

肿瘤患者红细胞输注无效的影响因素分析

汪淑芬¹, 王晓稼², 吴启旺¹, 李兰福¹, 吴先华¹

(1.衢州市柯城区人民医院, 浙江 衢州 324000; 2.浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 分析肿瘤患者红细胞输注无效的相关因素, 为临床肿瘤患者科学、有效的输血提供依据。[方法] 回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 4 月衢州市柯城区人民医院 485 例肿瘤患者红细胞输注无效与相关因素之间的关系, 分析输血不良反应发生率与输血效果的关联性。用 Logistic 回归分析可能影响肿瘤患者红细胞输注无效的因素。[结果] 肿瘤患者红细胞输注无效比例为 21.65%(105/485)。单因素分析显示肿瘤患者红细胞输注无效与既往输血次数、既往输血量及妊娠次数密切相关; 迟发型溶血反应的发生率与肿瘤患者红细胞输注效果密切相关。Logistic 回归分析显示多次输血(OR=8.48, $P=0.00$)是肿瘤患者红细胞输注无效的独立危险因素。[结论] 有多次输血史的肿瘤患者发生红细胞输注无效的风险较高。针对有反复输血史的肿瘤患者, 应制定独立、安全、有效的个体化输血策略。

关键词: 肿瘤患者; 红细胞输注无效; 影响因素; 肿瘤相关性贫血

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)05-0424-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B014

Influence Factors of Invalid Red Blood Cell Transfusion in Tumor Patients

WANG Shu-fen¹, WANG Xiao-jia², WU Qi-wang¹, et al.

(1. Quzhou Kecheng People's Hospital, Quzhou 324000, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To analyze the related factors associated with invalid red blood cell transfusion in tumor patients, and to provide evidence for scientific and effective clinical blood transfusion. [Methods] The retrospective analysis of the relationship between invalid red blood cell transfusion and related factors in 485 tumor patients in Quzhou Kecheng People's Hospital from January 2014 to April 2016 was enrolled. The relationship between the incidence of transfusion adverse reactions and the effectiveness of blood transfusion were analyzed. The potential factors associated with invalid red blood cell transfusion in tumor patients were evaluated by Logistic regression. [Results] The proportion of invalid red blood cell transfusion in tumor patients was 21.65%(105/485). The single factor analysis showed that the number of always blood transfusion, the volume of always blood transfusion, and the number of pregnancy were closely related to invalid red blood cell transfusion in tumor patients. The incidence rate of late onset hemolytic reaction was closely related to the effectiveness of red blood cell transfusion in tumor patients. Logistic regression analysis showed that multiple transfusions(OR=8.48, $P=0.00$) were independent factors for invalid red blood cell transfusion in tumor patients. [Conclusion] The tumor patients with history of multiple transfusions are at high risk for invalid blood transfusion. For the tumor patients with repeated blood transfusion history, the independent, safe and effective individualized transfusion strategy should be formulated.

Subject words: tumor patients; invalid red blood cell transfusion; influence factor; cancer-related anemia

肿瘤相关性贫血是由多病因导致, 包括化疗所致失血、铁代谢异常、炎症、肿瘤侵犯骨髓以及肿瘤引起的营养不良等其他因素^[1], 贫血导致血液携氧能力下降, 肿瘤乏氧加快肿瘤进展, 影响抗肿瘤治

疗, 影响患者的生活质量和生存期。因此, 尽可能地提高肿瘤患者的血红蛋白水平尤显重要。目前, 红细胞输注是临床上某些肿瘤相关性贫血治疗的替代手段之一。与红细胞安全输注相比, 红细胞输注无效易被临床医生忽略, 红细胞输注无效不仅浪费稀缺的血液资源, 增加肿瘤患者的治疗费用, 延误患者治疗时机, 而且可能增加因输血感染各种传染病的风

通讯作者: 吴启旺, 主任, 副主任技师, 本科; 衢州市柯城区人民医院输血科, 浙江省衢州市双港路 172 号(324000); E-mail: 252024255@qq.com

收稿日期: 2017-01-24; **修回日期:** 2017-03-14

险^[2],本研究对衢州市柯城区人民医院 2014 年 1 月至 2016 年 4 月输注红细胞的肿瘤患者 485 例进行回顾性分析,分析可能引起肿瘤患者红细胞输注无效的原因,为临床制定更科学有效的肿瘤患者输血治疗方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

