

关于血小板输注无效发生机制的研究进展

宋晨辉 王菁 梁静 (通讯作者)

(新疆医科大学第六附属医院 830000)

摘要: 血小板输注无效是临床中常见的治疗出血性疾病面临的难题。导致 PTR 发生的原因有两种, 一种是非免疫因素, 另一种是免疫因素。本研究系统介绍了关于造成 PTR 的两大因素, 并发现在免疫因素中, 可能存在其他机制尚未挖掘, 本文对未来研究 PTR 的方向进行了系统性分析及展望。本文综述了近年来对 PTR 发生因素的最新研究进展, 并未研究 PTR 的方向进行了展望。

关键词: 血小板输注无效; 非免疫因素; 免疫因素

血小板(PLT)是人体血液的主要成分之一, 它具有粘附、聚集等功能, 对凝固和生理性止血有着十分关键的功能。血小板输注随着血小板在临床上应用的常态化也变得越来越普遍, 现已成为治疗各类因血小板减少导致的出血性疾病以及预防血小板计数显著下降所导致的自发出血和肿瘤患者放、化疗的有效支持方法, 是现今成分输血的重要组成部分^①。但临床上很多患者在连续 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, 血小板计数和出血症状并没有得到改善, 多数病人在输注过程中还会有过敏、发热等不良反应, 这被称为血小板输注无效 (PTR)^②。PTR 的发生是由于免疫和非免疫原因导致的小板的消耗或破坏。我们将在此阐述 PTR 的发生机制。

1 发生 PTR 的非免疫性因素

通过血小板消耗及破坏增加引起血小板减少是非免疫因素导致 PTR 发生的主要方式, 主要包括以下因素:

发热: 发热是导致 PTR 发生的因素之一^③, 发热时人体内 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子等水平增加, 导致单核-巨噬细胞活化, 引起血小板破坏增加。

感染: 病原体及其代谢产物的免疫刺激作用、内毒素直接损害、网状内皮系统捕获等均可使血小板激活和消耗增加。此外, 巨核细胞分化和成熟也会受到影响^④, 进而导致血小板减少。

血栓: 在血栓形成过程中, 血小板沉积是其重要环节。血小板的聚集、激活和消耗会在血栓形成过程中增多, 影响血小板输注效果。

弥散性血管内凝血 (DIC): 凝血因子大量消耗、微血栓形成和出血是 DIC 的主要特征。该过程中血小板激活并消耗, 继发出血者血小板丢失增加, 导致 PTR 发生。

出血: 大量出血会加剧血小板消耗, 同时随后的紧急扩容可引起血液相对稀释, 导致 PTR 发生。

移植物抗宿主病 (GVHD): 急性和慢性 GVHD 患者血循环中血小板相关免疫球蛋白水平会增高, 从而加快循环中血小板破坏的速率, 使发生 PTR。

药物: 药物相关性血小板减少较为常见 (如非甾体类抗炎药和化疗药物)。血液恶性肿瘤患者使用的部分化疗药物可表现出抑制骨髓, 损害巨核细胞, 诱导血小板凋亡。

脾功能亢进与巨脾: 脾脏是血小板破坏的重要场所, 脾亢与巨脾会导致血小板破坏增加。

血小板储存因素: 血小板在 20~24℃ 持续震荡条件下储存时间不超过 5d, 储存时间延长会导致血小板质量下降, 从而影响输注效果^⑤。

2 发生 PTR 的免疫性因素

引起 PTR 的免疫因素包括: 人类白细胞抗原 (HLA) 抗体、人类血小板抗原 (HPA) 抗体和 CD36 抗体所导致的同种异体免疫反应, 多发生在妊娠、器官移植和多次输血等情况^⑥, 此外, CD47 抗体、CD38 抗体等均会导致免疫性 PTR 的发生。

HLA-I 类抗体: HLA-I 类抗体是 PTR 最主要的免疫介导因素, 占免疫因素 80%~90%^⑦。HLA 是重要的人类组织相容性复合

体基因簇的一类编码产物, 分为 I 类和 II 类抗原, 血小板表面主要表达 I 类抗原, 包括 HLA-A、B、C 位点抗原, 其中 PTR 发生主要受 HLA-A、B 位点影响。HLA 具有高度免疫原性, 当患者初次输注血小板时, 机体通过直接和间接两种途径识别异体 HLA 抗原, 活化记忆性 T 细胞, 当机体又一次与该抗原接触时, 致敏 T 细胞迅速启动免疫应答, 激活 B 细胞, 产生抗体, 表达相应 HLA 抗原的血小板则会被清除^⑧。

HPA 抗体: HPA 是血小板特有抗原, 定位于血小板膜糖蛋白复合物上, 去白细胞不影响其产生。HPA 抗原变异性低于 HLA, 因此介导同种异体免疫的发生率较低, 为 2%~11%^⑨。HPA 抗体单独致 PTR 较少见, 常和 HLA 抗体共同作用^⑩。

