

多次输注血小板的血液病患者产生血小板抗体类型和频率的研究

王兆龙¹, 张养民², 刘 丹², 陈丽娜², 李梅兴², 马运峰^{1*}

¹西安交通大学医学部免疫与病原生物学系, 陕西 西安

²西安交通大学附属西安市中心医院输血科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年9月22日; 录用日期: 2025年10月29日; 发布日期: 2025年11月5日

摘 要

目的: 探讨多次接受血小板输注的血液病患者体内血小板抗体的产生类型、频率及其影响因素。方法: 选取2022年1月至2025年5月本院收治的423例需反复输注血小板的血液病患者, 采用固相凝集法(SPRCA)检测血清中抗人类白细胞抗原(HLA)抗体和抗人类血小板抗原(HPA)抗体。分析抗体阳性率与输注次数、性别等因素的关系。结果: 血小板抗体总阳性率为43.9% (186/423), 其中HLA-I类抗体阳性率为23.4% (99/423), HPA抗体阳性率为6.7% (28/423), 同时检测到HLA-I类抗体和HPA抗体13.9% (59/423)。阳性率随输注次数增加显著升高($P < 0.05$), HLA-I类抗体和HPA抗体的产率女性患者58.2% (109/187)明显大于男性患者33.1% (78/236)。结论: 反复血小板输注是导致患者产生血小板抗体的主要因素, 显著影响临床治疗效果。建议对长期多次输注血小板的患者开展血小板抗体筛查, 实施个体化配型输注策略。

关键词

血小板输注, 血小板抗体, HLA抗体, HPA抗体, 输血无效, 血液病

Study on the Types and Frequency of Platelet Antibodies in Hematologic Patients Receiving Multiple Platelet Transfusions

Zhaolong Wang¹, Yangmin Zhang², Dan Liu², Lina Chen², Meixing Li², Yunfeng Ma^{1*}

¹Department of Immunology and Pathogen Biology, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 王兆龙, 张养民, 刘丹, 陈丽娜, 李梅兴, 马运峰. 多次输注血小板的血液病患者产生血小板抗体类型和频率的研究[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2025, 13(4): 368-373. DOI: 10.12677/acrem.2025.134051

²Department of Blood Transfusion, Xi'an Central Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

Received: September 22, 2025; accepted: October 29, 2025; published: November 5, 2025

Abstract

Objective: To investigate the types, frequency, and influencing factors of platelet antibodies in hematologic patients receiving multiple platelet transfusions. **Methods:** A total of 423 hematologic patients requiring repeated platelet transfusions from January 2022 to May 2025 were enrolled. Solid-phase red cell adherence assay (SPRCA) was used to detect anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies and anti-human platelet antigen (HPA) antibodies in serum. The relationship between antibody positivity rates and factors such as transfusion frequency and gender was analyzed. **Results:** The overall platelet antibody positivity rate was 43.9% (186/423). Among these, the positivity rate for HLA class I antibodies was 23.4% (99/423), for HPA antibodies 6.7% (28/423), and for both HLA class I and HPA antibodies 13.9% (59/423). The positivity rate increased significantly with the number of transfusions ($P < 0.05$). The antibody production rate was significantly higher in female patients (58.2%, 109/187) than in male patients (33.1%, 78/236). **Conclusion:** Repeated platelet transfusions are a major factor leading to the production of platelet antibodies, significantly affecting clinical treatment efficacy. It is recommended that platelet antibody screening and individualized matching transfusion strategies be implemented for patients requiring long-term multiple platelet transfusions.

