

## 血栓弹力图指导下调节肝硬化脾切除围手术期凝血功能的临床观察

吉 鸿, 王晋龙, 黎一鸣, 陆宏伟, 卢 乐, 王加中  
(西安交通大学第二附属医院普外科, 陕西 西安 710004)

**[摘要]** **目的** 用血栓弹力图 (thrombelastography, TEG) 指导调节肝硬化脾切除围手术期凝血功能, 探讨其临床意义. **方法** 61 例肝硬化患者脾切除围手术期在 TEG 指导下输注血液成分, 50 例肝硬化患者在常规凝血指导下输注血液成分, 比较 2 组术后肝功能主要参数, 以及手术时间、术中出血量和住院时间. **结果** 肝硬化脾切除围手术期, 与术前比较, TEG 组术后 R、K 值明显降低 ( $P < 0.01$ ); Plt、 $\alpha$  角、MA、CI、FIB 值均显著增大 ( $P < 0.01$ ). 输注血小板 29 例 (47.5%), 输注冷沉淀 17 例 (27.9%), 联合输注 6 例 (9.8%). 术后 PT、APTT 与术前差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ). 对照组术后 Plt、FIB 值显著增大 ( $P < 0.01$ ). 术后 PT、PTA、INR、APTT 与术前差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ). 输注血小板 23 例, 占 46.0%, 输注冷沉淀 6 例, 占 12.0%, 联合输注 6 例, 占 12.0%. 2 组术前差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 术后肝功能较术前均有所改善 ( $P < 0.05$ ). 与对照组比较, TEG 组 AST 降低, ALB 升高 ( $P < 0.05$ ), 出血量、手术时间、住院时间明显减少 ( $P < 0.05$ ). **结论** TEG 相比常规凝血检查能够更准确的评估肝硬化脾切除围手术期凝血功能状态. TEG 证实部分肝硬化患者存在凝血再平衡现象. TEG 还需更多的临床试验来研究和指导调节肝硬化患者凝血功能.

**[关键词]** 血栓弹力图; 肝硬化; 凝血功能

**[中图分类号]** R619.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 12-0126-05

## Regulation of Coagulation Function in Patients with Cirrhosis Splenectomy by Thromboelastography

Ji Hong, Wang Jin-Long, Li Yi-Ming, Lu Hong-Wei, Lu Le, Wang Jia-Zhong

(Dept. of General Surgery, The Second Affiliated Hospital, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710004, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the coagulation function by thromboelastography and its clinical impact in patients with cirrhosis splenectomy. **Methods** 61 patients with cirrhosis splenectomy were treated with component transfusion under the guidance of TEG, and other 50 patients with cirrhosis splenectomy were treated with component transfusion under the guidance of conventional clotting tests. Liver function, the operative time, blood loss and hospitalization time was recorded and compared between the two groups. **Results** In TEG group, compared with the preoperative, the postoperative time of TEG R and K was shorter ( $P < 0.01$ ), Plt,  $\alpha$  angle, MA, G and CI was increased ( $P < 0.01$ ). 29 cases were treated with platelet (47.5%), 17 cases were treated with cryoprecipitate (27.9%), 6 cases were treated with platelet and cryoprecipitate (9.8%). There was no significant difference reported between preoperative and postoperative in PT and APTT ( $P > 0.05$ ). In control group, compared with the preoperative, the postoperative Plt and FIB was increased ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference between preoperative and postoperative in PT, PTA, INR and APTT ( $P > 0.05$ ). 23 cases were treated with platelet (46.0%), 6 cases were treated with cryoprecipitate (12.0%), 6 cases were treated with platelet and cryoprecipitate (12.0%). Compared with the preoperative, postoperative liver function was improved in both groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, AST was decreased, ALB was increased, and the operative

**[基金项目]** 西安市科技计划基金资助项目 (YF07174)

**[作者简介]** 吉鸿 (1968~), 男, 天津市人, 医学硕士, 副教授, 主要从事门静脉高压和脾切除术后血栓形成的研究工作.

time, blood loss and hospitalization time was decreased in TEG group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between two group in preoperative ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** TEG provides a better assessment of coagulation function than conventional clotting tests in patients with cirrhosis splenectomy. TEG in patients with cirrhosis have suggested that rebalanced hemostasis exists in some patients. TEG needs to be clinically validated in terms of more clinical trials to study and regulate coagulation function in patients with cirrhosis.