衢州市柯城区人民医院 2014 年 1 月至 2016 年 4 月输注红细胞的肿瘤患者 485 例,其中男性 316 例,女性 169 例,年龄 3~85 岁。一人多次住院者按照一份病例多次输血记录统计。有继续失血(包括隐性失血)、血液稀释、红细胞体外循环丢失者均不纳入分析。

1.2 方法

所有患者均输注 ABO、RHD 同型、抗体筛选阴性且凝聚胺法交叉配血相合的悬浮红细胞,输注的悬浮红细胞由衢州市中心血站提供。查阅患者输血前及输血后 3d 的病程记录和护理记录,主要收集以下几方面的资料:性别、年龄、既往输血次数、既往输血量、妊娠次数、有无输血不良反应、有无感染及肝脾肿大等伴随症状。

1.3 红细胞输注疗效的判定

红细胞输注疗效判断标准参照《输血免疫血液学实验技术》^[3],对于血容量正常的成年贫血患者输注 400ml 全血,或由其制备的红细胞 2U 大约可提高 Hb10g/L,输血后 24 h 内复查 Hb,并与输血前比较,在排除继续失血、输液稀释及溶血等情况后,若 Hb 未达到预期值,则视为红细胞输注无效。

1.4 输血不良反应

临床主要有以下 3 种输血不良反应情况:①输血中或输血后 1~2h 体温升高 1℃以上,并以发热、寒战为主要临床表现者定为非溶血性发热反应;②输血中或输血后即刻出现麻疹、皮肤瘙痒或呼吸困难、胸闷,甚者休克表现者定为过敏反应;③输血后 2~21d,多半在输血后 3~7d 发生,输血后出现不能用原发病解释的贫血症状或 Hb 下降、黄疸、血浆胆红素升高等为主要临床表现者定为迟发型溶血反应^[4]。

1.5 统计学处理

用 R 统计软件对数据进行统计学处理,单因素分析采用 χ^2 进行检验,对上述指标先进行单因素分

析,对存在统计学差异的变量进一步进行 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 具有统计学意义。双侧检验 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 肿瘤患者红细胞输注无效的相关因素

肿瘤患者红细胞输注无效比例为 21.65%(105/485)。单因素分析显示:肿瘤患者红细胞输注无效与患者的年龄、性别及伴随症状无关,与肿瘤患者的既往输血次数、既往输血量、妊娠次数密切相关(Table 1)。

将单因素分析中与肿瘤患者红细胞输注无效有关的因素进行 Logistic 回归分析。因变量为二分类变量即输血效果(有效/无效),以妊娠次数、输血次数、迟发型溶血反应为自变量,赋值后进行二分类 Logistic 回归分析,变量选入标准为 0.05,变量剔除的标准为 0.10。结果显示多次输血 (OR=8.48,95% CI:4.84~15.13, $P=0.00$)是影响肿瘤患者红细胞输注无效的独立因素。

2.2 输血不良反应比较

输血不良反应发生率在两组肿瘤患者中无统计学差异($P>0.05$)。其中,非溶血性发热反应在两组患者中的发生率分别是 4.74%和 5.71%($P>0.05$);过敏反应在两组患者中的发生率分别是 3.16%和 2.86%($P>0.05$);迟发型溶血反应在两组患者中的发生率分别是 0.53%和 6.67%($P<0.05$),说明迟发型溶血反应的发生率与肿瘤患者红细胞输注效果密切相关(Table 2)。

3 讨论

随着各种安全有效的血液成分制品在临床上广泛应用,临床成分用血量明显提高,其中悬浮红细胞用量最大,估计占临床总输血量的 50%左右^[5]。临床上红细胞输注是贫血患者的一种辅助性替代治疗手段,主要目的是为了提高患者血液中的 Hb 含量,从而改善机体缺氧状态^[6]。肿瘤患者(尤其是恶性血液病)慢性消耗,以及肿瘤的放疗和化疗后易导致贫血,肿瘤相关性贫血会加剧肿瘤缺氧,越来越多的研究表明缺氧不仅导致肿瘤恶性进展,同时缺氧也会影响多种抗肿瘤治疗的效果,从而影响肿瘤病人的预后^[7]。到目前为止,输血疗法仍是国内,尤其是基层医院治疗肿瘤相关性贫血的常用手段。根据临床

Table 1 Relationship between invalid red blood cell transfusion and characteristics of patients

