

脾切除术对噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 患者红细胞输注无效的影响

苏瑞蕊¹ 付丽¹ 王晶石¹ 李小飞¹

[摘要] **目的:** 回顾性分析脾切除术对改善噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)患者红细胞输注无效的效果。**方法:** 选取 2013 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 31 日 HLH 患者 16 例, 收集脾切除术前后输注红细胞的人数、次数以及每次输注红细胞的数量, 查询输注红细胞前后血红蛋白(Hb)值; 计算输注红细胞后 Hb(g/L)值变化(Δ Hb), 以及判断输血疗效, 计算红细胞输注无效次数。**结果:** 脾切除术前 9 例患者 28 次共输注 59 U 红细胞, Δ Hb 为 7.89, 红细胞输注无效次数为 9 次; 脾切除术后 5 例患者 10 次共输注 19 U 红细胞, Δ Hb 为 12.82, 红细胞输注无效次数为 0 次。行脾切除术后, 输注红细胞数量减少、次数下降、疗效上升, 红细胞输注无效次数下降。**结论:** 脾切除术可显著降低红细胞输注数量和次数, 显著提高红细胞输注疗效, 特别对于降低红细胞输注无效有明显作用。

[关键词] 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症; 红细胞输注无效; 脾切除术

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.06.010

[中图分类号] R555 **[文献标志码]** A

Effect of splenectomy on red blood cell transfusion refractoriness in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis

SU Ruirui FU Li WANG Jingshi LI Xiaofei

(Department of Clinic Blood Transfusion, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China)

Corresponding author: LI Xiaofei, E-mail: lixiaofei@ccmu.edu.cn

Abstract Objective: To retrospectively analyze the effect of splenectomy on improving the red blood cell transfusion refractoriness in hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Methods:** A total of 16 patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis between January 1, 2013 and June 31, 2021 were selected, and the number and frequency of red blood cell transfusions before and after splenectomy and the number of red blood cell transfusions were collected. Quantity, query the hemoglobin(Hb) value before and after the red blood cell transfusion; calculate the Hb(g/L) value change(Δ Hb) after the red blood cell transfusion, determine the effect of blood transfusion, and calculate the number of red blood cell transfusion refractoriness. **Results:** Before splenectomy, 9 patients received a total of 59 U red blood cell transfusions for 28 times, Δ Hb was 7.89, and the number of red blood cell transfusion refractoriness was 9 times. After splenectomy, 5 patients received a total of 19 U red blood cell transfusions for 10 times, Δ Hb was 12.82, and the number of red blood cell transfusion refractoriness was 0. After splenectomy, the number of red blood cell transfusions decreased, the frequency decreased, the curative effect increased, and the number of red blood cell transfusion refractoriness decreased. **Conclusion:** Splenectomy can significantly reduce the number and frequency of red blood cell transfusion, and can significantly improve the efficacy of red blood cell transfusion, especially for reducing the red blood cell transfusion refractoriness.

Key words hemophagocytic lymphohistiocytosis; red blood cell transfusion refractoriness; splenectomy

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种罕见的临床综合征,其特征是单核噬血细胞的反应导致超炎症免疫反应。由潜在的免疫刺激疾病引发,病理组织学特征是噬血细胞,通常表现为发热、血细胞减少和高铁蛋白血症,其中部分患者会出现脾肿大^[1]。当前依照 HLH 2004 版诊疗方案进行治疗,

其中并未推荐脾切除术治疗,但有文献报道对成人不明原因的复发性 HLH 患者进行脾切除术,有显著治疗效果^[2]。几乎所有的 HLH 患者在发病过程中都需要输注红细胞,但输后血红蛋白(hemoglobin, Hb)增加值差别较大,原因很多,其中之一是脾肿大。很多血液系统疾病中脾切除术后红细胞输注次数下降、Hb 改善明显,目前尚无脾切除术前、后红细胞输注效果的对比。本文对脾肿大的 HLH 患者接受脾切除术前后输注红细胞后 Hb 增

¹首都医科大学附属北京友谊医院输血科(北京,100050)
通信作者:李小飞, E-mail: lixiaofei@ccmu.edu.cn

加值进行分析,对比红细胞输注效果,以明确在脾肿大的 HLH 患者中行脾切除术对红细胞输注效果的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

选取我院血液科 2013 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 31 日住院患者为研究对象,纳入标准:①符合 HLH-2004 诊断标准确诊 HLH 患者^[3],合并脾肿大;②年龄大于 18 岁;③接受外科脾切除术;④脾切除术前及术后均在我院血液科接受治疗;⑤每次输血前后 1 天或当天查血常规结果。最终统计得到接受脾切除治疗的 HLH 患者 16 例,其中男 3 例,女 13 例;平均年龄 29.5 岁;16 例均为原发;BV 阳性 16 例;A 型 6 例,B 型 6 例,O 型 3 例,AB 型 1 例。

