

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.026

频繁捐献单采血小板献血者免疫功能的研究进展^{*}

蒋玉林¹综述,黄文娟^{2△}审校

1. 重庆市血液中心输血研究一所,重庆 400052;2. 重庆市中医骨科医院检验科,重庆 400010

摘 要:单采血小板不仅可以提高血小板计数和预防患者出血,还能降低输血传播疾病的发生率、减少血液资源的浪费等,现已被临床广泛使用。随着其重要性的增加,血小板的需求量也逐渐增长,但血小板一直处于紧缺的状态。单采血小板的捐献者多为固定献血者,应该重点关注这部分献血者的身体健康情况。该文从单采血小板献血对献血者机体淋巴细胞、血小板、血浆免疫球蛋白、细胞因子及血清铁蛋白的影响,以及频繁捐献单采血小板对机体免疫功能的影响进行了综述。

关键词:频繁; 献血者; 单采血小板; 免疫功能

中图法分类号:R457;R-1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)17-2575-04

Research progress on immune function of frequent apheresis platelet donors^{*}

JIANG Yulin¹, HUANG Wenjuan^{2△}

1. Institute of Blood Transfusion, Chongqing Blood Center, Chongqing 400052, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Orthopaedic Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400010, China

Abstract: Apheresis platelets can not only increase platelet count and prevent bleeding, but also reduce the incidence of transfusion-transmitted diseases and the waste of blood resources. It has been widely used in clinical practice. With the increase of its importance, the demand for platelets has gradually increased, but platelets are always in a state of shortage. Most of the apheresis platelet donors are fixed blood donors, and the health of these donors should be paid important attention. This article reviews the effects of apheresis platelets donation on lymphocytes, platelets, plasma immunoglobulins, cytokines and serum ferritin of blood donors, and discusses the effects of frequent apheresis platelet donation on immune function.

Key words: frequent; blood donor; platelet pheresis; immune function

随着血液制备技术的发展,用于提高血小板计数的血液输注方式发生了巨大转变,如今常用为全血、浓缩血小板、单采血小板等方式^[1]。血小板输注是预防和治疗血小板减少或血小板功能障碍而引发出血的主要措施之一,已成为目前临床血液病、肿瘤和外科手术等的重要支持疗法。虽然全世界每年有大量血小板捐献,但肿瘤、血液病等疾病患病率的增加使一直处于紧缺状态的血小板需求量上升。目前机采血小板的捐献者大多数为固定献血者,因此应关注这部分献血者的身体健康情况。免疫系统具有发现并清除外来病原微生物、免疫调节等作用,是预防病原体入侵最有效的武器。现将多次单采血小板献血者免疫功能的研究进展综述如下。

1 对淋巴细胞的影响

与捐献全血比较,捐献血小板的不同之处在于采集完血小板后献血者的其他血液成分会回输到体内,这意味着频繁捐献单采血小板有淋巴细胞减少的风险。淋巴细胞及其亚群在维持机体免疫功能中发挥

重要作用,特别是在发生病毒感染后淋巴细胞及其亚群的数量会随着病毒的不同而发生改变,能体现献血者的免疫功能状态^[2-3]。早在 20 世纪 80 年代就有关于单采血小板献血者淋巴细胞减少的文献报道,因此在单采血小板对献血者淋巴细胞的影响尚未定论之前美国食品药品监督管理局要求在采集血小板之前需获得献血者的知情同意。直到 2007 年,由于缺乏相关数据支撑与更为先进的血细胞分离机的应用,这一要求被取消^[4]。

尽管如此,仍有不少学者研究了频繁捐献单采血小板对机体淋巴细胞的影响。GANSNER 等^[5]对使用 Trima Accel 血细胞分离机采集血小板的献血者进行的研究发现,过去一年内,献血次数在 20~24 次的献血者发生淋巴细胞减少,即 CD4⁺ T 淋巴细胞 < 200/μL、CD8⁺ T 淋巴细胞 < 125/μL 的比例明显升高,其中初始 T 淋巴细胞和辅助性 T 淋巴细胞(Th) 17 比例降低,而 CD4⁺、CD8⁺ 效应细胞和记忆细胞、Th1 和调节性 T 淋巴细胞比例增加。为阐明淋巴细

