

• 论著—临床研究 •

血小板及血栓弹力图在预测血液病患者出血风险和 指导输血的价值

黎欢¹ 胡燕¹ 彭涛¹ 谢佳¹ 何洪伟¹ 杨鑫¹

[摘要] 目的:探索血小板计数(platelet count,PLT)及血栓弹力图(thromboelastography,TEG)在预测血液病患者出血风险和指导血小板输注中的作用。方法:收集 2019 年 1 月—2019 年 10 月医院血液科收治的 PLT 减少($<50\times 10^9/L$)的患者 398 例。根据 TEG 中凝血最大强度(MA)值 50 mm 为临界值,分为 MA <50 mm 255 例(A 组)和 MA ≥ 50 mm 143 例(B 组)。分析 2 组间的基本情况,PLT、出血概率及前 7 天预防性血小板输注情况;对影响出血的单因素及多因素进行分析;比较 PLT、MA 及 PLT 联合 MA 在预测血液病患者出血的灵敏度及特异度。结果:2 组间的性别、年龄、BMI、体表面积及 TEG 中的凝血反应时间差异无统计学意义($P>0.05$),在 PLT、TEG 中的凝血形成时间、凝血形成速率、凝血综合指数上差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者在前 1 天、前 3 天、前 7 天 PLT 输注率差异有统计学意义($P<0.05$),2 组患者在前 2、4、5、6 天 PLT 输注率差异无统计学意义($P>0.05$)。PLT($P<0.05$,OR=0.962,95%CI 0.932~0.992)是出血的独立保护因素,MA($P<0.05$,OR=0.947,95%CI 0.921~0.973)是出血的独立保护因素。PLT 和 MA 值联合诊断曲线下面积(AUC)为 0.736,灵敏度为 67.69%,特异度为 70.87%。结论:PLT 联合 MA 值预测血液病患者出血的灵敏度、特异度相对较高,在降低血液病患者出血风险、明确血小板预防性输注时机、减少血小板资源浪费、节省医疗支出中具有重要价值。

[关键词] 血栓弹力图;血小板功能;预防性输注;血小板减少;出血

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.08.001

[中图分类号] R457.1 **[文献标志码]** A

Predictive value of platelet and thromboelastography in bleeding risk and platelet transfusion in patients with hematological diseases

LI Huan HU Yan PENG Tao XIE Jia HE Hongwei YANG Xin

(Department of Blood Transfusion, General Hospital of the Western Theater Command, PLA, Chengdu, 610083, China)

Corresponding author: PENG Tao, E-mail: tao_1226@126.com

Abstract Objective: To explore the role of platelet count(PLT) and thromboelastography(TEG) in predicting bleeding risk and guiding platelet transfusion in patients with hematological diseases. **Methods:** A total of 398 patients with thrombocytopenia($<50\times 10^9/L$) admitted to the Department of Hematology of the hospital from January 2019 to October 2019 were collected. According to the maximum coagulation intensity(MA) value of 50 mm in TEG as the critical value, they were divided into 255 cases with MA <50 mm(group A) and 143 cases with MA ≥ 50 mm(group B). The basic situation, PLT, bleeding probability and prophylactic platelet transfusion in the first 7 days were analyzed between the two groups. The univariate and multivariate factors affecting bleeding were analyzed. The sensitivity and specificity of PLT, MA and PLT combined with MA in predicting bleeding in patients with hematological diseases were compared. **Results:** There was no significant difference in gender, age, height, weight, body surface area and TEG coagulation reaction time between the two groups($P>0.05$), but there were significant differences in PLT, TEG coagulation formation time, coagulation formation rate and coagulation index($P<0.05$). There was a significant difference in the first 1 d, 3 d and 7 d PLT transfusion rate between the two groups($P<0.05$), but there was no significant difference in the first 2,4,5,6 d PLT transfusion rate between the two groups($P>0.05$). PLT($P<0.05$, OR=0.962, 95%CI 0.932-0.992) was an independent protective factor for bleeding, MA($P<0.05$, OR=0.947, 95%CI 0.921-0.973) was an independent protective

