· 论著 ·

不同保存温度下冷沉淀凝血因子的衰减动力学分析

郝梦玲　王明元　肖琦　金一鸣　方敏
(苏州市中心血站,江苏 苏州 215006)

摘要:目的　系统分析新保存标准下冷沉淀融化后不同温度保存凝血因子的稳定性及衰减动力学,为优化保存策略提供依据。**方法**　选取 2025 年 1-6 月间本站制备的 2U 规格冷沉淀 30 袋,经 37℃水浴融化并充分混匀后等分为两份,分别置于室温(20~24℃)与冷藏(2~6℃)保存。于融化后 0、4、6、24、30、120 h 动态取样,检测纤维蛋白原(FIB)含量、凝血因子Ⅷ(FⅧ)含量及血管性血友病因子(vWF)活性。采用双因素重复测量方差分析评估保存温度、时间及其交互作用的影响,并通过单相指数衰减模型拟合 FⅧ含量及 vWF 活性的衰减动力学特征。**结果**　冷沉淀融化后的 FⅧ含量和 vWF 活性随保存时间延长呈下降趋势,且两者的衰减过程均存在时间×温度的交互作用(均 $P<0.001$)。室温组 FⅧ含量与 vWF 活性的衰减速率低于冷藏组,自 24 h 起两组差异具有统计学意义。动力学拟合显示,室温组 FⅧ含量半衰期(19.83h)达冷藏组(5.85 h)的 3.4 倍;室温组 vWF 活性半衰期(204.6 h)为冷藏组(34.6 h)的 5.9 倍。FIB 含量在两种保存温度及整个观察期内均保持稳定,差异无统计学意义。**结论**　冷沉淀融化后在室温条件下保存可有效延缓 FⅧ含量及 vWF 活性的损失并减少低温诱导的"再沉淀",为临床基于不同凝血因子的衰减规律优化输注策略、提高冷沉淀资源利用效率提供了实验依据。

关键词:冷沉淀;凝血因子Ⅷ;血管性血友病因子;温度;衰减动力学;保存稳定性
中图分类号:R457.1⁺2　R457.1⁺4　R363.1⁺23　　**文献标识码:**A　　**文章编号:**1004-549X(2026)6-0724-10
DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2026.06.004

Decay kinetics analysis of coagulation factors in cryoprecipitate under different storage temperatures

HAO Mengling, WANG Mingyuan, XIAO Qi, JIN Yiming, FANG Min.
Suzhou Blood Center, Suzhou 215006, *China.*
*Corresponding author: FANG Min, Email: gina*0912@*sina.com*

Abstract: Objective　To systematically analyze the stability and decay kinetics of coagulation factors in thawed cryoprecipitate stored at different temperatures under the new storage guidelines, and to provide an evidence basis for optimizing storage strategies. **Methods**　A total of 30 bags of 2U cryoprecipitate prepared at our blood center from January to June 2025 were selected. After thawing in a 37℃ water bath and thorough mixing, each bag was equally divided into two portions and stored at room temperature (20-24℃) or under refrigerated temperature (2~6℃), respectively. Dynamic sampling was performed at 0, 4, 6, 24, 30, and 120 h after thawing to measure fibrinogen (FIB) content, coagulation factor Ⅷ (FⅧ) activity, and von Willebrand factor (vWF) activity. Two-way repeated measures ANOVA was used to evaluate the effects of storage temperature, time, and their interaction. A one-phase exponential decay model was applied to fit the decay kinetics of FⅧ activity and vWF activity. **Results**　After thawing, FⅧ activity and vWF activity in cryoprecipitate showed a decreasing trend with prolonged storage time, and a time×temperature interaction was observed for both factors (all $P<0.001$). The decay rates of FⅧ activity and vWF activity were lower under room temperature storage than under refrigerated storage, with statistically significant differences between the two groups starting from 24 h. Kinetic fitting revealed that the half-life of FⅧ activity in the room temperature group (19.83 h) was 3.4 times longer than that in the refrigerated group (5.85 h); the half-life of vWF activity in the room temperature group (204.6 h) was 5.9 times longer than that in the refrigerated group (34.6 h). FIB content remained stable throughout the observation period under both storage temperatures, with no statistically significant differences. **Conclusion**　Storage of thawed cryoprecipitate at room temperature effectively delays the loss of FⅧ activity and vWF activity and reduces cryoprecipitate formation induced by low temperature, providing experimental evidence for optimizing transfusion strategies based on the decay kinetics of different coagulation factors and improving the utilization efficiency of cryoprecipitate resources.

基金项目:苏州市科技攻关项目(SYW2025024);苏州市卫生科技项目(GWZX202303)
第一作者简介:郝梦玲(1997-),女,初级检验师,Email:782275596@qq.com;**通信作者:**方敏,Email:gina0912@sina.com

Key words:cryoprecipitate;coagulation factor Ⅷ; von Willebrand factor; temperature; decay kinetics; storage stability

冷沉淀凝血因子(Cryoprecipitate, Cryo)富含纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血因子Ⅷ(coagulation factor Ⅷ, FⅧ)及血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)等重要凝血蛋白,其含量及生物活性直接决定创伤性大出血及弥散性血管内凝血的救治疗效[1]。为保障其稳定性,冷沉淀融化后的保存条件至关重要。《血液储存要求》(WS 399-2012)规定,融化后的冷沉淀应在 2~6℃冷藏条件下保存并于 24 h 内输注。然而,美国血液与生物治疗促进协会(AABB)与英国输血服务机构等国际指南近年来均推荐 20~24℃室温下保存融化后的冷沉淀,输注窗口期缩短至 4~6 h。2023 年新版《血液储存标准》(WS 399-2023)亦明确推荐室温保存融化后的冷沉淀并在 6 h 内完成输注。

