

异基因造血干细胞移植患者血型及血型物质转变的临床分析

梅礼军¹⁾, 王林川²⁾

(1) 安康市中心医院输血科, 陕西 安康 725000; 2) 西安交通大学医学院第一附属医院检验科, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨 ABO 血型不合异基因造血干细胞移植患者血型及血型物质转变的临床特点, 指导临床输血. **方法** 对 17 例 ABO 血型不合异基因造血干细胞移植患者进行随访观察, 记录移植后红细胞、血小板输注量, 移植后植活时间、RBC 生长周期及完全转型时间; 抗原抗体转换期及转换后血型抗原和抗体效价, 比较 ABO 主侧不合、次侧不合、主次侧均不合患者各检测指标的差异并观察唾液血型物质的转换情况. **结果** 移植后患者血型均转换为供者血型, ABO 主侧不合者移植后原抗体减弱后逐渐消失; ABO 次侧不合者和 ABO 主次侧均不合者移植后抗体效价减弱, 维持较低水平不变; 唾液血型物质长期不变. **结论** 对 ABO 血型不合患者移植后输血, 应根据 ABO 血型抗体效价选择合适血型的血液制品, 对临床疑难血型鉴定, 应考虑是否为造血干细胞移植患者而选用不同的辅助血型诊断方法.

[关键词] ABO 血型不合; 异基因造血干细胞移植; 血型转变; 血型物质

[中图分类号] R733.71; R73058 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2013) 07 - 0075 - 04

Clinical Analysis of Conversions of Blood Group and Blood Group Substances in Patients with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

MEI Li - jun¹⁾, WANG Lin - chuan²⁾

(1) Dept. of Blood Transfusion, Ankang City Central Hospital, Ankang Shanxi 725000; 2) Dept. of Clinical Laboratory, TheFirst Affiliated Hospital, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shanxi 710061, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features of the conversions of blood group and blood group substances in patients with ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** 17 cases with ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplant were followed up so as to observe the infusions of and RBC and PLT, the engraftment time, the complete transformation time and growth cycle of RBC and blood group antigens and antibody titers. Differences of detection index were compared respectively in the main side, substandard secondary side, primary and secondary side of the ABO incompatibility. **Results** After the transplantation, the blood groups of all patients were converted into the blood types of the donors, with the original antibody weakened and disappeared gradually in patients of ABO incompatibility on the main side. Antibody titers of ABO decreased in patients of incompatibility on primary and secondary sides and then maintained a lower level. Blood group substances in saliva kept unchanged over the for long period. **Conclusions** The appropriate blood products and blood type should be selected in accordance with ABO blood group antibody titer in blood replacement for patients with ABO blood group incompatibility after the transplantation. And for certain blood type difficult to be identified clinically, we should consider whether he/she is a patient of hematopoietic stem cell transplant and use different auxiliary methods in diagnosing the blood group.

[基金项目] 陕西省科技攻关基金资助项目 (06k11-G4)

[作者简介] 梅礼军 (1976~), 男, 陕西安康市人, 在读硕士研究生, 主治医师, 主要从事血液检验与临床研究工作.

[Key words] ABO blood group incompatibility; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Blood group conversion; Blood group

异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 治疗各类恶性血液系统疾病如白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤及某些实体肿瘤的价值已得到医学界的认可。在 ABO 血型不合的 allo-HSCT 的移植患者中会出现干细胞受者红系重建, 出现受者红细胞血型向供者红细胞血型转换的现象, 其变化的核心成分存在于红细胞和组织细胞上 A、B 抗原基因, 而存在于体液和分泌物中的 ABH 抗原血型物质是否也随之发生变化。笔者将对 allo-HSCT 患者血型转变及唾液血型物质检测结果进行阐述, 以明确其对临床输血的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

ABO 血型不合的 allo-HSCT 患者 17 例, 男 8 例, 女 9 例, 年龄 10~49 岁, 平均 26.8 岁, 所有患者均经骨髓病理组织学诊断, 其中急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 2 例, 急性单核细胞白血病 (M5) 2 例, 慢性粒细胞白血病 (CML) 4 例, 骨髓增生异常综合征 (MDS) 3 例, 重度再生障碍性贫血 (SAA) 5 例, 多发性骨髓瘤 (MM) 1 例; 血缘相关移植 7 例, 非血缘移植即骨髓库来源供者 10 例; 造血干细胞来源脐血移植 (USB) 5 例, 骨髓移植 (BM) 3 例, 外周血造血干细胞移植 (PBSC) 6 例, BM+PBSC 3 例; HLA 位点全相合 3 例, A 位点不合 7 例, B 位点不合 5 例, DQ 位点不合 2 例。