[**Key words**] Thrombelastogram; Cirrhosis; Coagulation function

肝脏是促凝物质以及抗凝物质的合成和降解场所。肝炎肝硬化患者肝功能异常, 凝血因子缺乏、凝血功能紊乱, 合并脾功能亢进者, 血小板的大量消耗和功能减退, 进一步加剧了脾切除围手术期发生大出血的风险。常规凝血检查仅能反映凝血功能相关的某一方面, 并不能真实反映体内的出凝血平衡情况, 不利于术中指导调节患者凝血功能状态。血栓弹力图 (thrombelastography, TEG), 是可动态监控凝血全过程, 包括凝血酶原酶、凝血酶和纤维蛋白溶解的状态以及凝血块的坚固度和弹力度等, 能全面准确的反映患者即刻的凝血功能情况。本实验对 61 例肝炎肝硬化患者围手术期进行 TEG 监测, 并给予针对性输注血液成分, 与 50 例肝硬化患者常规凝血指导输注血液成分进行对比观察。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

西安交通大学第二附属医院 2013 年 6 月至 2014 年 1 月收治的肝炎肝硬化患者 61 例, 其中男 38 例, 女 23 例, 年龄 31 ~ 63 岁。在全麻下行脾切除 + 贲门周围血管离断术。所有患者根据 TEG 检测给予针对性输注血液成分: 最大振幅 (MA) 低于 45 mm 时给予输注血小板 10 U; 凝固角 ( $\alpha$ ) 角低于  $45^\circ$  或综合凝血指数 (CI) 低于 -3 时给予输注冷沉淀 4 U。对照组为本院 2013 年 1 月至 2013 年 10 月收治的肝炎肝硬化患者 50 例, 男 29, 女 21, 年龄 35 ~ 65 岁。手术同前, 所有患者根据常规凝血检测输注血液成分: 血小板计数 (PLT) 低于  $30 \times 10^9/L$ , 输入血小板 10 U, 纤维蛋白原 (FIB)  $< 1.0 g/L$  时, 给予输注冷沉淀 4 U。

排除标准: (1) 有血液病史; (2) 有原发性血小板增多症病史; (3) 先天性凝血因子缺乏症患者。

观察指标检测肝炎肝硬化脾切除围手术期 TEG 组与对照组术前及术后 3 d TEG、Plt、肝功能、常规凝血, 以及两组手术时间、术中出血量和住院时间。

### 1.2 方法

血常规、凝血功能、血清生化学检测。此项工作由我院检验中心完成, 结果可靠。

血栓弹力图检测, 笔者使用美国 TEG5000 血栓弹力图仪。将 0.36 mL 血样注入测定杯中, 保持在  $37^\circ C$ , 并以  $4^\circ 45'$  角旋转, 每转持续 10 s。后经电脑收集和软件分析处理, 描记出 TEG 图像和参考值。主要参数及正常值范围: R 值, 凝血反应时间, 指血样开始检测至纤维蛋白形成所需要的时间, 正常值 4 ~ 8 min。R 值延长提示凝血因子缺乏、抗凝状态或严重的低纤维蛋白血症。R 值缩短可见于高凝血症; K 值, 凝血酶形成时间, 即从初始血凝块形成至 TEG 描记图振幅达到 20mm 的时间, 正常值 1 ~ 3 min。它受内源性凝血因子活性、纤维蛋白和血小板的影响;  $\alpha$ -angle, 凝固角, 是从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角, 反映血凝块形成的速率, 正常值  $48^\circ \sim 73^\circ$ 、K 和  $\alpha$  角反映纤维蛋白原水平和部分血小板功能; MA, 最大振幅, 反映血凝块最大强度或硬度, 正常值 45 ~ 72 mm。主要取决于血小板的数量和部分功能状态; CI: 综合凝血指数, 即以 R、K、 $\alpha$  角和 MA 值为基础来描述总体凝血状态, 正常 -3 ~ 3。CI  $< -3$  为低凝状态, CI  $> +3$  为高凝状态。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 软件包处理所有数据。计量资料用  $t$  检验, 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。P  $< 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TEG 组术前术后 Plt 和 TEG 比较

肝硬化脾切除围手术期, 与术前比较, 术后 R、K 值明显降低 ( $P < 0.01$ ); Plt、 $\alpha$  角、MA、CI、FIB 值均显著增大 ( $P < 0.01$ )。输注血小板 29 例 (47.5%), 输注冷沉淀 17 例 (27.9%), 联合输注 6 例 (9.8%)。术后 PT、APTT 与术前差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。肝硬化脾切除围手术各期 TEG 表现见图 1。

