

新疆地区肿瘤患者血小板输注无效影响因素研究*

赵刚¹ 吕冬芳² 孔维娜³ 郭凡³

[摘要] 目的:探讨新疆地区肿瘤患者血小板输注无效发生的影响因素,分析肿瘤患者血小板输注无效后的预后。方法:收集 2021 年 5 月—2021 年 9 月新疆地区医院的 135 例肿瘤输注血小板患者,按照血小板校正计数增量(CCI)指数将患者分为输血有效组(85 例)和输血无效组(50 例)。采集病史资料后分别检测血小板表面 CD36、淋巴细胞表面 CD36、血小板抗体(抗 HLA-I、HPA 抗体),对结果进行比较分析。输血后 2 年随访患者生存状态,Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。结果:输血有效组和无效组比较既往输血袋数、输注血小板有效期及输注血小板是否滤除白细胞差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组间 CD36 抗原表达情况差异有统计学意义($\chi^2 = 5.747, P = 0.033$),不同血小板抗体种类肿瘤患者血小板抗体阳性率差异有统计意义($\chi^2 = 14.434, P < 0.001$)。对于白血病患者,血小板输注有效组生存率明显高于血小板输注无效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:新疆地区肿瘤患者血小板输注无效发生率较高,CD36、血小板抗体及血小板有效期及既往输血袋数等是肿瘤患者血小板输注无效的影响因素。白血病患者发生血小板输注无效对患者生存周期有一定影响。

[关键词] 肿瘤患者;血小板输注无效;生存周期;血小板抗体

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.04.009

[中图分类号] R457.1 **[文献标志码]** A

Study on influencing factors of ineffective platelet transfusion in patients with tumor in Xinjiang

ZHAO Gang¹ LV Dongfang² KONG Weina³ GUO Fan³

(¹Department of Blood Transfusion, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, 830000, China; ²General Services Section, Center for Disease Control and Prevention in Urumqi; ³Department of Medical Laboratory Center, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University)

Corresponding author: GUO Fan, E-mail:598303365@qq.com

Abstract Objective: To investigate the influencing factors of ineffective platelet infusion in tumor patients in Xinjiang and further analyze the prognosis of patients with tumor after ineffective platelet infusion. **Methods:** 135 patients with platelet transfusion from May 2021 to September 2021 were collected. According to CCI index, the patients were divided into effective group ($n = 85$) and ineffective group ($n = 50$). After collecting medical history data, CD36 on platelet surface, CD36 on lymphocytes surface, anti-HLA-I antibody and HPA antibody were detected respectively, and the results were compared and analyzed. Two years after blood transfusion, the survival status of the patients was followed up by telephone. The survival curve was drawn by Kaplan-Meier method. **Results:** There were significant differences in the number of blood bags, the validity period of platelet transfusion and the filtration of leukocytes between the effective group and ineffective group ($P < 0.05$). There was significant difference in the expression of CD36 antigen between the two groups ($P = 0.033$), and there was significant difference in the positive rate of platelet antibody in the patients with different types of platelet antibody ($P < 0.001$). The survival rate of leukemic patients with effective platelet infusion was significantly higher than that of ineffective platelet infusion ($P < 0.05$). **Conclusion:** The incidence of ineffective platelet infusion in tumor patients in Xinjiang was higher than that in other diseases. CD36, platelet antibody, platelet validity period and the number of blood transfusion bags in the past were the influencing factors of platelet infusion inefficacy in tumor patients. The ineffective platelet infusion in leukemia patients had a certain effect on the life cycle of leukemia patients.

Key words tumor patients; ineffective platelet infusion; life cycle; platelet antibody

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金青年科学基金(No:2022D01C807);新疆医科大学附属中医医院院内课题(No: ZYY2020ZD06);新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(No:2021D01C402)

¹新疆医科大学附属中医医院输血科(乌鲁木齐,830000)

²乌鲁木齐市疾病预防控制中心总务科

³新疆医科大学附属肿瘤医院医学检验中心

通信作者:郭凡,E-mail:598303365@qq.com

引用本文:赵刚,吕冬芳,孔维娜,等.新疆地区肿瘤患者血小板输注无效影响因素研究[J].临床血液学杂志,2024,37(4):268-272. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.04.009.

