

sion 9-incidence and clinical significance[J]. Ann Acad Med Singapore, 1995, 24:302-304.

[5] JEONG S Y, KIM B Y, YU J E. De novo pericentric inversion of chromosome 9 in congenital anomaly[J]. Yonsei Med J, 2010, 51(5):775-780.

[6] 厉荣玉, 汤兴丽, 陈京, 等. 皖南地区 1 009 例不良孕产史患者的细胞遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(2):236-237.

[7] 陈蔚清. 染色体多态性的临床效应[J]. 中国妇幼保健杂志, 2007, 2(10):1357-1358.

[8] BETHUNE M. Time to reconsider our approach to echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2008, 48(2):137-141.

[9] 张仕岭, 尹迎春, 王承和, 等. 大 Y 染色体的临床效应[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 33(10):599.

[10] 韩茜, 谢君梅, 李秀荣, 等. 大 Y 染色体核型与疾病的关系探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11(1):63-66.

[11] 石化金. Y 染色体异常的临床表现及遗传学研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 1992, 9(5):306-307.

[12] KOMORI S, KATE H, KOBAYASHI S, et al. Transmission of Y chromosomal microdeletions from father to son through intracytoplasmic sperm injection[J]. J Hum Genet, 2002, 47(9):465-468.

[13] MAN KAI C, JUUL A, MCELREAVEY K, et al. Sons conceived by assisted reproduction techniques inherit deletions in the azoospermia factor (AZF) region of the Y chromosome and the DAZ gene copy number[J]. Hum Reprod, 2008, 23(7):1669-1678.

[14] SPINNER N B, SAIITTA S C, DELANEY D P, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with transmission of a ring (Y) chromosome and ovotesticular disorder of sex development in offspring[J]. Am J Med Genet A, 2008, 146(14):1828-1831.

[15] 余红, 赵矫, 赵小平, 等. 染色体多态性的生育异常临床效应分析[J]. 现代预防医学, 2010, 37(10):1998-1999.

(收稿日期:2018-09-28 修回日期:2018-12-12)

• 短篇论著 •

输注储存红细胞对患者循环游离血红蛋白、一氧化氮和结合珠蛋白的影响*

李秀伟¹, 胡晓丽², 施中凯³, 金 薇¹, 姜月红¹, 冯恩航³, 蒋 蕊¹, 刘惠敏¹, 杨淑莉⁴
(黑龙江省医院:1. 输血科;2. 感染科;3. 实验诊断部;4. 财务科, 黑龙江哈尔滨 150036)

摘要:目的 了解输注储存红细胞对患者循环游离血红蛋白(FHb)水平、一氧化氮(NO)消耗和结合珠蛋白(HP)的影响。方法 从该院住院、拟输血患者中,选择创伤、内皮损伤及非珠蛋白生成障碍性贫血患者各 10 例,分为创伤组:包括外伤和骨折等患者,排除慢性病,血液病,肝、肾功能损害者;内皮损伤组:包括糖尿病、高血压、高血脂等患者;非珠蛋白生成障碍性贫血组:包括缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、再生障碍性贫血、骨髓抑制患者。于输血前采集 3 组患者抗凝血和非抗凝血,做 FHb、NO、HP 等指标检测,记录检测数据,患者输注(21±3)d 储存红细胞悬液 2 U/人,分别于输血后 15 min、60 min、2 h、24 h 和 1 周,采集患者抗凝血和非抗凝血,重复上述指标的检测并记录检测数据。比较各组输血前后及各组间相应的检测数据并作统计学分析。结果 30 例患者 FHb、NO、HP 测定值水平,输血前后差异均有统计学意义($P<0.01$)。在输血后 15 min, FHb、NO、HP 水平均有大幅提高,在接下来的 1 h 至 1 周内又有所下降,但输血后血浆 FHb 水平明显高于输血前,而输血后 NO、HP 水平明显低于输血前。结论 输注储存红细胞可以增加循环 FHb 水平和降低循环 NO 水平。

关键词:输血; 储存红细胞; 游离血红蛋白; 一氧化氮; 结合珠蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.029 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2019)05-0618-04 **文献标识码:**B

输注储存红细胞是一种经验性治疗方法,至今仍然是缓解大量失血、严重贫血、骨髓抑制、红细胞异常破坏患者的重要治疗手段。近年来,有关输血不良反应与离体红细胞经长期储存产生“储存损伤”,即红细胞经过体外长时间的低温储存后,红细胞的代谢、形态结构、生理功能和生化指标等与体内的红细胞有很大的差异^[1]的关系成为研究热点。现有研究已知,全血离开人体即发生变化,其损伤程度与保存液种类、温度、时间等因素有关,如果温度和保存液的种类不变,则储存损伤的变化随保存时间而增加;红细胞悬液随着贮存时间的延长,细胞内的能量和三磷酸腺苷(ATP)消耗导致红细胞形态发生变化,其膜结构的改

* 基金项目:黑龙江省卫生厅 2013 年资助项目(2013389)。
本文引用格式:李秀伟,胡晓丽,施中凯,等. 输注储存红细胞对患者循环游离血红蛋白、一氧化氮和结合珠蛋白的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5):618-621.

