

Jia 等^[19]研究了 Nano-Se 对大鼠的慢性毒性作用, 给药 13 周后发现, Nano-Se 对大鼠的无明显副作用剂量水平 (NOA-EL) 为 3 ppm (雄性每日剂量为 0.22 mg/kg BW, 雌性每日剂量为 0.33 mg/kg BW), Na₂SeO₃ 和含硒蛋白的 NOAEL 为 2 ppm, 说明 Nano-Se 的慢性毒性同样更低。

与硒-甲基硒代半胱氨酸 (SeMSC) 比较证实, 在增加 GSH-Px、硫氧还蛋白还原酶 (TrxR) 和 GST 的活性等方面, Nano-Se 与 SeMSC 具有相同的效应, 而在老鼠半数致死剂量 (LD50)、存活率、急性肝损伤和急性毒性方面, Nano-Se 则具有明显的低毒性^[20]。

按照徐辉碧等^[21]提出的硒毒性的自由基机理, GSH 与硒 (化合物) 的不断反应产生大量活性氧自由基是硒产生毒性的原因之一。Nano-Se 与 GSH 的反应速率仅是 Na₂SeO₃ 的 1/12.3。Nano-Se 的低急性毒性的原因之一可能是纳米红色单质硒与生物体内 GSH 反应率低进而自由基产生量低。Nano-Se 的 LD50 为 Se 112.98 mg/kg BW, 其 95% 可信区间为 Se 89.95~141.90 mg/kg BW; Na₂SeO₃ 的 LD50 为 Se 15.72 mg/kg BW, 95% 可信区间为 Se 13.38~18.47 mg/kg BW^[22]。

4 小 结

1985 年 Nuttal^[23] 提出胶体状态红色单质硒具有或在特定环境下具有生物活性假说, 由于无实验证据, 加之灰或黑色单质硒没有生物活性和毒性的事实, 他的假说未得到重视。Nano-Se 的发明及其生物效应的相关研究, 证实了 Nuttal 的假说。Nano-Se 具有抗肿瘤、抗氧化、免疫调节和保护机体组织等多方面生物学作用。Nano-Se 的低毒性特点有效弥补了补硒的不足, 具有巨大的、潜在的市场和经济价值, 在医疗保健领域应用的前景广阔。

参考文献

[1] 张立德. 纳米硒: 我国在世界上为数不多的纳米科技领先项目[J]. 医药世界, 2002(6): 16.

[2] 夏枚生, 张红梅, 胡彩虹, 等. 纳米硒对肉鸡生长和抗氧化的影响[J]. 营养学报, 2005, 27(4): 307-310.

[3] 白燕, 罗海英, 郑文杰. 纳米硒的界面化学作用[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2011, 32(3): 345-351.

[4] Wang Y, Fu L. Forms of selenium affect its transport, uptake and glutathione peroxidase activity in the Caco-2 cell model[J]. Biol Trace Elem Res, 2012, 149(1): 110-116.

[5] Chen T, Wong YS, Zheng W, et al. Selenium nanoparticles fabricated in Undaria pinnatifida polysaccharide solutions induce mitochondria-mediated apoptosis in A375 human melanoma cells[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2008, 67(1): 26-31.

[6] 施旻, 乔玉丹. 纳米硒对小鼠移植瘤 H22 的生长抑制作用及其机

• 综 述 •

制[J]. 江西中医学院学报, 2008, 20(1): 61-63.

[7] Rezvanfar MA, Ahmadi A, Baeri M, et al. Efficacy of Acetyl-L-Carnitine, as a potent antioxidant in oxidative stress mediated Cisplatin-induced spermatotoxicity [J]. Toxicology Letters, 2011, 205: 246-247.

[8] 王华丽, 张劲松, 俞汉青. 低毒性的纳米硒对顺铂抗肿瘤作用的影响[J]. 营养学报, 2007, 29(5): 445-447, 452.

[9] Huang B, Zhang J, Hou J, et al. Free radical scavenging efficiency of Nano-Se in vitro[J]. Free Radic Biol Med, 2003, 35(7): 805-813.

[10] Zhang JS, Gao XY, Zhang LD, et al. Biological effects of a nano red elemental selenium[J]. Bio factors, 2001, 15(1): 27-38.

