

血小板配型及相容性输注的专家共识

中国输血协会人类组织抗原专业委员会 浙江省血液中心

【摘要】 血小板减少或功能异常的患者常需要输注血小板,部分患者多次输注后可发生血小板输注无效,表现为输注足够剂量血小板后临床症状未明显改善、血小板计数未明显升高等,造成临床治疗的困难。输注经配型的相容性血小板是解决免疫性因素所致血小板输注无效的有效方法,其配型流程和相容性血小板的选择仍需要完善。中国输血协会人类组织抗原专业委员会与浙江省血液中心组织国内专家,共同编写了《血小板配型及相容性输注的专家共识》,包括血小板配型方法、血小板配型流程、相容性血小板输注,以期提升血小板输注效果和节约血液资源,保障临床输血安全。

【关键词】 血小板输注无效 血小板配型 相容性输血 专家共识

血小板输注是预防和治疗因各种原因所导致血小板减少或功能异常而引发出血性疾病的重要手段之一。但部分血小板数量减少患者在连续 2 次及以上接受足够剂量血小板输注后,出现临床出血症状未见改善、血小板计数未见明显增高等血小板输注无效(platelet transfusion refractoriness, PTR)情况^[1]。

导致 PTR 的原因通常有非免疫性因素和免疫性因素,可以单独为某一因素或者两种因素混合而引起。非免疫性因素包括感染、发热、脾肿大或脾功能亢进、持续出血、弥散性血管内凝血、使用药物(肝素、抗生素等)、移植物抗宿主病、微血栓发生、血小板质量问题等^[2],80%~90%的 PTR 存在非免疫性因素(仅有非免疫性因素或者非免疫性和免疫性因素混合)^[3-6];免疫性因素包括存在人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的抗体、血小板同种抗原(human platelet antigen, HPA)的抗体、CD36 抗体、ABO 抗体、自身抗体、药物抗体、免疫复合物等,20%~30%的 PTR 存在免疫性因素(仅有免疫性因素或者免疫性和非免疫性因素混合)^[2-5]。研究显示免疫性 PTR 中约 70%~85%由 HLA-I 类抗体引起,而由 HPA 抗体或 CD36 抗体引起的 PTR 约为 15%~30%^[5,7],部分是 HLA-I 类抗体、HPA 抗体或 CD36 抗体联合引起。但是不同人群和地区免疫性 PTR 患者中 HLA-I 类、HPA 和 CD36 抗体的比例存在差异,Wang 等^[8]报道广州市免疫性 PTR 患

者 HLA-I 类抗体比例为 96.5%。输注经配型选择的相容性血小板是解决免疫性因素所致 PTR 的有效方法,大多数免疫性 PTR 可以通过血小板配型选择相容性血小板,减少抗原的免疫刺激以及规避患者体内存在的 HLA、HPA、CD36 等抗体的方法,实现安全有效输注。

1 血小板配型方法

1.1 血小板配型方法的分类 血小板配型是指通过血清学实验和/或基因分型以及有关技术策略为患者选择相容性血小板的方法,可分为血清学交叉配型、基因型配型、规避抗体对应抗原配型及联合模式配型等^[9-11]。其中针对 HLA 位点的基因型配型可进一步分为 HLA 抗原交叉反应组配型和 HLA 抗原表位配型,在实际工作中血小板血清学交叉配型、规避抗体对应抗原配型可与基因型配型联合使用。

1.1.1 血清学交叉配型 采用血清学方法对供者血小板、患者血清进行交叉反应,评估患者血清与供者血小板是否存在抗原抗体反应。当检测结果为阴性,可判定为相容性血小板。

1.1.2 基因型配型 通过检测供患者双方的 HLA 或者 HPA 基因型,并根据双方基因型进行匹配选择的方法。针对 HLA 基因位点,可根据 HLA 高分辨基因分型结果直接进行等位基因的配合,也可转化为抗原或者表位进行配合筛选。

