



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.020

· 继续教育园地 ·

血细胞分离机的临床应用与发展现状

吴金娟 周芙玲

[关键词] 血细胞分离机; 外周造血干细胞采集; 治疗性血浆置换; 红细胞去除或置换; 血小板去除

血液成分采集治疗技术的发展历史较为久远,从较早的放血疗法到如今利用血细胞分离机进行血液成分采集,这一技术经过长时间的发展已日趋完善。单采是指将血液分离成基本的组成成分——红细胞、白细胞、血小板和血浆,并将其中一种或多种成分有目的性和选择性地从血液中移除的过程。血细胞分离机在临床上的应用非常广泛,包括外周造血干细胞移植、治疗性血浆置换、红细胞去除或置换等。除了某些血液系统疾病,单采技术对多种自身免疫性疾病也具有重要的临床价值和意义。临床上大量应用的血细胞分离机包括 COBE Spectra、Fresenius COM. TEC、The Amicus、The Optia 等,现将血细胞分离机在血液成分采集、置换、去除等方面的临床应用进展和实际应用中优势和缺点综述如下。

一、外周造血干细胞采集

采集供者/患者外周造血干细胞(PBSC)用于临床移植,包括异基因外周造血干细胞移植和自体外周造血干细胞移植,是血细胞分离机最重要的临床价值。细胞分离机采集某种细胞的基本原理是在一定离心力的作用下,设定一定的离心分离因子,经过离心后各种细胞分布在离心容器的不同部位,如最上层是血浆,中间是各种血细胞,最下层为红细胞,在保持平衡的前提下,调整界面位置可以将所需要的细胞收集。外周造血干细胞的密度与单个核细胞(MNC)大小类似,PBSC 主要分布在这个细胞群体中,但同时其他细胞成分如红细胞、血小板、中性分叶粒细胞“污染”PBSC 是目前无法避免的。因此,在血细胞分离机使用中需要考虑如何从技术层面减少其他细胞的“污染”。

如今市场上已经有多种单采外周造血干细胞的设备如 COBE Spectra、The Optia、The Amicus 等。COBE Spectra 有半自动采集程序(MNC 程序)和全自动采集程序(Auto PBSC 程序),COBE Spectra 在年龄较小或需要多次移植的患者中引起的并发症较少,可安全应用于造血干细胞移植^[1]。在儿童患者中,研究人员发现在与 COBE Spectra 保持相同的收集效率的前提下,采用 The Optia 收集血小板和血红蛋白的损失更小^[2],且钙、镁的损失也更少,使 The Optia 对于儿童的造血干细胞移植较为安

全可行^[3]。由于 The Optia-MNC 存在造成血小板损失这一缺点,The Optia-CMNC 被开发出来,其采用更小的离心力(PF4.0)和更优越的性能参数,可以节省操作时间和减少血小板损失^[4]。The Amicus 也是造血干细胞采集的一种常见机型,与 COBE Spectra 收集效率相似,其收集的终产物中红细胞、淋巴细胞、单核细胞数量明显高于前者,且血小板损失更少^[5],因此更适用于血小板低于正常水平的患者。

二、治疗性血浆置换

血浆置换能够去除血浆中导致疾病发生的某些有害成分,如致病性抗原抗体、免疫复合物、毒物等,进而改善症状达到缓解病情的效果。根据美国无菌协会(ASFA)的指导方针,超过 30 种疾病可以采用治疗性血浆置换(TPE)治疗,包括肝功能衰竭、血栓性血小板减少性紫癜、中毒、系统性红斑狼疮等^[6]。TPE 的使用改变了许多疾病的治疗方式,同时有些过去被认为是高死亡率的疾病如血栓性减少性紫癜,可通过 TPE 治疗降低死亡率和患病率。