变以及对阳离子主动转运功能受阻,血红蛋白(Hb)游离于细胞外^[2];同时,细胞内一氧化氮(NO)及其衍生物含量迅速下降,随后细胞生化代谢、功能及形态学相继发生改变^[3]。总之,红细胞经体外储存发生溶血反应,回输之后由于红细胞生存率下降导致血管内溶血,体内游离血红蛋白(FHb)含量显著增加,对 NO 的清除作用增强^[4]。

目前,国内对此仅限于动物实验或体外研究,如通过建立小鼠红细胞体外储存系统,模拟临床输血,或用于测量库血的 FHb 与 NO 指标,或向库血中添加 NO 以观察其对储存损伤的改善程度等。本研究观察患者输血前后循环 FHb 水平、NO 消耗、结合珠蛋白(HP)情况,旨在了解输注库存血对患者循环的影响,以期找到关联因素,预防相关的输血不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 7 月至 2015 年 6 月在本院骨科、普外科、循环内科、及血液科住院的患者中 33 例为备选对象。经院级医学伦理委员会同意,采用每位患者输血前的检验用标本,以及输血治疗后 24 h 观察输血疗效的检验用标本(医生往往在输血后 24 h 采集血液进行化验,以获知和评价输血疗效),尽量减少患者的痛苦,其余时间点的标本采集必须征得患者及其家属的同意,方可实施。输血前的标本规定在输血治疗前 1~3 d 内,临床上已有输注 2 U 红细胞悬液的指征和意向,确认已签署输血治疗知情同意书,然后项目组再跟进,做患者思想工作,同意其他时间点采集标本的请求,同时签署黑龙江省医院开展临床研究、调查、试验患者知情同意书。完全符合条件的方可成为本研究的受试对象,并由专业护士采取。备选对象中有 1 例外伤患者输注 8 U 以上红细胞悬液并因死亡退出、1 例输注 4 U 红细胞悬液和 1 例输注 1 U 红细胞悬液者退出研究。最终有 30 例患者合格,年龄 40~90 岁,平均(60.2±15.69)岁,男 22 例,女 8 例。同时收集患者相关病史资料,如民族、年龄、性别、籍贯等保留资料。

1.2 试验分组 已有研究对结合珠蛋白生成障碍性贫血患者做了储存红细胞中 NO 的变化与输注效果的研究;也有研究证实了血液肿瘤患者(急性髓系白血病、多发性骨髓瘤、伯基特氏淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、睾丸癌、髓系肉瘤、非霍奇金型 B 细胞淋巴瘤、骨髓增生异常淋巴瘤)的输血增加 FHb 水平和

NO 的消耗^[5]。因此,本研究拟对创伤患者、血管内皮损伤患者和非珠蛋白生成障碍性贫血患者进行研究。创伤组 10 例,包括外伤和骨折患者术中及病房输血患者,排除慢性病、血液病、肝、肾功能损害者;内皮损伤组 10 例,包括糖尿病、高血压、高血脂、脑卒中、心力衰竭、上消化道出血患者;非珠蛋白生成障碍性贫血组 10 例,包括缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、再生障碍性贫血、骨髓抑制患者。

1.3 仪器与试剂 酶标仪(PHOMO2010,郑州安图生物)及其配套的 NO(批号 201501)、HP(批号 201501)酶联免疫试剂盒(上海江莱生物);半自动生化分析仪(GF-D200,山东高密彩虹)及其测定血浆 FHb(批号 150619)试剂盒(北京瑞尔达生物科技有限公司)。

1.4 检测指标 输血前 1~3 d 采集患者抗凝血 3 mL/(人)份(EDTA-K₂ 抗凝)和非抗凝血 4 mL/(人)份以半自动生化分析仪检测 FHb,酶标仪检测 NO、HP 水平,记录检测数据,给予 2 U 红细胞悬液[红细胞悬液均来自黑龙江省血液中心,输血时距采集、制备和储存时间是(21±3)d,之所以选择这个天龄的红细胞悬液,是因为想研究输注一定天龄的红细胞悬液对循环 FHb 和 NO 的影响]后,分别于输血后 15 min、1 h、2 h、24 h、1 周等时间点采集每例患者与输血前等量抗凝血和非抗凝血标本,重复检测并相应记录检测数据。