表 1 TEG 组术前术后 Plt 及 TEG ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Plt and TEG before and after operation in TEG group ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	TEG 组 (n = 61)	
	术前	术后
Plt(10 <sup>9</sup> /L)	35 ± 13	69 ± 21**
R(min)	7.1 ± 1.5	5.1 ± 1.2**
K(min)	4.1 ± 1.5	3.0 ± 1.1**
α(°)	45.9 ± 7.2	61.4 ± 6.1**
MA(mm)	36.5 ± 4.3	46.3 ± 6.2**
CI	-2.1 ± 1.7	-0.4 ± 1.5**
PT(s)	14.8 ± 3.9	13.9 ± 3.3
APTT(s)	48.01 ± 8.23	46.23 ± 9.21
FIB(g/L)	1.72 ± 0.53	2.39 ± 0.69**

与术前比较, \*\*P<0.01.

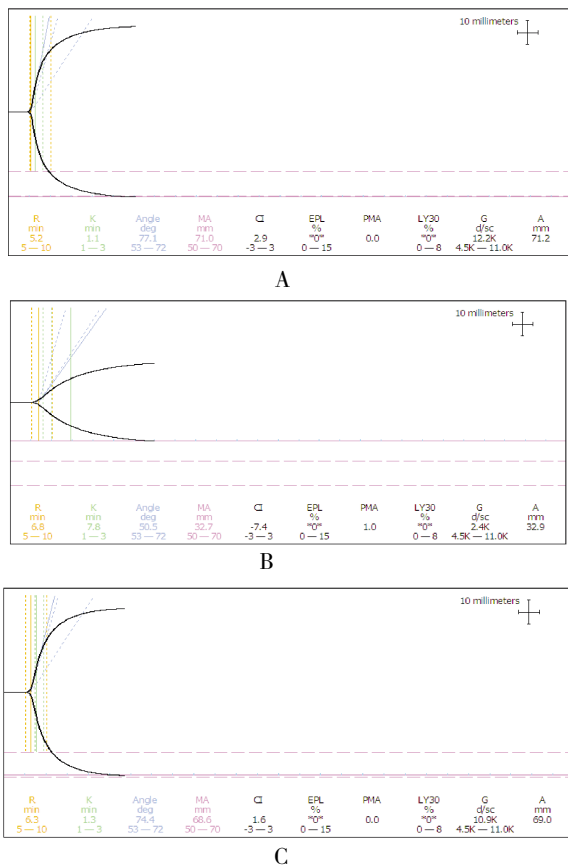


图 1 肝硬化脾切除围手术各期 TEG 表现典型图

Fig. 1 TEG during peri-operation period of splenectomy for liver cirrhosis patients

A:肝功能正常组; B:脾切除术前; C:脾切除术后 3 d.

### 2.2 对照组术前术后 Plt 及常规凝血比较

肝硬化围手术期, 与术前比较, 术后 Plt、FIB 值显著增大 ( $P<0.01$ )。术后 PT、PTA、INR、APTT 与术前差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。输注血小板 23 例 (46.0%), 输注冷沉淀 6 例 (12.0%), 联合输注 6 例 (12.0%), 见表 2。

### 2.3 肝硬化脾切除 TEG 组与对照组肝功能、出血量、手术时间及住院时间比较

2 组术前无统计学差异, 术后肝功能各项较术前均有所改善 ( $P<0.05$ )。与对照组比较, TEG 组 AST 降低, ALB 升高 ( $P<0.05$ ), 余肝功能各项无统计学差异。出血量、手术时间、住院时间明显减少 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

## 3 讨论

凝血是体内各种凝血及抗凝成分相互调节和平衡的结果, 其过程十分复杂。肝脏是促凝物质以及抗凝物质的合成和降解场所。肝炎肝硬化患者肝功能异常, 肝脏合成蛋白能力下降, 凝血和纤溶系统因子合成不足, 维生素 K 吸收障碍, 肝炎活动期时凝血因子消耗过多, 此外, 纤溶系统的活化以及脾功能亢进者血小板破坏增加而同时骨髓生成不良致使血小板数量减少等共同造成了肝硬化患者凝血功能障碍<sup>[1-4]</sup>。基于既往常规凝血的检测结果, 普遍认为肝硬化患者存在出血倾向, 但最新研究结果显示部分肝硬化患者体内存在着凝血再平衡机制, 促凝因子减少同时, 抗凝因子也相应的减少以达到新的平衡, 从而降低了出血风险, 这就解释了部分肝硬

表 2 对照组手术前后 Plt 及常规凝血功能 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Plt and regular coagulation function before and after operation in the control group

指 标	TEG 组 (n = 50)	
	术前	术后
Plt(10 <sup>9</sup> /L)	33 ± 15	67 ± 20**
PT(s)	14.4 ± 2.6	13.7 ± 2.5
PTA(%)	60.4 ± 9.6	63.1 ± 10.3
INR	0.96 ± 0.21	1.02 ± 0.17
FIB(g/L)	1.66 ± 0.29	2.05 ± 0.34**
APTT(s)	47.44 ± 7.37	45.37 ± 8.71

与术前比较, \*\*P<0.01.