在临床实践中,输注血小板适用于预防和治疗血小板减少或血小板功能缺陷患者的出血。血小板输注无效(platelet transfusion refractoriness, PTR)是长期输注血小板患者,尤其在血液病及肿瘤患者中较为常见。PTR是指患者在连续2次或多次接受足够剂量的随机供者来源的ABO血型相合的血小板输注后,血小板计数未见有效增加^[1]。PTR不仅恶化患者预后,增加医疗支出,同时亦严重浪费宝贵的血液资源。

肿瘤患者因自身的疾病变化以及化疗、放疗等因素的影响,需要反复多次输注血小板^[2]。多项研究已经证实血小板抗体等位基因,CD36与免疫性PTR发生风险之间的相关性^[3-5]。新疆地区由于民族分布的特点,各类肿瘤疾病高发,血型也具有一定的地域性分布特点^[6-7],但是针对本地区的肿瘤患者血小板输注效果研究尚不充分。本研究拟通过对本地区肿瘤患者PTR的成因分析,为临床治疗提供有价值的参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

2021年5月—2021年9月在医院接受输血小板治疗的肿瘤患者。纳入标准:①明确诊断为胃癌、食管癌、淋巴瘤、白血病及肝癌的患者,疾病诊断依照国家卫健委公布的病种诊断标准;②符合血小板输注指征并签署知情同意书。排除标准:①怀孕、哺乳期妇女;②患者治疗期合并进行性出血;③目前使用抗血小板药物;④肝脾肿大、血液稀释等原因导致的PTR患者。共纳入135例患者,其中男75例,女60例,血小板输注有效组85例,无效组50例。输血135次,输血前常规检测ABO正反定型和RhD血型,若患者同一次入院多次输注血小板,仅纳入首次输注血小板为研究病例,共输血小板135袋。本次研究使用单采血小板及去白细胞单采血小板,2种血液成分随机提供给受试病例。输血后2年随访,观察患者生存率等指标。

1.2 PTR的判断

3个研究中心采取竞争入组的方式纳入研究病例,输血后20~24h复查患者血小板计数,计算血小板校正计数增量(CCI)指数,CCI $<4.5 \times 10^9/L$ 纳入无效组,CCI $\geq 4.5 \times 10^9/L$ 为有效组。CCI=(输注血小板后计数-输注血小板前计数)×体表面积(m²)/输入血小板数(10¹¹)进行测定,CCI预计指数为 $4.5 \times 10^9/L$ [公式中“输入量”以 2.5×10^{11} 个/治疗量计算;体表面积=0.061×身高(cm)+0.0128×体重(kg)-0.1529]。输血小板前后血小板计数、患者身高、体重采集于患者病史资料。

1.3 标本处理与检测

抽取患者EDTA-K2抗凝静脉血5 mL,

1 000×g离心10 min分离血浆备用。按照试剂盒及仪器说明书操作分别检测血小板CD36抗原、淋巴细胞CD36抗原、血小板抗体(HLA抗体及HPA抗体)。其中FITC-CD36抗体(BioLegend批号:336204),血小板检测试剂盒(Sanquin批号:8000458719)。

1.4 统计学处理

应用SPSS 26.0统计软件进行统计学分析,本文中所有病例血小板输注有效或无效判断均按照CCI计算是否达到预期指数 $4.5 \times 10^9/L$ 为标准。计数资料以例(%)表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher精确检验。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,log-rank检验用于评估2组间生存差异。所有分析采用双尾检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非免疫因素对肿瘤患者PTR的影响

纳入135例肿瘤输注血小板患者中,PTR患者50例,占总数的37.04%。无效组与有效组数据比较性别、疾病诊断差异无统计学意义($P > 0.05$),既往输血袋数、输注血小板有效期及输注血小板是否滤除白细胞差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 非免疫因素对肿瘤患者PTR的影响