[11] 童春义, 薛昌刚, 刘选明, 等. 荧光-噻唑蓝法检测红色纳米硒的抗氧化活性[J]. 分析化学, 2006, 34(12): 1752-1754.

[12] 周艳晖, 黄嘉茜, 白燕, 等. 纳米硒-蔗糖溶胶的抗氧化作用[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2010, 31(1): 71-74.

[13] 罗海英, 周艳晖, 白燕, 等. 纳米硒-氨基酸溶胶的抗氧化作用[J]. 食品科技, 2011, 36(4): 202-206, 210.

[14] 卢连华, 周景洋, 颜燕, 等. 纳米硒的免疫调节及辐射防护作用研究[J]. 中国辐射卫生, 2009, 18(2): 161-163.

[15] 郑青山, 张劲松, 桂常青, 等. 纳米红色元素硒与葡萄糖醛酸内酯联用对大鼠肝纤维化形成过程的干预及其定量分析[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(1): 99-102.

[16] 潘秀兰, 王银龙, 马东周, 等. 纳米硒对大鼠创伤性脑损伤保护作用的实验研究[J]. 山东医药, 2008, 48(45): 36-38.

[17] 陈鸿武, 马礼坤, 余华, 等. 纳米硒对实验性糖尿病小鼠心肌的保护作用及其可能的机制[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(5): 878-882.

[18] Zhang J, Wang H, Yan X, et al. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice[J]. Life Sci, 2005, 76(10): 1099-1109.

[19] Jia X, Li N, Chen J. A subchronic toxicity study of elemental Nano-Se in Sprague-Dawley rats[J]. Life Sci, 2005, 76(17): 1989-2003.

[20] Zhang J, Wang X, Xu T. Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with se-methylselenocysteine in mice[J]. Toxicol Sci, 2008, 101(1): 22-31.

[21] 徐辉碧, 冯志明, 程驿. 硒化合物毒性的自由基机理[J]. 华中理工大学学报, 1991, 19(1): 13-19.

[22] 高学云, 张劲松, 张立德. 纳米红色元素硒的急性毒性和生物利用性[J]. 卫生研究, 2000, 29(1): 57-58.

[23] Nuttal KL. Elemental selenium and glutathione reductase[J]. Med Hypotheses, 1985, 16(2): 155-158.

(收稿日期: 2012-07-20)

血小板输注无效的原因和防治

程丽霞¹综述, 杨和军²审校

(1. 山东省东明县计划生育服务站, 山东菏泽 274599; 2. 菏泽市立医院输血科, 山东菏泽 274031)

关键词: 血小板输注无效; 血小板计数校正增加值; 同种异体免疫
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.02.024 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2013)02-0180-05

血小板在人体凝血和止血过程中起着至关重要的作用。临床上出现血小板数量减少或功能障碍时, 输注血小板是简单

作者简介: 程丽霞, 女, 主管技师, 主要从事临床医学检验研究。

有效的治疗措施之一。血小板输注无效(PTR)是血小板输注中主要的并发症之一,患者可因输入的血小板在体内迅速破坏而危及生命。PTR 在血小板支持治疗中常见且棘手,预防和治疗 PTR 已成为临床输血的一项重要课题。

1 血小板输注无效的定义和判定

血小板输注无效可简单定义为输注充足治疗剂量的血小板后,处于血小板治疗不应性状态,即血小板计数的增加值低于临床预期,临床出血表现未见明显改善。评估血小板输注效果的公式包括^[1]:血小板计数校正增加值(CCI)=输注后血小板增加值×体表面积/输注血小板总数;血小板回收率(PPR)=输注后血小板增加值×全血容量/输注血小板总数×100%;血小板增加百分比=PPR/0.67。其中,输注后血小板增加值(PPI)=输注后血小板计数-输注前血小板计数;全血容量=体表面积×2.5。

减少血小板同种免疫试验(TRAP)将 PTR 定义为患者至少连续 2 次输注 ABO 同型新鲜血小板后,1 h CCI<5×10⁹/L,该定义在美国临床肿瘤学会所接受^[2],认为至少连续 2 次输注 ABO 血型相容且保存时间低于 72 h 的新鲜血小板后,输注效果不满意,则认为是 PTR^[3]。

目前临床判断 PTR 的依据主要有血小板回收率(PPR)、CCI 以及患者出血状况有无改善。由于血小板输注后患者出血症状改善程度不易量化,故以 PPR 和 CCI 为量化的判断依据。

