

• 论 著 •

大量输注多种抗体红细胞但无不良反应的输血分析

宋文倩,邵林楠,夏悦昕,王霓,张力,戚凝,周世航[△]

(大连市血液中心血型研究室,辽宁大连 116001)

摘要:目的 分析一例临床配血不合的不明抗体的成分和来源,探讨大量输注配血不合红细胞而没有导致输血不良反应的原因。**方法** 对患者血浆做血型鉴定、直抗、抗筛、抗体鉴定和抗体效价测定等血清学试验。**结果** 患者血浆中同时存在效价高达 1:1 024 的抗-I 为主的多种抗体,包括特异性抗体和药物抗体且已激活补体,造成配血不合。**结论** 大量配血不合红细胞的输注并没有引起明显输血不良反应,临床输血应根据患者病情灵活调整输血方案。

关键词:冷抗体; 交叉配血; 自身免疫性溶血性贫血**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.022 **中图法分类号:**R446.11**文章编号:**1673-4130(2020)03-0342-04 **文献标识码:**A**Analysis of massive transfusion of antibody red blood cells without adverse reactions**SONG Wenqian, SHAO Linnan, XIA Yuexin, WANG Ni, ZHANG Li, QI Ning, ZHOU Shihang[△]

(Department of Blood Group Research Office, Dalian Blood Center, Dalian, Liaoning 116001, China)

Abstract: Objective To analyze the composition and source of an unidentified antibody in a case of clinical mismatching, and to explore the cause of a large number of transfusion mismatched red blood cells without adverse reactions. **Methods** Blood group identification, direct antibody, anti screen, antibody identification and antibody titer determination were performed in patients' plasma. **Results** There were many kinds of anti-I antibodies with titer up to 1:1 024 in the plasma of patients, including specific antibodies and drug antibodies, and the complement had been activated, resulting in blood matching incompatibility. **Conclusion** The transfusion of a large number of mismatched red blood cells does not cause obvious adverse reactions of blood transfusion. The transfusion scheme should be adjusted flexibly according to the patients' condition.

Key words:cold antibody; cross matching; autoimmune hemolytic anemia

直接抗人球蛋白试验阳性导致的自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的严重程度通常与患者血浆中抗体的类型有关:单一血清免疫球蛋白 G(IgG)性质的温抗体占 AIHA 的 20%;单一 C3d 补体阳性导致的冷凝集素占 AIHA 的 16%~32%;多数情况下为 IgG 和 C3d 抗体同时存在;而血清免疫球蛋白 M(IgM)+IgG+C3d 抗体的溶血反应最为严重^[1-3]。被 IgG 致敏的红细胞在循环至脾脏时, IgG 的铁会与脾脏中的巨噬细胞的铁片段受体结合, 激活巨噬细胞的吞噬作用, 造成血管外溶血, 此类溶血进程缓慢, 症状较轻。若补体被激活, 即 C3d 抗体阳性, 理论上会造成血管内溶血, 症状较重^[2,4]。但在实际临床试验中, 常有 C3d 抗体强阳性患者未出现急性贫血状况^[5-6]。本文分析一例以抗-I 抗体为主, 同时存在多种抗体的配血不合案例, 探讨大量输注不相合红细胞对患者病情的

影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,女,75岁。2017年8月因双肾积水入院,后查出宫颈肿瘤(高度怀疑恶性),AIHA,血色素血红蛋白低至 3 g/L,无感染症状。医院输血科配血不合后,送大连市血液中心血型室做交叉配血。4个月内本实验室为此患者配血 12 次,患者共输注配血不相合红细胞 26 U。平均每输注 4 U 红细胞,血红蛋白上升 2 g/L。

1.2 仪器与试剂 离心机购自日本久保田公司,型号 KA-2200;抗-A、抗-B 单克隆抗体血清购自中国长春博德生物技术有限责任公司;ABO 试剂红细胞购自中国北京金豪制药股份有限公司;筛选细胞、抗-D 抗体、抗-IgG 抗体、抗-IC3d 抗体、抗-IgG/C3d 联合抗体等均购自中国上海血液生物医药公司;抗-Jka、抗-

Jkb 抗体购自美国 Millipore 公司。

1.3 方法

1.3.1 血型鉴定 由于患者血样在室温下红细胞凝集成块, 血型鉴定前先用 56 ℃盐水放散洗涤红细胞至悬液中无块状凝集。再用 ABO 和 Rh 血型正反定型试剂检测血型。

