

体外膜肺氧合治疗患者输血后的凝血功能及免疫功能临床研究*

陈瑜¹ 钟英莲² 施星¹ 田燕霞¹ 鲁玉凤³ 邱芳¹

[摘要] 目的:探讨输血治疗对体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)患者凝血功能及免疫功能的影响。方法:选取医院 2020 年 2 月—2022 年 2 月进行过 ECMO 治疗和输血治疗的患者 56 例,比较输血前后患者电解质、凝血功能、体液免疫和细胞免疫等各项指标的变化。结果:ECMO 患者输血后血 K⁺、血 Na⁺ 水平均有所降低,且血 K⁺ 水平差异有统计学意义($P < 0.05$);血 Ca²⁺ 水平无显著变化($P > 0.05$);凝血相关检测指标中活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间均升高,而纤维蛋白原有所降低,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);血小板计数下降,差异有统计学意义;血清免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 水平、NK 细胞计数、CD4⁺ 含量、CD4⁺/CD8⁺ 比值均降低,CD8⁺ 含量升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:ECMO 患者输血后会出现电解质、凝血功能以及免疫功能指标异常,临床中应高度重视 ECMO 患者血液管理,减少异体血液的输注及输血不良反应,提高输血疗效,保障患者安全。

[关键词] 体外膜肺氧合;输血;凝血功能;免疫功能

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.02.001

[中图分类号] R457.1 [文献标志码] A

Clinical study on coagulation function and immune function in patients undergoing ECMO treatment after blood transfusion

CHEN Yu¹ ZHONG Yinglian² SHI Xing¹ TIAN Yanxia¹ LU Yufeng³ QIU Fang¹

(¹Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou, 341000, China; ²Department of Blood Transfusion, Ganzhou Fifth People's Hospital; ³Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College)

Corresponding author: QIU Fang, E-mail: qf3914@163.com

Abstract Objective: To investigate the effects of blood transfusion therapy on coagulation and immune function in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy. **Methods:** 56 patients who underwent ECMO treatment and blood transfusion treatment in our hospital from February 2020 to February 2022 were selected. The changes of electrolyte, coagulation function, humoral immunity and cellular immunity in patients before and after blood transfusion were compared statistically. **Results:** After blood transfusion treatment, the levels of K⁺ and Na⁺ in ECMO patients decreased compared to before transfusion, and there was a statistically significant difference in K⁺ levels after transfusion ($P < 0.05$), while there was no significant change in blood Ca²⁺ levels. The activated partial thromboplastin time, prothrombin time and thrombin time increased, while the platelet count and fibrinogen concentration decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After blood transfusion, the serum immunoglobulin IgA, IgG, IgM levels, NK cell count, CD4⁺ content, and CD4⁺/CD8⁺ ratio of patients decreased, while the CD8⁺ content increased, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** After blood transfusion, ECMO patients may experience abnormalities in electrolytes, coagulation function, and immune function indicators. In clinical practice, high attention should be paid to the management of blood transfusion in ECMO patients, reducing the transfusion of allogeneic blood and adverse reactions, improving the efficacy of blood transfusion, and ensuring patient safety.

Key words extracorporeal membrane oxygenation; blood transfusion; coagulation function; immunologic function

*基金项目:赣州市指导性科技计划(No:GZ2020ZSF081)

¹赣南医学院第一附属医院输血科(江西赣州,341000)

²赣州市第五人民医院输血科

³赣南医学院第一附属医院重症监护室

通信作者:邱芳, E-mail: qf3914@163.com

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)可有效保证关键脏器的血供及氧供,全部或部分替代心肺功能^[1]。随着 ECMO 技术的演变和发展,其已广泛运用于心脏外科手术、急性心肌梗死、暴发性心肌炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、心肺器官移植等多个领域,成为当前最为广泛的体外生命支持技术之一^[2]。作为一种侵入性治疗手段,ECMO 需以体外循环管路替代中心或外周动静脉,易引发血栓栓塞、凝血功能障碍、出血等并发症,如下肢深静脉血栓、弥散性血管内凝血(DIC)、颅内出血、肝脏损害等^[3-5]。因此,接受 ECMO 治疗的患者往往需要进行输血治疗,其发生输血并发症的概率也会相应提高。本研究旨在通过分析输血治疗对接受 ECMO 治疗患者凝血和免疫功能的影响,了解 ECMO 患者输血后的凝血功能和免疫功能的变化,为其提供科学有效的血液管理具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 资料