1.1.2.1 HLA 抗原交叉反应组配型 根据供患者双方 HLA 基因型结果,预测 HLA 抗原特异性。依据供患者双方抗原特异性、抗原交叉反应组原则,选择相容性血小板。

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.13.2021-1529

通信作者:朱发明, E-mail: zfm00@hotmail.com

1.1.2.2 HLA 抗原表位配型 根据供患者双方 HLA 基因分型结果,预测 HLA 抗原表位。依据供患者双方的抗原表位特性、供者相对于患者表位错配较少原则,选择相容性血小板。

1.1.3 规避抗体对应抗原配型 根据患者体内的特异性抗体鉴定结果,选择抗体对应抗原阴性的供者血小板的方法。

1.1.4 联合模式配型 联合使用血小板血清学交叉配型、基因型配型和规避抗体对应抗原配型方法选择相容性血小板。

1.2 血小板配型方法的特点 见表 1。

1.3 血小板配型方法的选择

1.3.1 选择血小板血清学交叉配型 患者需要长期依赖血小板输注、潜在血小板输注无效或者临床紧急输注等情形。

1.3.2 选择基因型配型 患者存在多次输注或者血小板免疫性输注无效、同种免疫性血小板减少性紫癜的治疗、抗体特性不明、血小板血清学交叉配型难以找到合适供者等情形。

1.3.3 选择规避抗体对应抗原配型 已明确鉴定出引起血小板输注无效或者同种免疫性血小板减少性紫癜疾病的抗体的特性等情形。

1.3.4 选择基因型配型和规避抗体对应抗原配型的联合模式 患者存在多种 HLA 抗体等情形。

2 血小板配型流程

血小板配型流程见图 1,涉及到临床申请、配型方式的选择确认、配型选择相容性血小板、相容性血小板采集、配型报告和相容性血小板的发放等。

2.1 临床申请 (1)临床首先应对患者情况进行分析,

决定是否申请血小板配型。当存在血小板输注无效时(血小板输注无效判定原则参见 3.2),应分析影响患者血小板输注效果的因素,存在非免疫性因素时则应进行对症治疗或者排除。对明确或者怀疑免疫性血小板输注无效或者需要预防免疫刺激时,可申请血小板配型。(2)申请单内容应至少包括但不限于患者唯一性标识、临床诊断、输血史、妊娠史、近期用药史、既往移植治疗史等基本临床情况。应明确血小板配型的目的:治疗血小板输注无效或者免疫性血小板减少相关疾病、预防血小板抗原免疫刺激等。

2.2 配型方法的选择确认 血小板配型方法的选择视患者具体情况而定。根据临床提出的申请和患者已有的相关检测结果,临床与实验室双方应及时沟通选择合适的配型方法。(1)基因型配型应提供 HLA-A、B 位点基因型报告或者有临床的检测申请,必要时提供 HPA 基因型报告或者有临床的检测申请。(2)规避抗体对应抗原配型应提供特异性抗体报告或者有临床的检测申请。

2.3 血小板配型中 ABO 血型的选择 血小板配型宜选择 ABO 血型相同,48 h 内的单采血小板。ABO 同型献血者缺乏时,综合考虑患者年龄、血容量和免疫状态、献血者血型抗体效价等因素,可选择 ABO 血型次侧或主侧相容的单采血小板^[14-15]。造血干细胞移植或某些特定类型(嵌合、ABO 亚型等)的患者应遵循其输注原则进行相应的选择^[15-16]。

2.4 配型选择相容性血小板

2.4.1 血清学交叉配型过程 可采用固相红细胞黏附实验。首先选择一定数量的供者血小板(依据获取供者情况确认数量,推荐数量为 6~16 个)开展实验,依据实验结果优先选择阴性反应的供者血小板。如缺乏阴性