1.2 移植处理

所有患者均实施外周造血干细胞移植, 移植前采用个体化原则, 根据患者疾病种类分别采用清髓性预处理: (1) Cy/TBI (环磷酰胺 120 mg/kg+ 全身照射 9~10 Gy); (2) Bu/Cy (马利兰 16 mg/kg+ 环磷酰胺), 并根据患者病情适当增加药物如抗胸腺细胞球蛋白或调整用药剂量; 供者单用 G-CSF 动员, 每日 5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 分两次应用, 动员后的第 5~7 天通过细胞单采技术采集单个核细胞 4~6 $\times 10^8/\text{kg}$, CD34+ 细胞在 3~4 $\times 10^6/\text{kg}$ 以上, 采集的造血干细胞尽快回输, 输注前用 ^{137}Cs 照射 25 Gy, 以预防移植物抗宿主病 (GVHD)^[1]。

1.3 唾液标本的留取处理及血型物质测定

患者于移植前 1~2 d, 移植后 7 d、28 d、6

月、12 月各测定唾液血型物质 1 次, 被检者冷开水漱口后取自然流出的唾液 2 mL 于试管内, 1 000 g 离心, 取上清液置大试管中, 煮沸 10 min, 以灭活能使血型物质不活化的唾液酶, 冷却后再离心 10 min 取上清液, 置 -30℃ 低温备用。将抗 -A 和抗 -B 测效价, 分别倍比稀释, 以出现凝集 3+ 为标化管 (抗 -A、抗 -B、抗 -H 试剂均由长春博德生物技术有限公司提供); 唾液标本取出后室温融化, 取等量与相对应的标化血清抗 -A、抗 -B、抗 -H 混合 (实验管), 并分别设立阴、阳性和生理盐水对照管, 加入等量抗血清混合, 室温中和 30 min 后, 分别 1:1 对应加入 1%A 细胞、B 细胞、O 细胞各 1 滴, 3 000 r/min 离心 15 s, 观测实验管与对照管的凝集强度, 判断血型物质存在与否^[2]。

1.4 植活判定

回输造血干细胞 2 周后停止输血, 测定患者静脉血常规, 从输入造血干细胞到植活 (即受者的白细胞计数 $> 1 \times 10^9/\text{L}$), 为白细胞植活; 在不进行血小板输注的情况下, 血小板计数连续 7 d 大于 $20 \times 10^9/\text{L}$ 为血小板植活^[3]。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用方差分析后 LSD-*t* 检验进行组间的两两比较, α 值取 0.05。

2 结果

2.1 ABO 血型不合患者血液输注情况

红细胞输注量, ABO 主侧不合者平均 14.82 单位 (每 200 mL 全血为 1 单位, 输 4~48 U), ABO 次侧不合者 12.00 U (4~28 U), 主次侧均不合者 15.50 U, 三者间差异有统计学意义 ($F=9.359$, $P<0.01$), 差异有统计学意义, 两两比较后发现, ABO 次侧不合者的红细胞输注量低于 ABO 主侧不合者及 ABO 主次侧均不合者, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), 但 ABO 主侧不合者及 ABO 主次侧均不合者间差异无统计学意义 ($P>0.05$); 在血小板输注方面, 其输注量 (血小板 1 次 $\approx 3.2 \times 10^{11}$), ABO 主侧不合者 (输 3~13 次, 平均 8.0 次)、次侧不合者 (输 0~14 次, 平均 7.5 次) 比较, 主次侧均不合者平均 8.5 次, 差异无统计学意义 ($F=1.345$, $P>0.05$), 见表 1。

