

Clinical Application and Quality Influencing Factors of Cryoprecipitation

Yuhe Che Yan Wang

The Red Cross Center Blood Station, Dingxi City, Gansu Province, Dingxi, Gansu, 743000, China

Abstract

With the progress of medicine, cryoprecipitation has shown remarkable results in clinical treatment. Fresh frozen plasma, as the main raw material for preparing cryoprecipitates, is rich in blood coagulation factors (F), which is mainly used for the treatment of hemophilia A. In addition, it also has a significant effect on fibrinogen deficiency, coagulation factor X deficiency, von Willebrand and other diseases. In addition, the cryoprecipitate also plays an important role in handling severe trauma, major surgical trauma, and dispersed intravascular coagulation. However, it should be noted that the factor is an unstable factor in cryogenic precipitates and is susceptible to multiple factors. Next, we will briefly introduce the cryoprecipitate coagulation factors from two aspects of preparation methods and clinical application.

Keywords

cryoprecipitate; application; quality

冷沉淀的临床应用及质量影响因素

车玉盒 王艳

甘肃省定西市红十字中心血站, 中国·甘肃 定西 743000

摘要

随着医学的进步, 冷冻沉淀在临床治疗中展现出显著的效果。新鲜冷冻血浆作为制备冷冻沉淀物的主要原料, 含有丰富的凝血因子Ⅷ(FⅧ), 主要用于治疗血友病A。除此之外, 它还对纤维蛋白原缺乏症、凝血因子XⅢ缺乏症、血管性血友病等病症有显著疗效。另外, 在处理严重创伤、大手术创伤以及分散性血管内凝血等情况时, 冷冻沉淀物也发挥了重要作用。然而, 需要注意的是, 因子Ⅷ在低温沉淀物中是一种不稳定的因素, 容易受到多种因素的影响。接下来, 我们将从制备方法及临床应用两个方面, 对冷沉淀凝血因子进行简要介绍。

关键词

冷沉淀; 应用; 质量

1 引言

冷沉淀是从新鲜冷冻血浆中分离制备的, 包含大部分凝血因子和血浆蛋白。根据《中华人民共和国全血和组分血质量要求》, 200mL 新鲜冷冻血浆制备的冷沉淀物应满足特定成分要求。在临床上, 冷沉淀主要用于补充单一凝血因子缺乏, 治疗出血性疾病、DIC、TTP 以及烧伤患者。但 FⅧ在冷沉淀中的活性不稳定, 制备和使用方法可能会影响其活性。使用冷沉淀时需关注注意事项和质量影响因素, 以确保临床效果。

2 冷沉淀的组成

低温沉淀物主要包含凝血因子Ⅷ(FⅧ)、纤维蛋白原(Fg)、血管性血友病因子(VWF)、纤连蛋白(Fn)和

凝血因子 XⅢ(FXⅢ)这五种关键成分。其中, FⅧ起到加速 FX 活化、促进血小板聚集, 进而促使血小板因子Ⅲ释放及内源性凝血酶形成的作用。FⅧ含量的增加会加速内源性凝血系统的反应速度, 但其在体外的半衰期短, 可能导致其失去活性。FⅧ对 FⅧ缺乏症患者疗效无可替代。

Fn 作为一种粘性糖蛋白, 具备促进纤维蛋白交联、细胞黏附、上皮细胞迁移、修复和分化的功能。除此之外, 它还具有抗菌、抗感染以及调节免疫反应的作用。而 Fg, 作为凝血途径上的关键分子, 其含量的增加可以加速内源性和外源性凝血途径。更重要的是, Fg 在血小板之间起到桥梁作用, 其含量的增加可以增强血小板的聚集功能。据理论数据, 低温沉淀中 Fg 的活性比新鲜冷冻血浆增加 15 至 20 倍, FⅧ的活性增加 10 倍, FXⅢ的活性增加 4.5 倍。

3 冷沉淀的制备

3.1 传统制备

传统的制造人工冷沉淀的方法需要将 200mL 新鲜冷冻

【作者简介】车玉盒(1983-), 女, 中国甘肃定西人, 本科, 副主任检验师, 从事临床医学检验研究。

血浆在4℃水浴中溶解。在溶解过程中,需要轻轻摇动血浆以帮助去除冰碴。大约60mL的冰碴被去除后,在4℃和4036g下离心8min。在无菌条件下,血浆被除去,留下20±5mL的未溶解的白色凝胶。然后,立即将该凝胶在-30℃冰箱中冷冻,形成冷沉淀。

