



## 输血不良反应的症状：呼吸困难

江苏省血液中心 陈青

江苏南京 2019-8-3



Reaction Type	Signs and symptoms						
	Skin	Inflammatory (fever, chills)	Pain	Respiratory	Cardiovascular Hypotension	Cardiovascular Hypertension	GI/jaundice
Allergic (mild)	X!						
Allergic (severe)*	X			X!	X!		
Hemolytic (acute)		X	X		X		
Hemolytic (delayed)		X	X				X
Hypotensive*	X				X!		X
FNHTR*		X	X				X
TACO				X!		X!	
TAD*				X!			
TA-GVHD	X	X					X
TRALI		X		X!	X		
Nonfatal Transfusion		X		X	X		

X! = required or essential component of diagnosis  
X = commonly associated with diagnosis  
\* = diagnosis of exclusion. Other possible reaction types with overlapping signs and symptoms should be excluded first.

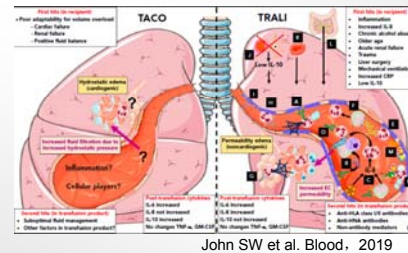


## 输血相关急性肺损伤流行病学

- Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
- 输血引起的呼吸窘迫综合征
- 最早报道于1983年
- 发病率0.08~15.1% (患者); 0.01%~1.12% (产品)
- 死亡率约10%
- 无特异的治疗 (氧气, 机械通气作为支持)
- 70-90%患者需要机械通气
- 约80%的TRALI病例与供者血液中的HLA或HNA抗体有关
  - 抗体存在于含有血浆的血液制品中, 尤其是在多产妇献血者中



## TACO和TRALI的肺部病例生理机制



## 诊断标准

**确诊:** 以下5条同时满足

- 患者输血前无急性肺损伤
- 患者输血时或输血后6小时内出现新发急性肺损伤
- 患者出现低氧血症:
  - 氧合指数 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $\leq 300\text{mmHg}$
  - 或自然呼吸情况下血氧饱和度 ( $\text{SpO}_2$ )  $< 90\%$
  - 或低氧血症的其他临床表现
- 影像学: X线显示双侧肺浸润
- 无左心房高血压 (即循环超负荷)



**很可能或可能:** (无标准)



## 严重程度分级

- **不严重:** 需要医生进行干预 (对症治疗等), 但不干预不会导致患者身体功能的永久性损伤
- **严重:** 患者由于输血不良反应住院治疗或住院时间延长; 或患者由于输血不良反应导致残疾或能力丧失; 或为了避免患者身体功能损伤, 必须进行医学干预
- **致命:** 患者需要升压药、气管插管、或转移到重症监护室等措施以避免死亡
- **死亡:** 输血不良反应导致了患者的死亡。当患者的死亡事件可能、很可能或确定由输血不良反应导致的情况均列入这一级别。如果患者死于输血以外的其他原因, 则应根据患者的临床表现对其不良反应的严重程度进行分级
- **不确定:** 不良反应的严重程度未知或未进行描述



## 与输血相关性分级

- **确定:** 不存在导致肺损伤的其它原因
- **可能:** 存在导致急性肺损伤的其它原因, 例如:
  - **直接肺损伤:** 机械通气、肺炎、有毒物质的吸入、肺挫伤、溺水
  - **间接肺损伤:** 严重的脓毒血症、休克、多发性创伤、烧伤、急性胰腺炎、心肺转流术、药物过量
- **疑似:** 有较为明确的证据表明不良反应由输血以外的其他因素导致, 但输血的原因并不能被排除
- **排除:** 有明确肯定的证据表明不良反应**不是**由输血导致的, 输血的原因可以被排除
- **不确定:** 不良反应与输血之间的关系未知或者未进行描述



## 输血相关循环超负荷流行病学

- Transfusion-related circulatory overload (TACO)
- 发病率从<1% (血液预警报告) 到11% (主动监测)
- 危重病的发病率较高
- 真实的发病率由于认识不足和报道不足而不明确
- 死亡率不明, 估计范围为0-15%
  - ICU输血相关死亡的首要原因



Popovsky et al. Transfusion 2005; Li et al. Chest 2010;137:783



## TACO

- 主要机制由于循环容积超负荷, 血液**流体静压增加**使液体渗漏进入肺泡腔所致, 进而引发充血性心力衰竭
  - 容量超负荷是一个重要的因素
  - 其它机制也可能发挥作用
- 最常见的临床表现
  - 呼吸困难 (77%)
  - 高血压 (43%)
  - O<sub>2</sub>饱和度降低 (36%)



