

· 文献综述 ·

围手术期输血相关急性肺损伤的研究进展

耿春静 综述 刘慧丽* 郭向阳 审校

(北京大学第三医院麻醉科, 北京 100191)

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2019)01-0065-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2019.01.018

输血相关急性肺损伤(transfusion-related acute lung injury, TRALI)是输注血液制品导致的呼吸窘迫综合征,自主呼吸的患者主要表现为呼吸窘迫、低血压和发热,机械通气的患者则表现为低氧血症、气管导管内大量泡沫分泌物及低血压,是输血相关死亡的首要原因。本文拟对围手术期 TRALI 的发病机制、患病率、危险因素、临床表现、输血方案等进行综述,以提高麻醉医师和外科医师有关 TRALI 的风险意识,制定适合的输血方案。

1 诊断标准

TRALI 为排除性诊断,因此概念分为疑似、可疑和迟发,各有侧重点。2004 年美国国立心肺和血液病研究所的工作组基于临床和影像学参数对 TRALI 的定义进行修订^[1]。疑似 TRALI(suspected TRALI)的定义为输血后 6 h 内出现的急性肺损伤,而患者不存在导致急性肺损伤的其他危险因素。具体诊断标准如下:①急性起病(输血中或输血后 6 h 内起病);②低氧血症,空气环境下动脉血氧饱和度 < 90% 或氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 ;③胸部 X 线检查提示双肺浸润阴影;④肺毛细血管楔压 ≤ 18 mm Hg 或无左心房压力增高证据;⑤输血前不存在急性肺损伤;⑥无其他引起急性肺损伤的风险因素。对于输血前即存在急性肺损伤的潜在风险者(如大手术、脓毒血症和肺炎),如符合前 5 项,则为可疑 TRALI(possible TRALI);对于输血后 6~72 h 出现急性肺损伤者,如符合后 5 项,则定义为迟发 TRALI(delayed TRALI)。

2 患病率

以往认为 TRALI 是输血相关的罕见并发症,而目前认为 TRALI 是输血相关死亡的首要原因。但

因为缺乏特异性的生物标志物,因此临床确诊 TRALI 非常困难。Benson 等^[2]的研究表明,每输注 1 U 血液制剂发生 TRALI 的风险约为 0.02%,输注新鲜冰冻血浆发生率约为 1/5000 U,而输注经产妇献血者新鲜冰冻血浆的发生率约为 1/2000 U,每万名输血患者发生 TRALI 的风险为 16.0%。危重患者输血后出现 TRALI 的患病率是一般患者的 50~100 倍,而儿科危重患者的患病率也高于一般人群^[3]。Clifford 等^[4]对各种外科手术患者进行的回顾性研究表明,围术期 TRALI 的患病率为 1.4%。

3 发病机制

3.1 二次打击学说

第一次打击是指患者自身的高危因素,包括脓毒血症、心脏手术、机械通气、大量输血、酗酒、高龄、休克、急性肾功能衰竭、严重肝病、脊柱手术、肝脏手术等^[5]。第二次打击是输血,所输血制品内含有的人中性粒细胞抗原(human neutrophil antigen, HNA)抗体或人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体,以及存储中产生的生物活性的脂类物质等,与聚集的中性粒细胞结合,导致中性粒细胞活化,在体内释放的因子与细胞因子同时激活肺中性粒细胞和肺内皮细胞,导致肺毛细血管渗漏,导致肺水肿。

3.2 阈值学说

肺内皮细胞活化是二次打击的基本要求,然而健康患者也可能发生 TRALI。显然,单一的“二次打击”学说并不能完全解释 TRALI,因此有研究者提出“阈值模型”学说,认为导致 TRALI 的前提条件是中性粒细胞活化和患者危险因素综合后必须达到一定的阈值。阈值由两方面因素决定:一是患者的潜在因素(第一次打击),即决定肺中性粒细胞启动

