

·临床研究·

C反应蛋白和嗜酸性粒细胞百分比在青年输血不良反应危险因素分析中的作用

李楠¹, 张怡宇², 谢双锋¹, 黎燕玲¹

(1. 中山大学孙逸仙纪念医院输血科, 广东广州510000; 2. 深圳平乐骨伤科医院检验科, 广东深圳518000)

摘要:【目的】探讨青年患者发生输血不良事件的危险因素及与外周血C反应蛋白(CRP)及嗜酸性粒细胞百分比(EO%)的关系。【方法】收集2019年1月-2020年12月发生输血不良反应的66例青年患者资料, 做为观察组; 对照组则随机选取未发生输血反应, 且入院年月、科室、疾病、血制品类型、性别与观察组分别对应的66例青年患者。分析两组患者年龄、输血史、过敏史、输血前静脉血CRP及EO%水平, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价输血前静脉血CRP与EO%对输血不良反应预测的效能, 并使用回归分析对危险因素进一步验证。【结果】与对照组患者相比, 观察组发生非溶血性发热反应(FNHTR)患者输血前CRP更高; 观察组发生过敏性输血反应(ATR)患者输血前CRP更高, 有输血史者占比更高, 输血前EO%更低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。输入不同血液品种对发生ATR和FNHTR具有差异性($P<0.05$)。输血前CRP对诊断FNHTR的ROC曲线下面积0.889, 最佳截断值18.05 mg/L ($P<0.05$); 输血前CRP对诊断ATR的ROC曲线下面积0.749, 最佳截断值为17.6 mg/L ($P<0.05$)。【结论】输血前C反应蛋白水平是青年患者发生FNHTR和ATR的独立危险因素, 对输血不良反应的发生具有诊断价值; EO%对输血不良反应的预测价值不足。

关键词: 青年人; 输血不良反应; 嗜酸性粒细胞百分比; C反应蛋白; 危险因素

中图分类号: R457.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2023)02-0335-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0219

The Role of EO% and CRP in Risk Factors Analysis of Young Patients with Transfusion Related Adverse Reactions

LI Nan¹, ZHANG Yi-yu², XIE Shuang-feng¹, LI Yan-ling¹

(1. Department of Blood Transfusion, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China; 2. Clinical Laboratory, Shenzhen Pingle Orthopaedic Hospital, Shenzhen 518000, China)

Correspondence to: LI Yan-ling; E-mail: 334988620@qq.com

Abstract:【Objective】To discuss the correlation between young patients' adverse transfusion reaction and pre-transfusion C reactive protein (CRP) level and EO% (percentage of eosinophils).【Methods】The observation group was chosen from among sixty-six young patients who experienced transfusion-related adverse events between January 2019 and December 2020. For each patient chosen to be included in the observation group, another patient from the same department, with the same disease and gender, who had been hospitalized in the same month and received the same type of blood product transfusion, but had not experienced any transfusion-related adverse effects, was chosen to be in the control group. We examined and compared their ages, transfusion experiences, allergy backgrounds, EO%, and CRP levels in peripheral blood prior to transfusion. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to examine the diagnostic value of

收稿日期: 2022-09-21

基金项目: 广州市科技计划项目(202102010314)

作者简介: 李楠, 硕士生, 技师, 研究方向: 输血免疫, E-mail: 625016813@qq.com; 黎燕玲, 通信作者, 研究方向: 临床输血管理, E-mail: 334988620@qq.com

EO% and CRP for transfusion-related adverse events. Simultaneously, a logistic analysis was performed on the risk factors for transfusion-related adverse events.【Results】Pre-transfusion CRP was higher in patients with FNHTR in the observation group than it was in patients in the control group; pre-transfusion CRP was also higher in patients with ATR in the observation group than it was in patients in the control group. There were also statistically significant differences between these variables in the percentage of patients with transfusion history and pre-transfusion EO% ($P<0.05$). For the transfusion of different blood types, there was statistical significance in the occurrence of ATR and FNHTR ($P<0.05$). For the diagnosis of FNHTR, the CRP area under the ROC curve was 0.889, and the best cut-off value was 18.05 mg/L. For the diagnosis of ATR, the area under the ROC curve was 0.749, and the best cut-off values were 17.60 mg/L.【Conclusion】Pre-transfusion C-reactive protein level is an independent risk factor for FNHTR and ATR in young patients; the predictive value of EO% for adverse blood transfusion reactions is insufficient.

