

关于提高治疗性白细胞单采手术质量的探讨^①

葛优, 陈诗强, 王小超, 李天资^②

(右江民族医学院附属医院血液风湿科, 广西 百色 E-mail: 1627328337@qq.com)

摘要: **目的** 探讨手动干预在治疗性白细胞单采术的临床疗效。**方法** 将50例高白细胞白血病(HLL)的慢性粒细胞白血病(CML)患者随机分为对照组和干预组, 每组25例, 在化疗前应用血细胞分离机进行白细胞单采治疗, 对照组常规用机器自动细胞采集, 干预组是手动干预进行白细胞采集, 对比两组的疗效。**结果** 对照组与干预组患者术前外周血象各指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组术后外周血象白细胞、中性粒细胞、血小板水平与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 血红蛋白差异有统计学意义($P < 0.001$)。干预组术后外周血象白细胞、中性粒细胞、血红蛋白水平与术前比较差异有统计学意义($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$), 血小板差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后干预组患者白细胞、中性粒细胞、血红蛋白明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。两组凝血功能各项指标及肝肾功能各项指标治疗前后变化不大(P 均 > 0.05)。**结论** 手动干预白细胞单采能快速降低高白细胞白血病的慢性粒细胞白血病患者体内的白细胞数, 同时会出现患者血红蛋白明显下降, 出现重度贫血($Hb < 60$ g/L)的风险也较高。

关键词: 慢性粒细胞白血病; 手动干预; 白细胞去除术

中图分类号: R331.123

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)01-0058-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.016

Explore the method to improve the quality of therapeutic leukapheresis

Ge You, Chen Shiqiang, Wang Xiaochao, Li Tianzi

(Department of Blood and Rheumatology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi E-mail: 1627328337@qq.com)

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of manual intervention for the therapeutic leukapheresis. **Methods** Fifty patients with chronic myelocytic leukemia associated with high white blood cell leukemia were randomly divided into a control group and an intervention group, 25 cases in each group. Before chemotherapy, blood cell separator was used for the therapeutic leukapheresis. The white blood cell collection was performed for the control group by using machine conventionally and automatically; and manual intervention for white blood collection by blood cell separator was performed for the intervention group. The curative effect was compared between the two groups. **Results** Before operation, there were no statistically significant differences between the control group and the intervention group on the indexes of peripheral hemogram ($P > 0.05$). Compared the preoperative indexes with the postoperative indexes in the control group, there were no significant differences on the peripheral hemogram leukocyte count, the neutrophil count and the blood platelet ($P > 0.05$), while there was significant difference on hemoglobin ($P < 0.001$). Compared the preoperative indexes with the postoperative indexes in the intervention group, there were significant differences on peripheral hemogram leukocyte count, neutrophil count and hemoglobin values ($P < 0.001$ or $P < 0.05$), while there was no significant difference on blood platelet count ($P > 0.05$). After treatment, the intervention group patients had lower leukocyte count, neutrophile granulocyte count and hemoglobin values than the control group, comparing between the two groups yielded statistically significant differences ($P < 0.001$ or $P < 0.05$). The coagulation function indexes, liver and kidney function indexes in both of the two groups changed little before

① 基金项目: 百色市科技局基金资助项目(百科计 20161411)

② 通信作者, E-mail: lidu1058@sina.com

and after operation (all $P > 0.05$). **Conclusion** Manual intervention for leukapheresis can reduce quickly the leukocyte count in patients with chronic myelocytic leukemia associated with high white blood cell leukemia, meanwhile the hemoglobin of patients will decrease apparently, which will lead to the higher risk of severe anemia ($Hb < 60$ g/L).