* 通讯作者, E-mail: liu_huilee@163.com

的能力;二是输入的血液制品中的中性粒细胞刺激物的浓度(第二次打击),即介导中性粒细胞激活的能力^[6]。在健康患者中,如果抗体-抗原相互作用不足以使中性粒细胞或内皮细胞活化,TRALI 就不会发生;如果相互作用超过阈值,就可能发生 TRALI。而在危重患者中,通常已经存在第一次打击,随后的低效性非抗体应答足以达到阈值,导致 TRALI。

在围手术期,机械通气导致的肺损伤可显著促进 TRALI 的发展。因为呼气末容积增加可能导致肺泡过度扩张,从而引起肺泡损伤和炎症,加重肺损伤。这些因素可能导致或加重 TRALI 的第一次打击^[7]。

4 危险因素

TRALI 的危险因素分为患者、输血和手术相关三方面。

患者相关的危险因素包括年龄、肝脏疾病、吸烟、血液系统恶性肿瘤、脓毒症、严重酗酒和机械通气等^[8]。Clifford 等^[4]的研究显示,年龄 ≥ 80 岁的患者发生 TRALI 的几率为 ≤ 69 岁患者的 2 倍($OR = 2.1$)。张锐东等^[9]的研究表明,有吸烟史的患者 TRALI 风险相应增加($OR = 1.924, 95\% CI: 1.101 \sim 3.425$),存在肝脏疾病的患者 TRALI 发生率也会增加($OR = 2.522, 95\% CI: 1.220 \sim 5.214$)。危重患者中,脓毒症和酗酒患者出现 TRALI 的风险增加^[8]。

输血相关的危险因素包括患者输注了含有 HLA II 类抗体、粒细胞免疫荧光试验阳性的 HNA 抗体的血液制品、含有血浆成分的成分输血^[10]。另外,围手术期大量输血也会增加 TRALI 的发生。张锐东等^[9]的研究中,logistic 回归分析显示,HLA II 类抗体和 TRALI 风险增加有关($OR = 1.862, 95\% CI: 1.194 \sim 2.904$);围手术期输血量越多,发生 TRALI 风险随之增加($OR = 2.363, 95\% CI: 1.095 \sim 5.099$)。Toy 等^[11]的研究表明,来自女性供体的血浆、输血次数增加也与 TRALI 有关。特殊的献血者,如多次妊娠史的女性、有输血史的献血者均会增加 TRALI 的发生^[12]。另外,血制品的储存时间也与 TRALI 有关,储存时间越长,出现 TRALI 的风险越高^[11]。

Clifford 等^[4]的研究显示,TRALI 发生率较高的手术类型包括胸科(3%)、血管(2.7%)和移植手术(2.2%)。入住 ICU 时间也与 TRALI 有关,出现 TRALI 和未出现 TRALI 患者 ICU 入住时间分别为 11.2 d 和 5.9 d。

5 临床表现

TRALI 的主要临床症状包括呼吸困难、呼吸急促和低氧血症,是肺血管通透性增加和肺水肿的结果。一般多见于输注血液制剂后 15 min ~ 2 d,最常发生在输注血液制剂后 6 h 内。常见症状有呼吸浅促、面色发绀、咳嗽、咳非泡沫样稀血水样痰、心悸、烦躁、出汗等,严重者可出现低血压,甚至休克等。另有部分患者可伴有寒战、发热等。常见体征:早期肺部可无异常,或呼吸音低,或仅闻及两肺少量干啰音;随着疾病的进展,可闻及两肺大量干啰音或(和)哮鸣音、细湿啰音,后期可闻及大量管状呼吸音或水泡音等。全身麻醉时,仅出现呼吸音减弱、低血压、血红蛋白尿、出血、低氧血症和(或)发热等输血反应的迹象,因此更应保持警惕^[13]。