2.2 移植后植活时间、RBC 生长周期及完全转型时间

从输入造血干细胞到植活 (即受者的白细胞计数 $>1 \times 10^9/L$) 的平均时间, ABO 主侧不合者 (15.82 ± 1.47) d, 次侧不合者 (16.25 ± 0.96) d, 主次侧均不合者 (17.00 ± 1.41) d, 差异无统计学意义 ($F=0.678, P>0.05$); 供者红细胞生长周期, ABO 主侧不合者为 (58.72 ± 4.86) d, 次侧不合者 (27.25 ± 2.22) d, 主次侧均不合者 (64.00 ± 2.83) d, 差异有统计学意义 ($F=87.483, P<0.01$), ABO 主、次侧不合者均高于 ABO 主次侧均不合者 ($P<0.01$); 完全转型时间 ABO 主侧不合者 (124.00 ± 7.68) d, 次侧不合者 (126.75 ± 6.95) d, 主次侧均不合者 (173.50 ± 7.77) d, 差异有统

计学意义 ($F=37.137, P<0.01$), 其中 ABO 主、次侧不合者均低于 ABO 主次侧均不合者 ($P<0.01$), 见表 1、图 1.

2.3 ABO 血型不合患者移植后血型变化

ABO 血型不合患者移植后血型变化结果见表 1, ABO 血型主侧不合者移植后大体表现为受者的血型抗体逐渐减弱并于一段时间后消失, ABO 正反定型一致; ABO 次侧不合者和 ABO 主次侧均不合者主要表现为移植后 A、B 型患者原血型抗体效价较移植前减弱, 并维持在较低水平保持长时间不变, ABO 正反定型不一致.

2.4 血型物质检测

受者 ABO 血型转换后随访观察患者 3 a, 唾液血型物质均保持其原有血型型别, 见表 3.

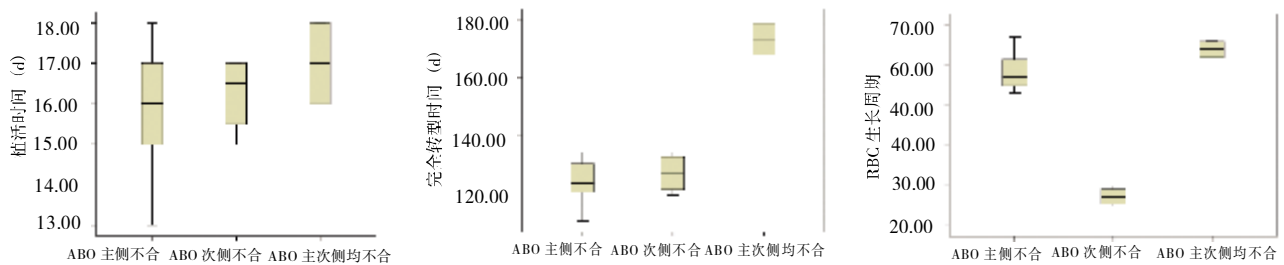


图 1 ABO 血型不合患者移植后植活时间、RBC 生长周期及完全转型时间

Fig. 1 The engraftment time, the complete transformation time and growth cycle of RBC of patients with ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

表 1 ABO 血型不合患者血液输注情况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 blood infusion in patients with ABO blood group are not ($\bar{x} \pm s$)

项 目	红细胞输注量 (U)	血小板输注量 (次)
ABO 主侧不合	14.82 ± 0.98	8.0 ± 0.77
ABO 次侧不合	$12.00 \pm 1.82^*$	7.5 ± 0.58
ABO 主次侧均不和	$15.50 \pm 0.71^*$	8.5 ± 0.71

注: 血小板 1 次 $\approx 3.2 \times 10^{11}$; 与 ABO 主侧不合比较, $*P<0.05$.

表 2 ABO 血型不合患者移植后植活时间、RBC 生长周期及完全转型时间 [$(\bar{x} \pm s)$, d]

Tab. 2 Patients with ABO blood group is plant live time after transplantation, the RBC's growth cycle and transition time completely [$(\bar{x} \pm s)$, d]

项 目	植活时间	红细胞生长周期	完全转型时间
ABO 主侧不合	15.82 ± 1.47	58.72 ± 4.86	124.00 ± 7.68
ABO 次侧不合	16.25 ± 0.96	$27.25 \pm 2.22^*$	126.75 ± 6.95
ABO 主次侧均不和	17.00 ± 1.41	$64.00 \pm 2.83^*$	$173.50 \pm 7.77^*$

与 ABO 主侧不合比较, $*P<0.05$.