表 1 血小板配型方法的特点

血小板配型方法	优点	缺点
血清学交叉配型	简便快速,可为区分免疫性或非免疫性因素导致的 PTR 提供快速筛查依据	需要一定数量的供者血小板;每次应采集供患者样本,不能预防产生新的血小板抗体;患者存在多种血小板抗体或针对高频抗原的抗体时难以找到相容性血小板供者
基因型配型	可实现等位基因水平、抗原或表位水平的精准匹配,通过抗原交叉反应组或者表位可在一定程度上允许错配;在一定规模的供者库可找到高频抗原阴性或多个抗原同时阴性的供者,不需要每次采集供患者样本	配型时间相对较长,需要建立一定规模的供者库 ^[12-13]
规避抗体对应抗原配型	可实现单次输注的完全配合,在规避患者抗体的同时实现供患者抗原间的相容	需要先对患者进行同种免疫抗体鉴定,并需要有一定规模的供者库,不能预防产生新的免疫刺激
联合模式配型	可实现抗原配合并规避已预存的抗体,最大限度减少对患者新的免疫刺激	配型时间相对较长,需要检测抗体,需要建立一定规模的供者库

注:PTR 为血小板输注无效

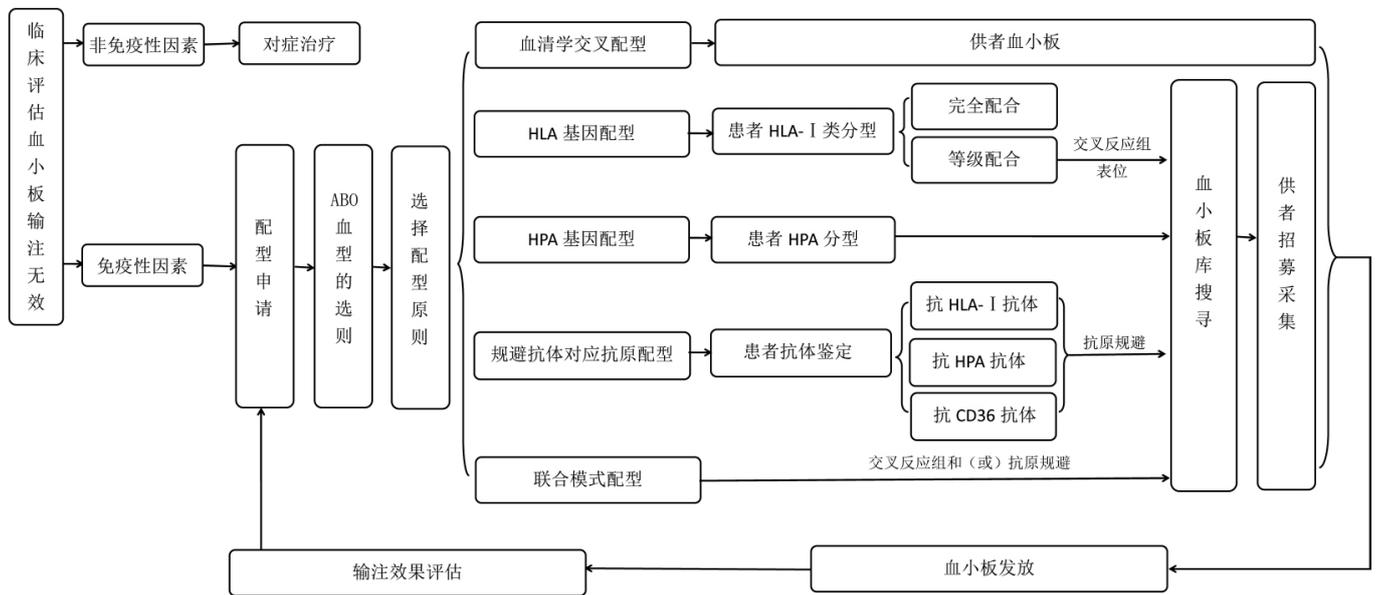


图 1 血小板配型流程图(HLA 为人类白细胞抗原;HPA 为血小板同种抗原)

反应的供者血小板,而患者亟需血小板输注时,可适当选择弱阳性反应的供者。实验室也可根据情况选择其他认可的方法进行血清学交叉配型。

2.4.2 基因型配型过程 出现以下情形时,宜采用基因型配型、规避抗体对应抗原配型、表位配合等方式。(1)采用血小板血清学交叉配型且排除非免疫性因素影响但相容性血小板输注效果依然不佳的患者;(2)随机 6 个以上供者血小板血清学交叉配型均强阳性反应的患者;(3)某些疑难或者特殊情形的患者。应提前建立血小板供者基因型数据库,有关要求可参考中国输血协会团体标准《血小板配合性输注的献血者资料库建设规范》。

