

• 论 著 •

血栓弹力图在指导非小细胞肺癌患者围术期的非红细胞输血应用效果和价值*

洪小慈¹, 李行勇¹, 张式鸿², 郑晓和^{2△}, 林祥伟³, 李海彬³

1. 汕头市中心医院输血科, 广东汕头 515031; 2. 汕头市中心医院检验科, 广东汕头 515031;

3. 中山大学附属第一医院检验科, 广东广州 510080

摘要:目的 探讨血栓弹力图(TEG)在指导围术期出血量大于 1 000 mL 非小细胞肺癌患者的非红细胞输血应用效果和价值。方法 随机选取 2016 年 2 月至 2020 年 8 月, 于汕头市中心医院和中山大学附属第一医院就诊, 围术期前预计出血量 1 000 mL 以上的 171 例非小细胞肺癌患者为 TEG 指导组, 采用 TEG 检测作为选择输血治疗的参考依据。另以同期围术期前预计出血量 1 000 mL 以上的 105 例非小细胞肺癌患者为常规指导组, 采用血常规凝血检测作为选择输血治疗的参考依据。比较两组患者术中新鲜冰冻血浆(FFP)、冷沉淀(CRYO)、血小板(PLT)使用量的差异, 进一步比较两组患者术中出血量、术后 24 h 出血量、术后住院时间、术后二次出血率、术后 15 d 和 60 d 病死率的差异。结果 围术期出血量 1 000 mL 以上接受成分输血的非小细胞肺癌患者, TEG 异常凝血功能图形表现为低凝状态图形及原发性纤溶亢进图形。TEG 指导组的非小细胞肺癌患者术中 FFP、CRYO、PLT 用量均少于常规指导组, 两组指标相比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。TEG 指导组术中出血量、术后 24 h 出血量均少于常规指导组, 术后二次出血率、术后住院时间、术后 15 d 和 60 d 病死率均低于常规指导组, 但两组术中出血量、术后 24 h 出血量、术后二次出血率相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而两组的术后住院时间、术后 15 d 和 60 d 病死率, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 针对围术期出血量 1 000 mL 以上非小细胞肺癌患者的围术期大输血治疗, TEG 可有效指导选择血液制品的类型, 合理调整输注剂量, 能有效降低术后 15 d 和 60 d 的病死率, 提高输血治疗的质量和安全性。

关键词: 血栓弹力图; 常规凝血检测; 围术期; 输血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.010

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2021)14-1705-05

文献标志码: A

Application effect and value of thromboelastography in guiding perioperative non red blood cell transfusion in patients with non-small cell lung cancer*

HONG Xiaoci¹, LI Xingyong¹, ZHANG Shihong², ZHENG Xiaohe^{2△}, LIN Xiangwei³, LI Haibin³

1. Department of Blood Transfusion, Shantou Central Hospital, Shantou, Guangdong 515031,

China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shantou Central Hospital, Shantou, Guangdong

515031, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of

Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China

Abstract: Objective To investigate the application effect and value of thromboelastography (TEG) in guiding non red blood cell transfusion in patients with non-small cell lung cancer whose blood loss was more than 1 000 mL. **Methods** From February 2016 to August 2020, 171 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who were treated in Shantou Central Hospital and the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University and had an estimated blood loss of more than 1 000 mL before operation were randomly selected as the TEG guidance group, and the TEG test was used as the reference basis for the selection of blood transfusion treatment. In addition, 105 patients with non-small cell lung cancer who predicted the bleeding volume of 1 000 mL before the same period were used as the routine guidance group, and blood coagulation test was used as the reference for blood transfusion treatment. The differences of intraoperative fresh frozen plasma (FFP), cryoprecipitate (cryo) and platelet (PLT) usage were compared between the two groups, and the differences of in-

* 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(A2017177); 广东省汕头市科技计划医疗卫生类别项目[汕府科(2017)119号-18]。

作者简介: 洪小慈, 女, 主管技师, 主要从事输血学技术方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 3407213508@qq.com。

本文引用格式: 洪小慈, 李行勇, 张式鸿, 等. 血栓弹力图在指导非小细胞肺癌患者围术期的非红细胞输血应用效果和价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14): 1705-1709.