1.5 统计学处理 应用 Excel2003 统计软件对所得到的计量数值进行处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 FHb 水平:输血前后有差别(F 处理 = 11.72, $P < 0.01$);30 名患者的 FHb 水平有差别(F 配伍 = 21.89, $P < 0.01$);FHb 测定:3 组间无差别($F = 0.43, P > 0.05$),见表 1。

2.2 NO 水平:输血前后有差别(F 处理 = 19.69, $P < 0.01$);30 名患者的 NO 水平有差别(F 配伍 = 11.967, $P < 0.01$);NO 测定:3 组间无差别($F = 0.998, P > 0.05$),见表 2。

2.3 HP 水平:输血前后有差别(F 处理 = 7.25, $P < 0.01$);30 名患者的 HP 水平有差别(F 配伍 = 13.72, $P < 0.01$);HP 测定:3 组间无差别($F = 0.744, P > 0.05$),见表 3。

表 1 3 组不同疾病患者输注储存红细胞前后 FHb 变化比较 ($n=30, \bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

时间	创伤组($n=10$)	内皮损伤组($n=10$)	非珠蛋白生成障碍性贫血组($n=10$)	合计
输血前	62.80±56.17	56.00±31.96	51.90±48.96	56.90±5.5
输血后 15 min	117.10±127.64	106.40±58.86	100.10±74.56	107.86±8.59
输血后 60 min	97.20±114.55	62.00±39.03	71.00±72.50	76.73±18.28
输血后 2 h	66.30±50.59	64.60±40.71	61.60±69.64	64.16±2.37
输血后 24 h	65.10±46.80	66.60±37.32	62.20±66.85	64.63±2.23
输血后 1 周	60.90±42.04	64.30±49.22	59.60±62.88	61.60±2.42

表 2 3 组不同疾病患者输注储存红细胞前后 NO 变化比较 (n=30, $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/mL}$)

时间	创伤组(n=10)	内皮损伤组(n=10)	非珠蛋白生成障碍贫血病组(n=10)	合计
输血前	256.98±89.61	223.26±77.92	245.90±99.04	242.04±17.18
输血后 15 min	269.08±62.92	269.13±69.49	272.83±114.31	270.34±2.15
输血后 60 min	172.92±38.12	194.32±48.13	210.99±86.54	192.74±19.08
输血后 2 h	175.40±37.29	186.51±49.88	210.39±74.10	190.76±17.87
输血后 24 h	194.42±44.84	194.52±43.55	205.66±77.87	198.20±6.46
输血后 1 周	198.56±38.75	194.29±41.02	215.70±78.41	202.85±11.33

表 3 3 组不同疾病患者输注储存红细胞前后 HP 变化比较情况 (n=30, $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/mL}$)

时间	创伤组(n=10)	内皮损伤组(n=10)	非珠蛋白生成障碍贫血病组(n=10)	合计
输血前	256.71±59.77	283.49±68.36	276.79±104.42	272.33±13.93
输血后 15 min	280.68±54.84	286.49±82.25	308.75±108.47	291.97±14.81
输血后 60 min	229.99±32.15	253.37±66.18	264.90±86.79	249.42±17.78
输血后 2 h	227.97±39.87	249.46±46.73	256.24±72.11	244.55±14.75
输血后 24 h	243.43±74.63	250.42±54.33	243.49±79.13	245.78±4.01
输血后 1 周	257.86±68.23	241.69±37.05	238.50±96.86	246.01±10.37

3 讨 论

本研究数据证实,患者输血是一个动态的变化过程,特别是储存红细胞重新被输注进生命体后产生着一系列复杂的级联反应。首先,红细胞离开生命体被放入保存液中,经过低温储存,如本组输注的红细胞储存期为(21±3)d后,FHb明显增加,据报道储存10~30 d的红细胞血浆中的FHb逐渐增高,20 d已高于正常范围(40 mg/L)^[2],而且约有25%的红细胞在输入患者体内<24 h即被破坏,造成血管内溶血^[4]。这就是输入储存红细胞15 min后受血者体内的FHb明显增加的原因。