2.4.2.1 HLA 基因型配型过程 (1)患者 HLA 分型为高分辨分型结果时,可直接在血小板供者基因型数据库进行等位基因水平配合的搜寻。(2)当无合适的高分辨率水平配合供者,可按照 HLA-I 类抗原交叉反应组原则或者表位配合原则,在血小板供者基因型数据库中搜寻合适的供者,可选用信息系统进行自动搜寻匹配。(3)交叉反应组原则是按照配合等级(见表 2)^[17],优先选择高等级配合供者。(4)表位配合原则是按照错配表位的数量,优先选择错配数量低的供者。

2.4.2.2 HPA 基因型配型过程 根据患者 HPA 基因型结果,在血小板供者基因型数据库中搜寻合适的供者。可为供患者间单一或者多个 HPA 系统基因型相同或相容。例如患者为 HPA-3aa,则选择的供者为 HPA-

表 2 HLA-A、-B 配合等级

配合等级	描述	患者 A2,30;B27,46 供者表型示例
A	4 个抗原匹配	A2,30;B27,46
B1U	1 个位点纯合子	A2,-;B27,46
B1X	1 个抗原为交叉反应组	A2,30;B7*,46
B2UX	1 个位点纯合子和 1 个抗原为交叉反应组	A2,-;B7,46
C	1 个抗原错配	A2,30;B8,46
D	2 个及以上抗原错配	A2,11;B8,46

注:HLA 为人类白细胞抗原;*B7 和 B27 为交叉反应组

3aa;患者为 HPA-3bb 基因型,选择的供者为 HPA-3bb。当患者为 HPA-3ab 基因型时,则供者可为 HPA-3aa、-3ab、-3bb。

2.4.3 规避抗体对应抗原配型过程 (1)血小板输注无效患者一般先分析 HLA-I 类抗体,在输注 HLA 抗原相容性血小板后仍未取得满意效果,再进一步分析 HPA 抗体、CD36 抗体或者其他抗体。(2)HLA 或者 HPA 抗体应明确是针对单一抗原还是多种抗原。(3)在规避抗体对应抗原配型中,应根据检测结果分析抗体特异性是单独的 HLA、HPA、CD36 抗体,或者是多种抗体同时存在。多种抗体同时存在需要综合考虑规避所有抗体。(4)存在 HLA 抗体,则选择无该抗体对应抗原且排除抗原交叉反应组的供者。(5)存在 HPA 抗体,则选择抗体对应抗原阴性的供者。例如患者为抗

HPA-3a, 则选择供者基因型应为 HPA-3bb。(6) 存在 CD36 抗体则优先选择 CD36 抗原 I 型缺失的供者, 次选 CD36 抗原 II 型缺失的供者。

2.4.4 联合模式配型过程 应同时遵循 2.4.2 和 2.4.3 的要求。在配型选择时, 规避 HLA 抗体对应抗原配型原则, 一般宜优先于 HLA 交叉反应组等级或抗原表位匹配性原则。

2.4.5 特殊情况配型过程 针对 CD36 抗原阴性患者, 需要预防免疫刺激时, 可在血小板供者数据库中选择 CD36 抗原阴性供者, 选择次序同 2.4.3 的(6)。

2.5 配型后相容性血小板采集 (1) 基因型配型、规避抗体对应抗原配型、联合模式配型是在血小板供者基因型数据库进行相应的检索, 应根据检索报告招募配合的血小板献血者或者标记配合的库存相容性血小板。(2) 多数情况下, 因无相应的血小板实物, 需要在确定供者后招募动员进行血小板单采。(3) 相容性血小板献血者招募、健康检查、血小板采集、血液检测等流程按照《血站技术操作规程》, 血小板质量应符合 GB18469《全血及成分血质量要求》的规定。