Keywords

Platelet Transfusion, Platelet Antibodies, HLA Antibodies, HPA Antibodies, Transfusion Refractoriness, Hematologic Diseases

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血液病通常由造血系统异常导致，常见类型有再生障碍性贫血、血小板减少及骨髓增生异常综合征等，可导致贫血、出血症状。血小板输注是治疗血液病伴出血患者的重要手段，但部分患者可能会出现血小板输注无效(platelet transfusion refractoriness, PTR)，PTR 是指连续两次输注足够剂量血小板后，仍处于无反应状态，即临床出血情况未见改善、血小板计数(PLT)未见升高甚至下降、输入的血小板在体内存活期较短、功能障碍、CCI 和 PPR 未能达标等情况，形成出凝血障碍等严重并发症的难治性临床问题，PTR 的病因尚不明确，有研究认为其可能与血小板抗体阳性、输血次数多有关[1]。减少 PTR 的产生，提高 PTR 的防治率已是临床关注的热点问题。基于此，本文探讨血小板抗体表达的类型和频率和输血次数对血液病患者血小板输注疗效的影响。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析 2022 年 1 月~2025 年 5 月因血液病入院且血小板计数减低、治疗方案需输注血小板且首

次血小板抗体检测阴性的患者, 423 例患者为研究对象, 其中男 236 例, 女 187 例, 年龄 10~81 岁, 平均年龄(45.0 ± 4.0)岁。

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准:

通过我院瑞美输血系统和 HIS 系统收集患者临床资料: 年龄、性别、多次妊娠, 疾病类型; 临床症状: 血液疾病临床症状、脾肿大、发热、ABO 血型、输注血小板次数、血小板计数、贫血、白细胞计数、不规则抗体筛选情况[2]。

- (1) 患者符合血液病诊断标准;
- (2) 外周血 $PLT < 20 \times 10^9/L$; 或 PLT 在 $(20.0 \sim 50.0) \times 10^9/L$, 且存在明显出血症状;
- (3) 符合血小板输注指征并签署知情同意书的患者且临床资料完整者;
- (4) 入院治疗前未有输血史、入院后首次输注血小板治疗前血小板抗体筛查为阴性、总输注血小板次数 ≥ 10 次;

排除标准:

- (1) 临床诊断不明或临床资料不完整者;
- (2) 未完善输血前后评价指标的患者;
- (3) 怀孕, 哺乳期妇女;
- (4) 住院时使用两性霉素 B、万古霉素和磺胺类等影响血小板的药物。

最终入组患者 423 名, 包括男 236 名, 女 187 名。所有患者输注前均完成 ABO 血型正反鉴定、Rh 血型及不规则抗体筛查试验。所有血小板均按 ABO 和 Rh (D) 血型系统进行相容性输注。

血小板来源: 所有单采血小板均来自陕西省血液中心(西安市中心血站), 1 个治疗量含血小板的量 $\geq 2.5 \times 10^{11}$ 个且血小板抗体检测(固相红细胞凝集法)为阴性。对所有血液病患者输注 ABO 血型同型血小板, 以患者可以耐受的最大速度进行输注。

血小板抗体检测: 采集患者 2~4 mL 空腹静脉血, EDTA- K_2 抗凝, 离心(转速 2500 r/min, 半径 15 cm) 10 min, 得到血浆后待检。采用固相红细胞凝集法检测血小板抗体水平, 试剂盒由天津德祥物技术有限公司(国械注准 20183400203)提供, 检测步骤严格按照说明书进行。

血小板抗体检测结果判定标准如下: 若指示红细胞平铺在反应孔底部表面, 且布满整个孔底为 4+; 没有布满但大于孔底直径 1/2 为 3+; 没有布满且小于孔底直径 1/2 为 2+; 只与部分孔底相结合为弱阳性 1+, 提示存在血小板抗体; 若指示红细胞聚集在孔底中央, 且边缘光滑, 表示血小板抗体为阴性。本试剂盒用于血小板抗体筛检, 包括 HLA 抗体和 HPA 抗体。通过检测患者的血浆与 6 组已包被正常血小板是否发生抗原抗体反应, 这些包被的血小板能够捕获患者血浆中的血小板抗体, 以此来判定患者血浆中是否含有血小板抗体。