3.2 虹吸法制备

另一种制备冷沉淀物的方法是虹吸法。具体操作是将新鲜冷冻的血浆袋放入温度为4℃±2℃的水浴中解冻。在血浆袋下方悬挂一个空袋,然后通过虹吸管将空气吸入空袋,使血浆逐渐融化。当血浆剩余40~50mL时,应立即关闭导管和虹吸管。之后,血浆与其中的沉积物混合形成冷沉淀凝血因子。紧接着,将血浆袋和冷沉淀凝血因子袋进行立即冷冻,最后保存在-20℃以下的冰箱中。这种制备方法在中国大多数血站得到广泛应用,定西血站开展此项目以来共制备325个单位,临床已使用90个单位,效果良好。

此外,有报告指出,使用全自动血液分离器制造的冷沉淀物FⅧ和Fg含量高、容量低,具有显著的质量优势,冷沉淀物的质量更加稳定,可减少人为因素的影响,适合大规模制备。FⅧ对温度变化敏感,需严格控制温度和保持冷链完整。全血应立即放于4℃冰箱,制备新鲜冰冻血浆时要快速以减少红细胞,否则会释放促凝血物质并消耗FⅧ。最好使用新鲜冰冻血浆制作冷沉淀物,其保质期为2个月。制备人员需精通技术,设备要定期维护、检查和校准。冷冻沉淀物的储存需严格控制温度,需在-20℃以下。FⅧ在血浆和冷沉淀物中比在全血中更稳定。制备冷沉淀物后应立即保存,冷沉淀物的保质期是1年。

4 主要功能

为了确保正常的凝血功能,需要补充以下几种成分:

①Ⅷ因子:也被称为抗血友病因子,它是一种大分子复合物。Ⅷ因子的主要作用是加速XⅢ因子的活化,促进血小板聚集,并有助于血小板Ⅲ因子的释放和形成内源性凝血活酶。当其含量增加时,可以加快内源凝血系统的激活。缺乏Ⅷ因子会导致血友病A,这是一种遗传性疾病,患者常出现自发性出血或外伤后止血困难等症状。

②XⅢ因子:也被称为纤维蛋白稳定因子。它的作用是催化可溶性纤维蛋白单体分子间的交联反应,从而使纤维蛋白凝块更加紧密和坚固,增强纤溶抵抗。XⅢ因子对形成稳定的纤维蛋白凝块至关重要。值得注意的是,XⅢ因子的半衰期较长,即使其活性降至5%以下,仍能维持机体的正常凝血功能。当XⅢ因子缺乏时,只能形成不稳定的可溶性纤维蛋白单体聚合物(SFM),这会导致患者出现延迟性出血和创面愈合不良等症状。

③血管性血友病因子(VWF):是一种重要的血浆成分。它不仅具有稳定Ⅷ因子的作用,还是Ⅷ因子复合物的组成部分。此外,VWF能与血小板相关位点结合,介导血小

板的黏附和聚集过程。当先天性或获得性VWF缺乏或功能异常时,会导致凝血障碍的出现。

④纤维蛋白原:是凝血途径的效应分子。它的含量增加可以加速内源性和外源性凝血途径,同时作为血小板间的桥梁,纤维蛋白原能增强血小板聚集功能。

⑤纤维结合蛋白:也被称为纤维粘连蛋白,是一种具有黏性的糖蛋白。它具有促进纤维蛋白交联、细胞黏着、上皮细胞移行、修复和分化的作用。同时,纤维结合蛋白还具有抑菌、抗感染和免疫调控的作用。

5 适应症状

本产品适用于甲型血友病、血管性血友病、先天性或获得性纤维蛋白原缺乏症及因子Ⅷ缺乏症的患者,以及因严重创伤、DIC、烧伤、白血病和肝功能衰竭等引发的纤维蛋白原缺乏患者。产品的有效期长达1年。使用方法简单明了:在37℃的水浴中受热均匀本品至融化,随后通过配备标准滤网的输血器进行输注,剂量标准为1~1.5u/10kg。需要注意的是,本品的输注必须遵循ABO血型相容原则,且无需进行交叉配血。融化后应立即输注,不可再次复冻。此外,切勿在室温或冰箱中自然融化,一旦发现血袋破裂或有异物,则不能输注^[1]。

