

# 輸血相關之急性肺損傷

蕭建隆<sup>1</sup> 柯延昆<sup>1</sup> 鄭兆傑<sup>1</sup> 吳錦桐<sup>2</sup>

<sup>1</sup>汐止國泰醫院 呼吸胸腔科 <sup>2</sup>國泰綜合醫院 呼吸胸腔科

## 摘要

在輸血所引起的併發症中以輸血相關之急性肺損傷(transfusion related acute lung injury, TRALI)為一常見的原因。診斷上需要藉由排除其他相關性的疾病原因才能建立(如敗血症、心因性肺水腫、輸血過多肺水腫),很多病例的症狀很輕微,因此TRALI常常是被低估的。它的病理機轉、流行病學、危險因子、臨床表現、診斷治療,以及預防措施在這幾十年來一直被廣泛的討論著,因此在有些地方的血庫單位,對於輸血方面不再只是考慮血型的相容,而包涵了捐贈者本身的性別、是否為多產婦、血液製品儲存時間的長短都有些特別的作法。本文章中藉由一疑似TRALI的病例,回顧了輸血相關之急性肺損傷的相關議題及實際輸血的改變。

**關鍵詞：**輸血相關之急性肺損傷(Transfusion related acute lung injury, TRALI)  
輸血(Transfusion)  
急性肺損傷(Acute lung injury)  
急性呼吸窘迫症候群(Acute respiratory distress syndrome)  
尖峰呼吸道壓力(Peak airway pressures)

## 前言

對於輸血,在以前老一輩人的心裡面常常存有排斥的心態。有些人是因為害怕來路不明而因此染上了疾病,有些人是因為宗教信仰而有了心理排斥。現在,對於輸血的流程有較佳的篩檢和品管,一般民眾對於輸血也已少有排斥的態度。雖然如此,整個輸血的過程還是可能會對病人產生傷害,甚至因此造成生命的危險,而這其中輸血所造成之急性肺損傷就是引起輸血死亡的最主要原因。美國食品及藥物管理局FDA (Food and Drug Administration)統計了

在2005及2009年中共有267個輸血相關性的致死病例,其中48%和TRALI有關(其中只有3%是過敏性反應)<sup>1</sup>。回溯TRALI的歷史,第一件案例是在1950年代時首先被發表出來<sup>2</sup>,慢慢的在1960至1970年代一系列的病例才被提出來並且認為和白血球凝集素(leukoagglutinins)、人類白血球抗原(HLA)及非人類白血球抗原(non-HLA antigens)有關<sup>3</sup>。而在1983年,TRALI這個名詞才首先被人用來表示輸血之後所造成的相關性急性肺損傷<sup>4</sup>。因此藉由提出一個疑似TRALI的病例,並回顧近幾年來的文獻,探討因為輸血液製品而造成急性肺損傷的病理機

轉、鑑別診斷、危險因子、臨床症狀、治療與預後、後續輸血措施之改變以預防 TRALI 發生等的相關議題。

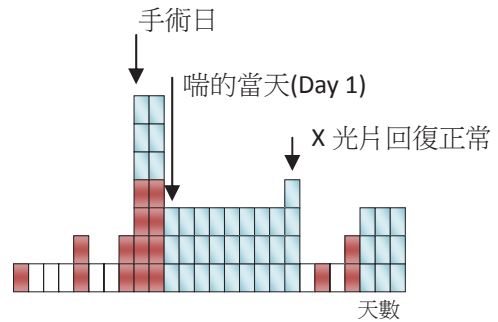
### 病例報告

一位54歲女性，有糖尿病、高血壓、C型肝炎合併肝硬化的過去病史，此次因為嚴重的右上腹疼痛且發燒了一天而就醫，觸診有右上腹的壓痛，白血球的數目為17,180，中性球的比例為93%，腹部超音波顯示為膽結石合併膽囊炎。安排住院給予抗生素治療，並在住院的第12天手術，開刀前也有幾天輸過濃厚紅血球 (packed RBC) 以及新鮮冷凍血漿 FFP (fresh frozen plasma) 數單位。病人在開刀後的第3天早上10點50分輸完3單位的FFP，當天下午4點，兩側呼吸聲呈現濕囉音，病人覺得較喘而咳嗽較厲害，追蹤之動脈血呈現低血氧現象(PH:7.440/PCO2:34/PO2:58.8/HCO3:22.6/O2Sat:91.7 mask FiO2:35%)，血壓為149/74毫米汞柱，體溫為37.4°C，呼吸速率為每分鐘24下，影像學可見兩側肺部輕微的浸潤，無明顯敗血症及其他引起急性肺損傷的原因，中心靜脈壓及輸液也無過度之情況，此時認為有肺炎的可能，期間給予氧氣支持療法並調整抗生素的使用，並無使用利尿劑或是類固醇。由於當時並沒有把TRALI列入鑑別診斷之一，是故，並無任何相關性的實驗室檢驗，爾後也仍有輸血之情況，病人無因此而插管使用呼吸器，追蹤之胸部X光片呈現兩側週邊的浸潤，但於7天後胸部X光片大幅改善。(可參考圖一至圖四)

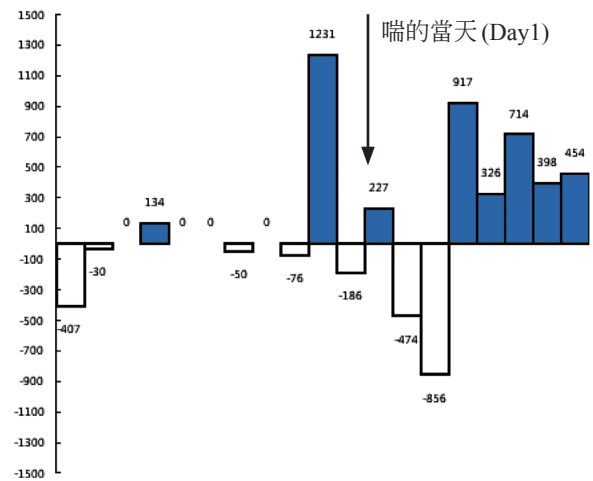
### 定義

輸血相關之急性肺損傷TRALI (Transfusion-related acute lung injury) 被定義為在輸血後6小時內因輸血所造成的急性肺部損傷ALI (acute lung injury)<sup>5</sup>，而且除了輸血之外沒有其它會引起此次ALI的原因，所以要診斷TRALI就要排除掉其他會引起ALI的原因。而所謂的急性肺損傷是指肺部的肺泡上皮細胞及微血管內皮細胞發炎受損，導致肺泡-微血管膜(alveolar-capillary membrane)之通透性增加並有肺水腫現象，肺

