

# 非自身免疫性溶血性贫血患者直接抗人球蛋白试验阳性对临床输血效果的影响

叶晓芳 黄榕 张玲

作者单位: 361000 福建厦门, 解放军陆军第七十三集团军医院检验病理科检验区血库

通信作者: 张玲, Email: zhanglinghubei@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.03.004

**【摘要】** 目的 研究对直接抗人球蛋白试验(DAT)阳性的非自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者进行临床输血治疗的效果。方法 选择2020年8月—2021年8月解放军陆军第七十三集团军医院收治的80例DAT阳性非AIHA患者作为研究对象,纳入研究组,将患者分为研究1组(40例,给予洗涤红细胞输注治疗)和研究2组(40例,给予普通红细胞悬液输注治疗);另外选择同期该院收治的40例DAT阴性非AIHA患者作为对照组,给予普通红细胞悬液输注治疗。分析DAT阳性非AIHA患者的疾病类型分布;观察并比较三组患者的输血效果检测指标,包括总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、血清白蛋白(ALB)、红细胞计数(RBC)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)以及血红蛋白(Hb)水平。结果 80例DAT阳性非AIHA患者中重症监护病房(ICU)患者占比最高,为72.50%(58/80),其次为肿瘤患者,占16.25%(13/80),血液系统疾病、循环系统疾病、消化系统疾病、呼吸系统疾病患者占比分别为2.50%、3.75%、1.25%、3.75%。治疗前各组患者的TBil、DBil、ALB、RBC、MCH、Hb水平比较差异均无统计学意义。治疗后研究1组、研究2组、对照组的ALB、RBC、MCH、Hb水平比较差异仍无统计学意义[ALB(g/L): $48.24 \pm 5.69$ 、 $48.19 \pm 5.62$ 、 $48.28 \pm 5.74$ , RBC( $\times 10^{12}/L$ ): $2.28 \pm 0.43$ 、 $2.29 \pm 0.46$ 、 $2.26 \pm 0.42$ , MCH(pg): $5.36 \pm 1.21$ 、 $5.42 \pm 1.25$ 、 $5.29 \pm 1.24$ , Hb(g/L): $104.23 \pm 10.86$ 、 $106.65 \pm 10.92$ 、 $108.29 \pm 10.64$ ,均 $P > 0.05$ ],但研究1组的TBil、DBil水平均明显高于研究2组和对照组[TBil( $\mu\text{mol/L}$ ): $17.29 \pm 3.35$ 比 $13.24 \pm 2.76$ 、 $13.28 \pm 2.72$ , DBil( $\mu\text{mol/L}$ ): $8.29 \pm 2.36$ 比 $5.34 \pm 1.41$ 、 $5.33 \pm 1.39$ ,均 $P < 0.05$ ],研究2组与对照组TBil和DBil水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。结论 DAT阳性非AIHA患者使用洗涤红细胞输注治疗容易加重肝脏负担,而直接使用红细胞悬液输注安全性较高,治疗效果较好。

**【关键词】** 非自身免疫性溶血性贫血; 输血; 直接抗人球蛋白试验

## Impact of direct antiglobulin test positive results on blood transfusion efficacy in non-autoimmune hemolytic anemia patients

Ye Xiaofang, Huang Rong, Zhang Ling. Department of Clinical Laboratory, the 73rd Group Military Hospital of PLA Ground Force, Xiamen 361000, Fujian, China.

Corresponding author: Zhang Ling, Email: zhanglinghubei@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the effectiveness of clinical blood transfusion treatment for non-autoimmune hemolytic anemia (AIHA) patients with direct antiglobulin test (DAT) positivity. **Methods** Totally 80 DAT positive non-AIHA patients admitted to the 73rd Group Military Hospital of PLA Ground Force from August 2020 to August 2021 were selected as research objects and included in research group. The patients were divided into research group 1 (40 cases, treated with washed red blood cell infusion) and research group 2 (40 cases, treated with ordinary red blood cell suspension infusion). In addition, 40 DAT negative non-AIHA patients during the same period were selected as control group and given conventional red blood cell suspension infusion treatment. The distribution of disease types in DAT positive non-AIHA patients was analyzed, the blood transfusion effect indicators of three groups of patients were observed and compared, including total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), albumin (ALB), red blood cell count (RBC), mean corpuscular hemoglobin content (MCH) and hemoglobin (Hb). **Results** Among the 80 DAT positive non-AIHA patients, intensive care unit (ICU) patients accounted for the highest proportion, accounting for 72.50% (58/80), followed by tumor patients, accounting for 16.25% (13/80), and patients with hematological, circulatory, digestive and respiratory diseases accounted for 2.50%, 3.75%, 1.25% and 3.75%, respectively. There was no statistically significant difference in the levels of TBil, DBil, ALB, RBC, MCH and Hb among the groups of patients before treatment. After treatment, there was no significant difference

