

血栓弹力图与常规凝血功能检查在血浆置换和连续性血液净化治疗肝衰竭中的应用

吴会娥 张玲

作者单位: 361000 福建厦门, 陆军第七十三集团军医院检验科

通信作者: 吴会娥, Email: wuqiulianlh78@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.01.011

【摘要】目的 探讨血栓弹力图(TEG)与常规凝血功能检查在血浆置换(PE)和连续性血液净化(CBP)治疗肝衰竭中的应用。**方法** 选择 2019 年 6 月—2021 年 6 月陆军第七十三集团军医院收治的 100 例肝衰竭患者作为研究对象,根据治疗方法不同分为对照组(50 例,实施 PE)和研究组(50 例,实施 CBP)。所有患者均在治疗前后分别进行凝血功能检查[包括凝血酶原活动度(PTA)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]和 TEG 检查[包括凝血反应时间(R 值)、凝固时间(K 值)、凝固角(α 角)、最大振幅(MA)、凝血指数(CI)],比较治疗前后两组上述指标的差异。将研究组肝衰竭患者根据治疗时间不同分为治疗时间 <6 h(10 例)、6~12 h(20 例)和 ≥ 12 h 组(20 例),将实际治疗时间作为监测终点,比较不同治疗时间研究组患者的凝血功能和 TEG 指标的差异。**结果** 对照组治疗后 PTA、Fib、 α 角、MA、CI 均明显高于治疗前,INR、APTT、R 值、K 值均明显低于治疗前[PTA(%): 46.43 ± 11.27 比 28.33 ± 10.17 , Fib(g/L): 1.41 ± 1.00 比 0.59 ± 0.37 , α 角($^{\circ}$): 43.02 ± 10.38 比 37.02 ± 11.20 , MA(mm): 37.52 ± 7.17 比 34.02 ± 8.98 , CI: -6.72 ± 1.57 比 -10.71 ± 1.59 , INR: 1.22 ± 0.18 比 1.73 ± 0.28 , APTT(s): 40.82 ± 15.88 比 72.05 ± 16.28 , R 值(min): 7.71 ± 3.18 比 11.73 ± 3.37 , K 值(min): 4.32 ± 1.72 比 5.11 ± 2.07 , 均 $P < 0.05$]。在研究组中,治疗时间 <6 h 的 Fib、APPT、R 值、 α 角、MA、CI 与治疗前比较差异均有统计学意义;治疗时间 6~12 h 组的 PTA、APPT、R 值、 α 角、MA、CI 与治疗前比较差异均有统计学意义;治疗时间 ≥ 12 h 组的 PTA、INR、Fib、APPT、R 值、 α 角、CI 与治疗前比较差异均有统计学意义。**结论** 在 PE 和 CBP 治疗前后,TEG 检查结果的变化趋势与常规凝血指标结果不相符,TEG 测定凝血状态更敏感和准确。

【关键词】 血栓弹力图; 血浆置换; 连续性血液净化; 肝衰竭; 效果分析

Application of thromboelastogram and routine coagulation examination in treatment of liver failure by plasma exchange and continuous blood purification

Wu Hui'e, Zhang Ling. Department of Clinical Laboratory, the 73rd Army Hospital, Xiamen 361000, Fujian, China

Corresponding author: Wu Hui'e, Email: wuqiulianlh78@163.com

【Abstract】Objective To investigate the application of thromboelastogram (TEG) and routine coagulation examination in the treatment of liver failure by plasma exchange (PE) and continuous blood purification (CBP). **Methods** The 100 patients with liver failure admitted in the 73rd Army Hospital from June 2019 to June 2021 were selected as the research objects. According to different treatment methods, they were divided into control group (50 cases, undergoing PE) and study group (50 cases, undergoing CBP). All the patients underwent coagulation function examination [including prothrombin activity (PTA), international normalized ratio (INR), fibrinogen (Fib) and activated partial thromboplastin time (APTT)] and TEG examination [including coagulation reaction time (R), kinetics time (K), solidification angle (α angle), maximal amplitude (MA) and coagulation index (CI)], and the differences of above indexes between the two groups before and after treatment were compared. The patients with liver failure in the study group were divided into <6 hours (10 cases), 6–12 hours (20 cases) and ≥ 12 hours groups (20 cases) according to the treatment time. The actual treatment time was taken as the monitoring end point, and the differences of routine coagulation examination and TEG indexes in the study groups at different treatment time points were compared. **Results** In the control group, the levels of PTA, Fib, α angle, MA and CI after treatment were significantly higher than those before treatment, and the levels of INR, APTT, R value and K value were significantly lower than those before treatment [PTA (%): 46.43 ± 11.27 vs. 28.33 ± 10.17 , Fib (g/L): 1.41 ± 1.00 vs. 0.59 ± 0.37 ,