选取医院 2020 年 2 月—2022 年 2 月行输血和 ECMO 治疗的患者 56 例,其中男 26 例,女 30 例,年龄 18~65 岁,平均(45.12±4.18)岁。纳入标准:①有明确的 ECMO 治疗和输血治疗指征;②年龄≥18 岁。排除标准:①先天性或获得性凝血功能障碍者;②使用抗凝药物者;③合并肝肾功能障碍者;④既往有恶性肿瘤或血液系统疾病者;⑤患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法及观察指标

ECMO 的本质是通过特殊仪器上的血泵和膜肺,模拟并替代患者心肺,使患者心肺得到休息,帮助其恢复心肺功能。在本研究中,主要采取 VA-ECMO 技术,即通过机械泵将患者静脉血引流至体外,经氧合器完成氧合并排出二氧化碳后回输到动脉系统,以此维持患者循环和呼吸。机器运行转速为 2 000~2 800 r/min,泵流量为 1.5~2.5 L/min,ECMO 运行期间使用肝素进行抗凝以预防血栓形成。

测定所有患者输血前后血清电解质(K⁺、Na⁺、Ca²⁺);体液免疫功能(血清免疫球蛋白 IgA、IgG 和 IgM);凝血相关检测指标:活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间

(TT)、纤维蛋白原(FIB);血小板计数(PLT);细胞免疫功能主要检测 NK 细胞计数、CD4⁺ 含量、CD8⁺ 含量、计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.3 实验仪器与试剂

血清电解质及体液免疫功能检测采用罗氏全自动生化免疫分析仪(Cobas-8000);常规血凝采用日本 SYSMEX CS-5100 全自动血凝仪;PLT 检测采用日本希森美康 XN-2000 全自动血液分析仪;细胞免疫功能采用美国 BD-FACScanto2 流式细胞仪。各检测指标均由其配套试剂完成。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件。正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验,非正态分布计量资料采用非参数 *U* 检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 输血前后血清电解质情况

输血后血 K⁺ 和血 Na⁺ 水平均较输血前降低(*P*<0.05),且血 K⁺ 水平差异有统计学意义(*P*<0.05);患者输血前后血 Ca²⁺ 水平无明显变化(*P*>0.05),见表 1。

表 1 输血前后血清电解质水平比较

	mmol/L, $\bar{X} \pm S$		
时间	K ⁺	Na ⁺	Ca ²⁺
输血前	4.42±0.25	144.12±10.21	1.98±0.23
输血后	3.88±0.20	133.23±7.29	1.90±0.30
<i>t</i>	7.694	1.567	0.251
<i>P</i>	<0.001	0.119	0.802

2.2 凝血功能及 PLT 比较

患者输血后 PT、APTT、TT 均升高,而 FIB 有所降低,且差异均有统计学意义(*P*<0.05);PLT 下降,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 免疫功能比较

患者输血后血清免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 水平均降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。输血后 NK 细胞计数、CD4⁺ 含量、CD4⁺/CD8⁺ 均降低,CD8⁺ 含量升高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

表 2 凝血功能及 PLT 指标比较

	$\bar{X} \pm S$				
时间	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/(g/L)	PLT/(10 ⁹ /L)
输血前	14.28±2.67	33.78±4.26	17.89±4.34	3.67±0.88	189.32±50.12
输血后	28.89±3.17	55.18±7.26	23.72±4.02	2.09±0.74	68.01±43.13
<i>t</i>	24.252	19.251	8.826	7.244	11.604
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 体液免疫功能比较

时间	IgG	IgA	IgM
输血前	11.23±1.45	4.88±0.79	1.13±0.16
输血后	6.58±1.46	3.29±0.74	0.82±0.09
<i>t</i>	5.714	8.032	11.837
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

g/L, $\bar{X} \pm S$

表4 细胞免疫指标比较

时间	NK/%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
输血前	19.46±2.12	45.89±7.33	24.05±3.43	1.80±0.23
输血后	14.32±2.86	35.19±2.13	30.17±1.67	1.38±0.20
<i>t</i>	2.295	15.138	10.260	8.543
<i>P</i>	0.023	<0.001	<0.001	<0.001

