

mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy[J]. Am J Hum Genet, 1996, 59(2): 481-485.

[24] Jia X, Li S, Xiao X, et al. Molecular epidemiology of mtDNA mutations in 903 Chinese families suspected with Leber hereditary optic neuropathy[J]. J Hum Genet, 2006, 51(1): 851-856.

[25] 袁美霞, 瞿佳, 周翔天, 等. 线粒体 DNA 继发突变对 Leber 遗传性视神经病变的影响[J]. 国际遗传学杂志, 2009, 20(3): 208-212.

[26] Makino M, Horai S, Goto Y, et al. Mitochondrial DNA mutations in Leigh syndrome and their phylogenetic implications[J]. J Hum Genet, 2000, 45(2): 69-75.

[27] 王朝霞, 杨艳玲, 张月, 等. Leigh 综合症的线粒体 DNA 突变分析

• 综 述 •

[J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(1): 28-31.

[28] Tatuch Y, Christodoulou J, Feigenbaum A, et al. Heteroplasmic mtDNA mutation(T to G) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high[J]. Am J Hum Genet, 1990, 50(4): 852-858.

[29] Ylikallio E, Suomalainen A. Mechanisms of mitochondrial diseases [J]. Ann Med, 2012, 44(1): 41-59.

[30] Christian BE, Spremulli LL. Mechanism of protein biosynthesis in mammalian mitochondria [J]. Biochim. Biophys, 2012, 1819 (9/10): 1035-1054.

(收稿日期: 2015-03-08)

输血相关性急性肺损伤的病例报告及临床研究进展

汪 娟 综述, 李 维 审校, 尹崇珍, 夏代全[△]
(重庆市血液中心, 重庆 400015)

关键词: 输血; 急性肺损伤; 进展; 综述
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 12. 055 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2015)12-1768-03

输血导致的并发症很多, 诸如溶血反应、非溶血性发热反应、过敏反应、循环超负荷、感染等。随着成分输血的开展和血液产品质量的提高, 输血相关感染性并发症风险已大大降低, 而非感染并发症问题越来越突出^[1]。输血相关性急性肺损伤 (TRALI) 已成为输血相关致死的首要原因。2008 年 1 月至 2013 年 12 月, 本中心通过输血后回访发现 TRALI 10 例, 本文就其临床表现进行报道并就其临床研究进展做一文献复习。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组 10 例, 其中男 7 例, 女 3 例, 年龄 20~60 岁, 中位年龄 43 岁; 其中白血病 5 例、术后大出血 2 例、消化道出血 3 例; 输注血小板 5 例、红细胞 3 例、全血 2 例。

1.2 临床表现 所有病例于输血后半小时至 6 小时出现临床症状, 呼吸窘迫综合征 10 例 (100%), 发热、畏寒 7 例 (70%), 咳嗽、泡沫痰 6 例 (60%)。体征: 双肺湿罗音 7 例 (70%), 心率增加 10 例 (100%), 双肺下野弥漫性浸润 5 例 (50%)。

1.3 治疗 所有病例在症状出现后立即给予吸氧、静脉推注地塞米松、血压低者给予心电监护及肌注肾上腺素及使用血管活性药物。结果 7 例患者在 48~72 h 内症状缓解, 2 例在 1 周内症状消失, 一例死亡。鉴于 TRALI 的发病逐年上升, 本文拟就 TRALI 的临床研究进展做一文献复习。

2 临床研究

2.1 定义和流行病学 首例 TRALI 报道于 20 世纪 50 年代^[2], 曾被描述为肺超敏反应、输血相关性肺浸润、暴发性非心源性肺水肿等^[3]。TRALI 的概念在 1983 年由 Popovsky 等^[4]首先提出。2004 年的专家共识会议基于临床和影像学基础, 将其定义为输注血制品 6 h 内新发的急性肺损伤 (ALI) 或急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)^[3]。根据专家组的意见选择了 6 h 作为 TRALI 诊断的时间窗。由于 TRALI 与其他风险因素引起的 ALI (如肺炎、败血症、肺挫伤) 难以鉴别, 于是提出了疑似

TRALI 的概念, 指符合 TRALI 的定义而同时存在其他的 ALI 风险因素者。以上 TRALI 的定义仅包括了输血 6 h 内发生 ALI 的病例, 然而输血后 6~72 h 均可能引发 ALI, 于是又提出了迟发性 TRALI 的概念, 将输血后 6~72h 发生的 ALI 称为迟发性 TRALI^[5]。

