

• 综述 •

中国临床输血不良反应的研究现状及分析^{*}郑茂¹综述,邹玉²,姜天华^{2△}审校

(德阳市人民医院:1. 检验科;2. 输血科,四川德阳 618000)

摘要:随着现代化输血技术的发展及输血操作的不断规范,输血治疗已从全血输注发展为成分输血,既节约了供血资源,也大幅降低了输血风险,但输血不良反应却仍难以避免。患者发生输血不良反应后,轻者出现发热或过敏,重者出现休克甚至死亡,故不良反应监测一直是临床输血工作的重点。本文就中国临床输血不良反应的研究现状进行总结与分析。

关键词:输血不良反应; 分级; 影响因素; 预警系统

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.04.023

文章编号:1673-4130(2020)04-0474-04

中图法分类号:R457

文献标识码:A

Research status and analysis of adverse reactions of clinical transfusion in China^{*}ZHENG Mao¹, ZOU Yu², JIANG Tianhua^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Blood Transfusion,

Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China)

Abstract:With the development of modern blood transfusion technology and continuous standardization of blood transfusion operations, blood transfusion therapy has evolved from whole blood transfusion to component blood transfusion, which not only saves blood supply resources, but also greatly reduces the risk of blood transfusion, but the adverse reactions of blood transfusion are still difficult to avoid. After the patient's adverse reactions to blood transfusion, fever or allergy in mild cases, shock or even death in severe cases, monitoring of adverse reactions has always been the focus of clinical blood transfusion work. This article summarizes and analyzes the research status of adverse reactions of clinical transfusion in China.

Key words:adverse reactions to blood transfusion; grading; influencing factors; early warning system

血液是一种宝贵的资源,维系着人类健康和生命安全。成分输血技术的普及,导致临床用血量与日俱增,输血治疗已成为现代医学不可或缺的替代治疗措施。虽然输血相关传染病风险随着病毒标志物检测水平的提高而大幅下降,但非感染性疾病风险却越来越明显,已成为输血的首要并发症^[1-2]。笔者从输血不良反应种类、分级、影响因素、报告现状、研究联盟等多方面,将近年来中国输血不良反应的研究现状作如下综述。

1 输血不良反应的分类

输血不良反应是指在输血过程中或输血后,受血者发生了用原来疾病不能解释的、新的临床症状和体征^[3]。临床常见输血不良反应主要包括过敏反应(ATR)、非溶血性发热性输血反应(FNHTR)、急性溶血性输血反应(AHTR)、输血相关低血压反应(HTR)、输血相关循环超负荷(TACO)、输血相关呼吸困难(TAD)、输血相关急性肺损伤(TRALI)等^[4]。

2 输血不良反应的严重性与相关性分级

对于输血不良反应的严重性与相关性分级标准,中国暂无针对国内的行业指南与专家共识,或仅有关于对国际输血协会相关指南的解读^[5]。国内文献报道中,王秋实等^[6]关于探讨成人手术输血患者出现呼吸系统不良反应的原因及其诊断价值,林强等^[7]关于探讨骨科住院患者输血不良反应的发生率、类型、严重程度等特征,也均采用国际标准对输血不良反应进行严重性与相关性分级。田雪等^[8]参考美国输血不良反应诊断标准,对患者输血不良反应进行准确评估、分级,可及时对患者进行后续检查和原因分析,避免输血不良反应错报、漏报,提高输血安全,同时也为中国今后输血不良反应分类、分级标准的制订奠定基础。评估患者在输血期间和(或)输血结束后 24 h 内发生的输血不良反应与输血的相关性和严重性分级参照国际标准^[9]。

* 基金项目:四川省卫生健康委员会重点项目(18ZD029)。

△ 通信作者,E-mail:1501951397@qq.com。

本文引用格式:郑茂,邹玉,姜天华.中国临床输血不良反应的研究现状及分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(4):474-477.