根据输注前 1 h 和输注后 1 h(或 24 h)患者外周血 PLT 以及输入的血小板数量,计算 PPR 和 CCI。理论上一次成功的血小板输注血小板回收率应达到 65%,但临床上判断血小板输注无效的标准为 1 h PPR<30%,24 h PPR<20%。同样,输注有效者 1 h CCI>10,当 1 h CCI<7.5,24 h CCI<4.5 也可判断为血小板输注无效,与前者是等价的^[4]。Brubaker 等^[5]通过血小板放射性示踪证实,输注的血小板至少需要 1 h 才能在血管内达到分布平衡。一般认为,输后 1 h CCI 可了解输入血小板量是否足够,判读是否输注无效,而输后 24 h CCI 可了解血小板寿命(存活期),决定血小板输注频率。

2 PTR 的原因

PTR 的原因可分为免疫性和非免疫性两类,免疫因素包括输血、妊娠、移植物抗宿主病、异体移植和 ABO 血型相容性等。非免疫因素包括输血因素、发热、感染(败血症)、脾大、弥散性血管内凝血(DIC)、出血、静脉闭塞性疾病、药物等。

2.1 免疫性因素 导致同种免疫的血小板抗原可以分成两大类:一类是血小板相关性抗原,包括 HLA-I 类抗原,还有 ABH、Lewis、P 等,其中,HLA-I 类抗原及 ABH 抗原在血小板输注中具有临床意义,二者既可从血浆中吸附,又可内源性合成,导致血小板表面的 HLA 抗原相对红细胞和粒细胞为高^[6];另一类是血小板特异性抗原(HPA),是位于血小板膜糖蛋白(GP)上的抗原表位,通过相应抗体的检出而被发现的,具有独特的型特异性,是血小板本身固有的抗原。

2.1.1 HLA-I 类抗体是导致 PTR 最常见的免疫因素。白细胞和血小板表面存在 HLA-I 类抗原,但是血小板表面主要为 HLA-A 和 HLA-B,HLA-C 抗原甚少,且无 HLA-II 抗原^[7]。

当患者反复输注含有白细胞的血液制品,体内可能产生 HLA-I 类同种免疫抗体。该抗体可结合输入体内的供者血小板,引起供者血小板破坏和快速清除,导致 PTR 的发生。受者 CD4⁺T 细胞为自身抗原提呈细胞(APC)提呈的供者血小板同种抗原所致敏,是造成输注单采血小板患者 IgG 型抗

HLA 抗体免疫应答的主要原因^[8]。既往妊娠也会增加同种异体免疫发生率^[2]。

输注某些 HLA 不匹配的血小板同样能提升 PLT,这可能是由于许多 HLA 抗原存在高度的交叉反应性。共同抗原的存在为 PTR 患者提供更多 HLA 相容的供者血小板。接受诱导化疗的急性白血病患者抗 HLA 同种免疫抗体常消失^[9-11],提示某些化疗药物可以解决 HLA 同种免疫患者血小板输注问题;同时要经常再评估患者的抗体状态,选用 HLA 相容的供者血小板。

2.1.2 HPA 可以导致 PTR HPA 比 HLA 少见,HPA 发生率仅为 2%~11%^[2],但 HPA 常与 HLA 共存,携带多种 HLA 的患者有 25%形成了 HPA。抗 GPI a/II a、抗 GPII b/III a 和抗 GPIV(CD36)等 HPA 可以导致 PTR^[12-13]。HPA 只与血小板而不与淋巴细胞起作用,去除白细胞不影响 HPA 抗体发生率^[7,14-15]。

欧美白人 HPA 多由 HPA-1a 抗原引起,而中国人群 HPA-1a 抗原频率大于 99.99%,至今尚未发现 HPA-1a 抗原阴性者,极少有机会产生此类抗体,因此 HPA-1a 抗原对中国人的临床意义不大。日本人群的 PTR 患者血中检出的 HPA 多数为 HPA-2b(Siba),中国上海已于 20 世纪 90 年代发现该抗体^[16]。