尽管已有研究初步验证了新标准在保护 FⅧ及 FⅤ等活性方面的潜在优势[2],但仍存在局限,制约了对保存策略的全面评价。首先,多数研究聚焦于单一时长或温度点的差异比较,未系统分析温度与时间的交互效应对凝血因子稳定性的综合影响。其次,监测多局限于指南规定的静态时间点,缺乏对长时程(>24 h)动态衰减过程的连续追踪,难以完整揭示衰减规律。此外,研究手段多为组间差异比较,缺乏采用指数衰减模型等定量工具对 FⅧ与 vWF 等降解动力学的精确刻画,限制了衰减速率的客观比较与预测。尤为重要的是,vWF 作为维持 FⅧ稳定性的关键载体蛋白,其功能活性在保存过程中的衰减动力学研究尚属空白。基于此,本研究旨在通过动态监测冷沉淀融化后在室温与冷藏条件下长时程保存中 FⅧ含量、vWF 活性及 FIB 含量的变化,系统分析时间、温度及其交互作用的影响,并采用指数衰减模型定量比较关键凝血因子的衰减动力学特征,旨在为冷沉淀融化后保存策略的优化及新旧指南的循证衔接提供更为系统的实验依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2025 年 1-6 月本血站制备的 2 U 规格冷沉淀 30 袋。标本制备、保存及检测均遵循《血站技术操作规程》。献血者均签署《献血者知情同意及健康状况征询表》及针对本研究的专项知情同意书,同意将其血液标本用于本研究。

1.2 试剂与仪器

电热恒温水浴箱(上海一恒公司);CS-1300 全自动凝血分析仪(日本 Sysmex 公司);无菌接驳机(日本 Terumo 公司);FⅧ含量测定试剂盒(德国 SIEMENS 公司,批号 560860A);FIB 含量测定试剂盒(德国 SIEMENS 公司,批号 567430);vWF 活性测定试剂盒(德国 SIEMENS 公司,批号 02126);凝血因子检测校准品(德国 SIEMENS 公司,批号 507947);厌氧微生物培养瓶(美国 BD 公司,批号 4291534),需氧微生物培养瓶(美国 BD 公司,批号 4312297)。

1.3 方法

1.3.1 标本留取

冷沉淀 37℃水浴融化后充分混匀,经无菌接驳机等分为两份,分别室温(20~24℃)与冷藏(2~6℃)保存,于 0、4、6、24、30、120 h 取样检测 FIB、FⅧ含量及 vWF 活性;于 0、6、24 h 分别留取标本进行无菌试验,每份标本均采用全自动细菌培养系统独立连续监测 5 d。

1.3.2 监测指标测定

用 CS-1300 凝血分析仪及配套试剂盒,严格遵循说明书测定留取标本中的 FⅧ含量、vWF 活性及 FIB 含量。

1.3.3 统计学分析

用 IBM SPSS Statistics 27.0 进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。重复测量方差分析评估保存时间、温度及其交互作用对各指标的影响,不满足球形假设时用 Greenhouse-Geisser 法校正。交互作用显著则进行简单效应分析,组间比较用 Bonferroni 法校正。用 GraphPad Prism 10.0 拟合单相指数衰减模型。所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FⅧ含量的保存稳定性分析

FⅧ含量变化见表 1。双因素重复测量方差分析,Mauchly 球形检验显示数据不满足球形假设($W<0.001$,$\chi^2=561.282$,$P<0.001$),采用 Greenhouse-Geisser 法校正后,结果表明(表 2)保存时间对 FⅧ含量的主效应及时间与保存温度的交互作用均具

有统计学意义(均 $P<0.001$),提示不同保存温度下 FⅧ含量的衰减模式存在差异,而温度主效应则无统计学意义。

事后方差分析显示(表 3),冷藏组与室温组 FⅧ含量均随保存时间延长持续下降(均 $P<0.001$)。

表 1　FⅧ含量在不同保存条件的描述性统计(*Mean±SD*)

Table 1　Descriptive statistics of FⅧ content under different storage conditions (*Mean±SD*)

	FⅧ含量(IU)					
	0 h	4 h	6 h	24 h	30 h	120 h
冷藏组($n=30$)	139.50±50.38	101.22±28.10	98.65±28.32	70.97±20.18	67.53±19.55	56.52±18.33
室温组($n=30$)	—	109.06±30.38	106.89±29.45	95.92±30.21	93.78±29.38	77.83±26.54

注:室温组 0 h 数据同冷藏组 0 h。

表 2　FⅧ含量重复测量方差分析结果

Table 2　Results of repeated measures ANOVA for FⅧ content

	Ⅲ类平方和	*df*(校正后)	均方	*F*	*P*	偏 η^2
主体内效应						
时间	194 679.547	1.648	118 158.209	208.166	<0.001	0.782
时间×温度	8 804.496	1.648	5 343.774	9.414	<0.001	0.140
误差(时间)	54 242.377	95.562	567.616			
主体间效应						
温度	19 618.551	1	19 618.551	3.849	0.055	0.062
误差	295 655.766	58	5 097.513			

表 3　FⅧ含量在不同保存温度下各时间点的两两比较

Table 3　Pairwise comparison of FⅧ content at each time point under different storage temperatures

对比时间点	冷藏组			室温组		
(I *vs* J)	均值差值(IU)	95%*CI*	*P*	均值差值(IU)	95%*CI*	*P*
0 h *vs* 4 h	38.28	21.84, 54.73	<0.001	30.44	14.00, 46.89	<0.001
0 h *vs* 6 h	40.87	24.84, 56.87	<0.001	32.62	16.60, 48.63	<0.001
0 h *vs* 24 h	68.52	52.04, 85.02	<0.001	43.58	27.08, 60.07	<0.001
0 h *vs* 30 h	71.98	55.12, 88.83	<0.001	45.72	28.87, 62.58	<0.001
0 h *vs* 120 h	82.98	65.98, 99.98	<0.001	61.68	44.68, 78.68	<0.001
4 h *vs* 6 h	2.57	1.13, 4.02	<0.001	2.18	0.74, 3.62	<0.001
4 h *vs* 24 h	30.25	23.17, 37.32	<0.001	13.14	6.06, 20.21	<0.001
4 h *vs* 30 h	33.69	26.65, 40.74	<0.001	15.28	8.24, 22.33	<0.001
4 h *vs* 120 h	44.70	35.65, 53.74	<0.001	31.24	22.19, 40.28	<0.001
6 h *vs* 24 h	27.68	20.74, 34.61	<0.001	10.96	4.03, 17.90	<0.001
6 h*vs* 30 h	31.12	24.21, 38.03	<0.001	13.11	6.20, 20.01	<0.001
6 h*vs* 120 h	42.12	33.44, 50.81	<0.001	29.06	20.37, 37.75	<0.001
24 h *vs* 30 h	3.44	2.40, 4.48	<0.001	2.14	1.10, 3.18	<0.001
24 h*vs* 120 h	14.45	10.92, 17.98	<0.001	18.10	14.57, 21.63	<0.001
30 h*vs* 120 h	11.01	7.43, 14.58	<0.001	15.95	12.38, 19.53	<0.001

