

輸血反應的診斷與處理

林炯熙

前言

輸血反應是任何與輸血相關的不良反應，可於輸血時或輸血後發生。輸血反應可分為急性（24 小時內發生）與遲發性兩大類，此兩大類又可各再分為免疫性和非免疫性兩種（圖一）^{1,2}。若於輸血當中發生輸血反應，要立即停止輸血，並以生理鹽水維持靜脈通路。要立即再核對病人及血品。

適宜輸血的情況下，要告知病人輸血的原因及危險，並應徵求病人之同意。在美國輸血病人須簽署同意書。應告訴病人輸血的可能危險，包括來自臨床原有疾病及輸血本身可能引起的輸血反應，如：發燒反應、過敏反應、異體免疫、紅血球/抗體不合、傳染疾病及細菌污染……等等。也應與病人討論其他選擇，（如：「自體輸血」適用於何種情況及何時收集血液並給予鐵劑補充；又如：對於缺鐵性貧血者給予鐵劑治療），避免不必要的輸血。要告訴病人輸血不良反應的可能症狀，且建議病人在有任何症狀發生時要立即告訴醫護人員。在輸完血後應告訴病人已輸血液的種類及數量，以及應日後追蹤可能源自輸血引起的問題。

壹、急性免疫性輸血反應

一、溶血性輸血反應

溶血性輸血反應可依發生的時間分為急性和遲發性。一般急性溶血性輸血反應呈血管內溶血，而遲發性溶血性輸血反應多呈血管外溶血。

（一）溶血性輸血反應的臨床表現

急性溶血性輸血反應的臨床表現有發冷發燒、噁心嘔吐、多處疼痛（腰、背、腹、鼠蹊、胸、頭、輸注處）、呼吸困難、低血壓、心跳快、血紅素尿、過度出血等。遲發性溶血性輸血反應的臨床表現有發冷發燒、多處疼痛、黃疸、呼吸困難等。急性或遲發性血性輸血反應的合併症有腎衰竭及瀰漫性血管內凝血，甚至可能致死。

（二）急性溶血性輸血反應的處理

1. 停止輸血、監護病人 vital signs。
2. 核對病人及血品資料，若發現錯誤立即通知值班醫師處理，也告知血庫，並追查另一血袋是否錯輸至別的病患。
3. 換下輸血器，以生理鹽水維持靜脈通路。
4. 抽取輸血後血標本 3mL 置紫頭管，並將未輸之血袋、輸血後尿液送回血庫。

5. 血庫要觀察血品有無溶血現象。
6. 觀察病人輸血前後血漿顏色。
7. 重作輸血前、輸血後血標本 ABO 血型、抗體篩檢、直接抗球蛋白試驗 (direct antiglobulin test, DAT)。若抗體篩檢發現抗體，要做抗體鑑定。
8. 若病人血漿中找不到與受血者不合的抗體，要對血品做抗體篩檢及直接抗球蛋白試驗。並加作小交叉試驗。
9. 若非免疫造成溶血，要調查輸血的技術。
10. 若證實為急性溶血性輸血反應，要以生理鹽水及 5%葡萄糖(1:1 比率)每天給 3000mL/m²。但要注意病人液體及電解質平衡，尤其對年老或原來就有心臟病或腎臟病的人，要避免給水過多。若發生寡尿 (oliguria)，要避免給水過多。³
11. 給予利尿劑 (靜脈注射 furosemide 或 mannitol) 維持每小時尿量 100 mL 左右。Mannitol 的初劑量為 20%mannitol 100mL/m²於 30-60 分鐘內給完。接著的 12 小時，每小時給 30mL/m²。³
12. 給予 sodium bicarbonate 維持尿 pH 值在 7 以上。³
13. 考慮使用低劑量的 dopamine (1-5μg/kg/minutes) 來擴張腎血管。
14. 若發生低血壓要考慮使用 dopamine。
15. 須做全血球計數、血液抹片檢查、血漿 haptoglobin、血漿游離血紅素、PT, aPTT, 纖維蛋白原、D-dimer、血清 blood urea nitrogen, creatinine, 電解質等。並每日追蹤之。要監護病人的生理徵象，並維持液體進出量的平衡。