α angle ($^{\circ}$): 43.02 ± 10.38 vs. 37.02 ± 11.20 , MA (mm): 37.52 ± 7.17 vs. 34.02 ± 8.98 , CI: -6.72 ± 1.57 vs. -10.71 ± 1.59 , INR: 1.22 ± 0.18 vs. 1.73 ± 0.28 , APTT (s): 40.82 ± 15.88 vs. 72.05 ± 16.28 , R value (min): 7.71 ± 3.18 vs. 11.73 ± 3.37 , K value (min): 4.32 ± 1.72 vs. 5.11 ± 2.07 , all $P < 0.05$]. In the study group, the levels of Fib, APPT, R value, MA and CI in < 6 hours group were significantly different from those before treatment; the levels of Fib, APPT, R value, α angle, MA and CI in 6–12 hours group were significantly different from those before treatment; the levels of PTA, INR, Fib, APPT, R value, α angle and CI in > 12 hours group were significantly different from those before treatment. **Conclusions** Before and after PE and CBP treatment, the change trend of TEG results is inconsistent with the results of routine coagulation indexes. TEG is more sensitive and accurate in measuring coagulation state.

【Key words】 Thromboelastogram; Plasma exchange; Continuous blood purification; Liver failure; Effect analysis

临床中肝衰竭的主要特征为凝血功能障碍、腹腔积液、黄疸等,肝衰竭发病迅速,且预后较差^[1],病死率最高可达到 70.0%。目前肝衰竭患者最主要的死亡原因为凝血功能障碍以及肝脏解毒能力下降,临床中最常使用血浆置换(plasma exchange, PE)和连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)进行纠正,从而为患者肝细胞再生或肝移植争取时间^[2]。与其他类型的疾病比较,肝衰竭患者的机体内稳态以及凝血状态更差,因此对凝血功能的监测更关键。当前在治疗监测的状态下,多将凝血功能指标作为主要诊疗依据,但有研究证实,凝血功能指标的敏感度较低,因此常无法满足精准测定的要求^[3]。本研究分析血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)和常规凝血功能检查在 PE 和 CBP 治疗肝衰竭患者中的应用,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 6 月—2021 年 6 月本院收治的 100 例肝衰竭患者作为研究对象,根据治疗方法不同分为对照组(50 例,实施 PE)和研究组(50 例,实施 CBP)。研究组患者根据 CBP 治疗时间不同分为 < 6 h(10 例)、6~12 h(64 例)和 ≥ 12 h 组(20 例)。本研究符合医学伦理学标准,患者和家属签订同意书。

1.1.1 纳入标准 ① 满足《肝衰竭治疗指南》^[4]中的相关临床标准;② 对本研究知情并签订同意书。

1.1.2 排除标准 ① 合并肿瘤患者;② 以往进行过免疫抑制剂治疗的患者;③ 存在院内感染或活动性出血患者。

1.2 研究方法 所有患者均在治疗前后分别进行凝血功能检查和 TEG 检查。TEG 检查采用唯美 TEG5000 血栓弹力图仪(购自上海聚慕医疗器械有限公司),记录各项 TEG 参数指标,其中最大振幅

(maximal amplitude, MA)参考数值中没有 ∞ 时判定为描记结束。

1.3 观察指标 常规凝血功能指标包括凝血酶原活动度(plasma thromboplastin antecedent, PTA)^[5]、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)^[5]、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)以及活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)^[6]。TEG 参数包括凝血反应时间(coagulation reaction time, R 值)、凝固时间(kinetics time, K 值)、凝固角(solidification angle, α 角)、最大振幅(maximal amplitude, MA)、凝血指数(coagulation index, CI),其中 CI 正常参考值范围为 $-3 \sim 3$, $CI < -3$ 为低凝, $CI \geq 3$ 为高凝。