临床特征参数	例(%)		χ^2	P
	无效组	有效组		
血小板输注患者	50(37.04)	85(62.96)		
性别			0.931	0.335
男	29(58.00)	42(49.41)		
女	21(42.00)	43(50.59)		
疾病诊断			3.127	0.537
白血病	18(36.00)	19(22.35)		
肝癌	11(22.00)	21(24.71)		
淋巴瘤	6(12.00)	11(12.94)		
食管癌	7(14.00)	16(18.82)		
胃癌	8(16.00)	18(21.18)		
既往输血袋数/袋			19.152	<0.001
1~5	8(16.00)	34(40.00)		
6~10	6(12.00)	16(18.82)		
11~19	14(28.00)	24(28.24)		
≥ 20	22(44.00)	11(12.94)		
输注血小板有效期/h			21.332	<0.001
<24	25(50.00)	13(15.29)		
24~<48	17(34.00)	35(41.18)		
48~96	7(14.00)	35(41.18)		
>96	1(2.00)	2(23.53)		
血小板成分是否滤除白细胞			12.886	<0.001
去白	17(34.00)	56(65.88)		
普通	33(66.00)	29(34.12)		

2.2 输注血小板肿瘤患者 CD36 表达情况分布

CD36 抗原阳性患者 129 例,占 95.56%,其中输注无效组 CD36 抗原 I 型缺失 2 例,占无效组的 4.00%,CD36 抗原 II 型缺失 3 例,占无效组的 6.00%。CD36 抗原表达情况差异有统计学意义($\chi^2=5.747, P=0.033$)。见表 2,图 1、2。

2.3 输注血小板肿瘤患者血小板抗体情况分布

血小板抗体阴性患者 117 例,占 86.67%。不同血小板抗体种类肿瘤患者血小板抗体阳性率差

异有统计意义($\chi^2=14.434, P<0.001$),其中仅 HLA 抗体阳性 11 例,占 8.15%。见表 3。

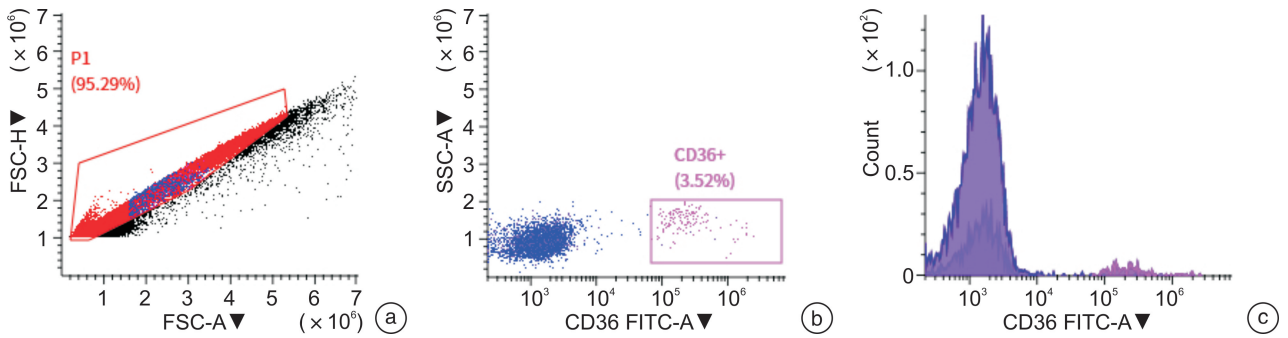
2.4 生存曲线分析

Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,白血病血小板输注有效组生存率明显高于 PTR 组,差异有统计学意义($P=0.014$),肝癌、淋巴瘤、食管癌、胃癌的血小板输注有效及输注无效组差异无统计学意义。见图 3。