进一步组间比较以明确各时间点上不同保存温度组间 FⅧ含量的变化。结果如图 1 显示,保存早期(4、6 h),两组 FⅧ含量无统计学差异($P>0.05$);自 24 h 起室温组的 FⅧ含量均高于冷藏组($P<0.001$),提示室温组更有利于延缓 FⅧ含量衰减。

2.2　vWF 活性的保存稳定性分析

vWF 活性变化见表 4。双因素重复测量方差分析,Mauchly 球形检验显示数据不满足球形假设($W=0.009$, $\chi^2=264.007$, $P<0.001$),采用 Greenhouse-Geisser 法进行校正。

方差分析表明(表 5),保存时间主效应及时间与温度的交互作用均具有统计学意义(均 $P<0.001$),表明 vWF 活性的衰减模式存在温度依赖性;温度主效应则无统计学意义。

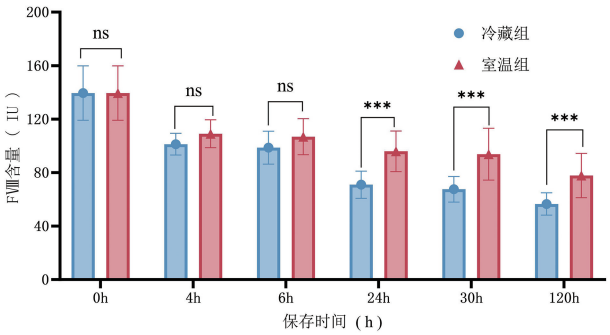


图 1　不同保存时间点 FⅧ含量的组间比较

Figure 1　Intergroup comparison of FⅧ content at different storage time points

表 4 vWF 活性在不同保存条件下的描述性统计(*Mean±SD*)

Table 4 Descriptive statistics of vWF activity under different storage conditions (*Mean±SD*)

	vWF 活性(%)					
	0 h	4 h	6 h	24 h	30 h	120 h
冷藏组(n=30)	354.34±41.96	340.20±42.46	338.73±42.16	318.78±39.17	299.94±39.83	262.70±50.69
室温组(n=30)	—	342.79±42.36	342.83±42.57	340.17±43.07	334.22±42.19	320.11±38.78

注:室温组 0 h 数据同冷藏组 0 h。

表 5 vWF 活性重复测量方差分析结果

Table 5 Results of repeated measures ANOVA for vWF activity

	Ⅲ类平方和	*df*(校正后)	均方	*F* 值	*P* 值	偏 η^2
主体内效应						
时间	149 570.220	1.967	76 031.454	135.567	<0.001	0.700
时间×温度	38 421.122	1.967	19 530.718	34.824	<0.001	0.375
误差(时间)	63 991.160	114.098	560.842			
主体间效应						
温度	35 863.130	1	35 863.130	3.711	0.059	0.060
误差	560 556.057	58	9 664.760			

具体而言(表 6),冷藏组 vWF 活性自保存初期即持续下降(P<0.001);室温组在保存 4、6、24 h 均保持稳定(均 P>0.05),30 h 后才出现下降(均 P<0.001)。

表 6 vWF 活性在不同保存温度下各时间点的两两比较

Table 6 Pairwise comparison of vWF activity at each time point under different storage temperatures

对比时间点	冷藏组			室温组		
(I*vs* J)	均值差值(IU)	95%*CI*	*P*	均值差值(IU)	95%*CI*	*P*
0 h *vs* 4 h	14.14	7.76, 20.52	<0.001	11.56	5.18, 17.94	<0.001
0 h *vs* 6 h	15.62	9.73, 21.50	<0.001	11.51	5.63, 17.39	<0.001
0 h *vs* 24 h	35.56	25.58, 45.55	<0.001	14.17	4.19, 24.16	<0.001
0 h *vs* 30 h	54.40	43.07, 65.73	<0.001	20.13	8.79, 31.46	<0.001
0 h *vs* 120 h	91.65	73.56, 109.73	<0.001	34.23	16.15, 52.32	<0.001
4 h *vs* 6 h	1.47	−2.64, 5.58	1.000	0.04	−4.07, 4.15	1.000
4 h *vs* 24 h	21.42	13.59, 29.25	<0.001	2.62	−5.22, 10.45	1.000
4 h *vs* 30 h	40.26	30.90, 49.61	<0.001	8.57	−0.79, 17.92	0.103
4 h *vs* 120 h	77.50	59.89, 95.11	<0.001	22.68	5.07, 40.29	0.003
6 h *vs* 24 h	19.95	11.92, 27.97	<0.001	2.66	−5.36, 10.68	1.000
6 h *vs* 30 h	38.79	28.99, 48.58	<0.001	8.61	−1.18, 18.41	0.139
6 h *vs* 120 h	76.03	58.27, 93.79	<0.001	22.72	4.96, 40.48	0.004
24 h *vs* 30 h	18.84	15.25, 22.43	<0.001	5.95	2.36, 9.54	<0.001
24 h *vs* 120 h	56.08	40.64, 71.53	<0.001	20.06	4.61, 35.51	0.003
30 h *vs* 120 h	37.25	21.92, 52.57	<0.001	14.11	−1.22, 29.43	0.099

组间比较证实(图 2),自 24 h 起室温组 vWF 活性高于冷藏组(差值 21.389%,P=0.049),且随保存时间延长差异持续扩大(120 h 差值 57.41%,P<0.001),提示室温保存更有利于维持 vWF 活性稳定。