Key words: chronic myelocytic leukemia; manual intervention; leukapheresis

治疗性白细胞单采术是指利用血细胞分离机梯度离心原理去除患者血液中的病理性白细胞,同时回输正常血液成分的一种见效迅速的治疗技术^[1]。高白细胞白血病(hyperleukocytic leukemia, HLL),是外周血白细胞异常增多($> 100 \times 10^9/L$)的急性、慢性白血病^[2]。目前认为对HLL化疗前实行白细胞单采术能快速降低患者体内白细胞数^[3-4],减少高肿瘤负荷,防止化疗后白细胞大量破坏后造成高尿酸血、高血钾症等^[5],提高诱导缓解率,再联合化疗治疗,可取得较满意效果,降低死亡率^[6]。最近,我院对慢性粒细胞性白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)伴高白细胞血症患者进行白细胞单采时发现,手动干预采集较常规机器自动细胞采集效果好,能有效地降低异常增生的中幼粒、晚幼粒和杆状核粒细胞,并且最大限度地减少其他血细胞损失,减少不良反应的发生率^[7],现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2016年1月—2017年1月在我院血液风湿科住院,按张之南^[8]主编《血液病诊断及疗效标准》诊断为CML伴HLL患者,随机抽取50例,其中男28例,女22例,年龄为11~65岁,平均(24.3±11.5)岁,患者生命体征平稳,白细胞数 $> 150 \times 10^9/L$,血红蛋白 ≥ 50 g/L,血小板 $\geq 300 \times 10^9/L$,全部患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、总胆红素、谷丙转氨酶、血清尿素氮、肌酐和尿酸等指标均在正常范围内。按双盲法随机分为对照组和干预组,每组25例。两组患者在年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 用FRESENIUS(德国)COM. TEC型血细胞分离机选择auto MNC程序功能对两组高白细胞白血病的CML进行白细胞单采术,1次/天,连续2d为1个疗程,所有患者取两侧肘正中静脉或颈静脉穿刺,全血流速40~60 ml/min,循环血量8000~12000 ml,平均运行时间200 min,用复方枸橼酸钠注射液(ACD液),ACD液与血液的比率为1:9,术中常规使用10%葡萄糖酸钙20 ml+生理盐水50 ml缓慢静脉滴注^[3]。两组患者术中在全血流速、循环血量、抗凝剂比例、离心转速不变情况下,对照组用常规机器自动细胞采集;干预组根据患者外周全血细胞的分型和

计数,利用离心血细胞梯度沉降原理判断需采集的细胞层面,将产品管路从白膜探测器取出,在白膜泵出阶段,肉眼观察腔内白膜泵出情况,在白膜收集阶段观察白膜及收集的产品性状,当泵出的白膜前端到达4号夹子时,手动按下“stop phase”键,手动控制收集截止点,对白细胞采集进行手动干预,准确收集所需的细胞层面,并对白膜泵出量、白膜收集量进行相应的调整。

1.3 观察指标 两组患者于术前和术后分别检测外周血象、白细胞、中性粒细胞数、血红蛋白、血小板、PT、APTT、TT、FIB、总胆红素、谷丙转氨酶、尿素氮、肌酐和尿酸等,并观察患者临床症状、生命体征改变情况^[3]。

1.4 统计学方法 数据用SPSS 17.0软件处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较用配对资料 t 检验,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后外周血象变化 对照组与干预组患者术前的白细胞、中性粒细胞、血红蛋白和血小板比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组的外周血象白细胞、中性粒细胞、血小板水平术前与术后比较差异无统计学意义($P > 0.05$),血红蛋白差异有统计学意义($P < 0.001$)。而干预组术前、术后外周血象白细胞、中性粒细胞、血红蛋白水平术前与术后比较差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),血小板差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,干预组白细胞、中性粒细胞、血红蛋白均低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),血小板比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后凝血功能变化 对照组及干预组患者术前凝血功能各指标:PT、APTT、TT和FIB比较差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组及干预组组内术前与术后各凝血功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组及干预组术后各凝血功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后肝肾功能变化 对照组及治疗组术前肝肾功能各指标:总胆红素、谷丙转氨酶、血清肌酐、血清尿素氮和尿酸比较差异无统计学意义;两组分别术前术后各肝肾功能指标比较差异无统计学意义;对照组及干预组术后各肝肾功能指标差异也无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表1 治疗性白细胞单采术前两组患者
外周血象变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	白细胞 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	血红蛋白 (g/L)	血小板 ($\times 10^9/L$)
对照组 ($n=25$)				
治疗前	276.50±89.40	102.70±34.10	70.40±4.30	344.60±87.40
治疗后	231.30±75.30	89.40±24.60	61.40±3.50	313.50±75.90
<i>t</i>	1.934	1.582	8.116	1.343
<i>P</i>	0.059	0.120	<0.001	0.186
干预组 ($n=25$)				
治疗前	283.70±91.20	110.30±38.20	72.30±4.20	327.40±82.80
治疗后	164.70±43.50	55.70±18.70	58.7±5.30	305.9±71.60
<i>t</i>	5.889	6.419	10.056	0.982
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.001	0.331

注:两组治疗前比较,白细胞: $t=0.282, P=0.779$;中性粒细胞: $t=0.742, P=0.462$;血红蛋白: $t=1.581, P=0.121$;血小板: $t=0.714, P=0.479$ 。两组治疗后比较,白细胞: $t=3.829, P<0.05$;中性粒细胞: $t=5.453, P<0.001$;血红蛋白: $t=2.126, P<0.05$;血小板: $t=0.364, P=0.717$

