

tion cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection[J]. J Orthop Res, 2011, 29 (4): 617-622.

[14] TRAMPUZ A, PIPER K E, JACOBSON M J, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection[J]. N Engl J Med, 2007, 357(7): 654-663.

[15] 陈晶. 微纳米切削装置及实验研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2007.

[16] 陈景祥, 孙凤军, 刘松青, 等. 激光扫描共聚焦显微镜观察细菌生物膜形成的方法学研究[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(5): 653-655.

[17] ZHANG Z H, SUN X T, FENG A P. Formation capability of bacterial biofilm on titanium plate versus necrotic bone Characterization with confocal laser scanning microscope[J]. Chinese J Tiss Eng Res, 2012, 16 (17): 3078-3081.

[18] SHUKLA S K, RAO T S. Effect of calcium on staphylococcus aureus biofilm architecture: a confocal laser scanning microscopic study[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2013, 103: 448-454.

[19] MARIANI T, MUSIO A, FREDIANI C, et al. An atomic force microscope for cytological and histological investigations[J]. J Microsc, 1994, 176(Pt 2): 121-131.

[20] 徐井华, 李强. 原子力显微镜的工作原理及其应用[J]. 通

• 综 述 •

化师范学院学报, 2013, 34(1): 22-24.

[21] HADDAD B, OUSSEDIK S. The diagnosis of prosthetic joint infection[M]. Total Knee Arthroplasty: Springer International Publishing, 2015: 197-207.

[22] DE MAN F H, GRABER P, LÜEM M, et al. Broad-range PCR in selected episodes of prosthetic joint infection[J]. Infection, 2009, 37(3): 292-294.

[23] HULETSKY A, GIROUX R, ROSSBACH V, et al. New real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus directly from specimens containing a mixture of staphylococci[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(5): 1875-1884.

[24] 邓小宽, 张新宜, 田敏. 现代生物技术在分子微生物生态学中的应用[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2006, 27(4): 164-170.

[25] BJARNSHOLT T, TOLKER-NIELSEN T, GIVSKOV M A, et al. Detection of bacteria by fluorescence in situ hybridization in culture: negative soft tissue filler lesions [J]. Dermatol Surg, 2009, 35(Suppl 2): S1620-1624.

[26] NELSON C L, MCLAREN A C, MCLAREN S G, et al. Is aseptic loosening truly aseptic? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2005(437): 25-30.

(收稿日期: 2018-01-20 修回日期: 2018-03-25)

恶性肿瘤患者输血与复发相关性的研究进展

梁金凤 综述, 韦赐秋 审校

(贵港市人民医院输血科, 广西贵港 537100)

摘要:目的 输血对于恶性肿瘤患者来说, 仍然是肿瘤治疗的重要支持手段之一。但几十年来, 输血与恶性肿瘤复发和转移的相关性一直有所争议。该文就近年来恶性肿瘤患者输血的相关研究报道, 探讨输血引发肿瘤复发转移的免疫机制、输血与恶性肿瘤预后的关系和恶性肿瘤患者的输血策略。

关键词:输血; 恶性肿瘤; 复发; 免疫机制; 输血策略

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.026 **中图法分类号:**R457.1+3

文章编号:1673-4130(2018)12-1498-04 **文献标识码:**A

恶性肿瘤患者机体慢性消耗, 以及病程中需要进行放疗、化疗和手术, 这些原因均可能导致贫血, 尤其是需做手术而血红蛋白(Hb) < 60 g/L 的肿瘤患者, 须将 Hb 提高至 70 g/L 以上^[1], 因此输血往往不可避免。但异体输血除了可能导致输血不良反应、输血传染病外, 还可能导致患者免疫抑制, 从而促进肿瘤的生长复发, 影响肿瘤患者的预后。但也有部分学者对上述观点持怀疑态度。因此, 输血对肿瘤患者的影响仍存在较大争议。本文拟从肿瘤患者血型基因特异性、输血引发肿瘤复发转移的免疫机制、输血与恶性肿瘤预后的关系这三大方面阐述输血对肿瘤患者免

疫及预后的影响, 并探寻合理的输血策略。

1 肿瘤患者与血型的相关性

某些肿瘤患者尤其是急性白血病患者可出现 ABO 血型抗原减弱或消失的现象, 使得血型难以确定, 而这种血型抗原改变的现象随着疾病的好转或缓解, 仍可恢复成原有血型。红细胞抗原改变, 引起其生物功能改变和疾病的发生也有相关性。A 和 B 抗原在某些组织早期发育中会消失, 但有时重新出现在恶性肿瘤组织上, 例如成人正常结肠组织中缺乏 A 和 B 抗原, 但在结肠癌组织中 A 和 B 抗原重新表达^[2]。目前, 国内外已有不少研究表明, ABO 血型抗原基因

