论著

文章编号:1000-5404(2005)18-1874-03

外周血干细胞采集过程中不良反应的预防和处理

林武存,肖瑞卿,赵树铭,黎儒清,刘凤君 (第三军医大学西南医院输血科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨外周血干细胞采集过程中出现不良反应的预防和处理。**方法** 对24例患者或供者,使用CS-3000 Plus血细胞分离机采集外周血干细胞,对采集过程中出现的不良反应进行观察和分析。**结果** 每例采集2~3次,共58次,出现不良反应14次(24%),其中以枸橼酸盐毒性反应最多(13次),发热反应1次,经采取相应处理措施后,不良反应消失。24例均能采集到足量的单个核细胞,顺利完成移植。**结论** 外周血干细胞采集过程中可能出现不良反应,以枸橼酸盐毒性反应最多,处理不当,采集难以顺利进行。为确保采集成功,必须做好采集前准备、控制处理血液总量(终点量值)、全血流速及抗凝剂比例,并注意预防和及时处理。

关键词: 外周血干细胞;采集;不良反应

中图法分类号: R331.14;R457 **文献标识码:** A

Prevention and cure of adverse reaction in the collecting procedure of peripheral blood stem cells

LIN Wu-cun, XIAO Rui-qing, ZHAO Shu-ming, LI Ru-qing, LIU Feng-jun (Department of Blood Transfusion, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the methods of prevention and cure for the adverse reactions in the collecting procedure of peripheral blood stem cells(PBSC). **Methods** Twenty-four patients or donors were observed on adverse reaction in collection of PBSC by blood cell separator(CS-3000 Plus). **Results** The adverse reaction occurred in 14 of 58 collections (24.14%), 13 of citrate poisoning and one of febrile reaction, and disappeared after treatment. All collections of PBSC were completed and all patients were successfully transplanted with peripheral blood stem cells. **Conclusion** Our study suggests that the most of adverse reactions in the collection of PBSC were citrate poisoning. The pre-collection preparation, the appropriate control in end-point volume, whole blood flow rate and the mixing proportion of whole blood with anticoagulant (WB: ACD) were required.

Key words: peripheral blood stem cell; collection; adverse reaction

由于血液成分分离机的研制和改进,近10年来,采集外周血干细胞(peripheral blood stem cells, PBSC)进行外周血干细胞移植(peripheral blood stem cells transplantation, PBSCT),治疗恶性血液病和部分实体瘤,临床应用日益广泛。在采集过程中,不良反应和并发症时有发生,若不注意预防、及时发现和处理,可能影响采集效果,甚至中断采集。现将我科2001年2月至2004年4月58次(24例)的采集情况报告如下。

1 材料与方法

1.1 被采集者

共24例,本院血液科13例,新桥医院9例,大坪医院2例;男性13例,女性11例;年龄3~70岁,中位年龄32岁,其中3~17岁6例,65~70岁2例;体质量最小14 kg,最大70 kg;其中患者18例,包括霍奇金淋巴瘤10例,急性淋巴细胞性白血病5例,非霍奇金淋巴瘤1例,小细胞肿瘤1例,急性非淋巴细胞性白血病1例;供者6例。采集前血液检查:HCT:(0.31±0.60),WBC:(21.62±8.88)×10^9/L,MNC:(0.19±0.095);及全血处理量(11 390±3 431)ml。

1.2 PBSC动员

自体外周血干细胞移植患者,采用化疗与粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员。供者直接采用G-CSF动员。动员后5 d左右,当外周血白细胞回升至>5.0×10^9/L时采集PBSC。

1.3 仪器

使用CS-3000 Plus型细胞分离机(Baxter公司)分离PBSC,双针法,分离夹成人使用GRANULLO 46次,未成年及老年用小体积分离夹(SVSCH)12次;收集夹除个别收集量较大的使用A-35(1例,3次)外,多用小体积收集夹SVCC(55次);其中1例低体质量(14 kg)的幼儿采集外周血干细胞3次,均用SVSCH和SVCC。

1.4 采集

在双肘部进行静脉穿刺18例,另6例为年老、年幼及血管条件差的,行股静脉穿刺留置双腔管2~3 d。每次分离后用肝素溶液封管,以保证导管通畅,次日分离连接管道前,用空针抽