1.2 红细胞输注疗效

一个体重 60 kg,血容量正常的贫血患者,输注 400 mL 全血制备的红细胞(2 U),理论上应提高 Hb 10 g/L。输血后 24 h 内复查 Hb,升高值低于理论值,排除继续失血、输液稀释及溶血等情况后,就视为红细胞输注无效。Hb 升高理论值判断公式: $Hb(g/L) = 供者 Hb(g/L) \times 输入量(L) \times 90\% / 患者血容量(L)$ ^[4]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,对脾切除术前所有数据进行比较,对比输注红细胞数量、输注红细胞次数和红细胞输注疗效采用值和秩和检验,比较红细胞输注无效次数采用 χ^2 检验,检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 患者在脾切除术前红细胞输注情况

脾切除术前有 9 例患者 28 次共输注 59 U 红细胞,输血率为 56.25%, ΔHb 均值为 7.89,其中红细胞输注无效次数 9 次,红细胞输注无效率为 32.14%;脾切除术后有 5 例患者 10 次共输注 19 U 红细胞,输血率为 31.25%, ΔHb 均值为 12.82,其中红细胞输注无效次数为 0 次,红细胞输注无效率为 0。

2.2 脾切除术前输注红细胞疗效分析

对比脾切除术前、术后发现,输注红细胞数量减少、次数下降、疗效上升,红细胞输注无效次数下降,见表 1。

表 1 脾切除术前输注红细胞疗效分析

项目	脾切除前	脾切除后	P
输注红细胞数量/U	2.00(0.5,7.75)	0(0,2.00)	0.017
输注红细胞次数	1.00(0,3.00)	0(0,1.00)	0.022
红细胞输注疗效 (ΔHb)/2 U	9.25(3.25, 14.50(10.25, 12.00))	18.25	0.008
红细胞输注无效次数	9	0	0.043

3 讨论

HLH 的病理表现之一是噬血作用,其结果是活化的巨噬细胞吞噬红细胞、血小板、白细胞及其前体细胞,导致全血细胞减少。诱发 HLH 的血液病和肿瘤患者,除了营养缺乏和化疗的细胞毒性作用外,由于骨髓抑制还增加了细胞减少的风险。所以几乎所有的 HLH 患者在发病过程中均接受输血,医生根据实验室结果以及临床表现给 HLH 患者输注红细胞、血小板和血浆,以抵消各种原因及由 HLH 的免疫反应和高炎症状态介导的血细胞破坏^[1]。本文 16 例患者,在脾切除术前共有 9 例需要输血治疗,高达 56.25%,脾切除术后仅有 5 例需要输血治疗,占比下降至 31.25%。引发 HLH 感染,特别是 EBV,与血制品的高使用量相关^[5]。也有研究结果表明,虽然输注血小板和血浆是 HLH 患者 30 d 死亡率的重要预测因素,但输血与 30 d 的死亡率无关,HLH 患者对输血的需求很高,是终末器官损伤和疾病并发症的反应^[6]。

成人 HLH 预后一般较差,早期死亡率为 20%~44%,30 d 死亡率为 30%。对于复发性(或)难治性 HLH,在 HLH-2004 标准中并无明确抢救疗法,各家医院选择不同治疗方案,仅有少量文献报道脾切除术治疗 HLH,有报道脾切除术后可以缓解临床症状,同时可以增加完全缓解率和延长生存期,术后生存中位时间为 22 个月,其中 1 例生存 57 个月,对于成人不明原因的复发性 HLH 患者行脾切除是行之有效的方法^[2]。其机制可能是脾切除术后抑制 NF- κ B 信号通路,导致 CD16⁺ CD56⁺ NK 细胞比例增加、IL-21 和 IL1 α 下降^[7]。本文中患者在接受 HLH-2004 标准治疗后疗效不佳,然后接受脾切除术治疗。

一般情况下,每 2 U 红细胞输注给一个成年患者使 Hb 增加大约 10 g/L,然而,供者因素(年龄、性别、血细胞比容、血型)、红细胞因素(采集方式、保存液、储存时间、制备方法)和患者因素(年龄、性别、体质指数、血型、输血前 Hb 值、血管容积)等因素都会影响增量,一般增加在 5.9~16.5 g/L^[8]。当单位红细胞体积较低(约 170 mL),受者血管内容量大(>6 L),会出现意外的小增量(<5 g/L)。输血次数增加、临床诊断为血液肿瘤与红细胞输注无效呈正相关^[9]。正常人脾脏中红细胞含量占全身红细胞总量的 3%,但脾肿大患者占比可以增加至 50%~60%。与其他输血患者比较,脾肿大患者可能在红细胞输注后出现小增量,与脾内红细胞隔离、破坏和脾肿大的程度呈正比,表现为轻微至无 Hb 升高,即红细胞输注无效^[10]。一般出现红细胞输注无效通常被认为是具有潜在出血或对输入的同种异体细胞有溶血,在没有明显出血或血清学检查正常的情况下,查明红细胞输注无效的机制具有