表 3 脾切除 2 组术前肝功能、出血量、手术时间及住院时间 ( $\bar{x} \pm s$ ) (1)Tab. 3 The pre-operative and post-operative liver function, blood loss volume, operation time and hospitalization day of patients in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	T-BIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	D-BIL( $\mu\text{mol/L}$ )
治疗组					
术前	31	90.61 $\pm$ 138.43	81.72 $\pm$ 104.39	30.03 $\pm$ 21.14	11.35 $\pm$ 6.24
术后	31	32.35 $\pm$ 48.31*	34.44 $\pm$ 28.98 <sup>#</sup>	14.531 $\pm$ 12.27*	7.52 $\pm$ 5.62*
对照组					
术前	30	92.68 $\pm$ 154.67	81.20 $\pm$ 102.14	32.90 $\pm$ 23.17	11.93 $\pm$ 8.14
术后	30	36.07 $\pm$ 45.64*	41.35 $\pm$ 27.36*	19.43 $\pm$ 11.99*	8.25 $\pm$ 4.47*

与术前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ .

表 3 脾切除两组术前肝功能、出血量、手术时间及住院时间 ( $\bar{x} \pm s$ ) (1)Tab. 3 The pre-operative and post-operative liver function, blood loss volume, operation time and hospitalization day of patients in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	n	ALB (g/L)	出血量(mL)	手术时间(h)	住院时间(d)
治疗组					
术前	31	33.74 $\pm$ 5.20	220.82 $\pm$ 80.56 <sup>#</sup>	2.04 $\pm$ 0.54 <sup>#</sup>	10.21 $\pm$ 3.25 <sup>#</sup>
术后	31	41.07 $\pm$ 3.24 <sup>#</sup>	220.82 $\pm$ 80.56 <sup>#</sup>	2.04 $\pm$ 0.54 <sup>#</sup>	10.21 $\pm$ 3.25 <sup>#</sup>
对照组					
术前	30	34.88 $\pm$ 4.43	435.20 $\pm$ 90.19	2.66 $\pm$ 0.35	13.76 $\pm$ 4.52
术后	30	37.68 $\pm$ 3.48*	435.20 $\pm$ 90.19	2.66 $\pm$ 0.35	13.76 $\pm$ 4.52

与术前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ .

化患者体内多种凝血因子缺乏但凝血功能状态基本正常,同时也增加了准确监测凝血功能状态的困难<sup>[5,6]</sup>.但这种再平衡机制十分脆弱,凝血因子过度输注、感染以及手术等可以轻易打破这种平衡,而再次出现严重凝血功能的紊乱,表现为出血倾向或高凝状态.因此,选择合适监测凝血的工具对肝硬化围手术期有重要的意义,理想的检查工具应该能够快速、全面描述凝血功能状态,监测肝硬化患者复杂凝血功能状态的即刻变化,并能准确指导临床给予针对性的凝血调节干预,以降低手术风险,保证手术安全.

传统内外源凝血功能实验(如PT、APTT、TT、Fib)检测无血小板参与状态下的血浆中凝血因子活性,且存在检测标准化的问题,也受到肝素类物质的影响.血常规检测血小板数量,不能反映血小板功能及活性的变化.肝炎肝硬化患者存在着的极其复杂的凝血功能紊乱,常规凝血只是检查血浆和凝血连锁反应中的一部分,不仅不能全面描述凝血功能状态,而且也无法评估其潜在的再平衡机制,有文献报道<sup>[7-9]</sup>,肝硬化消化道出血组与非出血组比较,血小板计数无显著减少.因此,常规凝血检查可能错误的评估肝硬化患者出血风险,进而导致临床医生给予输注不必

要的甚至有害的促凝因子,加重凝血功能紊乱.