traoperative blood loss, postoperative 24 h blood loss, postoperative hospital stay, postoperative secondary bleeding rate, postoperative 15 day and 60 day mortality were further compared between the two groups. **Results** In patients with non-small cell lung cancer whose perioperative blood loss was more than 1 000 mL, the abnormal coagulation function of TEG showed the pattern of low coagulation state and primary hyperfibrinolysis. The dosage of FFP, cryo and PLT in TEG guidance group was less than that in conventional guidance group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The intraoperative blood loss, postoperative 24 h blood loss in TEG group were less than those in conventional guidance group, postoperative secondary blood loss rate, postoperative hospital stay, postoperative 15 day and 60 day mortality in TEG group were lower than those in conventional group, however there was no significant difference on intraoperative blood loss, postoperative 24 h blood loss and postoperative secondary bleeding rate between the two groups ($P > 0.05$), but there were significant differences on postoperative hospital stay, postoperative 15 day and 60 day mortality between the two groups (all $P < 0.05$). **Conclusion** TEG can effectively guide the selection of blood products, reasonably adjust the infusion dose, effectively reduce the mortality of 15 and 60 days after operation, and improve the quality and safety of blood transfusion.

Key words: thrombelastography; routine coagulation test; perioperative period; blood transfusion

非小细胞肺癌患者围术期严重出血是临床上常见的一个复杂多变、病情凶险、进展快的难题^[1-2]。输血治疗是非小细胞肺癌患者维持围术期严重出血患者生命体征在最佳状态的重要措施^[3]。评估出凝血状态,检测新鲜冰冻血浆(FIB)和血小板(PLT)功能等是输血前必做的实验室指标^[4]。传统意义上,血常规凝血检测技术是患者输血前必须进行的实验室检查项目。但是由于常规凝血检测技术针对的标本是血浆,无血细胞参与,反映的是凝血或纤溶过程中某一时点或某一点的数量,不能反映功能,不考虑 PLT 与其他血细胞的作用,无法精准提供 PLT 和 FIB 功能信息^[5-6]。常规的 PLT 数量的分析技术对小凝集不敏感,重复性较差,不能反映整体的凝血功能情况^[7]。血栓弹力图(TEG)是一门新兴的全血检测技术,反映的是凝血全过程,对于输血治疗的价值得到越来越多实验室的肯定。2016 年欧洲严重创伤出血和凝血病管理指南推荐使用 TEG 作为指导止血治疗^[8]。2015 年中华医学会麻醉学分会围术期输血指南推荐 TEG 指导输血,节省血制品的使用^[9]。本研究就 TEG 与血常规凝血检测技术在围术期成分输血和疗效是否存在差异的问题,作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2016 年 2 月至 2020 年 8 月,于汕头市中心医院和中山大学附属第一医院就诊,围术期前预计出血量 1 000 mL 以上的 171 例非小细胞肺癌患者为 TEG 指导组,采用 TEG 检测作为选择输血治疗的参考依据,其中男 94 例,女 77 例,年龄 26.3~87.6 岁,平均(46.15±10.23)岁;合并糖尿病患者 36 例、合并高血压患者 25 例、合并高血脂患者 15 例。另以同期围术期前预计出血量 1 000 mL 以上的 105 例非小细胞肺癌患者为常规指导组,采用血常规凝血检测作为选择输血治疗的参考依据。其中男 72 例,女 33 例,年龄 25.6~83.9 岁,平均

(44.9±9.7)岁。合并糖尿病患者 21 例、合并高血压患者 17 例、合并高血脂患者 16 例。上述 TEG 指导组和常规指导组患者的输血均为多次输血。根据第八版国际肺癌 TNM 分期标准^[10](2017 年版):T1a、T1b、T1c、T2a、T2b、T3、T4 期。本次研究主要仪器设备 CFMS LEPU-8800 TEG 仪购于北京乐普医疗科技有限责任公司。SYSMEX CS-5100 凝血仪由 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH 公司生产。mindray 迈瑞 BC-6800 全自动五分类血液细胞分析仪购于深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。

纳入标准:(1)患者或家属签署知情同意书;(2)患者年龄在 18 岁以上;(3)预计术中出血量超过 1 000 mL。**排除标准:**(1)合并心、肝、肾、脑等重要器官功能障碍者;(2)患者或家属拒绝签署知情同意书者;(3)因经济或其他原因不适合入组者。

本研究获得患者或家属知情同意及汕头市中心医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血常规凝血检测及参考值 (1)PLT 检测及参考值。清晨抽取静脉血,放入血液细胞分析仪检测 PLT。参考值为 $(125 \sim 350) \times 10^9/L$ 。(2)活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)检测及参考值。清晨抽取静脉血,将 9 份新鲜血液和 1 份枸橼酸钠(0.11 mmol/L)混合,按 1 500~2 500×g 离心至少 15 min,除去上层血浆后,按照仪器说明书进行检测。PT 参考值:11.0~14.5 s,APTT 参考值:28.0~43.5 s,FIB 参考值:2.0~4.0 g/L,TT 参考值:14.0~21.0 s,D-D 参考值: $<0.5 \mu g/mL$ 。