^{*} 基金项目:重庆市九龙坡区科技计划项目(2021-02-015-Y)。

[△] 通信作者, E-mail: duxiaodou0423@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230814.1824.002.html>(2023-08-15)

胞减少的原因,有研究对去白系统(LRS 舱)的血细胞进行了检测,结果显示,3 组献血者献血后 LRS 舱的血细胞分类并无差异,同时排除年龄对淋巴细胞的影响^[6],表明频繁捐献单采血小板献血者淋巴细胞减少可能与 LRS 舱反复清除 T 淋巴细胞有关。有研究发现,CD4⁺T 淋巴细胞减少的时间可持续一年以上,但献血者没有出现免疫失调或患肿瘤等情况,提示频繁捐献单采血小板引起的淋巴细胞减少对献血者无害^[7]。另一个重要原因是大多数 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞存在于淋巴组织中,可以维持机体 T 淋巴细胞稳态^[8],但该研究仍存在例数太少的局限,其结论需要更多的数据支撑。GANSNER 等^[9]还发现,使用 Fenwal Amicus 血细胞分离机采集血小板的献血者并未发生淋巴细胞减少,与 Trima Accel 血细胞分离机比较,二者区别在于有无 LRS 舱。对于两种血细胞分离机的比较,有研究提出一些局限性:(1)二者是在不同的纳入标准、时间进行的研究;(2)二者中献血者捐献次数的中位数不同。THUER 等^[10]研究证实,使用有 LRS 舱的血细胞分离机捐献单采血小板的献血者发生淋巴细胞减少,而没有 LRS 舱的其减少程度较低,但没有证据表明 LRS 舱对献血者的健康有负面影响。另一方面,有学者提出,使用有 LRS 舱的血细胞分离机捐献血小板的频繁献血者会发生 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞减少,且免疫抑制相关的感染风险和常见的细菌感染与捐献次数相关,呈剂量依赖性^[4]。因此,关于血细胞分离机的种类、献血者捐献次数等对机体淋巴细胞的影响还需进一步研究。

2 对血小板的影响

血小板在伤口愈合中起着至关重要的作用。然而,GAERTNER 等^[11]证明了血小板与细菌结合能激活中性粒细胞的吞噬作用,从而提出血小板参与了免疫反应的结论。因此,血小板的其他重要作用也逐渐被挖掘^[12]。

2.1 血小板平均体积(MPV)和血小板体积分布宽度(PDW)的变化情况 有研究表明,MPV 和 PDW 不仅在心血管疾病、呼吸系统疾病及肿瘤中可以为疾病的病程和预后提供重要信息,而且还参与了炎症调节^[13-14]。在有持续炎症反应的患者中促炎性细胞因子释放会导致血小板大量释放到循环血液中,进而迁移至炎症部位参与免疫调节^[13-15]。表明应考虑 MPV 在单采血小板献血者中的重要作用。NAYAK 等^[16]发现,单采血小板献血者在 1 个月内进行第 2 次捐献时其 PDW 无明显变化,而 MPV 明显增高,原因可能有:(1)新生成的血小板有 1/3 储存在脾脏,当机体捐献血小板后储存的血小板进入血液中,而该血小板更年轻、体积更大;(2)捐献血小板后骨髓受到刺激提前释放血小板到血液中,造成 MPV 增高。FENG 等^[17]发现,PDW 和 MPV 并不随捐献次数的增加而有统计学意义上的差异。因此,关于 MPV 和 PDW 在频繁捐献单采血小板的献血者中的变化及作用还需进一步探索。

2.2 血小板活化 有研究表明,血小板通过细胞-细胞接触和(或)释放趋化因子和细胞因子进而间接发挥免疫调节作用^[18]。血小板-白细胞之间通过 P-选择素(CD62P)实现相互作用,CD62P 与白细胞表面的 CD62P 糖蛋白配体 1(PSGL1)结合,在血小板糖蛋白(GP)I b、GP II b/III a、细胞间黏附分子 2(ICAM2)、T 淋巴细胞-B 淋巴细胞活化分子等作用下启动血小板释放细胞因子等,进而调节白细胞表型与功能^[19]。有研究表明,循环中的可溶性 CD62P 常被作为多种心血管疾病的危险因素,同时被认为是检测循环血小板活化的合适标志物^[20]。CHEN 等^[21]发现,血小板 CD62P 没有随着单采血小板捐献次数的增加而有所改变,表明血小板并没有被激活。与全血捐献者相比,单采血小板献血者机体内可溶性 CD62P 浓度高 20%,与捐献次数呈正相关。另有研究表明,多次捐献单采血小板献血者体内 CD62P 有轻微升高^[22]。因此,对于频繁捐献单采血小板的献血者来说,血小板活化的可能性还需进一步证实。