及成分内存在恶性肿瘤发生的易感基因和易感性分子。例如,胰腺癌易感基因是定位于 ABO 血型基因第 1 个内含子的变异基因,该基因变异与血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性黏附分子-1 (sICAM-1) 的循环水平及肝脏来源的碱性磷酸酶血浆水平相关,而此基因变异区域的等位基因与调节 TNF- α 相关;同时 ABO 基因第 1 个和第 2 个内含子的变异基因区域均与调节 ICAM-1 循环水平相关;更突出的是,在原发性和转移性胰腺癌细胞内可找到已变异的 ABO 抗原表达,但在正常胰腺组织内却没有观察到^[3]。由此可见,恶性肿瘤与血型基因存在一定的联系,但恶性肿瘤的发生与血型基因的变异是否存在因果关系却难以证实。

2 肿瘤与输血的免疫机制

输血对受血者免疫功能的影响是错综复杂的,很难仅用一种机制进行解释,但均认为输血会导致免疫抑制。现在绝大多数人赞同输血对肿瘤患者免疫功能的影响是非特异性免疫抑制作用。

2.1 非特异性免疫 非特异性免疫的作用机制主要是输入异体血引起免疫调节因子的改变,主要是单核巨噬细胞分泌前列腺素 E2 (pGE2) 增加,辅助性 T 淋巴细胞分泌白介素-2 (IL-2) 减少,最终导致免疫抑制。pGE2 具有强烈的免疫抑制作用,输血后 pGE2 产生增加,减少巨核细胞 II 类抗原的表达和提呈功能,同时抑制 IL-2 的产生,降低靶细胞对 IL-2 的反应性。而 IL-2 具有免疫增强作用,它参与 B 细胞的激活、增殖及细胞毒 T 细胞的生成。输血后 IL-2 减少,将导致 B 细胞激活和抗体产生减少及自然杀伤细胞 (NK 细胞) 功能不全^[1]。输血免疫调节也和异体血中的白细胞及其产物相关,血液贮存过程中白细胞及其表面活性代谢产物、可溶性多肽类物质释放,参与介导了免疫抑制。有学者认为,白细胞衍生的血管内皮生长因子通过促进血管生成,可刺激肿瘤生长及播散从而促使癌症复发^[4]。而且,随着血液贮存时间的延长,血液中会出现大量生物活性分子(组胺、泛素等)和细胞因子(IL-6、IL-12、TNF- α 等),其中很多物质可以抑制患者免疫功能^[5]。异体输血后 IL-8 减少和 IL-10 升高也会造成免疫抑制^[6]。滤除白细胞可显著减少免疫抑制的发生^[7]。

2.2 特异性免疫 在机体的免疫应答过程中, T 淋巴细胞发挥着重要的作用,有助于控制肿瘤细胞的生长。而多次输血可使 T 细胞对有丝分裂原刺激反应减弱、杀伤性 T 细胞活性下降、外周血辅助性 T 细胞/抑制性 T 细胞比例下降,降低细胞毒 T 细胞的细胞毒作用,诱发独特性抗体产生,降低 T 细胞功能^[5]。

2.3 其他因素 屈常伟等^[8]通过监测围手术期 T 细胞亚群和 NK 细胞数量变化的分析,认为麻醉和手术

应激等因素均可抑制免疫细胞的活性,使得肿瘤患者在原免疫功能低下的基础上,再经过手术过程使得免疫功能进一步降低;同时相对比异体血,自体血可以解除麻醉、手术对患者免疫功能的抑制状态。此外,输血免疫调节可能还与铁负荷相关,长期多次输血后,血浆铁蛋白含量明显增加,铁蛋白作为可溶性免疫抑制因子,影响淋巴细胞抗原活性及有丝分裂,从而损害淋巴细胞功能,另外铁离子其潜在的致癌性作为一种催化剂,参与并加速了 Haber-Weiss 反应中氧自由基的产生,诱发、维持、促进了肿瘤细胞的发生、生长^[7]。严建新等^[9]对输血前后一氧化氮 (NO) 浓度变化进行分析,认为输血后 NO 明显升高可能增加了对机体免疫系统的抑制作用。