十分重要的临床意义。分析因素、找寻核心因素、对因处理,以提高输血疗效。

目前国内外关于血小板输注无效的研究较多,但是关于红细胞输注无效还处在起步阶段,所以相关文献较少,对于脾切除术后红细胞输注情况的比较分析,国内相关外文献更少。Sahin 等^[11]报道 1 例骨髓增生异常、脾肿大患者,输注 5 U 红细胞后 Hb 值从 6.7 g/dL 上升到 7.2 g/dL,无活动性出血或明显溶血,再次输 6 U 红细胞后,Hb 仅从 3.3 g/dL 上升到 3.5 g/dL,在进行部分脾栓塞术后行进行全脾切除术,Hb 稳定且 160 d 无输血。可见脾肿大是红细胞输注无效的重要原因,脾栓塞术和脾手术切除后红细胞输注效果明显改善。Machado 等^[12]对阿曼地区 150 例血液病患者行脾切除术后 13 年追踪回顾分析:对伴有脾肿大的镰状细胞贫血,脾切除术通过消除脾隔离风险、改善脾亢可显著提高患者的血细胞计数,对地中海贫血脾切除术可显著降低平均输血需求。Haricharan 等^[13]对 37 例镰状细胞贫血接受脾切除术后患者的输血需求分析,脾切除术后 0~6 个月输血单位减少了 38%,6~12 个月输血单位减少了 45%,术后血细胞比容增加和网织红细胞下降,同时减少输血门诊就诊。Manciu 等^[14]对遗传性球形红细胞增多症研究表明,对于重症的 6 岁以下儿童,脾切除术降低了输血率,并使 Hb 增加到与正常生长和活动相适应的水平。Ghmaird 等^[15]对镰状细胞贫血研究表明,脾切除术降低了输血频率。Akhtar 等^[16]对地中海贫血研究表明,脾切除术后输血需要量和每年住院次数减少,输血间隔增加。本文结果与以上文献比较,患者在脾切除术后输血数量和次数都下降,并关注了红细胞输注疗效。本文结果表明脾切除术后红细胞输注疗效显著增加,无效输血下降,且本文纳入病例均为确诊的罕见 HLH,之前尚未有研究对于频繁输血 HLH 的红细胞输注疗效做过报道。

总之,脾切除术可显著降低 HLH 患者红细胞输注量和次数,可显著提高红细胞输注疗效,特别对于降低红细胞输注无效有明显作用。说明脾功能亢进是红细胞输注无效的病因,通过观察红细胞输注无效可以作为进行手术脾切除术的指征之一。本研究可以帮助研究人员制定新的完善的成人 HLH 预后的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 宋梦,王菊娟,田甜,等. EB 病毒感染相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的研究进展[J]. 临床血液学杂志,2018,31(9):729-732.
 [2] Jing-Shi W, Yi-Ni W, Lin W, et al. Splenectomy as a

treatment for adults with relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause[J]. *Ann Hematol*,2015,94(5):753-760.
 [3] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131.
 [4] 刘景汉,兰炯采. 输血免疫血液学实验技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:187-188.
 [5] Migdady Y, Weiner H, Lau E, et al. Transfusion dependence is common in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and is associated with EBV viremia[J]. *Blood*,2017,130(Suppl 1):3737.
 [6] Otrrock ZK, Grossman BJ, Eby CS. Transfusion requirements and 30-day mortality predictors for adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Int J Hematol*,2018,108(5):485-490.
 [7] Wang J, Han W, Gao Z, et al. Elevation of CD16 + CD56 + NK-cells and down-regulation of serum interleukin-21 (IL-21) and IL-1α after splenectomy in relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause[J]. *Hematology*,2017,22(8):477-483.
 [8] Roubinian NH, Plimier C, Woo JP, et al. Effect of donor, component, and recipient characteristics on hemoglobin increments following red blood cell transfusion [J]. *Blood*,2019,134(13):1003-1013.
 [9] 郑婷婷,施顺秋,张瑛,等. 贫血患者红细胞输注疗效的影响因素分析[J]. 临床血液学杂志,2020,33(4):275-277.
 [10] 王伟,李娜,袁君,等. 红细胞输注无效原因的分析[J]. 临床输血与检验,2020,22(6):649-652.
 [11] Sahin I, Reagan JL, Niroula R, et al. Refractoriness to red blood cell transfusion therapy due to hypersplenism[J]. *Transfusion*,2018,58(11):2513-2516.
 [12] Machado NO, Grant CS, Alkindi S, et al. Splenectomy for haematological disorders: a single center study in 150 patients from Oman[J]. *Int J Surg*,2009,7(5):476-481.
 [13] Haricharan RN, Roberts JM, Morgan TL, et al. Splenectomy reduces packed red cell transfusion requirement in children with sickle cell disease[J]. *J Pediatr Surg*,2008,43(6):1052-1056.
 [14] Manciu S, Matei E, Trandafir B. Hereditary Spherocytosis-Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2017, 112(2):110-116.
 [15] Ghmaird A, Alnoaiji MM, Al-Blewi S, et al. Splenectomy in Patients with Sickle Cell Disease in Tabuk[J]. *Open Access Maced J Med Sci*,2016,4(1):107-111.
 [16] Akhtar IK, Ashraf M, Khalid IU, et al. Surgical outcome of splenectomy in Thalassemia major in children[J]. *Pak J Med Sci*,2016,32(2):305-308.

(收稿日期:2021-10-21)