Key words: young people; adverse transfusion reaction; EO%; C reactive protein; risk factors

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2023, 44(2): 335-341]

输血是一种重要的临床治疗方法,但由于个体差异的存在,输血不良反应依然是困扰临床的难题^[1]。输血不良反应是指患者在输血过程中或输血后发生的用原发病无法解释的新症状或体征。依据输血不良反应发生的时间,可分为急性输血不良反应和迟发性输血不良反应;依据不良反应发生的机制,又可分为免疫性输血不良反应和非免疫性输血不良反应^[2]。轻度输血不良反应可表现为发热、瘙痒、荨麻疹等,重度输血不良反应可产生高热、寒战、胸痛、呼吸困难、休克、DIC等,严重威胁患者的生命安全,因此了解发生输血不良反应的相关因素,是针对性的早期予以干预措施的重要依据,对减少输血不良反应的发生、保障输血安全具有重要的意义。临床上最常见的输血不良反应为非溶血性发热输血反应(febrile non-hemolytic transfusion reactions, FNHTR),发生率:0.5%~1.0%,及过敏反应(allergic transfusion reactions, ATR),发生率:1%~3%^[3]。已有研究表明,输血不良反应的发生与众多因素有关,其中较重要的影响因素有炎症反应、过敏反应、白细胞抗体或生物反应调节剂^[4]。嗜酸性粒细胞百分比(eosinophilic granulocyte, EO%)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)都是反映机体炎症程度及过敏反应的重要指标,是患者住院治疗期间常见的检验指标^[5]。C反应蛋白(CRP)是沉淀肺炎球菌C多糖的血清成分,在急性期反应中其血清浓度会升高,已有文献报道,体内CRP水平升高,可能会使受血者容易发生输血有关的急性肺损伤(TRALI)^[6],同时外周血中

CRP水平在非溶血性发热、输血性铁过敏以及免疫介导输血不良反应等不同输血不良反应患者体内存在差异^[7]。嗜酸粒细胞也是炎症反应和过敏反应过程中极为重要的细胞,其能够产生和释放生物活性物质,促进炎症反应的发生,又可通过限制嗜碱性粒细胞释放组胺,减轻过敏反应,其释放的颗粒中内容物,可引起组织损伤,促进炎症进展^[8]。已有研究表明,高水平的CRP和嗜酸粒细胞趋化因子与老年人的输血不良反应的具有相关性^[9],本文主要关注青年患者,广州作为一线城市,青年患者样本来源较多,所以本研究拟重点探讨EO%和CRP是否为青年患者输血不良反应的独立危险因素。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集孙逸仙纪念医院2019年1月至2020年12月输注血液制品的青年患者资料,共3900例。本研究已通过医院伦理委员会批准,并豁免患者个人知情同意书。发生输血不良反应的青年患者共66例,作为观察组;同时按照要求1:1随机纳入青年对照组,对照组患者未发生输血不良反应,其来源科室、输血病因、患者性别、入院年月、输注血制品类型均与观察组相同。本研究中患者年龄为15~44岁,符合世界卫生组织确定青年年龄范围,患者临床病历资料完整,输血前评估、输血过程记录及输血后评价记录详尽,符合《临床输血技术规

范》要求。输血不良反应判断标准:采用美国血库学会相关文件标准^[10]。

1.2 方法

所有研究对象均于输血前进行静脉血采集,检测EO%和CRP水平,采用PA-990型全自动特定蛋白分析仪及配套试剂(深圳普门)监测CRP水平,健康成人血清CRP值<10 mg/L;EO%采用XE-5000型全自动血常规分析仪(日本sysmex)检测,参考值范围(0.4~8)%。

1.3 统计学分析方法

采用SPSS 26.0处理数据,符合正态分布计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,方差齐时采用独立样本 t 检验,方差不齐时采用校正 t 检验;不符合正态分布的计量资料用中位数与四分位数表示,采用秩和检验;计数资料计算构成比,采用四格表卡方检验或Fisher's精确检验;通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价CRP和EO%对输血不良反应的预测效能;并进一步使用logistic回归分析进行统计学验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况分析

