

· 综述 ·

围术期血小板输注的研究进展

黄泉 罗婷 吴安石

患者围术期出血情况与预后密切相关,血小板作为凝血系统的关键成分,其数量及功能异常对出血有显著影响^[1-2]。以往对于血小板异常的患者预防性或者治疗性输注血小板是防止围术期出血的常用方法^[3-4],但越来越多的研究证实,预防性血小板输注并未有效减少围术期出血,还延长手术时间和住院时间,以及产生输注后溶血、感染、过敏等输血反应^[5-9]。理想的血小板输注方法是使用适量的血小板以优化患者的预后,同时避免不必要的输血及其伴随的风险,但至今尚无相关指南。本文就近几年有关血小板相关实验室检查、围术期血小板输注背景和效果评价、风险、输注的指征及对预后的影响、展望等作一综述,以期临床输血指南的建立提供参考。

围术期血小板输注背景

一般认为血小板数量异常及功能障碍是影响出血最重要的原因,血小板减少是围术期患者死亡率的独立预测因子^[10],因此在临床上常用血小板输注干预患者围术期出血。尽管如此,血小板减少症对临床重大自发性出血患者的影响尚不清楚,因为血小板减少与不良临床结局之间没有直接的因果关系。此外,血小板输注并非没有不良反应。作为一种昂贵的资源,血小板在储存、免疫相容性和输血的不良反应(包括急性炎症反应、感染并发症、肝、肺和肾损伤)方面存在局限性。围术期血小板输注一般适用于防治血小板减少或血小板功能失调而引起的出血或出血倾向,但不是任何原因引起的血小板减少症都适用,决定是否输注血小板前应查明血小板减少的原因。

围术期血小板输注指征

虽然目前还没有大量随机对照试验来评估血小板输注在围术期应用的适应证,但有几个组织已经发表了针对围术期出血风险患者血小板输注的建议。美国血库联合会(AABB)对1900—2014年临床随机对照试验和观察性研究进行了系统性回顾^[11];建议对有选择性放置中心静脉导管且 $Plt < 20 \times 10^9/L$ 的患者可进行预防性血小板输注,而对于心脏手术合并心肺转流的患者,不必进行常规预防性血小板输注;对于围术期出现血小板减少或血小板功能异常出血的

搭桥患者可进行血小板输注,而对于接受抗血小板治疗的颅内出血患者,不建议血小板输注治疗^[12]。成人患者预防性或治疗性血小板输注大多是在心脏手术,但只有约一半的研究指定了血小板输注的触发因素,对于使用 Plt 值作为触发因素没有达成共识,每次输血量也从1~12个单位不等^[13]。在国际心脏外科手术中,尽管有现行的指导原则,血小板输注率以及输注的血小板种类差别仍很大^[14]。对于肝硬化患者,由于输血带来的门静脉压力增加、输血相关循环超负荷、感染等风险,应谨慎使用血液制品。Napolitano等^[15]研究表明,术前血小板减少和/或异常 INR 值的肝硬化患者术后出血并不常见,对于 $Plt < 50 \times 10^3/L$ 的患者并不推荐预防性输注。对于肝移植患者,术中血小板输注可作为替代治疗的一个组成部分,但推荐以常规凝血试验或粘弹性测量为指导。血小板和纤维蛋白原降低常与出血倾向密切相关,一线应用凝血因子浓缩物联合凝血功能测试可降低输血和血栓、栓塞事件的发生率^[16]。输血时机也很重要,因为在肝移植的无肝期输血小板可能导致血栓栓塞并发症,因此输血应该保留到新肝期,特别是在功能不良的移植肝患者或对特定的I类人淋巴细胞抗原免疫的患者。目前的研究发现血小板及其释放的微泡具有支持肿瘤生长、保护肿瘤细胞和促进肿瘤细胞转移性和侵袭力的生物成分^[17]。在更多的随机对照试验研究血小板对肿瘤患者生存率或癌症复发率的影响之前,尽量减少肿瘤患者使用血小板输注似乎是一种合理的预防措施。