迄今为止, TRALI 的确切发病率仍不清楚, 文献报道结果不一, 有报道 TRALI 在输血患者中的发病率约为 15%^[6], 也有报道称发病率约为 0.1%^[7-8], 而实际上 TRALI 的发病率可能远高于此。据统计 TRALI 在输注新鲜冰冻血浆时发生率为 1/7 900 U, 全血为 1/432 U^[9-10]。既往研究回顾显示 TRALI 相关病死率在 5%~8%, 但在危重患者人群中高达 60%^[11-12]。

TRALI 的风险因素很多, 包括受者风险因素和输血相关风险因素两类^[13]。美国学者通过对比 89 例 TRALI 患者和 164 例输血对照者后发现, 体内白细胞介素-8 (IL-8) 水平高、肝脏手术、酗酒、休克、机械通气、吸烟和循环液体量超负荷是 TRALI 的受者风险因素^[13]。输入来自女性的血浆或全血 (OR 4.5, 95%CI 1.85~11.2)、HLA II 类抗体容量/正常背景比值大于 27.5 (OR 1.92/100 mL, 95%CI 1.08~3.4)、粒细胞免疫荧光检测提示抗人中性粒细胞抗原阳性 (OR 1.71/100 mL, 95%CI 1.18~2.5) 是输血相关风险因素^[14]。而输入衰老的红细胞、非同源/弱同源 I 类或 II 类抗体不增加 TRALI 风险^[14]。

2.2 发病机制 目前 TRALI 的确切发病机制尚未完全清楚, 综合现有文献主要有以下两种假说。

2.2.1 二次打击学说 二次打击学说^[15], 第一次打击是由于各种因素引起中性粒细胞活化、聚集并黏附在肺毛细血管内皮细胞上, 这个过程发生在输血前, 血管内皮细胞对中性粒细胞活化与聚集起主导作用。第二次打击为血液输注, 其中的某些介质进一步激活中性粒细胞, 释放炎症介质, 损伤肺微血管内

皮及增加通透性,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。第二次打击有抗体介导和非抗体介导之分,抗体介导的 TRALI 是由于受者体内白细胞抗原 (HLA)或中性粒细胞抗原(HNA)与供者血液内相应抗体结合,抗原抗体复合物激活中性粒细胞、单核细胞,释放氧自由基和蛋白酶,导致血管内皮细胞受损,引起渗透性肺水肿^[16]。而非抗体介导的 TRALI 是由于血制品贮藏过程中,老化的红细胞和血小板释放炎性介质引起的,其中生物活性脂类起关键作用,这种脂质可以激活中性粒细胞,从而导致一系列的反应,最终导致肺水肿的发生^[17]。目前,尚不清楚抗体介导 TRALI 与非抗体介导 TRALI 的比例如何,但有研究表明,86%的 TRALI 病例与白细胞抗体相关^[18]。

2.2.2 阈值学说 二次打击学说很好地解释了有着高危因素的患者 TRALI 发病机制。然而,对于那些没有风险因素的健康受血者发生 TRALI,二次打击学说就无法解释。于是,有学者提出了阈值学说^[19],该学说认为导致 TRALI 的前提条件是中性粒细胞必须克服一定的阈值。如果第二次打击足够强,达到了中性粒细胞活化的阈值,即使没有第一次打击的始动环节存在,也可以导致 TRALI 发生。也就是说,大量的血液输注,主要是抗体(第二次打击)可以导致以前没有罹患风险的健康受血者发生 TRALI。

2.3 临床表现与诊断 TRALI 表现为输血期间或输血结束后短时间内突发的呼吸困难、低氧血症和胸部 X 射线片显示双侧肺浸润,这几乎见于所有的 TRALI 患者;半数患者有粉红色泡沫痰、呼吸急促^[20];心动过速和气道压力升高也较为常见;发热、低血压和发绀见于不到 1/3 的患者。确切的低氧血症、X 线胸部摄片检查、患者生命体征评估诊断 TRALI 必不可少。

TRALI 的诊断缺乏特异的实验室检查。最显著的改变是外周中性粒细胞计数的短暂下降(可能是因为肺血管内中性粒细胞的聚集)。输注含有抗体的血制品的患者中有约 35% 出现白细胞减少^[21]。

TRALI 应与其他原因引起的肺水肿相鉴别,溶血和败血症等输血反应临床表现类似 TRALI;过敏反应也可引起类似 TRALI 的呼吸功能不全,但呼吸道的症状和体征在过敏反应的患者中更为常见;此外,ALI/ARDS 患者应从输血前就存在 ALI/ARDS 风险的 TRALI 患者中区别开来。

输血相关循环超负荷(TACO)是引起输血相关呼吸功能不全的另一因素^[22],见表 1。心肌舒缩功能受损、快速大量补液是 TACO 的危险因素。相比之下,TRALI 更多表现为炎症的症状和体征,包括发热、低血压、渗出性肺浸润;而 TACO 更多为心功能不全和/或循环超负荷的临床表现。