CD36 抗体: 血小板表面 CD36 又称 GPIV, CD36 可以促进血小板聚集和黏附, CD36 的缺失会导致血小板功能改变。在输血, 器官移植, 怀孕, 流产等条件的刺激下, CD36 抗原缺乏的患者体内会出现 CD36 的同种抗体, 再次输注 CD36 抗原阳性的血小板会导致 PTR 发生^⑪。

血小板自身抗体: 可见于自身免疫系统紊乱导致的疾病, 其血小板相关免疫球蛋白非特异地与血小板表面抗原结合, 导致血小板易被单核巨噬系统等清除, 显著减少输注血小板的存活期。

其他: 部分药物也可通过诱导产生半抗原介导的抗体、药物特异性抗体、纤维蛋白原受体拮抗剂依赖性抗体、非特异性自身抗体和免疫复合物等多种免疫途径介导 PTR 的发生^⑫。此外, 血小板表面也表达或从血浆中吸附少量 ABO 血型抗原, 成为发生 PTR 的潜在原因。

结语

PTR 是治疗血小板减少疾病的巨大挑战, 非免疫因素导致的 PTR 只要治疗原发性疾病或移除用药因素可以纠正和消除^⑬。免疫性 PTR 发生的机制复杂, 治疗也相对较难, 是目前研究的重点。近年来人们普遍认为 B 细胞通过体液免疫应答产生的血小板抗体是介导免疫性 PTR 发生的主要机制^⑭。新的研究发现在难治性血小板输注无效和免疫性血小板减少症患者中约 17%~40% 没有明确的血小板抗体, 说明体液免疫清除机制不能完全解释 PTR 发生。Arthur 等^⑮研究表明外周血中存在有抗血小板反应性的 CD4+T 细胞, 同时有血小板自身反应性的 CD8+T 淋巴细胞; Rita 等^⑯发现 CD4+T 细胞数目的降低会使 B 淋巴细胞相应增殖, 导致使血小板损害程度增加的抗体产生增加, 而 CD8+T 细胞能抑制 B 淋巴细胞产生相应的血小板抗体, 说明 T 淋巴细胞表面分化抗原可以调控血小板抗体产生。Feng 等^⑰发现, 对摘除胸腺的小鼠输注 Treg 细胞后, 血小板清除率明显低于未输注的小鼠, 证明 Treg 细胞能抑制血小板清除。以上研究说明 T 淋巴细胞表面分化抗原表达异常、Th 细胞/Tr 细胞失衡、CTL 细胞靶向杀伤等均可发挥双向调控作用影响血小板的存活和凋亡, T 淋巴细胞免疫可能是造成免疫性 PTR 的另一种机制, 还需要进一步研究。

参考文献:

[1] 梁静, 凯赛尔江·多来提, 刘雯, 等. 基于免疫性 PTR 的血小

(下转第 266 页)

(上接第 263 页)

板膜糖蛋白及 T/B 淋巴细胞表达水平研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(4):5.

[2]Saris A, Pavenski K. Human leukocyte antigen alloimmunization and alloimmune platelet refractoriness[J]. *Transfus Med Rev*, 2020, 34(4): 250–257.

[3]Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients[J]. *Blood*, 2005, 105(10): 4106–4114.

[4]Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(3): 348–360.

[5]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.

[6]Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management[J]. *Tissue Antigens*, 2012, 79(4): 237–245.

[7]Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(26): 1861–1869.

[8]Kurz M, Greinix, Höcker, P, et al. Specificities of anti-platelet antibodies in multitransfused patients with haemato-oncological disorders[J]. *Br J Haematol*, 1996, 95(3): 564–569.

[9]Curtis BR, Ali S, Glazier AM, et al. Isoimmunization against CD36(glycoprotein IV): description of four cases of neonatal isoimmune thrombocytopenia and brief review of the literature [J]. *Transfusion*, 2002, 42(9): 1173–1179.

[10]Wayne C, Gu é ry EA, Rollin J, et al. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2212.

[11]刘瑛,许先国,马开荣,等. HLA- I 基因型配合输注策略用于免疫性血小板输注无效的实验研究. *中国输血杂志*, 2021, 34(8): 832–835.

[12]Silberstein, Leslie, E, et al. Platelet refractoriness: it's not the B—all and end—all[J]. *Blood: The Journal of the American Society of Hematology*, 2016, 127:1740–1741.

[13]Arthur C M, Patel S R, Sullivan H C, et al. CD8+T cells mediate antibody-independent platelet clearance in mice[J]. *Blood*, 2016, 127(14):1823–1827.

[14]Rita C, Annalisa L, Costanza C M. The Centenary of Immune Thrombocytopenia—Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2016, 4, 102.

[15]Feng, Li, Lili, Ji, Weiguang, et al. Insufficient secretion of IL-10 by Tregs compromised its control on over-activated CD4+T effector cells in newly diagnosed adult immune thrombocytopenia patients. [J]. *Immunologic research*, 2015, 61(3):269–280.