1.2.2 常规指导组输血的参考指标及输血终点的确立 患者 PT 或 APTT>参考值上限值的 1.5 倍,则按照每千克体质量给予 10~15 mL 的新鲜冰冻血浆(FFP)。患者 FIB<1.0 g/L,则按照每千克体质量给

予 0.2 U 的冷沉淀凝血因子(CRYO)。患者 PLT<50×10⁹/L,按照每千克体质量给予 1 U 的 PLT。

1.2.3 TEG 技术检测流程 试剂复温(保证 10 min 以上)、上杯加入试剂体积为 20 μL、加入 1 000 μL 的血样至试剂瓶内激活 4 min、加入试剂激活的血样 340 μL 至杯中按照仪器说明书进行检测。

1.2.4 TEG 技术检测参数及意义 (1)R 时间是血样开始检测,直到第 1 块 FIB 凝块形成之间的一段潜伏期。R 值正常范围为 5~10 min;R>10 min,提示凝血因子缺乏,可通过补充 FFP 进行纠正。(2)K 时间是从 R 时间终点至描记幅度达 20 mm 所需时间,反映的是血块织网速度。Angle 值评估的是 FIB 块形成及相互联结(凝块加固)的速度,反映 FIB 水平。K 值正常范围为 1~3 min,Angle 正常范围为 55°~78°;K>3 min,相应的 Angle 值偏小时,提示 FIB 活性弱,需要补充 CRYO。(3)MA 最大幅度,直接反映 FIB 与 PLT 通过 GPⅡb/Ⅲa 相互联结的 FIB 凝块的最终强度,反映 PLT 聚集功能。MA 参考值:50~70 mm。(4)CI 凝血指数,CI 的参考值:−3~3。(5)LY30 测定的是 MA 出现后第 30 或 60 min 幅度下降的比例,反映血块溶解。参考值:0.0%~7.5%。(6)EPL 估计的纤溶百分数,以当前的血凝块衰减率计算出 MA 确定后第 30 min 时的血凝块衰减程度。参考值:0.0%~15.0%。

1.2.5 TEG 指导组输血的参考指标及输血终点的确立 患者 R 值>10 min,按照每千克体质量给予 15 mL 的 FFP。Angle 值在 78°以上,给予 2 U 的 CRYO。MA 值>70 mm 以上,给予 1 U 的单采 PLT。

1.2.6 观察指标 准确记录两组患者术中使用 FFP、CRYO、PLT 用量,两组患者术中出血量,术后 24 h 出血量,术后住院时间,术后二次出血率,术后 15 d 和 60 d 病死率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件包进行统计处理,FFP、CRYO、PLT 用量,两组患者术中出血量,术后 24 h 出血量,术后住院时间,两组研究对象的年龄以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基础数据的比较 经 *t*/ χ^2 检验,常规

指导组和 TEG 组之间的基础指标包括年龄,男/女性别构成比,T1a、T1b、T1c、T2a、T2b、T3、T4 期患者数占比,合并糖尿病、高血压、高血脂患者占比比较,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),具有可比性,见表 1。

2.2 TEG 凝血功能图形 围术期接受成分输血患者,TEG 异常凝血功能图形表现为低凝状态图形(见图 1A)及原发性纤溶亢进图形(见图 1C)。患者接受成分输血治疗后 TEG 图形逐渐恢复为正常凝血功能图形(见图 1D)。

2.3 常规指导组和 TEG 指导组术中成分输血用量比较 TEG 指导组术中血液制品:FFP、CRYO、PLT 的用量均少于常规指导组,两组用量比较,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 2。

2.4 常规指导组和 TEG 指导组术中出血量、术后 24 h 出血量、术后住院时间、术后二次出血率、术后 15 d 和 60 d 病死率比较 TEG 指导组术中出血量、术后 24 h 出血量均少于常规指导组,术后二次出血率、术后住院时间、术后 15 d 和 60 d 病死率均低于常规指导组,但两组术中出血量、术后 24 h 出血量、术后二次出血率相比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),而两组的术后住院时间、术后 15 d 和 60 d 病死率比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 1 两组患者基础数据的比较

