

- [4] Nomiya T, Nemoto K, Miyachi H, et al. Relationships between radiosensitivity and microvascular density in esophageal carcinoma: significance of hypoxin[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(2): 589-596.
- [5] 胡秀峰, 周芳. 血清 TSP-1、VEGF 对评价食管癌患者化疗疗效的意义[J]. *实用癌症杂志*, 2007, 22(1): 37-40.
- [6] 季卫忠, 顾汝军. 食管癌患者手术治疗前后血清 IGF- I、VEGF 和 TSGF 检测的临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(5): 496-497.
- [7] 毛振彪, 肖明兵, 黄介飞, 等. 血管内皮生长因子在胃癌血清中的表达意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2002, 10(10): 1220-1221.
- [8] Karayiannakis AJ, Bolanaki H, Syrigos KN, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis[J]. *Cancer Lett*, 2003, 194(1): 119-124.
- [9] 周海茵, 叶古祥, 王世伟, 等. 胃癌病人血清及肿瘤组织 VEGF 水平的临床研究[J]. *世界肿瘤杂志*, 2004, 3(4): 349-350.
- [10] 王海莉, 崔凯, 张雪峰, 等. 胃癌患者 S-VEGF 水平和与癌组织 VEGF 表达的关系及临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2009, 16(2): 77-78.
- [11] Kuroi K, Tanaka C, Toi M. circulating levels of endostatin in Cancer patients[J]. *Oncol Rep*, 2001, 8(2): 405-409.
- [12] Salama RH, Muramatsu H, Zou P, et al. Midkine, a heparin-binding growth factor, produced by the host enhances metastasis of Lewis lung carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2006, 233(1): 16-20.
- [13] 胡敏, 范钟麟, 王学红. 血管内皮生长因子在胃癌患者血清中的表达及意义[J]. *青海医学院学报*, 2008, 29(1): 36-38.
- [14] 康世荣, 李俊. 胃癌病人血清中 VEGF 的表达与其癌组织中 MVD 的研究[J]. *内蒙古医学院学报*, 2009, 31(1): 13-18.
- [15] Wang TB, Deng MH, Qiu WS, et al. Association of serum vascular endothelial growth factor-C and lymphatic vessel density with lymph node metastasis and prognosis of patients with gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(12): 1794-1797.
- [16] 王为, 王崇高, 胡昇岸, 等. 进展期胃癌血清 VEGF-D 的表达与其侵袭和淋巴道转移的关系[J]. *中国热带医学*, 2010, 10(2): 207-208.
- [17] Seo Y, Baba H, Fukuda T, et al. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 88(10): 2239-2245.
- [18] 侯振江, 周秀艳, 王秀文, 等. 肝细胞癌患者 S-VEGF 水平检测及与临床分期的相关分析[J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27(11): 1050-1051.
- [19] Poon RT, Ng IO, Lau C, et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: a prospective study[J]. *Ann Surg*, 2001, 233(2): 227-235.
- [20] 吴涛, 赵少勇. 肝癌患者血清中 AFP CEA VEGF 和 AFU 的表达及临床意义[J]. *现代医药卫生*, 2010, 26(24): 3695-3696.
- [21] 丁罡, 邵悻, 刘合代, 等. 血清血管内皮生长因子在肝癌介入栓塞后的表达[J]. *实用癌症杂志*, 2010, 25(5): 464-466.
- [22] Tseng PL, Tai MH, Huang CC, et al. Overexpression of VEGF is associated with positive p53 immunostaining in hepatocellular carcinoma (HCC) and adverse outcome of HCC patients[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(5): 349-357.
- [23] 郑青平, 倪秉强, 伍美娟, 等. 肝癌放疗前后血浆 VEGF 表达的临床意义[J]. *重庆医学*, 2010, 39(3): 288-289, 291.
- [24] Kurahara H, Takao S, Maemura K, et al. Impact of vascular endothelial growth factor-C and -D expression in human pancreatic cancer: its relationship to lymph node metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8413-8420.
- [25] 黄娜, 马涛, 赵俭, 等. 精氨酸对胰腺癌介入治疗患者血清 VEGF 和 bFGF 水平的影响[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(21): 26-27.
- [26] 姜明一, 杨文东. 胰腺癌患者手术前后血清 VEGF 与 HGF 水平变化及其相关性的研究[J]. *滨州医学院学报*, 2009, 32(2): 145-146.
- [27] 李凯, 李明杰, 郑直, 等. 无法切除的进展期胰腺癌血清 VEGF-C 蛋白含量与预后的关系[J]. *实用肿瘤杂志*, 2010, 25(4): 419-421.
- [28] Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Zbar A, et al. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colorectal cancer and the effect of tumor surgery[J]. *Surgery*, 2002, 131(5): 548-555.
- [29] 孙志勇, 孙巍, 方立俭, 等. 肠癌患者手术治疗前后血清 VEGF 和 SE-CAD 水平检测的临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2008, 15(4): 196-197.
- [30] 李林海, 刘辉, 江明万, 等. 结肠癌患者外周血 VEGF-C 和 CK20 mRNA 的表达与淋巴转移的关系[J]. *胃肠病学与肝病学杂志*, 2012, 21(2): 126-128.