围术期血小板输注效果

对于血小板输注的患者,有多种方法可以评估输血的有效性。最常见的公式包括输血后血小板增量、血小板回收率百分比和校正计数增量(corrected count increment, CCI)^[18]。一般认为输血后1 h或24 h内增加 $10 \times 10^9/L$ 是成功的输血;在1 h时 $CCI > 7.5 \times 10^9/L$ 或在20~24 h时 $CCI > 4.5 \times 10^9/L$ 是一次成功的输血;在稳定的患者中,血小板回收率约为67%,表明输血成功。血小板输注无效(platelet transfusion refractoriness, PTR)是指多次输注血小板后都未能获得满意的反应。它与许多不良后果有关,包括住院时间延长、出血风险增加和生存率下降等。影响血小板输注效果的因素包括感染、发热、脾功能亢进等非免疫因素,以及人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)、人血小板抗原(human platelet antigen, HPA)抗体等免疫因素。除此以外,还包括患者年龄、输注次数和疾病因素等。

DOI: 10.12089/jca.2020.04.021

作者单位:100020 北京市,首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科

通信作者:吴安石, Email: wuanshi8@sina.com

围术期血小板输注风险

输血常规不良反应 血小板输注常与各种输血相关反应有关,包括发热、溶血、过敏等^[5-6],尽管严重的输血反应并不常见,但预防这些反应的干预措施对患者的安全非常重要。与其他血液成分不同,血小板必须存储在室温下,且保质期限在 5 d 以内,因此储存期间常有细菌生长的危险。细菌污染的血小板引起的败血症是当今输血制品中最常见的感染,也是输血最常见的并发症^[19]。

炎症反应 血小板除了止血作用外,还具有免疫和炎症作用。输注血小板后可引起输血相关急性肺损伤(transfusion related acute lung injury, TRALI),血小板由于其分泌潜能和与其他免疫细胞相互作用的能力,可能参与 TRALI 的发病机制^[20]。血小板输注后可能会导致器官的炎症反应和脑血流的紊乱,从而增加出血的风险。血小板来源的活性氧可加重支气管肺炎,并促进生成发育不良的异常血管生成因子^[21]。

排斥反应 抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)会影响血液制品输注效果,血小板可表达 HLA,通过诱导或增加机体对 HLA 的敏感性而增加 AMR 的风险^[22],其中长期输血制品的患者发生 AMR 的风险高于输血量少或未输血患者。

血小板输注对预后的影响

目前大量回顾性研究和随机临床试验都表明,围术期输注血小板并没有达到预期的效果,且与众多并发症相关,如与输血相关肺损伤、心脏超负荷、免疫调制紊乱和传染性疾病等,同时,血小板输注与血栓形成之间也存在关联^[23]。Estcourt 等^[24]的一篇荟萃分析表明,目前没有足够的证据推荐术前预防性血小板输注,也没有证据表明血小板输注可降低术后出血或全因死亡率。有研究表明,严重血小板减少的早产儿预防性输血小板时,与限制阈值($<25 \times 10^9/L$)相比,自由阈值($<50 \times 10^9/L$)可导致更高的死亡率或大出血^[7]。Schmidt 等^[25]研究表明,术前血小板输注增加了术后血栓形成和 30 天死亡率。Warner 等^[8]的回顾性研究表明,术前输注血小板对血小板减少症患者的红细胞需求量无明显影响。有研究评估早期血小板输注对心脏手术患者出血和不良结局的影响,显示心脏手术患者在手术室接受血小板输注后出血量减少,但术后血管活性药物的使用增加,并且还延长机械通气时间和重症监护室停留时间^[9],且早期血小板输注与血栓栓塞并发症、感染、器官衰竭或死亡率无关。在已发表关于血小板输注的研究中观察到高度的异质性。如颅内减压手术患者术前输注血小板浓缩物,其发生心脑血管血栓并发症的风险较低,然而,再出血的风险仍然很高,特别是对于慢性颅内出血患者和使用氯吡格雷的患者^[26]。而在另外一项研究中,血小板输注能降低高血压脑出血术后出血的风险,改善了患者的预后^[27]。Luo 等^[28]研究表明,血小板在保护血脑屏障完整性方面的重要性,提示血小板输注可能有助于