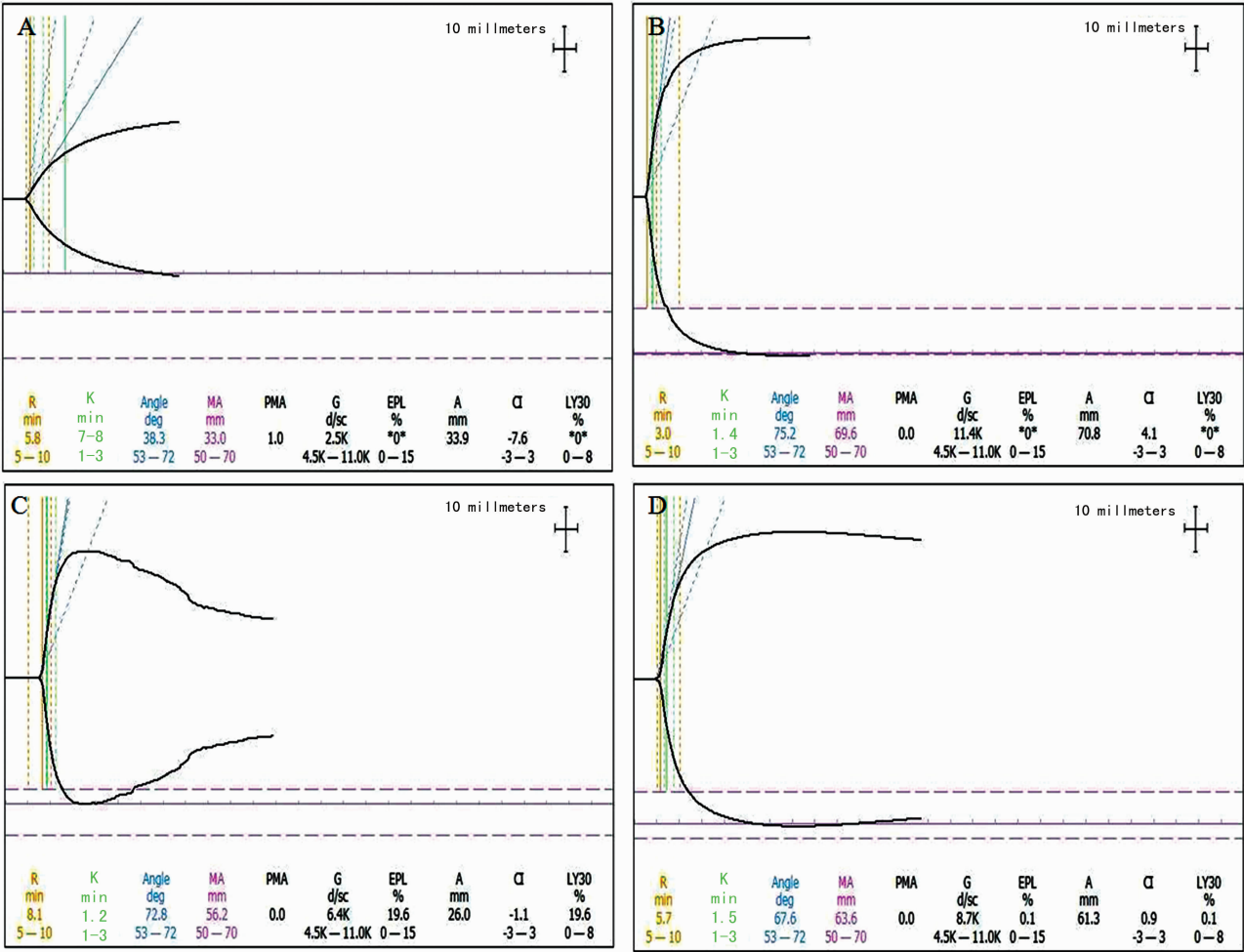
基础指标	常规指导组	TEG 指导组	χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$)	44.90±9.70	46.10±10.20	0.996	0.320
男/女性别构成比[<i>n</i> (%)]	59(128.26)	94(122.08)	0.039	0.843
T1a 期患者[<i>n</i> (%)]	13(12.38)	23(13.45)	0.066	0.798
T1b 期患者[<i>n</i> (%)]	7(6.67)	9(5.26)	0.235	0.628
T1c 期患者[<i>n</i> (%)]	19(18.10)	32(18.71)	0.017	0.898
T2a 期患者[<i>n</i> (%)]	9(8.57)	19(11.11)	0.460	0.498
T2b 期患者[<i>n</i> (%)]	18(17.14)	28(16.37)	0.028	0.868
T3 期患者[<i>n</i> (%)]	28(26.67)	44(25.73)	0.030	0.864
T4 期患者[<i>n</i> (%)]	11(10.48)	16(9.36)	0.092	0.761
合并糖尿病患者[<i>n</i> (%)]	21(20.00)	36(21.05)	0.044	0.834
合并高血压患者[<i>n</i> (%)]	17(16.19)	25(14.62)	0.124	0.724
合并高血脂患者[<i>n</i> (%)]	16(15.24)	15(8.77)	2.728	0.099