作者简介:林武存(1939-),男,福建省漳浦县人,主任医师,教授,主要从事临床输血方面的研究,发表论文30余篇。电话:(023)68765486

收稿日期:2005-02-09;修回日期:2005-05-08

出导管内肝素液，确认血管通畅后，再分别连接分离管道的进血管路和返血管路，进行 PBSC 分离。选择外周血单核细胞收集程序，按常规方法安装分离管道（若用开放式管路，与血浆收集袋、等渗盐水、抗凝保存液 ACD-A 等的连接，在超净工作台进行）和初始化。全血处理量（终点量 end point volume）为 2 ~ 3 倍血容量，成人最少 6 000 ml，最多 20 000 ml，一般为 8 000 ~ 15 000 ml。全血流速（40 ~ 70）ml/min，视患者血流设定，多数为（50 ~ 60）ml/min；按单个核细胞和红细胞压积调整分离机地址 68 和 71 参数值，界面设定值（interface detector offset，IDO）为 120 ~ 160。全血与 ACD-A 抗凝液比例（9 ~ 11）∶1。运行时间：2.5 ~ 8 h，一般 3 ~ 5 h，采集 1 次/d，连续 2 ~ 3 次，采集到足够的细胞数量，即单个核细胞（MNC）$>4\times10^8$/kg[1] 为止。一次收集单个核细胞悬液 55 ~ 200 ml，大多数为 60 ~ 70 ml。其中 1 例低体质量（3 岁，14 kg）急性淋巴细胞白血病幼儿，选择预先设定的儿童外周血单个核细胞收集程序，采前行股静脉双腔导管（直径 1.8 mm）插管，以 200 ml ^{60}Co 照射后全血充盈管路。全血与 ACD 抗凝液比例为（11 ~ 13）∶1，全血流速（25 ~ 30）ml/min。见表 1。

表 1　1 例幼儿 PBSC 采集情况

Tab 1　PBSC collection of one pediatric case

Collection	Before collection		Whole blood processed (ml)	MNC before treatment ($\times10^8$/kg)
	WBC($\times10^9$/L)	HCT		
1st	17.9	0.22	3 500	1.38
2nd	22	0.25	3 500	3.33
3rd	37.5	0.26	3 500	1.38
Total	—	—	—	6.09

2　结果

全部采集成功，采集 3 次 10 例，2 次 14 例，平均 2.45 次/例。获得单个核细胞为（4.25 ~ 7.44）$\times10^8$/kg，平均 5.39 $\times10^8$/kg，纯度 97% ~ 100%，平均 98.5 %。快速回输复苏后的造血干细胞，未见严重不良反应，全部病例均获造血功能重建，无移植相关死亡。

在 58 次采集过程中出现不良反应 14 次（24%），女 9 次，男 5 次，其中枸橼酸盐毒性反应 13 次，发热反应 1 次。枸橼酸盐毒性反应中，均属轻症状，仅表现为口周、脸部或手指发麻 8 次，伴有恶心呕吐 2 次，伴胸闷心慌 3 次（其中伴心律不齐 1 次），均经补充钙剂后逐渐缓解。

因为血细胞分离机可通过调整 IDO 值降低采集产品中红细胞的混入，红细胞含量 <6 ml，异基因外周血干细胞移植受者均未发生明显溶血反应。

3　讨论

外周干细胞移植，因具有采集简便安全，造血和免疫功能恢复快，节省费用等优点，很快取代骨髓移植，成为造血干细胞移植的首选方法[2]。然而应用血细胞分离机在外周血干细胞采集过程中及术后，不良反应及并发症时有发生，若不注意预防和及时处理，影响采集的顺利进行，甚至引起严重后果[3,4]。不良反应及并发症主要有术中即发的枸橼酸盐毒性反应、低血容量反应、发热反应及术后继发贫血、血小板减少性紫癜、感染等。其中以枸橼酸钠毒性反应最为常见。

