

论 著

(临床研究)

肝移植术后血栓弹力图与凝血试验相关因素分析

胡 维, 沈国栋, 张 杰, 孙 融, 周楚瑶, 孙玲玲, 黄 亚, 丁 媛, 王 琴

【摘要】 目的 探讨肝移植术后患者血栓弹力图(TEG)与凝血试验各指标的相关性,评价2种方法在肝移植围术期的应用价值,为临床监测肝移植术后患者凝血功能变化提供一定的指导。**方法** 回顾性分析2016年5月至2018年5月南京中医药大学附属八一医院择期或急诊行肝移植术47例患者的临床资料,所有患者于手术结束后转入ICU并在30 min内完成血液标本采集,在2 h内完成TEG、常规凝血试验和血小板(PLT)计数检测。分析患者TEG检测中反应时间(R值)、血块形成速率参数(K值)、最大切角(α 角)、最大振幅(MA值)与凝血试验中凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)及PLT之间的相关关系。**结果** ①R值与APTT显著相关($P=0.010$);K值与APTT、PLT显著相关($P=0.020, 0.012$); α 角与APTT、PLT、MA值显著相关($P=0.002, 0.004, 0.014$);R值、MA值、K值、 α 角任意两者之间相关($P<0.05$);②R值与APTT呈线性相关($P=0.001$);MA与FIB、PLT呈线性相关($P=0.006, 0.013$);MA与K、 α 角呈线性相关($P=0.008, 0.000$)。**结论** 肝移植术后患者的TEG指标与常规凝血试验检测指标存在明显相关,两者在肝移植患者术后凝血功能监测中都具有重要作用。

【关键词】 血栓弹力图;凝血试验;凝血功能;肝移植术**【中图分类号】** R446.11**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2019)04-0378-04**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.04.010

The correlation analysis of thromboelastography and coagulation function test of patients after liver transplantation

HU Wei¹, SHEN Guo-dong², ZHANG Jie¹, SUN Rong¹, ZHOU Chu-yao¹, SUN Ling-ling¹, HUANG Ya¹, DING Yuan¹, WANG Qin¹

(1.Department of Critical Care Medicine, 2.Department of Blood Transfusion, the 81 Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical values of thromboelastography and coagulation function tests applied in the perioperative period of liver transplantation by investigating the correlation of parameters of the above methods and further provide some guidelines for monitoring the changes of coagulation function of patients after receiving liver transplantation. **Methods** We retrieved the datum of the patients who underwent emergency or selective liver transplantation in our hospital. All patients were transferred to ICU after surgery. Blood sample were collected within 30 minutes and TEG tests were conducted, routine coagulation test and platelet count (PLT) in 2 hours. We analyzed the correlation between the parameters of TEG and routine coagulation test and platelet count. **Results** ①According to the results of correlation analysis, R value was significantly correlated with APTT($P=0.010$). K value was significantly correlated with APTT and PLT($P=0.020, 0.012$). Angle was significantly correlated with APTT, MA and PLT($P=0.002, 0.004, 0.014$). Each of them was correlated in R value, MA, K value and Angle ($P<0.05$). ②R value and APTT showed a linear relation ($P=0.001$). MA and FIB, PLT showed a linear relation respectively ($P=0.006, 0.013$). MA and K value, Angle showed a linear relation respectively ($P=0.008,$

作者单位:210002 南京,南京中医药大学附属八一医院重症医学科

(胡 维、张 杰、孙 融、周楚瑶、孙玲玲、黄 亚、
丁 媛、王 琴),输血科(沈国栋)

通信作者:王 琴,E-mail:wq.026@163.com

0.000)。 **Conclusion** There is a significant correlation between TEG and coagulation test after liver transplantation. Both of them play an important role in monitoring patients' coagulation function during perioperative period.

【Key words】 thromboelastography; coagulation function tests; coagulation function; liver transplantation