(收稿日期: 2012-09-09)

• 综述 •

## 输血相关急性肺损伤研究进展

董海银 综述, 洪学军 审校

(安徽省宣城市中心血站, 安徽宣城 242000)

**关键词:** 输血; 急性肺损伤; 综述

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 06. 030

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2013)06-0701-03

输血相关急性肺损伤(transfusion related acute lung injury, TRALI)系指输入血液、血浆及相关制品 6 h 内急性发作的临床综合征<sup>[1]</sup>,主要表现为肺部受损的症状,是一种严重的非传染性的输血并发症,发作快,预后不佳,致死率可达 6%~10%<sup>[2-4]</sup>。TRALI 目前已成为输血医学界关注和研究的焦点,但仍有诸多机制尚不明确。笔者从其发病机制、临床表现及诊断、治疗及预防等方面综述如下。

### 1 发病机制

#### 1.1 抗原抗体学说 抗原抗体学说的主要观点认为,献血者

血液中存在有抗受体细胞的抗体,而受体血液中也可能存在供体细胞的抗体,输血后双方抗原抗体相结合后发生一系列的反应从而导致肺损伤<sup>[5]</sup>。临床上最常见的主要是供者血液成分中含有抗对受血者白细胞抗原的抗体,而受血者的白细胞抗体与供血者的白细胞抗原发生反应则较少见。抗原抗体发生反应后,抗体可直接黏附并损伤受血者肺部内皮细胞或肺泡上皮细胞,从而增加肺毛细血管的通透性,最终导致肺水肿的发生;此外,Nishimura 等<sup>[5]</sup>证实抗原抗体反应还能激活补体,产生

的补体片段可促使肺部毛细血管渗漏,迅速加重急性肺损伤。但并不是所有的 TRALI 患者都表现为抗原抗体阳性,说明 TRALI 还存在其他的发病机制。

**1.2 “二次打击”理论** 又称为“双诱因”假说。Silliman 等<sup>[6]</sup>注意到,部分被确诊为 TRALI 的患者,血液中并不存在抗白细胞及抗 HLA 的抗体,于是提出了“二次打击”理论,该理论认为,TRALI 的发生与患者输血时机体本身的病理状态有重要关系<sup>[7]</sup>。其中患者输血时机体本身的病理状态如创伤、外科手术、感染、炎症及脓毒症等,可对机体造成第一次打击,从而激活血液循环中的中性粒细胞并隐蔽于肺内;第二次打击是输入含有白细胞抗体的血液、细胞因子等具有生物活性的物质或库存血而引起,供血中的白细胞抗体与受血中的白细胞发生反应激活内皮细胞,释放肿瘤因子、白细胞介素 8 等细胞因子和黏连素,而细胞因子能吸引中性粒细胞黏附于内皮组织,从而导致大量中性粒细胞黏附和聚集于肺微血管内<sup>[8]</sup>,中性粒细胞释放氧自由基和蛋白酶,又可损伤肺微血管内皮损伤及增加通透性,继而导致渗透性肺水肿,损害肺脏的气体交换功能,最终导致 TRALI 的发生。Kopko 等<sup>[9]</sup>解剖 TRALI 死亡病例发现,其肺泡在显微镜下有弥漫性损伤的表现,但肺间质并无炎症表现,证明了“第二次打击”学说的存在。

