

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240508.1633.026\(2024-05-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240508.1633.026(2024-05-09))

血栓弹力图监测重症肝硬化消化道出血患者凝血功能变化的临床价值*

贺 荣,伍民生[△],陈盛奎,刘晶晶,李 军,潘俞丹,胡炳全
(广西中医药大学附属瑞康医院重症医学科,南宁 530000)

[摘要] **目的** 探讨血栓弹力图(TEG)在监测重症肝硬化消化道出血患者补充血浆后的凝血功能变化中的临床价值。**方法** 选取 2020 年 2 月至 2022 年 3 月在该院重症医学科接受治疗的 48 例肝硬化急性上消化道出血高危及极高危患者为研究对象,以 10 mL/kg 输注血浆后检测凝血功能状态,根据凝血功能检测方式的不同分为 TEG 组($n=20$)和对照组($n=28$),TEG 组同时进行 TEG 和传统凝血功能检测,对照组只进行传统凝血功能检测。比较两组输注血浆后 TEG、凝血功能检测指标,统计入住 ICU 24 h 血浆输注量并评估消化道出血控制状态。**结果** TEG 组 R 值为(8.02 ± 6.09)min, K 值为 2.5(1.3, 5.0)min,凝血综合指数(CI)为 -4.70 ± 6.29 ,最大切应力系数(MA)为 50.35 ± 18.84 ,LY30 为 0。Pearson 相关性分析结果显示,MA 与纤维蛋白原(FIB)、PLT 呈正相关($r=0.470, 0.526, P<0.05$),其余指标无相关性。与对照组比较,TEG 组血浆输注量[(419.00 ± 143.18)mL vs. (400.00 ± 137.54)mL]更多,消化道出血控制率[75.00%(15/20) vs. 53.57%(15/28)]更高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。多重线性回归方程为 $MA = -3.427 + 11.200 \times \ln(\text{PLT}) + 10.230 \times \ln(\text{FIB})$ 。**结论** 对于重症肝硬化急性上消化道出血患者,TEG 较传统凝血功能检测能更早发现患者补充血浆后的凝血功能改善情况。

[关键词] 肝硬化;急性上消化道出血;凝血功能;血栓弹力图;输血

[中图分类号] R575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)18-2735-04

Clinical value of thromboelastography in monitoring coagulation function change in patients with severe liver cirrhosis gastrointestinal bleeding*

HE Rong, WU Minsheng[△], CHEN Shengkui, LIU Pinjing, LI Jun, PAN Yudan, HU Bingquan
(Department of Intensive Care Medicine, Affiliated Ruikang Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of thromboelastography (TEG) in monitoring the coagulation function change after plasma supplementation in the patients with severe liver cirrhosis digestive tract hemorrhage. **Methods** A total of 48 patients with high risk and extreme high risk liver cirrhosis acute upper digestive hemorrhage receiving the treatment in ICU of this hospital from February 2020 to March 2023 were selected as the study subjects. After plasma infusion with the dose of 10 mL/kg, the coagulation function status was detected. The patients were divided into the TEG group ($n=20$) and the control group ($n=28$) according to different detection modes of coagulation function. The TEG group simultaneously detected TEG and traditional coagulation function detection, while the control group only conducted the traditional coagulation detection. TEG and coagulation function detection indicators after the infusion of plasma were compared between the two groups. The plasma infusion amounts at 24 h after admitting in ICU were recorded and the control status of digestive tract hemorrhage was evaluated. **Results** The R value in the TEG group was (8.02 ± 6.09)min, the K value was 2.5(1.3, 5.0)min, the coagulation comprehensive index (CI) was -4.70 ± 6.29 , the maximal shear stress coefficient (MA) was 50.35 ± 18.84 , LY30 was 0. The Pearson correlation analysis showed that MA was positively correlated with FIB and PLT ($r=0.470, 0.526, P<0.05$), and the other indexes had no correlation. Compared with the control group, the plasma infusion amounts in the

* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会计划课题(Z20211563)。[△] 通信作者, E-mail: rong534@sohu.com。

TEG group was more [(419.00±143.18)mL vs. (400.00±137.54)mL], the digestive tract hemorrhage control rate was higher [75.00%(15/20) vs. 53.57%(15/28)], but the differences were not statistically significant ($P>0.05$). The multiple linear regression was $MA = -3.427 + 11.200 \times \ln(PLT) + 10.230 \times \ln(FIB)$. **Conclusion** In the patients with severe liver cirrhosis acute upper gastrointestinal bleeding, TEG could earlier find the coagulation function improvement situation after plasma supplementation than the traditional coagulation detection.