2.6 配型报告和相容性血小板的发放 血小板配型报告内容包括但不限于以下所列项: 患者唯一性标识号、申请医疗机构名称、相容性血小板唯一性标识、所用血小板配型方法、供受者配合情况。应对相容性血小板进行标识, 相容性血小板和配型报告应同步发往医疗机构。

3 相容性血小板输注

3.1 相容性血小板适应证与慎用证

3.1.1 适应证 存在多次输注血小板需求、免疫性因素导致血小板输注无效、造血干细胞移植、同种免疫性血小板减少性紫癜等。相容性血小板用于预防或治疗这些患者因血小板数量减少或功能异常而引起的出血或出血倾向。

3.1.2 慎用证 对于自身免疫性血小板减少症、血栓性血小板减少性紫癜和肝素诱导的血小板减少症等, 应根据临床情况由医疗机构慎重综合判定。

3.2 相容性血小板输注效果评估 相容性血小板输注后应进行效果评估, 输注疗效评价一般根据临床表现和实验室指标进行综合分析。临床表现指标主要为患者出血症状的好转。实验室检测指标主要为血小板计数纠正增加指数(corrected count increment, CCI)和血小板恢复百分率(percent platelet recovery, PPR)^[15]。

CCI=输注后 PLT 增加数($\times 10^9$) \times 体表面积(m^2)/输

注 PLT 数($\times 10^{11}$), 体表面积= $0.0061 \times$ 身高(cm) $+ 0.0128 \times$ 体重(kg) $- 0.01529$ 。

PPR= PLT 增加数($\times 10^9$) \times 全血容量(L) $\times 100\%$ /[输注 PLT 数($\times 10^{11}$) $\times P$], 全血容量=体表面积 $\times 2.5$, $P=2/3$ (输入的血小板约 1/3 进入脾池, 2/3 在血循环)。

输注相容性血小板 1 h 内的 CCI >7.5 或输注 20~24 h 的 CCI >4.5 ; 输注 1 h 内的 PPR $\geq 30\%$ 或 20~24 h 的 PPR $\geq 20\%$, 则可判定相容性血小板输注有效。CCI 值或者 PPR 值低于前述数值, 可判定相容性血小板输注无效。经过配型后的相容性血小板输注仍无效时, 应当查找原因, 包括非免疫性因素、血小板剂量、配型判定结果、未检出的抗体等。

3.3 相容性血小板应用注意事项 配型后的相容性血小板不能避免如发热、过敏、循环超负荷、输血相关性肺损伤等输血反应^[2], 在输血过程中仍需要严密监护。血小板配型不同于日常的 ABO 同型或相容输注, 配型选择相容性血小板需要一定的时间, 可能引起患者输注时效的延迟。此外配型的相容性血小板的输注效果受到多种因素的影响, 输注后应及时评估疗效; 如仍然出现 PTR, 需要进一步排查原因, 根据具体问题制定个体化解决方案。

共识顾问: 张志欣(北京市红十字血液中心)

共识执笔人: 何吉(浙江省血液中心)

共识制定专家委员会成员(按姓氏笔画数排序): 马现君(山东大学齐鲁医院)、王秋实(中国医科大学附属盛京医院)、王勇军(中南大学湘雅二医院)、毛伟(重庆市血液中心)、邓丹菲(中国科学院大学宁波华美医院)、邓姝(浙江省中医院)、叶欣(广州血液中心)、冯莹(广州医科大学附属第二医院)、吕蓉(安徽省血液中心)、朱发明(浙江省血液中心)、朱传福(山东省血液中心)、朱自严(上海市血液中心)、刘志伟(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、刘璞(浙江省血液中心)、许先国(浙江省血液中心)、李志强(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、李剑平(辽宁省血液中心)、何吉(浙江省血液中心)、汪德清(中国人民解放军总医院)、沈建平(浙江省中医院)、张志欣(北京市红十字血液中心)、张伯伟(河南省血液中心)、张德梅(山西省血液中心)、陆华(重庆医科大学附属第二医院)、陈秉宇(浙江省人民医院)、陈舒(浙江省血液中心)、胡伟(浙江省血液中心)、俞颖(浙江省中医院)、宫济武(北京医院)、贺雪花(山西白求恩医院)、秦莉(四川大学华西医院)、夏荣(复旦大学附属华山