2.4 治疗 和其他的 ALI/ARDS 一样,TRALI 没有特异性治疗方法。尽快明确诊断、适当的对症支持治疗是必不可少的。由于 TRALI 是源于毛细血管的损伤、通透性增加而不是液体超负荷,患者即使没有表现出低血压,也往往伴有液体不足,此时还需补液扩容治疗。应避免使用利尿剂,否则可能加重患者病情;而对于伴有液体容量过多的 TRALI 患者,给予利尿药是必要的。有部分患者可出现低血压,必要时可给予血管收缩药适当支持,维持重要脏器的灌注。

一旦怀疑 TRALI,患者应立即停止输血。对于轻型病例,给氧、常规支持治疗即可有效。对于严重病例,需要采取机械通气、静脉输液、侵入性血流动力学监测等措施。在少数病例,

TRALI 导致的低氧血症非常严重,在肺部损伤恢复期间可能需要持续机械通气来维持血氧浓度^[23-24]。机械通气通常采用低潮气量的方案^[25]。有个案报道糖皮质激素对治疗 TRALI 有效^[26],但并没有大型随机对照研究证实糖皮质激素的确切作用,考虑到 TRALI 通常是自限性的,使用糖皮质激素还有潜在的并发症,故不宜常规应用。少数严重病例甚至需要体外膜肺氧合以保证氧合和 CO₂ 的排出^[27]。

表 1 TRALI 和 TACO 鉴别诊断

项目	TRALI	TACO
血压	低或正常	正常或升高
体温	正常或升高	正常
胸部 X 线片	无血管充血	血管充血、胸腔积液
B 型尿钠肽	低	高
肺动脉楔压	低或正常	高
射血分数	正常	异常
利尿剂反应	不一	有效
积液	渗出液	漏出液

2.5 预后 对于大多数病例,TRALI 是自限性的,有着比其他 ALI/ARDS 更好的预后。TRALI 的致死率为 5%~10%,而在危重患者中,TRALI 相关的 90 d 内致死率高达 47%^[12]。和健康人相比,TRALI 康复的患者远期肺功能并没有明显受损,也没有明显的远期并发症,如肺纤维化或其他肺实质结构损害的改变^[12]。

2.6 预防 有效的防范措施可以降低 TRALI 的发病率。发现疑似 TRALI 病例,应立刻停止输血并采取适当的支持治疗。同时通知采供血机构对相关血液样本进行抗-HLA 和抗-HNA 抗体检测,筛选出相关献血者,防止他们再次献血,特别是对于检出抗 HNA-3A 者更应如此^[28]。

此外,加强输血管理有助于降低 TRALI 的发生率。严格遵循血液产品输注指征,尤其是血浆的使用。和非限制性输血策略相比,限制性输血策略能有效降低 TRALI 的发病率^[29]。Clifford 等^[30]报道由于大量血液产品的应用,使住院患者围手术期 TRALI 或可能的 TRALI 发生率大大增加,达到 22.46/10 000。最佳的输血策略应当是既能保证提供充足的血液产品从而达到最大疗效,又能避免输血的副反应。多次妊娠妇女供者和有输血史的供者,其血浆中白细胞抗体水平随着免疫次数的增加而增加,所以应尽量减少或避免使用这类供者的血液产品。美国从 2003 年仅采用男性供者血浆这项政策使 TRALI 病例减少了 2/3^[31]。美国血库协会推荐减少输入高风险供者的血浆和血小板,在血小板供者中筛选出强的抗-HLA-II,筛选出已知及未知的中性粒细胞抗原,这样可以使 TRALI 发生率明显降低^[32]。此外,降低患者的基础病患风险因素也有助于减少 TRALI 的发生。

综上所述,TRALI 是由输血引起的 ARDS,其发病原因与输血直接相关,发病机制尚不完全清楚,实际发病率远比报道的要高,是一个容易被忽视的健康问题。TRALI 发病急、进展快,若不及时诊断和治疗,可造成严重的后果。为了减少 TRALI 的发生,应当加强献血及输血管理。减少采集经产妇或多次输血史供者的血液,减少血浆的临床使用,积极开展对供者和血液产品中白细胞抗体的筛选,均可以减少 TRALI

