

• 论 著 •

肿瘤患者输血前相关检测的分析研究

陈钰溪, 张立川, 刘建峰

(首都医科大学大兴医院输血科, 北京 102600)

摘要:目的 调查肿瘤患者输血相关检测中血型鉴定正反不符与不规则抗体阳性的检出情况及分布, 并与非肿瘤患者群体比较分析。方法 选取该院自 2011 年 11 月至 2015 年 6 月在输血科进行备血的 16 760 例患者结果资料, 分成肿瘤患者组与非肿瘤患者组, 对其中血型鉴定正反不符与不规则抗体筛查实验阳性的结果进行统计分析。结果 ABO 血型正定型与反定型不一致的结果共 27 例, 肿瘤患者组的发生率为 0.65%, 非肿瘤组发生率为 0.08%; 不规则抗体阳性共 49 例, 肿瘤患者组有 18 例, 发生率 0.74%, 非肿瘤者 31 例, 发生率约为 0.22%。显示肿瘤患者 ABO 血型正反不符及抗筛阳性的发生比例均高于非肿瘤患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。无论对于肿瘤患者组还是非肿瘤组, 引起血型鉴定问题的主要影响因素均为抗体减弱, 其次为自身抗体等; 引起抗筛鉴定阳性的原因在两组中均主要为特异性抗体。结论 肿瘤患者疾病特征更加容易引起 ABO 血型正反不符和抗筛检测阳性, 在工作中要对其检测结果提高重视, 避免漏检, 提高鉴别能力, 保障输血安全。

关键词:肿瘤; 血型鉴定正反不符; 不规则抗体筛查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.13.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)13-1770-03

Analysis of related detections before blood transfusion in tumor patients

CHEN Yuxi, ZHANG Lichuan, LIU Jianfeng

(Department of Blood Transfusion, Daxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 102600, China)

Abstract: Objective To investigate the detection situation and distribution of blood typing positive and negative disagree and irregular antibody positive in blood transfusion related tests in tumor patients, and to make comparative analysis with the data of non-tumor patients. **Methods** The results data in 16 760 patients with blood preparation in our hospital from November 2011 to June 2015 were selected and divided into the tumor patients group and the non-tumor patients group. Among them, the results of blood typing positive and negative disagree and positive in the irregular antibody screening test were statistically analyzed. **Results** 27 cases were ABO blood type positive typing inconsistent with reverse typing, the occurrence rate of the tumor patients group was 0.65%, which of the non-tumor patients group was 0.08%; the irregular antibody positive was in 49 cases, in which 18 cases were in the tumor patients group with the occurrence rate of 0.74%, 31 cases were in the non-tumor patients group with the occurrence rate of 0.22%, showing that the occurrence proportion of blood typing positive and reverse inconsistency and irregular antigen positive was higher than that of the non-tumor patients group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), 31 cases in the non-cancer group, the positive rate is 0.22%. 18 cases in cancer-group with 0.74% incidence rate. It shows that the proportion of positive in cancer patients was higher than non-cancer patients ($P < 0.05$). The main influencing factors affecting blood typing problems in the tumor patients group and non-tumor patients group were the antibody weakening, followed by autoantibody, etc. the reasons for the irregular antibody screening positive in the two groups were mainly the specific antibodies. **Conclusion** The disease characteristics of tumor patients are easier to cause ABO blood type positive and reverse inconsistency and irregular antibody screening positive. In the work, more attention should be paid to the detection results for avoiding the missed detection, increasing the identification ability and ensuring the blood transfusion safety. determination is more often in cancer patients about Tests about blood transfusion; This should be relate to character of phymatosis. Much concern should be given to related test of cancer patients' blood transfusion, avoiding omissions, and improve the safety of blood infusion.

Key words: tumor; blood typing positive and reverse inconsistency; irregular antibody screening

临床诊疗中很多肿瘤患者治疗过程中因为手术、药物治疗及恶病质骨髓抑制的发生而需要进行备血、输血。输血前的血型鉴定和不规则抗体筛查可以提高交叉配血的相合率, 保障患者输血安全。不同的病种在相应的检查中会体现其一定的特征性, 通过对大量实验结果的统计, 研究肿瘤患者在血型鉴定和不规则抗体筛查试验结果的特点, 分析其与其他患者人群的差异, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2011 年 11 月至 2015 年 6 月在输血科进行备血的 16 760 例患者, 分成肿瘤患者组与非肿瘤患者组, 对其中血型鉴定正反不符与不规则抗体阳性的结果进行