表 2 CD36 表达及分布情况

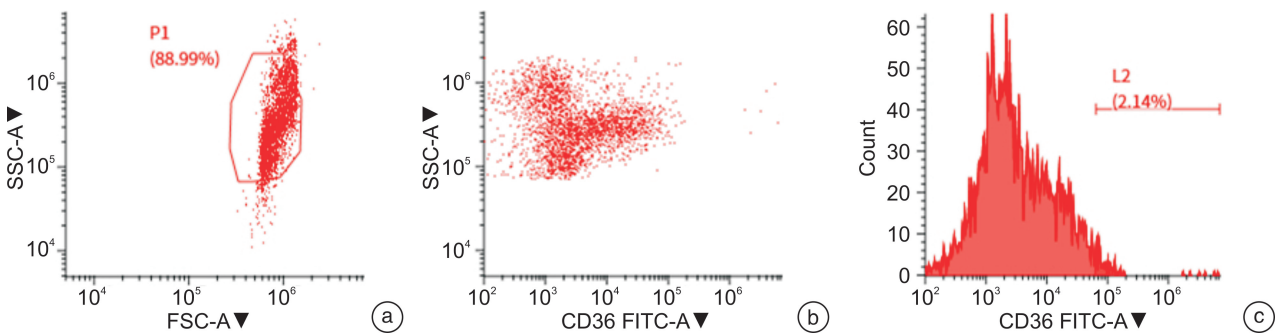
CD36 表达情况	例数	无效组	有效组	χ^2	P
CD36 抗原阳性	129(95.56)	45(90.00)	84(98.82)		
CD36 抗原 I 型缺失	2(1.48)	2(4.00)	0		
CD36 抗原 II 型缺失	4(2.96)	3(6.00)	1(1.18)		
合计	135(100.00)	50(37.04)	85(62.96)	5.474	0.033

例(%)



a:单核细胞设门图;b:CD36 在单核细胞上表达散点图;c:CD36 在单核细胞上表达直方图。

图 1 流式细胞检测单核细胞上 CD36 抗原表达



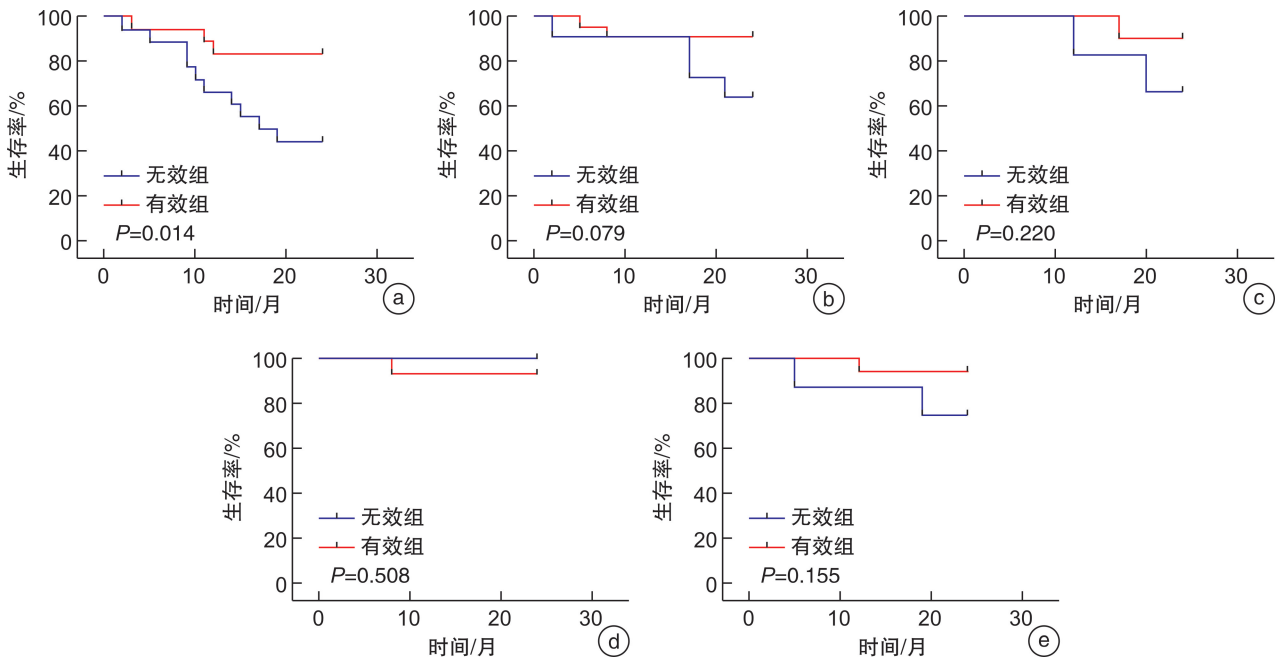
a:血小板设门图;b:CD36 在血小板上表达散点图;c:CD36 在血小板上表达直方图。