2.1.3 血小板表面有 ABH 抗原,随着患者 ABO 血型抗原不合的血小板输注次数增多,PTR 的发生率逐渐上升^[17];另外,受者体内 ABO 抗体的效价也会增高,如果高于 64,则易发生 PTR^[18]。Killick 等^[19]发现输注 ABO 血型同型血小板的患者,PTR 的发生率为 18%,而输注 ABO 血型主侧或次侧不相容的血小板者,PTR 发生率高达 53%^[20]。

Hou 等^[21]研究发现,ABH 抗原主要分布于血小板 GPI b 和 GPII b 上,并且血小板 GPI b 和 GPII b 上的 A 抗原皆为 A1 亚型而无 A2 亚型,这为临床上给抗 A 效价高的患者输注 A2 亚型血小板提供理论依据,对于避免 PTR 具有重要意义。A2 亚型的个体,其血小板上检测不到 A 抗原,可以作为 O 型血小板使用,甚至可以输给具有高效价抗 A 或抗 B 抗体的 B 型和 O 型血小板输注无效患者^[22]。

2.1.4 自身免疫性血小板减少症、骨髓移植及一些其他疾病患者有时能检出血小板相关免疫球蛋白 PAIgG。体内有 PAIgG 者,对血小板回收率影响不大,但可显著缩短血小板存活期,甚至可达(0.33±0.26)d。50%的 HPA 起自身抗体的作用,即它们与患者自身血小板起反应^[10]。抗 GPII b/III a 和 GPI b/IX 自身免疫性抗体可以引起特发性血小板减少性紫癜^[23]。

2.1.5 血小板悬浮液一般采用供者血浆,输注血小板时也输入大量异体血浆。这些血浆蛋白可能与受者体内相应的同种抗体形成循环免疫复合物。该复合物可以非特异性地与自身或输入的血小板上的 Fc 受体结合,并为单核巨噬系统所清除,导致 PTR 的发生。

2.1.6 自身或同种异体骨髓移植后血小板输注疗效下降,移植物抗宿主病是造血干细胞移植患者发生 PTR 的一个风险因素。在移植后造血细胞恢复期,可发生类似免疫个体所出现的自身-非自身免疫识别的暂时紊乱,导致血小板自身抗体水平上升。急、慢性移植物抗宿主病和巨细胞病毒感染可提高 PAIgG 水平。

2.2 引起 PTR 的非免疫因素包括输血因素、发热和感染(包括败血症)、脾大、DIC、出血、静脉闭塞性疾病、药物等。

2.2.1 输血因素是影响血小板输注效果的关键因素。除了 HLA 相容或者交叉配血相合,TRAP 研究表明血小板保存时间显著影响 CCI^[20]。血小板贮存损伤所致的 PTR,应注意离心及贮备条件,尽可能输注新鲜血小板。

2.2.2 血小板和白细胞之间的起始的相互作用主要是血小板表面的 P-选择素结合到白细胞表面的 P-选择素配体-1(PSGL-1)上;阻断血小板和中性粒细胞的相互作用则改善了败血症诱导的急性肺损伤^[24-25]。血小板也表达 Toll 样受体,可识别病原体的分子结构,产生感染反应。对败血症患者的研究中,放射性标记的血小板滞留在肺、肝、肠,滞留在激活的内皮表面的血小板,在宿主对败血症的反应中扮演着重要的角色^[26]。除了血小板的滞留,细菌产物也可与血小板抗体协同促进吞噬^[27]。在动物模型中,血小板上 LTR4 对脂多糖(LPS)诱导的血小板减少是必不可少的^[28]。发热、感染和药物是恶性血液病患者 PTR 的最常见原因。发热与 CCI 的降低有关联,但是尚不清楚这是否由于共存的其他因素的作用。

2.2.3 健康者血小板约 1/3 贮留于脾脏。若脾大,则脾贮留

血小板增多。研究表明脾大对血小板输注后早期 CCI 有显著影响,而对其存活期影响较小^[20,29]。脾大可以导致输血期间缩短,但是一般认为脾大不是引起 PTR 的一个独立原因。

2.2.4 DIC既可造成微循环障碍,又可导致出血倾向。抗血小板聚集和输注新鲜血小板是其主要治疗手段,但是手术中的患者如果输注单采血小板,可能会有大量的不牢固的微血栓形成。这些微血栓一方面消耗大量的血小板进一步加重出血;另一方面又极易在患者的心血管、脑血管及肺部造成致命的栓塞^[30]。患有早幼粒白血病的患者频繁出现 DIC,是由于淋巴细胞颗粒中自发或化学诱导的组织因子释放,这个消耗性的过程激活和动员了血小板,因此 DIC 也是造成血小板输注后 CCI 降低的因素^[31]。