in the levels of ALB, RBC, MCH and Hb among research group 1, research group 2 and control group [ALB (g/L):  $48.24 \pm 5.69$ ,  $48.19 \pm 5.62$ ,  $48.28 \pm 5.74$ , RBC ( $\times 10^{12}/L$ ):  $2.28 \pm 0.43$ ,  $2.29 \pm 0.46$ ,  $2.26 \pm 0.42$ , MCH (pg):  $5.36 \pm 1.21$ ,  $5.42 \pm 1.25$ ,  $5.29 \pm 1.24$ , Hb (g/L):  $104.23 \pm 10.86$ ,  $106.65 \pm 10.92$ ,  $108.29 \pm 10.64$ , all  $P > 0.05$ ]. The levels of TBil and DBil in research group 1 were higher than those in research group 2 and control group [TBil ( $\mu\text{mol/L}$ ):  $17.29 \pm 3.35$  vs.  $13.24 \pm 2.76$ ,  $13.28 \pm 2.72$ , DBil ( $\mu\text{mol/L}$ ):  $8.29 \pm 2.36$  vs.  $5.34 \pm 1.41$ ,  $5.33 \pm 1.39$ , all  $P < 0.05$ ]. There were no significant differences in TBil and DBil levels between research group 2 and control group (all  $P > 0.05$ ).

**Conclusion** Non-AIHA patients with DAT positive may experience increased liver burden when treated with washed red blood cell infusion, while direct use of red blood cell suspension infusion is safer and has better therapeutic effects.

**【Key words】** Non-autoimmune hemolytic anemia; Anemia; Direct antiglobulin test

随着医学水平的不断提升,交叉配血方法也发展迅速,柱凝集法在临床上应用广泛。但随着输血需求的不断增加,肿瘤患者、免疫功能低下以及重度感染患者常需反复输血,导致在输血前柱凝集法交叉配血中常发生次侧凝集,这是由于直接抗人球蛋白试验(direct antiglobulin test, DAT)阳性所致,给治疗带来较大困难<sup>[1-2]</sup>。DAT的目的是检测人体红细胞表面不完全抗体是否与抗人球蛋白结合,若人体红细胞与抗人球蛋白结合,则会导致红细胞聚集,影响输血的安全性<sup>[3]</sup>。目前有研究数据显示,在住院输血的患者中, DAT 阳性的非自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)患者约占其中的 10%,但患者贫血与 DAT 阳性并无关联<sup>[4-5]</sup>。因此对 DAT 阳性的非 AIHA 患者在输血前进行交叉配血试验可保障输血的安全性,减少输血时发生的不良反应。

本研究对解放军陆军第七十三集团军医院 DAT 阳性的非 AIHA 患者进行洗涤红细胞和普通红细胞输注治疗,并以 DAT 阴性的非 AIHA 患者输注普通红细胞治疗作为对照组,分析洗涤红细胞和普通红细胞悬液输注治疗对 DAT 阳性非 AIHA 患者的治疗效果,进一步为临床诊疗提供理论依据,保障患者输血效果和安全性,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象与分组** 选择 2020 年 8 月—2021 年 8 月本院收治的 80 例 DAT 阳性的非 AIHA 患者作为研究对象,纳入研究组,根据随机数字表法将研究组患者分为研究 1 组和研究 2 组,每组各 40 例;另外选择同期本院收治的 40 例 DAT 阴性的非 AIHA 患者纳入对照组。

**1.1.1 纳入标准** ① 所有患者经检查和诊断,均为非 AIHA 患者;② 研究组患者均为 DAT 阳性;③ 对照组患者均为 DAT 阴性;④ 患者签署知情同意书;⑤ 所有患者均符合输血要求,即  $\text{Hb} < 70 \text{ g/L}$ 。

