

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.22.020

血栓弹力图与肝硬化患者肝脏储备功能的相关性研究

李彦蓉¹,段天娇^{2△},朱云清²,黄山平¹,何伟¹,洪叶¹,陈勇¹

1. 陕西省肿瘤医院,陕西西安 710061;2. 陕西省人民医院,陕西西安 710068

摘要:目的 研究血栓弹力图(TEG)参数与肝硬化患者肝脏储备功能的相关性。方法 将 2017 年 1 月至 2018 年 5 月于陕西省人民医院住院治疗的 350 例肝硬化患者纳入研究。通过计算其肝功能评分(CTP)和终末期肝病模型(MELD)评分对肝硬化患者肝脏储备功能进行评估。根据 CTP 分级将肝硬化患者分为 Child-A、-B、-C 组,对 3 组的 TEG 参数进行比较;根据 MELD 评分将肝硬化患者分为 MELD-1 组(<15 分)、MELD-2 组($15\sim<25$ 分)、MELD-3 组(≥ 25 分),对 3 组的 TEG 参数进行比较。肝硬化患者 TEG 参数与 CTP、MELD 评分之间的相关性采用 Spearman 等级相关分析。结果 随着 CTP 分级增加,TEG 参数中的凝血形成时间(K)逐渐延长,凝固角(α 角)、最大振幅(MA)和凝血指数(CI)逐渐减小,3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),Child-C、-B 组上述指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着 MELD 评分增加,TEG 参数中的 R、K 逐渐延长, α 角、MA 和 CI 逐渐减小,3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),MELD-2 组与 MELD-1 组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。R 与 MELD 评分呈正相关($r=0.194, P<0.05$),与 CTP 评分无相关性($r=0.072, P>0.05$);K 与 MELD、CTP 评分呈正相关($r=0.194, 0.246, 均 P<0.05$); α 角、MA、CI 与 CTP 评分均呈负相关($r=-0.219, -0.323, -0.269, P<0.05$),与 MELD 评分也均呈负相关($r=-0.242, -0.322, -0.313, P<0.05$)。结论 TEG 参数与肝硬化患者肝脏储备功能相关,随着肝脏储备功能的下降, α 角、MA、CI 逐渐减小,R、K 逐渐延长。

关键词:血栓弹力图;肝硬化;肝脏储备功能;相关性

中图分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)22-3295-04

The relationship between thromboelastography parameters and liver reserve function in patients with cirrhosis

LI Yanrong¹,DUAN Tianjiao^{2△},ZHU Yunqing²,HUANG Shanping¹,HE Wei¹,HONG Ye¹,CHEN Yong¹

1. Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China;

2. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China

Abstract: Objective To study the relationship between thromboelastography (TEG) parameters and liver reserve function in patients with cirrhosis. **Methods** A total of 350 patients with liver cirrhosis who were hospitalized in Shaanxi Provincial People's Hospital from January 2017 to May 2018 were enrolled in the study. The liver reserve function of cirrhotic patients was evaluated by Child-Turcotte-Pugh (CTP) and Model for End-stage Liver Disease (MELD). Patients with cirrhosis were divided into Child-A, -B, -C group according to CTP classification, and TEG parameters were compared among the three groups. Meanwhile, patients with cirrhosis were divided into MELD-1 group (MELD scores <15), MELD-2 group (MELD scores $15\sim<25$) and MELD-3 group (MELD scores ≥ 25), then TEG parameters were compared among the three groups. The correlation between TEG parameters and CTP, MELD scores in the cirrhotic patients was analyzed by using Spearman rank correlation analysis. **Results** K value was gradually prolonged, α -Angle, MA and CI were gradually reduced with the increase of CTP scores; compared among the three groups, the difference were significant ($P<0.05$); compared between Child-C and -B group the difference was significant ($P<0.05$). The R and K values were gradually prolonged, while α -Angle, MA and CI were gradually reduced, with the increase of MELD scores, there was significant difference among the three groups ($P<0.05$), and the difference between MELD-1 and -2 group was significant ($P<0.05$). R value was positively correlated with MELD score ($r=0.194, P<0.05$), but not correlated with CTP score ($r=0.072, P>0.05$); K value was positively correlated with MELD and CTP score ($r=0.194, 0.246, P<0.05$); α -Angle, MA, CI were negatively correlated with CTP ($r=-0.219, -0.323, -0.269, P<0.05$) and MELD score ($r=-0.242, -0.322, -0.313, P<0.05$). **Conclusion** R value and K value are gradually prolonged, while α -Angle, MA and CI are gradually reduced with the decline of liver reserve function. The parameters of TEG are correlated with liver reserve function in

patients with liver cirrhosis.