血栓弹力图(thromboelastography, TEG)能以图形的方式,动态、完整地监测从凝血开始至凝血块形成及纤维蛋白溶解的全过程,可对凝血因子、纤维蛋白原、血小板聚集功能以及纤维蛋白溶解等方面进行全面的检测和评估,反映生理状态下血小板参与复杂的凝血全貌<sup>[9]</sup>.此外,有文献报道,TEG已经证实很多肝硬化和急性肝衰竭患者存在凝血再平衡机制,甚至一些患者伴有血小板减少和凝血酶原时间(PT)/国际标准化比率(INR)增高<sup>[7,8]</sup>.目前TEG已经用于凝血再平衡机制和肝硬化引起的曲张静脉再出血和感染的研究,以及肝脏手术中促凝因子的输注及抗凝治疗.

本研究使用TEG监测肝硬化脾切除围手术期凝血功能状态,结果显示肝硬化患者术前总体呈现血液低凝状态,主要由多种凝血物质缺乏所引起的,但部分患者存在TEG与常规凝血检测不一致现象,一些患者Plt低于 $30 \times 10^9/L$ ,PT、APTT延长,但TEG显示凝血状态基本正常,可能是血小板活性增强和抗凝因子减少等凝血再平衡机制维持了凝血状态的基本正常,而一些患者Plt大于 $30 \times 10^9/L$ ,PT、APTT未见明显异常,但TEG提示低凝状态,提示患者存在凝血功能的紊乱,需要积极

干预. TEG 指导性针对性成分输血, 术后  $\alpha$  角增大, K 值下降, 较术前显著变化, 说明纤维蛋白原较术前升高, 同时 MA 振幅显著增大, 反映的不仅是血小板数目的升高, 更重要的是血小板功能的改善. CI 值的增大反映整体血液低凝状态得到改善. 相比较, 常规凝血检查以血小板数目指导血小板输注, 不能反映脾功能亢进后血小板功能的异常对凝血功能的影响. 而常规凝血检查在术前术后仅提示 FIB 升高, 而其他指标无明显差异, 无法准确全面了解术中凝血状态的即刻变化, 也不能有效的指导术中输注血液成分. 根据 TEG 反映的凝血障碍特征, 针对性的输注血液成分, 积极纠正血液低凝状态, 可有效控制和减少术中出血, 改善肝功能, 减少住院时间, 对预后的改善有一定作用. 所以, 对肝硬化患者术中应给予 TEG 监测, 并根据监测出的异常结果, 施行针对性的治疗, 补充血小板及各种凝血因子, 可有效保证手术安全, 改善患者预后.

综上所述, TEG 相比常规凝血检测能更好的监测调节肝硬化脾切除围手术期凝血功能状态, 可有效的降低肝硬化患者凝血功能障碍而致的手术风险. MA 值降低, 考虑输注血小板,  $\alpha$  角减小, 考虑输注冷沉淀. 同时 TEG 也证实了部分肝硬化患者存在着凝血再平衡现象. 将来还需要更多的 TEG 监测肝硬化患者的凝血功能的临床资料, 以便进一步研究和指导调节肝硬化患者凝血功能. 此外, 脾切除断流术后患者总体凝血功能较术前明显改善, 主要体现在纤维蛋白原和血小板数量和功能的恢复. 而随着脾脏切除, 术后血小板进行性升高, 结合门脉压力下降, 流速减缓, 血液会呈现高凝状态, 可能诱发门静脉血栓等严重并发症. 也需要继续在 TEG 监测指导下给予阿司匹林等药物抗

凝治疗.

#### [参考文献]

- [1] AMITRANO L, GUARDASCIONE M A, BRANCACCIO V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2004, 40(5):736 - 741.
- [2] NICOLAS M, INTAGLIATA, MDAND STEPHEN H, et al. Management of disordered hemostasis and coagulation in patients with cirrhosis [J]. *Clinical Liver Disease*, 2014, 13(4):114 - 117.
- [3] PRADELLA P, BONETTO S, TURCHETTO S, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(5):894 - 900.
- [4] MACKAVEY C L, HANKS R. Hemostasis, coagulation abnormalities, and liver disease [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2013, 25(4):435 - 446.
- [5] LISMAN T, PORTE R J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences [J]. *Blood*, 2010, 116(6):878 - 885.
- [6] RAUTOU P E, BRESSON J, SAINTE-MARIE Y, et al. Abnormal plasma microparticles impair vasoconstrictor responses in patients with cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(1):166 - 176.
- [7] NORTHUP P G, CALDWELL S H. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(9):1 064 - 1 074.
- [8] STRAVITZ R T. Potential applications of thromboelastography in patients with acute and chronic liver disease [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2012, 8(8):513 - 520.
- [9] KARON B S. Why is everyone so excited about thromboelastography (TEG) [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 28(36): 143 - 148.

(2014 - 10 - 13 收稿)