3 输血不良反应的影响因素

预防输血不良反应的危险因素,对患者输血安全至关重要^[10]。近年来文献报道的影响输血不良反应的相关因素归纳如下。

3.1 年龄 文献报道^[11],20~60岁患者输血不良反应率高于18岁以下或65岁以上的患者,这可能与未成年人免疫系统尚未成熟,体内形成的抗原物质及接受的致敏原较少有关,而老年人免疫力低下,抗原抗体反应相对较弱。屈柯暄等^[12]、甘珊等^[13]的研究还发现儿童输血不良反应率,尤其是血小板输注的不良反应率高于成人,故应严格控制儿童的血小板输注指征。

3.2 性别 多篇文献报道不同性别在输血不良反应率上差异无统计学意义^[14-15],但也有文献显示女性比男性更容易发生非感染性输血反应,这可能与女性妊娠有关,妊娠后母体受胎儿血液的免疫刺激,易生成抗-人白细胞抗原(HLA),当再次输入相应抗原的血液时,极易发生免疫反应而引起非感染性输血反应^[16]。

3.3 输血史 患者是否有输血史可直接影响输血不良反应的发生,并且发生率与输血次数密切相关^[17-18]。多次输血可刺激机体产生同种免疫抗体,进而形成免疫复合物激活补体,导致 FNHTR、AHTR 等不良反应发生^[19]。

3.4 妊娠史 对于女性输血患者而言,研究显示有妊娠史的女性更易发生输血不良反应^[20],可能原因是妊娠后体内产生了针对胎儿的同种抗体,输血时接触该异体抗原后引发不良反应^[21]。

3.5 过敏史 患者是否存在过敏史是输血不良反应的明确影响因素^[22]。杨博等^[23]通过回顾性分析证实,既往有过敏史或多个血浆过敏原阳性的患儿更易发生过敏性输血反应。

3.6 血液类型 张艾佳等^[24]报道不同血液制品在引起输血不良反应率方面存在明显差异,血小板不良反应率最高,其次是红细胞、血浆和冷沉淀。郝欣欣等^[25]还发现即使是滤白机采血小板,其输注的不良反应率也高达 14.99%。此外,研究显示输注少量白细胞的红细胞悬液可减少 HLA 和人血小板抗原(HPA)引起的同种免疫,降低 FNHTR 发生,其机制主要与受血者体内抗-HLA、抗-HPA、白细胞特异性抗体等有关^[26]。

3.7 自身体质 某些过敏体质的患者,当其接触相应过敏原时可导致体内产生同种异型抗体,并致敏红细胞,当再次输入含该过敏原的血液时则会引起由免疫球蛋白(Ig)G 或 IgE 介导的抗原、抗体反应^[27]。某些血浆蛋白 IgA、结合珠蛋白(Hp)、补体蛋白(C4)等缺乏的患者输血时可能会出现全身性过敏反应,临床症状较为严重,需要输注不含相应血浆蛋白的血液制品或者经临床治疗诱导自身免疫耐受^[28]。

3.8 原发疾病 患者的原发疾病与输血不良反应率密切相关,不同疾病可以导致血液成分的使用比例不

同,从而引起输血不良反应率的不同。王向明^[29]的研究显示,FNHTR 中消化道出血患者占 27.8%,血浆引起不良反应中肝病患者占 71%,血小板引起的不良反应中白血病患者占 41.7%。

3.9 血液储存时间 血液储存期内主要涉及细胞生化代谢指标、物理形态等的变化。随着红细胞储存期的延长,输血不良反应率呈先降低后升高的趋势,储存病变导致红细胞功能和寿命改变,释放的物质增加输血不良反应的发生^[30]。

3.10 预防用药 第 18 版美国血库协会手册^[31],推荐使用对乙酰氨基酚预防和治疗 FNHTR,不推荐常规使用抗组胺药预防过敏反应,虽然它能抑制炎性反应和免疫反应,但是也能掩盖 ABO 血型不合输血导致的 AHTR、TACO、TRALI 等严重不良反应的临床症状,从而延误病情。同时越来越多的临床证据指出,输血前预防性用药对输血不良反应的发生无明显作用^[32-33]。

4 输血不良反应的报告现状

英国输血不良反应警戒网络(SHOT)自 1996 年建立以来,已成为监测输血不良反应的专业机构,英国所上报的输血不良反应病例中,死亡或严重不良反应病例在 1996 年高达 36%,而 2019 年 7 月 9 日在线发布的年度 SHOT 报告显示,该比例已大幅下降至 3.20%^[34]。2009 年世界卫生组织成立了全球血液预警指导委员会,正式建立国际血液预警网络,以推动和促进全球的血液预警工作^[35]。美国在 2010—2012 年期间共 77 个机构上报的输血不良反应率为 2.40/1 000,其中主要是 ATR(46.8%) 和 FNHTR(36.1%)^[36]。2015 年法国血液预警网络报告的输血不良反应率为 2.40/1 000,血小板比例最高(4.02/1 000),其次是红细胞(1.71/1 000)和新鲜冰冻血浆(0.34/1 000)^[37]。2016 年, POLITIS 等^[38]通过调查涵盖 125 个国家 6 年来约 1.3 亿输血报告发现,输血不良反应率为 7.75%,其中 25.00% 为严重输血不良反应。2019 年在日本的一项多中心回顾性研究^[39],调查了 27 家医疗机构输注洗涤血小板浓缩物引起的输血不良反应率为 0.84%,而未洗涤血小板浓缩物的不良反应率为 4.13%,由此可见,血小板洗涤后可大幅度降低输血不良反应的发生。