哺乳动物体内NO主要由一氧化氮合酶(NOS)以左旋精氨酸(L-Arg)为底物而合成^[6];根据NO的来源不同,NOS分为:(1)内皮型NOS(eNOS),存在于血管内皮、支气管内皮和海马锥体细胞层;(2)神经型NOS(nNOS),存在于视网膜、植物神经纤维、大脑皮层、骨骼肌细胞和平滑肌细胞等;(3)诱导型NOS(iNOS),存在于肝细胞、单核巨噬细胞、内皮细胞和成纤维细胞。eNOS与nNOS正常状态下即可表达,需钙离子参与,iNOS在多数情况下只在免疫应答和神经损伤后才表达,非钙离子依赖性^[2]。还有一种非酶生性NO,通过供体生成。本研究数据显示,3组(不同疾病)患者输血后15 min,其体内血浆中NO有1个短暂性提高。可能是由于机体因输血对异种基因抗原进入体内,产生的一种免疫应答^[7],存在于巨噬细胞内的iNOS在机体免疫应答时出现表达合成NO所致^[2]。

Hb对NO有很强的清除能力。氧合Hb(oxy-Hb)和NO反应生成硝酸盐和高铁Hb(metHb),从而大大降低血管内皮NO的生物利用率。正常情况下,Hb被包裹在红细胞内,在红细胞膜的屏障作用下,膜外的非扰动层和血液层流状态造成与内皮细胞间的无细胞区,NO不被Hb清除;FHb与NO的反应速率是红细胞内Hb的500~1 000倍^[4]。FHb增加后,NO的生物利用率大大降低,这也许就是受血者

在输血后1 h至1周NO大幅下降的原因。

本研究中3组患者的HP水平在输血后15 min也有1个短暂性的升高,因为HP主要在肝脏合成,是一种急性期时相反应蛋白,当机体处在应激状态时,血液中的HP明显增多,如机体处于心肌梗死、肿瘤、炎症、创伤、感染等病理状态时,以及应用某些激素,如皮质激素和雄性激素后,其血清HP水平常有显著提高,可用于鉴别急性、亚急性与慢性病理状态,在一定程度上与病理损伤的性质和范围也有相关^[6-7]。HP的主要功能是结合FHb,形成稳定的HP-Hb复合物,这种结合使HP和Hb的构型和特征均发生改变。HP-Hb的功能既不同于HP,亦不同于Hb,且这个反应基本上是不可逆的。HP的降解也在肝脏,血浆中的HP与FHb结合后大部分被输送至肝脏分解。临床上有许多病因可造成红细胞破坏,如创伤、烧伤等,致血液中FHb明显升高,而HP与FHb结合后形成的复合物可被网状内皮细胞迅速清除,但该复合物因分子量大,不能通过肾小球滤膜而经尿液排出,故可阻止亚铁血红素的漏失,且可防止溶血导致的肾脏受损^[8]。最近有研究显示,Hb与HP一旦结合,即迅速在2个场所肝细胞(90%)和单核细胞/巨噬细胞(10%)之一从血液被清除。对于HP-Hb复合物在肝细胞上的特异性受体尚未被发现,但单核细胞/巨噬细胞上的受体,最近已证实为CD163^[9]。CD163(HbSR)是一种迄今为止仅仅在单核-巨噬细胞系统细胞膜上发现的跨膜分子,属于富含半胱氨酸的清道夫受体超家族的成员之一。它可以特异性地识别Hb-HP复合体^[10]。

当血浆中增高的FHb超过HP的结合能力时,剩余的FHb与血浆中的血结素结合,小部分转变为高铁血红蛋白,与血浆中清蛋白结合形成高铁血红素清蛋白;大部分通过肾脏排泄,形成血红蛋白尿^[2]。已经有研究者对HP生成障碍性贫血患者做了储存红细胞中NO的变化与输注效果的研究,证明随着红细胞贮存期延长,NO水平有持续下降的趋势($P<$

0.01), 红细胞输注效率(输注红细胞 24 h 复查 Hb, 并与输血前比较, 达到预期值是有效)也随之下降低($P<0.01$)^[11]。本研究选定一组非结合珠蛋白生成障碍性贫血患者, 在输注 2 U 红细胞悬液 15 min 后 HP 有一个大幅度提高, 是因为 HP 应激状态导致生成增多, 当发挥其清道夫功能后, 结合 FHb 后逐渐减少, 最后低于输血前水平; FHb 被消耗后, 又制约了 NO 的持续减少。

本研究 3 组患者(创伤、血管内皮损伤患者和非珠蛋白生成障碍性贫血病)FHb、NO 和 HP 水平变化差异无统计学意义($P>0.05$)。输注储存红细胞并不一定因其中 FHb 增加便影响了 NO 的利用率而出现输血患者血浆中 NO 的持续减少, 原因可能在于输注储存红细胞后机体产生一系列的反映, 这个过程是在 FHb 与 NO 反应、而 HP 又与 FHb 反应的互相制约最后达到消长平衡的变化中完成的。

参考文献

[1] LEI C, YU B L, SHAHID M, et al. Inhaled nitric oxide attenuates the adverse effects of transfusing stored syngeneic erythrocytes in mice with endothelial dysfunction after hemorrhagic shock[J]. Anesthesiology, 2012, 117(6): 1190-1202.