0 引 言

肝移植术目前已被公认为是治疗肝硬化失代偿期的最有效措施,但是很多肝移植患者术前存在不同程度的凝血功能障碍,加上手术时间长、失血量大、缺血再灌注损伤、新肝合成凝血因子能力弱,肝移植术后凝血功能异常,术后早期出血及后期血栓形成是常见且危重的并发症^[1]。据文献统计肝移植术后出血发生率为 19%~22%,有 12%~16.3% 的肝移植患者会在术后发生吻合口血栓^[2]。肝移植手术成功与否的一个重要因素就是肝移植术后凝血功能的变化。因此,肝移植术后对患者的凝血功能采取迅速、准确的监测手段,对患者凝血功能进行及时调整,有着十分重要的意义。本研究对我院 47 例肝移植手术患者术后血栓弹力图(thrombelastography, TEG)指标、常规凝血指标及血小板计数进行检测,对相关指标进行相关性分析和回归分析,为肝移植术后早期凝血功能异常诊断及治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析我院 2016 年 5 月至 2018 年 5 月择期或急诊行肝移植术 47 例患者的临床资料。其中男 29 例,女 18 例;年龄 30~61 岁,平均年龄(49.4±7.8)岁。所有患者于手术结束后转入 ICU 并在 30 min 内完成血液标本采集,在 2 h 内完成 TEG、常规凝血试验和血小板(PLT)计数检测。

1.2 仪器与试剂 血栓弹力图仪采用乐普科技公司 CFMS 血栓弹力图仪及相关试剂、分析软件;凝血分析仪采用日本 SYSMEX 公司 CS-5100 全自动凝血分析仪及其相关试剂;血常规分析仪采用德国 Siemens 公司 ADVIA 2120i 血液分析仪及其相关试剂。

1.3 观察指标 TEG 检测观察指标包括反应时间(R 值)、血块形成速率参数(K 值)、最大切角(α 角)、最大振幅(MA 值);凝血试验观察指标有活化部分凝血时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB);以及血常规中 PLT 计数。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对于 TEG 参数与常规凝血试验结果及血小板计数进行线性相关分析,对相关的参数做进一步的多重线性回归分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝移植患者手术前后检测指标比较 肝移植患者术后较术前的 ALT、AST 均升高,早期 PT、APTT、FIB、TT 均延长,PLT 降低,TEG 检查中 MA 值、K 值、α 角均延长,R 值缩短。见表 1。

表 1 肝移植患者手术前后 TEG、凝血试验及血小板计数结果比较($\bar{x} \pm s, n=47$)

指标	术前	术后
R 值(min)	8.46±2.35	7.11±1.16
MA 值(mm)	44.64±11.87	49.83±15.29
K 值(min)	2.78±1.80	3.85±2.83
α 角(°)	61.94±7.05	64.30±8.12
PT(s)	14.78±4.09	15.47±4.50
APTT(s)	48.58±14.37	51.23±12.92
TT(s)	31.17±24.33	32.3±28.78
INR(s)	2.28±0.631	1.49±0.364
FIB(s)	0.93±0.548	1.79±0.588
PLT(×10 ⁹ /L)	159.50±42.34	88.70±66.72

2.2 肝移植患者 TEG 检测结果与常规凝血试验结果的相关性分析 R 值与 APTT 显著相关;K 值与 APTT、PLT 显著相关;α 角与 APTT、PLT、MA 值显著相关;R 值、MA 值、K 值、α 角任意两者之间相关($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多元回归分析 以 R 值对 APTT、PT、INR、TT、FIB、PLT 做多元回归,R 值仅对 APTT 呈线性相关($P=0.001$);K 值、α 角分别对 APTT、PT、INR、TT、FIB、PLT 做多元回归,结果显示无统计学意义($P > 0.05$);MA 值分别对 APTT、PT、INR、TT、FIB、PLT 做多元回归,MA 值与 FIB、PLT 呈线性相关($P=0.006, 0.013$);以 MA 值对 R 值、K 值、α 角做多元回归,MA 值与 K 值、α 角呈线性相关($P=0.008, 0.000$)。见表 3。

表 2 肝移植患者术后 TEG、凝血试验及血小板计数间相关性分析

因变量	选入变量	相关系数	P 值
R 值	APTT	-0.389	0.010
	α 角	-0.488	0.000
	K 值	0.328	0.018
K 值	APTT	-0.417	0.020
	PLT	-0.439	0.012
	α 角	-0.803	0.000
α 角	APTT	-0.643	0.002
	PLT	0.482	0.004
	MA 值	0.524	0.014
MA 值	APTT	-0.750	0.000
	FIB	0.644	0.000
	PLT	0.675	0.008
	R 值	-0.527	0.033
	K 值	-0.848	0.000
	α 角	0.971	0.000