Robillard et al. Transfusion Medicine 2009; 19:280



## TACO确定的风险因素

- 心脏衰竭
- 肾功能衰竭
- 老年患者
- 严重贫血
- 女性
- 液体正平衡



Andrzejewski et al: Transfusion; 2013



## 输血风险因素

- 多次输血
- 单次红细胞输血 (20%)
- FFP用于校正抗凝血剂
- 输注速度



Andrzejewski et al: Transfusion; 2013



## TACO的临床影响

- 增加发病率
  - 21%的病例有生命危险 (Robillard)
- 与高级护理要求和更长的ICU和住院时间相关
  - 延长ICU住院时间 (Li, 2009)
  - 延长整形外科住院时间 (Popovsky 1996)
- 1u RBC足以引发反应!
  - 20-53%的案例 (Popovsky 1985和1996, Robillard 2008)



## 诊断标准

### 确诊:

输血终止后6 (12?)小时内出现以下3个或3个以上症状或恶化

- 急性呼吸窘迫 (呼吸困难、端坐呼吸、咳嗽)
- 脑钠肽升高 (BNP)
- 中心静脉压升高 (CVP)
- 左心衰
- 液体超负荷
- 肺水肿的影像学证据

很可能或可能: (无标准)

## 脑钠肽 (Brain natriuretic peptide, BNP)

- BNP 和 NT-BNP
  - 32个氨基酸多肽
  - 均由心室心肌由于体积和压力扩张而分泌, 可以帮助诊断
- 几项研究表明输血后与输血前BNP比率 $\geq 1.5$ , 输血后BNP水平至少为100pg/mL作为截止值
  - 诊断TACO灵敏度和特异性大于80%
- NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) 是另一个可能比BNP更有帮助的标记物
  - 在循环中具有更长的半衰期
  - 在实验室样品中更稳定

## 左心衰体征

- 除原有心脏病体征外, 心尖区可有舒张期奔马律
- 肺动脉瓣听诊区第二心音亢进
- 两肺底部可听到散在湿性啰音
- 重症者两肺满布湿啰音并伴有哮鸣音
- 常出现交替脉

## 肺水肿的影像学证据



- X线片可见典型蝴蝶形大片阴影由肺门向周围扩展
  - 特征表现是双肺内中带对称性大范围渗出性病变, 典型者可表现为“蝶翼征”或“蝙蝠征”
- 急性肺水肿早期肺间质水肿阶段可无上述典型的临床和X线表现, 而仅有气促、阵阵咳嗽、心率增快、心尖部奔马律和肺部哮鸣音
  - x线片显示上肺静脉充盈、肺门血管模糊不清、肺纹理增粗和肺小叶间隔增厚, 肺水肿早期为间质水肿
  - 如不能及时作出诊断并采取治疗措施, 可以发展成肺泡性肺水肿

## TACO VS TRALI

- 发作时间和临床表现相似
  - TACO和TRALI可能在同一患者中同时发生
  - TACO经常与TRALI混淆, 因为两种类型的反应都会产生肺水肿
  - 难以区分呼吸困难导致的TACO (由静水性肺水肿引起) 和TRALI (由渗透性肺水肿引起)
    - TRALI是由于供体抗体导致的急性肺损伤
  - 但是必须区分这些输血反应, 由于实施不正确的治疗, 会增加患者的发病率和死亡率
  - 高血压是TACO的一个持续特征, 而它只是TRALI罕见和短暂的表现
- 此外, 利尿或正性肌力药物的快速改善与TACO一致

## 过敏性输血反应流行病学

- Allergic reaction
- 最常见的输血反应类型之一
- 发生率从0.1% (红细胞) 到2% (血小板)
- 多发生在血小板和血浆输注时或后
- 在所有过敏反应中, 威胁生命的anaphylactic 在所有的ATR中 $< 1\%$

## 过敏性输血反应

- 具有 1 型超敏反应的频谱
- 可能比较轻，包括荨麻疹/单个的麻疹病变、瘙痒或局部血管水肿发生在输血后4小时内
- 可能很重（anaphylaxis）这是一种急性全身过敏反应，通常发生在输血开始后不久，最显著的特征是低血压和/或呼吸困难



## Anaphylaxis

- 定义：
  - 粘膜呈现荨麻疹和血管神经性水肿的迹象，涉及其它器官系统参与（心血管、呼吸、胃肠道）
- 临床表现：
  - 低血压，意识丧失，呼吸困难，喘息，腹痛和呕吐



## 诊断标准

### 确诊：

输血时或输血结束后4小时内出现以下2个或2个以上症状：

- 结膜水肿、嘴唇/舌头/悬雍垂水肿、皮肤红斑和眶周水肿、面部潮红、低血压、局部血管神经性水肿、斑丘疹、皮肤瘙痒、呼吸困难/支气管痉挛、荨麻疹

### 很可能

输血时或输血结束后4小时内出现以下任何一种症状：

- 结膜水肿、嘴唇/舌头/悬雍垂水肿、皮肤红斑和眶周水肿、局部血管神经性水肿、斑丘疹、皮肤瘙痒、荨麻疹



## 严重程度分级

- **严重，致命，死亡：**累及呼吸系统和（或）心血管系统，出现过敏反应。除了皮肤粘膜症状，会出现气道症状、低血压、或其它相关症状，如肌无力和晕厥。  
呼吸系统的症状出现在喉部（喉痉挛、吞咽困难、发音困难、声音嘶哑、喘鸣）或肺部（呼吸困难、咳嗽、气喘、支气管痉挛、低氧血症）。这些反应通常在输血时或在输血停止后不久出现  
当患者的死亡可能、很可能或肯定由输血不良反应导致的情况均列入死亡。如果患者死于输血以外的其他原因，则应根据患者的临床表现对其不良反应的严重程度进行分级。
- **不确定：**不良反应的严重程度未知或未进行描述
- **不严重：**患者暂时没有生命危险，对症治疗症状能够迅速改善



