

肝硬化患者临床输血合理性分析

刘相富¹, 方志刚², 邝丽华¹, 廖思红¹, 袁青¹, 邹勇¹, 冯宝莹¹, 林东军²
(中山大学附属第三医院1. 输血科, 2. 血液科, 广东广州 510630)

摘要:【目的】探讨肝硬化病例的临床特征和输血状况并分析其合理性。【方法】自行设计调查表, 收集所有新入院肝硬化病例一般情况、临床特征、血液输注情况, 以及吸烟、饮酒等生活行为习惯, 并进行随访。【结果】共收集 198 例肝硬化病例, 其中 34.8% (69/198) 的病例在住院期间输注了不同种类的血液品种, 合计输血 371 次, 其中 52.2% 的输血病例 (36/69) 在住院期间输注过 2 种及以上血液。69 例输血肝硬化病例中, 首次血液输注以治疗和预防为目的的病例分别为 11 例和 58 例; 18 例输注红细胞, 输注总量为 90.5 U。INR > 1.3 的 110 例肝硬化病例中, 分别有 54.55% (60/110)、60.91% (67/110) 未输注新鲜和冰冻血浆, 而在 INR ≤ 1.3 的病例中有 2.27% (2/88) 的病例输注了血浆。纤维蛋白原小于 1.0 g/L 的病例中, 输注冷沉淀的病例占 29.41% (5/17); 大于 1.0 g/L 的病例中, 输注冷沉淀的病例占 3.87% (7/181)。【结论】血液输注是肝硬化患者较常用的治疗手段, 经验性和预防性输血较普遍, 应采取更科学的限制性输血策略以优化输血治疗方案。

关键词:肝硬化; 输血; 分析

中图分类号: R457.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)04-0590-06

Clinical Blood Transfusion Analysis of Liver Cirrhosis

LIU Xiang-fu¹, FANG Zhi-gang², KUANG Li-hua¹, LIAO Si-hong¹, YUAN Qing¹,
ZOU Yong¹, FENG Bao-ying¹, LIN Dong-jun²

(1. Department of Blood Transfusion, 2. Department of Haematology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: LIN Dong-jun; E-mail: lindongjun0168@163.com

Abstract: 【Objective】To investigate the clinical characteristics and blood transfusion status of patients of liver cirrhosis and analyze its rationality. 【Methods】We designed questionnaires to collect the data of patients admitted with liver cirrhosis including clinical features, blood transfusion, smoking, drinking and other living habits. We follow up the patients and analyze the blood transfusion rationality. 【Results】Data on 198 patients was collected. 34.8% (69/198) of all patients were transfused at least one blood component. Total blood transfusion was 371 times, of which 52.2% of the blood transfusion cases (36/69) were transfused with two or more blood during hospitalization. Among the 69 cases of blood transfusion, 11 cases were treated with the first blood transfusion for the purpose of treatment and 58 cases for prevention. 18 of those cases were infused with red blood cells of 90.5 units. 54.55% (60/110) and 60.91% (67/110) of patients who had a pre-transfusion INR > 1.3 did not receive plasma. 2.27% (2/88) of patients who had a pre-transfusion INR ≤ 1.3 received plasma. 29.41% (5/17) who had a pre-transfusion fib ≤ 1.0 received cryoprecipitate. 3.87% (7/181) who had a pre-transfusion fib > 1.0 received cryoprecipitate. 【Conclusions】Blood transfusion is common in patients with liver cirrhosis. Empirical and preventive blood transfusion is common also. We should take a more scientific restrictive blood transfusion strategy.

Key word: liver cirrhosis; blood transfusion; analysis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(4): 590-595]

收稿日期: 2017-04-05

基金项目: 广东省科技计划项目(2011B080701008)

作者简介: 刘相富, 医学硕士, 副主任技师, 研究方向: 临床输血学; 林东军, 通信作者, 教授, 研究方向: 血液病学, E-mail: lindongjun0168@163.com

肝硬化(liver cirrhosis, LC)是临床常见的慢性进行性肝病^[1]。出血是肝硬化最常见、最严重的并发症,这与肝硬化患者凝血、抗凝、纤溶系统异常有关。因而,肝硬化患者常因预防或治疗出血而需要输注多种血液制品。目前,国内外均缺乏明确的肝硬化血液输注指南,肝硬化血液使用也存在较多有争议的地方^[2]。为了规范血液统筹、节约用血以及提高肝硬化病人疗效,需要我们对肝硬化病人输血进行深入的临床研究。本文将中山大学附属第三医院2013年8月1日至2013年10月30日期间肝硬化病例特征及其输血现状进行报告并分析其合理性,为指导医院及促进肝硬化合理输血提供依据,从而较大程度地优化输血监管水平,提高输血合理性并最终形成肝硬化患者的最佳输血策略。