2.2.5 当患者输注血小板后出现不明原因的 PTR 时,在排除其他影响因素外,应考虑药物致敏产生抗体的可能。一般地,患者在血小板减少症前有用相关药物史,停药后,即可得到改善,再次使用该药可出现血小板减少症状。药物致敏引起的免疫性血小板减少的作用机制见表 1^[32]。

表 1 药物诱导的免疫性血小板减少的机制

作用类型	机制	发生率	代表药物
半抗原依赖抗体	半抗原(药物)共价结合到膜蛋白上诱导药物特异性抗体的免疫应答	极少	青霉素、某些头孢菌素类抗生素
奎宁类药物	药物诱导产生抗体在致敏药物存在情况下结合到正常血小板膜蛋白上	26×10^{-6}	奎宁、磺胺、非甾体类抗炎药
替罗非班类	药物作用于 GPII b/III a,诱导产生可被抗体识别的构象改变(新抗原表位)	0.2%~0.5%	替罗非班、依替巴肽
药物特异性抗体	抗体识别针对 GPIII a 嵌合型抗体 Fab 鼠源部分	10%~14%(2 次以上致敏)	阿昔单抗
自身抗体	药物诱导产生针对自身血小板的抗体	1%	金盐
免疫复合物	药物结合血小板因子 4 形成免疫复合物,通过 Fc 受体激活血小板	3%~6%	肝素、低分子量肝素

3 PTR 的干预措施

非免疫因素所引起的 PTR 可以通过去除相关因素而得到解决。对于免疫性因素所致的 PTR,目前临床干预措施有以下几类:

3.1 输注配型血小板 对 PTR 患者应积极提倡进行血小板抗体检查,特别对含有 HLA 抗体和 HPA 抗体的患者进行血小板交叉配型试验是非常必要的。比较满意的方案是选择 ABO 同型、血小板 HLA 和 HPA 交叉配型均相合的单采血小板输注,即相容性血小板输注,取代目前临床上比较普遍采用的随机性血小板输注。

3.2 去除药物因素 当患者因输注血小板而出现不明原因的 PTR 时,应考虑药物致敏产生抗体的可能,详细询问临床用药史,避免使用相关的药物。

3.3 抑制免疫 环孢素 A 和抗胸腺细胞球蛋白等对少数同种免疫的患者和动物模型有一定的效果。但抗体的减少发生在用药后 2~3 周,故此法对要求血小板支持疗法即刻奏效的患者不适宜。

3.4 除去血小板膜上的 HLA 抗原 常用磷酸氯喹或枸橼酸洗脱法除去血小板膜上的 HLA 抗原。但酸洗法在减少血小板膜上 HLA 抗原的同时,也使血小板的质量受到影响。

3.5 紫外光照射破坏抗原提呈细胞的功能 紫外光照射可灭活抗原提呈细胞(APC),在不严重影响血小板功能的照射剂量

下,可有效预防 HLA 同种异型免疫反应,减少 PTR 的发生率。但也有人认为紫外线并不能明显减少血小板输注无效的发生率。

3.6 去除血小板制品中的白细胞 一般认为将血小板制品中的白细胞控制在 $(10\sim15)\times10^4/L$,能减少同种免疫的发生,降低 PTR 的发生率。但是由于血小板表面也存在 HLA- I 抗原,白细胞滤除不能完全避免 HLA- I 抗体的产生,只可延缓其产生。去除白细胞可以降低白血病患者 HLA 抗体同种免疫率,但是仍有 20%的患者致敏。

3.7 大剂量丙种球蛋白静注 大剂量丙种球蛋白($\geq5\text{ g/kg}$)可使自身免疫性血小板减少患者的 PLT 提高 60%以上,缺点是仅可观察到患者血小板增加率的改善,而对严重同种免疫的患者很少有效;同时此法费用高,疗效时间短,不宜常规使用,但遇危及生命的出血时可考虑^[33]。