与国外相比,中国输血不良反应预防控制还存在明显差距,仅中国香港和中国台湾地区建立了血液预警系统。中国香港于 1998 年成立血液预警系统,并采取自愿上报的形式^[40]。中国台湾地区仅有输血不良反应监视系统,而中国大陆尚无统一的国家血液预警系统,因此无法获取输血不良反应发生的真实情况。文献报道的输血不良反应率大多是回顾性调查分析,缺乏完整性、系统性和准确性,大多数只报道输血不良反应的发生率,或者仅报道 ATR、FNHTR 两种类型,并没有进行严重性分级和输血相关性评

估^[41]。中国临床输血规范流程协作组2012年的报道显示输血不良反应率为1%~10%^[42]。滕方等^[43]通过系统评价发现,中国输血不良反应率为0.58%,而胡佳林等^[44]回顾性分析某三甲医院4年的总的输血不良反应率为0.88%。不难看出,中国目前所报道的输血不良反应率差异较大,分析其原因主要归纳为4点:(1)输血不良反应相关立法不完善。中国虽有血液制品相关的规章制度^[45-46],却无专门针对输血不良反应的法律法规,也无输血不良反应相应的监督、惩罚措施。(2)缺乏规范的输血不良反应上报流程。中国目前尚无规范的输血不良事件上报制度,大多数医院仍采取手工填写输血不良反应回报单的方式上报,程序复杂且无统一标准,极易造成漏报现象^[47]。因此,文献指出仅凭不良反应回报单不能全面反映输血不良反应的实际情况^[48]。(3)缺乏统一的信息网络和反馈系统。由于中国没有统一的输血不良反应信息网络上报系统,从而使得各地区数据报道差异明显。另外,供血机构、输血科、临床科室三者之间缺乏有效的沟通,导致临床用血信息监测分离,无法收集和统计输血不良反应相关的完整信息。(4)医护人员的认识与重视程度不够。由于中国医护人员工作繁重,对输血不良反应的认识和重视程度往往不够,主要集中在ATR和FNHTR两个方面^[49],缺乏更深层次、更专业的认识。主管医生可能习惯性地输血前预防用药,然而研究已证实输血前常规用药对预防输血反应无明显作用。

5 中国输血不良反应研究的展望

由中国医学科学院医学与健康创新工程输血不良反应创新团队发起的中国输血不良反应研究联盟(CHN),于2018年3月19日正式成立,由输血界专家加盟,输血不良反应上报系统同时上线。CHN的研究意义主要是为了促进输血医学的科学研究,促进临床科学、合理用血,减少不良反应的发生、蔓延和重演,为输血管理政策的制订和实施提供依据,从而提高患者安全。

中国的输血预警起步较晚,从1950年的个例报道到2000年医院层面的输血不良症状监测,再到2010年区域性的输血不良反应症状监测,最后到2018年CHN成立,通过国家卫生健康委员会的干预和行业组织的推动,中国输血不良反应监测体系日趋完善。为进一步监测、规范和管理输血不良反应,建立国家血液预警系统,提高用血安全,笔者建议:(1)开展规范化的流行病学调查,了解国内输血不良反应的基线情况,从而对输血不良反应的预防和控制提出指导性建议。(2)参照国际标准,统一规定输血不良反应的诊断标准、分类、报告范围,以及对不良反应严重性和输血相关性的分级评估,制订统一的输血不良反应报告制度及流程。(3)建立个性化培训制度,针对采供血机构和医疗机构选择合适的培训形式和内

容,提高对输血不良反应的鉴别诊断与分析的能力。(4)加强医院对输血科的建设和质量管理,加强医务人员的输血培训,将输血不良反应上报情况纳入医疗质量考核指标,从而提高输血不良反应上报的质量。(5)借鉴国外血液预警系统经验,建立符合中国国情的血液预警系统,实现采供血机构、医院、国家输血不良反应中心之间的实时共享、及时沟通,定期分析和反馈上报系统的运行效果,以及输血不良反应发生的情况。(6)扩大输血不良反应研究联盟的成员,促进输血不良反应的病例研究和应用研究,制订适合中国的输血策略,形成标准或指南。(7)开展精准输血,建立献血者和受血者基因库,研究供受血者基因位点及其多态性特征,结合供受者双方的抗体谱、临床特征,建立基于精准医学的输注指征、监测和评价体系。