的发生。

参考文献

- [1] Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety[J]. Br J Haematol, 2013, 163(1): 303-314.
- [2] Brittingham TE. Immunologic studies on leukocytes[J]. Vox Sang, 1957, 2(1): 242-248.
- [3] Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review[J]. Crit Care Med, 2005, 33(1): 721-726.
- [4] Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies[J]. Am Rev Respir Dis, 1983, 128(1): 185-189.
- [5] Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review[J]. Lancet, 2013, 382(1): 984-994.
- [6] Benson AB, Austin GL, Berg M, et al. Transfusion-related acute lung injury in ICU patients admitted with gastrointestinal bleeding[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(1): 1710-1717.
- [7] Rana R, Fernández-Pérez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study[J]. Transfusion, 2006, 46(1): 1478-1483.
- [8] 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(1): 454-462.
- [9] Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, et al. Single hospital experience of TRALI[J]. Transfusion, 2003, 43(1): 1053-1059.
- [10] Jaworski K, Maslanka K, Kosior DA. Transfusion-related acute lung injury: a dangerous and underdiagnosed noncardiogenic pulmonary edema[J]. Cardiol J, 2013, 20(1): 337-344.
- [11] Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review[J]. Chest, 2004, 126(1): 249-258.
- [12] Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: a nested case-control study[J]. Crit Care Med, 2010, 38(1): 771-778.
- [13] Sachs UJ. Recent insights into the mechanism of transfusion-related acute lung injury[J]. Curr Opin Hematol, 2011, 18(1): 436-442.
- [14] Menis M, Anderson SA, Forshee RA, et al. Transfusion-related acute lung injury and potential risk factors among the inpatient US elderly as recorded in Medicare claims data, during 2007 through 2011[J]. Transfusion, 2014, 54(1): 2182-2193.
- [15] Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5 Suppl): S124-131.
- [16] Curtis BR, McFarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): anti-leukocyte antibodies[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5 Suppl): S118-123.
- [17] Mangalmurti NS, Xiong Z, Hulver M, et al. Loss of red cell chemokine scavenging promotes transfusion-related lung inflammation[J]. Blood, 2009, 113(1): 1158-1166.
- [18] Middelburg RA, van Stein D, Briët E, et al. The role of donor antibodies in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury: a systematic review[J]. Transfusion, 2008, 48(1): 2167-2176.
- [19] Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI)[J]. Br J Haematol, 2007, 136(1): 788-799.
- [20] van Stein D, Beckers EA, Sintnicolaas K, et al. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands: an observational study[J]. Transfusion, 2010, 50(1): 213-220.
- [21] Fadeyi EA, De Los Angeles Muniz M, Wayne AS, et al. The transfusion of neutrophil-specific antibodies causes leukopenia and a broad spectrum of pulmonary reactions[J]. Transfusion, 2007, 47(1): 545-550.
- [22] Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5 Suppl): S109-113.
- [23] Lee AJ, Koyyalamudi PL, Martinez-Ruiz R. Severe transfusion-related acute lung injury managed with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in an obstetric patient[J]. J Clin Anesth Nov, 2008, 20(7): 549-552.
- [24] Kuroda H, Masuda Y, Imaizumi H, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation for a patient with life-threatening transfusion-related acute lung injury[J]. J Anesth, 2009, 23(3): 424-426.
- [25] Laffey JG, Kavanaqh. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2000, 342(18): 1301-1308.
- [26] Jeddi R, Mansouri R, Kacem K, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) during remission induction course of acute myeloid leukemia: a possible role for all-transretinoic-acid (AT-RA)? [J]. Pathol Biol (Paris), 2009, 57(1): 500-502.
- [27] Worsley MH, Sinclair CJ, Campanella C, et al. Non-cardiogenic pulmonary oedema after transfusion with granulocyte antibody containing blood: treatment with extracorporeal membrane oxygenation[J]. Br J Anaesth, 1991, 67(1): 116-119.
- [28] Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel[J]. Transfusion, 2004, 44(1): 1774-1789.
- [29] Tuinman PR, Vlaar AP, Cornet AD, et al. Blood transfusion during cardiac surgery is associated with inflammation and coagulation in the lung: a case control study[J]. Crit Care, 2011, 15(1): R59.
- [30] Clifford L, Jia Q, Subramanian A, et al. Characterizing the epidemiology of postoperative transfusion-related acute lung injury[J]. Anesthesiology, 2015, 122(1): 12-20.
- [31] Wiersum Osselton JC, Middelburg RA, Beckers EA, et al. Male-only fresh-frozen plasma for transfusion-related acute lung injury prevention: before-and after comparative cohort study[J]. Transfusion, 2011, 51(1): 1278-1283.
- [32] Carrick DM, Norris PJ, Endres RO, et al. Establishing assay cut-offs for HLA antibody screening of apheresis donors[J]. Transfusion, 2011, 51(10): 2092-2101.

(收稿日期: 2015-01-08)