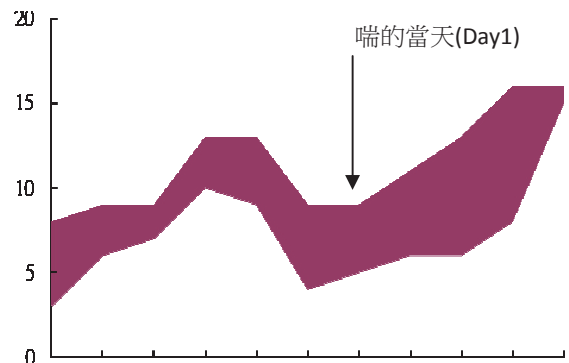
部順從性也因此減低，並造成肺部通氣-灌流不均衡(Ventilation-perfusion mismatch)。和急性呼吸窘迫症候群ARDS (acute respiratory distress syndrome)一樣，胸部X光片表現出雙側性的浸潤影像(可參考圖四)。符合ALI的定義如急性發生的狀況、所測量的肺動脈楔形壓力小於或



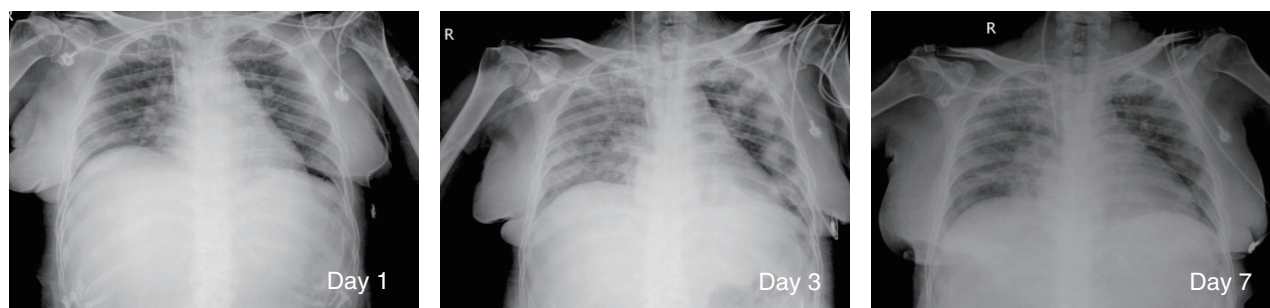
圖一：輸血的情形，表示1單位的濃厚紅血球，表示1單位的冷凍血漿。



圖二：由以上所表示每天進出量的差，顯示並無輸液過度之狀況。



圖三：表示病人每天中央靜脈壓的範圍，基本上都沒有超過18毫米汞柱。



圖四：為病人發生喘之後第1天、第3天和第7天所呈現之胸部X光片。在第3天時 (TRALI 發生日)，特別可見明顯兩側週邊的浸潤影像。

等於18毫米汞柱亦或臨床上沒有左心房高壓的證據 (代表非左心衰竭所引起的肺水腫)、胸部X光片呈現兩側肺部浸潤影像 (比起心因性肺水腫會呈現周圍兩邊分佈)、以及隨後所產生的低血氧 (動脈的氧氣分壓/氧氣灌注濃度 < 300 毫米汞柱)。定義可參考下面的表一。而輸血相關的急性肺部損傷的診斷準則可參考下面的表二。所有的血液製品都可能引起 TRALI，含有50mL血漿的血液製品則是最常見的。新鮮冷凍血漿 (FFP) 和分離的血小板是每單位裡最容易引起 TRALI 的血液製品<sup>5,7</sup>。另外如異

表一：急性肺部損傷的診斷準則

1. 急性發作的肺部損傷
2. 所測量的肺動脈楔形壓力小於或等於18毫米汞柱或臨床上沒有左心房高壓的證據
3. 胸部X光片呈現兩側浸潤像
4. 低血氧：動脈的氧氣分壓/氧氣灌注濃度 < 300 毫米汞柱或是在沒有給予額外氧氣濃度下，氧氣飽和濃度  $\leq 90\%$

表二：輸血相關性肺部損傷的診斷準則

1. 在輸血之前並無急性肺損傷
2. 新發生的急性肺損傷
3. 急性肺損傷的徵象或症候群在輸完血後的6小時內發生
4. 對於肺部損傷並沒有發現一些暫時性的危險因子

表三：TRALI 病人的臨床表徵

1. 喘
2. 發燒
3. 低血壓
4. 呼吸快
5. 心跳快
6. 氣管內有泡沫的分泌物
7. 依賴呼吸器
8. 通常在兩小時內發生

體造血幹細胞 (allogeneic stem cells)<sup>3</sup>、冷凍沈澱品 (cryoprecipitate)、免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin)<sup>7,8</sup> 和顆粒球 (granulocytes)<sup>9</sup> 這些都可能造成 TRALI 的發生。

## 臨床表現與預後

輸血後不久突然出現呼吸窘迫的症狀是最主要的臨床表徵。症狀通常發生在輸血的1到2小時之後<sup>10</sup>，然而也可能延遲到6小時之久。也有報導過幾分鐘後發生 TRALI 的病例<sup>3,5,11,12</sup>，常見的症狀可參考表三。

除了喘之外，發燒、呼吸快、心跳快是 TRALI 最常見的徵候；低血壓也可能會發生<sup>10,11</sup>。有些人需要插管及使用呼吸器，若出現粉紅色的泡沫痰及較高的尖峰呼吸道壓力 (peak airway pressures)，意指著是肺水腫。和急性呼吸窘迫症候群一樣，胸部X光片常表現出雙側性的肺紋浸潤，伴隨著不大的心臟以及沒有肋膜積水出現。