Related factors	N	Invalid number	Proportion of invalid transfusion (%)	χ^2	P
Age(years old)				3.212	0.360
3~15	17	3	17.65		
16~40	83	15	18.07		
41~60	159	30	18.87		
61~85	226	57	25.22		
Gender				0.009	0.924
Male	316	68	21.52		
Female	169	37	21.89		
Number of pregnancy				11.502	0.003
0	21	2	9.52		
1~2	87	13	14.94		
≥3	61	22	36.07		
Number of always blood transfusion				92.864	0.000
0	271	27	9.52		
1~2	142	33	23.24		
≥3	72	45	62.50		
The volume of always blood transfusion(U)				71.446	0.000
0	271	27	9.52		
1~2	47	13	27.66		
3~10	144	48	33.33		
>10	23	17	73.91		
Accompany symptoms				0.126	0.723
Infection	57	8	14.04		
Hepatosplenomegaly	11	2	18.18		

Table 2 The relationship between incidence of transfusion adverse reactions and the effectiveness of red blood cell transfusion[n(%)]

Group	N	Non hemolytic fever reaction	Allergic reaction	Late onset hemolysis reaction	Total
Effective group	380	18(4.74)	12(3.16)	2(0.53)	32(8.42)
Invalid group	105	6(5.71)	3(2.86)	7(6.67)	16(15.24)
χ^2		0.151	0.023	15.878	3.398
P		0.698	0.879	0.000	0.065

输血情况,输血水平可分为3个层次:①确保输血后无不良反应;②输注某种血液成分后体内该血液成分达到预期值;③利用输血调节机体生物学功能,从而达到治疗的目的。

此次研究发现肿瘤患者红细胞输注无效比例为21.65%(105/485),高于有关文献报道的临床红细胞无效输注约有14.10%^[8]。本研究中单因素分析显示:不同年龄、性别组肿瘤患者红细胞输注无效率无显著性差异($P>0.05$);而肿瘤患者的既往输血次数、既往输血量、妊娠次数对临床红细胞输注效果有显著性影响($P<0.05$)。这可能是因为多次妊娠和多次

输血的患者机体受同种异体抗原免疫刺激,容易产生不规则抗体,当患者再次输注红细胞时,更易引起机体的免疫反应,导致红细胞破坏增多^[9]。有研究提示输血次数超过5次以上者,受血者机体产生不规则抗体的几率高达89.7%^[5]。既往输血量>10U的患者红细胞输注无效率明显高于既往输血量<10U的患者红细胞输注无效率,这可能是因为红细胞表面的多数血型系统都具有免疫原性,多次输血的患者血液中的红细胞具有更多种的免疫相关物,如C3受体、过氧化物歧化酶,参与机体的免疫应答和免疫反应,从而降低红细胞的输注疗效^[10]。恶性肿瘤患者网状内皮系统活跃、吞噬功能较强,部分输注的红细胞可能被网状内皮系统所吞噬破坏^[5],肿瘤晚期患者处于慢性消耗状态,以及可能有潜在慢性出血情况也会降低红细胞输注效果,也成为影响肿瘤患者红细胞输注效果的因素之一。

通过比较肿瘤患者红细胞输注有效组与无效组中输血不良反应发生率可知,输血不良反应发生率在两组肿瘤患者中无统计学差异($P>0.05$)。不同类型的输血不良反应对红细胞输注效果的影响不同,在两组患者中非溶血性发热反应和过敏反应的发生率无统计学差异($P>0.05$),迟发型溶血反应的发生率有统计学差异($P<0.05$),说明迟发型溶血反应与肿瘤患者红细胞输注效果密切相关。迟发型溶血发生较为缓慢,容易被临床医师所忽视。有研究表明,

低效价不规则抗体的漏检与输血无效现象的发生密切相关,且效价越低,越易出现输血无效^[11]。非溶血性发热反应是临床上常见的输血不良反应之一^[12]。目前临床使用的悬浮红细胞有白细胞和白细胞相关的细胞因子残留。引起非溶血性发热反应的主要原因是同种异体白细胞免疫产生的抗体和血液储存时白细胞产生的细胞因子,随着储存时间的延长,白细胞表面的活性代谢物质及表面的白细胞抗原等可溶性多肽类物质释放入血液,输入受血者体内引起免疫功能的变化^[13],降低红细胞输注效果。另外,发热时机体处于高代谢状态,并导致血液循环加快,此时输血可使部分红细胞极易被消耗和破坏。

多次输血(OR=8.48, P=0.00)是影响肿瘤患者红细胞输注无效的独立因素。由于肿瘤患者处于慢性消耗状态,免疫功能低下及放化疗对骨髓功能的影响等,常需要反复多次输血,反复输血极易发生同种免疫,产生不规则抗体。有研究发现,红细胞血型同种抗体在住院患者中的发生率为1%~2%,有输血史的患者为2%~9%,接受长期输血治疗的慢性血液病患者高达9%~30%^[14]。可见有多次输血史的肿瘤患者是发生红细胞输注无效的危险人群,此类患者发生输注无效的风险较高,对该危险因素的患者输注红细胞时,医护人员应密切关注。