 $\bar{X} \pm S$

3 讨论

ECMO 作为一项体外生命支持技术,通过设备全部或部分替代心肺功能,可为重症心肺衰竭患者提供持续的呼吸与循环辅助,为患者器官功能恢复或疾病治愈争取时间。近年来,ECMO 支持手术逐渐成熟,运用次数和救治成功率逐年提高^[6]。但在 ECMO 运行期间,存在受体外管路刺激、运行时长、血液肝素化和外周循环停滞形成血栓等影响,患者易出现凝血和纤溶系统功能紊乱等症状^[7-8]。相关数据显示,接受 ECMO 治疗的患者发生出血并发症概率高达 40%^[9],这使得患者对输血治疗的需求增加,但目前关于接受 ECMO 治疗患者的输血治疗策略,国内外研究尚无定论^[10]。本研究旨在分析输血治疗对 ECMO 治疗患者凝血和免疫功能的影响,更好地为其提供科学的血液管理,提高输血安全性。

本研究结果显示,ECMO 治疗患者输血后,血 K⁺ 和 Na⁺ 水平较输血前降低,可能与其需要输血相关。在异体血使用过程中,新鲜血液经处理后需进行保存,但随着保存时间延长,血液 pH 值、Na⁺、K⁺ 及血红蛋白可能出现游离^[11]。血 Na⁺ 降低则可能是由于库存红细胞普遍存在 K⁺ 丢失的问题,患者输注后易出现保 K⁺ 排 Na⁺ 现象,从而造成血液中 Na⁺ 也降低,该结果与卢春生等^[12] 研究结论基本相符。同时,研究中血 Ca²⁺ 水平无明显变化,可能是因为血液中 Ca²⁺ 浓度较低,短时间内患者循环血的 Ca²⁺ 水平波动未能被检测出来。

ECMO 治疗期间出现的系统性凝血功能异常,一直是 ECMO 患者管理中一大难题。本研究中 ECMO 患者输血后 PT、APTT 及 TT 指标均升高,而 FIB 及 PLT 指标均降低,说明患者凝血功能受到影响。一方面,由于管路预充、周围器官灌注引起的血液稀释及为预防血栓并发症而过度使用抗凝剂导致。国外有关研究报道,仅用晶体溶液或红细胞灌注 ECMO 回路,受血液稀释影响,短时间

内将出现凝血病和血小板减少。在上机治疗 15 min 内至撤机之前,均会发生血小板损伤^[13]。另一方面,ECMO 辅助下患者往往需输注多种血液成分,而大量输血则易造成组织低灌注,使患者出现酸中毒、缺氧等症状,增加凝血因子及血小板的消耗,加重凝血功能障碍^[14]。

因此,实时监测患者凝血全过程,对 ECMO 患者输血具有重要指导意义。传统凝血试验是检查凝血瀑布级联反应中的一部分,检测时间长,对于凝血异常原因不明确且不能实现实时监测。2019 年欧洲出血和凝血障碍管理指南推荐使用血栓弹力图(thromboelastograph, TEG)指导临床止血治疗^[15]。它是在体外模拟人体体内血液凝固至纤溶动态变化的一种检测手段,能提供从血凝块开始形成到出现纤溶的全过程,且能定量反映患者的体内凝血及血小板功能^[16],帮助医生更好把握输血治疗时机,目前已广泛应用于临床指导输血^[17]。

本研究中所有患者输血后 NK 细胞计数、CD4⁺ 含量、CD4⁺/CD8⁺ 均降低,CD8⁺ 含量升高;血清免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 水平均降低,提示患者机体免疫功能存在一定程度损伤。推测其原因可能是 ECMO 建立管路连接后刺激了免疫细胞活性,或因组织灌注异常使机体过度应激,导致患者免疫细胞凋亡。因患者大量输血,血液中含有过多的白细胞异体抗原,易引发机体抗原提呈异常,影响 Th1、Th2 细胞的正常激活,抑制 B 细胞产生抗体,引起体液免疫功能下降^[18]。

综上所述,临床实践中要高度重视并科学应对 ECMO 患者输血治疗后出现的电解质、凝血功能及免疫功能指标异常。①完善凝血功能项目检测的方式方法。针对传统凝血试验存在的短板和弱项,探索推广连续、动态、完整的凝血功能检验新模式,如前文提到的 TEG。②积极推行限制性输血。研究表明,限制性输血(低于 7 g/dL 开始输血),并不会增加患者死亡率^[19]。目前,国内外对血小板