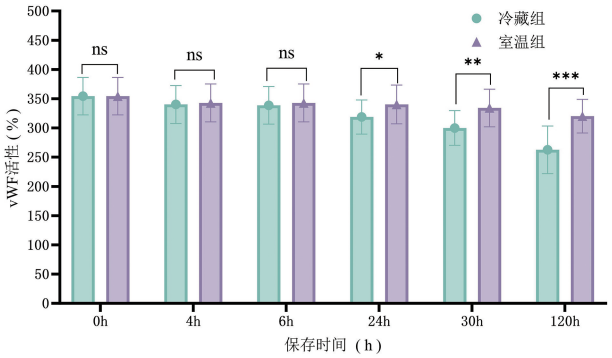


图 2 不同保存时间点 vWF 活性的组间比较

Figure 2 Intergroup comparison of vWF activity at different storage time points

2.3 FIB 含量的保存稳定性分析

FIB 含量变化见表 7。Mauchly 检验未满足球形假设(W=0.280,χ^2=71.432,P<0.001),经 Greenhouse-Geisser 校正后,双因素重复测量方差分析结果见表 8:保存时间与温度的交互作用具有统计学意义(P<0.001)而保存时间及温度的主效应均无统计学意义。

进一步分析显示(表 9),无论冷藏组还是室温组,各时间点间的 FIB 含量差异均无统计学意义(均 P>0.05)。

组间比较显示(图 3),在各检测时间点,两组间 FIB 含量亦无统计学差异(均 P>0.05)。提示在 120 h 观察期内,FIB 含量对两种保存温度均表现出良好稳定性。

表 7　FIB 含量在不同保存条件下的描述性统计(*Mean*±*SD*)

Table 7　Descriptive statistics of FIB content under different storage conditions (*Mean*±*SD*)

	FIB 含量(mg)					
	0 h	4 h	6 h	24 h	30 h	120 h
冷藏组(n=30)	209.04±54.40	208.00±53.49	208.12±53.34	206.47±53.81	205.18±53.58	206.12±53.60
室温组(n=30)	—	209.35±53.73	210.21±53.78	209.85±52.91	211.18±53.96	208.81±53.39

注:室温组 0 h 数据同冷藏组 0 h。

表 8　FIB 含量重复测量方差分析结果

Table 8　Results of repeated measures ANOVA for FIB content

	Ⅲ类平方和	*df*(校正后)	均方	*F* 值	*P* 值	偏 η^2
主体内效应						
时间	122.605	3.556	34.483	2.144	0.085	0.036
时间×温度	311.522	3.556	87.617	5.447	<0.001	0.086
误差(时间)	3 317.180	206.220	16.086			
主体间效应						
温度	601.892	1	601.892	0.035	0.852	0.001
误差	1 000 245.634	58	17 245.614			

表 9　FIB 含量在不同保存温度下各时间点的两两比较

Table 9　Pairwise comparison of FIB content at each time point under different storage temperatures

对比时间点	冷藏组			室温组		
(I *vs* J)	均值差值(IU)	95%*CI*	*P*	均值差值(IU)	95%*CI*	*P*
0 h *vs* 4 h	1.05	−1.46, 3.55	1.000	−0.30	−2.81, 2.20	1.000
0 h *vs* 6 h	0.93	−3.89, 2.03	1.000	−1.17	−4.13, 1.79	1.000
0 h *vs* 24 h	2.57	−0.75, 5.90	0.318	−0.81	−4.13, 2.52	1.000
0 h *vs* 30 h	3.87	1.11, 6.63	0.101	−2.13	−4.89, 0.63	0.321
0 h *vs* 120 h	2.93	−0.39, 6.25	0.136	0.23	−3.08, 3.55	1.000
4 h *vs* 6 h	−0.12	−2.36, 2.12	1.000	−0.87	−3.11, 1.37	1.000
4 h *vs* 24 h	1.53	−1.58, 4.64	1.000	−0.51	−3.62, 2.60	1.000
4 h *vs* 30 h	2.82	−0.01, 5.66	0.052	−1.83	−4.66, 1.00	0.788
4 h *vs* 120 h	1.88	−0.95, 4.71	0.696	0.53	−2.29, 3.36	1.000
6 h *vs* 24 h	1.65	−0.74, 4.04	0.589	0.36	−2.03, 2.75	1.000
6 h *vs* 30 h	2.94	1.03, 4.85	0.101	−0.97	−2.87, 0.94	1.000
6 h *vs* 120 h	2.00	−0.34, 4.34	0.171	1.40	−0.94, 3.74	1.000
24 h *vs* 30 h	1.30	−0.33, 2.92	0.266	−1.32	−2.95, 0.30	0.232
24 h *vs* 120 h	0.36	−2.51, 3.22	1.000	1.04	−1.82, 3.91	1.000
30 h *vs* 120 h	−0.94	−3.41, 1.53	1.000	−2.37	−4.83, 0.10	0.172

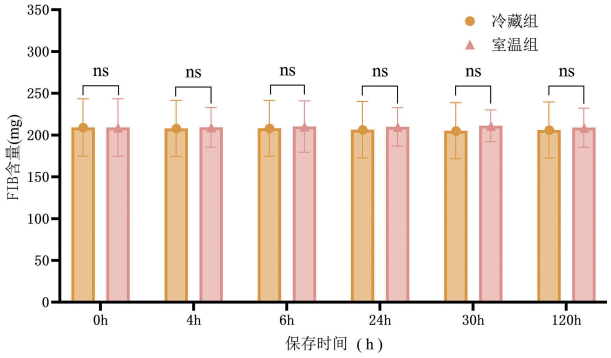


图 3　不同保存时间点 FIB 含量的组间比较

Figure 3　Intergroup comparison of FIB content at different storage time points

2.4　衰减动力学模型拟合

为比较不同温度下 FⅧ含量及 vWF 活性的衰减动力学特征,采用单相指数衰减模型进行拟合。表 10 结果显示,室温组 FⅧ含量的衰减速率常数 K 低于冷藏组(P<0.000 1);室温组半衰期(19.83 h)约为冷藏组(5.85 h)的 3.4 倍;其衰减拟合曲线(图 4)显示两组均呈指数衰减,且室温组 FⅧ含量下降趋势更为平缓,表明室温保存能有效延缓 FⅧ含量的衰减。

表 10　FⅧ含量衰减动力学参数

Table 10　Decay kinetic parameters of FⅧ content

	保存温度	K (h^{-1})	*t*1/2 (h)	Plateau (%)	R^2	*F*	*P*
FⅧ含量	冷藏组	0.118	5.85	45.85	0.82	22.60	<0.0001
	室温组	0.035	19.83	63.88	0.66		