## 输血相关呼吸困难

- Transfusion-associated dyspnea (TAD)
- 诊断标准
  - 输血后24小时内发生的急性呼吸困难。同时排除过敏反应、TACO、TRALI等导致呼吸困难的其它原因



## 严重程度分级

- **不严重：**需要医生进行干预（对症治疗等），但不干预不会导致患者身体功能的永久性损伤
- **严重：**患者由于输血不良反应住院治疗或住院时间延长；或患者由于输血不良反应导致残疾或能力丧失；或为了避免患者身体功能损伤，必须进行医学干预
- **致命：**患者需要升压药、气管插管、或转移到重症监护室等措施以避免死亡
- **死亡：**输血不良反应导致了患者的死亡。当患者的死亡事件可能、很可能或确定由输血不良反应导致的情况均列入这一级别。如果患者死于输血以外的其他原因，则应根据患者的临床表现对其不良反应的严重程度进行分级
- **不确定：**不良反应的严重程度未知或未进行描述



## 呼吸困难处理流程

## 首先要做的...

- 停止输血
- 维持静脉通路
- 检查患者的生命体征（T, P, R, BP, 尿量）
- 进行文书和身份检查
  - 正确的患者？正确的血型？正确的血液成分？
- 检查血液成分
  - 颜色，血块，溶血？
- 对症处理
  - 吸氧，考虑利尿剂，支持治疗，包括上呼吸机等

## 呼吸困难

- 以高血压为特征
  - TACO
- 以低血压为特征

## 治疗

- 一旦症状提示TACO
  - 停止输血并维持静脉通路
  - 患者保持坐姿，吸氧，利尿剂减少血容量
- 确诊的TACO，如果症状持续存在
  - 给予额外的利尿剂或
  - 静脉切开术
    - 是一种古老但非常有效的治疗充血性心力衰竭的方法。这个可以结合手动血浆去除和重回收的红细胞，以减少血浆量而不减少红细胞数量

## 预防

- 在输血前对患者称重(或记录估计体重,如果临床条件不允许测量准确的重量)。建议对所有患者在输血前7天进行称重
- 有TACO风险的患者中
  - 监控液体平衡
  - 一次开一个单位的血制品，并考虑根据体重开处方
  - 以较慢的速度输注
  - 考虑预防性使用利尿剂
  - 密切监测，包括氧饱和度
  - 在每个单位的血液输注后检查患者

## 呼吸困难

- 以低血压为特征
  - TRALI
  - 细菌污染（败血症）
  - 急性溶血性输血反应
  - 过敏反应（严重）
  - 严重的发热性非溶血性输血反应

## 呼吸难以低血压为特征

- 发作时间
  - 6小时内
    - TRALI
  - 通常在前15分钟内，但也许稍后
    - 细菌污染（败血症）
    - 急性溶血性输血反应
    - 过敏反应（anaphylaxis）



## TRALI治疗

- 一旦症状提示TRALI
  - 停止输血并维持静脉通路
  - 胸部X线：双肺渗透性病变
  - 吸氧，可能需要插管、机械通气
  - HLA & HNA 抗体检测和分型



## 细菌污染（败血症）治疗

- 如果怀疑细菌污染，应立即用抗生素
  - 停止输血并维持静脉通路
  - 患者和血液产品的相关培养
  - 保持良好的尿量
  - 报告实验室和血站有细菌污染



## 严重的过敏反应治疗

- 一旦症状提示严重的过敏反应
  - 停止输血并维持静脉通路
  - 核查患者及血液产品的标签
  - 考虑 IgA 缺陷
  - 启动基本生命支持
  - 检测结合珠蛋白和IgA水平及抗体



## 急性溶血性输血反应处理

一旦症状提示急性溶血性输血反应

- 立刻停止输血，保持静脉通路
- 验证患者身份
- 检查血液产品的标签
- 监测、稳定和支持治疗
  - 血流动力学：补液量
  - 呼吸：吸氧，插管
  - 尿量
- 通知血库



## 实验室调查

- 血液学指标
  - Hb, Plts
- 凝血参数-DIC
- 溶血标记
  - 间接胆红素
  - LDH, DAT, 结合珠蛋白, 血红蛋白尿
- 肾功能
  - 尿素氮、肌酐、电解质



## 支持对症处理

- 低血压: 补液和/或升压药
- 发热: 退热药
- 疑似感染, 使用抗生素
- 荨麻疹: 抗组胺药
- Anaphylaxis: 肾上腺素
- 缺氧呼吸困难: 氧气