3 输血对肿瘤预后的影响

肿瘤患者常因贫血或接受手术而必须输血,但因自身条件或医疗条件限制只能输注异体血,输注异体血导致的免疫抑制就难以避免。最早是 OPELZ 等^[10]发现肾移植患者在输血后出现免疫抑制,提高了移植器官的存活率,而后 MARTI 等^[11]也证实了这一点。由此 GANTT^[12]在 1981 年提出输血可能影响肿瘤患者免疫功能,导致免疫抑制,进而促进肿瘤生长,影响预后。目前已有很多研究表明,输血是独立的肿瘤复发的影响因素,甚至缩短生存期、降低患者生存率^[13-24];他们采用单变量和 Cox 多元回归分析,把肿瘤浸润度、组织学分级、围手术期输血、淋巴结转移、TNM 分期、术前贫血、术后感染等一系列因素作为分析变量,表明围手术期输异体血是肿瘤患者复发和不良预后的独立危险因素;其中对老年胃癌患者的研究^[22]中多变量分析得出结论是除性别外,肿瘤浸润度、围手术期输血、淋巴结转移、TNM 分期、术前贫血均为影响患者预后的独立危险因素。有人提出质疑,认为当以年龄和肿瘤恶性程度分类作为缩短总生存期最强的预测指标时,特别是老人或丧失自理能力的肿瘤患者相关并发症可能是更多导致其预后不良的主要原因,也有可能是由于实验研究设计与过程控制不当所造成的结果等^[4]。POSTLEWAIT 等^[25]回顾分析 2000—2010 年美国 3 个研究所结直肠癌转移肝大部切除术患者围手术期输血和预后的关系,认为输血与患者术后并发症的发生相关,而与疾病特异性生存期 (DSS) 无关。此外,输血量也被认为和减少无病生存期 (DFS)、总生存期 (OS) 之间存在着直接的关系。输血量越大,预后越差^[20,26-27]。ZDRAVKOVIC 等^[27]认为,围手术期输血量超过 3 U 是肿瘤复发的独立因素,而低于 3 U 的异体输血并不影响肿瘤患者预后。这些文献报道的数据显示,恶性肿瘤患者围手术期存在多因素影响,用统计学方法进行分析肿瘤复发和死亡的风险因素,必须建立在合理的研究设计上。

GOUBRAN 等^[26]的荟萃分析中提到一个非常有趣的观察,是自 1968 年后斯堪的纳维亚血库对 888 843 名接受输血后的非癌症患者进行分析;在 5 652 918 人年次的随访中,80 990 名输血接受者患了癌症;根据分析得出输血显著增加患癌症风险,可能存在未确诊的隐匿性的癌症而已有需要输血的症状,或可能在临床干预下通过生物反应调节剂的传播和(或)免疫系统的调节,负面影响了受血者获得癌症的风险,使得隐匿性癌症得以诊出。这说明输血可以引起免疫抑制,促进肿瘤发展,增加癌症风险。

鉴于血制品中白细胞及其成分对肿瘤患者的免疫抑制作用,被推荐使用的是去白红细胞制品或自体血。不少研究者将肿瘤患者分为自体输血组和异体输血组进行分析,认为异体输血是肿瘤患者预后不良的独立性因素,而自体输血则对肿瘤患者预后没有负面影响^[6,8,15,23-24]。其中 XING 等^[6]发现,异体输血后 IL-8 减少和 IL-10 升高是造成免疫抑制的 2 个重要原因,而自体输血可以减轻这样的情况,同时提高了 TNF- α 水平,也有可能提高人体抗肿瘤免疫。此外,自体输血对肿瘤患者血液中的免疫球蛋白影响较小,明显低于异体输血组^[28-29]。

除了输注红细胞外,肿瘤患者可能因放化疗所致血小板减少,也可能因肿瘤溃破或手术出血需要输注血小板、血浆和冷沉淀。输注血小板可能是促进肿瘤发展的一个重要风险因素,建议通过临床症状进行输注血小板,而不是单纯以实验室数值作为输注阈值^[26]。而血浆中含有血小板微粒和细胞因子等物质,可直接或间接地促进肿瘤生长;但作为替代治疗,患者使用加工后的血浆制品如白蛋白、静脉注射免疫球蛋白等,似乎未对肿瘤生长产生影响^[26]。促红细胞生成素(EPO)常常与铁剂或自体输血联合用于治疗癌症相关及化疗诱导的贫血以减少异体输血。与之矛盾的是,近期一些临床前及临床研究提示 EPO 可能会加速肿瘤生长,危及癌症患者生存,使得这一治疗方法在癌症贫血纠正中不那么有吸引力^[26]。

