

large nosocomial outbreak in Belgium[J]. J Clin Virol, 2009, 46 (1):61-68.

[19] Lin CL, Kao JH, Chen BF, et al. Application of hepatitis B virus genotyping and phylogenetic analysis in intrafamilial transmission of hepatitis B virus[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(11):1576-1581.

[20] Xu YY, Yu JY, Zhong YW, et al. Association between the frequency of class II HLA antigens and the susceptibility to intrauterine infection of hepatitis B virus[J]. Int J Biol Sci, 2008, 4(2):

111-115.

[21] Pajot A, Pancré V, Fazilleau N, et al. Comparison of HLA-DR1-restricted T cell response induced in HLA-DR1 transgenic mice deficient for murine MHC class II and HLA-DR1 transgenic mice expressing endogenous murine MHC class II molecules[J]. Int Immunol, 2004, 16(9):1275-1282.

(收稿日期:2013-12-18)

• 综 述 •

贮存式自身输血的现状和应用进展*

王 静 综述, 张洪为, 冯清珍, 李代渝[△] 审核

(四川省泸州医学院附属医院输血科, 四川泸州 646000)

关键词: 输血, 自体; 血样采集; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.05.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)05-0580-03

输血治疗作为目前一种不可替代的医疗技术手段,在抢救患者生命过程中起着重要作用。但是,由于目前血液供应无法跟上临床用血量的快速增长,血液供应紧张已经由“季节化”或者“地域化”转为现在的“常态化”^[1]。近年来不少地区医院都出现因为血液缺乏导致手术延后甚至无法完成的现象^[2]。因此,如何缓解当前血液紧张成了医疗卫生机构亟待解决的一个重要课题。不少大型医院近几年相继开展自身输血,减少血液供应,取得不错的效果^[3-4]。其中,贮存式自身输血(PABD)是目前应用最广泛的一种自身输血方法,本文就其应用现状及进展进行综述。

1 贮存式自身输血的发展历程

PABD是指提前数天或数十天开始分段采集患者自身的血液或血液成分进行保存,当患者实施择期手术、术后或需要输血时,再回输这些已保存的自身血液或血液成分。

20世纪80年代末,PABD在国外就已经开始应用。当时艾滋病和乙型肝炎等病毒的筛查技术低下,PABD成了预防艾滋病传播的途径之一。1992年,PABD采血率为8.5%,输血率为5.0%,其发展达到高峰。随着血液筛查技术的提高,PABD的应用呈现下滑趋势^[5]。2001年PABD采血率为4.0%,输血率仅为2.6%。此时,PABD主要应用于多次输血已产生抗体的患者以及稀有血型患者的血液供应。

由于1995年河南省发现艾滋病村,促使医疗工作者寻找更加安全的输血方式,于2002年率先开展PABD。随后,全国各省市均有相应的报道。目前,我国一些发达城市,贮存式自身输血的应用及研究正在逐步深入,有些城市甚至给予政策支持。例如《北京市公民献血用血管理办法》中规定,三级医院自身输血率要达到临床用血率的20%。

2 贮存式自身输血的实施

2.1 适应症和禁忌症 (1)只要患者身体一般情况好,血红蛋白大于110 g/L或红细胞压积大于0.33,行择期手术,患者签字同意,都适合贮存式自身输血。(2)按相应的血液存储条件,

手术前3 d完成采集血液。(3)每次采血不超过500 mL(或自身血容量的10%),两次采血间隔不少于3 d。(4)在采血前可给患者铁剂、维生素C及叶酸(有条件的可应用rH-EPO)等治疗。(5)血红蛋白小于100 g/L的患者及有细菌性感染的患者不能采集自身血。(6)对有冠心病、严重主动脉狭窄等心脑血管疾病及重症患者慎用。