二、發燒非溶血性輸血反應

發燒非溶血性輸血反應是最常見的輸血反應，以前認為此反應是因病人血漿中的白血球抗體與所輸血液中的白血球發生反應造成。近年來知道輸紅血球引起的發燒非溶血性輸血反應和血小板反應的病理機轉不同，這也導致新的預防策略。

(1) 造成發燒非溶血性輸血反應的機轉

1. 抗體介導的反應
2. 於血品儲存期間生物反應修飾物 (Biologic Response Modifier) 累積所介導

(二) 發燒非溶血性輸血反應的預防

(1) 預防紅血球輸血引起發燒非溶血性輸血反應

若將在輸血前將血品中的白血球減少至 5×10^8 以下有助於預防大多數的紅血球輸血引起的發燒非溶血性輸血反應。儲存前將白血球濾少的紅血球發生反應率(1.1%)比輸血前才濾少白血球的

低(2.12%)。紅血球儲存至 42 天時細胞激素的濃度相當低。然而有些人輸了白血球減少之紅血球仍然發燒，可能係因其他的生物反應修飾物引起。

(1) 預防血小板輸血引起發燒非溶血性輸血反應

白血球抗體及血品儲存期間累積的生物反應修飾物與發燒非溶血性輸血反應有關。若能於血品收集後立即將白血球減少再儲存，將可以預防此二機轉引起之反應。使用儲存 3 天內的血小板發燒反應率較低。將血小板血品中的血漿移除可有效預防嚴重的發燒反應及過敏反應。

(三) 發燒非溶血性輸血反應的治療和處理

1. 立即停止輸血。
2. 核對病人及血品資料。
3. 抽取輸血後血標本 3mL 置紫頭管，並將未輸之血袋送回血庫。
4. 重作輸血前、後血標本 ABO 血型、抗體篩檢、DAT。
5. 觀察血漿顏色。
6. 對於有發高燒且嚴重低血壓，有細菌感染的可能者，要做血袋標本及病患之血液培養，並給予抗生素治療。
7. 給予 steroid、退燒藥(如：scanol)。
8. Demerol 對 shaking chills 有幫助，但因其會抑制呼吸，對於呼吸驅力不足者要小心。
9. 下次輸血前要先給 steroids。抗組織胺不能預防發燒反應。
10. 若有兩次以上「非溶血性發燒輸血反應」可使用白血球過濾器。

三、輕微過敏紅疹或蕁麻疹

紅疹或蕁麻疹一般係因對所輸血漿中的物質過敏引起，發生時給予 antihistamines 及/或 steroids 治療。下次輸血前半小時要先給 antihistamines 或 steroids，若蕁麻疹分佈廣泛嚴重，即使症狀可被藥物控制，仍應停止輸該袋血液，下次若要紅血球或血小板，要將其中的血漿洗除。

四、過敏休克反應

- (一) 過敏休克反應的症狀 過敏休克反應可在輸血數分鐘內就發生。有時起初的症狀輕微(如：蕁麻疹)，但能進行到休克、喪失意識、罕見的病例甚至死亡。症狀可包含數個系統，如：呼吸系統(咳嗽、支氣管痙攣、

呼吸困難) 消化系統(腹部絞痛 噁心嘔吐 腹瀉) 循環系統(心率不整、低血壓、暈厥)。

(2) 過敏休克反應的處理

1. 立即停止輸血，以生理鹽水維持靜脈通路。
2. 成人立即給予 Epinephrine 0.3-0.5 mL of 1:1000 solution 皮下注射。此藥可每 5 至 15 分鐘再給第 2 次及第 3 次。於嚴重反應(如：收縮壓低於 80mmHg、咽喉水腫、或呼吸衰竭)，epinephrine 0.5mg 可以稀釋成 1:10,000(5 ml of a 1:10,000 溶液)靜脈給與。對於頑固性低血壓者可以每 5-10 分鐘重複給予。有些人的支氣管痙攣對於 epinephrine 無效者可以吸入給與 beta-2 agonist 及 anticholinergic agents、或加上靜脈輸注 aminophylline(初劑量 6mg/kg)。
3. 靜脈注射抗組織胺來治療蕁麻疹或咽喉水腫。
4. 類固醇可減少過敏休克反應持續或重現。
5. 應給予氧氣，有時要氣管插管及呼吸機處理嚴重的支氣管痙攣。
6. 對於低血壓者給予生理鹽水輸注；若無效者給予 dopamine。
7. 至少要監護 6 小時。