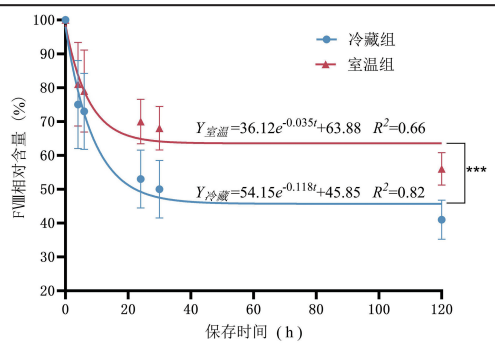


图 4　FⅧ含量的衰减动力学拟合曲线

Figure 4　Fitting curve of decay kinetics of FⅧ content

如表 11 所示,室温组 vWF 活性衰减速率常数 K 低于冷藏组($P=0.045$),室温组半衰期(204.6 h)为冷藏组(34.6 h)的 5.9 倍,其衰减动力学拟合曲线(图 5)提示室温保存有利于延缓 vWF 活性的衰减。

表 11　vWF 活性衰减动力学参数

Table 11　Decay kinetic parameters of vWF activity

	保存温度	K (h^{-1})	$t1/2$ (h)	Plateau (%)	R^2	F	P
vWF 活性	冷藏组	0.020	34.88	72.54	0.60	2.557	0.045
	室温组	0.003	204.6	89.54	0.48		

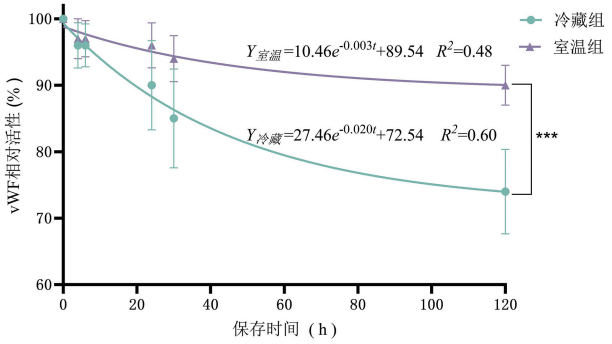


图 5　vWF 活性的衰减动力学拟合曲线

Figure 5　Fitting curve of decay kinetics of vWF activity

2.5　无菌试验

无菌试验结果显示,冷沉淀融化后 0、6、24 h 标本经需氧与厌氧培养连续监测 5 d 均未见细菌生长;阳性对照生长良好,阴性对照均无菌生长。

3　讨论

保存温度与时间是影响融化后冷沉淀质量的关键因素。本研究对融化后 0~120 h 冷沉淀中 FⅧ含量、vWF 活性及 FIB 含量进行动态监测,采用双因素重复测量方差分析与指数衰减模型量化“时间—温度联合效应”,为新保存标准下冷沉淀融化后有效成分的变化规律提供了定量依据。

本研究通过长达 120 h 动态监测发现,三种关键成分的稳定性存在差异:FⅧ最为不稳定,vWF 次之,FIB 高度稳定。FⅧ含量衰减最为迅速,其在冷藏与室温组均随保存时间延长持续下降($P<0.001$),与国内外多项研究结论一致[2-9]。vWF 活性则呈温度依赖与阶段性特征:冷藏组自保存初期即下降,而室温组早期相对稳定,30 h 后出现下降($P<0.001$),该趋势与卢红瑛等报道一致[3,10]。然而,国外研究报道 vWF 在观测期内保持稳定,可能源于方法学的差异:国外研究多关注 vWF 抗原(vWF:Ag)含量,而本文检测的是 vWF 功能活性(vWF:GPIbM)[11-14]。Thomson 等亦观察到 vWF:Ag 未下降但 vWF 瑞斯托菌素辅因子下降了 16%[11],提示 vWF 在保存过程中可能出现“抗原含量相对稳定而功能/活性下降”的现象,从侧面支持了本研究的结论。与之形成鲜明对比,FIB 在两种保存温度下各时间点均保持稳定(所有 $P>0.05$)[7,11-13,15]。Fenderson 等对冷沉淀冷藏保存超过 35 d 的评估亦证实 FIB 具有高度稳定性[16]。

上述稳定性差异可能与其分子结构及功能属性相关。FⅧ作为“辅因子型”大分子糖蛋白,构象依赖性强、易受体外环境影响而失活;且其稳定性高度依赖 vWF 作为“伴侣蛋白”的保护;因此当保存中复合状态发生扰动时,FⅧ往往最先下降[17-18]。相对而言,vWF 为大分子多聚体蛋白,主干结构稳定,故 vWF:Ag 常表现为相对稳定[11-13,19];但其功能活性依赖于高分子量多聚体的完整性[19],低温等易引发多聚体解聚,从而削弱其与 GPⅠb 等受体的结合能力,形成“抗原稳定而活性衰减”现象[20-21]。而 FIB 为高丰度结构性蛋白,三链结构与二硫键网络赋予其高稳定性;且在冷沉淀中浓度高、缓冲余量大,成为三者中最稳定的成分[22]。

与卢红瑛等报道一致,本研究证实保存温度与时间对 FⅧ含量及 vWF 活性存在交互效应,而对 FIB 含量无交互效应[3]。自保存 24 h 起,室温组的 FⅧ含量及 vWF 活性均高于冷藏组($P<0.001$),且差异随保存时间延长而扩大。该发现与国内外研究总体趋势一致,共同提示室温保存有助于延缓两者下降[2-4,7,11-13,15]。

为精确定量室温保存优势,本研究首次以单相指数衰减模型对 FⅧ含量与 vWF 活性的体外衰减进行参数化描述。结果显示,室温保存可显著延缓二者衰减:室温组 FⅧ含量半衰期(19.83 h)达冷藏组(5.85 h)的 3.4 倍;室温组 vWF 活性半衰期(204.6 h)为冷藏组(34.6 h)的 5.9 倍,从定量动力学层面为室温保存策略的有效性提供了量化依据。