1.4 统计学分析 所有数据均纳入 SPSS 21.0 统计软件中进行处理。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 对照组与研究组患者性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 对照组和研究组的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数($\bar{x} \pm s$)
对照组	50	28	22	38~68	44.98 ± 0.05
研究组	50	26	24	39~72	48.02 ± 0.10

2.2 对照组治疗前后凝血功能指标和 TEG 参数变化比较 对照组 50 例患者实施 PE 治疗后, PTA、Fib、 α 角、MA、CI 水平均明显高于治疗前, INR、APTT、R 值、K 值均明显低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 对照组 PE 治疗前后凝血功能指标与 TEG 参数变化比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例数 (例)	PTA (%)	INR (s)	Fib (g/L)	APTT (s)
治疗前	50	28.33 ± 10.17	1.73 ± 0.28	0.59 ± 0.37	72.05 ± 16.28
治疗后	50	46.43 ± 11.27	1.22 ± 0.18	1.41 ± 1.00	40.82 ± 15.88
<i>t</i> 值		8.431	10.834	5.438	9.710
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

时间	例数 (例)	R 值 (min)	K 值 (min)	α 角 (°)	MA (mm)	CI
治疗前	50	11.73 ± 3.37	5.11 ± 2.07	37.02 ± 11.20	34.02 ± 8.98	-10.71 ± 1.59
治疗后	50	7.71 ± 3.18	4.32 ± 1.72	43.02 ± 10.38	37.52 ± 7.17	-6.72 ± 1.57
<i>t</i> 值		6.135	2.076	2.778	2.154	12.626
<i>P</i> 值		0.000	0.041	0.007	0.034	0.000

注: PE 为血浆置换, TEG 为血栓弹力图, PTA 为凝血酶原活动度, INR 为国际标准化比值, Fib 为纤维蛋白原, APPT 为活化部分凝血活酶时间, R 值为凝血反应时间, K 值为凝固时间, α 角为凝固角, MA 为最大振幅, CI 为凝血指数

2.3 两组患者治疗后 PTA 和 CI 变化比较 治疗后 PTA 升高程度 ≤ 10.00% 和 > 10.00% 的患者判定为疗效较差和显著, 分别为 18 例(研究组 4 例, 对照组 14 例)和 82 例(研究组 46 例, 对照组 36 例); CI 升高程度 ≤ 3.00% 和 > 3.00% 的患者判定为疗效显著和较差, 分别为 80 例(研究组 45 例, 对照组 35 例)和 20 例(研究组 5 例, 对照组 15 例)。结果表明, PTA 和 CI 的变化不同步, 且 CI 好转更明显, 且二者疗效显著与较差的患者数比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 对照组和研究组治疗后 PTA 与 CI 变化比较

组别	例数(例)	疗效	PTA(例)	CI(例)	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	50	显著	36	15	17.647	0.001
		较差	14	35		
研究组	50	显著	46	5	67.267	0.001
		较差	4	45		

注: PTA 为凝血酶原活动度, CI 为凝血指数; 疗效显著为 PTA 升高程度 > 10.00%, CI 升高程度 > 3.00%; 疗效较差为 PTA 升高程度 ≤ 10.00%, CI 升高程度 ≤ 3.00%

2.4 研究组 CBP 治疗前与治疗不同时间后凝血功能指标和 TEG 参数比较 研究组 50 例实施 CBP 治疗的患者中, 治疗中未达到标准时间 6 h 的患者共 10 例, 治疗时间在 6 ~ 12 h 的患者共 20 例, 治疗时间 > 12 h 的患者共 20 例。

2.4.1 治疗时间 < 6 h 组 CBP 完成后, APPT、R 值水平均明显高于治疗前, Fib、α 角、MA、CI 水平均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); PTA、INR 水平与治疗前比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 4。

2.4.2 治疗时间 6 ~ 12 h 组 APPT、R 值水平均明显高于治疗前, α 角、MA、CI 水平均明显低于治疗前,

差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); INR、Fib 水平与治疗前比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 5。

2.4.3 治疗时间 ≥ 12 h 组 INR、R 值、APPT 水平均明显高于治疗前, PTA、Fib、α 角、CI 水平均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); MA 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

3 讨论

临床中多数凝血因子均由肝脏生成, 在肝衰竭阶段, 患者体内凝血因子的合成减少, 导致肝脏解毒功能降低, 造成大量内毒素在体内堆积^[7], 从而激活免疫应答, 导致肝衰竭症状加重。临床中, 凝血检查仅