阳性对照: 含血小板抗体和 0.1%叠氮化钠。阴性对照: 不含血小板抗体, 含 0.1%叠氮化钠。阴性对照检测结果为阴性, 阳性对照检测结果不低于 2+。检测孔阳性结果: 待测血浆中含有血小板抗体。检测孔阴性结果: 待测血浆中不含有血小板抗体。包被 HLA-A 抗原频率排布的前七个抗原(A2, A11, A24, A33, A30, A1, A203)和 HLA-B 抗原频率前九个抗原(B13, B46, B60, B62, BS8, B51, B75, B61, B35), 作为必含的 HLA 抗原; HPA 抗原选择在中国容易引起 HPA 不相合的高频抗原(1a, 2a, 2b, 3a, 3b, 5a, 5b, 15a, 15b)作为必须包被抗原。

观察指标: (1) 统计血液病患者血小板输注效果。于输注前、输注后使用全自动血细胞分析仪检测患者 PLT 计数, 并计算血小板增高指数(corrected count increment, CCI), 增高指数 $< 4.5 \times 10^9/L$ 为血小板

输注无效组；增高指数达到或超过 $\geq 4.5 \times 10^9/L$ 为小板输注有效组。血小板增高指数(CCI) = (输注后血小板计数 - 输注前血小板计数) ($10^9/L$) $\times$ 体表面积(m)/输注血小板总数($\times 10^{11}$) (公式中“输入量”以 2.5×10^{11} /治疗量计算)。

疗效标准：患者治疗后出血情况明显改善，无新的出血点或瘀斑形成，CCI > 4.5，且 PPR > 20%即为血小板输注有效，否则为无效，连续 2 次无效为 PTR。(2) 比较不同血小板抗体表达结果患者的 PTR 发生率。(3) 比较不同输血次数患者的 PTR 发生率及血小板抗体阳性率[3]。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据，计数资料以率(%)表示，采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，结果见表 1~3。

Table 1. PTR incidence and platelet antibody positivity rates among patients with different blood transfusion frequencies
表 1. 不同输血次数患者的 PTR 发生率及血小板抗体阳性率比较

累计输注血小板次数	血小板抗体阳性 PTR	血小板抗体阴性 PTR
2 次	3 (12) 25%	4 (411) 0.97%
4 次	8 (26) 30.8%	6 (397) 1.5%
6 次	29 (56) 51.8%	7 (367) 1.9%
8 次	59 (108) 54.6%	11 (315) 3.4%
10 次	76 (135) 56.3%	29 (288) 10.1%
≥ 12 次	116 (186) 62.4%	48 (237) 20.3%
χ^2 值	11.107	
P 值	0.049	

Table 2. Comparison of platelet-specific antibody and platelet-associated antibody [n (%)]
表 2. 血小板特异性抗体和血小板相关性抗体比较[n (%)]

血小板抗体种类	血小板抗体阳性例数	χ^2 值	P 值
单一抗 HLA 抗体	99 (53.2%)	47.89	<0.001
单一抗 HPA 抗体	28 (15.0%)		
抗 HLA 抗体+抗 HPA 抗体	59 (31.7%)		
总计	186		

Table 3. Comparison of gender and platelet antibody positive in patients
表 3. 患者性别与血小板抗体阳性的比较

性别	例数	血小板抗体阳性例数	χ^2 值	P 值
男	236 (423)	78 (33.1%)	25.843	<0.001
女	187 (423)	108 (57.8%)		
总计	423	186 (44.0%)		

3. 结果

(1) 输注血小板治疗的 423 例患者中，血小板抗体阳性患者 186 例，PTR 发生率 54.8% (102/186)；

血小板抗体阴性患者 237 例, PTR 发生率 20.2% (48/237); 血小板抗体阳性患者 PTR 发生率显著高于阴性患者, 差异有统计学意义($\chi^2 = 11.107$, $P = 0.049$) (表 1)。

(2) PTR 患者血小板抗体种类与血小板抗体阳性的分析, 不同血小板抗体种类 PTR 患者血小板抗体阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 47.89$, $P < 0.05$), 单一抗 HLA-I 类抗体的 PTR 发生率最高, 为 53.2% (表 2)。