(三) 過敏休克反應的預防

1. 抽血檢驗 IgA，對於 IgA 缺乏的病人要輸給乏 IgA 的血品(來自 IgA 缺乏的捐血者或確實清洗的血球)。
1. 輸血前 30 分鐘先給抗組織胺及類固醇。
2. 對於非 IgA 缺乏的病人下次輸血可使用清洗的血球。若不使用清洗的血球，要慢慢輸並密切監護，準備好急救治療藥物及設備。

五、低血壓反應

各種輸血反應，包括溶血性輸血反應 過敏反應 敗血症 輸血相關的肺損傷，可併發低血壓。但低血壓也可單獨發生或為主要症狀。

(一) 低血壓反應的原因：血漿與負電荷的白血球過濾器(圓形 Pall company)

或透析膜、葡萄球菌蛋白質 A 免疫吸附柱、低密度脂蛋白吸附柱(含 dextran

sulfate)接觸時，會活化 XII 凝血因子、prekallikrein, high-molecular weight kininogen，然後導致產生血漿 kallikrein，kallikrein 分解 high-molecular weight kininogen，產生 bradykinin。Bradykinin 會使血管擴張、臉潮紅及低血壓。ACE inhibitor 會抑制 bradykinin 的代謝而使 bradykinin 累積而加重症狀。白蛋白濃縮劑內有 XII 凝血因子的片段，也會引起一連串的反應，

快速輸注白蛋白可造成低血壓。

- (二) **低血壓反應的預防**：輸血前及輸血開始 15 分鐘要測生理徵象（包括血壓、體溫、脈搏、呼吸次數）。若發生低血壓反應，則應立即停止輸血，並輸注生理鹽水。若能排除溶血性輸血反應、過敏反應、敗血症、輸血相關的肺損傷等原因，而此次輸血使用負電荷的白血球過濾器，則應改用正電荷的白血球過濾器或一般輸血器。對於接受治療性血液分離術者，要在術前 24 小時或數天前停用 ACE inhibitor，視該藥的半衰期而定。

六、輸血相關之急性肺損傷

- (1) **急性肺損傷的症狀**：嚴重兩側肺水腫、嚴重缺氧、呼吸困難、心跳快、發燒、低血壓、發紺，於開始輸血 4 小時內發生。造成的原因大多因是血品中的白血球抗體(HLA 抗體，顆粒球抗體)引起，有些是因受血者產生的白血球抗體引起。當補體活化時，C5a 促使中性球流入肺並凝集、聚集、吸附於肺的微血管。補體活化的中性球釋出蛋白酶、氧基和酸性脂質，造成肺的微血管傷害。活化的白血球產生細胞激素，如：interleukin(IL)-1，IL-6, IL-8 及 tumor necrosis factor- α ，增加血管通透性。血管內蛋白液流至鄰近的間質及肺泡，形成肺水腫。¹⁰

有些輸血相關之急性肺損傷係因血品儲存期間產生的中性球致活物(priming agent)-某種脂質介質(lipid mediator)所引起。發生急性肺損傷的病灶常是暫時的，肺水腫一般於 72 小時內消失；但有 6-10% 的病人死亡。

- (二) **鑑別診斷**：要排除其他原因造成之呼吸窘迫及肺水腫、心肌梗塞、循環超載、細菌感染、過敏休克反應（低血壓、支氣管痙攣及咽喉水腫、蕁麻疹，無肺水腫）等。

(三) **急性肺損傷的治療**：

1. 補充氧氣。
2. 若低血氧嚴重，需氣管插管及呼吸機。
3. 持續低血壓用昇血壓藥物 如：dopamine。
4. 對有顯著水份從血漿移至血管外且有低血壓者給予液體補充。
5. Corticosteroids 可能有些幫助。
6. 利尿劑一般沒幫助。
7. 要回報捐血中心，此捐血者的其他血液成分要回收不使用。
8. 下次輸血用白血球過濾器，因為有些係因受血者的白血球抗體。