1.3.2 直抗实验 用室温盐水洗涤患者红细胞 3 次后用 3 种抗人球蛋白检测。

1.3.3 抗筛选试验和抗体效价测定 采用筛选细胞筛查盐水介质下的血浆抗体。用二巯基乙醇(2-ME)处理血浆, 分别测定 2-ME 处理前后的抗体效价。

1.3.4 抗体鉴定 用谱细胞分别鉴定 2-ME 处理后室温盐水、37 ℃盐水和抗人球蛋白介质 3 种条件下的抗体特异性。

1.3.5 脐血检测 选用 5 位 B 型献血者红细胞和 5

位 B 型新生儿脐带血与患者血浆在室温盐水条件下观察 2-ME 处理前后的反应情况。

2 结 果

2.1 ABO 正反定型与直抗实验 正定型结果为 B, RhD(+); 由于患者血浆中有较强抗体, 反定型试剂红细胞全部被凝集, 只能通过正定型判断血型。见表 1。

2.2 抗筛选试验和抗体效价测定 患者血浆与 3 种筛选细胞室温盐水下反应凝集强度均为 4+; 不同反应条件下, 抗体效价检测结果见表 2。

2.3 抗体鉴定实验 由于患者血浆量有限, 只能选做 8 个有代表性的谱细胞。自身对照在盐水介质、37 ℃和间接抗人球蛋白试验条件下凝集强度均为 4+。通过反应格局初步推测为 Jkb 抗体, 对患者红细胞做 Kidd 血型系统的抗体鉴定, 结果 Jka 与 Jkb 抗原均为阳性, 所以排除 Jkb 抗体。见表 3。

表 1 患者血清学反应格局

| 反应条件 | 正定型 | | | 反定型 | | | 自身对照 | 直接抗人球蛋白实验 | | | Kidd 血型 | |
|------|-----|-----|-----|------|------|------|------|-----------|-------|-----------|---------|-------|
| | 抗-A | 抗-B | 抗-D | A 细胞 | B 细胞 | O 细胞 | | 抗-IgG | 抗-C3d | 抗-IgG/C3d | 抗-Jka | 抗-Jkb |
| 室温盐水 | - | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 1+ | 4+ | 4+ | 1+ | 1+ |

表 2 患者血浆抗体在不同条件下的抗体效价

| 反应条件 | 1:2 | 1:4 | 1:8 | 1:16 | 1:32 | 1:64 | 1:128 | 1:256 | 1:512 | 1:1024 | 抗体效价 |
|----------------|-----|-----|-----|------|------|------|-------|-------|-------|--------|------|
| 室温盐水 | 4+ | 4+ | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | 2+ | 1+ | 1+ | w+ | 1024 |
| 37 ℃盐水 | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | 1+ | w+ | w+ | w+ | w+ | - | 512 |
| 2-ME 处理/室温盐水 | 2+ | 1+ | w+ | - | - | - | - | - | - | - | 8 |
| 2-ME 处理/37 ℃盐水 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | <2 |