(3) 不同性别 PTR 患者血小板抗体阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 25.843$, $P < 0.001$), 男性患者血小板抗体阳性率为 33.1%, 女性患者血小板抗体阳性率为 57.8% (表 3)。

4. 讨论

近年来随着现代输血不断发展, 成分输血被不断应用于各类临床输血中, 成分输血纯度高、疗效佳, 是现代医疗的重要治疗措施。血小板输注是成分输血的主要种类, 常用于血小板数量减少或血小板功能障碍患者[4]。但血小板资源难获取、保存条件高、保存期短、价格昂贵, 且血小板减少患者输血后可出现血小板输注无效, 从而影响血小板输注的临床疗效继而影响预后, 因此 PTR 是临床治疗面临的一大难题。免疫因素和非免疫因素是引起 PTR 的两大因素, 非免疫性因素包括血小板质量、发热感染、肝功能不全、静脉闭塞等, 而免疫因素主要包括 ABO 血型不合、血小板抗原、血浆蛋白同种免疫等[5]。既往研究证实, 血液制剂成分是导致 PTR 发生的重要因素, 尤其是含有白细胞的混合血液成分, 更易产生抗体, 导致 PTR 发生, 另外据报道, 患者输注血小板次数越多, 血小板抗体阳性率越来越高, 其中以血小板 HLA-I 同种免疫为主。HLA 是人体内重要的具有高度多态性的同种异体抗原, 主要编码人主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)而 MHC 与机体免疫调节、免疫应答密切相关, 因此推测血小板 HLA-I 类抗体是可能引起 PTR 的主要原因[6]。

中等体重的健康患者输注 1 个治疗量单采血小板(约 2.5×10^{11} 个血小板)后 1 小时内, 血小板计数预计可增加 $40 \times 10^9 \sim 60 \times 10^9/L$ 。重度血小板减少症患者预防性输注血小板时, 血小板计数升高较少, 且输入的血小板寿命较短。由于输注的血小板数量通常无法确定, CCI 不作为常规临床检测。通常用未校正的血小板增加量来判断患者的血小板计数增加是否达到预期。评估是否发生免疫性输注无效, 应在输血后 10~60 分钟采血查血小板计数。患者至少 2 次输注后早期血小板计数增加量低于预期(如 $<10 \times 10^9/L$), 才能考虑免疫性输注无效。相反, 如果患者输血后 1 小时血小板计数增加达到预期, 而 24 小时后又降到基线以下, 血小板输注无效可能是非免疫因素导致(如消耗) [7]。

免疫性输注无效通常是由于产生了针对 HLA 的抗体, 导致输入的血小板被快速清除。少数情况下, 免疫性输注无效是因针对血小板特异性抗原(human platelet antigens, HPAs)的抗体引起的。受血者发生血小板 HLA 同种免疫的原因包括怀孕、器官移植或者输血。血小板表达 HLA I 类抗原, 但是免疫原相对弱。发生免疫性血小板输注无效主要是由血小板中残留的白细胞激活产生 HLA 抗体, 而不是血小板本身。减少血小板的同种免疫研究(trial to reduce alloimmunization to platelet, TRAP)明确了白细胞去除可显著降低 HLA 同种免疫的风险。目前认为, 怀孕是初次 HLA-I 致敏的最重要的风险因素, 这也是女性患者血小板抗体发生率明显高于男性患者的原因[8]。

鉴定 HLA 抗体是了解免疫性输注无效的另一种重要方法。免疫性血小板输注无效的措施包括提供 HLA 相配合的血小板、避免产生 HLA 抗体, 以及血小板交叉配血。当提供 HLA 配合的血小板时即献血者血小板具有高度配合的 HLA I A 类和 B 类抗原已被证明可改善输血反应, 比随机输注血小板要好, 但由于目前血小板供应紧张, 输注 HLA 配合血小板效果有限, 但当免疫性输注无效患者不能获得 HLA 相配的血小板时, 预防性的随机输注的效果不会太明显。对于需要输注血小板的血液病患者及时筛查血小板抗体, 可以降低 PTR 发生率。临床上为纠正 PTR 患者的血小板数量和功能会继续多次输注血小板, 使