表 2 两组术中成分输血用量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	FFP(mL)	CRYO (U)	PLT (U)
常规指导组	550.42±60.03	16.13±1.98	4.49±0.51
TEG 指导组	363.69±43.06	11.98±1.95	2.41±0.81
<i>t</i>	27.786	17.065	26.177
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组治疗效果指标的比较

组别	术中出血量 ($\bar{x}\pm s, U$)	术后 24 h 出血量 ($\bar{x}\pm s, U$)	术后住院时间 ($\bar{x}\pm s$)	术后二次出血率 [<i>n</i> (%)]	术后 15 d 病死率 [<i>n</i> (%)]	术后 60 d 病死率 [<i>n</i> (%)]
常规指导组	1 142.89±119.87	110.39±28.97	19.03±5.98	12(11.43)	11(10.48)	12(11.43)
TEG 指导组	1 129.62±132.83	109.57±29.03	17.02±6.31	13(7.60)	2(1.17)	2(1.17)
<i>t</i> / χ^2	0.836	0.228	2.620	1.156	10.566	14.219
<i>P</i>	0.404	0.820	0.009	0.282	0.001	<0.001



注: A 为低凝状态图形; B 为高凝状态图形; C 为纤溶亢进图形; D 为正常凝血功能图形。

图 1 TEG 凝血功能图形

3 讨 论

输血是把双刃剑,正确有效的围术期成分输血是临床治疗的重要措施之一,是临床抢救急危重症患者生命行之有效的有效的手段,严格把握输血指征,科学输血是目前已经达成的输血共识^[11]。

TEG 于 1948 年由德国人 HARTER 发明,工作原理是在模拟人体内环境下凝血-纤溶整个过程的同时,通过物理方法将血块弹性强度转换成图形表示,直观判断血凝情况并分析成因。SCHMIDT 等^[12] 研究报道 PT、APTT 只能检测凝血初级阶段,反映 4.00% 凝血酶的产生。因此,患者 PT、APTT 检测结果正常而实际的凝血功能可能异常。相比较血常规凝血检测技术而言,TEG 能够检测凝血酶抑制剂的影响,预测大输血事件,在评估凝血功能的特征和指导止血治疗上可能更略胜一筹。

表 1 通过对两组非小细胞肺癌患者基础指标:包括年龄,男/女性别构成比,T1a、T1b、T1c、T2a、T2b、T3、T4 期患者数占比,合并糖尿病、高血压、高血脂患者占比等指标进行差异性分析,以排除两组患者基线状态上的因素对实验结果的影响。

TEG 的图形很直观,能反映凝血因子,FIB,PLT 和异常纤溶。本研究中能反映出血的 TEG 异常图形有:图 1A 及图 1C 的原发性纤溶亢进。本研究证明 TEG 是一种能动态监测凝血过程(除外内皮细胞)的分析仪,用于对凝血、FIB 及 PLT 功能进行检测,术中能简化凝血功能障碍的诊断,指导成分输血。与 BAKSAAS-AASEN 等^[13] 研究报道的结论相一致。

在本研究中,对于 TEG 组患者,TEG 图显示 R 值延长,伴有出血的患者,输注了 FFP,当 TEG 显示 K 值延长、Angle 值缩小并伴有明显出血时,输注了 CRYO,当 TEG 显示 MA 值降低伴有明显出血,输注了 PLT。此外,本研究及时观察患者出血改善情况,通过 TEG 检测,实时调整了上述 3 种血制品的输注剂量。表 2 反映 FFP、CRYO、PLT 用量均低于常规指导组,两组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。说明在围术期输血治疗中,TEG 不但可以有效指导临床输血品种,而且也能合理调整输注剂量。

