

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.09.027

❖ 临床研究 ❖

# 血液置换和输入洗涤红细胞联合治疗对自身免疫性溶血性贫血患者血清铁蛋白、叶酸和维生素 B12 短期水平的影响

王梦杰<sup>1</sup>, 张莉<sup>2</sup>, 戴书明<sup>3</sup>

(1. 连云港市第一人民医院输血科, 江苏 连云港 222000; 2. 徐州市中心医院输血科, 江苏 徐州 221009; 3. 南京红十字血液中心, 江苏 南京 210000)

**【摘要】目的:** 探究自身免疫性溶血性贫血 (AIHA) 患者采用血液置换联合输入洗涤红细胞治疗对血清中铁蛋白 (SF)、叶酸 (FA) 和维生素 B12 (VB12) 短期水平的影响。**方法:** 按治疗方案不同将 152 例 AIHA 患者分为对照组 (洗涤红细胞输注法) 与研究组 (洗涤红细胞输注法联合血液置换), 每组各 76 例。记录两组患者治疗前、治疗后 24 h 血液营养成分、实验室指标、凝血功能指标水平, 对比治疗后两组患者不良反应的发生差异。**结果:** 治疗后 24 h, 两组患者网织红细胞、胆红素均低于治疗前, 且研究组均低于对照组 ( $P < 0.05$ ); RBC、Hb 均高于治疗前, 且研究组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。研究组患者 SF 低于治疗前, 且低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者输血后不良反应情况比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 血液置换和输入洗涤红细胞联合治疗 AIHA 的短期临床疗效较高, 可改善患者血液指标, 且安全性较高。

**【关键词】** 自身免疫性溶血性贫血; 血液置换; 输入洗涤红细胞; 铁蛋白; 叶酸; 维生素 B12

**【中图分类号】** R556.6 **【文献标志码】** A

## Effects of combined therapy of blood replacement and input washed red blood cells on short-term levels of serum ferritin, folic acid and vitamin B12 in patients with autoimmune hemolytic anemia

WANG Meng-jie<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>2</sup>, DAI Shu-ming<sup>3</sup>

(1. Department of Blood Transfusion, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000; 2. Department of Blood Transfusion, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009; 3. Nanjing Red Cross Blood Center, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the effects of combined therapy of blood replacement and input washed red blood cells on short-term levels of serum ferritin (SF), folic acid (FA) and vitamin B12 (VB12) in patients with autoimmune hemolytic anemia (AIHA). **Methods:** 152 patients with AIHA were selected and divided into control group (infusion of washed red blood cells) and study group (infusion of washed red blood cells combined with blood replacement) according to different treatment schemes, with 76 cases in each group. The blood nutrient components, laboratory indicators and coagulation function indicators were recorded in the two groups of patients before treatment and at 24 h after treatment. The occurrence of adverse reactions after treatment were compared between the two groups. **Results:** 24 h after treatment, the reticulocyte and bilirubin of the two groups were lower than those before treatment, and the above indicators of study group were lower than those of control group ( $P < 0.05$ ). The RBC and Hb were higher than those before treatment, and the two indicators were higher in study group than those in control group ( $P < 0.05$ ). The SF of patients in study group was lower than that before treatment, and lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). The differences in adverse reactions after blood transfusion were not significant between the two groups of patients ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Blood replacement combined with input washed red blood cells for the treatment of AIHA has the advantages of effectively enhancing the clinical efficacy and improving the blood parameters of patients in a short period of time, with good safety.