輕微的病人可能只要給予氧氣即可，即使發生了嚴重的低血氧，疾病的進程通常迅速就改善了，大部分的病人在48小時內被拔管，使用呼吸器的病人通常需要較高的給氧濃度及吐氣末端正壓。在一個研究中約72% (26/36) 的病人需要呼吸器，而他們平均使用呼吸器的時間為40小時。然而，有20%的病人需要7天以上的時間症狀才會回復<sup>13</sup>。這個報告顯示 TRALI 需要使用呼吸器的發生率較高，這或許是因為較輕微的 TRALI 並未被診斷出的關係<sup>10</sup>。胸部X光常在4天後逐漸正常，也有些少數病人的低血氧及肺部浸潤可持續7天之久。這些恢復較慢

的病人在剛開始時和恢復較快的病人並無明顯臨床症狀之差別。儘管整體的預後不錯，但死亡率仍可到5%<sup>5</sup>，然而死亡率的計算牽涉到了有一些 TRALI 病人的病情表現並不是很嚴重且明顯，以至於很多病例是沒有被發現到的<sup>10,14</sup>，所以死亡率應會是被高估的。性別、年紀的不同對死亡率上並無差異<sup>15</sup>。有一些研究顯示富含血漿成份的製品較會增加呼吸器的使用進而增加死亡的風險，而這原因可能是因為血漿中的抗體引起了免疫反應<sup>15-17</sup>。然而真正影響死亡率的因素並不清楚。而存活者通常回復到原來的肺功能而沒有留下後遺症<sup>5,10,13,15</sup>。

## 病理機轉

TRALI 的精確病理機轉仍是未知的，然而至少可知的是人類白血球抗原、抗嗜中性球抗體、身體反應調節物、嗜中性球的驅動與被活化、內皮細胞的損傷、微血管壁的滲漏這些情況都扮演了 TRALI 生理病理變化的重要角色<sup>6</sup>。最常見而明顯的病理切片變化為嗜中性白血球聚集在微血管床上。因此嗜中性白血球的聚集與被活化似乎是 TRALI 的最主要病理生理變化<sup>12,18</sup>。它和肺部內皮細胞的交互作用，導致了微血管的滲漏以及肺水腫。典型來說，也會有數個因子的協同作用來降低嗜中性白血球被活化的閾值<sup>18</sup>，而這些因子至少有一個是來自於輸血的成份。生理反應調節物意指的是一些脂類、細胞激素和發炎前驅物質，它們的存在可能也會使得閾值降低<sup>18</sup>。嗜中性白血球和血小板之間在肺部微循環的內皮細胞會有交互的作用，而這顯示血小板也可能參與了 TRALI 的機轉<sup>18,19</sup>。以下為 TRALI 可能相關的病理機轉。

抗顆粒球抗體 (Anti-granulocyte antibodies)：大部分發生 TRALI 的病人所輸的血可以發現抗顆粒球抗體的存在，只有少數是源自於病人本身<sup>11,13</sup>。這些抗體是直接連結著病人細胞的人類白血球抗原 I 和 II 以及人類嗜中性球抗原<sup>18</sup>。這些抗體和接受者的抗原互相對抗反應，因此活化了肺部微小血管的發炎反應<sup>20</sup>。人類白血球抗原 II 以及人類嗜中性球抗原 3a 的抗體在發生

TRALI 病人上是較常見的<sup>21</sup>，人類白血球抗原 I 的抗體較不具影響，但很常在篩選的過程中發現<sup>11,22-24</sup>。也有數個動物實驗的模型來研究這些抗體和發生 TRALI 的關係<sup>25-29</sup>。懷孕時胎兒抗原可能會誘發母親產生這幾種類型的抗體，因此多產的婦女在接受抗原機會增加的情況之下發生抗體的機會也相對的增加了<sup>11,30-32</sup>。在其他的情況裡，如受血者之前有懷孕或輸過血會導致捐贈者的白血球被之前已經誘發的抗體所認出。另外的情況是混合了不同捐血者之間的血液之後，引起不同捐贈者之間抗體和白血球的交互作用<sup>33,34</sup>。這些抗體通常結合在顆粒球的旁邊以及驅動了一些有害的生理反應。補體以抗體為介質活化了細胞膜表面，讓顆粒球釋放出蛋白水解酶 (proteolytic enzymes)，然後產生氧的游離基，因此吸引了更多的白血球，改變了內皮細胞的完整性和通透性，因而造成肺水腫。至今我們仍不敢確定抗顆粒球抗體和 TRALI 的發生有必然的關係。臨床上的表徵以及是否發生嚴重肺部症狀，並沒有和抗體的來源或其特異性有關。現在也仍不知道抗體的濃度會不會和 TRALI 有關。有一篇研究顯示人類白血球抗原 I 抗體的強度和發生 TRALI 有關<sup>35</sup>。另外也有發現含有大量抗白血球抗體 (anti-leukocyte antibodies) 的血液製品，發生 TRALI 的機會較低<sup>11</sup>。到目前為止的資料仍無法告訴我們，有怎樣的捐血者或受贈者的危險因子會影響 TRALI 的發生或嚴重度。也尚不肯定為何所有輸相同抗體的人並不會每人都發生 TRALI<sup>10,36,37</sup>。

顆粒球的驅動 (Granulocyte priming)：這個理論主張，像一些輸血之中的生理反應調節物如脂質和細胞激素，它可以驅動顆粒球的活性，而增加了血管通透性<sup>38-40</sup>。起先有一個初始的刺激激起了中性球並活化了內皮細胞，導致一些黏附分子 (adhesion molecules) 的增加，如  $\beta$ -2-integrins、selectins、Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) 因而增加了非特異性的中性球對於內皮層的黏著性<sup>38</sup>。所以說，若有這些會刺激顆粒球活性的狀況，像是最近有開刀，大量輸血，細胞激素 (cytokine) 的治療，進行中

的感染，則發生 TRALI 的機率會大幅增加<sup>39</sup>。而像輸血成品的製成到輸血這期間的長短也是一個發展成多重器官衰竭的危險因子<sup>34</sup>，這告訴了我們，血液中活性物質的堆積，對於是否發展出多重器官衰竭是很重要的。然而這些抗體和生物活性物質所造成的這麼多一連串的發炎反應，為何有人會有人不會形成 TRALI，目前仍不清楚。