3.8 血浆置换 对肾移植后产生免疫反应的患者进行血浆置换加免疫抑制剂联合治疗清除同种抗体已成功,且用血浆置换加葡萄球菌蛋白 A 免疫吸附后,再输血小板,PTR 状态将有所改善。然而,绝大部分的 HLA 抗体为 IgG 型且等量分布于血管内、外间隙,难以完全清除,并且血小板是 HLA 抗体作用的敏感目标。Kunkel 等^[34]提出患者被葡萄球菌蛋白 A 免疫吸附治疗后,将会加重出血倾向。

3.9 γ 射线辐照血小板 有研究者用剂量为 5~15 Gy 的 γ

射线照射血小板,以破坏血小板表面 HLA 同种抗原,从而降低同种免疫和输血相关移植宿主病,取得了比较满意的效果^[33]。 γ 射线辐照似乎不影响血小板的质量和回收率,因此具备输注指证时,应输注辐照血小板^[35-36]。目前一般认为血小板的 γ 射线照射剂量以 20~30 Gy 为宜。

3.10 自身血小板的再利用 若缺少献血者,可考虑事先单采骨髓恢复期患者的血小板并加以冷藏保存,在血小板减少时使用。

3.11 重组人Ⅶ因子激活物 重组人Ⅶ因子激活物(rFⅦa)最早用于血友病的治疗。rFⅦa 用于 PTR 患者严重急性出血的治疗,可能是一种新的治疗选择,特别是对于采用配型血小板仍无效或配型血小板难以得到的患者。有报道使用 rFⅦa 治疗血小板减少取得了良好的疗效^[37-39]。

4 小 结

近年来使用重组人白细胞介素(rhIL-11)或实验性血小板替代物来减少血小板的输注,但均没有获得完全成功。重组人血小板生成素(rHu-TPO)特异性地作用于巨核细胞血小板系统的造血调控因子,能够促进巨核细胞前体分化、生长、发育成熟。随机研究发现,对接受诱导和巩固化疗的急性粒细胞白血病患者使用 rHu-TPO,不能明显减少血小板输注或加快血小板恢复,而对外科性血小板减少则有很好的疗效^[40-41]。在可预见的将来,血小板支持治疗对预防出血并发症和止血仍然起着至关重要的作用,且对一时性或慢性骨髓功能障碍患者是良好的维持疗法。血小板输注无效是血小板输注中主要的并发症,血小板输注无效的防治仍是一个亟待解决的问题。

参考文献

- [1] Rebulla P. Formulae for the definition of refractoriness to platelet transfusion[J]. *Transfus Med*, 1993, 3(1): 91-93.
- [2] Slichter S. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The trial to reduce alloimmunization to platelets study group[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(26): 1861-1869.
- [3] Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(5): 1519-1538.
- [4] 焦淑贤, 杨志夏, 赵林. 血小板输注无效[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(4): 302-306.
- [5] Brubaker DB, Marcus C, Holmes E. Intravascular and total body platelet equilibrium in healthy volunteers and in thrombocytopenic patients transfused with single donor platelets[J]. *Am J Hematol*, 1998, 58(3): 165-176.
- [6] Lalezari P, Driscoll AM. Ability of thrombocytes to acquire HLA specificity from plasma[J]. *Blood*, 1982, 59(1): 167-170.
- [7] Vassallo RR Jr. New paradigms in the management of alloimmune refractoriness to platelet transfusions[J]. *Curr Opin Hematol*, 2007, 14(6): 655-663.
- [8] Semple JW, Speck ER, Milev YP, et al. Indirect allorecognition of platelets by T helper cells during platelet transfusions correlates with anti-major histocompatibility complex antibody and cytotoxic T lymphocyte formation[J]. *Blood*, 1995, 86(2): 805-812.
- [9] Murphy MF, Metcalfe P, Ord J, et al. Disappearance of HLA and platelet-specific antibodies in acute leukaemia patients alloimmunized by multiple transfusions[J]. *Br J Haematol*, 1987, 67(3): 255-260.