综上所述,临床肿瘤患者红细胞输注效果受到患者免疫因素和非免疫因素的制约。临床肿瘤患者输血治疗不应当局限于无输血不良反应发生,应最大限度地发挥其治疗效果,更应重视红细胞的免疫功能及其对机体的影响。临床医生需改变通过增加输血量或输血次数来达到红细胞输注预期目标的理念,应严格掌握输血适应证,针对有反复输血史的肿瘤患者,应制定独立、安全、有效的个体化输血策略,并及时对输注效果进行追踪和评价,避免反复无效输注导致恶性循环。

参考文献:

- [1] Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study [J]. *Haematologica*, 2015, 100(1): 124-132.
- [2] Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 10: CD002042.
- [3] Lan JC, Yun ZQ, Chen JX. Blood Transfusion Immune Hematology Experiment Technology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 187-188. [兰炯采, 负中桥, 陈静娴. 输血免疫血液学实验技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 187-188.]
- [4] Mukherjee S, Maiti R. Haemovigilance: a current update in Indian perspective [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(11): EE05-EE09.
- [5] Ma GL, Fang BM, Qu ZG, et al. A Logistic regression analysis of related factors for red blood cell transfusion [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2014, 12(3): 347-349. [马光丽, 方炳木, 曲志刚, 等. 影响红细胞输注效果的多因素 Logistic 回归分析 [J]. *中华全科医学*, 2014, 12(3): 347-349.]
- [6] Yang B, Li XF. Effect of low titer irregular antibody on the effectiveness of RBC transfusion in gynecological patients [J]. *Chin J Blood Transfusion*, 2016, 29(8): 822-824. [杨博, 李肖甫. 低效价不规则抗体对妇科患者红细胞输注效果的影响 [J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(8): 822-824.]
- [7] Kulkarni P, Halder MK, Katti P, et al. Hypoxia responsive, tumor penetrating lipid nanoparticles for delivery of chemotherapeutics to pancreatic cancer cell spheroids [J]. *Bioconjug Chem*, 2016, 27(8): 1830-1838.
- [8] Li HY, Ding YJ, Xu XX, et al. Analysis of low titer irregular antibody and invalid red blood cell transfusion [J]. *Chin J Blood Transfusion*, 2016, 29(4): 427-429. [李海云, 丁彦杰, 徐学新, 等. 低效价不规则抗体与红细胞输注无效的分析 [J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(4): 427-429.]
- [9] Natarajan P, Liu J, Santhanakrishnan M, et al. Bortezomib decreases the magnitude of a primary humoral immune response to transfused red blood cells in a murine model [J]. *Transfusion*, 2017, 57(1): 82-92.
- [10] Feng YN, Chen LF, Ma CY, et al. Analysis of serological characteristics and efficacy of red blood cell transfusion in 81 cases of underdefined specific alloantibody [J]. *China J Blood Transfusion*, 2016, 29(12): 1355-1358. [封彦楠, 陈麟凤, 马春娅, 等. 同种抗体特异性不明确的 81 名患者血清学特征分析及红细胞输注效果评价 [J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(12): 1355-1358.]
- [11] Zhang GN. Evaluation and significance of the correlation with low titer irregular antibody undetected and invalid blood transfusion [J]. *China Prac Med*, 2016, 11(10): 93-94. [张广暖. 低效价不规则抗体漏检及其与无效输血关联性评价及意义 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(10): 93-94.]
- [12] Negi G, Gaur DS, Kaur R. Blood transfusion safety: a study of adverse reactions at the blood bank of a tertiary care center [J]. *Adv Biomed Res*, 2015, 4: 237.
- [13] Lu YL, Zhang X, Wang YF, et al. Influence of leukodepleted blood transfusion on cellular immunity of acute leukemia patients [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2016, 24(4): 1221-1225.
- [14] Lin J, Qi XY, Wang Y. Retrospective analysis of the incidence of red cell irregular antibodies in the blood transfusion patients and donors [J]. *Chin J Blood Transfusion*, 2016, 29(10): 1156-1158. [林军, 戚小艳, 王源. 输血患者及献血者红细胞血型同种不规则抗体发生频率的回顾性分析 [J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(10): 1156-1158.]