4 输血策略

对肿瘤患者而言,控制输血适应证是最首要的,不主张对无明显症状的慢性贫血肿瘤患者进行输血。对需要进行手术的肿瘤患者,医生首先要采取减少手术出血和避免手术失血的措施,输血量 and 输血成分、输血时间和间隔期、输血频次、输血目的都受到严格限制。在难以避免输血的情况下,根据患者自身情况选择输血方式,条件允许的情况下尽可能采用自身输血。肿瘤患者自体输血最大的顾虑就是血液中的肿瘤细胞仍具有侵袭性。但就目前而言,没有研究报道证明自体输血可以引起肿瘤血行传播,从而导致肿瘤复发。而自体血液回输前先进行白细胞过滤和辐照

处理会更安全有效,可进一步降低肿瘤患者术后感染和复发^[30-31]。

参考文献

- [1] 王全立,罗卫东,穆士杰.临床输血与免疫[M].西安:第四军医大学出版社,2007:105.
- [2] 王培华.输血技术学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2002:146-150.
- [3] 唐求,尹建平.恶性肿瘤输血研究新进展[J].中国输血杂志,2015,28(7):850-855.
- [4] 李丽玮,李志强.恶性肿瘤患者围术期输血与术后肿瘤复发机制研究新进展[J].中国输血杂志,2011,24(9):758-759.
- [5] 徐峰.异体输血对肿瘤患者免疫功能影响的研究进展[J].医学综述,2012,18(11):1647-1650.
- [6] XING Y L, WANG Y C. Influence of autologous and homologous blood transfusion on interleukins and tumor necrosis factor- α in peri-operative patients with esophageal cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(18):7831-7834.
- [7] 张莉萍,叶芳.食管输血对恶性血液病患者免疫功能的影响[J].中国当代医药,2015,22(19):21-23.
- [8] 屈常伟,骆喜宝,刘志贵,等.预存式自体输血对结直肠癌患者围术期细胞免疫功能的影响[J].实用医学杂志,2013,29(18):2986-2988.
- [9] 严建新,陈敏霞,林秦燕,等.患者输血前后血液一氧化氮水平变化[J].中国实验诊断学,2008,12(1):69-71.
- [10] OPELZ G, SENGAR D P, MICKEY M R, et al. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants[J]. Transplant Proc, 1973, 5(1):253-259.
- [11] MARTI H P, HENSCHKOWSKI J, LAUX G, et al. Effect of donor-specific transfusions on the outcome of renal allografts in the cyclosporine era[J]. Transpl Int, 2006, 19(1):19-26.
- [12] GANTT C L. Red blood cells for cancer patients[J]. Lancet, 1981, 2(8242):363.
- [13] REIM D, STROBL A N, BUCHNER C, et al. Perioperative transfusion of leukocyte depleted blood products in gastric cancer patients negatively influences oncologic outcome: A retrospective propensity score weighted analysis on 610 curatively resected gastric cancer patients[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(29):e4322.
- [14] HWANG H K, JUNG M J, LEE S H, et al. Adverse oncologic effects of intraoperative transfusion during pancreatotomy for left-sided pancreatic cancer; the need for strict transfusion policy[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2016, 23(8):497-507.
- [15] KIM J K, KIM H S, PARK J, et al. Perioperative blood transfusion as a significant predictor of biochemical recurrence and survival after radical prostatectomy in patients with prostate cancer [J]. PLoS One, 2016, 11(5):e0154918.
- [16] CHALFIN H J, LIU J J, GANDHI N, et al. Blood trans-