然而,文献中关于冷沉淀 FⅧ与 vWF 体外半衰期的报道存在较大差异:冷藏组 FⅧ含量的半衰期从 8~24 h 不等[23-25],vWF 半衰期相关研究相对有限[10]。这种差异可能源于以下方面:在算法定义层面,本研究采用引入“平台期”拟合的半衰期反映稳态衰减动力学,与多数文献基于活性下降至 50%估算的“表观半衰期”存在本质区别。其次,供者生物学异质性也是重要影响因素,ABO 血型决

定 FⅧ及 vWF 基线水平，O 型血个体因 vWF 清除更快导致其 FⅧ半衰期通常短于非 O 型血者[1,9]；而 vWF 水平随年龄增长而升高的趋势也可能延长 FⅧ半衰期[19,26-27]，因此不同研究供者队列在血型与年龄构成上的差异均可造成半衰期估计的系统偏移。此外，vWF 活性检测方法（GPIbM 法 *vs.* RCo/Ag 法）的原理差异及冷沉淀的制备流程工艺等均直接影响衰减速率[15,23,25,28-30]。本研究采用自身对照设计有效降低了上述变量干扰，所得动力学参数可为后续研究提供更可靠的基准。

一般而言，低温保存常用于降低生物制品降解速度，但本研究中融化后冷沉淀冷藏组 FⅧ含量与 vWF 活性衰减并未优于室温组，其潜在机制或与低温诱导的“再沉淀”现象相关：冷沉淀作为血浆在低温条件下形成的冷不溶性蛋白沉淀物，融化后再次降温会诱导 FⅧ与部分 FIB 发生可逆性聚集，增加聚集或降解风险，所形成的沉淀物在输注时会附着输血器影响输注效果[7,31-32]。此外，冷藏静置下残余血小板活化及微小纤维蛋白聚合等亦可能参与聚集体形成，使 FⅧ/vWF 更易与聚集网络相互作用而降低液相可测活性[31]。而室温保存更接近生理温度，有助于维持溶解稳态，因而呈现较慢衰减。这从机制层面支持了临床上基于不同治疗目的对冷沉淀实施差异化管理的必要性。

当前冷沉淀的临床应用面临“严重出血患者亟须快速输注”与“融化后保存期短暂”的矛盾[7]。为规避过期风险，医疗机构普遍采用“按需融化”的被动模式，易导致输注等待时间过长（中位时间常超 50 min），可能延误救治并造成血液资源浪费[33]。审计数据显示，“融化未使用”与“融化后过期”等浪费占比高达 92.2%，各国报告的总体浪费率在 3%～33%之间[33-35]。因此，优化冷沉淀融化后周转模式以缩短供给延迟并降低浪费具有重要意义。

制定冷沉淀保存策略的关键在于平衡“活性保留”与“微生物污染防控”。本研究证明的因子特异性衰减规律为基于治疗目标优化保存提供了依据。对于补充 FⅧ/vWF 的治疗，本研究及 Green 等研究表明室温保存 24～72 h 能更好地保留其活性及止血功能，且维持无菌状态[13,15]。因此，可在严格质控下考虑将预溶化的冷沉淀室温保存 24 h 用于补充 FⅧ/vWF[15]。另一方面，冷沉淀的临床定位在部分国家已更多转向创伤与重度出血中的 FIB 替代，需求亦呈上升趋势[12,16,36-40]。对于补充 FIB 的治疗，本研究及多项研究一致证实，FIB 在 2～6℃冷藏条件下具有优秀的长期稳定性，保存 5 d～35 d 稳定且未增加细菌污染风险[11,41-42]。因此，将预融化的冷沉淀冷藏保存 5d 或许是用于补充 FIB 治疗的可行策略[11,16,43-45]。

本研究仍存在一定局限性。其一，主要观察指标为体外凝血因子含量与活性，尚未结合适用于血浆样本的整体凝血功能试验（如旋转血浆弹力图 ROTEM）与临床疗效终点开展关联验证[15-16]。其二，单中心设计且样本量有限，结论的外推需通过多中心、大样本研究进一步验证。其三，未直接评估延长保存（120 h）的微生物风险，未来需要结合细菌污染监测明确安全边界，并探索病原体灭活技术在延长保存中的应用。

综上所述，本研究通过长时程监测与动力学拟合分析，系统阐明了室温保存在保留冷沉淀中 FⅧ含量与 vWF 活性方面的优势，FIB 则表现出不依赖温度的卓越稳定性。这一“因子特异性”衰减规律，为破解当前冷沉淀保存期过短导致的临床供应时效性不足与血液资源高浪费率之间的矛盾提供了科学依据。未来冷沉淀保存策略可考虑从“单一时限”转向“目标导向”的分层管理：对补充 FⅧ/vWF 的治疗，推荐室温 24 h 内输注；以补充 FIB 为主的治疗，可预融化冷藏保存 5 d，以在保障安全与疗效的前提下优化血液资源利用效率、构建快速响应输血体系。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者均声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究已通过苏州市中心血站伦理委员会审批（伦理批准号：202201）；本研究纳入的所有献血者均已签署针对本研究的专项知情同意书。

作者贡献/Authors' Contribution

郝梦玲：研究设计、数据分析、论文撰写；肖琦、金一鸣：实验实施、数据整理；王明元、方敏：论文审核与修订。

［参考文献］

［1］ 林建霞，卓孝福，江伟梅，等. ABO 血型、性别和年龄对血浆成分中Ⅷ因子和纤维蛋白原含量的影响［J］. 临床输血与检验，2018，20(6)：596-600.
LIN J X，ZHUO X F，JIANG W M，et al. Influences of ABOblood group，gender and age on factor VIII and fibrinogen in the plasma component［J］. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine，2018，20(6)：

596-600.

[2] 戴书明, 艾俊, 张春, 等.《血液储存标准》对冷沉淀和新鲜冰冻血浆解冻后储存条件修改的研究[J]. 中国卫生质量管理, 2025, 32(6):95-98, 114.
DAI S M, AI J, ZHANG C, et al. Research on therevision of storage conditions for cryoprecipitate and fresh frozen plasma after thawing in the blood storage standard [J]. Chinese Health Quality Management, 2025, 32(6):95-98, 114.