6 影响冷沉淀质量的因素

冷沉淀的制备是一个复杂的过程,包括全血、新鲜冷冻血浆和冷沉淀三种工艺。在这个过程中,许多因素都可能影响冷沉淀的质量和效果,如采血时间、仪器孵育水温、新浆原料、流动顺畅程度、热合断离,都必须严格控制这些影响因素,以确保最终的冷沉淀质量达到预期的要求。

6.1 采血速度

在全血采集过程中,我们必须严格控制采集速度。根据规定,200mL全血采集时间不得超过4min,而400mL全血采集时间则不得超过6min。如果采血过程不顺畅,可能会导致血栓和溶血的情况发生,进而影响全血中冷沉淀凝血因子Ⅷ的含量。因此,为了确保采集质量和血液安全,我们必须密切关注采集时间,并采取相应措施确保采血过程的顺利进行^[2]。

6.2 收集的个人差异

冷沉淀中包含的凝血因子Ⅷ和纤维蛋白原与个体献血者有着密切的联系。据我们所知,正常人的凝血因子Ⅷ水平存在50%~200%的差异,这与血型有一定关联,其中O型血者的凝血因子Ⅷ含量最低。此外,某些药物如避孕药可能导致凝血因子Ⅷ的水平上升。值得注意的是,血管作用肽1-二胺-8-d精氨酸加压素能使血液中的凝血因子Ⅷ水平激增300%。

6.3 新鲜血浆的制备和储存

采集的全血应立即存放在4℃的低温冰箱中,并在冷链状态下送至血库。为提高效率和质量,可标记时间优先处理冷沉淀储存浆液,降低FⅧ因子损失。新鲜血浆应快速冷

冻后转移至 -20°C 以下冰箱。保存温度对 F VIII 活性有显著影响。在 -20°C 、 -30°C 、 -40°C 、 -80°C 保存 2 年后， -20°C 的血浆失去 F VIII 活性，而 -30°C 和 -40°C 的血浆维持 90% 的 F VIII 活性。

7 输注原则

按照交叉配型输血中的二次适合性原则，可以将 ABO 适合性输血直接提供给那些在献血者不规则抗体筛选检查中结果为阴性的个体，这些个体通常具有冷沉淀凝固因子。

7.1 用量

冷沉淀凝血因子的剂量对于患者的治疗至关重要，需根据患者所需的凝血因子进行精确计算。例如，当需要补充 FIIb 时，每 200mL 用 FFP 制备的冷沉淀凝血因子含有 150mg 的 FIIb。对于凝血因子 VIII 的补充，200mL FFP 制备的冷沉淀凝血因子则含有 40U 的 F VIII。

在治疗低纤维蛋白原血症或异常纤维蛋白原血症时，剂量和频率的确定需考虑纤维蛋白原消耗率、恢复时间以及半衰期。通常，成人每 5~10kg（体重）接受 2U，即每千克接受 0.2~0.4U。婴儿和幼儿则接受一半的量。为了精确计算冷沉淀凝血因子的注入剂量，可以使用以下公式：

$$\text{所需纤维蛋白原 (mg)} = [\text{纤维蛋白原目标水平 (mg/dl)} - \text{注入前的纤维蛋白原水平 (mg/dl)}] \times \text{血浆体积 (mL)} \times 0.01 (\text{dl/mL}) \div 0.6 \times \text{所需的冷沉淀凝固因子袋数}$$

在治疗血友病 A 时，确保患者在出血期间接受足够的灌注以达到预期的因子 VIII 水平是至关重要的。之后，为了维持低剂量 8~12h 的灌注，以及确保术后止血至少持续 10d，患者可能需要 10~15U/kg 的输血量。若患者体内存在 VIII 因子抗体，则必须采用高剂量注射或其他治疗方案，如浓缩制剂或重组产品。计算所需的冷沉淀物凝固因子包的数量可以使用以下公式：

$$\text{所需的冷沉淀物凝固因子包的数量} = [\text{因子 VIII 水平的预期增加 (\%)} \times 40 \times \text{患者体重 (kg)}] / \text{每包冷沉淀物的因子 VIII 含量 (U)}$$