血液透析的目的是将许多分子量较低或中等的物质去除,TPE 的目标通常是去除血浆中的单一成分。血浆置换包括膜式血浆分离法和离心式血浆分离法两种方式。离心式血浆分离法是目前使用最广泛的血浆置换方式,其工作程序是将患者血液抽出的同时,将血浆与血细胞分离,经过体外机器处理后,最后将血细胞与正常血浆混合再回输至患者体内。这种操作不可避免会引发一些不良反应,最常见的并发症是抗凝剂造成的低钙血症;最严重并发症是过敏反应(喉头水肿)。在 TPE 中出现不良事件的类型和频率取决于诸多因素,如患者病情、进行的手术数量、正在使用的替代液体类型及获得的静脉通路类型^[7]。有学者对不同血细胞分离机的血浆置换效率进行比较发现,血浆置换过程中 The Optia 运行时间更短,血浆置换效率更高。同时 The Optia 所有的参数可被计算机记录,便于监测^[8]。在血浆置换效率方面,The Amicus 和 The Optia 相似,但均优于 COBE Spectra。同时,与 The Optia 相比,The Amicus 使用的抗凝剂更少^[9]。

三、红细胞去除或置换

镰状细胞贫血是需要红细胞置换的一种典型疾病,死亡率极高。严重感染患者的标准治疗方法包括药物治疗、慢性输血、造血干细胞移植及红细胞置换治疗。红细胞置换治疗优于

输血治疗,因其可以防止铁超载,保持血红蛋白 S (HbS) 在标准值范围内^[10]。HbS 占总血红蛋白的比例 (HbS%) 是疾病严重程度和血管并发症风险的评估指标,在治疗周期中波动,通常 HbS% 应保持在 30% 以下。

常用的血细胞分离机包括 Cobe Spectra 和 The Optia,这两种设备均可有效降低 HbS% 比例。与 Cobe Spectra 相比,The Optia 能够运行较低的体外血量(只有 170 ml),这在体重较轻的患者如儿童中应用较多^[11]。同时,The Optia 的程序更简化,需要操作者的干预更少,运行按照事先拟定的程序进行,安全性更高^[12]。

四、血小板去除

原发性血小板增多症 (ET) 是一种以中年人为主的慢性骨髓增生性疾病,其特征为巨核细胞克隆增殖,这是由早期多潜能或定向干细胞缺陷引起的。常见表现为巨核细胞增生伴大量循环血小板,临床病程常伴有血栓栓塞、出血和脾肿大并发症。使用血细胞分离机去除患者体内的血小板是一种较好的治疗选择。目前 COBE Spectra 型血细胞分离机在市场上的应用缺乏与之相对应的小血小板专用道,大大限制了血小板单采应用于临床。但有学者发现,由于 COBE Spectra 型血细胞分离机采用离心的原理运行,可以通过改良血小板去除来收集血小板,不良反应如低容量、低血钙发生减少,可以在临床上推广^[13]。研究人员发现 Spectra Optia 可以在孕妇妊娠期使用,其系统可以根据每个程序条件调整。对于妊娠期患者,血栓穿刺也是一种可行和安全的选项^[14]。

五、白细胞去除

在 20 世纪 60 年代开发离心血细胞分离机时的第一个预期用途是减少白血病中的白细胞。白细胞去除的主要适应证为各种类型的急、慢性白血病。通常外周血白血病细胞计数 $> 100 \times 10^9/L$ 时,即可考虑进行白细胞去除。白细胞增高尤其是原始/幼稚粒细胞增加常与患者的多种临床表现相关,如全血粘度增加、微小血栓形成等。白细胞增多症 (HL) 的定义是白细胞计数或白血病细胞计数 $> 100 \times 10^9/L$ 。当 HL 伴有白质淤滞时,白细胞穿刺术被认为是一种挽救生命的紧急手术。虽然手术可能会成功地将白细胞减少 50% 以上,但患者死于中枢神经系统出血或呼吸衰竭的风险较高。过高水平白细胞会给机体带来一定的危害,因此在配合化疗的同时,及时、合理地去除过高水平病变细胞十分重要。

六、光敏化学治疗

光敏化学治疗 (ECP) 可用于治疗多种疾病,包括心脏移植排斥反应、皮肤 T 细胞淋巴瘤、移植抗宿主病、肺移植排斥反应等。通过血细胞分离机收集患者白细胞,将白细胞转移至特制塑料袋,加入 8-氧化补骨脂素 (8-MOP),在紫外线的照射下与细胞 DNA 发生相互作用,将经过照射的细胞成分回输至患者体内。有研究将 Cobe Spectra 与 Spectra Optia 进行比较发现,Cobe Spectra 收集的有核细胞总数明显高于 The Optia。而 The Optia 只收集目标细胞,没有明显的红细胞、粒细胞和血小板