Key words: thromboelastography; cirrhosis; liver reserve function; correlation

肝硬化是不同病因长期、反复作用于肝脏形成的慢性、进行性、弥漫性肝病终末阶段。大多数肝硬化患者被发现时已处于失代偿期。代偿期肝硬化患者的 10 年生存率为 47%，而发展为失代偿期的患者的 10 生存率则降至 16%^[1]。因此，对肝硬化患者肝脏储备功能的评估显得尤为重要。目前，用于评估肝脏储备功能评估的评分系统主要包括终末期肝病模型(MELD)和肝功能评分(CTP)。CTP 主要通过肝性脑病、腹水、总胆红素、清蛋白、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)5 项指标将肝功能分为 A、B、C 3 级，等级越高，肝脏储备功能越差，预后越差。MELD 评分主要通过总胆红素、肌酐、INR、病因 4 项指标计算得出，现已证实可以很好地评估终末期肝病患者的短期预后。PT、INR 是这两种评分系统中的共同评分指标，说明肝硬化患者的肝脏储备功能与凝血功能有密切关系。然而 PT、INR 在评估肝硬化患者的凝血功能时存在诸多缺陷，不能真实地反映凝血功能及肝脏储备功能^[2]。血栓弹力图(TEG)可以准确、全面地评估纤维蛋白原水平、凝血因子活性及血小板的功能和数量的变化，故其在评估肝硬化患者凝血功能中的应用受到关注。本研究旨在了解 TEG 参数与肝硬化患者肝脏储备功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017 年 1 月至 2018 年 5 月于陕西省肿瘤医院住院治疗的 350 例肝硬化患者纳入研究；排除合并血液系统疾病、恶性肿瘤，使用过干扰凝血的药物(如阿司匹林、华法林等)及资料不全的患者；男 205 例，女 145 例，平均(57.85±13.85)岁。其中乙型肝炎肝硬化占 40%(140/350)，隐源性肝硬化占 31.7%(111/350)，丙型肝炎肝硬化占 16.3%(57/

350)，自身免疫性肝硬化占 5.7%(20/350)，原发性胆汁性肝硬化占 4.9%(17/350)，乙型重叠丙型肝炎肝硬化占 1.1%(4/350)，酒精性肝硬化占 0.3%(1/350)。根据 CTP 分级将 350 例肝硬化患者分为 Child-A、-B、-C 组，分别为 30、117、203 例；根据 MELD 评分将纳入研究的患者分为 MELD-1 组(<15 分，203 例)、MELD-2 组(15~<25 分，129 例)、MELD-3 组(≥25 分 18 例)。

1.2 方法 比较不同 Child 分组间及不同 MELD 分组间的 TEG 参数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析；相关性分析采用 Spearman 等级相关分析；*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 Child 分组间 TEG 参数的比较 3 组间凝血反应时间(R)比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。3 组间凝血形成时间(K)、凝固角(α 角)、最大振幅(MA)和凝血指数(CI)比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05)；Child-C 组与 Child-B 组上述指标比较，差异有统计学意义(*P* < 0.05)；各参数中，K: Child-C 组 > Child-B 组 > Child-A 组，α 角、MA 和 CI: Child-C < Child-B 组 < Child-A 组。见表 1。

2.2 不同 MELD 分组间 TEG 参数的比较 3 组间 R、K、α 角、MA 和 CI 比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05)；各参数中，R、K: MELD-3 组 > MELD-2 组 > MELD-1 组，α 角、MA 和 CI: MELD-3 组 < MELD-2 组 < MELD-1 组。见表 2。