表 4 研究组 CBP 治疗前和治疗时间 < 6 h 组凝血功能指标与 TEG 参数变化比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例数 (例)	PTA (%)	INR (s)	Fib (g/L)	APTT (s)
治疗前	50	34.92 ± 13.40	1.61 ± 1.28	2.91 ± 0.54	52.32 ± 18.67
治疗后	50	36.92 ± 15.00	1.71 ± 1.18	2.20 ± 0.62	77.42 ± 21.40
<i>t</i> 值		0.706	0.406	6.106	6.250
<i>P</i> 值		0.482	0.686	0.000	0.000

时间	例数 (例)	R 值 (min)	α 角 (°)	MA (mm)	CI
治疗前	50	6.52 ± 4.71	57.02 ± 23.62	44.42 ± 15.36	-4.31 ± 2.30
治疗后	50	9.22 ± 5.81	38.02 ± 24.73	30.52 ± 14.88	-8.62 ± 4.51
<i>t</i> 值		2.553	3.929	4.596	6.020
<i>P</i> 值		0.012	0.000	0.000	0.000

注: CBP 为连续性血液净化, TEG 为血栓弹力图, PTA 为凝血酶原活动度, INR 为国际标准化比值, Fib 为纤维蛋白原, APPT 为活化部分凝血活酶时间, R 值为凝血反应时间, α 角为凝固角, MA 为最大振幅, CI 为凝血指数

表 5 研究组 CBP 治疗前和治疗时间 6 ~ 12 h 组凝血功能指标与 TEG 参数变化比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例数 (例)	PTA (%)	INR (s)	Fib (g/L)	APTT (s)
治疗前	50	43.60 ± 15.80	1.72 ± 1.17	1.22 ± 0.62	60.32 ± 20.48
治疗后	50	35.90 ± 18.20	2.05 ± 1.32	1.31 ± 0.71	72.42 ± 31.69
<i>t</i> 值		2.231	1.323	0.675	2.268
<i>P</i> 值		0.028	0.189	0.501	0.026

时间	例数 (例)	R 值 (min)	α 角 (°)	MA (mm)	CI
治疗前	50	6.62 ± 5.18	45.02 ± 21.66	43.22 ± 15.66	-6.97 ± 4.05
治疗后	50	11.32 ± 7.28	35.52 ± 25.28	29.32 ± 18.81	-10.60 ± 6.72
<i>t</i> 值		3.720	2.018	4.016	3.271
<i>P</i> 值		0.000	0.046	0.000	0.002

注: CBP 为连续性血液净化, TEG 为血栓弹力图, PTA 为凝血酶原活动度, INR 为国际标准化比值, Fib 为纤维蛋白原, APPT 为活化部分凝血活酶时间, R 值为凝血反应时间, α 角为凝固角, MA 为最大振幅, CI 为凝血指数

表 6 研究组 CBP 治疗前和治疗时间 >12 h 组
凝血功能指标与 TEG 参数变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数 (例)	PTA (%)	INR (s)	Fib (g/L)	APTT (s)
治疗前	50	35.10±16.40	1.72±1.36	1.54±0.91	57.52±35.88
治疗后	50	19.10±16.60	2.71±2.09	1.05±0.88	105.00±47.48
t 值		4.854	2.807	2.737	5.641
P 值		0.000	0.006	0.007	0.000

时间	例数 (例)	R 值 (min)	α 角 (°)	MA (mm)	CI
治疗前	50	9.77±6.23	31.89±19.20	27.52±18.40	-7.28±6.25
治疗后	50	18.10±10.40	16.17±3.90	23.10±17.60	-15.40±8.40
t 值		4.859	5.674	1.227	5.484
P 值		0.000	0.000	0.223	0.000

注: CBP 为连续性血液净化, TEG 为血栓弹力图, PTA 为凝血酶原活动度, INR 为国际标准化比值, Fib 为纤维蛋白原, APTT 为活化部分凝血活酶时间, R 值为凝血反应时间, α 角为凝固角, MA 为最大振幅, CI 为凝血指数

着眼于凝血终点,也就是纤维素形成,但是无法反映凝血过程,也无法进一步预测可能发生的出血情况。而 TEG 检查则将细胞学检查作为基础,进一步模拟体内凝血的全过程,可宏观地评价凝血状态。