表 3 2-ME 处理后的患者血浆与谱细胞反应格局表

| 序号 | Rh-Hr | | | | | | Kell | | | Duffy | | Kidd | | Lewis | | P | | MNS | | | Luther | | Xg ^a | IS | 37 ℃ | IAT | | |
|----|-------|---|---|---|---|---|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|---|---|--------|---|-----------------|-----------------|------|-----|----|----|
| | C | D | E | c | e | K | k | Kp ^a | Kp ^b | Js ^a | Js ^b | Fy ^a | Fy ^b | Jk ^a | Jk ^b | Le ^a | Le ^b | P ₁ | M | N | S | s | Lu ^a | Lu ^b | | | | |
| 1 | + | + | - | - | + | - | + | - | + | / | + | + | - | + | - | - | + | + | + | + | - | - | + | - | NT | NT | NT | |
| 2 | + | + | - | - | + | + | + | - | + | / | + | - | + | w | - | - | + | + | - | + | - | + | - | + | - | NT | NT | NT |
| 3 | - | + | + | + | - | - | + | - | + | - | + | - | + | + | - | - | + | - | + | + | - | - | + | + | 1+ | - | - | |
| 4 | - | + | - | + | + | - | + | - | + | - | + | - | + | + | + | - | + | + | + | + | + | - | + | + | 1+ | - | - | |
| 5 | + | - | - | - | + | + | - | + | / | + | + | - | + | - | + | - | + | + | - | + | + | - | + | + | 1+ | - | - | |
| 6 | - | - | + | + | - | - | + | - | + | / | + | + | + | - | - | - | + | + | - | + | + | - | + | + | 2+ | - | - | |
| 7 | - | - | - | + | + | + | - | - | + | - | + | - | + | + | - | - | + | - | + | + | - | - | + | + | 2+ | - | - | |
| 8 | - | - | - | + | + | + | - | - | + | - | + | - | + | - | - | - | + | + | - | - | + | - | + | + | 1+ | - | - | |
| 9 | - | - | - | + | + | + | - | - | + | / | + | - | + | - | + | - | + | + | + | + | + | - | + | - | NT | NT | NT | |
| 10 | - | - | - | + | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | - | - | + | - | + | - | + | - | + | + | NT | NT | NT | |
| 11 | + | + | + | - | + | - | + | - | + | / | + | - | + | - | - | - | + | + | + | + | - | - | + | + | 1+ | - | - | |
| 12 | + | + | + | + | - | - | + | - | + | / | + | - | + | + | - | - | + | - | + | + | + | - | + | + | NT | NT | NT | |
| 13 | - | - | - | + | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | - | - | + | + | + | + | - | - | + | + | NT | NT | NT | |
| 14 | + | - | - | + | + | - | + | - | + | / | + | + | + | - | - | - | + | + | + | + | - | + | + | + | NT | NT | NT | |
| 15 | - | + | + | + | - | - | + | - | + | - | + | - | + | - | - | - | + | + | + | + | - | - | + | + | NT | NT | NT | |
| 16 | + | + | - | - | + | - | + | - | + | - | + | + | + | - | - | - | + | + | + | + | - | - | + | - | 2+ | - | - | |

注: IS 表示盐水介质; IAT 表示间接抗人球蛋白试验; NT 表示此项无数据。

2.4 脐血检测 患者血浆在不同条件下分别与成人红细胞和脐带血红细胞反应结果确定血浆中存在抗-I 抗体。

表 4 患者血浆与成人和新生儿脐带血反应结果

| 反应条件 | 献血者外周血 | 新生儿脐带血 |
|----------------|--------|--------|
| 室温盐水 | 4+ | w+ |
| 2-ME 处理 + 室温盐水 | 2+ | - |

3 讨 论

造成临床交叉配血不相合的原因有很多,除了血型系统免疫产生的特异性抗体,还有自身免疫性疾病产生的非特异性抗体、药物抗体和感染等^[7]。美国三级转诊医院急诊室未经交叉配血紧急输血的患者中,有 1.8%~3.0% 的患者被检测出 ABO 外不规则抗体,发生迟发型溶血的概率为 0.02%~0.80%^[8]。临床交叉配血工作中,常出现配血不合的患者亟待输血的情况,通常会根据患者病情严重程度给出输血建议。对于严重贫血患者,会建议少量慢速输血,并严密观察患者是否出现输血不良反应。刘敬闪等^[9]曾为一位大面积烧伤患者交叉配血,发现患者血液中存在高效价抗-HI 抗体,认为可能与感染或抗感染药物有关。换药后抗体效价大大降低,输注 4 U 红细胞未出现输血不良反应。方春富等^[10]为一位 B 细胞淋巴瘤患者在抗-I 致配血不合的情况下输注 2 U 洗涤红细胞,患者在输血过程中出现发热症状,但未出现血管内溶血现象。本案例引起配血不合的抗体效价高,谱细胞有格局但不显著,自身抗体强,为多因素导致的混合抗体。本文将从抗体效价、特异性、感染和药物因素三方面分析此复杂案例。