**【Key words】** Autoimmune hemolytic anemia; Blood replacement; Input washed red blood cells; Ferritin; Folic acid; Vitamin B12

由于免疫或其他功能发生调节紊乱, 自身产生被称作自身免疫性溶血性贫血 (AIHA), 为临床上依附于红细胞外的抗体并破坏红细胞而引发的贫血较为常见的血液系统疾病之一。血液置换术主要是

使用医学设备将全血从体内引出,分离血浆后以同等速度向体内输注回新鲜血浆或其他可以维持血液成分稳定的代用品的过程,可有助于控制病情。另外,输血也是有效的治疗方法,但需根据自身血清指标特点,选择合适的措施才能提高患者的治疗效率。输入洗涤红细胞为较常见的输血方法,将分离血浆中的高浓缩红细胞用氯化钠洗涤,去除多余白细胞、血浆蛋白以及细胞代谢废物<sup>[1]</sup>,但对患者自身免疫复合物的清除效果有限。血液置换联合输入洗涤红细胞不仅有望于抑制患者体内对红细胞的破坏,还可促进血浆中残存的免疫复合物及抗体水平降低。

本研究拟探讨上述两种方式联合治疗 AIHA 的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2016 年 1 月至 2020 年 1 月连云港市第一人民医院收治的 152 例 AIHA 患者作为研究对象,按不同治疗方案分为研究组和对照组,每组各 76 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。本研究符合赫尔辛基宣言。

表 1 两组患者一般资料对比 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	年龄	男	女	疾病类型		贫血程度	
				原发性 AIHA	继发性 AIHA	中度	重度
研究组 ( $n = 76$ )	51.43 ± 9.33	47 (61.84)	29 (38.16)	40 (52.63)	36 (47.37)	57 (75.00)	19 (25.00)
对照组 ( $n = 76$ )	50.76 ± 9.81	45 (59.21)	31 (40.79)	39 (51.32)	37 (48.68)	55 (72.37)	21 (27.63)
$t/\chi^2$ 值	0.431	0.110		0.026		0.136	
$P$ 值	0.667	0.740		0.871		0.713	

纳入标准:(1)临床诊断符合《血液病诊断及疗效标准》<sup>[2]</sup>中对 AIHA 的定义;(2)首次输血,且血红蛋白(hemoglobin, Hb) < 90 g/L 者;(3)签署知情同意书者。排除标准:(1)自身患有凝血障碍者;(2)肝肾功能异常者;(3)伴有认知功能障碍者;(4)依从性不佳者。

### 1.2 方法

两组患者入组后均采用卧床、吸氧等常规治疗方法。首先进行输血前血型适配,行人工交叉配血,治疗时应严格掌握输血指征、适应征。输注剂量(U) = [期望 Hb 值 (g/L) - 输注前 Hb 值 (g/L)] × 体重(kg) × 0.08/20。对照组的处理方法为输入洗涤红细胞:将抗凝血离心 2 000 rpm 5 min,吸出血浆后用氯化钠吹打混匀,离心 2 000 rpm 5 min 后弃上清,重复 3 次。输注过程应在 24 h 内结束,速度 1 ~ 3 mL/(kg·h),两日 1 次,3 次为 1 疗程。治疗 2 个疗程。研究组在对照组的基础上加用血液置换:为患者提供新鲜血浆 2 000 ~ 3 000 mL、4% 白蛋白溶液 500 mL 与盐溶液 500 mL。控制血流量保持在 80 ~ 120 mL/min,置换速度 20 ~ 30 mL/min,两日 1 次,3 次为 1 个疗程。治疗 2 个疗程。

### 1.3 检测方法

治疗前、治疗后 24 h,采集患者晨起空腹血,离心取血清。采用化学发光法检测血清中铁蛋白(SF)、叶酸(FA)和维生素 B12(VB12)含量;采用血球计数仪检测网织红细胞、胆红素、红细胞计数

(RBC)、Hb;使用 ACLTOP700 血凝分析仪(美国 IL 公司)检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。

### 1.4 观察指标

治疗前、治疗后 24 h,记录患者血液营养成分(SF、FA、VB12)、实验室指标(网织红细胞、胆红素、RBC、Hb)、凝血功能指标(PT、APTT)水平,对比治疗后两组患者不良反应的发生差异。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS21.0 进行统计分析。计数资料采用 [ $n(\%)$ ] 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组内同一时间点比较行独立样本  $t$  检验,组间比较行配对样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前、治疗后 24 h 血液营养成分比较