[3] 卢红瑛, 徐真, 李文新, 等. 解冻后冷沉淀的不同储存温度对其质量的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2025, 23(5):453-454, 463.
LU H Y, XU Z, LI W X, et al. Effects of different storage temperatures on the quality of cryoprecipitate after thawing[J]. Clinical Education of General Practice, 2025, 23(5):453-454, 463.

[4] 王媛, 刘国英, 孔大为, 等. 冷沉淀凝血因子融化后储存温度和时间对凝血因子的影响[J]. 中国输血杂志, 2024, 37(4):425-430.
WANG Y, LIU G Y, KONG D W, et al. Effect of storage temperature and time on coagulation factor after cryoprecipitated antihemophilic factor melting[J]. Chin J Blood Transfusion, 2024, 37(4):425-430.

[5] 方育如, 孙爱农, 林惠燕, 等. 冷沉淀凝血因子Ⅷ检测的影响因素探讨[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(14):2019-2021, 2025.
FANG Y R, SUN A N, LIN H Y, et al. Discussion on influencing factors of cryoprecipitate coagulation factor VIII detection[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2021, 18(14):2019-2021, 2025.

[6] 高娟. 比较冷沉淀在不同保存温度和不同保存时间凝血因子Ⅷ含量及合格率变化情况[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(44):178, 180.
GAO J. Comparison of changes in coagulation factor VIII content and qualification rate of cryoprecipitate at different storage temperatures and different storage times[J]. World Latest Medicine Information, 2019, 19(44):178, 180.

[7] 刘家利, 何小兰, 陈宇, 等. 解冻后不同储存方式对冷沉淀凝血因子质量的影响分析[J]. 福建医药杂志, 2024, 46(7):45-47.
LIU J L, HE X L, CHEN Y, et al. Analysis of the effect of different storage methods on the quality of cryoprecipitate coagulation factors after thawing[J]. Fujian Medical Journal, 2024, 46(7):45-47.

[8] 魏增慧, 董国良, 王飞, 等. 影响新鲜冰冻血浆中凝血因子含量因素的分析研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(16):2000-2002.
WEI Z H, DONG G L, WANG F, et al. Analysis and study on factors influencing coagulation factor content in fresh frozen plasma[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2020, 30(16):2000-2002.

[9] 张良子, 苏晓敏, 张雅莉. 影响冷沉淀质量的因素探讨[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(6):572-575.
ZHANG L Z, SU X M, ZHANG Y L. A comparative study of the influencing factors on factor Ⅷ activity in cryoprecipitate[J]. Chin J Blood Transfusion, 2020, 33(6):572-575.

[10] 高志峰, 胡丽华. 冷沉淀融化后不同放置时间 FⅧ和 vWF 水平的变化及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16):2097-2098.
GAO Z F, HU L H. The changes of FVIII and vWF antigen content in warmed cryoprecipitate at different time [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2013, 34(16):2097-2098.

[11] THOMSON C, SOBIERAJ-TEAGUE M, SCOTT D, et al. Extending the post-thaw viability of cryoprecipitate [J]. Transfusion, 2021, 61(5):1578-1585.

[12] SOUNDAR E P, REYES M, KORTE L, et al. Characteristics of thawed pooled cryoprecipitate stored at refrigerated temperature for 24 hours[J]. Blood Transfus, 2018, 16(5):443-446.

[13] SHEFFIELD W P, BHAKTA V, JENKINS C. Stability of coagulation protein activities in single units or pools of cryoprecipitate during storage at 20-24°C for up to 24 h [J]. Vox Sang, 2016, 110(1):12-19.

[14] LOKHANDWALA P M, O'NEAL A, PATEL E U, et al. Hemostatic profile and safety of pooled cryoprecipitate up to 120 hours after thawing[J]. Transfusion, 2018, 58(5):1126-1131.

[15] GREEN L, BACKHOLER L, WILTSHIRE M, et al. The hemostatic properties of thawed pooled cryoprecipitate up to 72 hours[J]. Transfusion, 2016, 56(6):1356-1361.

[16] FENDERSON J L, MELEDEO M A, RENDO M J, et al. Hemostatic characteristics of thawed, pooled cryoprecipitate stored for 35 days at refrigerated and room temperatures[J]. Transfusion, 2019, 59(S2):1560-1567.

[17] FULLER J R, KNOCKENHAUER K E, LEKSA N C, et al. Molecular determinants of the factor VIII/von Willebrand factor complex revealed by BIVV001 cryo-electron microscopy[J]. Blood, 2021, 137(21):2970-2980.

[18] SWYSTUN L L, GEORGESCU I, MEWBURN J, et al. Abnormal von Willebrand factor secretion, factor VIII stabilization and thrombus dynamics in type 2N von Willebrand disease mice[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(8):1607-1619.

[19] ALBÁNEZ S, OGIWARA K, MICHELS A, et al. Aging

and ABO blood type influence VWF and FVIII levels through interrelated mechanisms[J]. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH, 2016, 14(5): 953-963.

[20] STOCKSCHLAEDER M, SCHNEPPENHEIM R, BUDDE U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(3): 206-216.

[21] LANCELLOTTI S, BASSO M, DE CRISTOFARO R. Proteolytic processing of von willebrand factor by adamts13 and leukocyte proteases[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2013, 5(1): e2013058.

[22] MORROW G B, FELLER T, MCQUILTEN Z, et al. Cryoprecipitate transfusion in trauma patients attenuates hyperfibrinolysis and restores normal clot structure and stability: Results from a laboratory sub-study of the FEISTY trial[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 290.

[23] 张春鸣. 冷沉淀凝血因子Ⅷ活性的衰变规律[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(34): 134-136.
ZHANG C M. Study on the Decay Law of Coagulation Factor VIII Activity in Cryoprecipitate[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2018, 11(34): 134-136.

[24] 朱正洪, 常镜, 樊龙中, 等. 新鲜冰冻血浆融化后不同放置时间凝血因子变化的研究[J]. 军事医学, 2017, 41(9): 739-741.
ZHU Z H, CHANG J, FAN L Z, et al. Changes of coagulation factors stored for different lengths of time after fresh frozen plasma melting[J]. Military Medical Sciences, 2017, 41(9): 739-741.