表 3 ABO 血型不合患者移植后血型物质检测结果

Tab. 3 The test results of blood group substances for patients with ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

受 / 供血型	抗 A	抗 B	抗 H	阳性对照	阴性对照	盐水对照
O/A	w ~ 4+	-	-	-	4+	4+
O/B	-	3+	+	-	4+	4+
O/AB	3+	3+	+	-	4+	4+
B/AB	3+	3+	+	-	4+	4+
AB/A	4+	-	+	-	4+	4+
A/O	-	-	-	-	4+	4+
B/O	-	-	+	-	4+	4+
B/A	w+ ~ -	3+	+	-	4+	4+
A/B	4+	-	+	-	4+	4+

3 讨论

造血干细胞移植是将正常供者的干细胞进行动员、采集和处理后，植入恶性血液疾病患者体内，使之造血系统重建的一种治疗方法^[4]，在接受配对移植的供受者间，ABO 血型不合的 allo-HSCT 约占全部 allo-HSCT 病例的 15% ~ 20%^[5]。造血干细胞移植后，病人一般会有 2 周后出现骨髓再生不良而呈现各种血细胞减少，在此期间，病人需要接受输血的支持性治疗，因此 ABO 供受者血型不同，输血时要随时检测观察患者血型抗原和抗体效价的变化，选择相应的血液成分进行输注。ABO 血型不相合种类根据血浆中有对抗性红细胞抗原成分的供受方角色不同分为 ABO 主侧不合、ABO 次侧不合者和主次侧均不合三类，本文研究结果显示，ABO 次侧不合者的红细胞输注量低于 ABO 主侧不合者及 ABO 主次侧均不合者，但 ABO 主侧不合者与 ABO 主次侧均不合者间红细胞输注量相当，这与 ABO 次侧不合者患者体内没有破坏供者红细胞的血清凝集素，所以红细胞血型转变的时间较早有关。在血小板输注方面，三种类型的 ABO 血型不合者输注血小板的量并无差异，这一结果与 Blin N 和 Stussi G 已证实的 ABO 不合干细胞移植对血小板恢复没有影响的报道相似^[6,7]。

由于 ABO 血型系统由等位基因直接或间接产生的抗原组成，等位基因的变异形成可遗传，致使相应抗原数量增多或减少，造血干细胞移植成功后，受者的红细胞血型就会逐渐转变为供者的血型。本研究结果显示，ABO 血型主侧不合者移植后大体表现为受者的血型抗体逐渐减弱并于一段时间后消失，患者血型转换为供者血型，ABO 正反定型一致；ABO 次侧不合者和 ABO 主次侧均

不合者主要表现为移植后 A、B 型患者原血型抗体效价较移植前减弱，并维持在较低水平保持长时间不变，血型抗原转换为供者抗原，ABO 正反定型不一致；研究结果提示，在血型抗原抗体转换过程中对患者进行血小板输注时，应该权衡考虑所选血型对造血重建及输血效果影响的利弊，根据患者即时 ABO 血型抗体效价，在对应供者血型抗体凝集强度为 1+ 以下、效价 < 8 时，可考虑输注供者血型血小板，否则应输注受者血型血小板^[8]。

ABO 血型不合的造血干细胞移植者中干细胞植活时间三组间无明显差异，但红细胞生长周期和完全转型时间不一致。这可以与三个因素有关：(1) ABO 不合的干细胞移植受者既往产生的血清凝集素不仅可破坏对方的细胞，甚至作用于红系祖细胞，导致干细胞虽已植活，但红细胞系统不能正常生长，甚至新产生的红细胞也可能被破坏，发生血管内溶血，使得血红蛋白回升缓慢；(2) 另外 ABO 主次侧均不合的干细胞移植患者血液中可能存在破坏供者红细胞的血清凝集素消失迟缓，因此血型转变时间延长，而 ABO 次侧不合者其体内没有破坏供者红细胞的血清凝集素^[9]；(3) 另外样本量较小也可能是影响研究结果的一个原因。

血型物质是广泛的存在于人体红血球表面或人体的体液与唾液中，前者为非分泌型，后者为分泌型，我国人群的血型以 O 型为主^[10]，而血型物质多以分泌型为主，约占 80%，唾液中 ABH 血型物质测定是 ABO 血型鉴定的辅助方法^[11]。对于造血干细胞移植患者，血型转换期间如进行血液输注，血型的鉴定尤为重要。研究结果显示，在随访观察 3 a 后，移植患者的血型发生了改变，但血

(下转第 82 页)