治疗后 24 h,研究组患者 SF 低于同组治疗前,且低于对照组治疗前后 ( $P < 0.05$ ),对照组治疗前后比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组患者 FA、VB12 与治疗前比较,差异均无统计学意义,组间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组患者治疗前、治疗后 24 h 实验室指标比较

治疗后 24 h,两组患者网织红细胞、胆红素较治

疗前均降低,且研究组低于对照组(均  $P < 0.05$ ); RBC、Hb 较治疗前均升高,研究组高于对照组(均  $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者血液营养成分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	SF (ng/mL)	FA (ng/mL)	VB12 (pg/mL)
治疗前			
研究组 ( $n=76$ )	303.57 ± 75.29	3.89 ± 0.93	476.82 ± 154.03
对照组 ( $n=76$ )	305.81 ± 76.31	3.82 ± 0.86	478.51 ± 149.87
治疗后 24 h			
研究组 ( $n=76$ )	263.72 ± 69.43 *	3.92 ± 1.01	472.53 ± 161.22
对照组 ( $n=76$ )	302.57 ± 78.25	3.87 ± 0.96	473.76 ± 159.41
$t$ 值	3.238	0.313	0.047
$P$ 值	<0.001	0.755	0.962

\*  $P < 0.05$ ,与治疗前相比。

表 3 两组患者实验室指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	网织红细胞 (%)	胆红素 ( $\mu\text{mol/L}$ )	RBC ( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	Hb (g/L)
治疗前				
研究组 ( $n=76$ )	33.43 ± 5.29	57.24 ± 6.56	2.04 ± 0.39	40.16 ± 7.43
对照组 ( $n=76$ )	34.08 ± 5.47	58.98 ± 6.22	2.07 ± 0.41	40.27 ± 7.95
治疗后 24 h				
研究组 ( $n=76$ )	18.72 ± 4.76 *	31.84 ± 6.47 *	3.19 ± 0.82 *	68.29 ± 7.86 *
对照组 ( $n=76$ )	24.85 ± 5.13 *	35.54 ± 5.81 *	2.71 ± 0.69 *	50.13 ± 6.47 *
$t$ 值	7.636	3.790	3.905	15.551
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与治疗前相比。

### 2.3 两组患者治疗前、治疗后 24 h 凝血功能指标比较

治疗后 24 h,研究组患者 PT、APTT 与治疗前比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),对照组高于同组治疗前(均  $P < 0.05$ ),且高于研究组(均  $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者凝血功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	PT (s)	APTT (s)
治疗前		
研究组 ( $n=76$ )	12.64 ± 1.52	37.13 ± 4.97
对照组 ( $n=76$ )	12.54 ± 1.66	37.39 ± 4.83
治疗后 24 h		
研究组 ( $n=76$ )	12.57 ± 1.74	36.05 ± 5.02
对照组 ( $n=76$ )	18.25 ± 5.87 *	43.98 ± 4.76 *
$t$ 值	8.088	9.993
$P$ 值	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与治疗前相比。

### 2.4 两组患者输血后不良反应发生情况

两组患者不良反应(皮疹、非溶血性发热、过敏、胸闷、肢体发麻)发生率比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者输血后不良反应情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	皮疹	非溶血性发热	过敏	胸闷	肢体发麻	总不良反应
研究组 ( $n=76$ )	1 (1.32)	2 (2.63)	1 (1.32)	1 (1.32)	2 (2.63)	7 (9.21)
对照组 ( $n=76$ )	1 (1.32)	1 (1.32)	1 (1.32)	0	0	3 (3.95)
$\chi^2$ 值						1.713
$P$ 值						0.191