本研究结果显示,凝血功能检查以及 TEG 参数能够反映实施 PE 后患者的凝血功能状态,但是两种检测方法的结果差异较大^[8]。这可能是由于在治疗阶段,待检测成分受到抗凝剂的干扰,或患者内环境的失衡导致检测结果受到影响。PE 治疗方法本身有一定的缺陷,治疗过程中会导致患者机体活性因子的丢失,且对于白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等小分子细胞因子无法进一步清除。更需要关注的是,PTA 和 CI 分别为凝血检查以及 TEG 检查的主要指标,两者在治疗后的变化并不具有同步性,且 CI 的改善更明显^[9]。

在医疗技术的不断发展中,循环超负荷等支持治疗在电解质失衡等患者中得到了大量应用,相较于 PE, CBP 治疗的最大优点在于可对炎症因子具有较明显的清除效果^[10],因此 CBP 对全身反应以及脓毒症的效果明显。由于肝衰竭患者存在低凝状态,同时 CBP 无法更有效地选择清除溶质和肝素影响,因此对患者的凝血状态保持严密监测具有十分重要的意义^[11]。

综上所述,临床在对肝衰竭患者进行 PE 以及 CBP 治疗的过程中,TEG 检查与常规凝血功能检查比较具有更高的敏感性和准确性。但是由于 TEG

检查存在一定的缺陷,因此临床后续可通过将这两种检查方式联合使用,对患者的治疗结果进行验证,提供更精准的信息,这对于临床研究具有重要价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 常敏,孙芳芳,路遥,等.乙型肝炎病毒相关的慢加急性肝衰竭患者发生急性肾损伤的临床特点及预后研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2021,35(4):378-383. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20210426-00069.
- 2 乔艳,郭普,王丽. Caprini 血栓风险评估量表预测人工肝治疗肝衰竭病人静脉血栓栓塞症风险有效性分析[J].蚌埠医学院学报,2020,45(1):120-123. DOI: CNKI:SUN:BANG.0.2020-01-035.
- 3 苗静,郭丽颖,王丽,等. MELD-Na、CLIF-C OFs、COSSH-ACLFs、NLR 评分体系在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中的应用价值研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(12):1496-1501. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200720-00536.
- 4 张长坤,张龙辉,王东,等.术前肝功能 Child-Pugh 评分与白蛋白-胆红素评分对肝癌患者肝切除术后肝衰竭和预后的预测价值[J].中华消化外科杂志,2018,17(5):474-482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.011.
- 5 田婧,王伟杰,赵迎,等.实时二维剪切波弹性成像联合单点剪切波弹性成像对急性肝衰竭患者预后的预测价值[J].肝脏,2019,24(4):435-438. DOI: CNKI:SUN:ZUAN.0.2019-04-029.
- 6 李晓永,尚华,葛保民,等. HBV 感染失代偿期肝硬化并发慢加急性肝衰竭患者的临床特点及预后危险因素分析[J].疑难病杂志,2018,17(11):1238-1241. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.11.013.
- 7 冯菁,李和文,张兴凯,等.肝衰竭患者行局部枸橼酸抗凝连续性肾脏替代治疗时发生枸橼酸蓄积的影响因素分析[J].临床和实验医学杂志,2021,20(22):2402-2406. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.22.015.
- 8 林金锋,田李均,王亚东,等.肝衰竭患者行局部枸橼酸抗凝连续性肾脏替代治疗时发生枸橼酸蓄积的危险因素分析[J].中华危重病急救医学,2021,33(2):211-215. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201102-00698.
- 9 王鹭,吴晓娟,蔡蓓,等.胱抑素 C 估算肾小球滤过率对人工肝治疗 HBV 相关性慢加急性肝衰竭短期预后的预测价值[J].四川大学学报(医学版),2021,52(5):862-867. DOI: 10.12182/20210660104.
- 10 吴蓓,杜凌遥,马元吉,等.不同组合人工肝支持系统治疗乙型肝炎病毒相关早、中期慢加急性肝衰竭患者的疗效及对炎症指标的影响[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2021,13(1):32-38. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.006.
- 11 吕柏成,黄嘉正,冯文聪,等.连续性血液净化对多器官功能障碍综合征的治疗作用及对血气指标的影响[J].实用检验医师杂志,2020,12(4):230-232. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.012.

(收稿日期:2022-02-21)

(本文编辑:邵文)