对两组患者一般情况进行统计分析,结果如下:两组患者均为男33例、女33例;每组患者中输注去白细胞悬浮红细胞21例、输注新鲜冰冻血浆或冰冻血浆18例、输注去白细胞机采血小板24例、

3例患者输注冷沉淀。观察组患者年龄15~44(29.55±5.06)岁,对照组患者年龄15~44(28.83±5.68)岁,与观察组差异无统计学意义($t=0.376, P > 0.05$),具有可比性。观察组与对照组女性一般资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 青年患者FNHTR和ATR的单因素分析

66例出现输血不良反应的青年患者中,发生FNHTR 15例、发生ATR 51例。①对发生FNHTR 15例青年患者及相应的对照组患者进行单因素分析,结果表明:两组相比,是否有输血史、过敏史及输血前EO%,差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。与对照组相比,发生FNHTR患者输血前CRP更高($P < 0.05$;表1)。②对发生ATR的51例青年患者及对应的未发生组患者进行对比分析,结果显示:两组相比发生ATR患者有输血史者占比更高,输血前EO%更低,输血前CRP更高($P < 0.05$;表2)。

2.3 不同类型血液制品所发生输血不良反应类型分析

对66例观察组患者所发生FNHTR与ATR比例进行分析,结果表明不同类型的血液制品所引发的输血不良反应类型不完全相同($P < 0.01$;表3)。两两分析表明与输注红细胞相比,输注血浆、血小板、冷沉淀这三种血浆含量丰富的血液制品所引发的ATR的比例较高($P < 0.01$)。

2.4 输血前CRP和EO%对FNHTR及ATR诊断效能分析

对发生FNHTR的15例青年患者及相应的未发生组患者绘制ROC曲线分析,结果表明:输血前

表1 患者输血后FNHTR危险因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of risk factors for FNHTR

$[\bar{x} \pm s, M(P_{25} \sim P_{75}), n]$

Items		Observation group (n=15)	Control group (n=15)	t/z	P
History of transfusion	yes	6	3	-	>0.05
	no	9	12		
History of allergy	yes	3	5	-	>0.05
	no	12	10		
Age/year		28.87±3.42	27.27±4.40	1.112	>0.05
CRP		50.54±25.20	6.95±2.76	6.695	<0.001
EO%		0.70(0.00~5.00)	0.90(0.60~4.00)	-0.832	>0.05

Transfusion and allergy history were analyzed by Fisher's exact test; age was analyzed by t -test; CRP was analyzed by Welch's approximation; EO% was analyzed by the Wilcoxon rank-sum test.

表2 患者输血后 ATR 危险因素的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of risk factors for ATR after transfusion [$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25} \sim P_{75})$, n]

Items		Observation group ($n=51$)	Control group ($n=51$)	t/z	P
History of transfusion	yes	24	5	-	<0.001
	no	27	46		
History of allergy	yes	6	3	-	>0.05
	no	45	48		
Age		29.75±5.46	29.41±6.02	0.293	>0.05
CRP		36.3 (8.60, 66.9)	10.50 (6.90, 12.45)	-4.304	<0.001
EO%		0.12 (0.00~1.90)	1.00 (0.40~4.00)	-4.397	<0.05

transfusion and allergy history were analyzed by Fisher's exact test; age was analyzed by t -test; CRP was analyzed by the Wilcoxon rank-sum test; EO% was analyzed by rank sum test.

静脉血 CRP 对诊断 FNHTR 有较好的预测效能,其曲线面积 AUC (95% CI) = 0.889 (0.765, 1), $P < 0.01$, 最佳截断值为 18.05 mg/L, 此时敏感度为 0.867, 特异度为 0.933 (图 1)。输血前 EO% 对诊断输血后 FNHTR 效能较低 ($P > 0.05$; 图 1)。对发生 ATR 的 51 例青年患者及相应的未发生组患者进行 ROC 曲线分析, 结果表明: 输血前 CRP 对诊断 ATR 有较可靠的效能, 其曲线面积 AUC (95% CI) = 0.749 (0.642, 0.855), $P < 0.01$, 最佳截断值为 17.60 mg/L, 此时敏感度 0.667, 特异度 0.941 (图 2)。输血前 EO% 对诊断 ATR 效能较低 ($P > 0.05$; 图 2)。