[2] 吴波, 方国恩. 游离血红蛋白主要测定方法及输入过量对机体影响的研究进展[J]. 实用医药杂志, 2008, 25(5):

• 短篇论著 •

612-614.

[3] 杨平, 严敏, 冯亚平, 等. NO 及其衍生物与红细胞储存损伤的关系[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(2): 178-181.

[4] 雷翀. NO 生物利用率在储存 Rbc 回输不良反应中的作用及机制研究[D]. 西安, 第四军医大学, 2011.

[5] VERMEULEN WINDSANT I C, de WIT N C, SERTO-RIO J T, et al. Blood transfusions increase circulating plasma free hemoglobin levels and plasma nitric oxide consumption: a prospective observational pilot study[J]. Critical Care, 2012, 16: R95.

[6] 沈崇灵. 法理学[M]. 北京: 北京文学出版社, 1994, 36(6): 51-52.

[7] 严建新, 陈敏霞, 林秦燕, 等. 患者输血前后一氧化氮水平变化[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(1): 69-70.

[8] WANG Y, KINZIE E, BERGER F G, et al. Haptoglobin, an inflammation-inducible plasma protein[J]. Redox Rep, 2001, 6(6): 379-385.

[9] KRISTIANSEN M, GRAVERSEN J H, JACOBSEN C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor [J]. Nature, 2001, 409(6817): 198-201.

[10] 邹丽媛, 彭朝全. 血红蛋白清道夫受体与冠心病[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(9): 523-526.

[11] 朱奕, 伍昌林, 李岚, 等. 贮存红细胞中一氧化氮浓度的变化与输注效果的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(14): 1673-1674.

(收稿日期: 2018-10-08 修回日期: 2018-12-22)

连续性静脉-静脉血液滤过对危重型手足口病患儿的临床疗效研究*

邱厚匡, 董 殊, 许 鸣, 李 博, 孙 亮, 李 婕
(广东省第二人民医院检验医学部, 广东广州 510310)

摘 要:目的 分析连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)对危重型手足口病患儿的临床疗效研究。方法 回顾性选取 2015 年 12 月至 2017 年 12 月该院收治的危重型手足口病患儿 48 例, 根据治疗方法不同分为对照组和观察组。对照组患儿采用常规治疗, 观察组在常规治疗基础上联合 CVVH 治疗, 分析两组患儿治疗后的临床效果。**结果** 治疗前, 两组患儿炎症因子、脑尿肽(BNP)、去甲肾上腺素(NE)、心率、平均动脉压、左心室射血分数(LVEF)、一氧化碳(CO)、静脉血乳酸水平及细胞免疫功能指标比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 24、48 h 时, 观察组患儿肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子 $\beta 1$ 、白细胞介素 10、BNP、NE、心率、平均动脉压、静脉血乳酸水平低于对照组, LVEF、CO 水平高于对照组; 治疗 48 h 时, 观察组患儿 CD8⁺ 水平低于对照组, CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CVVH 治疗危重型手足口病可降低炎症细胞因子水平, 改善心脏功能, 平稳生命体征, 提高免疫功能。

关键词:连续性静脉-静脉血液滤过; 手足口病; 危重型; 炎症细胞因子
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.030 **中图法分类号:**R446.1; R725.1
文章编号:1673-4130(2019)05-0621-04 **文献标识码:**B

手足口病是由肠道病毒引起的急性传染性疾病, 主要病原体为肠道病毒 71 型、A 组柯萨奇病毒, 多发

生于学龄前儿童, 临床表现为手、足、口腔等部位丘疹、疱疹, 多数患儿可自愈, 但少部分患儿病情控制不

* 基金项目: 广东省科技计划项目(2017ZC0258)。
本文引用格式: 邱厚匡, 董殊, 许鸣, 等. 连续性静脉-静脉血液滤过对危重型手足口病患儿的临床疗效研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 621-624.