貳、急性非免疫性輸血反應

一、細菌污染

目視含紅血球血品的顏色，若紅血球層的顏色變深（因細菌耗氧造成血紅素氧的飽和度減低）或有血凝塊或溶血，上清液血漿呈溶血現象，要考慮血品有污染。造成血品細菌污染的機轉包括：捐血者菌血症，血液收集程序、血袋或血品處理過程污染。因為血小板濃厚液儲存於室溫，它是許多種細菌的培養基。紅血球濃厚液儲存於 4°C，*Y. enterocolitica*, *psychrophilic pseudomonas* 及 *Serratia marcescens* 於 4°C 可生長良好。

二、循環超載

循環超載常見於心腎功能不全或血量正常的慢性貧血且不能代償血量擴張的受血者。症狀有頭痛、血壓突然升高、頸靜脈擴張、肺水腫、呼吸困難、咳嗽、心臟衰竭。治療使用利尿劑和氧氣，病人置於坐姿。若症狀持續，甚至需放血。對於可能發生此反應者應輸慢些，並輸紅血球濃厚液而非全血。

三、物理/化學性溶血

使用低張溶液、小針、壓力、過熱溫血器輸血，血品保存不良或來自 G6PD 缺乏的捐血者，即可能發生溶血現象。病人有免疫溶血性貧血、藥物引起的溶血或感染也可能有溶血現象。要測血清鉀離子濃度，並以心電圖監護來評估高血鉀症。補充水分以維持尿量。

四、低血鈣症

於正常情況下，肝臟迅速的代謝血品中的 citrate。然於大量輸血時，citrate 輸入的速率超過肝臟代謝的速率，可能造成低血鈣症及低血鎂症。

五、高血鉀或低血鉀症

血球血品儲存期間，血球內的鉀會釋至血漿內，但很少造成高血鉀症。高血鉀症較常發生於大量輸血者、持續組織灌注不足、酸中毒者。血品中的 citrate 代謝成 bicarbonate，造成代謝性鹼中毒 (metabolic alkalosis)，會使血鉀降低。Catecholamine 及 aldosterone 會起鉀從尿中流失。

六、低體溫

病人受重傷時易低體溫。因紅血球濃厚液及全血儲存於 4°C，快速輸血或大量輸血容易造成低體溫。

(一) 低體溫的臨床表現 低體溫會使 citrate 及 lactate 代謝減慢、血紅素對氧的親和力增加、增加紅血球釋出鉀離子。低體溫減緩酵素反應，使凝血因子功能異常而致 prothrombin time (PT) 及 activated partial thromboplastin time (aPTT) 延長、血小板功能異常。體溫若迅速低於 32°C，能造成心臟傳導異常、心率不整、甚至死亡。

(3) 低體溫的預防及治療 若快速大量輸血，所輸的血及液體要回溫。可應用

各種合格的溫血器。溫血器的效力受到流速及加溫技術的影響。

(4) 低體溫的治療 可使用各種使體溫回升的器材。

參、遲發性免疫性輸血反應

一、遲發性溶血性輸血反應

(一) 遲發性溶血性輸血反應的症狀

此反應發生於曾因輸血或懷孕產生紅血球抗體者。此抗體於數月或數年後測不出。但病人若再接受有該抗體所對應抗原之紅血球輸血時，該抗體數天內增加，造成溶血、發燒、血紅素下降、bilirubin 上升，直接抗球蛋白試驗變成陽性反應。偶爾有血紅素尿，但是罕見急性腎衰竭。

(二) 遲發性溶血性輸血反應的治療及預防：一般不需特殊治療。要監測病人的尿量、腎功能、凝血功能。若仍需輸血，要選擇沒有該抗體所對應抗原之紅血球輸血。要書面告知病人此資訊，以便轉知以後負責輸血的醫療人員。即使以後抗體又減弱至測不到，輸血都要選擇沒有該抗體所對應抗原之紅血球輸血。