统计分析。其中肿瘤患者组 2 471 例, 年龄 16~96 岁, 非肿瘤患者组 14 289 例, 年龄 4~98 岁。

1.2 试剂 手工操作血型鉴定的抗体试剂为 Immucor 公司提供。反定型细胞及不规则抗体筛查细胞、微柱凝胶卡均为 Diana 提供。使用 Sanquin 谱细胞进行不规则抗体鉴定。仪器检测采用 DIAGAST 全自动配血仪及配套试剂。

1.3 方法 采用基于红细胞磁化技术的全自动配血仪对 ABO 血型及不规则抗体进行初检。血型正反不符标本采用手工盐水试管法复检, 配合红细胞吸收放散实验进行可疑为亚型的标本检测。不规则抗体复检使用微柱凝胶检测卡进行, 并对阳性标本使用谱细胞进行抗体鉴定, 根据谱细胞格局判断其特

异性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件处理实验数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血型鉴定及抗筛的阳性率比较 肿瘤患者组的 ABO 血型正定型与反定型不一致发生率在本组人群中为 0.65%, 约为非肿瘤患者组发生率(0.08%)的 8.1 倍; 不规则抗体阳性在肿瘤患者发生率 0.74%, 约为非肿瘤患者组(0.22%)的 3.4 倍, 显示肿瘤患者 ABO 血型正反不符及抗筛阳性的发生比例均高于非肿瘤患者组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血型鉴定及抗筛的阳性率比较[n(%)]

	<i>n</i>	血型正反不符	不规则抗体筛查
肿瘤患者组	2 471	16(0.65)	18(0.74)
非肿瘤患者组	14 289	11(0.08)	31(0.22)

2.2 血型正反不符鉴定结果影响因素比较 在两组人群中,

表 3 抗筛鉴定结果影响因素比较[n(%)]

	<i>n</i>	抗-D	抗-E	抗-Ce	抗-M	抗-S	抗-Lea	自身抗体	其他
肿瘤患者组	18	1(5.56)	7(38.89)	0(0)	4(22.22)	0(0.00)	1(5.56)	3(16.67)	2(11.11)
非肿瘤患者组	31	2(6.45)	11(35.48)	1(3.23)	10(32.26)	2(6.45)	1(3.23)	2(6.45)	2(6.45)

3 讨论

在对输血患者进行输血前检测时会遇到 ABO 血型正反不符的情况, 不规则抗体筛查阳性也比较常见。影响血型鉴定有很多原因, 其中抗原减弱、抗体减弱、自身抗体或不规则抗体影响比较多见。本次调查显示肿瘤患者的血型鉴定正反不符的发生率远高于非肿瘤患者组。这是由于恶性肿瘤及白血病患者疾病特点会导致红细胞抗原、抗体的改变引起正定型错误, 但发生机制目前还不明确, 可能与 ABO 基因的异常表达有关。分子生物学研究表明, ABO 等位基因大多有一个或多个碱基发生突变, 引起其表达酶活性和特异性的改变, 从而导致抗原减弱, 引起正反定型不一致^[1]。另有研究显示, 白血病发病过程中出现的血型抗原表达减弱可能与体内血型基因突变有关联, 人类病毒致癌基因 *c-abl* 位于第 9 号染色体上的 q34 位点, 而 ABO 血型抗原的表达基因位点也在于此处^[2]。造血系统的恶性肿瘤治疗中进行异基因造血干细胞移植, 可一度呈嵌合体, 导致血型正反不一致, 显微镜下观察出现混合视野。同时, 由于肿瘤组人群老年患者所占比例较大, 平均年龄高于非肿瘤患者组, 而老年人血清 ABO 抗体水平下降, 反定型可出现不凝集或弱凝集, 从而导致血型正定型与反定型不相符合^[3]。自身抗体的产生有很多因素, 与疾病种类、服用药物尤其某些抗菌药物等因素密切相关, 如青霉素引起的药物吸附, 非那西丁或奎尼丁引起的免疫复合物影响及头孢菌素引起的膜改变等原因导致抗人球蛋白实验阳性, 对于血型鉴定和不规则抗体筛查是重要干扰因素。自身抗体多见于自身免疫性溶血性贫血患者, 这种疾病可能继发于恶性肿瘤, 可分为冷凝集素溶血性贫血(CHD)、温自身抗体溶血性贫血(WAIHA)、混合型(即温型和冷型并发)等类型^[4], 但本次调查没有数据支持自身抗体对肿瘤患者的输血相关检测与非肿瘤患者有显著差别, 还有待于进一步增大样本量进行研究。在抗筛检测试验