的输注阈值尚未明确统一指标,我院参考的为欧洲心胸外科协会(EACTS)建议,PLT 输注阈值为 $50 \times 10^9/L$ 的治疗性输血^[20],目前患者出血风险并未增高。③个性化制定 ECMO 患者的血液管理策略。ECMO 需建立体外循环,要根据患者的耐受情况和临床需要,考虑是否需要 ECMO 外周管路循环的血液进行自体血回输,在保证输血安全的情况下,尽量减少输血不良反应的发生,该方式与邱芳等^[21]观点一致。

同时,本研究作为单中心回顾性研究,受样本数、参考资料较少及选择偏倚、回忆偏倚等因素所限,还存在一定的局限性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 袁小丽,李春盛.体外膜肺氧合的临床应用[J].中国临床医生杂志,2018,46(7):770-771.
- [2] 李平,徐博翎,吴婷婷,等.体外心室辅助治疗心源性休克的临床应用现状[J].临床心血管病杂志,2021,37(6):500-507.
- [3] Esper SA, Levy JH, Waters JH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion [J]. Anesth Analg, 2014, 118(4): 731-743.
- [4] Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, et al. Venoarterial ECMO for Adults; JACC Scientific Expert Panel [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(6): 698-716.
- [5] Masha LK, Peerbhai S, Boone D, et al. Yellow means caution: correlations between liver injury and mortality with the use of VA-ECMO [J]. ASAIO J, 2019, 65(8): 812-818.
- [6] Mustafa AK, Alexander PJ, Joshi DJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19 in severe respiratory failure [J]. JAMA Surg, 2020, 155(10): 990-992.
- [7] 赵举,崔勇丽,刘刚. ECMO 中的抗凝管理 [J]. 中国急救医学, 2021, 41(7): 607-609.
- [8] Stocker CF, Horton SB. Anticoagulation strategies and difficulties in neonatal and paediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. Perfusion, 2016, 31(2): 95-102.
- [9] Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients [J]. Ann Thorac Surg, 2014, 97(2): 610-616.
- [10] 司念,李可,魏晴.体外膜肺氧合支持下的输血策略 [J]. 临床输血与检验, 2021, 23(4): 412-415.
- [11] 欧阳春,陈姗,徐倩.围术期自体输血血液采集方法的改良 [J]. 医学综述, 2016, 22(4): 816-818.
- [12] 卢春生,林列坤,曹文平,等.大量输血引起的血清电解质及凝血功能变化的研究 [J]. 检验医学与临床, 2013, 10(3): 291-292.
- [13] Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation [J]. Semin Thromb Hemost, 2018, 44(1): 20-29.
- [14] 黄波泰.血浆与红细胞不同比例输注对大量输血患者凝血功能的影响分析 [J]. 吉林医学, 2018, 39(7): 1339-1340.
- [15] 陆宗庆,贾迪,杨旻.严重创伤出血与凝血障碍管理欧洲指南(第5版)摘译与解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(10): 1138-1144.
- [16] Wozniak D, Adamik B. Thromboelastography [J]. Anestezjol Intens Ter, 2011, 43(4): 244-247.
- [17] He YL, Yao HJ, Ageno W, et al. Review article: thromboelastography in liver diseases [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2022, 56(4): 580-591.
- [18] Remy KE, Hall MW, Cholette J, et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation [J]. Transfusion, 2018, 58(3): 804-815.
- [19] Voelker MT, Busch T, Bercker S, et al. Restrictive transfusion practice during extracorporeal membrane oxygenation therapy for severe acute respiratory distress syndrome [J]. Artif Organs, 2015, 39(4): 374-378.
- [20] Guimbretière G, Anselmi A, Roisne A, et al. Prognostic impact of blood product transfusion in VA and VV ECMO [J]. Perfusion, 2019, 34(3): 246-253.
- [21] 邱芳,鲁玉凤,朱颖.体外肺膜氧合支持治疗患者自体血回输的回顾性分析 [J]. 中国输血杂志, 2020, 33(2): 130-132.

(收稿日期:2023-09-26)