表 3 肝移植术后 TEG、凝血试验及血小板计数间回归分析

因变量	选入变量	偏回归系数	标准误差	标准化回归系数	t 值	P 值
R 值	APTT	-0.225	0.039	-0.546	-3.761	0.001
K 值	MA 值	-0.210	0.025	-0.828	-7.524	0.002
α 角	R 值	-2.417	0.462	-0.434	-3.689	0.001
	K 值	-1.540	0.607	-0.338	-2.682	0.022
	MA 值	0.222	0.067	0.434	2.169	0.044
MA 值	K 值	-2.565	0.974	-0.533	-2.821	0.008
	α 角	1.567	0.208	0.874	8.367	0.000
	FIB	6.371	2.341	0.248	3.547	0.006
	PLT	0.055	0.020	0.177	2.742	0.013

3 讨 论

肝移植患者术前处于肝功能失代偿期,导致凝血因子合成减少,血小板减少或者合并功能不全,同时手术本身对机体的生理过程也会造成严重的损伤,以缺血再灌注后对凝血机制的损伤最严重,如果这种状况在术中或术后不能得到及时纠正,将可能会产生一系列严重的后果^[3]。术后早期,新肝功能尚未完全恢复,止血药物的使用以及输注血制品,易导致全身高凝状态,血栓形成的风险相应增高,一旦血栓形成,大部分患者需二次移植^[4]。术后对肝移植患者进行精确的凝血功能监测显得尤为重要。

本研究通过对肝移植术后至 ICU 监护的 47 例

患者同步进行 TEG、凝血常规及血小板计数检测,结果显示 TEG 检查结果与凝血试验结果、血小板计数结果之间有直线相关,差异有统计学意义,其中 TEG 中 MA 值直接反映血凝块的最大强度及血凝块形成的稳定性,主要受纤维蛋白原和血小板的影响,R 值主要反映的是凝血因子的质与量。在本研究中,R 值与 APTT 具有显著相关性,同时多元回归显示,只有 APTT 对 R 值的贡献有意义,但相关性不高。虽然与 PT 及 TT 无显著相关性,但 PT 及 TT 均有增高趋势,表明内源性凝血因子对 R 值的反应程度相对于外源性凝血因子可能更高一些。对于出现这样的结果,主要考虑有以下两个方面的原因:①本研究样本量偏少,不能充分反应患者的凝血功能变化;②凝血试验是经抗凝处理后的全血中分离出的血浆中部分凝血因子变化,而 TEG 是对全凝血的功能进行分析^[5]。

TEG 参数 α 角主要反映血凝块形成的相关动力学原理,和 K 值高度相关,两者共同反映血凝块形成期间 FIB 与血小板的相关作用,可在曲线图上通过凝固角测定 FIB 出现、交联相关速度,显示其水平程度^[6]。本研究发现, α 角和 K 值分别与 APTT、PLT 显著相关,说明影响 α 角的主要因素是凝血因子和血小板;但在回归分析中, α 角和 K 值与 APTT、PLT 并无显著的线性关系。这同理论上有一定的偏差,可能需要更进一步的研究来明确其原因。

MA 值反映了血凝块的强度,同时 MA 值也被当做评价血小板功能的一项重要参数。在凝血酶和纤维蛋白的形成过程中血小板具有重要作用^[7]。因此,当 PLT 出现功能及数量受损伤时也会同步引起 R 值、 α 角及 MA 值异常^[8]。本研究显示,MA 值与 APTT、FIB、PLT 均具有非常显著的相关性,说明血小板、纤维蛋白原以及凝血因子的变化都会导致 MA 值的变化,因此我们在评估血小板时,不仅要关注其数量上的变化,同时也需要通过对 MA 值进行测定,评估血小板的质量和功能情况。

TEG 检测参数 R 值、 α 角、K 值及 MA 值之间均两两显著相关,说明 TEG 各参数之间是相互影响和关联的。MA 值和 R 值之间存在显著性相关,也进一步说明了凝血酶的生成与血小板的功能之间有着重要的联系^[9]。凝血因子正常,如果血小板功能受损,也会影响凝血酶生成,引起 R 值延长;当血小板功能及数量正常,如果凝血因子不足或者功能

障碍,血凝块的生成也会受到抑制,导致 MA 值减低^[10]。因此,在对 MA 值时评价时,需要联合 R 值共同进行评估^[11]。凝血功能是指血液流动状态变为凝结状态的过程,可溶性纤维蛋白原转为不溶性纤维蛋白的过程为其本质^[12]。常规凝血检测中是不包含纤溶评估指标的,这也是 TEG 检测所特有的。在评估患者凝血状态时需要综合考虑患者凝血指数(CI),如果 $CI \leq 1.0$ 表明患者处于低凝状态,此时发生的纤溶为原发性纤溶,如果 $CI \geq 3.0$,患者处于高凝状态,此时发生的纤溶为继发性纤溶^[13]。在本研究中,因患者均为肝移植术后,所有患者 CI 均 < 1.0 ,患者血液均处于低凝状态,考虑以原发性纤溶亢进为主,故未纳入本研究之中。