2.5 青年患者 FNHTR 和 ATR 的多因素 logistic 回归分析

将输血前 CRP 值, 输血前 EO% 值, 有无输血史 (有赋值 1, 无赋值 0), 有无过敏史 (有赋值 1, 无赋

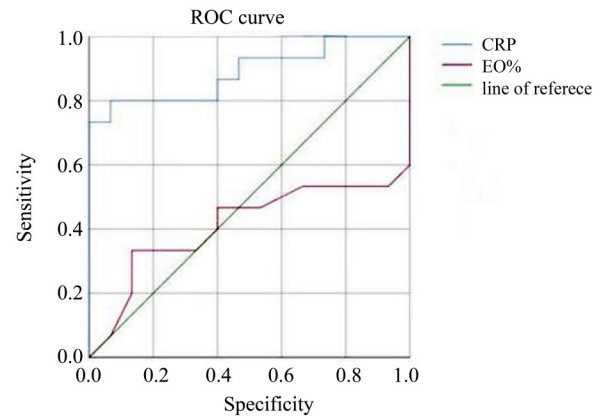


图1 输血前 CRP 和 EO% 对 FNHTR 的诊断 ROC 曲线
Fig. 1 ROC curves of CRP and EO% for the diagnosis of FNHTR

值 0), 经 logistic 回归分析显示, 输血史和输血前 CRP 值是 ATR 的独立危险因素 ($P < 0.05$), 输血前 CRP 值是 FNHTR 独立危险因素, 过敏史及 EO% 不

表3 不同血液品种对患者发生 FNHTR 和 ATR 的分析

Table 3 Analysis of FNHTR and ATR in patients with different blood varieties

Items	FNHTR	ATR	Total
Red blood cell	12 (0.18)	9 (0.14)	21 (0.32)
Platelet	2 (0.03)	22 (0.33)	24 (0.36)
Plasma	1 (0.01)	17 (0.26)	18 (0.27)
Cryoprecipitation	0 (0)	3 (0.05)	3 (0.05)
Total	15 (0.22)	51 (0.78)	66 (1)

Platelet compared with red blood cell ($P < 0.01$); plasma compared with red blood cell ($P < 0.01$); cryoprecipitation compared with red blood cell ($P < 0.01$).

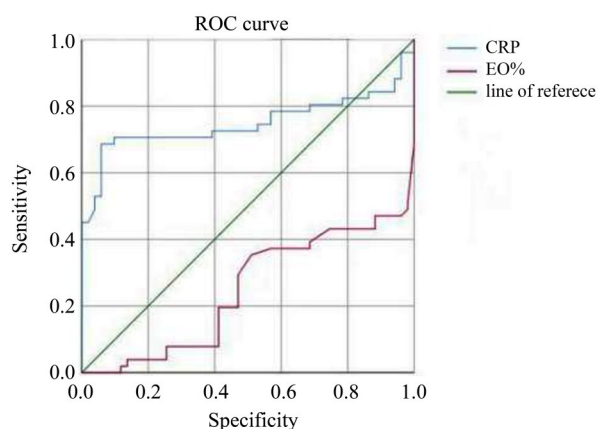


图2 输血前CRP和EO%对ATR的诊断ROC曲线

Fig. 2 ROC curves of CRP and EO% for the diagnosis of ATR

是ATR与FNHTR的独立危险因素($P>0.05$;表4-5)。

3 讨论

受血者在输血过程中或输血后,出现的原来疾病不能解释的新的症状或体征称之为输血反应。输血反应的类型主要包括以下几种:溶血,

FNHTR, ATR,与输血相关的急性肺损伤,与输血相关的移植物抗宿主病和与输血相关的循环超负荷等^[1]。其最常见的临床体征为发热、荨麻疹和瘙痒,症状较轻,愈后较好,而呼吸窘迫、休克、溶血、心衰等着输血反应则对患者愈后影响较大。本次研究资料所涉及的输血不良反应主要为FNHTR和ATR,其他输血不良反应上报较少,可能是由于其他输血不良反应发生率较低且具有非特异性,与病人原发症状重叠,临床关注度低。