TRALI 没有特异性实验室诊断。外周血常规检查的早期白细胞总数变化不明显,后期大多数患者白细胞总数可增高,以中性粒细胞增高为主;极少数可表现为中性粒细胞减少。血红蛋白、血小板计数变化可不明显。血气分析表现为 $PaO_2 < 60$ mm Hg,早期 $PaCO_2 < 35$ mm Hg,氧合指数 ≤ 300 。常规吸氧不能明显改善 PaO_2 。早期胸片可无异常或仅出现轻度间质改变,表现为双侧肺纹理增多;继而出现点斑片状阴影,逐渐融合成大片状或绒毛状、弥漫性浸润阴影,其中可见支气管充气征。通常无心脏扩大征象及肺血管充血表现。多数心电图表现为窦性心动过速,少数可出现心律不齐等。TRALI 患者的血浆 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)检测结果往往不增高,而输血所致容量过负荷患者的 BNP 明显升高,是鉴别二者的关键指标之一。

另外,还可进行组织相容性抗原抗体或中性粒细胞特异性抗体检测,但检测结果阴性不能排除 TRALI 诊断。

6 鉴别诊断

输血导致的细菌感染也可表现为肺损伤,如果有脓毒血症的表现,在对血袋和血制品进行细菌培养时就开始抗感染治疗。输血导致的过敏反应也可能出现呼吸急促和喘息及呼吸窘迫,因为过敏反应的主要表现是喉部和支气管水肿,而不是肺水肿,因此胸片可以协助诊断。另外,过敏反应的其他体征包括面部和躯干荨麻疹和红斑也有助于鉴别诊断。鉴别诊断还要区别 TRALI 和输血相关循环超负荷(transfusion-associated circulatory overload, TACO)^[14]。TACO 的临床表现类似于心源性肺水肿,典型特征为颈静脉扩张、S3 奔马律以及收缩压增高。TRALI 患者正位 X 线胸片呈双肺弥漫性浸

润,无心脏肥大。血流动力学监测有助于鉴别 TRALI 和心源性肺水肿,肺动脉楔压和中心静脉压正常或降低是 TRALI 的特点。血 BNP < 250 pg/ml 或输血后 BNP 与输血前 BNP 比值 < 1.5,提示 TACO 的可能性小^[15]。

7 治疗

TRALI 的治疗主要是支持性治疗。一旦出现,应立即停止输血,加强监测并限制液体。纠正缺氧并改善氧合,进行吸氧治疗,70% ~ 90% 的患者需要机械通气^[16]。建议使用保护性肺通气策略,采用小潮气量通气,以维持较低的气道压和平台压 (< 30 cm H₂O);尽可能吸入较低浓度氧;必要时可进行呼吸末正压通气 (positive end expiratory pressure, PEEP),从 3 ~ 5 cm H₂O 开始,逐渐增至最佳 PEEP 压力。如 PEEP 压力 > 15 cm H₂O,而 SaO₂ 依然低于 90%,则可增加 FiO₂。当疾病稳定后,逐渐降低 FiO₂ 和 PEEP 压力 (< 5 cm H₂O),再降低 PEEP。可能需要正性肌力药物和缩血管药物维持血压。因为液体超负荷不是导致肺损伤的主要原因,因此不推荐使用利尿剂。目前糖皮质激素的应用仍存在争议。

8 预防

最有效的预防措施是限制性输血策略。对危重患者的研究表明,限制性输血策略可降低急性肺损伤的发生率^[17]。大量血制品的应用,可使住院患者围手术期 TRALI 或具有潜在风险的 TRALI 发生率大大增加^[4]。因此,制定最佳的输血策略,既能保证血制品的最大疗效,又能避免输血相关副作用。对于处在急性炎症期的患者,若不是紧急输血,建议延期输血,直至急性炎症期减退。而行择期手术的患者,应严格把握输血指征并实施个性化输血策略。