[Key words] liver cirrhosis; acute upper gastrointestinal hemorrhage; coagulation function; thromboelastography; blood transfusion

肝硬化患者中促凝血及抗凝血处于微妙的平衡状态,其不仅存在凝血功能障碍,也存在抗凝血功能不足。传统的凝血功能检查可指导输血治疗,但凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)和 PLT 这些指标在肝硬化患者稳定期经常处于异常状态,当出现上消化道出血时,无法准确评估凝血功能,这可能导致临床医生因信息误导,对肝硬化消化道出血患者进行非必要输血,而非必要的输血与急性消化道出血,特别是血管性出血的限制性补液治疗策略是相违背的^[1-3],且易导致消化道出血患者再次出血的概率增加^[2]。血栓弹力图(TEG)是一项反映凝血因子激活、PLT 聚集、纤维蛋白溶解整个动态过程的检测技术,利用力学原理绘制的图像,实时检测出 PLT 功能及凝血和纤维蛋白溶解状态,直观判断凝血情况并分析成因的凝血功能监测措施,能完整呈现患者凝血-纤维蛋白溶解真实全貌,已广泛应用于临床。本研究旨在探讨 TEG 监测重症肝硬化消化道出血患者凝血功能变化的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2 月至 2022 年 3 月在本院重症医学科接受治疗的 48 例肝硬化急性上消化道出血高危及极高危患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《2019 年肝硬化诊治指南》的肝硬化诊断标准^[4];(2)符合《急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(2020 版)》高危或极高危分级^[5];(3)除肝脏疾病外,无其他凝血功能障碍性疾病或血液系统疾病;(4)年龄 >18 岁;(5)进行 TEG 检测的研究对象签署 TEG 知情同意书。排除标准:(1)使用抗凝药物如华法林、阿司匹林、氯吡格雷等;(2)有凝血功能障碍性疾病或血液系统疾病,如血友病、地中海贫血等。根据凝血功能检测方式的不同分为 TEG 组($n=20$)和对照组($n=28$),TEG 组同时进行 TEG 和传统凝血功能检测,对照组只进行传统凝血功能检测。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经本院伦理委员会批准(审批号:KY2021-020)。

表 1 两组一般资料比较

项目	TEG 组($n=20$)	对照组($n=28$)	t/Z	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.67±10.93	60.25±12.98	-1.550	0.130
中心静脉压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	10.44±3.80	10.57±3.99	-0.040	0.970
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	9.80±4.56	12.93±6.98	4.133	0.480
血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	68.39±17.78	68.42±25.61	0.837	0.365
白蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	28.35±5.40	23.92±4.73	0.046	0.083
总胆红素[M(Q ₁ , Q ₃), $\mu\text{mol/L}$]	19.7(8.6, 36.7)	37.0(18.5, 177.7)	-1.599	0.110
PLT[M(Q ₁ , Q ₃), $\times 10^9/L$]	81.0(50.0, 112.0)	113.0(56.0, 156.0)	-1.007	0.314
PT[M(Q ₁ , Q ₃), s]	16.3(15.6, 18.9)	20.8(17.3, 29.5)	-1.365	0.172
APTT[M(Q ₁ , Q ₃), s]	37.4(35.3, 45.5)	42.8(37.8, 52.7)	-5.817	0.118
FIB[M(Q ₁ , Q ₃), g/L]	1.7(1.4, 2.1)	1.5(1.2, 2.3)	-0.277	0.782

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

所有研究对象按照临床常规用血策略以 10 mL/kg 申请输注血浆,常规持续泵入艾司奥美拉唑、生长抑素并补液治疗。

1.2.2 观察指标和研究终点

以 10 mL/kg 申请补充血浆,检测输注血浆后 TEG 凝血功能检测指标,统计入住 ICU 24 h 血浆输注量并评估消化道出血控制状态(胃镜下未见活动性出血或 24 h 血红蛋白量下降 <10 g/L)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;Pearson 检验分析相关性,多重线性回归建立预报方程,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TEG 组 TEG 检测结果

R 值为 (8.02 ± 6.09) min, K 值为 $2.5(1.3, 5.0)$ min,凝血综合指数(CI)为 -4.70 ± 6.29 ,最大切应力系数(MA)为 50.35 ± 18.84 ,LY30 为 0。Pearson 相关性分析结果显示,MA 与 FIB、PLT 呈正相关($r = 0.470, 0.526, P < 0.05$),其余指标无相关性。