总之,血液制品作为一种特殊药品,其不良反应率和严重程度远远高于普通药物,因此,医务人员应严格把握输血指征,根据患者需要选择不同成分血液,充分重视输血不良反应的监测,及时上报与处理,对提高患者输血安全具有重要的现实意义。

参考文献

- [1] KARCUTSKIE C A, MEIZOSO J P, RAY J J, et al. Mechanism of injury may influence infection risk from early blood transfusion[J]. *Surgical Infect*, 2017, 18(2): 83-88.
- [2] MONCHARMONT P, QUITTANCON E, BARDAY G, et al. Adverse transfusion reactions in patients with aplastic anaemia or myelodysplastic syndromes[J]. *Vox Sang*, 2019, 114(4): 349-354.
- [3] 刘景汉,汪德清.临床输血学[M].北京:人民卫生出版社,2011.
- [4] 贾桂丛,陈莉,安翠平,等.输血不良反应分类规范研究[J].中国卫生质量管理,2018,25(6):15-17.
- [5] 褚晓凌,郭永建.国际输血协会《非感染性输血不良反应监测标准》之解读[J].中国输血杂志,2012,25(8):812-814.
- [6] 王秋实,杨巧妮,林强.成人手术患者输血相关呼吸系统不良反应调查分析[J].中国输血杂志,2016,29(12): 1345-1349.
- [7] 林强,王秋实,徐昕,等.骨科患者输血不良反应的临床研究[J].中国输血杂志,2017,30(6):617-620.
- [8] 田雪,田力,孔玉洁,等.166例输血不良反应的回顾性评估分级研究[J].中国输血杂志,2017,30(4):371-374.
- [9] HARVEY A R, BASAVARAJU S V, CHUNG K W, et al. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Biovigilance Component Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012 [J]. *Trans Fusion*, 2015, 55(4): 709-718.
- [10] VASUDEV R, SAWHNEY V, DOGRA M, et al. Transfusion-related adverse reactions: From institutional hemovigilance effort to National Hemovigilance program [J]. *Asian J Transfus Sci*, 2016, 10(1): 31-36.