- [10] McGrath K, Wolf M, Bishop J, et al. Transient platelet and HLA antibody formation in multitransfused patients with malignancy[J]. *Br J Haematol*, 1988, 68(3): 345-350.
- [11] Miki H, Ozaki S, Tanaka O, et al. Marked improvement of platelet transfusion refractoriness after bortezomib therapy in multiple myeloma[J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(2): 223-226.
- [12] Yin XL, Shen WD, Chen YS, et al. Refractory platelet transfusion in a patient with CD36 deficiency due to pseudothrombocytopenia[J]. *Platelets*, 2011, 22(3): 237-240.
- [13] Bierling P, Godeau B, Fromont P, et al. Posttransfusion purpura-like syndrome associated with CD36(Naka) isoimmunization[J]. *Transfusion*, 1995, 35(9): 777-782.
- [14] Chockalingam P, Sacher RA. Management of patients refractory to platelet transfusion[J]. *J Infus Nurs*, 2007, 30(4): 220-225.
- [15] Rozman P. Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens(HPA) in blood transfusion and transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2002, 10(2/3): 165-181.
- [16] 刘达庄, 陆萍. 血小板特异性抗体(Sib^a 抗体)的研究[J]. *中华血液学杂志*, 1995, 16(3): 115-117.
- [17] Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007: 172-178.
- [18] Stroncek DF, Rebulla P. Platelet transfusions[J]. *Lancet*, 2007, 370(9585): 427-438.
- [19] Killick SB, Win N, Marsh JC, et al. Pilot study of HLA alloimmunization after transfusion with pre-storage leucodepleted blood products in aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 1997, 97(3): 677-684.
- [20] Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients[J]. *Blood*, 2005, 105(10): 4106-4114.
- [21] Hou M, Stockelberg D, Rydberg L, et al. Blood group A antigen expression in platelets is prominently associated with glycoprotein Ib and IIb. Evidence for an A1/A2 difference[J]. *Transfus Med*, 1996, 6(1): 51-59.
- [22] Curtis BR, Edwards JT, Hessner MJ, et al. Blood group A and B antigens are strongly expressed on platelets of some individuals[J]. *Blood*, 2000, 96(4): 1574-1581.
- [23] Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis[J]. *Oncologist*, 2009, 14(1): 12-21.
- [24] Yang J, Furie BC, Furie B. The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction[J]. *Thromb Haemost*, 1999, 81(1): 1-7.
- [25] Zarbock A, Singbartl K, Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(12): 3211-3219.
- [26] Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2003: 497-519.
- [27] Semple JW, Aslam R, Kim M, et al. Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets[J]. *Blood*, 2007, 109(11): 4803-4805.
- [28] Aslam R, Speck ER, Kim M, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo[J]. *Blood*, 2006, 107(2): 637-641.
- [29] Hill-Zobel RL, McCandless B, Kang SA, et al. Organ distribution

and fate of human platelets; studies of asplenic and splenomegalic patients[J]. *Am J Hematol*, 1986, 23(3): 231-238.

[30] Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, et al. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 1997, 23(4): 379-385.

[31] Bayer WL, Bodensteiner DC, Tilzer LL, et al. Use of platelets and other transfusion products in patients with malignancy[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1992, 18(4): 380-391.

[32] George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(11): 886-890.

[33] 叶兰, 朱易萍. 血小板输注支持无效患者的处理[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2008, 31(1): 91-93.

[34] Kunkel JF, Sarode R, Verba M, et al. Heparin-induced coagulopathy associated with staphylococcal protein A immunoabsorption treatment columns: an in vitro and in vivo analysis[J]. *Transfusion*, 2000, 40(6): 697-701.

[35] van der Meer PF, Pietersz RN. Gamma irradiation does not affect 7-day storage of platelet concentrates[J]. *Vox Sang*, 2005, 89(2): 97-99.

[36] Read EJ, Kodis C, Carter CS, et al. Viability of platelets following storage in the irradiated state. A pair-controlled study[J]. *Transfusion*, 1988, 28(5): 446-450.

[37] Heuer L, Blumenberg D. Management of bleeding in a multi-

• 综 述 •

transfused patient with positive HLA class I alloantibodies and thrombocytopenia associated with platelet dysfunction refractory to transfusion of cross-matched platelets[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2005, 16(4): 287-290.

[38] Barnes C, Blanchette V, Canning P, et al. Recombinant FVIIa in the management of intracerebral haemorrhage in severe thrombocytopenia unresponsive to platelet-enhancing treatment [J]. *Transfus Med*, 2005, 15(2): 145-150.