2.2 两组血浆输注量和消化道出血控制情况比较

与对照组比较,TEG 组血浆输注量 $[(419.00 \pm 143.18)$ mL vs. (400.00 ± 137.54) mL]更多,消化道出血控制率 $[75.00\% (15/20)$ vs. $53.57\% (15/28)]$ 更高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 影响血凝块大小的因素

经对数转换,Ln(PLT)、Ln(FIB)服从正态分布,使用多重线性回归建立预报方程,推测肝硬化上消化道出血患者创口血凝块形成情况,回归方程为 $MA = -3.427 + 11.200 \times \text{Ln(PLT)} + 10.230 \times \text{Ln(FIB)}$,见表 2。

表 2 影响血凝块大小的因素

项目	未标准化系数		标准化	t	P	VIF
	β	标准误差	系数 β			
常量	4.773	28.427		0.168	0.869	
转换 PLT	5.868	7.360	0.185	0.797	0.437	1.436
转换 FIB	11.427	6.730	0.353	1.698	0.109	1.153

因变量为 MA,自变量为 Ln(PLT)、Ln(FIB)。两个自变量解释变量变化程度的 30.4%,线性回归模型的残差服从正态分布,线性回归模型显著, $F = 3.706, P < 0.05$,意味着两个自变量中至少有 1 个影响因变量,但运行到影响系数时,经对数转化的 PLT、FIB 水平回归系数不显著($P = 0.46$)。

3 讨论

各种慢性肝损伤机制导致的肝硬化消化道出血在临床上常表现为门静脉高压相关出血、自发性出血和诱发性出血,其中门静脉高压相关出血最为常见^[6-7]。肝硬化患者因肝细胞破坏,肝脏合成凝血因子,尤其是其中能加速凝血进程的 FV、FVIII、FX 水平降低,使其在传统的凝血功能检测中预测外源性凝血途径状况的 PT 和预测内源性凝血途径的 APTT 多表现为时间延长。但肝脏同时也合成灭活凝血因子,

抑制凝血过程的蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 III 等,肝细胞功能下降其水平也出现了下降。既往研究认为,肝硬化患者的凝血因子生成减少,PLT 破坏,存在国际标准化比值(INR)延长和 PLT 减少,具有出血倾向,而现在越来越多的研究发现肝硬化患者处于高凝状态^[6,8-11]。据统计,在代偿期肝硬化的患者中有 10% 的患者存在门静脉血栓,失代偿期肝硬化的患者中有 17% 的患者存在门静脉血栓,等待肝移植的患者中门静脉血栓发生率可高达 26%^[9]。抗凝治疗能让肝硬化患者获益而并未增加出血风险^[10]。门静脉系统的血液直接流向肝窦而不是心脏,外周血检测的凝血功能并不能准确地反映门静脉系统的凝血功能状态^[11]。以正常 INR 为治疗目标,输注目标量的血液制品反而增加了出血及死亡率。TEG 即时检测血液的黏弹性凝块强度,并评估 PLT 功能、凝块形成和纤维蛋白溶解情况,在手术和创伤患者复苏中使用 TEG 可减少血液制品输注并降低死亡率,具有更好的临床结局^[12-13]。TEG 参数因肝硬化患者中常见的各种临床状况(急性或慢性肝衰竭、酒精相关性肝炎、败血症、门静脉血栓形成)而有所不同^[14-15]。在肝硬化消化道出血的患者中,TEG 指导下的输血治疗贬褒不一^[16-19]。在本研究中,48 例研究对象入院即以 10 mL/kg 申请补充血浆,但两组补充血浆后传统凝血功能检查结果仍未恢复正常,而 TEG 参数中 CI 值偏低,R 值、K 值、LY30 处于正常范围内。提示肝硬化患者虽然仍处于低凝状态,但其 FIB 水平经补充血浆后得到纠正。在同等条件下,TEG 能更早反映机体凝血功能的改善状况。

肝硬化脆弱的再平衡状态、外界的干预和肝脏本身的代偿使肝硬化患者凝血功能状态变化较大。同时,肝脏也合成 α_2 抗纤溶酶,加上凝血酶活化的纤溶抑制物,中和了血液循环中的纤溶酶,使形成的血凝块不容易分解^[20]。在本研究中,TEG 组 LY30 为 0,提示肝硬化患者纤溶状态并没有因肝功能下降而出现亢进。补充血凝块形成的成分能有助于局部血凝块形成,起到止血的效果。ZANETTO 等^[21] 利用 Multiplate 技术发现,随着肝硬化严重程度的加重,PLT 水平升高,凝聚能力增强,更容易形成血凝块。PLT 活化导致门静脉血栓形成,TEG 检测指标与 PLT 活化状态呈正相关^[22], $56 \times 10^9/L$ 的 PLT 水平是正常生成凝血酶所必需的^[23]。临床上为最大限度地降低肝硬化患者侵入性操作过程相关的出血风险,通常采用 PLT 水平 $50 \times 10^9/L$ 作为操作前补充 PLT 的阈值^[23-24]。有研究表明,PLT 活化受肝硬化严重程度影响的同时,体内抗凝血酶 III 水平也代偿地出现了改变^[22]。TEG 参数 MA 代表血凝块形成的最大幅