2.2 PABD的具体操作

2.2.1 患者准备 在征得患者同意,签署知情同意后,进行采血准备。一般在采血前,输血科医师须周密计划,估计手术用血量与储血量制定采血方案,决定是否需要使用促进造血药物。倘若需要应用,可在采血前一周补充铁剂,有条件者可同时应用rH-EPO^[6],刺激患者的红细胞再生。研究显示rH-EPO的使用对于进入PABD项目的低Hct值患者是很有效的^[7],但是rH-EPO的使用会增加患者的住院费用。因此,基于性价比的角度,有待进一步研究。

2.2.2 采血方式 (1)“蛙跳式”采血,适用于预计手术出血量较大的患者。如果两次采血时间间隔为一周(一般为5 d),30 d采血量就可以达到2 000 mL。(2)直接采集,适用于估计失血量和需要备血量较小的患者,可一次性采集所需血液。

2.2.3 采血量 采血量小于或等于400 mL在术前1~4 d采血;采血量大于400 mL在择期手术前2周内根据患者身体状况分次采血。

2.2.4 采血时间 (1)两次采血时间不少于3 d,最后一次采血应该在手术前3 d完成。(2)如果采血的时间与择期手术的时间间隔不足以让患者的红细胞再生,那么贮存式输血的最后结果只会是对血液的慢性稀释。研究发现从献血第1天到手术当天的时间和患者的红细胞再生状况相关^[8]。Goodnough等^[9]发现,从献血的第1天到手术当天的时间间隔所对应的患者红细胞再生情况分别为:6~13 d为52%、14~20 d为54%、21~28 d为75%、28~34 d为116%、35~41 d为193%。这些数据说明提前28~34 d采血,手术当天患者红细胞才完全

* 基金项目:四川省泸州市科技局重点计划项目[2011-I-S38(4/4)]。 作者简介:王静,女,检验技师,主要从事临床检验与输血研究。

[△] 通讯作者,E-mail:joldy1956@163.com。

恢复,其他时间采血只是对患者的血液进行了稀释。因此,最佳的采血时间为手术前 28~34 d。

3 PABD 的优点

PABD 是自身输血的方式之一,具有安全、经济和易于开展等特点^[10-11]。PABD 由于其安全性(患者不会发生经血传播疾病和同种异体免疫反应)和操作难度低,一直得到广泛应用,特别是对一些稀有血型患者,在没有血液来源的情况下,能及时提供用血。Levine 等^[12]对输注自身血和异体血的患者血容量的恢复情况分别进行了分析,发现输注自身血在术后血容量恢复 20%所需要的时间为 3.3 d,输注异体输血在术后血容量恢复 20%所需要的时间为 5.7 d,恢复 25%时相应的时间分别是 7.0 和 8.8 d,恢复 30%时相应的时间是 11.1 和 17.7 d。因此,PABD 可以明显减少患者恢复相应血容量的时间。

采血时可能会引起采血部位的血肿;多次采血会引起术前贫血,有较少比例的人会出现严重的反应,PABD 出现术前贫血的情况是健康自愿献血者的 11.8 倍^[13]。最常见的严重反应是血管迷走神经紧张度增强引起的症状,有 12%因心绞痛需住院治疗,特别是老年人和心脏病患者^[14]。多次大剂量采血时,有的患者出现明显的贫血,需要单独使用或联合使用铁剂^[15],有的患者因为胃肠道反应,未使用铁剂,可以使用 rH-EPO^[16-17],但是费用昂贵。术前患者安排时间采血,血液的采集、保存及检测等需一定费用。