雙重事件假說：也有一些文章指出這兩者的病理機轉都是引起 TRALI 的必要原因<sup>25,38</sup>。首先需要先有一個免疫的啟動步驟，爾後再跟隨著輸入血液製品，這些血液製品裡要不是有白血球的異體抗體或者就是一些生理反應調節物<sup>19</sup>，舉例來說，開刀或是敗血症引起病人本身內皮細胞的活化以及顆粒球的驅動，且接下來輸血的血液本身含有對抗病人本身白血球的抗體或者是含有一些發炎的前驅物質，而這些過程導致了顆粒球的活化<sup>41</sup>。簡單的說，這兩個事件是缺一不可的，第一重事件先發生在輸血之前，可能是病人有敗血症、開刀或一些其他的壓力事件導致了急性的發炎反應，所以活化或驅動了嗜中性白血球，並黏附上了肺部的內皮細胞。第二重事件則是輸了一些抗體或是生理反應調節物的血，他們活化了附在內皮細胞的嗜中性白血球導致內皮損傷、肺血管通透性增加、微血管的滲漏至肺泡導致肺積水<sup>6</sup>。

閾值的概念：是指有個特定的閾值必須要越過才會導致 TRALI 的發生，從很多的臨床研究及動物的模組裡顯示了一些特定的因素會使得發生 ALI 的閾值下降，體內很多種的狀況也會明顯的改變 TRALI 的敏感度<sup>18,19</sup>。輕微的 TRALI 它所需的閾值會較低，反之嚴重的 TRALI (例如需要使用呼吸器) 的閾值就會較高。病人本身的因素和輸血的內容物這兩種力道的加總來決定是否越過閾值，例如說：若病人本身的狀況較多，則就不需要太多的輸血因素就會發生 TRALI，反之若病人是較健康的，則就需要有個更強烈會引起 TRALI 的輸血因子才能越過閾值。另外敗血症、大量輸血、末期肝病、酗酒、血液的惡性腫瘤、緊急的冠狀動脈繞道手術、病人的年紀和呼吸器的使用這些

都是屬於病人本身的危險因子。

## 流行病學

真正的發生率仍然是個可疑的未知數，而這原因和 TRALI 症候群如何被定義，醫師對 TRALI 的認知與否，以及有些 TRALI 病例的病情輕微不需治療而導致根本沒被列入診斷有關，實際上發生的病例數目應是大幅地被低估了<sup>10,14</sup>。用 National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Working Group on TRALI 的定義來認定 TRALI 的病例 (表一)<sup>42</sup>。而依照這個診斷準則統計顯示輸 1000 to 2400 units 的血會發生一個 TRALI 的病例。發生的機率為 0.04 到 0.1 %，這和先前所觀察到的相符<sup>6,38,43,44</sup>。

## 危險因子

並沒有真正明顯的危險因子被確認出來。在年紀方面，病人從 9 天到 73 歲都有被報導過，男女比例大致相同<sup>11</sup>。含有高血漿的血液製品，例如 FFP 或血小板是比較會引起 TRALI 的<sup>45</sup>。

我們對於 TRALI 病人本身相關的因素仍然所知有限。若被輸血者最近有開刀、有用細胞激素 (cytokine) 的治療<sup>46</sup>、血小板缺少<sup>16</sup>、大量輸血、血液的惡性腫瘤、開過冠狀動脈繞道手術、感染敗血症<sup>47</sup>、末期肝病、使用呼吸器，以及酗酒都被認為會增加 TRALI 的機會<sup>5,8,9,15,48</sup>。然而因為臨床上種種的限制，所以還是很難完全認定 TRALI 和這些危險因素的關聯<sup>18</sup>。

而捐血者本身的危險因子包涵，女性的血漿、血漿的數量、懷孕的次數、人類白血球抗原的抗體、抗顆粒球抗體和溶血卵磷脂<sup>19</sup>。在一個腹主動脈瘤術後發生 ALI 的研究中發現，只輸男性的 FFP 發生 ALI 的機會少<sup>49</sup>。美國血庫協會建議美國的血液提供單位採取相同的行動來降低發生 TRALI 的危險性<sup>50</sup>。

若輸的血液製品被放置較久，這些血液製品會有比較多的發炎前驅物質，而可能導致發生 TRALI 的機會變多<sup>5,11,15,38,41,51,52</sup>。數年來 FDA 對於紅血球的使用期限為 42 天，然而有一些的研究顯示雖然在這期限內，放置較久的血液製品對於外傷、開心手術、和重症的病人仍有較

多的併發症和死亡率<sup>52-55</sup>。然而並不是所有的研究都支持這樣的假說<sup>56,57</sup>。一篇回顧24篇研究的文章顯示，目前仍無法決定病人的預後和血液製品被放置時間的關係<sup>40,41,58</sup>。在動物實驗的研究裡，一個老鼠動物實驗顯示，輸放置較久的濃縮紅血球會有較低的存活率以及較高的肺部的蛋白質滲漏<sup>59</sup>。另一個實驗中顯示健康的老鼠若輸放置較久的紅血球會引起輕微的肺部發炎但不會引起凝血功能障礙，而另外一組先前給予脂多醣的老鼠身上，則會引起凝血功能障礙而導致肺部的損傷。無論是老鼠或人類的，放置較久的紅血球的上清液都沒有溶血卵磷脂的發現<sup>60</sup>。放置較久的紅血球所造成的傷害是因為凝血功能障礙，而這可被洗滌來避免。一些從紅血球溶解的介質和紅血球引起的TRALI有關，所以也觀察到了輸了28,000單位的洗滌紅血球並沒有引起TRALI的情況<sup>61</sup>。所以說，經洗滌後的老舊紅血球也許就可以降低輸血後產生發炎的併發症了<sup>60</sup>。也有一些證據顯示，老化的紅血球細胞膜的改變可能會引起TRALI，洗滌後的紅血球仍會造成肺部微血管通透性增加<sup>62</sup>。