1 材料与方法

1.1 研究对象

在2013年8月1日至2013年10月30日期间,连续收集中山大学附属第三医院新诊断为肝硬化病例,共198名病例纳入分析。经患者知情同意并经本院伦理委员会批复。诊断标准符合临床肝硬化诊断标准:①代偿性肝硬化,可有轻度乏力,食欲减少或腹胀症状,尚无明显肝功能衰竭表现。血清白蛋白降低,但仍 ≥ 35 g/L,胆红素 < 35 $\mu\text{mol/L}$,凝血酶原活动度多大于60%。血清ALT及AST轻度升高,AST可高于ALT, γ -谷氨酰转肽酶可轻度升高。可有门静脉高压症,如轻度食管静脉曲张,但无腹水、肝性脑病或上消化道出血。②失代偿性肝硬化,有明显肝功能异常及失代偿征象,如血清白蛋白 < 35 g/L, A/G < 1.0 ,明显黄疸,胆红素 > 35 $\mu\text{mol/L}$, ALT和AST升高,凝血酶原活动度小于60%。患者可出现腹水、肝性脑病及门静脉高压症引起的食管、胃底静脉明显曲张或破裂出血。以肝活检作为金标准,若无肝活检,则根据病史、临床症状、实验室检查和影像学检查等诊断。

1.2 研究方法

设计调查表,收集患者信息,包括年龄、性别等一般情况、病因、病情程度、出血并发症和侵入性手术、血常规、凝血功能等实验室检测结果、血液输注情况(血液种类、输注量及输注时间等)以

及吸烟、饮酒等生活行为习惯。收集数据的时间统一限定为从入院开始后的28 d内。出血分为严重呕血和轻微的出血如皮肤出血或发生瘀斑等。指派专人通过电子病历或纸质病历提取数据,并随机抽取10%进行复核,要求准确率达100%。该项目已在中国临床试验注册处注册(ChiCTR-ONC-13003689)。

1.3 数据管理分析

采用Epidata3.1双人双录入调查表信息,逻辑检错无误后,转化为SPSS 18.0进行数据管理与分析。计数资料采用例数和百分比(%)表示,计数资料组间比较采用卡方检验(或者确切概率法)进行检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化患者一般情况

198例肝硬化病患者年龄为22~77(53.2 ± 11.1)岁,其中40~60岁的病例占59.1%(117/198);男性:女性病例为163:35。病毒性肝炎相关肝硬化为163例,占全部病例的82.3%,包括乙肝、丙肝和合并乙肝和戊型肝炎分别为151、12和1例;22.7%(45/198)肝硬化病例合并肝癌。其他临床特征详见表1。

2.2 肝硬化病例整体输血情况

在198例肝硬化病例中,34.8%(69/198)的病例在住院期间输注了不同种类的血液品种,合计输血371次,其中52.2%的输血病例(36/69)在住院期间输注过2种及以上血液品种。其中红细胞悬液和血浆输注病例及输注量最多,无病例输注白蛋白、纤维蛋白原和凝血酶原复合物(表2,3)。69例输血肝硬化病例中,首次血液输注以治疗和预防为目的的病例分别为11例和58例。其中超过90%的病例输注血浆是以预防为目的(表3)。

2.3 红细胞输注情况分析

在69例输血病例中,有18例输注红细胞(37次),输注总量为90.5 U(表2)。按照输血指南,病例Hb和HCT是红细胞输注重要参考指标,从表4可见,随Hb和HCT等级的增加,红细胞输注率呈下降趋势($P < 0.01$)。本组病例中,Hb在60 g/L以下的4例和HCT均小于20%的6例肝硬化病例中各有1例未按照指南输注红细胞。Hb > 100 g/L和HCT $> 30\%$ 的病例可以不输注红细胞的病例