对重症患者的研究表明,与输血相关的危险因素相比,患者相关的危险因素与 TRALI 的发生相关性更强,提示 TRALI 的反生发展更取决于宿主因素,其次才是血液制品因素^[18]。因此,输血前应尽量降低患者相关的 TRALI 风险因素。具体包括:加强监测,输血前应避免休克,休克患者应优先考虑液体复苏。应限制机械通气患者的气道压力。由于低潮气量通气降低了急性肺损伤患者的病死率,因此需要输血的患者建议采用小潮气量通气^[19]。

既然非抗体介导的 TRALI 的输血相关危险因素与存储时间有关,因此,有 TRALI 风险的患者可能受益于新鲜血液制品。另外有研究表明,洗涤储存的血液制品可以降低 TRALI 的发生率。临床研究也证实床旁洗涤血制品的安全可行性,但洗涤后

的血制品是否预防 TRALI 的发生仍需要进一步研究^[20]。

9 小结

TRALI 是输血相关死亡的主要原因之一。在围手术期具有 TRALI 潜在风险的患者包括在 ICU 接受心脏、骨科和普通外科手术的患者,机械通气或需要吸氧的患者。对于高危患者,使用血液保护策略来减少出血并避免不必要的术中输血是首要的预防策略。必须输血时,使用新鲜血液成分可有助于减少非免疫性 TRALI 的发生。麻醉医师和外科医生应该意识到围手术期 TRALI 高危患者的特征,并积极预防和处理可能发生的 TRALI。

参考文献

- Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*, 2004, 44 (12): 1774 - 1789.
- Benson AB, Austin GL, Berg M, et al. Transfusion-related acute lung injury in ICU patients admitted with gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (10): 1710 - 1717.
- Lieberman L, Petraszko T, Yi QL, et al. Transfusion-related lung injury in children: a case series and review of the literature. *Transfusion*, 2014, 54 (1): 57 - 64.
- Clifford L, Jia Q, Subramanian A, et al. Characterizing the epidemiology of postoperative transfusion-related acute lung injury. *Anesthesiology*, 2015, 122 (1): 12 - 20.
- Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med*, 2005, 33 (4): 721 - 726.
- Middelburg RA, van der Bom JG. Transfusion-related acute lung injury not a two-hit, but a multicausal model. *Transfusion*, 2015, 55 (5): 953 - 960.
- Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 2004, 32 (9): 1817 - 1824.
- Kim KN, Kim DW, Jeong MA. The usefulness of a classification and regression tree algorithm for detecting perioperative transfusion-related pulmonary complications. *Transfusion*, 2015, 55 (11): 2582 - 2589.
- 张锐东, 张志发, 李 军. 输血相关急性肺损伤的危险因素及预后分析. *临床输血与检验*, 2018, 20 (4): 368 - 370.
- Alam A, Huang M, Yi QL, et al. Perioperative transfusion-related acute lung injury: the Canadian Blood Services experience. *Transfus Apher Sci*, 2014, 50 (3): 392 - 398.
- Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood*, 2012, 119 (7): 1757 - 1767.
- 邱 丽. 输血相关急性肺损伤的发病机制及预防策略. *临床输血与检验*, 2017, 19 (2): 205 - 208.
- Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, et al. The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood*, 2011, 117 (16): 4218 - 4225. (下转第 89 页)

(上接第 67 页)

- 14 卓孝福. 输血相关急性肺损伤的临床特征、诊断、治疗和预后. 中国输血杂志, 2014, 27(12): 1367 – 1370.
- 15 Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. Crit Care Med, 2006, 34(5 Suppl): S109 – 113.
- 16 Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis. Crit Care Med, 2006, 34(5 Suppl): S114 – S117.
- 17 Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med, 1999, 340(6): 409 – 417.

- 18 Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R, et al. Toward the prevention of acute lung injury: protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. Crit Care Med, 2007, 35(7): 1660 – 1666.
- 19 Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. Eur J Anaesthesiol, 2017, 34(6): 332 – 395.
- 20 Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, et al. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. Blood Transfus, 2016, 14(1): 23 – 65.

(收稿日期: 2018 – 09 – 13)

(修回日期: 2018 – 11 – 13)

(责任编辑: 王惠群)