引起血型鉴定正反不符的主要因素均为 ABO 抗体的减弱; 次级因素为自身抗体的存在; 再次, 患者的抗原减弱也会对血型鉴定产生影响, 而不规则抗体阳性时致使 ABO 正反定型不符的情况相比其他因素而言在平时试验中出现较少。同时还可以看出, 这 4 种影响因素在两组中分别所占的比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 血型正反不符鉴定结果影响因素比较[n(%)]

	<i>n</i>	抗体减弱	抗原减弱	不规则抗体	自身抗体	其他
肿瘤患者组	16	5(31.25)	3(18.75)	2(12.50)	4(25.00)	2(12.50)
非肿瘤患者组	11	3(27.27)	2(18.18)	1(9.09)	3(27.27)	2(18.18)

2.3 抗筛鉴定结果影响因素比较 肿瘤患者组导致抗筛鉴定阳性特异性抗体所占比例(72.22%)大于自身抗体(16.67%)及其他。同样, 在非肿瘤患者中, 特异性抗体比例(81.64%)大于自身抗体(6.45%)。比较明显的是, 在两组人群中特异性抗体的出现主要为红细胞血型的 Rh 系统, 产生抗-E 抗体最多且两组比例相近。另一个出现相对较多的是 MNS 系统的抗-M, 再次为 Lewis 系统的抗-Lea。见表 3。

中, 特异性抗体是导致实验阳性的主要因素, 一般来说, 不规则抗体出现的频率为 0.3%~1%^[5]。红细胞抗原表型在不同种族人群中分布不一样从而抗体的特异性和抗体频率也有差异。本次统计显示以 Rh 血型系统抗体为主, 抗-E 出现频率最高, 其次是 MNS 系统的抗-M 抗体。根据中国人 Rh 抗原分布情况来看, Rh(D)抗原阴性的人群仅占 0.2%~0.4%, 表现型为 CCDee 的人占 43%^[6]。所以, Rh(D)阳性的人群中, 抗-C、E 是在有输血史或者妊娠史患者中最常出现的抗体, 本次研究显示这种分布规律在肿瘤患者组及非肿瘤患者组间无明显差别。但是肿瘤患者由于治疗手段干预影响及自身疾病特点会反复输血, 增加了特异性抗体产生的概率, 另文献报道, 大量输血的患者不规则抗体阳性率为 15%~20%^[7]。表 1 统计结果中显示肿瘤患者抗筛阳性的发生率是其他人组的 3 倍多, 与之前报道相印证。

在日常工作中, 对于肿瘤患者的输血前检测标本需要更加关注, 患者在进行化疗、放疗后, 红细胞上 ABO 抗原、血浆中抗体也会随之减弱影响结果判读, 尤其是正定型表现为 O 型或者 A(B)型, 要考虑是否有疾病本身导致 ABO 血型中的 B(A)抗原有所减弱; 相关报道提示, 多发性骨髓瘤患者体内的 ABO 血型抗体可减弱或消失, 但其 ABO 血型抗原减弱常不明显, 因此多发性骨髓瘤患者的 ABO 血型正反型不符合时, 应首先考虑是否有疾病本身所致红细胞 ABO 血型中的抗-A(B)水平减低。但是对于骨髓增生异常综合征(MDS)一般反定型不受干扰, 表现为正定型对应的 ABO 抗原减弱。所以对某种具体肿瘤疾病, 要根据特点判断分析。在血型鉴定实验中增加必要红细胞吸收、放散试验, 以排除 A 或 B 亚型; 其次测定唾液中的血型物质, 但大约有 20%的非分泌者无意义, 对于鉴定困难的疑难标本进一步做家系调查与 ABO 血型分子生物学鉴定。流式细胞术测定红细胞表面的 ABO 抗(下转第 1774 页)

但特异性降低。因此,排除不必要的非特异干扰,实验室必须确定正确的稀释度,在大多数健康人群血清标本检测时呈阴性结果,又能保证患者群众最低稀释度的特异性自身抗体,对阳性结果判断和平衡敏感性、特异性方面具有重要价值。本研究比较了健康儿童不同稀释滴度的 IIF 检测结果,显示随着稀释度的提高,阳性检出率从 7.3% 提高到 10.9%,差异无统计学意义($P>0.05$);但是,由稀释度提高导致弱阳性的胞浆颗粒染色而导致非特异干扰却明显加强(31.8%)。因此,提高患儿 ANA 检测稀释度,提高阳性检出率有限,反而大大增加了结果观察的干扰。