通过脐带血实验判断患者血浆中存在抗-I 抗体。与 ABO 血型抗原类似,I 抗原不仅分布在成人红细胞表面,也广泛存在于血浆、唾液和尿液等体液中。胎儿和新生儿红细胞上通常只能检测到 i 抗原,I 抗原表达量极低。随着年龄增长,i 抗原逐渐减少,I 抗原逐渐增多,大约一岁后达到成人水平。大部分健康成人血清中存在 IgM 型弱自身抗-I 冷抗体,室温下不与红细胞发生凝集反应,部分疾病可能导致抗-I 抗体增强^[11-12]。抗-I 抗体是临幊上较常见的冷凝集素,尤其是在北方冬天常见抗-I 抗体导致的 ABO 血型鉴定正反不符和交叉配血不相合的情况,但是 37 ℃ 水浴孵育后凝集立即消失,因此只要红细胞保温输注便不会引起患者的溶血性输血反应。最近报道的一例冷凝集素的典型案例中患者血浆抗体在 4 ℃ 下效价为 1:512^[13]。而本案例的血浆抗体室温盐水效价高达 1:1 024,37 ℃ 条件下略有下降,但仍高达 1:512。2-ME 处理后抗体在 37 ℃ 下基本消失,因此判断造成患者配血不合的抗体是 IgM 性质的强冷抗体。

理论上所有成人红细胞表面都存在 I 抗原,所以抗-I 抗体与任何成人红细胞反应都没有特异性^[14]。但是本案例中对 2-ME 处理后的血浆做谱细胞检测出现强弱格局,说明抗体可能具有特异性,对照格局表与抗-Jkb 抗体格局相近。进一步鉴定患者 Kidd 血型系统,Jka、Jkb 抗原均为阳性,由此排除抗-Jkb 抗体的可能性,但是仍有可能为类抗体。同时在 37 ℃ 和抗人球条件下谱细胞未出现凝集现象,说明患者血浆中无 IgG 类抗体,只有 IgM 型抗体。

通常一些细菌和病毒感染会导致人体免疫系统产生强冷抗体^[15-16]。然而本案例的患者虽然同时患有多种疾病但并无感染症状,因此排除感染造成的配血不合。已知服用青霉素、头孢菌素、磺胺、非那西丁等药物可能使患者红细胞膜发生改变,非特异性吸附免疫球蛋白导致直接抗人球蛋白实验阳性,造成药物诱导的免疫性溶血性贫血^[17-18]。本案例患者直抗虽为弱阳性,但已激活补体,导致 C3d 凝集强度 4+,所以患者极可能已产生药物抗体。

通常临幊上不建议为补体激活且 C3d 实验强阳性的患者输注不相合的红细胞,因为极易造成急性血管内溶血。但是此患者病情发展快,血色素低,不输血可能会有生命危险,不得已在 4 个月内输注了 26 U 不相合红细胞,但是并没有出现预期的输血反应,而且短期内血红蛋白显著上升。理论上有补体参与的自身免疫性溶血,经过经典的补体活化途径,最终形成膜攻击复合物,直接在红细胞膜上打孔,导致红细胞破裂,造成较严重的血管内溶血^[19]。然而补体激活过程受多种因素影响,本案例中未出现补体激活导致的急性溶血。因此在临幊输血工作中,不仅要遵照《临幊输血技术规范》的要求,也应根据患者病情灵活调整输血方案,在密切关注患者不良输血反应的前提下输注配血不相合的红细胞,不可因为配血不合延误危重患者的输血治疗。

4 结 论

通常情况下,交叉配血时出现抗体且补体阳性为红细胞输血的禁忌。而此患者体内存在以抗-I 抗体为主的多种抗体,大量输注不相合红细胞后,未发生输血反应并缓解了患者血色素降低的情况。因此,临幊输血应根据患者病情灵活调整输血方案。

参考文献

- [1] 王晓平,杨君青.直接抗人球蛋白试验阳性在贫血患者的分布特征及临床意义[J].河北医药,2016,38(18):2796-2798.
- [2] 刘兆玉,陈登科,王玉兰,等.探讨抗人球蛋白试验阳性对自身免疫性溶血性贫血的诊断意义[J].医药前沿,2016,6(5):153-154.