表1 肝硬化病例主要临床特征

Table 1 Characteristics of patients at admission

Variables	n	%
Age		
≤ 40 years	32	16.2
40 ~ 60 years	117	59.1
≥ 60 years	49	24.7
Gender		
Male	163	82.3
Female	35	17.7
Cirrhosis etiology		
Virus Hepatitis	163	82.3
HBV	151	76.3
HCV	12	6.1
HBV + HEV	1	0.5
Alcohol	30	15.2
Primary biliary cirrhosis	6	3.0
Autoimmune	1	0.5
Others	45	22.7
Child-Pugh classification		
A	59	29.8
B	85	42.9
C	39	19.7
Not stated	15	7.6
Hemoglobin/(g/L)		
≤ 60	4	2.0
60 ~ 100	62	31.3
> 100	132	66.7
Hematocrit /%		
≤ 20	6	3.0
20 ~ 30	65	32.8
> 30	127	64.1
INR		
≤ 1.3	88	44.4
> 1.3	110	55.6
Platelets/(10 ⁹ /L)		
≤ 10	0	0.0
10 ~ 50	50	25.3
> 50	148	74.7

INR: International Normalized Ratio; HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus; HEV: hepatitis E virus. Continuous variables are expressed as medians and IQR, and categorical variables are expressed as counts and percentage.

中, 分别有3例输注(表4)。

2.4 血浆输注情况分析

血浆输注常被用于改善肝硬化患者的凝血功能, INR是血浆输注的重要参考指标。在我们的研究中, INR>1.3的110例肝硬化病例中, 分别有54.55%(60/110)、60.91%(67/110)未输注新鲜和冰冻血浆, 而在INR≤1.3的病例中分别有2.27%(2/88)的病例输注了输注新鲜和冰冻血浆。在所有病人的血浆使用中, 每人平均血浆输注总量为1 105 mL, 每次接受的血浆量平均为252 mL。按血浆体积(mL)/体质量(kg)计算, 整体中位数为3.9 mL/kg, 4.4%的输血浆患者接受的剂量10~15 mL/kg, 90%以上的患者接受的剂量小于10 mL/kg(表5)。

2.5 冷沉淀输注情况分析

纤维蛋白原(Fibrinogen)水平被认为是重要的冷沉淀输注指标, 本研究中按不同纤维蛋白原等级对肝硬化病例分层统计其冷沉淀输注情况(表6)。

3 讨论

本文数据来源于全国多中心肝硬化输血现状调查的其中一个中心的调查资料, 由于是多中心临床研究, 须待总的文章已经成功发表后^[3-4], 各分中心的相关研究才能予以发表, 因此, 导致本文发表时数据略显久远。在2013年8月1日至2013年10月30日期间, 我院共纳入198例肝硬化病例, 其中输血69例(34.8%)。多中心的总体文章着重于从总体分析肝硬化病例的输血现状, 该文是在此基础上重点分析肝硬化病例的输血合理性, 具有不同的分析角度和临床意义。通过对我院病例资料进行单独的统计分析, 并对其用血合

表2 198例肝硬化病例住院期间输血基本情况

Table 2 Blood transfusion in 198 LC patients

Transfusion contents	In 24 h after first blood transfusion			Afterwards 24 h after blood transfusion			Total		
	n	times	volume	n	times	volume	n	times	volume
RBC/U	11	13	31.5	11	28	59	18	37	90.5
FFP/mL	39	39	10 250	49	201	48 700	60	264	58 950
FP/mL	23	23	4 300	45	142	27 000	49	162	31 300
Platelets /U	2	2	2	5	7	7	6	9	9
Cryoprecipitate/U	1	1	10	11	18	176.5	12	18	186.5

RBC: red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, FP: frozen plasma.

表3 69例肝硬化输血病例首次输血情况

Table 3 The first time blood transfusion in 69 patients with liver cirrhosis

Transfusion contents	Treatment for bleeding (<i>n</i> = 11)			Prophylaxis of bleeding (<i>n</i> = 58)		
	<i>n</i>	%	Volume	<i>n</i>	%	Volume
RBC/U	8	72.8	18	2	3.4	4
FFP/mL	3	27.2	1 550	33	56.9	69 500
FP/mL	0	0	0	22	37.9	4 100
Platelets /U	0	0.00	0	2	3.4	2
Cryoprecipitate/U	0	0	0	0	0	0

RBC: red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, FP: frozen plasma.