## 2 临床表现与诊断

TRALI 的临床表现比较典型,多为发生于输血后 6 h 内非原发病引起的突发性呼吸困难,患者常呈急促呼吸,伴紫绀、烦躁、咳嗽、咳非泡沫样痰等,端坐呼吸不能缓解。TRALI 目前尚缺乏特异性的实验室检查或试验,故至今并无统一的诊断标准,美国国立心肺研究所确定的诊断标准为<sup>[10]</sup>:(1)急性发病,发生于输注血液或血液制品期间或之后 6h 内;(2)  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  或  $\text{SaO}_2 < 90\%$ ;(3)X 线正位胸片可见双肺浸润;(4)肺动脉嵌压小于 18 mmHg。四项均符合者可确诊为 TRALI。最近有研究发现,TRALI 患者临床症状出现前中性粒细胞表面的 SCD40L 水平就已经升高,可能成为一种新的诊断方法<sup>[11-13]</sup>。Popovsky 等<sup>[14]</sup>建议的 TRALI 诊断措施包括:(1)迅速查出患者所输血液的供血者,如为女性则了解其妊娠情况及输血情况;(2)检查有妊娠史的女性供血者的白细胞抗原及抗体,如抗体阳性做供体血清和受体白细胞交叉配血,阳性即可确诊,但阴性也不能排除。(3)肺水肿排除心源性及液体过量性,同时排除肺部疾患史。(4)行气管插管者,可见大量血性非泡沫样液体涌出,肺水肿液体蛋白含量与血浆蛋白之比大于 0.7 可确诊。

## 3 治疗

TRALI 系特殊原因导致的肺部损伤,其治疗原则可参照一般肺部损伤。一旦发生 TRALI,应首先停止输血或输入血液制品的治疗,对患者采取有创血流动力学的监测,需要时立即给予气管内插管并机械通气治疗,设置低潮气量有助于保护肺功能<sup>[12]</sup>。TRALI 发病后易出现低血压,可积极补液以维持血压和尿量,但事先应排除循环超负荷因素,如果血压较低或补液效果不佳时,可适当使用升压药。除非伴有容量负荷过重,否则应禁止使用利尿剂<sup>[13]</sup>。所有 TRALI 患者都需要吸氧。有报道使用糖皮质激素治疗 TRALI,未见明显优势,但由于糖皮质激素副作用较大,而多数 TRALI 患者需行机械通气辅助呼吸治疗,糖皮质激素可增加患者肺部感染的可能,故不提倡使用。肺水肿改善后再配合清蛋白可能对预后更好。另有报道<sup>[14]</sup>认为,采用血浆置换法治疗 TRALI 有效,但样本容量较少,还需进一步研究。

## 4 预防

虽然目前人们对于 TRALI 的病因及发病机制尚未完全明

了,但可以通过建立监控体系及加强输血管理,预防 TRALI 的发生并降低其病死率。预防发生 TRALI 的最好措施就是严格输血适应证,尽量减少不必要的输血。此外,有研究证实<sup>[15-17]</sup>,降低库存血中的白细胞含量,可有助于降低 TRALI 的发生,因此可采取如下措施加以预防:(1)避免采集有多次妊娠史的女性供血者的血液,特别是超过三胎以上的女性,其白细胞抗体显著高于未孕女性及男性;(2)尽量减少输注易导致 TRALI 发生的血制品,如全血等,提倡输入去除血浆及白细胞的血液制品,不随意输注血浆;(3)输血前做好白细胞抗体的筛查,但由于目前尚未找到确定的特异性抗体,此方法缺少可操作性;(4)曾有 TRALI 发病史的患者若需再次输血,应严格检测其与供血者的血液交叉情况,尽可能输入经洗涤过的红细胞、悬浮血小板或者新鲜的血液成分;(5)伴有严重创伤或重症感染的患者尽可能输注新鲜血液或洗涤过的红细胞,防止输入库存血,激活其中的生物活性物质<sup>[18-21]</sup>,诱发 TRALI 的发生。(6)对医务人员进行 TRALI 知识的培训和教育,从而能够迅速作出判断并及时处理。