枸橼酸钠毒性反应：由于采集过程中，以 ACD 保存液抗凝全血，枸橼酸钠螯合血液中的钙离子，形成不能离子化的枸橼酸钙，引起血液中钙离子下降，表现为神经肌肉兴奋性增强，轻者出现口周或脸部和手指脚趾麻木及针刺感、恶心或呕吐、肠或输尿管绞痛、头晕胸闷、手足抽搐、肌肉震颤，腱反射亢进；重者心律失常、心电图改变、低血压、凝血异常，甚至心搏骤停。化验显示血清钙下降。血清钙 45% 为离子化钙，起着维持神经肌肉稳定性的作用。一般情况下，枸橼酸盐能被肝脏迅速代谢，从尿中排泄，不致引起中毒反应。但在采集干细胞时，需抗凝 2 ~ 3 倍血容量血液，当处理血量大，全血流速快，抗凝液 ACD-A 与全血比例较高时，大量枸橼酸钠进入体内，肝脏来不及代谢，尤其是患有肝病、肝功能不全或幼儿、老年患者，如果术前没有预服或术中没有及时补充钙剂，即可能出现毒性反应。本组采集 58 次除 3 次术前未预服钙剂外，其余 55 次均预服 2 ~ 8 g 钙剂，术中共出现枸橼酸盐毒性反应 13 次（24%），女性多于男性，除 1 次稍重，伴有心律不齐外，均症状较轻，以口周麻木最多。处理：症状多出现在全血处理量 2 000 ~ 5 000 ml 后，在症状刚出现或较轻时，如口周麻刺感，可减慢全血流速，调低 ACD 与全血比例，口服葡萄糖酸钙片剂或注射液，症状可缓解。症状较重的，可静脉注射 10% 葡萄糖酸钙注射液，成人一次 10 ml，儿童 2.5 ~ 5 ml，加 5% ~ 25% 葡萄糖液稀释后静脉注射，速度宜慢（<2 ml/min），因钙盐兴奋心脏，注射过快会使血钙浓度骤然升高，有引起心律失常，甚至心搏骤停危险。因此，补钙须谨慎，既要防止血钙过低，又需防止过高，应根据处理血量（进入体内 ACD 量）、全血流速、症状轻重、患者体重及病情等因素，掌握补钙剂量，分多次给药比较安全。本组反应者术中口服葡萄糖酸钙 2 ~ 8 g，或静注 1 ~ 2 g，症状逐渐消失，均能完成采集操作。预防：一般术前预服钙剂 4 ~ 5 g，本组 58 次采集依此有 45 次无枸橼酸中毒症状出现。有 1 例供者虽然每次术前预服钙剂 6 ~ 8 g，3 次采集均出现口周麻木或伴有恶心呕吐，术中仍须补充 2 ~ 7 g，可能与耐受枸橼酸钠个体差异有关。

低血容量反应：采集过程中血液进入分离夹（Granulo）、小体积收集夹（SVCC）及分离管路等，体外总血量为 343 ml，采用双针法，被采集者血容量比较稳定，很少引起低血容量反应。当处理血量大，为了避免将 SVCC 内容物移入转输袋（腾空）的次数过多，可用 A-35 大收集夹，此时的体外总血量增至 486 ml，需注意低血容量反应，尤其是未成年和老年病人。本组包

括17岁以下6例,65岁以上2例。除处理血量达15 000 ml以上用A-35收集夹3次外,其余用SVCC配合1~2次腾空方法,没有1例出现低血容量反应。1例3岁,体质量仅14 kg幼儿,经采用小儿分离夹和小体积收集夹,使体外总血量降为240 ml,用照射异体全血初始化,调低全血流速,全血与ACD的比例降为(11~13):1等措施,亦未出现低血容量反应,3次采集过程顺利,获得足够的PBSC。

发热反应:采集干细胞所用的管路、ACD液、盐水等,若有热原或细菌污染,可能发生发热反应甚至中毒性休克,虽然发生几率很小,但对开放式管路,应在超净工作台内连接抗凝剂和生理盐水袋,注意无菌技术操作。本组发生寒战发热反应(39~41 ℃)1次,不过此例患者术前已有发热(腋下39 ℃),只是采集过程刺激体温升高,排除管路及药液被污染的可能,经静脉滴注地塞米松15 mg后,症状好转,坚持到采集结束。

(西南医院输血科张 红、陈寒梅、陈 敏等参加部分病例采集工作,致谢!)

参考文献:

[1] 达万明. 绪论[A]. 见:达万明,裴雪涛 主编. 外周血干细胞移植[M]. 北京:人民卫生出版社,2000. 1-15.

[2] 宫立众,夏顺中. 外周血干细胞移植研究进展[J]. 重庆医学,2002,31(5):430-432.

[3] McLeod B C, Sniecinski I, Ciavarella D, *et al*. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis[J]. Transfusion, 1999, 39(3): 282-288.

[4] 刘 林,陈幸华,张 曦,等. 自体外周血干细胞移植治疗急性淋巴细胞白血病的临床观察[J]. 重庆医学,2003,32(10):1286-1287.