表4 肝硬化病例不同Hb和HCT等级的红细胞输注情况

Table 4 Transfusion of red blood cells in patients with liver cirrhosis

Variables	<i>N</i>	RBC transfusion		No RBC transfusion	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Hemoglobin/(g/L)					
≤ 60	4	3	75.00	1	25.00
60 ~ 100	62	6	9.68	56	90.32
> 100	132	3	2.27	129	97.73
Hematocrit/%					
≤ 20	6	5	83.33	1	16.67
20 ~ 30	65	4	6.15	61	93.85
> 30	127	3	2.36	124	97.64
Hemoglobin and Hematocrit					
Hb ≤ 60 + HCT ≤ 20	3	3	100.00	0	0.00
Hb ≤ 60 + HCT 20 ~ 30	1	0	0.00	1	100.00
Hb 60-100 + HCT 20 ~ 30	56	4	7.14	52	92.86
Hb 60 ~ 100 + HCT > 30	3	0	0.00	3	100.00
Hb > 100 + HCT > 30	124	3	2.42	121	97.58
Hb 60 ~ 100 + HCT ≤ 20	3	2	66.67	1	33.33
Hb > 100 + HCT 20 ~ 30	8	0	0.00	8	100.00

RBC: red blood cells, Hb: Hemoglobin, HCT: Hematocrit

表5 肝硬化患者输注血浆前INR的分布

Table 5 INR distribution of liver cirrhosis patients before plasma transfusion

Variables	<i>N</i>	FFP				FP			
		FFP transfusion		No FFP transfusion		FP transfusion		No FP transfusion	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
INR ≤ 1.3	88	2	2.27	86	97.73	2	2.27	86	97.73
INR > 1.3	110	50	45.45	60	54.55	43	48.86	67	60.91
Platelets ≤ 50	50	23	46.00	27	54.00	19	38.00	31	62.00
Platelets > 50	148	29	19.59	119	80.41	26	52.00	122	82.43

FFP: fresh frozen plasma, FP: frozen plasma, INR: international normalized ratio

表6 肝硬化病例不同纤维蛋白原等级的冷沉淀输注情况

Table 6 Cryoprecipitate transfusion in liver cirrhosis patients with different level of fibrinogen

	<i>N</i>	Cryoprecipitate transfusion		No cryoprecipitate transfusion	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Fibrinogen ≤ 1.0	17	5	29.41	12	70.59
Fibrinogen > 1.0	181	7	41.18	174	96.13

理性加以更针对性地探讨,能为后期指导和优化临床输血提供重要线索和依据。

失代偿期肝硬化患者有明显的出血风险,尤其是在胃肠道,如何把握其输血的合理性和有效性,既能达到治疗效果、降低输血风险,又能节约血液资源是临床工作中需要研究的重点^[5-7]。研究发现,限制性输血(Hb < 70 g/L)较非限制性输血(Hb > 90 g/L)更能改善急性上消化道出血症状及预后,可能与高血容量加重肝硬化门静脉高压有关^[8-9]。当然,血红蛋白并不是红细胞输注的唯一指征,在实际临床治疗中,患者的失血程度、疾病紧急情况及患者生命体征等都是决定是否输血的因素。在我们的研究中,超过一半的红细胞输注患者输血前血红蛋白阈值低于80 g/L,其输血目的主要包括治疗出血引起的血红蛋白降低和预防出血。在输注红细胞的患者中,25%的患者输血前血红蛋白高于100 g/L。

尽管肝脏疾病患者输注FP的有效性尚缺乏证据支持^[10]。但血浆仍然被大量用于肝病患者。目前,国外一般用FFP改善肝硬化患者凝血功能,而我国临床多用FP治疗LC患者,这可能与国内FFP紧缺有关。临床输血指南规定血浆输注只能用以改善凝血功能。国际标准化比值(INR)是输注血浆的常用指针,10~15 mL/kg是目前国际上普遍推荐的剂量。在我们的研究中,INR > 1.3的110例肝硬化病例中,分别有54.55%(60/110)、60.91%(67/110)未得到血浆输注;而在INR ≤ 1.3的病例中分别有2.27%(2/88)的病例输注了输注新鲜或冰冻血浆,很明显,大量的血浆输注是为了用于预防肝硬化出血。而在接受FP输注的病例中,40%的患者输血前INR ≤ 1.5,可见部分血浆的输注并不是为了预防或治疗肝硬化出血,存在其他与改善凝血无关的输血目的。另一方面,在所有病人的血浆使用中,每人平均血浆输注总量为1105 mL,每次接受的血浆量平均为252 mL。按血浆体积(mL)/体质量(kg)计算,整体中位数为3.9 mL/kg,只有4.4%的输血浆患者接受了普遍推荐的剂量10~15 mL/kg,90%以上的患者接受的剂量小于10 mL/kg,存在血浆输注剂量不足的情况。总之,较大部分的肝硬化病例的血浆输注是出于预防出血目的,也存在较多提高胶体渗透压、增强免疫力等明显不合理输血的现象,血浆输注剂量不足也是比较普遍的现象,需要对医生进行