提高缺血性脑卒中患者 tPA 溶栓的安全性。以上研究都表明,围术期输注血小板有时并不能有效减轻出血相关风险,在应用血小板输注疗法时,应该考虑风险收益比。对于血小板减少的患者,保守支持治疗和有针对性地使用血小板输注也许更为值得推广。

血小板输注展望

由于血小板是一种宝贵的资源,并与输血时潜在的感染和免疫风险相关,因此新的血库技术和即将出现的血小板替代品是一个重要的考虑因素。血小板添加剂(platelet additive solutions platelets, PAS-P)去除血小板单位中三分之二的血浆成分,已被证明可以降低血小板输注的伴随风险。特别是与标准血小板相比,使用 PAS-P 可降低过敏性输血反应和发热性非溶血性输血反应,并且大大增加了储存时间^[29-30]。因此,尽管还需要进一步的试验来研究 PAS-P 体内存活、恢复和止血效果,但它似乎是一种更安全有效的止血产品。血小板的半合成和合成模拟物能够模拟、利用和放大天然血小板的止血机制,同时避免上述问题。

血小板纳米医学(platelet-inspired nanomedicine, PLN),即开发表面附着微粒系统,模拟血小板结合黏附能力,由此研发类似血小板的纳米颗粒。PLN 作为医学领域的一种新型载体系统,可广泛应用于止血、药物传递、基因传递、诊断成像等领域,其中抗肿瘤给药是最常用的给药方式^[31]。因血小板在生理及病理情况下的巨大作用而启发了 PLN 的研究,但如何有效地运用纳米微粒到疾病治疗中去,以及如何有效清除是未来有待解决的问题。这些研究可能克服与血小板输注相关的一些关键限制,同时扩大了在危重护理环境中血小板减少和血小板功能障碍的复苏机会。

小 结

围术期血小板数量减少以及功能恶化较为常见,以往更多是采用预防性或治疗性血小板输注以减少出血风险。然而随着外科和麻醉技术的不断提高,以及更多的临床试验发现过多输注血小板可能导致更多不利于患者的后果,血小板预防性输注可降低但不能消除围术期血小板减少症患者的出血风险。目前关于血小板输注在各个地方差异也较大,且在已发表的研究中缺乏共识,因此很难就血小板输注的阈值时间等得出确切结论,并强调有必要进一步研究评估适合围术期患者使用的剂量和触发因素。并且,考虑到血小板输注在患者中存在的潜在风险,研究未来的替代方案是至关重要的。血小板输注疗法应针对患者和临床情况进行个体化应用,未来还需要更多的循证医学证据推进相关指南的发展。

参 考 文 献

- [1] Hansson EC, Jeppsson A. Platelet inhibition and bleeding complications in cardiac surgery: a review. Scand Cardiovasc J, 2016, 50(5-6): 349-354.
- [2] Weil IA, Kumar P, Seicean S, et al. Platelet count abnormalities