在血小板方面來說，它是很常發生TRALI的血液製品，然而病人本身的血小板在發生肺部傷害的反應上扮演了很重要的角色。血小板所引起的機轉可能有幾個方向，例如血小板中的血漿可能含有抗體、溶解的介質可能在血小板的儲存時聚集以及血小板自己可能在儲存時改變了<sup>18</sup>。CD40 ligand (CD40L)和soluble (sCD40L) forms也被認為和血小板輸血後造成的TRALI有關，另外沒有足夠的證據顯示血小板的儲存時間和TRALI的發生有關<sup>18</sup>。血小板血漿減量在減低TRALI的效果的報告正被期待著，這也有助於瞭解TRALI的病理機轉<sup>19</sup>。

在親人輸血方面，一個回溯性的病例對照研究中，發現施行脊椎手術的小兒科的病人，若輸予母親的血液，發生TRALI的風險性會較高。另外這個研究也發現TRALI通常都被低估的<sup>63</sup>。

另外TRALI的危險因子中，並不和輸血漿的量或抗白血球抗體(anti-leukocyte antibody)的效價有關。理論上來說，較沒有白血球的產品

風險應該是會較低，但是沒有任何製品被認為真的完全沒有風險<sup>3,7,8,38,64,65</sup>。

## 診斷

不管是輸什麼成份的血液製品，之後六小時以內所發生的喘、低血氧及肺部雙側浸潤，皆應考慮是否可能為TRALI。在此之外，我們需要排除其他的鑑別診斷如急性輸血所造成的血液循環水分過多、輸血的溶血性反應，或患有A型免疫球蛋白缺乏症(IgA deficiency)，而接受了含有IgA的血所導致的過敏反應<sup>5</sup>。TRALI和transfusion associated circulatory overload (TACO)之間的鑑別診斷有時是很困難的(圖五)<sup>66,67</sup>。支持TACO的診斷為理學檢查上發現有容積的過度給予(就像頸靜脈壓力jugular venous pressure升高)，喘發生的時候收縮壓提高，胸部X光看來有較寬的肺門，BNP (B-type natriuretic peptide)也會在輸血後短暫的升高。反之若沒有這些現象，則TRALI所導致的非心因性肺水腫則更需要被懷疑<sup>68-70</sup>。當發生TRALI時醫生應告知血庫，若發現捐的血或受血本身有顆粒球、白血球凝集素或淋巴細胞毒素的抗體(granulocyte,leukoagglutinating, lympho-cytotoxic antibodies)則強烈懷疑是TRALI，所以針對所捐的血液製品應作HLA Class I、HLA Class II、HNA抗體的檢測，而對於病人本身則是驗其HLA Class I和HLA Class II的抗原<sup>5,23</sup>。另外像C3或C5a在TRALI症狀發生後的12到36小時會下降，爾後的4到7天會明顯的升高。然而，因為針對TRALI的這些實驗室檢測並不是很理想的，所以這些分析並不能把診斷排除。因此，TRALI的診斷是要靠一個診斷準則來確診的<sup>5,42</sup>，如表一、表二。