对于治疗血管性血友病和因子 X III 缺乏症的患者，低剂量输注冷沉淀凝血因子可以达到止血效果。由于冷沉淀凝血因子组分中因子 VWF 和因子 X III 的浓度未知，这些患者需要采用适当的实验室指标来确定输液频率。在输注冷沉淀凝血因子前后，应测定纤维蛋白原、凝血因子水平或血栓弹性成像，以评估冷沉淀凝血因子的输注效果^[3-5]。

7.2 用法

使用时需将冷沉淀物置于 37°C 水浴中完全融化，并在融化后的 4h 内输注完毕。需要特别注意的是，在输注冷沉淀的前 15min，输注速度应控制在每分钟不超过 5mL，以 30min 为最小输注时间输注 15U。此外，冷沉淀输注不需要进行交叉配血试验，但必须确保其与受血者的 ABO 血型相同或相容。

8 冷沉淀输血后疗效评价

8.1 观察出血情况

要仔细观察患者的出血表现是否有所改善。同时，通过参考凝血相关的检查，如 PT、APTT 等，来评估凝血功能的改善情况。若止血效果不理想且容量负荷增加困难时，对于血友病 A 或纤维蛋白缺乏的患者，更佳的做法是改用单一的凝血因子制品^[6-9]。

8.2 VIII 因子补充方案

对于 VIII 因子缺乏的手术患者或出现严重出血的患者，应将 VIII 因子水平提高至 50%。对于一般患者，可将 VIII 因子水平维持在 30%。由于 VIII 因子的半衰期为 12h，建议每 12h 进行一次输注。为了更好地计算输注量和输注效果，可以采用以下公式：

$$\text{输注量} = (\text{期望值} - \text{原始值}) \times \text{体重} \times V$$

其中，V 为每千克体重含血量，成人的值为 0.07L/kg，婴幼儿为 0.08L/kg。

9 结语

在众多重症疾病的治疗过程中，冷沉淀起到了至关重要的作用，特别是在血友病 A、血管性假血友病以及 DIC 等疾病的治疗中。然而，献血者的凝血因子水平、全血采集过程、制备方法、时间、温度以及运输温度等因素都会对冷沉淀的质量产生影响。因此，血站必须严格把控制备规程，以确保冷沉淀的质量达标。同时，医院也需要根据病人的实际需求，掌握最佳的融化时间，确保输注后的及时使用，从而保证治疗效果。

参考文献

- [1] 张华.冷沉淀的临床应用及质量影响因素[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(32):1.
- [2] 杨正.冷沉淀质量影响因素与应对策略[C]//中国输血协会第七届输血大会,2014.
- [3] 陈丽颖,李丹慧,赵艳梅.影响冷沉淀凝血因子质量的因素探讨[J].中国输血杂志,2021(6).
- [4] 李志坚,王飞,阮琳玉,等.虹吸法制备冷沉淀凝血因子新方向的研究[J].中国药物与临床,2018,18(5):2.
- [5] 任明臣,李建伟,蒲维薇,等.采后不同时间分离的血浆所制备的冷沉淀中凝血因子 VIII 和血浆蛋白原的含量分析[J].疾病监测与控制,2017(11):904-905.
- [6] 张靖.冷沉淀制备时间对凝血 VIII 因子及纤维蛋白原含量的影响分析[J].临床医药文献电子杂志,2017(90):17645+17647.
- [7] 段彩红,张巧云,柳芳梅,等.宁夏血液中心 2014-2016 年虹吸法制备冷沉淀质控抽检分析[J].宁夏医学杂志,2017(10):938-940.
- [8] 黄国贤.新鲜冰冻血浆制备过程中时间与制备方法对冷沉淀中凝血因子水平的影响[J].现代诊断与治疗,2017(14):2703-2705.
- [9] 卢少芬,梁洁贞,仇严妹,等.新鲜冰冻血浆制备时间对冷沉淀凝血因子的质量影响[J].中国医药科学,2017(8):247-250.