表 1 不同 Child 分组间 TEG 参数的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	MA(mm)	R(min)	K(min)	α 角(°)	CI
Child-A 组	30	52.05±10.08	4.94±1.75	2.60±0.33	62.86±9.92	-0.85±0.06
Child-B 组	117	50.23±11.08	5.05±1.50	3.10±0.62	61.51±11.40	-1.43±0.44
Child-C 组	203	43.71±10.80*	5.13±1.50	4.16±0.23*	57.29±12.13*	-3.01±0.64*
F		17.544	0.255	7.126	6.43	10.189
P		<0.001	0.775	0.001	0.002	<0.001

注：与 Child-B 组比较，* *P* < 0.05。

表 2 不同 MELD 分组间 TEG 参数比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	MA(mm)	R(min)	K(min)	α 角(°)	CI
MELD-1 组	203	49.47±10.81	4.87±1.54	3.12±0.50	61.44±11.38	-1.42±0.36
MELD-2 组	129	43.30±11.01*	5.31±0.33*	4.35±0.40*	56.44±11.41*	-3.31±0.57*
MELD-3 组	18	38.02±9.07	5.94±2.08	5.17±0.20	53.32±15.20	-4.92±0.76
F		18.847	6.599	9.638	9.717	17.232
P		<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

注：与 MELD-1 组比较，* *P* < 0.05。

2.3 TEG 参数与 CTP、MELD 评分的相关性 R 与 CTP 评分无相关性($r=0.072, P>0.05$), 与 MELD 评分呈正相关($r=0.194, P<0.05$); K 与 CTP、MELD 评分均呈正相关($r=0.246, 0.194$, 均 $P<0.05$); α 角、MA、CI 与 CTP 评分均呈负相关($r=-0.219, -0.323, -0.269, P<0.05$), 与 MELD 评分也均呈负相关($r=-0.242, -0.322, -0.313, P<0.05$)。

3 讨 论

肝硬化患者的肝脏合成能力受损, 促凝和抗凝因子合成也会进行性地减少, 原先的促凝-抗凝平衡因此被打破, 容易发生出血或形成血栓^[3]。肝硬化患者促凝因子水平下降的同时, 抗凝因子水平也在下降, 从而可以使抗凝-促凝达到再平衡的状态。传统凝血指标中的 PT、APTT 只能反映促凝因子下降的水平, 而不能反映抗凝因子下降的水平, 故不能用于判断肝硬化患者凝血再平衡的情况。除此之外, 在评估肝硬化患者凝血功能时, 传统凝血指标还存在以下缺陷: 首先, 只反映血浆中凝血因子的活性, 不能反映全血的凝血功能^[4]; 其次, 血浆和试剂中不含血栓调节素和糖胺聚糖, 不能反映体内凝血酶的真实情况^[5]; 最后, INR 的提出并非是为了用于肝病患者的, 还需要对这项指标能否用于肝硬化患者凝血功能的评估进行验证^[2]。在临床上寻找一种更加全面、准确的凝血检测方法对肝硬化患者肝脏储备功能的评估有很大帮助, TEG 具有准确、全面、方便、快捷的优势。

本研究将肝硬化患者根据 CTP 分级分为 Child-A、-B、-C 组, 比较了 3 组间的 TEG 参数, 发现随着 CTP 分级增加, TEG 参数中 K 延长, α 角、MA、CI 逐渐减小; 经两两比较后发现 Child-C、-B 组间差异有统计学意义($P<0.05$), 说明 TEG 参数中的 K、 α 角、MA 及 CI 与 CTP 分级具有相关性, 这与已有的报道一致^[6-7]。K 主要取决于纤维蛋白原的浓度及其激活的程度, α 角是纤维蛋白形成及交联的速率; K 与 α 角关系密切, 均主要反映纤维蛋白原的水平^[8]。MA 主要取决于血小板数量与功能的变化; 肝硬化时骨髓抑制、脾功能亢进及 TPO 合成减少引起的血小板数量和功能下降^[2], 而血常规检查不能反映其功能的变化; 本研究发现, 随着 CTP 分级的增加, MA 减小, 说明血小板数量与功能随着肝脏储备功能的下降而进行性下降。CI 是反映凝血整体状况的指标, 由 R、K、 α 角、MA 计算得出, 正常值为 $-3\sim 3$, >3 为高凝, <-3 为低凝; 本研究发现, 随着 CTP 分级的增加, CI 逐渐下降, 但均值仍处于正常值范围。此外, 各组 α 角的均值也在正常范围内, 这可能与肝硬化患者抗凝-促凝再平衡有关。R 主要受促凝与抗凝因子的影响; 3 组间 R 比较差异无统计学意义($P>0.05$); 3 组肝硬化患者的 R 均处于正常参考范围的下限, 甚至低于正常值, 表现为一种高凝的趋势, 这与 SHIN 等^[8] 等