综上所述,当前人们对于 TRALI 尚存在对其危害性认识不足及诊断标准缺乏统一性的问题,其发病机制也有待进一步探索和研究,故临床可能存在较多误诊与漏诊的现象,临床工作者应对 TRALI 引起足够的重视和警惕,及时发现并快速确诊 TRALI,对其预后至关重要<sup>[22-25]</sup>。此外,严格输血指征和加强对献血者的管理,也有助于预防 TRALI 的发生并降低病死率。

## 参考文献

- [1] Bayat B, Sachs UJ. Transfusion-related acute lung injury: an overview[J]. *Anaesthesia*, 2012, 18(22): 3236-3240.
- [2] Hattar K, Weissmann N. Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model[J]. *Blood*, 2006, 107(3): 1217-1219.
- [3] 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.
- [4] Mcfarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2006, 4(8): 584-585, 594.
- [5] Nishimura M, Takashi M, Okazaki H, et al. Lung microvascular endothelial cell injury caused by treatment with polymorphonuclear neutrophils and low-IgM serum: a model of transfusion-related acute lung injury[J]. *Lung*, 2006, 184(1): 25-32.
- [6] Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadeh Z, et al. Transfusion related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors[J]. *Blood*, 2003, 101(2): 454-462.
- [7] Chapman CE, Stainsby D, Jones H, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma[J]. *Transfusion*, 2009, 49(3): 440-452.
- [8] Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, et al. Neutrophils and their Fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(6): 1615-1623.
- [9] Kopko PM. Review: transfusion-related acute lung injury: pathophysiology, laboratory investigation, and donor management[J]. *Immunohematol*, 2009, 20(2): 103-111.
- [10] 李俊祺. 输血相关性急性肺损伤的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(11): 1209-1211.
- [11] Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(4): 721-726.
- [12] Stroneck DF. Hot on the trail of TRALI[J]. *Blood*, 2006, 108(7): 2136-2137.

- [13] Eder AF, 李喆. 输血相关性急性肺损伤的监测 (2003~2005 年) 及美国红十字会男性供血者的血浆选择性使用的潜在用途[J]. 国际输血及血液学杂志, 2007, 30(4): 290.
- [14] Popovsky MA, Chaplin HC Jr, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy [J]. Transfusion (Paris), 1992, 32(6): 589-592.
- [15] Toy P, Gajic O. Transfusion-related acute lung injury[J]. Anesth Analg, 2004, 99(6): 1623-1624.
- [16] 卢家凯, 张京岚, 卿恩明. 输血相关性肺损伤的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(5): 423-425.
- [17] Nakagawa M, Toy P. Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury: cases at one hospital [J]. Transfusion, 2004, 44(12): 1689-1694.
- [18] 廖莉. 输血相关性急性肺损伤 1 例报告[J]. 重庆医学, 2000, 29(3): 211.
- [19] 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.
- [20] 赵凤绵, 王毅, 刘敬闪, 等. 输血相关性肺损伤的预防[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(9): 776-779.
- [21] Toy P, Definition LT. Mechanisms, incidence and clinical relevance[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2007, 21(2): 183-193.
- [22] Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2006, 34(Suppl 5): S124-131.
- [23] Duffett M, Choong K, Ng V, et al. Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2007, 11(3): R66.
- [24] Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units[J]. N Engl J Med, 2007, 356(16): 1609-1619.
- [25] van Stein D, Beckers EA, Sintnicolaas K, et al. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands: an observational study[J]. Transfusion (Paris), 2010, 50(1): 213-220.

(收稿日期: 2012-09-19)

• 综 述 •

## 结核分枝杆菌快速检测方法研究进展

陈 琪<sup>1△</sup>, 张 轩<sup>2</sup>, 许红芳<sup>1</sup>综述, 殷 和<sup>3</sup>审校

(1. 中国人民解放军第十二中心医院检验科, 新疆疏勒 844200; 2. 重庆医科大学儿科学院, 重庆 400331; 3. 中国人民解放军第四医院检验科, 青海西宁 810007)