在广大输血工作者和临床医师的共同努力下,我国的血液质量标准不断提高,但是输血仍然是有风险的,输血依然是一项高风险的治疗措施。因此,输血

的安全有效性是国家非常重视的指标。《中华人民共和国献血法》^[14]《医疗机构临床用血管理办法》(2012)(卫生部令第 85 号)^[15]《临床输血技术规范》[卫医发(2000)184 号]^[16]指出输血后效果评估是临床治疗评估的重要组成部分。

表 3 以术中出血量、术后 24 h 出血量、术后住院时间、术后二次出血率、术后 15 d 和 60 d 病死率作为非小细胞肺癌患者围术期大输血后效果评估的考核指标。尽管两组之间的术中出血量、术后住院时间、术后 24 h 出血量、术后二次出血率的比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但是从另外一个重要的生存指标来看,TEG 指导组的术后 15 d 和 60 d 病死率与常规指导组相比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),说明 TEG 指导组更能保证临床用血的质量和安

全,有推广使用的临床价值,与文献[17-19]报道一致。

本研究数据是广东省两家高水平医院统计的实验结果,在样本量仅为 171 例非小细胞肺癌患者的情况所做出的数据分析,由于受到研究时间的限制,实验数据可能存在一定的误差,研究结论可能存在一定的局限性。而且本研究也可能由于缺乏术前凝血功能的评估,以及缺乏输血终点凝血功能恢复的评估,有可能会

参考文献

[1] AHMED A, KOZEK-LANGENECKER S, MULLIE R, et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: patients with preexisting coagulation disorders and after severe perioperative bleeding [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35(2): 96-107.

[2] KHODABANDEH S, BIANCARI F, KINNUNEN E M, et al. Perioperative bleeding in patients with acute coronary syndrome treated with fondaparinux versus low-molecular-weight heparin before coronary artery bypass grafting [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(4): 565-570.

[3] 张利, 彭涛, 朱国标, 等. 冷沉淀联合其他血液成分应用于大量输血治疗的回顾性分析 [J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(5): 478-482.

[4] 詹林盛. 输血及细胞治疗的可视化评价技术研究 [J]. *临床输血与检验*, 2017, 19(6): 537-539.

[5] 田月, 张文利, 张朝霞. 血栓弹力图与凝血四项评价围生期妇女凝血功能的对比研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(4): 427-430.

[6] CONNORS J M. Testing and monitoring direct oral anti-coagulants [J]. *Blood*, 2018, 132(19): 2009-2015.

[7] HVAS A M, FAVALORO E J. Platelet function analyzed by light transmission aggregometry [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1646(1): 321-331.

[8] 郭永建, 田兆嵩. 《欧洲创伤性严重出血和凝血病管理指南(第 4 版)》主要推荐意见及其启示 [J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(4): 444-450.

[9] 薄禄龙, 邓小明, 熊利泽. 麻醉学领域 2015 年度进展的回顾 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(1): 9-13.

[10] 叶波, 赵珩. 第八版国际肺癌 TNM 分期修订稿解读 [J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(6): 337-342.

[11] 林洁. 输血科门诊建设专家共识 [J]. *中国输血杂志*, 2019, 12(11): 1093-1096.

[12] SCHMIDT A E, ISRAEL A K, REFAAI M A. The utility of thromboelastography to guide blood product transfusion [J]. *Am J Clin Pathol*, 2019, 152(4): 407-422.

[13] BAKSAAS-AASEN K, VAN DIEREN S, BALVERS K, et al. Data-driven development of ROTEM and TEG Algorithms for the management of trauma hemorrhage: a prospective observational multicenter study [J]. *Ann Surg*, 2019, 270(6): 1178-1185.

[14] 孙东东. 《中华人民共和国献血法》实施问题调研文集 [M]. 北京: 国家行政学院出版社, 2012: 135-138.

[15] 卫生部. 医疗机构临床用血管理办法 [J]. *海南省人民政府公报*, 2012, 2(19): 27-29.

[16] 中华人民共和国卫生部. 临床输血技术规范 [J]. *中国医院*, 2000, 4(5): 16-17.

[17] BOLLIGER D, TANAKA K A. Point-of-care coagulation testing in cardiac surgery [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(4): 386-396.

[18] YOON J U, CHEON J H, CHOI Y J, et al. The correlation between conventional coagulation tests and thromboelastography in each phase of liver transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(3): e13478.

[19] SOLOMON C, ASMIS L M, SPAHN D R. Is viscoelastic coagulation monitoring with ROTEM or TEG validated? [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2016, 76(6): 503-507.

(收稿日期: 2020-09-30 修回日期: 2021-02-13)