2.4 两组患者治疗前与治疗后临床症状改变情况比较 在两组各25例诊断为CML伴HLL患者中,治疗后对照组出现头晕乏力8例,胸闷气促4例,反应迟钝3例,四肢麻木3例,高黏滞综合征无明显改善。干预组没有明显的临床症状。

2.5 术中、术后并发症情况 在给两组患者进行白细胞单采的过程中,对照组和干预组都分别有2例患者

表2 治疗性白细胞单采术前两组患者
凝血功能变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB($\mu\text{mol/L}$)
对照组 ($n=25$)				
治疗前	12.10±1.50	38.71±1.18	18.95±2.27	16.82±3.97
治疗后	11.70±1.20	38.80±1.13	19.11±2.54	16.71±3.81
<i>t</i>	1.041	0.275	0.235	0.100
<i>P</i>	0.303	0.784	0.815	0.921
干预组 ($n=25$)				
治疗前	11.80±1.90	38.54±1.20	19.19±2.21	17.21±4.13
治疗后	12.10±1.40	38.11±1.16	18.91±2.31	16.97±3.88
<i>t</i>	0.636	1.288	0.438	0.212
<i>P</i>	0.528	0.204	0.663	0.833

注:两组治疗前比较,PT: $t=0.620, P=0.538$;APTT: $t=0.505, P=0.616$;TT: $t=0.379, P=0.707$;FIB: $t=0.340, P=0.735$ 。两组治疗后比较,PT: $t=1.085, P=0.284$;APTT: $t=2.130, P=0.038$;TT: $t=0.291, P=0.772$;FIB: $t=0.239, P=0.812$

肢体麻木、抽搐、恶心呕吐,考虑为低钙血症,给予减慢单采速度,并给10%葡萄糖酸钙20ml加生理盐水30ml缓慢静脉推注后,症状得到缓解。因两组患者治疗后血红蛋白均降低,干预组降低更显著。当患者出现重度贫血($\text{Hb}<60\text{ g/L}$)时,需输注红细胞悬液2~4单位,改善缺氧直接造成的症状。

表3 治疗性白细胞单采术前两组患者肝肾功能变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	谷丙转氨酶 (U/L)	血清肌酐 (mmol/L)	血清尿素氮 ($\mu\text{mol/L}$)	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)
对照组 ($n=25$)					
治疗前	12.70±1.60	26.30±9.60	76.70±10.40	5.12±1.30	345.6±56.7
治疗后	12.20±1.50	27.10±10.20	74.90±9.74	4.89±1.67	341.7±57.2
<i>t</i>	1.140	0.286	0.632	0.543	0.242
<i>P</i>	0.260	0.776	0.531	0.589	0.810
干预组 ($n=25$)					
治疗前	13.10±1.40	27.10±10.10	75.90±9.70	4.95±1.50	351.2±55.3
治疗后	12.60±1.60	26.60±9.80	77.10±9.97	5.21±1.65	347.7±56.2
<i>t</i>	1.176	0.178	0.431	0.583	0.222
<i>P</i>	0.245	0.860	0.668	0.563	0.825

注:两组治疗前比较,总胆红素: $t=0.94, P=0.352$;谷丙转氨酶: $t=0.287, P=0.775$;血清肌酐: $t=0.281, P=0.780$;血清尿素氮: $t=0.428, P=0.670$;尿酸: $t=0.354, P=0.725$ 。两组治疗后比较,总胆红素: $t=0.912, P=0.366$;谷丙转氨酶: $t=0.177, P=0.861$;血清肌酐: $t=0.789, P=0.434$;血清尿素氮: $t=0.682, P=0.499$;尿酸: $t=0.374, P=0.710$

3 讨论

近年来,血细胞单采技术,特别是白细胞单采技术,在临床上的应用愈来愈广泛^[7]。目前认为对HLL患者化疗前实行白细胞单采术是快速降低患者体内白细胞数较有效的方法,提高治疗性白细胞单采术的成功率是治疗高白细胞白血病的重要环节之一^[8]。据临

床实践发现几乎所有CML患者均伴有HLL现象^[9],但对CML伴HLL的患者,在临床实践中如果常采用常规机器自动探测细胞采集,术后患者外周血异常增生的中、晚幼粒细胞和杯状核粒细胞未明显下降,效果不理想,严重影响治疗效果^[10]。笔者对CML伴HLL患者施行治疗性白细胞单采手术时,根据患者外周全