凝血试验主要是对凝血因子、纤维蛋白原、血小板等指标数量上的检测,早期即可出现异常;TEG 则是对凝血过程中凝血块的黏弹性变化绘制出图像,对全血的凝血功能与纤溶能力进行描述,对凝血与纤溶之间的关系进行更精确的描述^[14]。但是 TEG 不能对血管内皮细胞、血流剪切力、血小板之间的相互作用关系进行有效的评估^[15],同时也不能区分是凝血因子、纤维蛋白原或者血小板的功能异常还是数量异常,需要参考常规凝血指标及血小板检测结果,做出更精确的判断^[16-17]。

综上所述,肝移植术后,多方面因素可导致患者凝血功能障碍,将传统凝血试验方法和 TEG 监测结合起来,综合观察患者凝血全过程,并对此进行系统分析,对于肝移植患者凝血功能异常的治疗可能更具指导价值。同时,可对患者远期情况进行进一步的跟踪调查,对明确肝移植患者 TEG 及凝血功能之间的关系的意义可能更大,以期对患者远期血栓的发生以及术后抗凝治疗做出更精确的指导。由于本研究入选标本偏少,不能反映所有肝移植患者凝血障碍的情况,另外仅对肝移植术后患者早期的凝血功能和 TEG 进行了相关性分析,存在一定的局限性,有待于进一步的临床研究。

[参考文献]

- [1] Johansson PI, Solbeck S, Genet G, *et al.* Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery: an update[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2012, 46(4): 194-202.
- [2] 任秀昀,高 农,刘卫星.超声造影对肝移植术后并发症诊断

的应用[J]. *武警医学*, 2015, 26(2): 205-208.

- [3] Gall LS, Davenport RA. Fibrinolysis and antifibrinolytic treatment in the trauma patient[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(2): 227-233.
- [4] Rizoli S, Min A, Sanchez AP, *et al.* In trauma, conventional ROTEM and TEG results are not interchangeable but are similar in clinical applicability [J]. *Mil Med*, 2016, 181(5 Suppl): 117-126.
- [5] 傅云峰,赵国胜,高 萌,等.血栓弹力图在住院重症患者临床合理用血中的应用[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(5): 396-400.
- [6] 杨婉薇,姚孝明,施建丰,等.血栓弹力图与常规凝血试验评价凝血功能的相关性分析[J]. *江苏医药*, 2015, 41(7): 805-807.
- [7] Karon BS. Why is everyone so excited about thromboelastography (TEG) [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 436(3/4): 143-148.
- [8] Gall LS, Brohi K, Davenport RA. Diagnosis and Treatment of Hyperfibrinolysis in Trauma (A European Perspective) [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(2): 224-234.
- [9] 冯筑生,李俊杰,尹 文.血栓弹力图在创伤领域的应用进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(5): 563-567.
- [10] Leeper CM, Kutcher M, Nasr I, *et al.* Acute traumatic coagulopathy in a critically injured pediatric population: Definition, trend over time, and outcomes [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 81(1): 34-41.
- [11] Nag I, Datta SS, De D, *et al.* Role of thromboelastography in the management of snake bite: A case report from India [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(2): 127-129.
- [12] Liu C, Guan Z, Xu Q, *et al.* Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3934.
- [13] 卢 尧,滕 方,孙桂香,等.肝硬化患者凝血障碍机制研究进展[J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(2): 216-220.
- [14] 陈冠伊,欧阳锡林,吴靖辉,等.血栓弹力图与常规凝血四项评价临床患者凝血功能的对比研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(2): 546-551.
- [15] 王希龙,赵玲芳,刘建军,等.血栓弹力图联合凝血指标对早期急性胰腺炎严重程度评估的临床意义[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(2): 141-144.
- [16] 董林剑,李元海.血栓弹力图的临床应用及发展[J]. *安徽医药*, 2015, 19(5): 817-820.
- [17] 王 斌,王绍显,周 春,等.血栓弹力图对预测颅内动脉瘤支架辅助栓塞术血栓相关并发症的作用[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(3): 254-257.

(收稿日期:2018-11-18; 修回日期:2018-12-19)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)