图 2 流式细胞检测血小板上 CD36 抗原表达

表 3 输注血小板肿瘤患者血小板抗体情况分布

例(%)

血小板抗体表达情况	例数	无效组	有效组	χ^2	P
血小板抗体阴性	117(86.67)	36(72.00)	81(95.29)		
仅 HLA 阳性	11(8.15)	8(16.00)	3(3.53)		
仅 HPA 阳性	3(2.22)	3(6.00)	0		
HLA+HPA 阳性	4(2.96)	3(6.00)	1(1.18)		
合计	135(100.00)	50(37.04)	85(62.96)	14.434	<0.001



a:白血病患者有效组和无效组生存率生存曲线;b:肝癌患者有效组和无效组生存率生存曲线;c:淋巴瘤患者有效组和无效组生存率生存曲线;d:食管癌患者有效组和无效组生存率生存曲线;e:胃癌患者有效组和无效组生存率生存曲线。

图3 不同疾病诊断的生存曲线分析

3 讨论

血小板作为一种不可再生的稀缺血液资源,由于受到采集条件和保存环境的限制,临床缺口极大^[8-10]。肿瘤患者由于病情及放化疗等治疗手段的影响,常需要输注血小板制剂减少血小板功能及数量不足引起的出血风险。新疆地区食管癌等肿瘤疾病高发^[11],新疆地区人群血型系统特异性也呈现明显特异性,因此研究新疆地区肿瘤患者血小板输注效果因素,提高本地区血小板输注有效率已经成为本地区重要的临床医学研究内容。

本研究纳入的135例肿瘤输注血小板患者,其中PTR患者50例,PTR发生率为37.04%,略高于其他疾病PTR发生率^[12-13],主要原因可能是肿瘤患者反复多次输血引起的免疫因素。在非免疫因素对肿瘤患者PTR的影响研究中,血小板制剂输注时的有效期可造成PTR($\chi^2 = 21.332, P < 0.001$),尤其是有效期 < 24 h的PTR发生率最高。肿瘤患者输注血小板与外科抢救输注血小板不同,输注的血小板多为预防性输血,不会立即参与止血过程。因此临床肿瘤患者输注血小板应关注血小板有效期、既往输血袋数及去除白细胞等因素。

国际输血协会(ISBT)已于2023年7月31日将CD36确定为新增的红细胞血型系统。国内研究主要关注的是CD36在血小板上缺失导致的临床后果,部分采供血机构建立了CD36阴性血小板供者库^[14]。当CD36以血小板为反应靶点时,可能发生免疫介导的血小板减少症或PTR。本研究检测出CD36抗原缺失6例(4.44%),PTR组5例

(3.70%),有效组1例(0.74%),2组间CD36表达及分布情况差异有统计学意义($\chi^2 = 5.747, P = 0.033$)。本研究肿瘤患者血小板和淋巴细胞表达CD36数据和其他研究数据^[15-17]相近,已有研究表明,肿瘤相关巨噬细胞通过CD36摄取大量脂质来进行脂肪酸氧化,从而促进肿瘤代谢^[18-19]。肿瘤患者CD36表达异常可能与肿瘤脂质交换相关,有待进一步研究。PTR组血小板抗体分布以HLA阳性居多,共8例(5.93%),有效组及无效组间血小板抗体种类差异有统计意义($\chi^2 = 14.434, P < 0.001$)。若患者CD36抗原缺失或已经产生血小板抗体,应积极开展血小板交叉配型,减少PTR的发生。

包括生存率在内的肿瘤患者的预后指标一直是肿瘤疾病研究的关键点^[20]。本研究对不同疾病诊断的生存曲线分析中,白血病血小板输注有效组生存率明显高于PTR组,差异有统计学意义($P = 0.014$),与多项研究^[21-24]数据相近,这可能与白血病患者输血次数较多,对血小板依赖程度较高有关,临床应进一步关注白血病患者的PTR治疗。