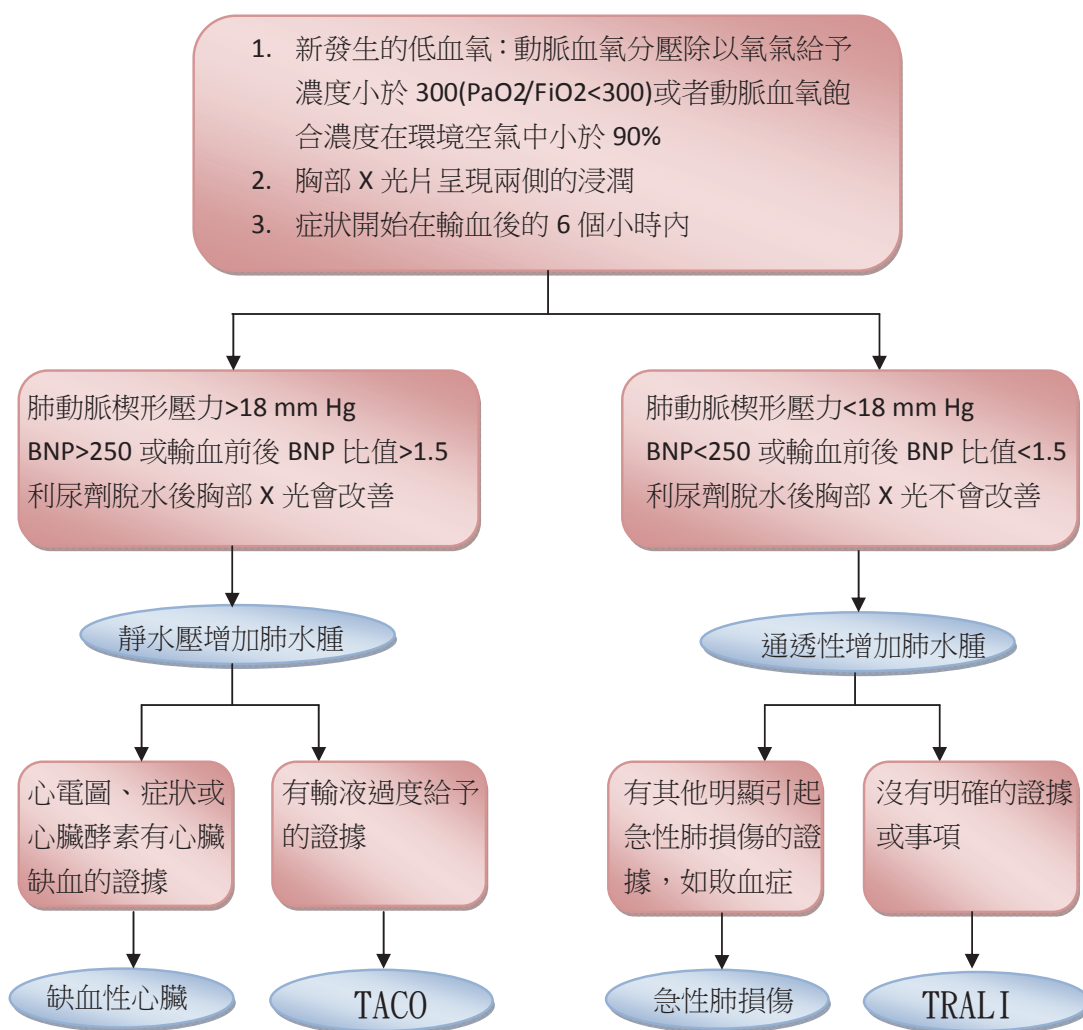
## 治療

治療TRALI的精神簡單來說就是支持性療法，呼吸器的設定準則就像ARDS的一樣<sup>5</sup>，給予足夠的呼氣末期壓力以維持肺泡不至於塌陷，低的潮氣容積(6ml/kg)，在允許的狀況下可容許PaCO<sub>2</sub>的上升，以及儘可能的下降氧氣灌流濃度FiO<sub>2</sub>至安全的50%以下。體外心肺循

環機(ECMO)也有被用在做完冠狀動脈繞道手術(CABG)後嚴重的TRALI患者<sup>71</sup>。臨床上我們可以嘗試給予一些利尿劑，特別是在分不清楚TRALI或TACO的時候，其後續臨床上的反應也可以幫我們鑑別診斷，若狀況改善不多則較像是TRALI，當然，若有低血壓的病人則要謹慎給予利尿劑，甚至需要給予適當的輸液以維持足夠的心輸出量並達到足夠的尿液輸出<sup>72</sup>。在藥物的使用方面，有些人提倡要用靜脈注射的類固醇<sup>73,74</sup>，效果可能和類固醇可以減低補體所誘發顆粒球的活性、聚集和去顆粒化有關，然而並沒有前瞻性的研究證實它的效果，尤其它似乎和恢復的迅速與否並沒有關係性，且大部分來說，TRALI都可以自己復原的很不錯，因此目前為止尚不建議常規使用類固醇。

### 輸血之相關事宜與預防

有發生過TRALI的人(被輸血者)不應該再輸其關聯贈血者含有血漿成份的血液製品，因其後發生TRALI的機率會增加，而若輸其他人的血液製品則並沒有會增加發生TRALI的機會，所以並不會限制其後的輸血，但這些議題文獻上所呈現的經驗仍有限<sup>73,75</sup>。也有人使用沒有顆粒球特異性抗體(HLA Class I and II antibodies)的血漿。這些製品有可能降低使用新鮮的冷凍血漿FFP (fresh frozen plasma)而發生TRALI的風險<sup>76</sup>。有一篇報導顯示一個多產婦的捐血者，她之前已捐了290次的血。而在可查紀錄的36個病人中，有7個發生輕微或中度的反應，而有8個是嚴重的反應。明顯的顯示了所輸



圖五：TRALI的鑑別診斷流程圖。

BNP : B type natriuretic peptide TACO : transfusion-associated circulatory overload.

表四：施行減除白血球血品之國家

1. 澳大利亞 1996 年起
2. 愛爾蘭、法國 1998 年四月起
3. 英國 1998 年七月起
4. 美國 1998 年九月起
5. 葡萄牙、馬爾他 (Malta)、瑞士、挪威自 1999 年起
6. 日本 1999 年六月起
7. 加拿大 1999 年七月起

的血較會引起 TRALI<sup>10</sup>。有好幾個輸血的處置方針被提出來降低 TRALI 的發生機率<sup>11,17,77-79</sup>。例如，只輸男性的新鮮冷凍血漿，或針對先前有懷孕過的作 HLA antibodies 的檢測<sup>80</sup>。有個美國紅十字會所監控的研究顯示，從 2003 到 2005 年一共有 550 個輸血來自於女性而發生 TRALI，其中嚴重的有 71% 是白血球抗體陽性的捐血者 (WBC antibody-positive)<sup>17</sup>。另一方面有一篇文章指出逐漸增加的血漿輸血和 30 天的死亡率有關，可是接受女性捐血者的有較少的肺部功能傷害和較少不好的預後。此篇回溯性的研究不能支持也不能否決“排除使用女性捐血者血漿的政策”來降低嚴重的輸血相關性肺部傷害<sup>45</sup>。不使用女性的新鮮冷凍血漿，已經在數個國家和實驗中被認為會降低 TRALI 的發生<sup>6</sup>。目前可知的是，使用減除白血球血品已成國際趨勢 (表四)，英國於 2004 年前開始祇將男性血漿輸給病患，而女性血漿則用來製造其他血液製品，自從 1996 年英國開始不使用女性的 fresh-frozen plasma 之後，TRALI 的病例就大幅下降<sup>6</sup>。美國血庫學會 AABB (American Association of Blood Banks) 在 2006 年 11 月 3 日建議女性捐血者的血漿用在其他血液製劑上，所以供應全美血液需求 1/2 的紅十字會，實施血漿輸血只使用男性血液，另外 1/2 血液來源的血庫也表示會跟進。但這數據是否足以讓我們來限制輸血的方式呢？因為很多的措施會限制了血液的取得，甚而出現血荒<sup>81,82</sup>。

## 結論

臨床上，發生兩側肺部浸潤影像的病例是非常多的，第一線的醫師一開始往往是不會去懷疑 TRALI。這或許是因為很多的臨床工作者並不十分認識 TRALI 的體徵和症狀，加上沒有

一個簡單而容易確診的工具來診斷 TRALI，況且就算是懷疑了也很難去證明它，因此在實際的狀況下，TRALI 的病例是嚴重被低估的<sup>6</sup>，也導致很難更進一步的去研究它<sup>44</sup>。然而 TRALI 卻又是輸血最常見致死的原因，是故，臨床醫師在面對急性肺損傷的時候，早一點把 TRALI 列入可能的鑑別診斷之一是很重要的。

美國食品及藥品管理局的資料顯示，TRALI 仍是一常見的輸血死亡原因，但其死亡數目已經因血漿的減量而減少了，而只輸男性的新鮮冷凍血漿也會降低發生 TRALI 的機會<sup>83</sup>。但容易被忽略的是，輸血的決策與過程是否謹慎，不必要的輸血是可以減少很多不必要的併發症<sup>43</sup>。研究顯示外傷的病人中，輸濃厚紅血球的量和感染的發生是有關的，多重分析也更進一步顯示，它是一個獨立的因子<sup>84</sup>。嚴重的病人在輸血後，發生肺損傷是很常見的 (8%-10%)，而這和不好的預後有關<sup>85</sup>。