**1.1.2 排除标准** ① 合并严重感染或血液疾病的患者;② 精神异常等无法配合研究者;③ 有输血禁忌证的患者;④ 同时参与其他研究者。

**1.1.3 伦理学** 本研究经本院医学伦理委员会批准通过(审批号:73JYY202274834),符合医学伦理学标准,所有检测均获得受检对象或家属的知情同意。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 交叉配血** 采用微柱凝胶法对患者进行 DAT 试验,若出现次侧凝集,则表示 DAT 阳性。采用凝聚胺法进行配血,患者与献血者的红细胞以及 RhD 免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 质控血清(稀释 1 000 倍)进行反应,作为阳性对照,凝聚胺配血以显微镜下无凝集为阴性标准。使用由北京金豪制药股份有限公司提供的 RhD IgG 质控液以及中山市生科试剂仪器有限公司提供的改良凝聚胺试剂。

**1.2.2 输注红细胞** 研究 1 组患者给予洗涤红细胞输注治疗,研究 2 组和对照组患者均给予普通红细胞悬液输注治疗。

**1.3 观察指标** ① 分析 DAT 阳性非 AIHA 患者的疾病类型分布。② 观察三组患者的输血效果指标,包括总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、平均红细胞血红蛋白量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)以及血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 18.0 统计软件处理数据。计量资料符合正态分布,以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,多组间比较采用方差分析和  $F$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 研究 1 组、研究 2 组以及对照组受检者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),有可比性。见表 1。

表 1 各组受检者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁)	
		男性	女性	范围	均值 ( $\bar{x} \pm s$ )
研究 1 组	40	24	16	31 ~ 67	43.4 ± 5.5
研究 2 组	40	22	18	30 ~ 69	44.1 ± 5.6
对照组	40	25	15	34 ~ 67	43.8 ± 5.9
$\chi^2/F$ 值		0.483		0.152	
P 值		0.786		0.858	

2.2 DAT 阳性非 AIHA 患者的疾病类型分布 DAT 阳性的非 AIHA 患者中重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 患者占比最高, 为 72.50%, 其次为肿瘤患者, 占 16.25%, 其余患者包括血液系统疾病、循环系统疾病、消化系统疾病、呼吸系统疾病患者, 占比分别为 2.50%、3.75%、1.25%、3.75%。见表 2。

表 2 DAT 阳性非 AIHA 患者的疾病类型分布

疾病分布	例数 (例)	占比 (%)
ICU 重症患者	58	72.50
肿瘤患者	13	16.25
血液系统疾病患者	2	2.50
循环系统疾病患者	3	3.75
消化系统疾病患者	1	1.25
呼吸系统疾病患者	3	3.75
合计	80	100.00

注: DAT 为直接抗人球蛋白试验, AIHA 为自身免疫性溶血性贫血

2.3 各组患者输血效果指标水平比较 治疗前各组患者的 TBil、DBil、ALB、RBC、MCH、Hb 水平比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); 治疗后各组的 ALB、RBC、MCH、Hb 水平比较差异仍无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 但研究 1 组的 TBil、DBil 水平均明显高于研究 2 组和对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 而研究 2 组与对照组 TBil 和 DBil 水平比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组患者输血效果指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )		DBil ( $\mu\text{mol/L}$ )		ALB (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究 1 组	40	12.38 ± 2.67	17.29 ± 3.35	4.82 ± 1.13	8.29 ± 2.36	33.46 ± 3.19	48.24 ± 5.69
研究 2 组	40	12.32 ± 2.59	13.24 ± 2.76	4.74 ± 1.12	5.34 ± 1.41	33.52 ± 3.14	48.19 ± 5.62
对照组	40	12.41 ± 2.62	13.28 ± 2.72	4.81 ± 1.15	5.33 ± 1.39	34.13 ± 3.25	48.28 ± 5.74
F 值		0.011	24.758	0.062	36.806	0.544	0.002
P 值		0.988	0.001	0.943	0.001	0.585	0.998
组别	例数 (例)	RBC ( $\times 10^{12}/\text{L}$ )		MCH (pg)		Hb (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究 1 组	40	1.65 ± 0.36	2.28 ± 0.43	4.03 ± 0.69	5.36 ± 1.21	65.23 ± 10.42	104.23 ± 10.86
研究 2 组	40	1.68 ± 0.38	2.29 ± 0.46	3.85 ± 0.62	5.42 ± 1.25	62.74 ± 10.56	106.65 ± 10.92
对照组	40	1.71 ± 0.34	2.26 ± 0.42	3.93 ± 0.72	5.29 ± 1.24	64.38 ± 10.62	108.29 ± 10.64
F 值		0.334	0.051	0.706	0.112	0.369	1.428
P 值		0.758	0.952	0.495	0.895	0.563	0.244