此外,血小板中还包含各种生长因子,如血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGFs)等,上述生长因子在血小板活化后释放参与免疫反应。动脉粥样硬化相关的心血管疾病是血液透析患者死亡的主要原因,有学者发现,此类患者透析过程中与透析之后 PDGFs 水平均升高,认为循环和释放的生长因子参与了血液透析患者的动脉粥样硬化^[23]。ZIMMERMANN 等^[24]在单采血小板献血者体内仅发现 PDGF-AB 轻微且可逆地增加,而可溶性 TGF-β1 无明显变化,可能是单采献血者和血液透析患者使用的设备、所需时间不同造成的差异。另一方面,持续释放的 PDGF 和 TGF-β1 是血小板储存损伤的重要原因,且可能引起输血反应,但现有的研究尚不能确定单采血小板捐献是否能引起血小板活化。

3 对血浆免疫球蛋白(Ig)、细胞因子及铁蛋白(SF)的影响

3.1 对 Ig 的影响 血浆 Ig 水平是评价机体免疫功能的另一项重要指标。国内有学者对多次机采血小板献血者免疫功能进行检测发现,C 反应蛋白(CRP)、IgA、IgG、IgM 及补体 C3、C4 等体液免疫指标有一定变化,与对照组比较,IgG 及补体 C3、C4 的差异均有统计学意义,且均在正常值参考范围内,可能与地区、性别、献血次数等因素有关,但该研究并没有对“多次”进行分类研究比较^[25]。另据文献报道,频繁捐献单采血小板的献血者尽管 CD4⁺T 淋巴细胞减少,但并没有表现出明显的免疫功能障碍,仍保留了接种新型冠状病毒疫苗后产生有效抗体的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞^[26]。因此,对于多次捐献机采血小板的献血者而言,不仅要研究 Ig“量”的变化,更要注重“质”的作用。

3.2 对细胞因子的影响 外周血细胞因子是反映机体细胞免疫功能的重要组成部分。国内有学者对多次血小板献血者的细胞因子水平变化进行的相关研

究发现,白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、 γ -干扰素和肿瘤坏死因子无明显变化,并指出只要按照相关规定进行血小板的多次捐献,不会对机体的细胞免疫功能造成明显影响^[27]。

3.3 对 SF 的影响 SF 早期被认为是评估机体内铁储存水平的指标,在保持机体铁稳态中起重要作用。但越来越多的研究表明,SF 还可能参与了调控炎症和免疫反应,包括抑制自由基损害、促炎症细胞因子释放和免疫抑制等^[28]。一方面,RUDDELL 等^[29]发现,在鼠体内 SF 与 T 淋巴细胞 Ig 和黏蛋白结构域 2 (TIM2)结合发挥细胞因子的作用,通过一系列途径导致多种促炎症细胞因子产生。虽然人体内无 TIM2,但人体内的受体 TIM1、TIM3、TIM4 与 TIM2 有相当大的序列同源性,且可能有相似的功能。另一方面,SF 还介导免疫抑制的作用,CD14⁺单核细胞分泌的重链铁蛋白通过铁螯合剂抑制外周血单个核细胞和引起 Ig 生成减少^[30]。虽然血清中仅含少量 SF,但其检测水平对疾病评估具有重要意义,并已广泛用于临床。

近年来,关于 SF 的研究也越来越多,其中也不乏关于健康献血者人群的研究。大量研究表明,频繁捐献单采血小板的献血者会发生铁储存降低或红细胞内铁缺乏,即亚临床铁缺乏^[31-32]。一系列的研究提示,对频繁捐献单采血小板的献血者进行 SF 监测、频繁捐献单采血小板是如何引起 SF 的降低及其对机体的影响开展进一步研究十分有必要,这有利于制订科学的补铁策略。