- [11] 罗冰,李晓丹.15 594 例受血者中输血不良反应相关因素及预防措施分析[J].临床输血与检验,2017,19(1):36-39.
- [12] 屈柯暄,徐应芳,吕孟兴,等.儿童与成人输血不良反应发生率比较[J].西部医学,2018,30(5):752-755.
- [13] 甘珊,王佳,徐春芬,等.130 例儿童输血不良反应回顾性分析[J].中国输血杂志,2018,31(8):865-867.
- [14] 林静霞,任俊,肖帆,等.输血不良反应的临床特点及影响因素分析[J].中国输血杂志,2015,28(3):291-294.
- [15] 郑红建,余小红,王健,等.护理反馈 327 例输血不良反应的回顾性研究[J].全科医学临床与教育,2019,17(4):475-476.
- [16] 王维娜,邢志勇,闫沛云,等.157 例非传染性输血反应相关因素的回顾性调查[J].中国输血杂志,2015,28(7):812-814.
- [17] 尹明伟,徐军,曾智,等.331 名患儿输血不良反应调查及影响因素分析[J].中国输血杂志,2018,31(2):184-186.
- [18] 谭春泽,杨雪,傅明玮,等.119 例输血不良反应原因及情况分析[J].中国输血杂志,2018,31(7):776-780.
- [19] 王丹,王红梅,应美爱,等.临床急性输血反应的回顾性分析[J].临床输血与检验,2014,16(3):278-280.
- [20] 王姣杰,单泓,安慧娟,等.某地区 2016 年度输血不良反应分析[J].临床输血与检验,2018,20(6):609-611.
- [21] 裴德翠,文思思,胡海春,等.输血不良反应发生情况调查分析[J].临床血液学杂志(输血与检验),2018,31(4):613-617.
- [22] 鲁岚,马淑红.输血相关不良反应发生特点及相关因素分析[J].北华大学学报(自然科学版),2015,16(6):774-776.
- [23] 杨博,李肖甫.患儿过敏史对过敏性输血反应的影响[J].临床检验杂志,2018,36(3):227-228.
- [24] 张艾佳,陆群,钱蓓蓓,等.常见输血不良反应发生率及相关危险因素探讨[J].中国输血杂志,2017,30(10):1165-1167.
- [25] 郝欣欣,高娃,何燕京,等.滤白机采血小板输注不良反应回顾性调查[J].中国输血杂志,2019,32(2):189-192.
- [26] WANG R R, TRIULZI D J, QU L. Effects of prestorage vs poststorage leukoreduction on the rate of febrile non-hemolytic transfusion reactions to platelets[J]. Am J Clin Pathol, 2012, 138(2): 255-259.
- [27] 张鲁平,王同显.过敏性输血反应发生机理的研究进展[J].中国实验诊断学,2014,18(9):1561-1563.
- [28] KIANI-ALIKHAN S, YONG P F, GROSSE-KREUL D, et al. Successful desensitization to immunoglobulin A in a case of transfusion-related anaphylaxis[J]. Transfusion, 2010, 50(9): 1897-1901.
- [29] 王向明.红细胞储存时间对输血不良反应发生的初步研究[D].北京:协和医学院,2017.
- [30] YOSHIDA T, PRUDENT M, DA A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences[J]. Blood Transfus, 2019, 17(1): 27-52.
- [31] MARK K, FUNG E. Noninfectious complications of blood transfusion//Technical manual[M]. 18th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2014: 677-680.
- [32] TOBIAN A A, KING K E, NESS P M. Prevention of febrile nonhemolytic and allergic transfusion reactions with pretransfusion medication: is this evidence-based medicine? [J]. Transfusion, 2008, 48(11): 2274-2276.
- [33] 刘丽娟,杜肖刚,王丽荣,等.输血前预防性用药对输血不良反应的影响[J].临床输血与检验,2017,19(6):559-561.
- [34] WHITAKER B, BELOV A, AN DERSON S A. Progress in US hemovigilance: can we still learn from others[J]. Transfusion, 2019, 59(2): 433-436.
- [35] HEUFT H G, MANSOURI T B. Hemovigilance[J]. Transfus Med Hemother, 2018, 45(3): 148-150.
- [36] HARVEY A R, BASAVARAJU S V, CHUNG K W, et al. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012[J]. Transfusion, 2015, 55(4): 709-718.
- [37] Rapport d'activité hemovigilance 2015. Agence Nationale de Sécurité des Medicaments et des produits de santé [R]. ANSM, 2016.
- [38] POLITIS C, WIERSUM J C, RICHARDSON C, et al. The international haemovigilance network database for the surveillance of adverse reactions and events in donors and recipients of blood components: technical issues and results[J]. Vox Sanguinis, 2016, 111(4): 409-417.
- [39] IKEBE E, MATSUOKA S, TANAKA A, et al. Reduction in adverse transfusion reactions with increased use of washed platelet concentrates in Japan-A retrospective multicenter study[J]. Transfus Apher Sci, 2019, 58(2): 162-168.
- [40] 袁杰.基于输血不良反应的监测与建立血液预警系统的探讨[J].检验医学与临床,2015,12(15):2255-2257.
- [41] 刘建辉,陈文燕,贾桂丛,等.192 例输血不良反应回顾性研究[J].中国卫生质量管理,2018,25(6):18-20.
- [42] 李志强,宫济武.溶血性输血反应与细菌性输血反应处置流程[J].中国输血杂志,2012,25(9):824-825.
- [43] 滕方,张燕,孙桂香,等.中国三甲医院输血不良反应发生率的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2015,15(3):282-289.
- [44] 胡佳林,周浩锋.214 例患者输血不良反应临床分析[J].重庆医学,2018,47(8):1068-1069.
- [45] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.临床输血技术规范(184 号)[S/OL].(2000-06-02)[2000-06-04]. <http://www.nhc.gov.cn/xxgk/pages/viewdocument>.
- [46] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.医疗机构临床用血管理办法(85 号)[S/OL].(2012-06-12)[2000-06-12]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201206/3524ab9da32f4920a4c4068fdd0ab783.shtml>.
- [47] 陈志远,张洪为.临床输血不良反应的调查研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(23):3178-3179.
- [48] 王佳,甘珊,徐春芬,等.输血不良反应漏报分析及对策探讨[J].中国输血杂志,2018,31(12):1395-1398.
- [49] 屈柯暄,宝福凯,柳爱华.儿童输血不良反应相关因素分析[J].临床输血与检验,2018,20(4):384-387.