注: TBil 为总胆红素, DBil 为直接胆红素, ALB 为白蛋白, RBC 红细胞计数, MCH 为平均红细胞血红蛋白量, Hb 为血红蛋白

### 3 讨论

临床上病情危重、严重贫血或经过大型手术的患者常会出现大量失血情况, 需要在极短时间内进行输血, 保障患者生命安全, 防止失血性休克的发生。目前临床上较多使用的输血方法为成分输血, 具有较强的针对性, 节约血量, 同时还有不良反应小等优点<sup>[6-7]</sup>。在输血前需要进行交叉配血试验, 以防止患者出现血液不相容的情况。柱凝集法交叉配血试验是临床常用的验血方法, 具有灵敏度和准确度较高等优势, 在各级医院被广泛应用, 大大提高了输血安全性, 降低了溶血性输血反应的发生率<sup>[8-9]</sup>。但柱凝集法也会出现交叉配血次侧凝集反应, 主要存在于 DAT 阳性的非 AIHA 患者中。

既往有学者认为, AIHA 患者在 DAT 阳性时需要输注洗涤红细胞, 这是由于该类型患者由多种因素导致红细胞抗体的产生, 具有血型抗原特异性, 会导致红细胞被破坏, 缩短红细胞寿命, 表现为自身免疫性溶血性贫血<sup>[10]</sup>。Das 等<sup>[11]</sup>研究结果显示, 非 AIHA 患者出现 DAT 阳性结果可能是由于球蛋白黏附于红细胞表面, 但并不会改变抗体球蛋白的结构, 也不会激活补体, 因此与患者的贫血并无关联。如何提高输血安全性已成为临床关注的重点。

本研究对本院 DAT 阳性的非 AIHA 患者进行研究, 以输注洗涤红细胞为研究 1 组, 输注普通红细胞为研究 2 组; 以 DAT 阴性的非 AIHA 患者作为对照组, 给予输注普通红细胞治疗。首先分析了 DAT 阳性非 AIHA 患者的疾病类型分布, 结果表明该类患者其中 ICU 重症患者的占比最高, 为 72.50%, 其次为肿瘤患者, 占 16.25%, 其余患者包括血液系统疾病、循环系统疾病、消化系统疾病以及呼吸系统疾病患者, 占比分别为 2.50%、3.75%、1.25%、3.75%。在多数探讨非 AIHA 患者发生 DAT 阳性原因的研究中, 结果表明原因包括肿瘤、药物、免疫因素、病毒感染等, 大部分 ICU 患者病情较重, 容易发生合并感染, 从而造成非 AIHA 患者出现 DAT 阳性结果。非 AIHA 肿瘤患者也容易

发生 DAT 阳性。

根据临床治疗方法,对研究 1 组患者给予洗涤红细胞输注治疗,研究 2 组患者给予普通红细胞输注治疗,对照组患者也给予普通红细胞输注治疗。结果显示,治疗前各组患者的 TBil、DBil、ALB、RBC、MCH 以及 Hb 水平差异均无统计学意义,而输注治疗后,各组患者的 ALB、RBC、MCH 以及 Hb 水平比较差异仍无统计学意义。DAT 阳性的非 AIHA 患者输注洗涤红细胞和输注普通红细胞治疗的效果相似,并不存在明显差异。但在既往临床上建议对交叉配血次侧出现凝集反应的患者应输注洗涤红细胞,这是由于洗涤红细胞去除了 80% 以上的白细胞和 99% 以上的血浆蛋白及血小板,降低了非溶血性输血反应的发生率,尤其是对肾功能不全、尿毒症等患者较为适用<sup>[12-13]</sup>。