二、移植物抗宿主疾病

(一) 移植物抗宿主疾病的病因及症狀

當輸含有具功能之 T 淋巴球的血給嚴重免疫不全患者時，這些 T 淋巴球不會被受血者所除移，反而會攻擊受血者的細胞，造成「移植物抗宿主反應」。發生此反應需有：1. 捐血者和受血者的HLA抗原不同，2. 血品內有具功能的T淋巴球，3. 受血者不能排斥這些輸入的T淋巴球。

此輸血反應臨床症狀有：發燒、皮膚炎或紅疹、肝炎、黃疸、腸炎、水瀉、各種血球減少、骨髓細胞減少、免疫不全。目前此症的死亡率超過90%。

(二) 移植物抗宿主疾病的預防

血品照放射線可以抑制 T 淋巴球功能,而能防止輸血所引起之移植物抗宿主反應,但不會影響紅血球、血小板和顆粒球之功能。白血球過濾器並不能有效預防之。

下列情形輸含有具功能之 T 淋巴球的血(包括:全血、紅血球濃厚液、顆粒球、新鮮血漿、血小板)須申請血品照放射線。但新鮮冷凍血漿、冷凍沉澱品不必照放射線。¹¹

1. 接受自體或異體骨髓或週邊血液幹細胞移植者:
 - (1) 在收集自體週邊血液幹細胞前及收集期間所輸血品須照放射線。
 - (2) 建議血品照放射線的期限:
 - a. 接受異體骨髓或週邊血液幹細胞移植者,至少到停用免疫抑制藥物,且免疫功能恢復為止。
 - b. 接受自體骨髓或週邊血液幹細胞移植者,至少到移植後3個月,且免疫功能恢復為止。
1. 何杰金氏疾病(Hodgkin's disease)。
2. 顆粒球輸血。
3. 接受近親捐血。
4. 接受子宮內輸血之胎兒或曾接受子宮內輸血之新生兒。
5. 早產兒(<1500公克)。
6. 先天性細胞免疫不全者。
7. 血液系統癌症(Hematologic malignancies) 接受高劑量化學治療或放射治療後暫時免疫力差者;或病人之骨髓受到抑制,淋巴球少於 500/cumm者。
9. 接受HLA相合(HLA-matched)或交叉配合試驗相合(crossmatch-compatible)之血小板輸血者。
10. 其他情況,主治醫師認為有必要者。

三、輸血後紫斑症

(一) 輸血後紫斑症的病因

輸血後紫斑症很罕見。於曾輸血或懷孕者輸血後平均9天後(範圍:1-24天)發生。大多數的病例缺乏 HPA-1a 抗原,產生對抗 HPA-1a 的抗體。白種人少於2%的人缺 HPA-1a 抗原,國人則少於0.3%。抗 HPA-1a 的抗體不但破壞了有 HPA-1a 抗原的血小板,也引發自體抗體破壞了病人自己的血小板。