4 PABD 的临床应用研究

国外近年来的研究主要集中在 PABD 的成本效益比分析。英国的 Simon Dixon 等建立一种模型用于评价 4 种干预措施(患者术前准备、PABD、术中血液回收和术后血液回收)的费用和效果,发现 PABD 在骨科、心胸外科、血管外科、普外科减少用血的比例分别是:30%、10%、40%和 20%^[18]。该研究认为 PABD 是成本效益比最低的方法,每位患者平均费用为 133 英镑,与异体血输注比较,减少了患者的住院费用。还有研究调查了 487 例大肠癌切除术,对输注异体血后的患者感染率和住院天数进行分析^[19],发现每多输 1 U 红细胞悬液,患者住院天数增加 1.3%。很多研究认为 PABD 比输注异体血花费更高,患者的护理费用也会增加,血液浪费也是一个难题^[20-21]。因此,怎样提高 PABD 的成本效益比是当前值得研究的课题。

由于目前我国各地频频出现血液供应紧张的现象,国家近年来大力提倡自身输血,一些城市临床自身输血率不断上升。当前国内大部分研究主要从血常规在手术前后的各项指标(红细胞的数量、血红蛋白的含量、红细胞压积)以及血液的回输率等对 PABD 的临床应用进行分析评价^[22]。观察性研究比较多,随机对照研究比较少。而且观察指标比较单一,不能全面分析。PABD 作为一项侵入性操作,应该通过随机对照研究评估其有效性和安全性。因此,当前需要更多的高质量随机对照研究对 PABD 进行研究。

5 展 望

综上所述,PABD 应用比较广泛,目前国内外一致认为它能够减少异体血的使用,减少供血压力。但是就成本效益比而言,还存在争议,特别是血液浪费这一问题,没有得到有效解决。笔者认为,在进行 PABD 之前,输血科和临床医师之间的沟通应该更加深入、临床医师对患者病情和手术状况加强预判,以期对患者的手术需血评估尽量准确,减少血液浪费。对

已经采集好而没有输注的血液,在征得患者同意后,是否可以通过血站检验合格后转为无偿献血,给患者发献血证并利用血液?如血液并未通过筛查,按照相关的医疗废物无害化处理?随着应用的深入,这一问题可能会更加严重,值得相关部门进一步研究和制定政策。

PABD 作为一种侵入性操作,临床实施时可能遇到很多阻力,比如患者不配合,医师嫌麻烦等。PABD 要有效地广泛应用于临床,必须加强知识普及和临床沟通。对其疗效的评价,则要通过严谨的实验设计,从患者的血液常规、治疗费用、住院时间、不良反应、成本效益比、术后感染、预后以及术后免疫抑制状况等多指标综合分析,为其临床应用和深入开展提供循证医学依据。

参考文献

- [1] 崔英,张益荣,李宁. 献血招募对提高血液供应能力的影响[J]. 检验医学与临床,2012,9(21):2744-2745.
- [2] 周建秋. 血荒产生原因初探及对策[J]. 中国实用医药,2012,7(3):264-265.
- [3] 和文军,彭丽华,和作珍,等. RhD(-)孕妇择期剖宫产手术贮存式自身输血 2 例[J]. 中国输血杂志,2009,22(6):497.
- [4] 于风华. 贮存式自身输血在择期剖宫产手术中的应用[J]. 当代医学,2009,15(7):3,16.
- [5] Politis C, Richardson SC. An update on predeposit autologous blood donation and transfusion in Europe[J]. Vox Sang,2004,87(2):105-108.
- [6] Dietrich W, Busley R, Kriner M. Preoperative autologous blood donation in cardiac surgery. Reduction of allogeneic blood requirements[J]. Anaesthetist,2006,55(7):753-759.
- [7] Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E. New approach to preoperative autologous blood donation (PABD)[J]. Int J Artif Organs,2000,23(4):221-231.
- [8] Levine E, Rosen A, Sehgal L, et al. Accelerated erythropoiesis; the hidden benefit of autologous donation[J]. Transfusion,1990,30(4):295-297.
- [9] Goodnough LT, Despotis GJ. Transfusion medicine; support of patients undergoing cardiac surgery[J]. Am J Cardiovasc Drugs,2001,1(5):337-351.
- [10] 王玉民,周淑清,赵扬. 预存式自体输血的优点及实施措施[J]. 北京医学,2007,29(6):376.
- [11] 严仲文,梁兵,田兆嵩. 贮存式自身输血[J]. 中国输血杂志,2006,19(4):335-338.
- [12] Levine E, Rosen A, Sehgal L, et al. Accelerated erythropoiesis; the hidden benefit of autologous donation[J]. Transfusion,1990,30(4):295-297.
- [13] Brecher ME, Goodnough LT. The rise and fall of preoperative autologous blood donation[J]. Transfusion,2001,41(12):1459-1462.
- [14] 邓硕曾. 血液保护与节约用血[J]. 中国输血杂志,2002,15(4):294-298.
- [15] Butch SH, Judd WJ, Steiner EA, et al. Electronic verification of donor-recipient compatibility: the computer crossmatch [J]. Transfusion,1994,34(2):105-109.
- [16] Goodnough LT, Brittenham GM. Limitations of the erythropoietic response to serial phlebotomy: implications for autologous blood donor programs[J]. J Lab Clin Med,1990,115(1):28-35.