本研究结果还显示,经过输注治疗后,研究 1 组的 TBil 和 DBil 水平均明显高于研究 2 组和对照组,但研究 2 组与对照组比较差异并无统计学意义。这表明虽然 DAT 阳性的非 AIHA 患者输注洗涤红细胞效果较好,能迅速升高患者的 Hb 水平,缓解贫血和缺氧状态,但输注洗涤红细胞时,患者体内红细胞的破坏也进一步加速,给患者带来较大的肾脏负担,导致 TBil 和 DBil 水平明显升高。但在研究 2 组中却并未观察到上述现象,表明虽然 DAT 阳性的非 AIHA 患者输注洗涤红细胞具有较好效果,但对患者的肾脏影响较大,加重肾脏负担。而输注普通红细胞时,能达到与输注洗涤红细胞相似的疗效,同时 TBil 和 DBil 水平上升幅度较小,对肾脏不造成很大负担,因此安全性更高<sup>[14-15]</sup>。

综上所述, DAT 阳性的非 AIHA 患者使用洗涤红细胞输注治疗容易加重肝脏负担,而直接使用红细胞悬液输注安全性较高,治疗效果同样较好。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- 1 KHALED M B, OUEDERNI M, SAHLI N, et al. Predictors of autoimmune hemolytic anemia in beta-thalassemia patients with underlying red blood cells autoantibodies [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2019, 79: 102342. DOI: 10.1016/j.bcmd.2019.102342.
- 2 KAMESAKI T. Diagnostic algorithm for classification and characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia with 1-year clinical follow-up [J]. *Transfusion*, 2022, 62 (1): 205-216. DOI: 10.1111/trf.16709.

- 3 陈麟凤, 庄健美, 张金荣, 等. 直接抗人球蛋白试验阳性强度对患者红细胞输注效果的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (44): 3510-3514. DOI: 10.3760/ema.j.cn112137-20200225-00445.
- 4 UEDA Y. Transfusion of patients with autoimmune hemolytic anemia [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2018, 59 (10): 2354-2361. DOI: 10.11406/rinketsu.59.2354.
- 5 LADOGANA S, MARUZZI M, SAMPERI P, et al. Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association [J]. *Blood Transfus*, 2017, 15 (3): 259-267. DOI: 10.2450/2016.0072-16.
- 6 DENNY N, GORDON E, ATOYEBI O. DAT negative warm autoimmune haemolytic anaemia secondary to a mature cystic teratoma refractory to immunosuppressive therapy [J]. *BMJ Case Rep*, 2022, 15 (3): DOI: 10.1136/bcr-2021-243017.
- 7 RAY G K, MISHRA D, JENA R K, et al. Clinical profile and severity of hemolysis in adult patients of primary autoimmune hemolytic anemia and their response to steroid: a prospective cohort study from single institution [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2021, 37 (1): 119-125. DOI: 10.1007/s12288-020-01326-4.
- 8 麦海萍. 混合性自身免疫性溶血性贫血误诊 1 例 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2000, 7 (5): 281. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2000.05.025.
- 9 陈丽娟, 杨延敏. 非自身免疫性溶血性贫血患者 DAT 阳性分析与输血疗效 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16 (8): 1125-1127. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.08.036.
- 10 MILLER J, CAI W, ANDREWS J, et al. A case series of pediatric patients with direct antiglobulin test negative autoimmune hemolytic anemia [J]. *Transfusion*, 2019, 59 (8): 2528-2531. DOI: 10.1111/trf.15350.
- 11 DAS S S, CHAKRABARTY R, ZAMAN R U. Immunohematological and clinical characterizations of mixed autoimmune hemolytic anemia [J]. *Asian J Transfus Sci*, 2018, 12 (2): 99-104. DOI: 10.4103/ajts.ajts\_105\_17.
- 12 BLICH E M, BRANCH H A, SAKAC D, et al. Differential red blood cell age fractionation and Band3 phosphorylation distinguish two different subtypes of warm autoimmune hemolytic anemia [J]. *Transfusion*, 2020, 60 (8): 1856-1866. DOI: 10.1111/trf.15911.
- 13 陈诚, 姚祺敏, 胡晓燕, 等. 输血后直接抗球蛋白试验结果阴性转阳性患者成分血输注效果分析 [J]. *中国输血杂志*, 2021, 34 (8): 854-857. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2021.08.013.
- 14 YING Q, LV D, FU X, et al. Resolution of serologic problems due to cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia and its transfusion decision [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35 (8): e23894. DOI: 10.1002/jcla.23894.
- 15 RAGHUWANSHI B. Serological blood group discrepancy and cold agglutinin autoimmune hemolytic anemia associated with novel coronavirus [J]. *Cureus*, 2020, 12 (11): e11495. DOI: 10.7759/cureus.11495.

(收稿日期: 2022-03-28)

(本文编辑: 邵文)