的报道一致, 可能与临床实验室在检测 TEG 时用枸橼酸钠处理血液标本有关, 这种标本处理方式可能会使测得的 R 较天然血液缩短^[9]。

CTP 评分用于评估肝硬化患者肝脏储备功能的历史较长; MELD 评分因其评价指标易于获得, 而且具有客观性、可验证性, 在临床上也得到了广泛的应用^[10]。本研究依据 MELD 评分将肝硬化患者分为 3 组并比较了 3 组间的 TEG 参数, 发现随着 MELD 分组评分的增加, R、K 延长, α 角、MA、CI 逐渐减小, 而且 MELD-2 组与 MELD-1 组间比较, 差异也有统计学意义($P<0.05$)。KOHLI 等^[11]通过对 164 例肝硬化患者的 TEG 参数和 MELD 评分的相关性研究发现: 随着肝硬化的进展和 MELD 评分的增加, TEG 参数中的 K 逐渐延长, α 角和 MA 逐渐减小, 低凝状态进行性加重, 说明 TEG 作为凝血功能的评价指标, 可能是评价肝硬化严重程度的客观指标, 与本研究结果相符。

本研究采用 Spearman 等级相关分析发现, TEG 参数中的 R 与 MELD 评分呈正相关, K 与 CTP、MELD 评分呈正相关, α 角、MA、CI 与 CTP、MELD 评分呈负相关, 说明 TEG 各参数与 CTP、MELD 评分具有相关性, 该结论与 KOHLI 等^[11]的研究结果一致。

综上所述, 本研究发现 TEG 参数可以动态反映肝硬化患者体内凝血功能的变化情况, 同时体现凝血再平衡的状态, 与肝硬化患者肝脏储备功能具有相关性; 而且随着肝脏储备功能的下降, 各参数变化的幅度增大。

参考文献

- [1] SHARMA B, JOHN S. Hepatic Cirrhosis[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2019.
- [2] KUJOVICH J L. Coagulopathy in liver disease: a balancing act[J]. Hematology, 2015, 2015: 243-349.
- [3] KALRA A, TUMA F. Physiology, liver[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2019.
- [4] 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.
- [5] TRIPODI A, MANNUCCI P M. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research[J]. J Hepatol, 2007, 46(4): 727-733.
- [6] 曾艳丽, 靳秀, 高飞, 等. 血栓弹力图评价不同程度肝硬化患者凝血功能价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(3): 254-256.
- [7] LLOYD-DONALD P, VASUDEVAN A, ANGUS P, et al. Coagulation in acutely ill patients with severe chronic liver disease: Insights from thromboelastography[J]. J Crit Care, 2017, 38(2): 215-224.
- [8] SHIN K H, KIM I S, LEE H J, et al. Thromboelastographic evaluation of coagulation in patients with liver disease[J]. Ann Lab Med, 2017, 37(3): 204-212. (下转第 3300 页)

COPD 伴呼吸衰竭患者血清和肽素水平明显升高,和肽素预测 COPD 患者发生呼吸衰竭的临界值为 19.495 U/L。其机制可能是当感染等因素导致 COPD 患者出现呼吸衰竭后,机体低氧、高二氧化碳等状态促使 AVP 系统参与机体的应激反应,刺激 AVP 的生成及和肽素的分泌。本研究中,ROC 曲线分析发现,和肽素在 COPD 伴呼吸衰竭的诊断中具有较好的灵敏度和特异度。

NLR 作为全身性炎症反应综合征的生物标志物,对感染具有一定诊断价值^[11-12]。本研究结果显示,NLR 可用于 COPD 和 COPD 伴呼吸衰竭的鉴别诊断,其预测 COPD 发生呼吸衰竭的临界值为 2.35。同时,ROC 曲线分析发现,NLR 对 COPD 伴呼吸衰竭的诊断效能也较好。