[17] Goodnough LT, Price TH, Rudnick S. Iron-restricted erythropoiesis as a limitation to autologous blood donation in the erythropoietin-stimulated bone marrow[J]. J Lab Clin Med, 1991, 118(3): 289-296.

[18] Dixon S, James V, Hind D, et al. Economic analysis of the implementation of autologous transfusion technologies throughout England[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2005, 21(2): 234-239.

[19] Vamvakas EC, Carven JH. Allogeneic blood transfusion, hospital charges, and length of hospitalization; a study of 487 consecutive patients undergoing colorectal cancer resection[J]. Arch Pathol

Lab Med, 1998, 122(2): 145-151.

[20] Goldfinger D, Haimowitz M. Controversies in transfusion medicine. Is autologous blood transfusion worth the cost? Pro[J]. Transfusion, 1994, 34(1): 75-78.

[21] 王照军, 苏义林, 刘兴文, 等. 贮存式自身输血在外科择期手术中的应用观察[J]. 淮海医药, 2004, 22(4): 292-293.

[22] 魏钢, 雷开键. 46 例肿瘤手术中自体输血的临床研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(14): 1785, 1787.

(收稿日期: 2013-11-15)

• 综 述 •

乳腺癌患者外周血 Her-2 ECD 的检测及其临床意义研究进展*

朱娟娟¹综述, 葛金芳², 唐吉斌¹审校

(1. 安徽省铜陵市人民医院检验科, 安徽铜陵 244002; 2. 安徽医科大学药学院, 安徽合肥 230022)

关键词: 乳腺肿瘤; 肿瘤标记, 生物学; 综述乳腺肿瘤; 肿瘤标记, 生物学; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 05. 032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)05-0582-03

Her-2 属于受体酪氨酸激酶中的生长因子受体家族, 其过表达对乳腺癌是一个独立的预后因子, 提示预后差, 容易复发和转移, 对化疗、激素治疗、放疗具有抗性, 其表达水平的检测已作为一个独立指标用于对肿瘤生物学行为的判断。目前检测方法主要有免疫组织化学法(IHC)、酶联免疫法(ELISA)、荧光原位杂交(FISH)、聚合酶链反应(PCR)等, 这些方法可对肿瘤组织中 Her-2 的状态做出较有效评估, 但存在一定局限性, 如在标本处理过程中可能对抗原有所损害而导致假阴性, 检测流程过于繁琐, 由于取材不便不利于对患者复发、转移等的动态监测。近年来研究表明, Her-2 胞外段即 Her-2 ECD 可以从细胞表面切除并且进入血清中循环, 这一过程受到了酪氨酸磷酸化和蛋白酶活性调节。Her-2 胞外区切割被认为在一定比例的乳腺癌中是一个持续过程, 导致与细胞膜关联的胞内区(P95 蛋白)的持续活化和和下游 MAPK 通路及 P13K 通路的增强, 细胞增殖失控, 具侵袭性^[1]。因此血清 Her-2 ECD 作为乳腺癌标志物越来越得到人们的重视, 成为 IHC 和 FISH 等检测的有效补充手段。本文主要就近年来关于 Her-2 ECD 检测的方法及临床意义的研究进展进行综合分析。