当然,儿童免疫系统发育尚未完全,血循环免疫球蛋白水平与成人有一定差距,这也是降低稀释滴度提高阳性检出率的客观依据。但是,这并不是提高 ANA 阳性检出率、避免漏诊的唯一手段。近年来,随着研究的不断深入,ANA 所针对的靶抗原逐一得到鉴别,在其基因工程重组抗原基础上发展了灵敏度更高、特异性更强的特异性 ANA 检测方法,如酶免疫测定(EIA)、LIA。ANA 特异性抗体的 EIA 法可自动化、成本效益比高,是国外实验室首选方法。LIA 因技术、设备要求低、可肉眼判断结果,在我国应用较为广泛。特异性 ANA 检测是 IIF 的补充,许多 IIF 阴性患者,其特异性 ANA 可检出阳性。因此对于临床疑似 AID 的患者,无论 ANA 初筛试验阴性与否,均需进行各种针对特异性抗体的确认试验,但是各种特异性抗体的确认试验不能完全替代筛查试验。当然这也与 IIF-ANA 选取的基质有关,如果选用转染了 Ro60 cDNA 的 HEp-2000 细胞为基质则可提高检测灵敏度,从而减少 IIF-ANA 阴性与 LIA-ANA 阳性不符的发生。在健康组 LIA-ANA 阳性率与 IIF-ANA 一致,不过阳性者不完全重叠,而 29 例临床标本 IIF-ANA 为阴性的患儿中,17.2% LIA-ANA 阳性。因此研究提示,不需提高抗体滴度,增加特异性 ANA 的检测也可以提高 ANA 的阳性检出率,这也符合 ANA 检测中“临床高度怀疑时无论 ANA 结果如何,建议医生申请 ENA 特异性抗体检测”国内外专家共识及建议。

参考文献

[1] Sack U, Conrad K, Csernok E, et al. Autoantibody detec-

(上接第 1771 页)

原进行定性和定量测定可作为抗-C 阳性患者应用直接抗人球蛋白实验及自身对照,其意义在于筛选临床以外的免疫现象,以判断是否存在自身抗体而与真正由特异性抗体引起的相区别。此外,可以检测近期输血免疫反应早期表现,尤其是近期形成的同种抗体被输入红细胞完全吸收而检测不出的病例,尤其是多次输血的肿瘤患者。单纯由于自身抗体引起的阳性结果时,交叉配血中选择比自身凝集反应弱的成分血液进行输注。凝聚胺实验可能会漏检一些特异性抗体,所以要采用更加灵敏的方法以保障实验准确性。在输血科要建立此类患者检测结果的可追溯资料,为患者日后诊疗提供参照,保障输血安全。

参考文献

[1] Blumenfeld OO, Patnaik SK. Allelic genes of blood group antigens: a source of human mutations and cSNPs documented in the Blood Group Antigen Gene Mutation Database[J]. Hum Mutat, 2004, 23(1): 8-16.

tion using indirect immunofluorescence on HEp-2 cells [J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1173(14): 166-173.

[2] Jiang ZY, Yf L, Guan QH, et al. Detection and reference interval determination for serum immunoglobulin of 1-8 years old children of Guangzhou[J]. J Trop Med, 2009, 9(11): 1259-1261.

[3] Coffin CM, Hamilton MS, Pysheer TJ, et al. Pediatric laboratory medicine: Current challenges and future opportunities[J]. Am J Clin Pathol, 2002, 117(5): 683-690.

[4] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 1999, 31(5): 929-938.

[5] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2008, 48(1): 169-176.

[6] Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease[J]. Arch Dis Child, 2013, 98(12): 1012-1017.

[7] Liberal R, Grant CR, Longhi MS, et al. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4/5): 435-440.

[8] Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, et al. Autoimmune hepatitis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nuri, 2009, 49(10): 158-164.

[9] Hiejima E, Komatsu H, Sogo T, et al. Utility of simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 52(4): 470-473.

[10] Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 17-23.

(收稿日期: 2016-02-10 修回日期: 2016-04-22)

[2] Evdokiou A, Webb GC, Peters GB, et al. Localization of the human growth arrest-specific gene (GAS1) to chromosome bands 9q21. 3-q22, a region frequently deleted in myeloid malignancies [J]. Genomics, 1993, 18(3): 731-733.

[3] 孙晓春, 龚道元. 临床输血检验技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 143.

[4] 吕鹏, 王培华. 最新输血技术学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 219-225.

[5] Lin CM, Broadberry RE, Chang FJ. The distribution of blood group antigens and alloantibodies among Chinese in Taiwan[J]. Transfusion, 1988, 28(4): 350-352.

[6] 杨天楹. 临床输血学[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993: 68.

[7] 林甲进, 朱碎永, 张瑛, 等. 输血前受血者血清抗体筛查及临床价值[J]. 临床检验杂志, 2003, 21(1): 24.

(收稿日期: 2016-02-27 修回日期: 2016-05-08)