更多的培训以减少该类经验性血浆输注。

在肝硬化患者中,血小板水平通常会降低,其机制包括脾封存、促血小板生成素合成减少、血小板破坏增加等^[11]。而目前血小板输注缺乏统一的标准^[12-13]。在我们的研究中,输注血小板的患者中69%是用于预防出血,有30%的患者在小于 $50 \times 10^9/L$ 时给予了血小板输注。得到血小板输注的出血患者中,66.7%的患者输血前血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 。在这项研究中,血栓栓塞的发病率为2.3%,低于此前肝硬化患者发病率5%~20%的报道;而患者的住院病死率为1.4%,低于中国其他报告^[14-15],其具体原因及机制,尚需进一步研究^[16-18]。

本研究存在的局限性在于我国血浆分为FP和FFP,均用于PT和APTT明显延长的患者。我们本想把它们区别开来,以显示血浆输注的实际情况。但医生在FFP的使用指针把控上存在较大差异,因此造成FP和FFP的使用中存在较大偏倚。综上,我们首次调查了我院肝硬化患者的输血现状,发现部分输血治疗方案尚待进一步优化,尤其是经验性和预防性输血的比例较高。本研究结果将能较大程度地优化我院输血监管水平,从而提高输血合理性并形成肝硬化患者的最佳输血策略,促进肝硬化患者输血标准的发展与完善。

参考文献:

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859):2095-2128.
- [2] Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children [J]. *Transfusion*, 2011, 51(1): 62-70.
- [3] Sun G, Liu X, Liu Z, et al. A multicenter study of blood component transfusion in patients with liver cirrhosis in China: Patient characteristics, transfusion practice, and outcomes [J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(12): 1478-1484.
- [4] Lu Y, Sun G, Liu X, et al. Plasma transfusion in patients with cirrhosis in China: A retrospective multicenter cohort study [J]. *Trans Med Rev*, 2017, 31(2): 107-112.

- [5] Reichert JA, Hlavinka PF, Stolfus JC. Risk of hemorrhage in patients with chronic liver disease and coagulopathy receiving pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(10): 1043-1049.
- [6] 邵庆华,郑盛,杨涓,等.经颈静脉肝内门体分流术联合胃冠状静脉栓塞术治疗肝硬化门静脉高压症上消化道出血中远期疗效评价[J].*肝脏*,2016,21(1): 17-20.
- Shao QH, Zheng S, Yang J, et al. Evaluation of long-term efficacy of intracranial portal vein shunt combined with coronary artery embolization in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage of cirrhotic portal hypertension[J]. *liver*, 2016,21(1): 17-20.
- [7] Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(2): 147-56.
- [8] Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9989): 137-44.
- [9] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1): 11-21.
- [10] Yang L, Stanworth S, Hopewell S, et al. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Transfusion*, 2012, 52(8): 1673-1686.
- [11] Kalamakis GN, Oikonomou A, Christou L, et al. von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5): 921-928.
- [12] Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS, et al. Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2014, 123(8): 1146-1151.
- [13] Shah NL, Intagliata NM, Northup PG, et al. Procoagulant therapeutics in liver disease: A critique and clinical rationale [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(11): 675-682.
- [14] Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. [J]. *Liver Int*, 2012, 32(6): 919-27.
- [15] Harding DJ, Perera MT, Chen F, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(22): 6769-6784.
- [16] Rossetto V, Spiezia L, Senzolo M, et al. Does decreased fibrinolysis have a role to play in the development of non-neoplastic portal vein thrombosis in patients with hepatic Cirrhosis? [J]. *Intern Emerg Med*, 2014, 9(4): 397-403.
- [17] 池添雨,张玫.肝硬化并发静脉血栓形成的危险因素分析[J].*胃肠病学和肝病学杂志*, 2017,26(1):17-19.
- Chi TY, Zhang M. Analysis of risk factors of cirrhosis complicated with venous thrombosis [J]. *Chin J Gastroenter Hepatol*, 2017, 26(1): 17-19.
- [18] Jiang GQ, Xia BL, Chen P, et al. Anticoagulation therapy with warfarin versus low-dose aspirin prevents portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy and azygoportal disconnection [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2016, 26(7): 517-523.

(编辑 徐杰)