## 3 讨论

当体内由自身免疫、遗传疾病等情况对红细胞的破坏程度超出骨髓代偿范围,溶血程度不可控,则导致溶血性贫血<sup>[3]</sup>。AIHA 是溶血性贫血的一种常见类型,由病毒或恶性血液疾病导致患者自身免疫因子紊乱,红细胞膜外黏附或突变异常抗原,从而使红细胞寿命缩短<sup>[4]</sup>。如今,人口老龄化程度逐年加重,AIHA 对公众健康的威胁加剧,尽早治疗至关重要<sup>[5]</sup>。AIHA 的临床治疗应区别于普通溶血性贫血,需通过评估患者贫血程度、临床症状后制定合适的用药方式或其他干预措施<sup>[6]</sup>。对于急性或症状较重的患者必要时需选择合适的输血方法及时缓解患者的临床症状,调节机体内各器官缺氧的情况<sup>[7]</sup>。但由于 AIHA 疾病的特性,患者输血时交叉配血难度较大,增加了输血后出现排斥反应的风险。因此,找到合适的输血方式为当前治疗 AIHA 的重点。

输入洗涤红细胞通过去除 80% 以上的白细胞、98% 以上的血浆蛋白、细胞碎屑与代谢废物,有效减少患者输注血液时产生的免疫反应,同时减少补体的输入,可以避免对红细胞的再次破坏,但患者体内存留的多余抗体对输注的红细胞可能存在继续破坏的风险<sup>[8-9]</sup>。血液置换是目前净化血液较为先进的疗法,常用于清除血液中致病因子<sup>[10]</sup>。对患者体内全血使用特殊的医疗设备将患者引出体外,在设备内自动分离成血浆与细胞,将患者体内的血浆舍弃的同时把新鲜的血浆、白蛋白及平衡液等代替品以同等速度输注回患者体内的过程<sup>[11]</sup>。本研究发现,单纯利用输入洗涤红细胞和联合血液置换与输入洗涤红细胞治疗后 24 h,均可以改善患者的血常规指标,且研究组效果更好,两组出现不良反应的情况无明显差异。说明二者联合治疗可以在提高患者正常红细胞浓度的同时输注更换的新鲜血浆,使患者自身出现的免疫产物与抗体浓度降低,降低对红细胞的攻击,且安全性较高<sup>[12]</sup>。

从患者体内分离出来的红细胞悬液中含有大量的营养成分,其中 SF、FA、VB12 对患者贫血情况的诊断均有重要参考价值<sup>[13]</sup>。SF 主要反应患者对铁

的储存与代谢情况,溶血性贫血与普通贫血不同,患者体内红细胞受损,导致血红蛋白中存在的大量铁质释放入血,导致铁过载,影响正常肝肾功能与血压<sup>[14]</sup>。叶酸与 VB12 同时作用有促进红细胞生长成熟的效果。本研究发现,与治疗前相比,治疗后 24 h 研究组患者 SF 较对照组降低的幅度更大,两组 FA、VB12 在血液中含量未发现明显变化。此前有研究证实,输入洗涤红细胞短期内对患者血液中营养成分浓度无较大影响<sup>[15]</sup>,与本文结果基本一致。另发现血液置换可以有效调节溶血性贫血患者治疗后血液中铁蛋白含量,这可能是由于血液置换可以清除体内蛋白、免疫复合物等大分子物质,且有效率高于血液透析、血液灌流等方法,且可以同时补充人体所需的白蛋白等物质,帮助肝肾功能恢复。

AIHA 患者进行大量输入洗涤红细胞时难免对凝血因子造成稀释性减少<sup>[16]</sup>,对患者正常凝血功能可能存在一定影响<sup>[17-18]</sup>。经本研究发现,治疗后 24 h 时研究组患者凝血功能指标的影响较对照组低。究其原因可能为研究组联合血浆置换对患者体内进行了大量的血浆与凝血因子补充,保证凝血功能不受损害<sup>[19]</sup>。此外,Barcellini 等<sup>[20]</sup>发现使用血液置换治疗 3 次后,对凝血功能异常有改善效果。由于本研究对输血后指标检测间隔时间较短,且患者治疗前凝血功能未见大幅受损,因此对于凝血功能的改善在结果中还未有体现,还需进一步检测证实。