综上所述,肿瘤患者PTR发生率较高,输血前应严格把握输血适应证,合理减少输注袋数,关注血小板使用有效期,积极开展血小板抗体配型及去白细胞技术。本研究也有一定局限性,纳入研究的影响因素并未考虑肿瘤最大径、TNM分期及侵犯扩散等指标,可能存在一定的偏倚。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会. 血小板无效输注诊断和治疗

- 中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11):897-902.
- [2] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(33):2579-2590.
- [3] 梁静, 范娜, 王瑶, 等. 基于免疫性 PTR 的 HPA 基因交互作用研究[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(2): 127-131.
- [4] 梁静, 刘雯, 叶海燕. 血小板输注无效患者血小板抗体阳性相关因素研究[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(6):738-740, 744.
- [5] 王嘉励, 陈扬凯, 罗广平, 等. 抗-CD36 抗体引起的血小板输注无效及诊疗策略[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(3):372-375, 383.
- [6] 邱进, 陈伟, 李菲, 等. 新疆地区维吾尔族人群 Rh、Kell 血型抗原分布频率调查及 Kell 阳性个体分子机制研究[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(10):1009-1013.
- [7] 赵刚, 郭凡, 李君, 等. 低效价红细胞血型抗体对新疆地区肿瘤患者输血效果的影响[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(4):383-386.
- [8] Panch SR, Guo L, Vassallo R. Platelet transfusion refractoriness due to HLA alloimmunization: evolving paradigms in mechanisms and management[J]. Blood Rev, 2023, 62:101135.
- [9] 陈伟, 王珊, 李慧君, 等. 17 例 RhD 血型不相合血小板输注的回顾性分析与策略[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(2):125-127, 132.
- [10] 赵刚, 郭凡, 李清, 等. 多中心肿瘤患者血小板输注效果预测模型的建立及应用效果评价[J]. 中国输血杂志, 2023, 36(6):471-474.
- [11] 宋述铭, 李改琴, 赵婷, 等. 基于新疆恶性肿瘤现状调查提升县域肿瘤防控能力的实践[J]. 现代医院管理, 2023, 21(2):31-34.
- [12] Song XF, Qi JQ, Li XQ, et al. Exploration of risk factors of platelet transfusion refractoriness and its impact on the prognosis of hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study of patients with hematological diseases [J]. Platelets, 2023, 34(1): 2229905.
- [13] Song XF, Qi JQ, Fang K, et al. A meta-analysis of risk factors associated with platelet transfusion refractoriness[J]. Int J Hematol, 2023, 117(6):863-875.
- [14] 赵娜娜, 王超, 庞霄, 等. 合肥地区 HPA、HLA 高分辨基因型血小板供者库的建立及库容分析[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(11):1109-1112.
- [15] 王田玮, 郝佳瑶, 马汉伟, 等. CD36 在常见消化系统恶性肿瘤转移中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(19):83-86.
- [16] 沈浩. CD36 分子在胰腺癌侵袭转移和脂质代谢中的作用及机制探讨[D]. 浙江中医药大学, 2023.
- [17] Wang JC, Li YS. CD36 tango in cancer: signaling pathways and functions [J]. Theranostics, 2019, 9(17):4893-4908.
- [18] Chen YB, Song YC, Du W, et al. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1):78.
- [19] Su P, Wang Q, Bi EG, et al. Enhanced lipid accumulation and metabolism are required for the differentiation and activation of tumor-associated macrophages [J]. Cancer Res, 2020, 80(7):1438-1450.
- [20] 张翼鹭, 兰映霞, 王怡. 肿瘤相关性贫血的诊治进展[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(11):763-766.
- [21] Ozbaldi D, Alanoglu EG, Findos E, et al. Low platelet-crit is associated with reduced progression; free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia[J]. J Med Biochem, 2023, 42(2):274-281.
- [22] 龚程, 田银生, 刘爽. 不同时间窗手术治疗原发性肝癌自发破裂出血患者 2 年生存率比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(2):274-277.
- [23] 张文明. 术前贫血和围手术期输血对胃癌患者术后并发症和预后的影响[D]. 中国人民解放军空军军医大学, 2021.
- [24] 张桂芬, 闫萌. 反复输血后血小板输注无效患者抗体阳性率、特异性及影响因素分析[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(6):391-393.

(收稿日期:2023-10-15)