本研究中,66例青年患者所发生的输血反应中ATR占比77.27%远大于FNHTR占比22.73%,与以往文献报道的以ATR更常见一致^[11-13],本研究中研究对象所使用的血细胞成分为去白细胞悬浮红细胞和去白细胞机采血小板,其能大大减少FNHTR的发生,对反复输血的患者有利^[14]。本研究所涉及的发热及过敏反应,均是在输血后及输血过程中发生,排除原发病所造成的影响。本院的发热至输血时间都控制在30 min以内,所有血液制品的输注时间都控制在4 h内,严格保证血液制品质量在取发血过程中不受影响,同时排除细菌污染所引起发热的干扰,符合临床输血技术规范。

表4 患者FNHTR危险因素的多因素logistic回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for FNHTR

Items	b	S_b	P	OR	OR 95% CI
CRP	0.24	0.109	0.027	1.272	(1.027, 1.574)
EO%	-0.068	0.170	0.689	0.934	(0.669, 1.304)
History of transfusion	1.937	0.912	0.344	6.937	(1.162, 41.426)
History of allergy	-0.646	0.980	0.510	0.524	(0.077, 3.578)
Constant	-0.405	0.594	0.495	0.667	

表5 患者ATR危险因素的多因素logistic回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for ATR

Items	b	S_b	P	OR	OR 95% CI
CRP	0.082	0.023	0.000	1.086	(1.038, 1.136)
EO%	-0.215	0.178	0.227	0.807	(0.569, 1.143)
History of transfusion	2.102	0.647	0.001	8.179	(2.302, 29.061)
History of allergy	0.135	1.095	0.902	1.145	(0.134, 9.787)
Constant	-1.865	0.591	0.002	0.155	

发生FNHTR青年患者输血前外周血CRP水平明显高于对照组,与某文献报道的老年人中发生FNHTR的患者输血前外周血CRP水平明显高于对照组一致^[9]。除此外,本研究中发生ATR的患者输血前外周血CRP水平也明显高于未发生组。CRP是一种机体发生急性时相反应时所产生的蛋白质,具有非特异性,有炎症反应时表达升高,因此高的CRP水平可能不仅仅预示着输血不良事件的反应,临床医生应在参考其他临床指标及临床表现后才能做出正确判断。单因素分析中,发生ATR的患者输血前EO%水平低于对照组,具有统计学意义,但在logistic回归分析中,EO%水平不能作为ATR是否发生的独立危险因素,说明EO%对输血不良反应的预测价值不足,不能单独以此作为标准。

研究显示不同血液品种对患者发生输血不良反应的类型也具有显著差异性,与红细胞相比,血浆含量丰富的血液制品,如血小板、血浆、冷沉淀,其发生ATR的概率大于发热反应的概率。ATR一般是由IgA抗体及其他蛋白抗体引起,患者可通过输注富含血浆类血液成分被动获得,因此可造成血浆含量越丰富的血制品引发过敏反应的概率越大,具体机制还有待于进一步探索^[13]。本研究显示,发

生ATR的患者输血前外周血CRP最佳截断值为17.6 mg/L。此时敏感度0.667,特异度0.941,高于老年人输血不良反应中CRP作为预测输血不良反应诊断指标的特异度。logistic回归分析结果显示输血前CRP是发生FNHTR和ATR的独立危险因素,这项指标是输血患者诊疗过程中常用指标,结合患者病情,排除干扰因素,对输血不良反应的发生具有预测意义。

临床上常使用对乙酰氨基酚、抗组胺药和地塞米松等来预防FNHTR和ATR反应的发生,但不同学者对输血前是否需要常规性预防用药仍然具有争议,已有研究表明输血不良反应的类型多且机制复杂,单一某种药物并不能起到预防所有过敏反应,且会加重病人机体负担^[15]。对发生输血不良反应风险较高的患者应积极开展自体输血,使用洗涤红细胞这类不含血浆成分的血液制品,以避免ATR的发生;使用去白细胞悬浮红细胞、去白机采血小板这类不含白细胞的血液制品,避免FNHTR反应,对免疫功能低下的患者使用辐照血。同时应进一步探索输血不良反应发生的相关危险因素,寻找可靠的标志物,结合患者临床指标,给予个性化处理,为保证输血安全提供了一种新的思路。