[25] 梁洁丽. 冷沉淀凝血因子的质量控制与输注护理[J]. 当代护士(下旬刊), 2024, 31(6): 15-19.
LIANG J L. Quality control and transfusion nursing of cryoprecipitate coagulation factor[J]. Modern Nurse, 2024, 31(6): 15-19.

[26] 郝梦玲, 汤龙海, 金一鸣, 等. 血浆制品中凝血因子Ⅷ含量及抽检结果的影响因素分析[J]. 临床输血与检验, 2024, 26(5): 630-637.
HAO M L, TANG L H, JIN Y M, et al. Analysis of coagulation factor VIIIlevels and quality inspection results in plasma products[J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine, 2024, 26(5): 630-637.

[27] WANG Z, DOU M, DU X, et al. Influences of ABO blood group, age and gender on plasma coagulation factor VIII, fibrinogen, von Willebrand factor and ADAMTS13 levels in a Chinese population[J]. PeerJ, 2017, 5: e3156.

[28] 钟志梅, 王姣杰, 张姣姣, 等. 全自动冷沉淀制备仪制备冷沉淀凝血因子体外质量评价[J]. 实用医技杂志, 2023, 30(1): 37-40.
ZHONG Z M, WANG J J, ZHANG J J, et al. In vitro quality evaluation of coagulation factors prepared by automatic cryoprecipitation preparation instrument[J]. Journal of Practical Medical Techniques, 2023, 30(1): 37-40.

[29] 李冰芳. 不同制备时间新鲜冰冻血浆对冷沉淀中Ⅷ因子含量及 Fg 含量的影响[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(28): 105-107.
LI B F. Effect of fresh frozen plasma preparation time on the content of factor Ⅷ and fibrinogen in cryoprecipitate[J]. The Medical Forum, 2022, 26(28): 105-107.

[30] 房云海, 张心声. 冷沉淀质量抽检: 凝血因子Ⅷ活性测定的影响因素[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(6): 1233-1236.
FANG Y H, ZHANG X S. Cryoprecipitate quality inspection: influencing factors for coagulation factor VIII activity test[J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2022, 28(6): 1233-1236.

[31] 贾波. 冷沉淀析出的原因分析及对策[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2): 401-403, 408.
JIA B. Cause analysis and countermeasures of cryoprecipitate precipitation[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2020, 38(2): 401-403, 408.

[32] 胡伟, 王拥军. 《血液储存标准》修订的思考与启示[J]. 中国输血杂志, 2024, 37(2): 127-129.
HU W, WANG Y J. Enlightenment from the revision of Standard for Blood Storage[J]. Chin J Blood Transfusion, 2024, 37(2): 127-129.

[33] BURK C, ELIASON K, DONEY A, et al. Perioperative Cryoprecipitate Waste Reduction[J]. J Med Syst, 2021, 45(3): 37.

[34] DUNBAR N M, OLSON N J, SZCZEPIORKOWSKI Z M, et al. Blood component transfusion and wastage rates in the setting of massive transfusion in three regional trauma centers[J]. Transfusion, 2017, 57(1): 45-52.

[35] FAR R M, RAD F S, ABDOLAZIMI Z, et al. Determination of rate and causes of wastage of blood and blood products in Iranian hospitals[J]. Turk J Haematol, 2014, 31(2): 161-167.

[36] DEB J, KAUR D, NEGI G, et al. Cryoprecipitate utilization review in light of recent guidelines: a single-center prospective analysis of haemato-oncology patients[J]. Transfus Clin Biol, 2025, 32(4): 341-349.

[37] ROSSAINT R, AFSHARI A, BOUILLON B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition[J]. 2023, 27(1): 80.

[38] XIE S, TANG L, XIAO Q, et al. Storage of thawed

cryoprecipitate for 5 days at refrigerated temperatures:A systematic review and meta-analysis[J]. Transfus Med, 2025, 35(5):415-423.
[39] CRISPIN P, HICKS S, COUPLAND L A, et al. Cryoprecipitate as an alternative to platelet transfusion in thrombocytopenia[J]. e J Haem, 2022, 3(1):80-85.
[40] HO D, CHAN E, CAMPBELL D, et al. Targeted cryoprecipitate transfusion in severe traumatic haemorrhage [J]. Injury, 2020, 51(9):1949-1955.
[41] WINTER K M, WEBB R G, MAZUR E, et al. Extending the post-thaw shelf-life of cryoprecipitate when stored at refrigerated temperatures[J]. Vox Sang, 2024, 119(12):1257-1267.
[42] SAXENA S, ODONO V, FRANCIS R B, et al. Can storage of thawed cryoprecipitate be extended to more than six hours? [J]. Am J Clin Pathol, 1990, 94(2): 203-206.
[43] WAGNER S J, HAPIP C A, ABEL L. Bacterial safety of extended room temperature storage of thawed cryoprecipitate[J]. Transfusion, 2019, 59(11):3549-3550.
[44] KETTER P M, KAMUCHEKA R, ARULANANDAM B, et al. Platelet enhancement of bacterial growth during room temperature storage:mitigation through refrigeration [J]. Transfusion, 2019, 59(S2):1479-1489.
[45] RAMIREZ-ARCOS S, JENKINS C, SHEFFIELD W P. Bacteria can proliferate in thawed cryoprecipitate stored at room temperature for longer than 4 h[J]. Vox Sang, 2017, 112(5):477-479.

(2026-03-17 收稿,05-26 修回,05-28 接收)
本文编辑:李弘武

(上接第 723 页)

[17] ENJETI A K, ARIYARAJAH A, D′CRUS A, et al. Circulating microvesicle number, function and small RNA content vary with age, gender, smoking status, lipid and hormone profiles[J]. Thromb Res, 2017,156:65-72.
[18] EITAN E, GREEN J, BODOGAI M, et al. Age-related changes in plasma extracellular vesicle characteristics and internalization by leukocytes[J]. Sci Rep, 2017,7 (1):1342.
[19] ZHANG X, HUBAL M J, KRAUS V B. Immune cell extracellular vesicles and their mitochondrial content decline with ageing[J]. Immun Ageing, 2020,17:1.
[20] TAKASUGI M. Emerging roles of extracellular vesicles in cellular senescence and aging[J]. Aging cell, 2018, 17(2):e12734.

(2026-05-19 收稿,05-28 修回,06-09 接收)
本文编辑:李弘武