- and peri-operative outcomes in adults undergoing elective, non-cardiac surgery. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212191.
- [3] Shams Hakimi C, Singh S, Hesse C, et al. Effects of fibrinogen and platelet transfusion on coagulation and platelet function in bleeding cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(4): 475-482.
 - [4] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int*, 2013, 33(3): 362-367.
 - [5] Harvey AR, Basavaraju SV, Chung KW, et al. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion*, 2015, 55(4): 709-718.
 - [6] Saadah NH, van der Bom JG, Wiersum-Osselton JC, et al. Comparing transfusion reaction risks for various plasma products-an analysis of 7 years of ISTARE haemovigilance data. *Br J Haematol*, 2018, 180(5): 727-734.
 - [7] Razak A, Rahman I. Prophylactic platelet transfusion at higher thresholds was associated with increased risk of death or major bleeding in neonates. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2020, 105(2): 127-128.
 - [8] Warner MA, Jia Q, Clifford L, et al. Preoperative platelet transfusions and perioperative red blood cell requirements in patients with thrombocytopenia undergoing noncardiac surgery. *Transfusion*, 2016, 56(3): 682-690.
 - [9] van Hout FM, Hogervorst EK, Rosseel PM, et al. Does a platelet transfusion independently affect bleeding and adverse outcomes in cardiac surgery? *Anesthesiology*, 2017, 126(3): 441-449.
 - [10] Vlot EA, Willemsen LM, Van Dongen EPA, et al. Perioperative point of care platelet function testing and postoperative blood loss in high-risk cardiac surgery patients. *Platelets*, 2019, 30(8): 982-988.
 - [11] Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*, 2010, 362(7): 600-613.
 - [12] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*, 2015, 162(3): 205-213.
 - [13] Levy JH, Rossaint R, Zacharowski K, et al. What is the evidence for platelet transfusion in perioperative settings? *Vox Sang*, 2017, 112(8): 704-712.
 - [14] Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion*, 2015, 55(5): 1116-1127.
 - [15] Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med*, 2017, 38: 79-82.
 - [16] Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology*, 2011, 115(6): 1179-1191.
 - [17] Burnouf T, Elemery M, Radošević J, et al. Platelet transfusion in thrombocytopenic cancer patients: sometimes justified but likely insidious. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(3): 305-309.
 - [18] Wang Q, Yang J, Stevens L, et al. Research progress of platelet transfusion in China. *Transfus Med Rev*, 2017, 31(2): 113-117.
 - [19] Schmidt AE, Henrichs KF, Kirkley SA, et al. Prophylactic preprocedure platelet transfusion is associated with increased risk of thrombosis and mortality. *Am J Clin Pathol*, 2017, 149(1): 87-94.
 - [20] Tariket S, Sut C, Hamzeh-Cognasse H, et al. Transfusion-related acute lung injury: transfusion, platelets and biological response modifiers. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(5): 497-508.
 - [21] Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, et al. Association, among very-low-birth weight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion*, 2014, 54(1): 104-108.
 - [22] Bynum JP, Zachary A, Ness PM, et al. Transfusion of leukoreduced blood products and risk of antibody-mediated rejection of renal allografts. *Transfusion*, 2018, 58(8): 1951-1957.
 - [23] Schmidt AE, Refaai MA, Blumberg N. Platelet transfusion and thrombosis: more questions than answers. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(2): 118-124.
 - [24] Estcourt LJ, Malouf R, Doree C, et al. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 9: CD012779.
 - [25] Schmidt AE, Henrichs KF, Kirkley SA, et al. Prophylactic preprocedure platelet transfusion is associated with increased risk of thrombosis and mortality. *Am J Clin Pathol*, 2017, 149(1): 87-94.
 - [26] Baschin M, Selleng S, Zeden JP, et al. Platelet transfusion to reverse antiplatelet therapy before decompressive surgery in patients with intracranial haemorrhage. *Vox Sang*, 2017, 112(6): 535-541.
 - [27] Chen T, Xu G, Tan D, et al. Effects of platelet infusion, anticoagulant and other risk factors on the rehaemorrhagia after surgery of hypertensive cerebral hemorrhage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(5): 795-799.
 - [28] Luo H, Wei L, Lu L, et al. Transfusion of resting platelets reduces brain hemorrhage after intracerebral hemorrhage and tPA-induced hemorrhage after cerebral ischemia. *Front Neurosci*, 2019, 13: 338.
 - [29] Bashir S, Kemsley K, Min K, et al. Platelet storage in more than 90% additive solution containing glucose and bicarbonate has the potential to increase shelf life. *Transfusion*, 2018, 58(12): 2959-2968.
 - [30] Slichter SJ, Corson J, Jones MK, et al. Exploratory studies of extended storage of apheresis platelets in a platelet additive solution (PAS). *Blood*, 2014, 123(2): 271-280.
 - [31] Wang S, Yuan J, Yang J, et al. Advancement of platelet-inspired nanomedicine. *Platelets*, 2018, 29(7): 690-694.

(收稿日期: 2019-03-24)