[39] Salaj P, Marinov I, Markova M, et al. Thrombelastography monitoring of platelet substitution therapy and rFVIIa administration in haemato-oncological patients with severe thrombocytopenia [J]. *Prague Med Rep*, 2004, 105(3): 311-317.

[40] Archimbaud E, Ottmann OG, Yin JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) as an adjunct to chemotherapy for adults with de novo acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 1999, 94(11): 3694-3701.

[41] Schiffer CA, Miller K, Larson RA, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor as an adjunct to induction and consolidation therapy for patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2000, 95(8): 2530-2535.

(收稿日期: 2012-07-20)

紫杉醇联合铂系配合物抗肿瘤作用的研究进展

梁恭博¹, 郝 壮¹, 袁 野¹, 刘毅敏² 综述, 赵先英^{2△} 审校
(第三军医大学: 1. 学员旅 2 队; 2. 药学院化学教研室, 重庆 400038)

关键词: 紫杉醇; 铂系配合物; 微管蛋白; 抗血管生成
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 02. 025 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2013)02-0184-03

铂系药物作为一类传统抗肿瘤药物, 其有较强的广谱抗肿瘤作用, 尤其是顺铂, 作为人类医学史上第 1 个应用于临床的抗肿瘤药物至今仍然被广泛应用于化疗, 它主要是通过破坏肿瘤细胞的 DNA 结构来阻断肿瘤细胞的复制。但其毒副作用也是巨大的, 主要表现为肾功能损害, 由于药物容易在肾脏富集, 易导致肾小管上皮细胞急性坏死、变性, 并引发肾间质水肿和肾小管扩张等, 出现血尿、血清肌酐升高及清除率降低。同时还伴有严重的胃肠道反应, 如食欲减退、恶心、呕吐、腹泻等, 长期大剂量用药还会出现明显的耐药性。近年来研究发现, 紫杉醇与铂系药物联合用于治疗可以提高疗效并减轻其毒副作用^[1]。

1 紫杉醇的来源

美国化学家 Wani 等^[2]于 1971 年从短叶红豆杉的树皮中分离得到一种具有生物活性的物质——紫杉醇 (paclitaxel, taxol)。紫杉醇的相对分子质量为 853. 92, 属四环二萜类化合物。在自然界中它主要存在于红豆杉的根、枝叶和树皮中, 但含量十分稀少。因此, 人们研究出了紫杉醇的化学合成工艺, 全合成路径主要有 Holton 路线^[3]、Nicoloau 路线^[4], 以及 Danishefsky 路线^[5], 此后还有不少文献对这些路线进行了剖析和论述^[6-8], 使合成法得以逐步改进和完善^[9]。但全合成路径步

骤繁杂, 不适合实际推广应用。而半合成法由于原料丰富, 步骤相对简单, 目前应用广泛^[10]。

2 紫杉醇抗肿瘤的分子作用机制

2.1 调控微管动力学稳定机制 微管作为真核细胞内重要的亚结构, 对细胞的分化与增殖、细胞周期、细胞迁移等有重要作用, 而微管的动力学重组是生物生命过程中必需的。Konard 等^[11]的研究报道中提到 β -微管蛋白的基因表达主要受 Wnt 信号通路的分子机制调控, Wnt/ β -微管蛋白通路作为 Caveolae 的一条重要信号途径, 当信号传导过程发生异常或障碍, 会导致细胞生长、分化、代谢及生物学异常, 从而引起各种疾病甚至肿瘤的发生。当没有 Wnt 信号传入时, 在轴蛋白 (Axin) 的作用下, 细胞质内的结肠癌抑制因子 (APC)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)、酪蛋白激酶 (CK1) 与 β -微管蛋白形成巨大的复合物后被磷酸化, 再结合到 β -重复转导蛋白 (β -TRCP) 上, 受到泛素的共价修饰而被蛋白酶降解。当 Wnt 配体与卷曲蛋白和低密度脂蛋白等相关蛋白结合之后, 再作用于胞质内的蓬乱蛋白 (Dvl), 而 Dvl 能在 Axin 的协助下抑制由 APC/GSK-3 β /CK1/ β -微管蛋白形成的巨大复合物的活性, 从而进一步抑制 β -微管蛋白被磷酸后的泛肽化降解使得致 β -微管蛋白在细胞质中积累, 并进入细胞核, 与 T 细胞因子相互作用, 调节靶基因的表