综上,血液置换联合输入洗涤红细胞治疗 AIHA 的临床效果较显著,可在短期内有效恢复患者血液指标,对患者自身营养元素与凝血功能无明显影响,安全性较高。

#### 参考文献

[1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 自身免疫性溶血性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志,2017,38(4):265-267.  
[2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京:科学出版社,2007:68-72.  
[3] Maquet J, Lafaurie M, Walter O, et al. Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: A nationwide population-based study in France [J]. American Journal of Hematology, 2021, 96(8): E291-E293.  
[4] Michalak SS, Olewicz GA, Rupa MJ, et al. Autoimmune hemolytic anemia: Current knowledge and perspectives [J]. Immunity & Ageing, 2020, 17(1): 38.  
[5] 杨楠, 王蓓, 高峰, 等. 40 例自身免疫性溶血性贫血患者输血和

激素治疗的疗效及安全性评估 [J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(4): 1307-1311.  
[6] 何燕京, 白英哲, 王秋实. 血清稀释技术在自身免疫性溶血性贫血患者输血管理中的应用 [J]. 中国输血杂志, 2018, 31(7): 760-762.  
[7] Chen CX, Wang LX, Han B, et al. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions [J]. Medicine, 2020, 99(2): e18739.  
[8] Ruqayyah A, Jason A. Platelet vesicles are potent inflammatory mediators and washing red blood cell products with an automated cell processor reduces the inflammatory phenotype [J]. Transfusion Medicine Reviews, 2020, 34(1): 64.  
[9] 王立新, 陈春霞, 魏曾珍, 等. 自身免疫性溶血性贫血患者输血治疗的回顾性分析 [J]. 中国输血杂志, 2017, 30(1): 45-48.  
[10] Klygunenko OM, Krishtafor DA, Yovenko IO. Influence of qualitative and quantitative changes of blood replacement on manifestations of multiple organ dysfunction syndrome in multiple trauma [J]. Emergency Medicine Australasia, 2017, 84(5): 91-99.  
[11] Ying QM, Lv DF, Fu XM, et al. Resolution of serologic problems due to cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia and its transfusion decision [J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2021, 35(8): e23894-e23894.  
[12] 黎海江, 冯学冠, 符晓玲, 等. 血液置换联合洗涤红细胞输注对自身免疫性溶血性贫血患者的治疗效果 [J]. 山东医药, 2018, 58(13): 90-92.  
[13] Mayank J, Girish GJ, Kshirsagar VY. Prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiency in anemic adolescents [J]. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, 2020, 11(3): 4630-4635.  
[14] 段秀群, 尹良琼, 龚国富. 叶酸、维生素 B12、铁蛋白检测的临床应用价值 [J]. 临床输血与检验, 2018, 20(1): 87-88, 17.  
[15] 何婉婷, 刘志宇, 张茗文, 等. 输血对血清铁蛋白、叶酸和维生素 B12 短期水平的影响 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2013, 47(2): 168-170.  
[16] Liu XF, Liang JZ, Zheng KD, et al. Effectiveness of erythropoietin supplementation against chronic heart failure with anemia, and its effect on serum hypersensitive C reaction protein, homocysteic acid and B type natriuretic peptide [J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2018, 17(6): 1185.  
[17] 杨鹏, 乐爱平. 自身抗体和红细胞输注方式对自身免疫性溶血性贫血患者输血疗效影响 [J]. 中国输血杂志, 2018, 31(7): 714-716.  
[18] Hatton SP, Smith AF. Postoperative anaemia: balancing the risks of anaemia and transfusion [J]. Anaesthesia, 2018, 73(11): 1313-1316.  
[19] 李红梅, 夏姣, 杨敏. 血浆置换与去白细胞红细胞输血对 AIHA 患者治疗效果的评价 [J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(8): 579-582.  
[20] Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: Primary risk factors and diagnostic procedures [J]. Expert Review of Hematology, 2020, 13(6): 585-597.  
(收稿日期: 2022-02-24 修回日期: 2022-04-01)