(编辑 陈聪连)

(上接1873页)

多数患者是术前伴有其它器官并存病者。与手术有关的并发症有切口感染6例,切口脂肪液化11例,泌尿系感染15例,切口全层裂开1例,大部分裂开2例。切口全层裂开经再减张缝合延迟拆线愈合、切口感染和脂肪液化经局部换药愈合,较大创面换药后二期缝合可加快愈合,轻度脂肪液化经抽液保守治疗切口愈合。膀胱感染多见于宫颈癌术后,主要加强抗炎,膀胱冲洗等治疗[1]。经过积极预防和有效处理,201例老年患者均安全渡过围手术期。

2 讨论

2.1 老年妇科恶性肿瘤的临床特点

宫颈癌、卵巢癌及子宫内膜癌是妇科主要3大恶性肿瘤[2],均好发于老年妇女。早期患者治疗以手术为主,属根治性大型手术类,而老年人生理器官衰退,对手术的耐受性差,易发生与机体其它器官疾病或与手术有关的并发症,增加了手术风险性。本组201例60岁以上老年患者伴并存疾病者110例(54.7%),因此做好围手术期处理甚为重要。

2.2 关于手术适应证和手术中问题

Hightower等[3]对老年患者手术适应证分析中提到,手术对患者身体健康是否真正有利;需明确最终效果,合并症及危险性;老年患者所能承受的压力等。特别是卵巢癌手术难度大,其死亡率居妇科恶性肿瘤之首[4],评价复发性卵巢癌再手术应与其今后生活质量及生存时间有着同等重要的作用。我们认为应在手术治疗总原则下个体化处理,手术医生应做到术前未雨绸缪,术中如履薄冰,术后毫不松懈。①对伴并存病患者术前进行针对性检查和积极治疗,尽可能将血压、血糖等指标控制在能耐受手术范围内。对复发癌再手术者,依据全身状况和复发病情适时确定手术范围。合并一种以上严重并存病者需内科、麻醉科等相关科室共同会诊,提出治疗计划。②术中注意提高操作技能,缩短手术时间,在减少出血量方面可采电凝刀、超声刀等。③全身麻醉是一种安全的麻醉方式,随着ICU的发展,使更多老年患者能接受手术并顺利渡过围手术期。

2.3 主要并存病及术后并发症处理

高血压和心脏病是老年人常见疾病,本组并存高血压占37.3%,心脏病变占22.7%。高血压者术前予以降压处理,对预防术中血压剧烈波动及心脏血管意外十分重要。一般降压以140/90 mmHg左右为合适,在实际掌握上根据具体病情可略有差异,老年则宜稍高[5]。术后高血压者,给予镇痛,舌下含服心痛定,伴有冠心病高血压者,予硝酸甘油和激化液静滴或请内科会诊指导治疗。

糖尿病也是老年常见病之一,易发生代谢紊乱,影响心血管功能及切口愈合。对老年人血糖控制不能太严格,术前血糖控制水平为6.7~12.2 mmol/L[6]。术后继续予以胰岛素控制血糖并监测及时调整用量。

卵巢癌腹水者常伴营养不良,将影响切口愈合和病人免疫功能,加强营养支持治疗,纠正贫血和低蛋白血症,有利于病人的康复。

术后高年患者切口疼痛、卧床,无力咳嗽,易发生呼吸道感染,除加强抗炎治疗,术后定期拍背,鼓励咳嗽,咳痰,需要时雾化吸入,以预防肺部感染为主。

术后泌尿系感染主要是子宫颈癌行根治性子宫切除术后患者膀胱功能恢复缓慢,长期留置导尿管所致,给以抗炎、膀胱冲洗及相应药物等方法,促进膀胱功能早日恢复。

关键词:妇科肿瘤;围手术期;老年人

中图法分类号:R737.3 文献标识码:B

参考文献:

[1] 张梦真,乔玉环,史惠蓉. 宫颈癌研究进展[J]. 河南医科大学学报,2001,36(2):117-120.

[2] 曹泽毅. 中华妇产科学(下)[M]. 北京:人民卫生出版社,2002. 1418.

[3] Hightower R D, Nguyen H N, Averette H E, *et al*. National survey of ovarian carcinoma IV: Patterns of care and related survival for older patients[J]. Cancer, 1994, 73(2): 377-383.

[4] 沈 锷,郎景和. 卵巢上皮性癌诊断和治疗中应注意的问题[J]. 中华妇产科杂志,2003,38(2):65-68.

[5] 张秉均. 高血压病人外科手术时的几个问题[J]. 中国实用外科杂志,2000,20(4):196-197.

[6] 蒋国彦. 老年人糖尿病[A]. 见:蒋国彦 主编. 实用糖尿病学[M]. 北京:人民卫生出版社,1992. 338.

(编辑 陈聪连)