PCT 是一种无活性的糖蛋白,其表达水平在健康人群中较低,在全身性细菌感染时大量释放,因而成为早期诊断细菌感染的重要指标^[13]。有研究认为,在 COPD 急性加重期,血清 PCT 是较好的监测指标^[14]。本研究结果显示,COPD 伴呼吸衰竭患者 PCT 水平明显高于 COPD 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),可用于 COPD 和 COPD 伴呼吸衰竭的鉴别诊断,但 PCT 对 COPD 伴呼吸衰竭的诊断效能低于和肽素与 NLR。

CRP 是急性时相反应蛋白之一,在健康者血清中的水平很低($< 5 \text{ mg/L}$),当机体受到病原体感染时,血液 CRP 水平升高,其水平变化程度和幅度与病情、机体组织损伤程度密切相关^[15],因此,被广泛应用于临床诊断感染性疾病。本研究结果发现,CRP 可用于 COPD 和 COPD 伴呼吸衰竭的鉴别诊断,但 ROC 曲线分析发现,CRP 诊断 COPD 伴呼吸衰竭的灵敏度不高。

综上所述,对 COPD 患者进行和肽素、NLR 及 PCT 水平监测和跟踪,有利于病情早期控制,预防 COPD 进展为呼吸衰竭,为临床诊疗提供了重要的参考依据。

参考文献

[1] 刘启明. 中重度老年慢性阻塞性肺疾病患者最佳通气模式探讨[J]. 泰山医学院学报,2018,39(11):1280-1282.
 [2] World Health Organization. The top 10 causes of death[R/OL]. (2018-05-24) [2020-02-21]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
 [3] 葛明坤,李素娟,费园园. 不同加热湿化方式呼吸机治疗

慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭疗效观察[J]. 临床军医杂志,2017,45(12):1313-1315.

[4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.
 [5] LICHTENSTEIN D A, MEZIÈRE G A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol[J]. Chest,2008,134(1):117-125.
 [6] SUN Z, LI F, ZHOU X, et al. Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease: current status of pre-clinical studies and clinical trials[J]. J Thorac Dis, 2018,10(2):1084-1098.
 [7] 曹宇,刘徽,张俊,等. 北京市颗粒物污染对慢性阻塞性肺疾病急性加重住院的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2017,49(3):403-408.
 [8] HOLWERDA D A. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries: 1. Isolation and characterization [J]. Eur J Biochem,1972,28(3):334-339.
 [9] ITOI K, JIANG Y Q, IWASAKI Y, et al. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus[J]. J Neuroendocrinol,2004,16(4):348-355.
 [10] CINARKA H, KAYHAN S, KARATAS M, et al. Copeptin: a new predictor for severe obstructive sleep apnea [J]. Ther Clin Risk Manag,2015,11:589-594.
 [11] KARLSSON S, HEIKKINEN M, PETTILÄ V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study[J]. Crit Care,2010,14(6):R205.
 [12] CHARLES P E, LADOIRE S, AHO S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria[J]. BMC Infect Dis,2008,8:38.
 [13] HU L, SHI Q, SHI M, et al. Diagnostic value of PCT and CRP for detecting serious bacterial infections in patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2017,25(8):e61-e69.
 [14] 谢飞,王云,张吉才. 和肽素和降钙素原检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床意义[J]. 湖北医药学院学报,2014,33(2):121-123.
 [15] FLORIN T A, AMBROGGIO L. Biomarkers for community-acquired pneumonia in the emergency department [J]. Curr Infect Dis Rep,2014,16(12):451.

(收稿日期:2020-03-06 修回日期:2020-09-12)

(上接第 3297 页)

[9] WASOWICZ M, SRINIVAS C, MEINER M, et al. Technical report: analysis of citrated blood with thromboelastography: comparison with fresh blood samples[J]. Can J Anaesth,2008,55(5):284-289.
 [10] 易亚阳,李德卫. 肝脏储备功能的评估方法研究进展[J].

现代医药卫生,2016,32(14):2193-2195.

[11] KOHLI R, SHINGINA A, NEW S, et al. Thromboelastography parameters are associated with cirrhosis severity [J]. Dig Dis Sci,2019,64(9):2661-2670.

(收稿日期:2020-03-06 修回日期:2020-07-21)