1 Her-2 ECD 的检测方法及其分布

目前对于血清中 Her-2 ECD 的检测主要采取双抗夹心 ELISA 法。2000 年 9 月美国 FDA 首次批准了 Oncogene Sciences 公司开发血清 Her-2 ECD 检测试剂盒 Immuno-1, 该试剂盒包括包括两种可以结合 Her-2 ECD 不同表位的单抗(NB-3 and TA-1)以及用来做标准曲线重组表达的 Her-2 ECD^[2]。值得一提的是该试剂盒中的抗体与抗体药物赫赛汀有着不同的抗原结合表位, 所以在该抗体治疗过程中对检测并没有干扰。FDA 进一步规定了检测阳性的临界值是 15 ng/ml, 在此之前, 众多的检测方法和临界值规定结果导致误差, 如在 2000 年 ASCO 年会上比较了用 4D5 和 FDA 批准的试剂检测同一

份患者血清的结果, 显示 4D5 抗体试剂的灵敏性显著较低。近年来, 随着科技的进步, 又相继出现了灵敏度更高的检测方法, 如免疫化学发光的方法 (CLIA)^[3]、微传感器的方法 (PEMS)^[4]等。

但是目前对于血清中 Her-2 ECD 的分布及临床意义仍存在很多争议, 从而限制了该项检测在临床上的应用。但回顾 1991~2011 年关于 Her-2 ECD 在乳腺癌患者中分布的文献表明, 平均 32% 的乳腺癌患者存在 Her-2 ECD 的升高, 其中处于疾病进展期的患者尤为常见, 据统计转移性乳腺癌患者中有 43% 的患者 Her-2 ECD 升高, 而原发性乳腺癌患者仅有 18% 的患者 Her-2 ECD 升高^[5]。

2 Her-2 ECD 检测的临床意义

2.1 Her-2 ECD 与乳腺癌组织 Her-2 状态联系 作为组织 Her-2 蛋白的切割产物, 血中 Her-2 ECD 水平与组织 Her-2 表达之间的联系一直为人们所关注。一种观点认为二者之间存在联系, 如 Farzadnia 等^[6]指出以 18.4 ng/mL 作为血清 Her-2 ECD 临界值, 则血清 her-2 阳性的乳腺癌患者 46.7% 组织阳性的为 43%, 结果具有相关性, 这样的相关性不仅存在于乳腺癌, 也存在于其他高表达 her-2 的肿瘤中^[7], Garoufali 等^[8]认为转移性乳腺癌患者 Her-2 ECD 升高与组织 Her-2 阳性的一致性高于原发性乳腺癌; 另外一种观点认为二者之间很少或根本没有联系, 即有些组织 Her-2 阴性 Her-2 ECD 水平异常增高, 有些虽然组织表达阳性但血中 Her-2 ECD 含量很低^[9]。Her-2 ECD 与组织 Her-2 表达不一致的原因可能是肿瘤真实的生物性改变, 也有可能是技术性原因产生(如取材误差等)^[10], 也有可能是采用不同临界值的所致。值得注意的是有些乳腺癌患者组织学检测阴性但血 Her-2 ECD 的升高^[11], 甚至出现 Her-2 原发灶阴性而转移灶阳性的情况^[12], 这部分患者有可能对单抗治疗有效^[13], 所以如果仅依赖于组织检查结

* 基金项目: 安徽省铜陵市卫生局科技计划项目(卫科研[2012]05); 安徽医科大学校科研基金资助项目(2010xkjz002)。 作者简介: 朱娟娟, 女, 检验技师, 主要从事分子生物学诊断研究。