再來血小板在參與 TRALI 過程的角色以及相關特殊藥物治療的潛在性，成為了 TRALI 新的臨床研究方向<sup>19</sup>。以上這些都是將來可以更加注意的方向。

而我們台灣，發生 TRALI 的機率是否不多呢？還是嚴重地被低估了？是否要限制輸血的來源？例如只輸男性的新鮮冷凍血漿，亦或需要對風險性較高的血液製品做篩檢，以降低發生 TRALI 的危機？將是值得我們深思及探討的議題。

## 參考文獻

1. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion. U.S Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM205620.pdf>.
2. Barnard RD. Indiscriminate transfusion: A critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *NY State J Med* 1951; 51: 2399-402.
3. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005; 105:2266.
4. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of anti-leukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 185-9.



5. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44: 1774.
6. Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung Injury: Current Concepts for the Clinician. *Anesth Analg*, 108: 770Y776, 2009.
7. Suassuna JH, da Costa MA, Faria RA, Melichar AC. Noncardiogenic pulmonary edema triggered by intravenous immunoglobulin in cancer-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1997; 77: 368.
8. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001; 41:264.
9. Sachs UJ, Bux J. TRALI after the transfusion of cross-match-positive granulocytes. *Transfusion* 2003; 43:1683.
10. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002; 287: 1968.
11. Chapman CE, Stainsby D, Jones H, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion* 2009; 49: 440.
12. Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007; 136: 788.
13. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25: 573.
14. Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) under-diagnosed and under- reported. *Br J Anaesth* 2003; 90: 573.
15. Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev* 2004; 18: 184.
16. Gajic O, Rana R, Mendez JL, et al. Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 2004; 44: 1468.
17. Eder AF, Herron R, Strupp A, et al. Transfusion-related acute lung injury surveillance (2003-2005) and the potential impact of the selective use of plasma from male donors in the American Red Cross. *Transfusion* 2007; 47: 599.
18. Sachs UJ. Recent insights into the mechanism of transfusion-related acute lung injury. *Current Opinion in Hematology* 2011; 18: 436-42.
19. Looney MR, Gilliss BM, Matthay MA. Pathophysiology of transfusion-related acute lung injury. *Current Opinion in Hematology* 2010; 17: 418-23.
20. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, et al. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 2003; 43: 177.
21. Reil A, Keller-Stanislawski B, Gü nay S, Bux J. Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang* 2008; 95: 313-7.
22. Middelburg RA, Porcelijn L, Lardy N, et al. Prevalence of leucocyte antibodies in the Dutch donor population. *Vox Sang* 2011; 100: 327-35.
23. Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, Paglieroni TG. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2001; 41: 1244.
24. Varela M, Mas A, Nogues N, et al. TRALI associated with HLA class II antibodies. *Transfusion* 2002; 42: 1102.
25. Sachs UJ, Hattar K, Weissmann N, et al. Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. *Blood* 2006; 107: 1217.
26. Seeger W, Schneider U, Kreisler B, et al. Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. *Blood* 1990; 76: 1438.
27. Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, et al. Neutrophils and their Fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2006; 116: 1615-23.
28. Sachs UJ, Wasel W, Bayat B, et al. Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood* 2011; 117: 669-77.
29. Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, et al. Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 1998; 101: 1458-67.
30. Davoren A, Curtis BR, Shulman IA, et al. TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donor plasma: a report of 2 fatalities. *Transfusion* 2003; 43: 641.
31. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous. *Transfusion* 2001; 41: 317.
32. Middelburg RA, Van Stein D, Zupanska B, et al. Female donors and transfusion-related acute lung injury: a case-referent study from the International TRALI Unisex Research Group. *Transfusion* 2010; 50: 2447-54.
33. Eastlund DT, McGrath PC, Burkart P. Platelet transfusion reaction associated with interdonor HLA incompatibility. *Vox Sang* 1988; 55: 157.
34. Andrews AT, Zmijewski CM, Bowman HS, Reihart JK. Transfusion reaction with pulmonary infiltration associated with HL-A-specific leukocyte antibodies. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 483.
35. Hashimoto S, Nakajima F, Kamada H, et al. Relationship of donor HLA antibody strength to the development of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2010; 50: 2582-91.
36. Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) under-diagnosed and under- reported. *Br J Anaesth* 2003; 90: 573.
37. Toy P, Hollis-Perry KM, Jun J, et al. Recipients of blood from a donor with multiple HLA antibodies: a lookback study of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2004; 44: 1683-8.
38. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101: 454.
39. Curtis BR, McFarland JG. Mechanisms of transfusion-