医院)、徐华(陕西省血液中心)、高加良(成都市血液中心)、陶志华(浙江大学医学院附属第二医院)、谢珏(浙江大学医学院附属第一医院)、穆士杰(空军军医大学西京医院)、魏亚明(广州市第一人民医院)

4 参考文献

[1] Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, et al. Platelet refractoriness—practical approaches and ongoing dilemmas in patient management[J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(3):297–305. DOI:10.1111/bjh.13597.

[2] Belizaire R, Makar RS. Non-alloimmune mechanisms of thrombocytopenia and refractoriness to platelet transfusion[J]. *Transfus Med Rev*, 2020, 34(4):242–249. DOI: 10.1016/j.tmr.2020.09.002.

[3] Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, et al. Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness[J]. *Vox Sang*, 1994, 66(3):200–205. DOI:10.1111/j.1423–0410.1994.tb00310.x.

[4] Chockalingam P, Sacher RA. Management of patients refractory to platelet transfusion[J]. *J Infus Nurs*, 2007, 30(4):220–225. DOI: 10.1097/01.NAN.0000281531.97183.c0.

[5] Juskewitch JE, Norgan AP, De Goey SR, et al. How do I manage the platelet transfusion—refractory patient?[J] *Transfusion*, 2017, 57(12):2828–2835. DOI:10.1111/trf.14316.

[6] Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management[J]. *Tissue Antigens*, 2012, 79:237–245. DOI: 10.1111/j.1399–0039.2012.01852.x.

[7] Vassallo RR. Recognition and management of antibodies to human platelet antigens in platelet transfusion—refractory patients [J]. *Immunohematology*, 2009, 25(3):119–124.

[8] Wang J, Xia W, Deng J, et al. Analysis of platelet-reactive

alloantibodies and evaluation of cross-match-compatible platelets for the management of patients with transfusion refractoriness [J]. *Transfus Med*, 2018, 28(1): 40–46. DOI:10.1111/tme.12423.

[9] Curtis BR, McFarland JG. Detection and identification of platelet antibodies and antigens in the clinical laboratory[J]. *Immunohematology*, 2009, 25(3):125–135.

[10] Bub CB, Gonçalez AC, Barjas-Castro ML, et al. The use of a potential novel tool in virtual crossmatching for platelet transfusion in platelet refractoriness[J]. *Vox Sang*, 2016, 110:70–78. DOI:10.1111/vox.12315.

[11] Marsh JC, Stanworth SJ, Pankhurst LA, et al. An epitope-based approach of HLA-matched platelets for transfusion: a noninferiority crossover randomized trial[J]. *Blood*, 2021, 137(3):310–322. DOI:10.1182/blood.2020007199.

[12] 马开荣, 洪小珍, 陈舒, 等. 血站单采血小板献血者 HLA 和 HPA 基因型数据库的调查和分析[J]. *中国输血杂志* 2019, 32(5):420–422. DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004–549x.2019.05.003.

[13] 朱发明, 毛伟, 张志欣. 血小板捐献者血型资料数据库的建设与应用展望[J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(5):413–416. DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004–549x.2019.05.001.

[14] Dunbar NM, Ornstein DL, Dumont LJ. ABO incompatible platelets: risks versus benefit[J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19(6): 475–479. DOI:10.1097/MOH.0b013e328358b135.

[15] Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(3): 365–394. DOI:10.1111/bjh.14423.

[16] Xu X, Xu F, Ying Y, et al. ABO antigen levels on platelets of normal and variant ABO blood group individuals[J]. *Platelets*, 2019, 30(7):854–860. DOI:10.1080/09537104.2018.1543863.

[17] Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, et al. *Technical Manual*[M]. 18th ed. Bethesda:AABB, 2014:460.

(收稿日期:2021-05-17)

(本文编辑:李媚)

欢迎投稿 欢迎订阅