**关键词:** 分枝杆菌, 结核; 快速检测; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.031

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2013)06-0703-02

中国结核病发病人数居世界第二位, 是 22 个结核病高负担国家之一<sup>[1]</sup>。结核分枝杆菌检测是结核病防治的重点和难点<sup>[2]</sup>, 传统的检测方法如结核分枝杆菌培养法, 虽然具有很高的特异性和准确性, 但同时存在检测周期长, 阳性率低等缺点而不能满足快速诊断的需要<sup>[3]</sup>。目前临床实验室关于结核菌的诊断方法主要包括全自动培养法、免疫学方法、分子生物学方法、基因芯片法等, 本文将对以上结核分枝杆菌快速检测新技术进行综述。

### 1 全自动培养系统

全自动培养系统已进入临床应用, 如 BACTEC MGIT960 系统、BACTEC9000 MB 系统、ESP 培养系统 II 和 MB/BacT 系统等。BACTEC MGIT960 系统具有大容量、安全、无交叉污染、无放射性污染、自动存储数据等优点。与之相比, BACTEC9000 MB 系统由于 MB 系统含有较多培养基而使标本稀释, 因而使检出率大大降低。ESP II 培养系统检测耗时长, 假阳性率高<sup>[4]</sup>。与传统培养法比, 全自动培养系统提高了分枝杆菌的分离率, 缩短了培养时间, 但仍不能完全取代传统培养法, 标本在首次分离中可以与传统培养法联合使用, 以提高检出率。全自动培养系统具有无交叉污染, 无放射性, 连续监测标本, 准确的数据处理系统等优点, 是快速、敏感、高效的分离分枝杆菌的有效方法, 但其仪器昂贵, 成本高, 短时间很难大范围推广, 特别是基层医疗单位更难以推广。

### 2 免疫学新方法

**2.1 免疫金标技术** 该技术是 20 世纪 80 年代中后期发展起来的新型标记和检测技术。该技术以结核菌特异性外分泌蛋白 MPB64 为测定对象, 操作简便, 短时间获得结果。陈俊林等<sup>[5]</sup> 试验报道利用此法检测结果与传统菌种鉴定实验的结果

符合性很高, 敏感度为 99.1%, 特异度为 100%。陈奎霖<sup>[6]</sup> 应用胶体金法检测结核抗体阳性率为 82.0%, 涂片阳性率为 35.6%; 涂片阴性结核患者血清结核抗体阳性率 75.8%。胶体金法检测结核病患者血清中的结核抗体阳性率明显高于涂片法和培养法, 尤其是在结核早期感染细菌量少或化疗后细菌变异、死亡难于培养时效果更明显。检测结核抗体阳性率为 82.0% 与 ELISA 法检测结核抗体相关报道相一致。

胶体金法的优点是对结核分枝杆菌能进行快速的菌种鉴定, 与传统的菌种鉴定方法相比, 优点是操作简单, 检测周期短, 缺点是不能进一步区分结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌。该实验具有快速(3 min)、敏感、特异、简便的实验要求, 具有一定的早期辅助诊断价值, 对肺外结核也具有辅助诊断意义, 利于基层医疗单位应用<sup>[6]</sup>。

**2.2 酶联免疫斑点试验** 酶联免疫斑点技术(ELISPOT)可以用来测定 T 细胞表面特异的早期分泌抗原-6(ESAT-6)和培养滤出液蛋白-10(CFP-10), 从而提高了检测的敏感度和特异度。其缺点为很难自动化, 因而不适合作为实验室常规诊断方法<sup>[7]</sup>。国外实验室已将 ELISPOT 作为常规检测结核病, 尤其是早期和潜伏结核感染检测方法之一, 但国内该方面的研究应用较少。该方法可以实现自动化, 操作简单, 检测结果更加客观可靠。ELISPOT 不仅具有检测敏感、特异、快速等优势, 而且还能对结核潜伏感染病例进行及时的检测。检测过程中仅需 37℃ 体外培养箱、酶标仪等实验室常规设备, 在大多数医疗卫生机构中都可以进行, 是一种值得推广的检测方法<sup>[8]</sup>。

基于同样原理的体外酶联免疫斑点技术(T. SPOT)的主要优点是: (1) 敏感度及特异度高, 该方法能从 60 000 个分泌干扰素(INF)的细胞中检测出单个细胞, 只有结核分枝杆菌和