- related acute lung injury (TRALI): anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med* 2006; 34:S118.
40. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: A retrospective study. *Transfusion* 1997; 37: 719.
  41. Shander A, Javidroozi M. A Reductionistic Approach to Aged Blood. *Anesthesiology* 2010; 113: 1-3.
  42. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33: 721.
  43. Popovsky MA, Toy P, Looney MR. The spectrum of pulmonary transfusion reactions. In: Kleinman S, Popovsky MA, eds. *TRALI: Mechanisms, Management, and Prevention*. Bethesda, MD: AABB Press; 2008: 1-12.
  44. Kleinman S, Gajic O, Nunes E. American Association of Blood Banks Transfusion-Related Acute Lung Injury Task Force. Promoting recognition and prevention of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Nurse* 2007; 27: 49-53.
  45. Welsby IJ, Troughton M, Phillips-Bute, et al. The relationship of plasma transfusion from female and male donors with outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1353-60.
  46. Mangalmurti NS, Xiong Z, Hulver M, et al. Loss of red cell chemokine scavenging promotes transfusion-related lung inflammation. *Blood* 2009; 113:1158.
  47. George JD, Lini Z, Douglas ML. Transfusion risks and transfusion-related pro-inflammatory responses. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 147-61.
  48. Benson AB, Austin GL, Berg M, et al. Transfusion-related acute lung injury in ICU patients admitted with gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1710-7.
  49. Wright SE, Snowden CP, Athey SC, et al. Acute lung injury after ruptured abdominal aortic aneurysm repair: the effect of excluding donations from females from the production of fresh frozen plasma. *Crit Care Med* 2008; 36: 1796-802.
  50. Strong DM, Lipton KS. American Association of Blood Banks Association Bulletin #06-07. Available online at: <http://www.nibb.org/pdf/ab06-07.pdf>. Accessed April 20, 2010.
  51. Zallen G, Offner PJ, Moore EE, et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999; 178:570.
  52. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229.
  53. Spinella PC, Carroll CL, Staff I, et al. Holcomb JB: Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein and in hospital mortality in patients with traumatic injuries. *Crit Care* 2009; 13: R151.
  54. Weinberg JA, McGwin G Jr, Marques MB, et al. Transfusions in the less severely injured: Does age of transfused blood affect outcomes? *J Trauma* 2008; 65: 794-8.
  55. Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Arellano-Orden V, et al. Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2008; 36:1290-6.
  56. Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M, Gaskell M, Yui M. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:554-9.
  57. Vamvakas EC. Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of 'old' (versus 'fresh') red blood cells: are we at equipoise? *Transfusion* 2010; 50:600-10.
  58. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: Myth or reality? *Transfusion* 2009; 49: 1384-94.
  59. Nicholson SE, Johnson RA, Craig T, et al. Transfusion-related acute lung injury in a rat model of trauma-hemorrhage. *J Trauma* 2011; 70: 466-71.
  60. Vlaar APJ, Hofstra JJ, Levi M, et al. Supernatant of aged erythrocytes causes lung inflammation and coagulopathy in a "two hit" in vivo syngeneic transfusion model. *Anesthesiology* 2010; 113: 92-103.
  61. Blumberg N, Heal JM, Gettings KF, et al. An association between decreased cardiopulmonary complications (transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion* 2010; 50: 2738-44.
  62. Mangalmurti NS, Xiong Z, Hulver M, et al. Loss of red cell chemokine scavenging promotes transfusion-related lung inflammation. *Blood* 2009; 113: 1158-66.
  63. Dunbar N, Cooke M, Diab M, Toy P. Transfusion-related acute lung injury after transfusion of maternal blood a case-control study. *Spine* 2010; 35: E1322-7.
  64. Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, et al. Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 1998; 101:1458.
  65. Silliman CC, Curtis BR, Kopko PM, et al. Donor antibodies to HNA-3a implicated in TRALI reactions prime neutrophils and cause PMN-mediated damage to human pulmonary microvascular endothelial cells in a two-event in vitro model. *Blood* 2007; 109: 1752.
  66. Li G, Daniels CE, Kojicic M, et al. The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. *Transfusion* 2009; 49: 13.
  67. Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34(suppl 5): S109-S3.
  68. Popovsky MA. Transfusion-associated circulatory overload: the plot thickens. *Transfusion* 2009; 49: 2.
  69. Zhou L, Giacherio D, Cooling L, Davenport RD. Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion* 2005; 45:1056.
  70. Tobian AA, Sokoll LJ, Tisch DJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful diagnostic marker for transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion* 2008; 48: 1143.

71. Worsley MH, Sinclair CJ, Campanella C, et al. Non-cardiogenic pulmonary oedema after transfusion with granulocyte antibody containing blood: treatment with extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Anaesth* 1991; 67: 116.
72. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004; 126: 249.
73. Nordhagen R, Conradi M, Dromtorp SM. Pulmonary reaction associated with transfusion of plasma containing anti-5b. *Vox Sang* 1986; 51: 102.
74. Yomtovian R, Kline W, Press C, et al. Severe pulmonary hypersensitivity associated with passive transfusion of a neutrophil-specific antibody. *Lancet* 1984; 1: 244.
75. Win N, Montgomery J, Sage D, Street M. Recurrent transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2001; 41:1421.
76. Sachs UJ, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion* 2005; 45:1628.
77. Insunza A, Romon I, Gonzalez-Ponte, ML, et al. Implementation of a strategy to prevent TRALI in a regional blood centre. *Transfus Med* 2004; 14:157.
78. Gajic O, Yilmaz M, Iscimen R, et al. Transfusion from male-only versus female donors in critically ill recipients of high plasma volume components. *Crit Care Med* 2007; 35: 1645.
79. Powers A, Stowell CP, Dzik WH, et al. Testing only donors with a prior history of pregnancy or transfusion is a logical and cost-effective transfusion-related acute lung injury prevention strategy. *Transfusion* 2008; 48:2549.
80. Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 2009; 49:1825.
81. Mair DC, Hirschler N, Eastlund T. Blood donor and component management strategies to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Crit Care Med* 2006; 34:S137.
82. Murphy MF, Navarrete C, Massey E. Donor screening as a TRALI risk reduction strategy. *Transfusion* 2009; 49:1779.
83. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion: annual summary for fiscal year 2009. Available online at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm204763.htm>; Accessed April 20, 2010.
84. Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM, McLemore EC, Young JS. Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg* 2002; 68: 566-72.
85. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007; 131: 1308-14.

# Transfusion-related Acute Lung Injury

Chien-Lung Hsiao<sup>1</sup>, Yen-Kun Ko<sup>1</sup>, Chao-Chieh Cheng<sup>1</sup>, and Jiin-Torng Wu<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Respiratory Therapy & Chest Medicine,  
Sijhih Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.;*

*<sup>2</sup>Division of Respiratory Therapy & Chest Medicine,  
Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.*

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is the second leading cause of death related to complication of transfusions. It is defined as noncardiogenic pulmonary edema associated with transfusion and must be exclude other etiologies such as sepsis, cardiogenic pulmonary edema, and fluid overload. Although, it can progress to the acute respiratory distress syndrome but sometimes the symptom is mild and the case is probably underdiagnosed. This article reviews the clinical manifestations, definition, diagnosis, incidence, pathophysiology, and risk factor. At the end, the blood donor and component management strategies which to prevent TRALI are also discussed. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 147-158)