4 小 结

免疫系统的调节是一个复杂的过程,需要多种免疫细胞、免疫分子参与。与全血捐献比较,捐献单采血小板前需要按要求进行血常规检测,包括红细胞计数、血细胞比容、血红蛋白检测等,但机体在捐献单采血小板及频繁捐献单采血小板后如何进行免疫调节、如何维持机体稳态仍需进一步研究,这对保障献血者身体健康具有重要意义。

参考文献

- [1] BLAJCHMAN M A. Platelet transfusions: an historical perspective[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008, 1: 197.
- [2] MOSS P. The T cell immune response against SARS-CoV-2[J]. Nat Immunol, 2022, 23(2): 186-193.
- [3] HUANG W, BERUBE J, MCNAMARA M, et al. Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: a meta-analysis[J]. Cytometry A, 2020, 97(8): 772-776.
- [4] ZHAO J, GABRIEL E, NORDA R, et al. Frequent platelet donation is associated with lymphopenia and risk of infections: a nationwide cohort study [J]. Transfusion, 2021, 61(2): 464-473.
- [5] GANSNER J M, RAHMANI M, JONSSON A H, et al. Plateletpheresis-associated lymphopenia in frequent platelet donors[J]. Blood, 2019, 133(6): 605-614.

- [6] LIN Y, KIM J, METTER E J, et al. Changes in blood lymphocyte numbers with age in vivo and their association with the levels of cytokines/cytokine receptors[J]. Immun Ageing, 2016, 13: 24.
- [7] RAHMANI M, FORTIN B M, BERLINER N, et al. CD4⁺ T-cell lymphopenia in frequent platelet donors who have ceased platelet donation for at least 1 year [J]. Transfusion, 2019, 59(5): 1644-1647.
- [8] GANUSOV V V, BOER R J D. Do most lymphocytes in humans really reside in the gut? [J]. Trends Immunol, 2007, 28(12): 514-518.
- [9] GANSNER J M, PAPRI M, GOLDSTEIN J, et al. Severe CD4⁺ T-cell lymphopenia is not observed in frequent plateletpheresis donors collected on the Fenwal Amicus [J]. Transfusion, 2019, 59(9): 2783-2787.
- [10] THUER L, BROSIG A, HUTCHINSON J A, et al. Total platelet donation count and donation frequency are determinants of plateletpheresis-associated lymphopenia [J]. Transfusion, 2021, 61(11): 3161-3173.
- [11] GAERTNER F, AHMAD Z, ROSENBERGER G, et al. Migrating platelets are mechano-scavengers that collect and bundle bacteria[J]. Cell, 2017, 171(6): 1368-1382.
- [12] HUILCAMAN R, VENTURINI W, FUENZALIDA L, et al. Platelets, a key cell in inflammation and atherosclerosis progression[J]. Cells, 2022, 11(6): 1014.
- [13] KORNILUK A, KOPER-LENKIEWICZ O M, KAMIŃSKA J, et al. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 9213074.
- [14] LI C, ZHANG H, LI S, et al. Prognostic impact of inflammatory markers PLR, LMR, PDW, MPV in medullary thyroid carcinoma [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 861869.
- [15] SENCHENKOVA E Y, KOMOTO S, RUSSELL J, et al. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis[J]. Am J Pathol, 2013, 183(1): 173-181.
- [16] NAYAK S, COSHIC P, PANDER M Y, et al. Frequent plateletpheresis donations & its effect on haematological parameters: an observational study[J]. Indian J Med Res, 2019, 150(5): 468-476.
- [17] FENG Q, ZHU F, LI C, et al. Effect of frequency of platelet apheresis on coagulation function in donors: a prospective cohort study [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2019, 35(4): 736-741.
- [18] SCHROTTMAIER W C, KRAL J B, BADRNYA S, et al. Aspirin and p2y12 inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes[J]. Thromb Haemost, 2015, 114(3): 478-489.
- [19] KRAL J B, SCHROTTMAIER W C, SALZMANN M, et al. Platelet interaction with innate immune cells [J]. Transfus Med Hemother, 2016, 43(2): 78-88.
- [20] AY C, JUNGBAUER L V, SAILER T, et al. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715