- fusion is associated with increased perioperative morbidity and adverse oncologic outcomes in bladder cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(8): 2715-2722.
 - [17] SQUIRES M H, KOOBY D A, POULTSIDES G A, et al. Effect of perioperative transfusion on recurrence and survival after gastric cancer resection: a 7-Institution analysis of 765 patients from the US gastric cancer collaborative [J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(3): 767-777.
 - [18] LI X X, MENG J, SUN G P, et al. Effects of perioperative blood transfusion on the prognosis in hereditary and sporadic colon cancer [J]. *Biomarkers*, 2015, 20 (6/7): 481-486.
 - [19] KANEKO M, SASAKI S, ISHIMARU K, et al. The impact of perioperative allogeneic blood transfusion on survival in elderly patients with colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(6): 3553-3558.
 - [20] 李苏亮, 叶芸. 围手术期输血对胃癌患者术后生存的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(11): 1114-1117.
 - [21] 谢姆孜牙·买买提热夏提, 沙吉代木·买买提, 刘昱. 围手术期输血对肝恶性肿瘤术后复发率的影响 [J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28(12): 652-654.
 - [22] 陈超, 陈腾, 奉典旭, 等. 围手术期输血对老年胃癌术后近期影响及远期复发率的影响 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(5): 517-519.
 - [23] 李岚, 孙彦. 异体输血对恶性肿瘤患者的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(23): 3250-3251.
 - [24] 褚进海, 李永, 曹开宏, 等. 食管癌、贲门癌围手术期自体输血 50 例临床分析 [J]. *临床输血与检验*, 2012, 14(1): 72-73.
 - [25] POSTLEWAIT L M, SQUIRES M H, KOOBY D A, et al. The relationship of blood transfusion with peri-operative and long-term outcomes after major hepatectomy for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional study of 456 patients [J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(2): 192-199.
 - [26] GOUBRAN H A, ELEMARY M, RADOSEVICH M, et al. Impact of transfusion on cancer growth and outcome [J]. *Cancer Growth Metastasis*, 2016, 9: 1-8.
 - [27] ZDRAVKOVIC D, BILANOVIC D, RANDJELOVIC T, et al. Allogeneic blood transfusion in patients in Dukes B stage of colorectal cancer [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1): 170-174.
 - [28] 韩昌波. 自体输血对肠肿瘤者免疫球蛋白的影响研究 [J]. *临床血液学杂志: 输血与检验版*, 2011, 24(5): 597-598.
 - [29] 褚金龙, 王希涛, 李伟. 自体输血对肠肿瘤患者体内免疫球蛋白水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(18): 3924-3925.
 - [30] 周炜鑫, 许凯强, 黄远帅. 肿瘤患者回输辐照自体血的研究 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(24): 3769-3771.
 - [31] 李春香. 围术期回收式自体输血去除白细胞对患者红细胞免疫功能和炎症反应的意义 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(33): 54-56.
- (收稿日期: 2018-01-22 修回日期: 2018-03-27)
-
- (上接第 1491 页)
- implication [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (43): 12274-12282.
 - [8] XU X R, LIU C Q, FENG B S, et al. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(12): 3255-3264.
 - [9] IBORRA M, BERNUZZI F, CORREALE C, et al. Identification of serum and tissue micro-RNA expression profiles in different stages of inflammatory bowel disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 173(2): 250-258.
 - [10] DE LUDICIBUS S, LUCAFO M, MARTELOSSI S A, et al. MicroRNAs as tools to predict glucocorticoid response in inflammatory bowel diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(44): 7947-7954.
 - [11] COSKUN M, BJERRUM J T, SEIDELIN J B, et al. MicroRNAs in inflammatory bowel disease—pathogenesis, diagnostics and therapeutics [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(34): 4629-4634.
 - [12] STADTHAGEN G, TEHLER D, HØYLAND-KROGHSSØ N M, et al. Loss of miR-10a activates lpo and collaborates with activated Wnt signaling in inducing intestinal neoplasia in female mice [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(10): e1003913.
 - [13] LI N, QIN Z B. Inflammation-induced miR-802 promotes cell proliferation in cholesteatoma [J]. *Biotechnol Lett*, 2014, 36(9): 1753-1759.
 - [14] CAVALLARO F, DUCA L, PISANI L F, et al. Anti-TNF-mediated modulation of prohepcidin improves iron availability in inflammatory bowel disease, in an IL-6-mediated fashion [J]. *Canadian J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2017: 6843976.
 - [15] XUE X, CAO A T, CAO X, et al. Downregulation of microRNA-107 in intestinal CD11c(+) myeloid cells in response to microbiota and proinflammatory cytokines increases IL-23p19 expression [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(3): 673-682.
 - [16] CHAKRABORTY S, ZAWIEJA D C, DAVIS M J, et al. MicroRNA signature of inflamed lymphatic endothelium and role of miR-9 in lymphangiogenesis and inflammation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 309(10): C680-692.
 - [17] MOSLI M H, AL-HARBI O, FEAGAN B G, et al. A Saudi gastroenterology association position statement on the use of tumor necrosis factor- α antagonists for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(4): 185-197.
- (收稿日期: 2018-01-13 修回日期: 2018-03-18)