血的细胞类型和计数,利用离心血细胞沉降梯度原理判断需采集的细胞层面,对白细胞采集进行手动干预,准确收集所需的细胞层面,并对白膜泵出量、白膜收集量进行相应的调整。

本研究发现治疗后观察组白细胞、中性粒细胞、血红蛋白明显低于对照组,说明干预组的白细胞及中性粒细胞降低较对照组明显,治疗效果好,对照组和干预组同时存在血红蛋白下降的现象,原因是白细胞单采本身也采出少量红细胞,同时残留在分离盘和血路管的红细胞也不少。干预组因采集到更多的是中、晚性粒细胞,血红蛋白下降更明显,出现重度贫血($Hb < 60 g/L$)的风险也较高,手动干预的白细胞单采术可明显降低患者外周血的白细胞数,治疗效果比常规机器自动细胞采集好($P < 0.05$),为进一步指导高白细胞白血病白细胞单采在临床中的广泛运用提供理论依据和借鉴。不足的是患者血红蛋白水平下降程度与常规机器自动细胞采集术比较差异有统计学意义($P < 0.05$),患者出现重度贫血的风险较大。根据近年研究及本实验结果,我们认为对于CML伴HLL的患者,手动干预的白细胞单采术效果优异,可满足临床治疗的需要,同时不良反应轻微,被采集者血小板损失小,值得临床上进一步应用^[11-16]。同时应注意血红蛋白一直较低,贫血较为严重的患者,在选择手动干预的白细胞单采术时应做好充分准备,规避好相关风险以改善患者的临床症状和治疗效果^[17]。

参考文献:

- [1] Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, et al. The new approach to assignment of ASFA categories-introduction to the fourth special issue; clinical applications of therapeutic apheresis[J]. J Clin Apher, 2007, 22(3): 96-105.
- [2] You D, Oh S, Kim B, et al. Rapid preparation and single-cell analysis of concentrated blood smears using a high-throughput blood cell separator and a microfabricated grid film [J]. J Chromatogr A, 2017, 1507: 141-148.
- [3] 罗自勉,周新伏,李佳元,等.改良法白细胞去除术治疗高白细胞白血病的临床研究[J].临床血液学杂志, 2013, 26(9): 635-636, 641.
- [4] 梁传丽,陈玉红.白细胞单采去除术治疗高白细胞性慢性粒细胞白血病临床效果观察[J].中外医学研究, 2015, 13(1): 31-32.
- [5] Freireich EJ. Leukocyte transfusion and the development of the continuous-flow blood cell separator[J]. Transfus Med Rev, 2011, 25(4): 344-350.
- [6] 严仲文,叶惠芬,周碧容,等.治疗性白细胞单采术在高白细胞白血病治疗中的应用[J].现代医院, 2015, 15(3): 27-28, 32.
- [7] 葛优,王小超,陈诗强,等.治疗性血细胞单采术用于高白细胞血症慢性粒细胞性白血病的临床观察[J].右江医学, 2016, 44(4): 419-421.
- [8] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M]. 3版.北京:科学出版社, 2007: 103-240.
- [9] George TI. Malignant or benign leukocytosis [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 475-484.
- [10] 李君君,王颖,黄丽芳,等.治疗性血液成分单采术在血液病中的应用及疗效评价[J].中国现代医药杂志, 2016, 18(7): 28-30.
- [11] 王潇苓.治疗性血细胞单采术在血液病中的应用[J].现代医药卫生, 2015, 31(5): 717-718.
- [12] 鹿群先,李艳杰,赵玉凤,等.血液成分单采术在血液病中的应用及不良反应的观察[J].国际输血及血液学杂志, 2010, 33(4): 293-295.
- [13] 蒋慧,赵会玲.治疗性血细胞单采术的临床效果及护理要点[J].中国现代医生, 2013, 51(26): 91-92, 95.
- [14] 吴敏华,蔡葵,邓志柔.治疗性高白细胞单采术去除的临床应用[J].检验医学与临床, 2015, 12(A01): 235-236.
- [15] 牛国敏,张复华,杨国雷,等. Cox-2 在槲皮素抑制耐药白血病 HL-60、HL-60A 细胞增殖中的作用[J].右江民族医学院学报, 2015, 37(1): 14-16.
- [16] 林秋燕,黄清华,刘庭波,等.治疗性白细胞单采在急慢性白血病中的临床应用[J].福建医药杂志, 2014, 36(4): 31-33.
- [17] 金伶,蓝丹.左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的研究进展[J].右江民族医学院学报, 2013, 35(6): 826-828.

收稿日期:2017-05-10;修回日期:2017-12-29