“污染”,且能够收集一种特别适合 ECP 的白细胞异型产物^[15]。

当前,血细胞分离技术已相当成熟和完善,市场上已有各种型号的机器应用于临床、血库和血液中心,随着其技术的革新和分子科学的发展,血细胞分离机在越来越多的疾病(如急性中毒、肝肾疾病、神经系统疾病^[16-18]等)的救治中发挥重要作用,有待成为未来疾病主流治疗方式之一。

参考文献

- [1] Sauer H, Roland H, Ullal L, et al. Leukapheresis in children weighing less than 20 kg[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(4): 627-629.
- [2] Cherqaoui B, Rouel N, Auvergnon A, et al. Peripheral blood stem cell collection in low-weight children: retrospective comparison of two apheresis devices[J]. *Transfusion*, 2014, 54(5): 1371-1378.
- [3] Even-or E, Eden-walker A, Di Mola M, et al. Comparison of two apheresis systems for autologous stem cell collections in pediatric oncology patients[J]. *Transfusion*, 2017, 57(1): 122-130.
- [4] Punzel M, Kozlova A, Quade A, et al. Evolution of MNC and lymphocyte collection settings employing different Spectra Optia (R) Leukapheresis systems[J]. *Vox Sang*, 2017, 112(6): 586-594.
- [5] Setia RD, Arora S, Handoo A, et al. Comparison of Amicus and COBE Spectra for allogenic peripheral blood stem cell harvest: Study from tertiary care centre in India[J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(3): 439-444.
- [6] Schwartz J, Padmanabhan A, Aquil N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(3): 149-162.
- [7] de Back DZ, Neyrinck MM, Vrieling H. Therapeutic plasma apheresis: Expertise and indications[J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58(3): 254-257.
- [8] Lambert C, Gericke M, Smith R, et al. Plasma extraction rate and collection efficiency during therapeutic plasma exchange with Spectra Optia in comparison with Haemonetics MCS+ [J]. *J Clin Apher*, 2011, 26(1): 17-22.
- [9] Cid J, Molina JM, Mustieles MJ, et al. Comparison of plasma exchange procedures using three apheresis systems [J]. *Transfusion*, 2015, 55(5): 1001-1007.
- [10] Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(2): 179-191.
- [11] Perseghin P, Incontri A, Capra M, et al. Erythrocyte-exchange with the OPTIA cell separator in patients with sickle-cell disease [J]. *J Clin Apher*, 2013, 28(6): 411-415.
- [12] Poullin P, Sanderson F, Bernit E, et al. Comparative evaluation of the depletion-red cell exchange program with the Spectra Optia and the isovolemic hemodilution-red cell exchange method with the COBE Spectra in sickle cell disease patients[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(5): 429-433.
- [13] 谭振清, 罗自勉, 刘平, 等. 改良法血小板去除术治疗血小板增多症的临床研究[J]. *临床医学*, 2017, 37(3): 73-75.
- [14] Malachowski R, Grzybowska-Lzydorczyk O, Besson N, et al. Safety and feasibility of therapeutic platelet depletion with Spectra Optia in a pregnant woman[J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(4): 563-565.
- [15] Piccirillo N, Putzulu R, Massini G, et al. Mononuclear cell collection for extracorporeal photopheresis: Concentrate characteristics for off-line UV-A irradiation procedure[J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(3): 217-221.
- [16] Fujiwara K, Abe R, Yasui S, et al. High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis [J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(2): 224-231.
- [17] Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, et al. Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(4): 682-688.
- [18] 丛培芳, 柳云恩, 张玉彪, 等. 脂肪干细胞移植治疗脊髓损伤研究进展[J]. *创伤与急救重症医学*, 2017, 5(5): 298-301.

(收稿日期: 2019-09-09)

(本文编辑: 张一冰)