参考文献

- [1] 张骊, 杨健, 蒋文涛. 减少肝移植围手术期输血相关策略的研究进展[J]. 器官移植, 2021, 12(1): 115-119.
Zhang L, Yang J, Jiang WT. Research progress on strategies of reducing perioperative blood transfusion in liver transplantation[J]. Organ Transplanta, 2021, 12(1): 115-119.
- [2] Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment [J]. Lancet, 2016, 388(10061): 2825-2836.
- [3] Sanders RP, Maddirala SD, Geiger TL, et al. Premedication with acetaminophen or diphenhydramine for transfusion with leucoreduced blood products in children[J]. Br J Haematol, 2005, 130(5): 781-787.
- [4] Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury[J]. Blood, 2019, 133(17): 1840-1853.
- [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 [J]. Transfusion, 2015, 55(4): 709-718.
- [6] Kapur R, Kim M, Shanmugabhavanathan S, et al. C-reactive protein enhances murine antibody-mediated transfusion-related acute lung injury[J]. Blood, 2015, 126(25): 2747-2751.
- [7] 李燕婷, 林培清, 陈漫桦. C反应蛋白与地中海贫血患者输血不良反应的相关性[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(9): 151-154.
Li Y, Lin P, Chen MH. Association between C-reactive protein and adverse transfusion reactions in thalassemia [J]. Chin Health Stand Manage, 2022, 13(9): 151-154.
- [8] 林慧敏, 符昱, 方章福, 等. 嗜酸性粒细胞哮喘的研究

- 进展[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2022, 3(4): 328-333.
- Lin HM, Fu Y, Fang ZF, et al. Research progress of eosinophilic asthma[J]. J Tuberc Lung Dis, 2022, 3(4): 328-333.
- [9] 李双, 张秀辉. Eotaxin、CRP在老年输血后不良反应患者危险因素分析中的作用[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(07): 657-660.
- Li S, Zhang XH. Role of Eotaxin and CRP in risk factor analysis of elderly patients with adverse reactions after blood transfusion [J]. Chin J Blood Trans, 2019, 32(07): 657-660.
- [10] Jeffrey LC, Gordon G, Nancy MH, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage [J]. JAMA, 2016, 316(19): 2025-2035.
- [11] 黄爱群, 孙凯, 陈惠红, 等. 输血不良反应的发生率及相关影响因素[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(12): 1665-1668.
- Huang AQ, Sun K, Chen HH, et al. Incidence of adverse transfusion reactions and related influencing factors [J]. J Pract Med, 2020, 36(12): 1665-1668.
- [12] 林静霞, 任俊, 肖帆, 等. 输血不良反应的临床特点及影响因素分析[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(3): 291-294.
- Lin JX, Ren J, Xiao F, et al. Clinical characteristics and influencing factors of adverse blood transfusion reactions [J]. Chin J Blood Trans, 2015, 28(3): 291-294.
- [13] 陈文雅, 王明泉, 高晶晶. 某市三甲医院398例输血不良反应回顾性分析[J]. 中外医疗, 2022, 41(10): 49-53.
- Chen WY, Wang MQ, Gao JJ. A retrospective analysis of 398 cases of adverse reactions of blood transfusion in a tertiary hospital in a city [J]. Chin Fore Med Treat, 2022, 41(10): 49-53.
- [14] 谢进荣, 陈静, 罗艳, 等. 去白细胞血液成分降低输血不良反应效果评价[J]. 中国输血杂志, 2017, 30(2): 192-194.
- Xie JR, Chen J, Luo Y, et al. Evaluation of the effect of leukocyte blood components on reducing adverse reactions of blood transfusion [J]. Chin J Blood Trans, 2017, 30(2): 192-194.
- [15] 康中玉, 刘纯, 刘伟, 等. 输血前预防性用药对输血不良反应发生率影响的Meta分析[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(6): 622-628.
- Kang ZY, Liu C, Liu W, et al. Effect of pre-transfusion prophylactic medication on the incidence of adverse transfusion reactions [J]. Chin J Blood Trans, 2022, 35(6): 622-628.

(编辑 孙慧兰)