- variant[J]. Clin Chem, 2007, 53(7): 1235-1243.
- [21] CHEN Y, LIN Y, LIN H, et al. Regular plateletpheresis increased basal concentrations of soluble P-selectin in healthy donors: possible involvement of endothelial cell activation? [J]. Clin Chim Acta, 2016, 458: 18-22.
- [22] TUAN H T M, HOCK L S, ABDULLAH Z W. Haemostatic parameters, platelet activation markers, and platelet indices among regular plateletpheresis donors [J]. J Taibah Univ Med Sci, 2018, 13(2): 180-187.
- [23] SIMONE S, CHIETI A, PONTRELLI P, et al. On-line hemodiafiltration modulates atherosclerosis signaling in peripheral lymphomonocytes of hemodialysis patients [J]. J Nephrol, 2021, 34(6): 1989-1997.
- [24] ZIMMERMANN R, LOEW D, WEISBACH V, et al. Plateletpheresis does not cause long-standing platelet-derived growth factor release into the donor blood [J]. Transfusion, 2005, 45(3): 414-419.
- [25] 李继红, 孟德伍, 周爱国, 等. 多次单采血小板献血者免疫功能指标变化研究[J]. 广西医学, 2017, 39(6): 894-895.
- [26] LAUMAEA A E, LEWIN A, CHATTERJEE D, et al. COVID-19 vaccine humoral response in frequent platelet donors with plateletpheresis-associated lymphopenia[J]. Transfusion, 2022, 62(9): 1779-1790.
- [27] 宋艳艳, 周雪莹, 欧阳旭, 等. 多次捐献血小板的献血者细
- 胞因子水平的分析[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(11): 1181-1183.
- [28] KERNAN K F, CARCILLO J A. Hyperferritinemia and inflammation[J]. Int Immunol, 2017, 29(9): 401-409.
- [29] RUDDLELL R G, HOANG-LE D, BARWOOD J M, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells[J]. Hepatology, 2009, 49(3): 887-900.
- [30] YAMASHITA M, HARADA G, MATSUMOTO S E, et al. Suppression of immunoglobulin production in human peripheral blood mononuclear cells by monocytes via secretion of heavy-chain ferritin[J]. Immunobiology, 2014, 219(2): 149-157.
- [31] SAB C P, KAUR G, KAUR P, et al. Assessment of serum iron stores in regular plateletpheresis donors [J]. Transfus Apher Sci, 2022, 61(1): 103291.
- [32] CHIN L T, WOON J Y, KUO S W, et al. Decreased levels of ferritin, mild thrombocytosis, and increased erythropoietin are sequential events among frequent plateletpheresis donors: implication for a ferritin screen[J]. Transfus Apher Sci, 2022, 61(6): 103501.
- (收稿日期: 2022-12-20 修回日期: 2023-05-04)
- 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 17. 027

低密度脂蛋白胆固醇直接检测方法与间接计算公式*

敖登托娅¹综述, 王美英^{2△}审校

1. 内蒙古医科大学第二附属医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010090; 2. 内蒙古医科大学附属医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010010

摘 要: 低密度脂蛋白胆固醇定量检测的参考方法是超高速离心法, 但该方法操作繁琐且耗时较长, 并不适用于普通的临床实验室。均相法是一种自动化的低密度脂蛋白胆固醇定量检测方法, 具有快速、便捷等优点, 但该方法与超高速离心法之间有一定的偏差。为了节约成本, 部分血脂实验室采用的是运用公式来间接计算低密度脂蛋白胆固醇水平。其中最常用的公式包括: Friedewald 公式、Martin-Hopkins 公式、Sampson 公式。此外, 还有多项研究利用机器学习等人工智能手段计算低密度脂蛋白胆固醇水平。本文综述了低密度脂蛋白胆固醇的检测方法, 以及目前 3 种常用的计算公式及机器学习在计算低密度脂蛋白胆固醇水平中的应用。

关键词: 低密度脂蛋白胆固醇; 均相法; 超高速离心; 计算公式

中图分类号: R446. 11+2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)17-2578-05

Quantitative detection and calculation formula of low density lipoprotein cholesterol*

AODENG Tuoya¹, WANG Meiyang^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Mongolia 010090, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Mongolia 010010, China

Abstract: The reference method for quantitative detection of low density lipoprotein cholesterol is ultracentrifugation, which is cumbersome and time-consuming, and it is not suitable for application in common clinical laboratories. Homogeneous assay is an automatic quantitative detection method for low density lipoprotein cholesterol, which is rapid and easy to perform, however, there is a certain deviation between this method and

* 基金项目: 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202201260)。

△ 通信作者, E-mail: wangmeiyang1969@163. com。