- [3] 蔡玲,屈焕霞,陈鹏.输血前实行不规则抗体筛查与直接抗人球蛋白实验的临床价值[J].中外女性健康研究,2018,27(14):19.
- [4] RASMUSSEN K J, SKJOEDT M O, VITVED L, et al. A novel antihuman C3d monoclonal antibody with specificity to the C3d complement split product [J]. *J Immunol Methods*, 2017, 444: 51-55.
- [5] 吴钢,段雨函. Coombs 试验在临床贫血及输血患者中的阳性分布率及其对临床输血的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1): 43.
- [6] 孙长杰,霍姿含,刘冰,等. 补体 C3d 对抗人球蛋白交叉配血的影响及处理分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2017, 32(30): 586.
- [7] 张秋会,胡兴斌,孙文利,等. 免疫性疾病患者输血前血型血清学特征分析[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(4): 299.
- [8] BOISEN M L, COLLINS R A, YAZER M H, et al. Pre-transfusion testing and transfusion of uncrossmatched erythrocytes[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(1): 191-195.
- [9] 刘敬闪,赵志弘,张虹,等. 高效价冷自身抗-HI 引起配血不合 1 例[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(11): 67-68.
- [10] 方春富,杨社霞,郭伟鹏. 自身免疫高效价抗-I 致配血不合输血 1 例[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2008, 21(5): 556-557.
- [11] 安万新. 输血技术学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006.
- [12] 邵长年. I 血型系统研究进展[J]. 中外医疗, 2015, 34(26): 50-52.
- [13] 徐慧英,廖昭平. 冷凝集素对血型鉴定的影响分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2017, 30(5): 809.
- [14] 邓文军. 血常规标本冷凝集素的检测及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(16): 2440-2441.
- [15] BERENTSEN S, TJØNNFJORD G E. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia[J]. *Blood Rev*, 2012, 26(3): 107.
- [16] 赵素珍,张春燕,颜廷宇,等. 成人 i 型产生高效价抗-I 例[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(6): 150-151.
- [17] 王颖,张烨,张磊,等. 吸收放散试验用于鉴别药物性抗体与同种抗体 1 例报告[J]. 北京医学, 2016, 38(8): 859-861.
- [18] 廖小凤,蒋海燕,李惠玲. 头孢类抗生素抗体致交叉配血次侧不合 1 例[J]. 中国医药指南, 2014, 12(5): 196-197.
- [19] 任翔,郑以州. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症的补体通路抑制药物研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2017, 40(4): 28-30.

(收稿日期: 2019-07-11 修回日期: 2019-10-23)

(上接第 341 页)

- 原发性高血压患者血清高敏 C 反应蛋白、抵抗素及颈动脉内-中膜厚度的影响[J]. 临床荟萃, 2014, 29(5): 556-559.
- [5] 周英,贺平,韦汐,等. 国际糖尿病联盟与中国糖尿病学会关于代谢综合征诊断标准的比较[J]. 临床荟萃, 2007, 22(8): 544-546.
- [6] 李功迎,宋思佳,曹龙飞. 精神障碍诊断与统计手册第 5 版解读[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2014, 2(4): 310-312.
- [7] 周小炫,谢敏,陶静,等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 694-696.
- [8] 杨光,岳扬,才蕊. 针刺结合认知训练治疗缺血性脑卒中后轻度认知功能障碍临床效果研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2018, 6(1): 51-53.
- [9] 于华芸,吴智春,高燕鲁. 胃饥饿素与代谢综合征关系的研究[J]. 山东医药, 2009, 49(11): 99-100.
- [10] 许静. 胃饥饿素水平与 T2DM 患者认知功能的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(5): 115-120.
- [11] CAHILL S P, HATCHARD T, ABIZAID A, et al. An examination of early neural and cognitive alterations in

- hippocampal-spatial function of ghrelin receptor-deficient rats[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 264: 105-115.
- [12] ZHAO Z, LIU H, XIAO K, et al. Ghrelin administration enhances neurogenesis but impairs spatial learning and memory in adult mice[J]. *Neuroscience*, 2014, 257: 175-185.
- [13] 刘峰,郭锡熔,陈荣华. 抵抗素与肥胖、胰岛素抵抗及心血管疾病关系的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2008, 35(1): 72-74.
- [14] 谢明荣. 血清胰腺再生蛋白水平对 2 型糖尿病患者疗效及认知功能的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(3): 151-154.
- [15] 邢晓丽. 阿尔茨海默病患者血浆同型半胱氨酸水平与认知功能减退的关系[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(1): 177-179.
- [16] 韩涛,张树顺,郭亚民,等. 颈动脉支架植入术对脑梗死患者认知功能影响[J]. 创伤与急危重病医学, 2019, 7(2): 100-102.

(收稿日期: 2019-06-26 修回日期: 2019-10-18)