Kulik W, et al. Supernatant of stored platelets causes lung inflammation and coagulopathy in a novel in vivo transfusion model[J]. Blood, 2010, 116(8): 1360-1368.
- [9] Khan H, Belsher J, Yilmaz M, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients[J]. Chest, 2007, 131(5): 1308-1314.
- [10] Silliman CC, Curtis BR, Kopko PM, et al. Donor antibodies to HNA-3a implicated in TRALI reactions prime neutrophils and cause PMN-mediated damage to human pulmonary microvascular endothelial cells in a two-event in vitro model[J]. Blood, 2007, 109(4): 1752-1755.
- [11] Kao GS, Wood IG, Dorfman DM, et al. Investigations into the role of anti-HLA class II antibodies in TRALI[J]. Transfusion, 2003, 43(2): 185-191.
- [12] Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P, et al. Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: a cohort study [J]. Crit Care, 2007, 11(3): R63 [2010-12-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553147>.
- [13] Triulzi D. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician[J]. Anesth Analg, 2009, 108(3): 770-776.
- [14] Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related a-

- cute lung injury: definition and review[J]. Crit Care Med, 2005, 33(4):721-726.
- [15] Rao RS, Howard CA, Teague TK. Pulmonary endothelial permeability is increased by fluid from packed red cell units but not by fluid from clinically-available washed units[J]. J Trauma, 2005, 60(4):851-858.
- [16] Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5 Suppl):124-131.
- [17] Nicholson SE, Johnson RA, Craig T, et al. Transfusion-related acute lung injury in a rat model of trauma-hemorrhage[J]. J Trauma, 2011, 70(2):466-471.
- [18] Tung JP, Fung YL, Nataatmadja M, et al. A novel in vivo ovine model of transfusion-related acute lung injury (TRALD)[J]. Vox Sang, 2011, 100(2):219-230.
- [19] Kelher MR, Masuno T, Moore EE, et al. Plasma from stored packed red blood cells and MHC class I antibodies causes acute lung injury in a 2-event in vivo rat model[J]. Blood, 2009, 113(9):2079-2087.
- [20] Khan SY, Kelher MR, Heal JM, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury[J]. Blood, 2006, 108(7):2455-2462.
- [21] Pluvinet R, Olivari R, Krupinski J, et al. CD40: an upstream master switch for endothelial cell activation uncovered by RNAi-coupled transcriptional profiling[J]. Blood, 2008, 112(9):3624-3637.
- [22] 刘风华, 曹荣祚, 祁萍萍. 发生输血相关性急性肺损伤 2 例报告[J]. 临床血液学杂志:输血与检验版, 2010, 23(12):756-757.
- [23] 郑立. 输血相关性急性肺损伤 1 例[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(11):954-955.
- [24] 俞志勇, 施兵, 李渤海, 等. 造血干细胞移植术后发生输血相关性急性肺损伤 1 例[J]. 人民军医, 2009, 52(3):193.
- [25] 梁文飏, 唐荣才, 栾建凤, 等. 血液预警与输血链的全面管理[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(1):2-4.

(收稿日期:2011-02-09)

• 综 述 •

小而密低密度脂蛋白的临床应用及检测

张正清, 王连升 综述, 陈福祥 审校

(上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科 200011)

关键词:脂蛋白, LDL; 动脉粥样硬化; 脂类代谢

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)11-1211-02

低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是体内转运内源性胆固醇的主要脂蛋白,在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生和发展中起着重要的调节作用。LDL 具有明显的异质性, Austin 等^[1]根据非变性梯度凝胶扫描测定的 LDL 主峰颗粒直径(peak particle diameter, PPD)将 LDL 分成两种亚型: PPD ≥ 25.5 nm 为 A 型 LDL, 即大 LDL (large LDL, ILDL), 密度接近 1.02 g/mL; PPD < 25.5 nm 为 B 型 LDL, 即小而密低密度脂蛋白(small dense LDL, sdLDL), 密度接近 1.06 g/mL。

1 sdLDL 的代谢

LDL 颗粒的不均一性是其代谢过程受多因素调节的结果,但具体生化机制尚不十分清楚。有研究表明,血浆三酰甘油(triglyceride, TG)水平对 sdLDL 的生成有重要的调节作用,当肝内合成 TG 较多(血浆 TG 浓度大于 1.5 mmol/L)时,在胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)作用下,富含 TG 脂蛋白中的 TG 与 LDL 的胆固醇酯(cholesterol ester, CE)交换,使 LDL 颗粒内 TG 含量增加,转运到肝脏后被肝脂酶水解,使 LDL 中的胆固醇与蛋白质比值降低,颗粒变小,密度增加,形成 sdLDL^[2]。脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)也是影响 sdLDL 代谢的重要因素。LPL 活性降低时,血浆中富含 TG 的 ILDL 降解减少,在 CETP 作用下 ILDL 转化为 sdLDL 增多。血浆脂蛋白中内源性 CETP、卵磷脂胆固醇脂酰转移酶(lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT)和外源性 LPL 导致 LDL 密度的改变。当血浆 TG 含量增加时,该作用增强,从而导致 sdLDL 的产生^[3]。LDL 颗粒大小也受性别和其他因素如运动、饮食、药物等的影响^[4]。

2 sdLDL 的理化特性

Rizzo 等^[5]分析了不同亚型 LDL 颗粒脂质的含量,发现

sdLDL 比 ILDL 含有较少的游离胆固醇(free cholesterol, FC)、磷脂(phospholipid, PL)及 CE;随着 LDL 密度的增加,氧化敏感性亦增高,这与各亚型 LDL 中 FC 浓度呈反比。Otvos 等^[6]认为,AS 危险性的增加可能与 sdLDL 中 FC 的氧化敏感性增加有关,LDL 颗粒含有的 FC、PL 和 CE 都与 LDL 大小和密度呈正相关,表明两种 LDL 化学组成的不同是物理性质不同的基础。

3 sdLDL 致 AS 的机制

LDL 是 AS 发生、发展的主要脂类危险因素,而 sdLDL 是具有致 AS 作用的主要 LDL 亚型。其作用机制包括 sdLDL 与受体的结合力减低,不易通过 LDL 受体途径从循环中清除;sdLDL 颗粒表面极性分子减少,与动脉内膜上蛋白聚糖亲和力高,易黏附于血管壁进入血管内皮细胞;sdLDL 颗粒小,易进入动脉壁内,并被动脉壁内的巨噬细胞吞噬;sdLDL 颗粒表面保护层单薄,抗氧化成分少,进入血管壁内后易被氧化,氧化后的血浆 LDL 是导致 AS 的重要诱变因素。

4 sdLDL 的临床应用

4.1 sdLDL 与糖尿病(diabetes mellitus, DM)的关系 血脂代谢异常先于 DM 发生。DM 血脂代谢异常的主要表型为 TG 升高、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低和 sdLDL 升高,统称为致动脉粥样硬化表型,与心脑血管并发症的发生密切相关^[5]。特别在 2 型 DM 中,血脂代谢异常导致发生微血管并发症的危险性增加^[7]。Ogita 等^[8]通过健康人口服葡萄糖耐量实验(Oral glucose tolerance test, OGTT)后的血浆 sdLDL 检测,以观察健康人血糖浓度变化对 sdLDL 水平的影响。结果显示, sdLDL-C 浓度明显下降,且在口服葡萄糖 2 h 后浓度最低,在 3 h 后上升到基线水平;相