度,本研究就血凝块大小和 PLT、FIB 建立了 logistic 回归模型 $MA = -3.427 + 11.200 \times \ln(PLT) + 10.230 \times \ln(FIB)$,说明通过输注血液制品提高体内 PLT、FIB 水平有助于局部血凝块形成,对血管性出血的肝硬化患者可达到止血的效果。

综上所述,急性上消化道出血高危及极高危患者存在血液形成血凝块的能力,但因出血和医疗干预,机体处于低凝状态。在此类患者液体的管理中,提升 PLT、FIB 水平的策略有助于局部血凝块形成以起到止血的效果,而以 10 mL/kg 补充血浆仍会出现凝血功能未恢复正常的情况,TEG 较传统凝血功能检测能更早发现患者补充血浆后的凝血功能改善情况。

参考文献

- [1] KUMAR M, AHMAD J, MAIWALL R, et al. Thromboelastography-guided blood component use in patients with cirrhosis with nonvariceal bleeding: a randomized controlled trial [J]. *Hepatology*, 2020, 71(1): 235-246.
- [2] YOSHIJI H, NAGOSHI S, AKAHANE T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020 [J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(7): 593-619.
- [3] RADADIYA D, DEVANI K, ROCKEY D C. The impact of red blood cell transfusion practices on inpatient mortality in variceal and non-variceal gastrointestinal bleeding patients: a 20-year US nationwide retrospective analysis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(1): 41-55.
- [4] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11): 846-865.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 全军急救医学专业委员会, 等. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识 (2020 版) [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(1): 15-24.
- [6] VAN DIEVOET M A, EECKHOUDT S, STEPHENNE X. Primary hemostasis in chronic liver disease and cirrhosis: what did we learn over the past decade? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3294.
- [7] KHALIFA A, ROCKEY D C. Lower gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis-etiology and outcomes [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 359(4): 206-211.
- [8] PROTOPAPAS A A, SAVOPOULOS C, SKOURA L, et al. Anticoagulation in patients with liver cirrhosis: friend or foe? [J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 24: 2237-2246.
- [9] SENZOLO M, GARCIA-TSAO G, GARCÍA-PAGÁN J C. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. *J Hepatol* 2021, 75: 442-453.
- [10] LI Z, XU W, WANG L, et al. Risk of bleeding in liver cirrhosis receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123(11): 1072-1088.
- [11] NICOARĂ-FARCĂU O, SOY G, MAGAZ M, et al. New insights into the pathogenesis, risk factors, and treatment of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(6): 673-681.
- [12] RAMANUJAM V, DIMARIA S, VARMA V. Thromboelastography in the perioperative period: a literature review [J]. *Cureus*, 2023, 15(5): e39407.
- [13] JAN K M, MOHAPATRA S, MOON T S. Alternative blood products in trauma [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2023, 36(2): 153-158.
- [14] BAJWA R K, KLEB C, FAISAL M S, et al. Thromboelastography characteristics in critically ill patients with liver disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 36(2): 190-196.
- [15] 徐君茹, 陈科利, 高建. 血栓弹力图对肝硬化伴门静脉血栓预测价值的研究 [J]. *重庆医学*, 2022, 51(17): 2955-2960.
- [16] NEPAL C, KC O, KOIRALA M, et al. A retrospective study comparing the effect of conventional coagulation parameters vs. thromboelastography-guided blood product utilization in patients with major gastrointestinal bleeding [J]. *J Clin Med Res*, 2023, 15(10): 431-437.
- [17] RIZVI G, MARCINKOWSKI B, SRINIVASA N, et al. Impact on blood product utilization with thromboelastography guided resuscitation for gastrointestinal hemorrhage [J]. *J Intensive Care Med*, 2023, 38(4): 368-374.
- [18] NEPAL C, KC O, KOIRALA M, et al. A retrospective study comparing the effect of conventional coagulation parameters vs. thromboelastography-guided blood product utilization in patients with major gastrointestinal bleeding [J]. *J Clin Med Res*, 2023, 15(10): 431-437. (下转第 2743 页)