患者免疫功能不断受到刺激,自身的免疫功能受到严重影响,进而加重凝血障碍形成恶性循环,造成治疗费用大幅度增加和血小板制品过度浪费,并不能改善患者预后[9]。

HPA 是血小板糖蛋白携带的一类特异性抗原,反复输血引起机体产生的血小板抗体可诱发血小板抗原抗体免疫反应。当血小板抗体阳性患者输注具有抗体靶向抗原的血小板时,可通过 Fc γ RIIa 依赖的信号途径直接活化血小板,或通过固定、活化补体形成膜攻击复合物间接激活血小板,导致血小板在单核-吞噬细胞系统中被快速清除[10]。本次研究显示,血小板输注次数与 PTR 具有正相关,且随着输注次数的增加,抗体阳性率逐渐升高;女性患者血小板抗体阳性的比例明显大于男性,这可能与女性妊娠史、分娩史等有关。

目前有关血小板输注无效的原因探究中,检测血小板抗体的研究较多,但抗体是如何产生,其产生是否有规律未见报道,在人类疾病史中,绝大多数疾病是遗传因素和环境因素共同作用的结果,而遗传因素则是多基因的交互作用影响着疾病的发生,血小板输注无效可能与患者血小板 HLA-I、HPA 等基因表达的交互作用有关[11]。因此,研究 PTR 患者的血小板相关基因的交互作用以及血小板膜糖蛋白的数量性状表达情况对 PTR 的发生发展是否具有一定作用,这是我们今后研究的方向。明确 PTR 的发生机制,为血小板输注提供有效的操作规范、标准及策略,最终为 PTR 患者选择最佳的血小板输注,降低 PTR 的发生率,提高患者血小板输注疗效,保证患者输血安全,减少血小板资源的浪费。

参考文献

- [1] Song, X., Qi, J., Fang, K., Li, X. and Han, Y. (2023) A Meta-Analysis of Risk Factors Associated with Platelet Transfusion Refractoriness. *International Journal of Hematology*, **117**, 863-875.
<https://doi.org/10.1007/s12185-023-03557-3>
- [2] 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.
- [3] 尚倩文, 谭斌, 彭卓越, 等. 血液病患者血小板抗体检测及血小板输注疗效评估[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(10): 1023-1027.
- [4] Shokrgozar, N., Amirian, N., Ranjbaran, R., Bazrafshan, A. and Sharifzadeh, S. (2020) Evaluation of Regulatory T Cells Frequency and FoxP3/GDF-15 Gene Expression in B-Thalassemia Major Patients with and without Alloantibody; Correlation with Serum Ferritin and Folate Levels. *Annals of Hematology*, **99**, 421-429.
<https://doi.org/10.1007/s00277-020-03931-9>
- [5] 陈斌锋. 血液病患者血小板抗体的产生对血小板输注疗效的影响[J]. 中国实用医药, 2021, 16(7): 118-120.
- [6] 杨小莉, 余泽波. 血小板输注无效原因及对策研究进展[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(7): 127-130.
- [7] 周燕, 李丽兰, 钟周琳, 等. 造血干细胞移植术后抗-CD36 抗体介导的血小板输注无效症和相关病例的实验研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 541-546.
- [8] 毛伟, 张涛, 王芳, 等. 免疫性血小板输注无效的解决方案[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(10): 1208-1210.
- [9] 黄雯, 乐爱平. 冷沉淀输注对产后早期失血性休克患者预后转归影响的研究[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(7): 708-710.
- [10] 韩蕊, 林文前, 刘裔军等. 化疗患者血小板输注疗效的影响因素研究[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(11): 1131-1133
- [11] 徐玉玲. 多次输血的恶性肿瘤患者不同配型方法输注血小板时的有效率比较分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(S2): 135-136.