(二) 輸血後紫斑症的治療: 第一線的治療為輸注 IVIG,大多數的病人有效。無效者則使用血漿交換移除抗體。類固醇有幫助。

四、免疫調節

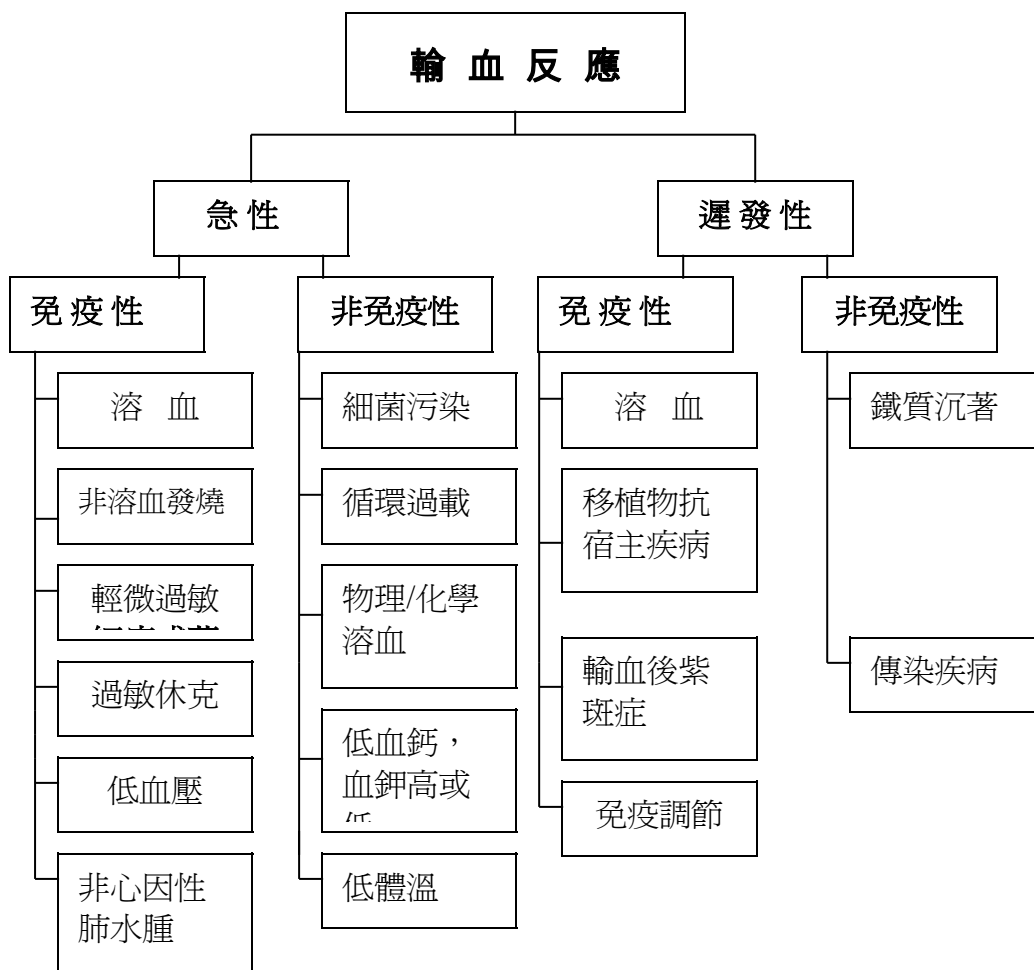
輸血使受血者的免疫系統發生改變。於有些病例此免疫效應有益，例如延長移植腎的存活期或預防自然流產。但此免疫效應於某些臨床情況卻有害，例如增加腫瘤復發率及手術後感染率。¹²

肆、遲發性非免疫性輸血反應

一、輸血引起之鐵質沉著症

二、傳染疾病

圖一、輸血反應的分類



參考資料

1. Popovsky, MA, ed. Transfusion Reactions, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press,

- 2001.
2. Vengelen-Tyler V ed. Technical Manual, 14th ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2002:585-651.
 3. Davenport RD. Management of transfusion reactions. In: Mintz PD ed. Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice. Bethesda, MD: AABB Press, 1999:359-78.
 4. Lin JS, Tzeng CH, Hao TC, et al. Cytokine release in febrile non-haemolytic red cell transfusion reactions. *Vox Sang* 2002;82:156-160.
 5. Arend WP, Joslin FG, Massoni J. Effects of immune complexes on production by human monocytes of interleukin 1 or an interleukin 1 inhibitor. *J Immunol* 1985;134:3868-75.
 6. Brubaker DB. Clinical significance of white cell antibodies in febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion* 1990;30:733-7.
 7. Bubel S, Wilhelm D, Entelmann M, et al. Chemokines in stored platelet concentrates. *Transfusion* 1996;36:445-9.
 8. Lin JS, Tzeng CH, Hao TC, et al. Influence of gamma irradiation and storage on apheresis platelets. *J Formos Med Assoc* 2001;100:101-5.
 9. HeddleNM. Febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelets. *Curr Opin Hematol* 1995;2:478-83.
 10. Engelfriet CP, Reesink HW. Transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang* 2001;81:269-83.
 11. Gorlin JB, Mintz PD. Transfusion-associated graft-vs-host disease. In: Mintz PD ed. Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice. Bethesda, MD: AABB Press, 1999:341-57.
 12. Vamvakas EC, Dzik WH, Blajchman MA. Deleterious effects of transfusion-associated immunomodulation: Appraisal of the evidence and recommendations for prevention. In: Vamvakas EC, Blajchman MA, eds. Immunomodulatory effects of blood transfusion. Bethesda, MD:AABB Press, 1999:256-86.