¹ 中国人民解放军西部战区总医院输血科(成都,610083)

通信作者:彭涛,E-mail:tao_1226@126.com

factor for bleeding. The area under the curve(AUC) of PLT and MA value combined diagnosis was 0.736, the sensitivity was 67.69%, and the specificity was 70.87%. **Conclusion:** The sensitivity and specificity of PLT combined with MA value in predicting bleeding in patients with hematological diseases were relatively high, which might have important value in reducing the risk of bleeding in patients with hematological diseases, determining the timing of platelet prophylactic infusion, reducing the waste of platelet resources and saving medical expenditure.

Key words thromboelastography; platelet function; prophylactic transfusion; thrombocytopenia; bleeding

血液恶性肿瘤患者的肿瘤细胞在骨髓中恶性增殖、浸润,造成 PLT 减少^[1],同时影响血小板功能,导致机体出血凝血功能障碍。其他研究报告称,出血是 67% 的白血病病例死亡的主要原因^[2]。因此血小板输注是预防和减少血小板减少患者致死性出血的重要手段,是保障化疗、干细胞移植等顺利完成的重要支持治疗,也是血液病患者最常接受的治疗方式之一^[3-4]。然而血液病患者的出血除了与血小板计数(platelet count, PLT)有关,还与其 MA 值的正常与否及前期预防性输注血小板的情况有着密切的关系。为此,本研究对 PLT < $50 \times 10^9/L$ 的 398 例患者的出血情况、血栓弹力图(thromboelastography, TEG)中血小板功能的凝血最大强度(MA)值、前 7 天血小板的输注情况进行了回顾性分析,以探讨 MA 值、PLT 及预防性输注血小板对预测血液病患者出血及指导血小板输注的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究通过院内 HIS 系统收集了 2019 年 1 月—2019 年 10 月血液科收治的 PLT 减少(< $50 \times 10^9/L$)患者 398 例,男 324 例,女 74 例;年龄 7~79 岁,平均(33.56 ± 14.06)岁。疾病诊断主要是急性髓系白血病(26.6%)、急性淋巴细胞白血病(24.6%)、再生障碍性贫血(23.2%)、骨髓增生异常综合征(17.9%)和其他血液性疾病(7.7%)。根据 TEG 中凝血最大强度(MA)值 50 mm 为临界值,分为 MA < 50 mm 255 例(A 组)和 MA $\geq$ 50 mm 143 例(B 组),比较了 2 组的 BMI、体表面积、PLT、TEG 主要的核心项目[凝血综合指数(CI)、凝血反应时间(R 值)、凝血凝固时间(K 值)、凝血形成速率(Angle 值)、MA 值],分析 2 组的出血情况、前 7 天预防性输注情况。根据出血症状分为未出血组(333 例)、出血组(65 例),对影响出血的单因素及多因素进行分析。最后对 PLT、MA 在预测出血的灵敏度及特异度进行分析。所有患者均签署输血知情同意书。

1.2 出血评价标准

参照 WHO 出血分级^[5]定义出血症状包括:皮肤黏膜出血点、口腔黏膜出血、鼻出血、牙龈出血、便血隐血、痰中带血、呕血、眼底/视网膜/球后出血、血尿及颅内出血。出血组共 65 例,其中皮肤散

在瘀斑 31 例、双肢出血点 25 例、牙龈出血 4 例、消化道出血 2 例、泌尿道出血 2 例、鼻翼出血 1 例。

1.3 TEG 凝血指标正常参考值

R 值为 5~10 min;K 值为 1~3 min;Angle 值为 $55^\circ \sim 78^\circ$;MA 值为 50~70 mm。

1.4 仪器与试剂

XE-2100 全自动血液分析仪,用于检测 PLT;TEG 检测仪(规格:CFMS LEPU8880、北京乐普诊断科技股份有限公司),用于检测 MA 值、R 值、K 值、Angle 值、CI,同时使用配套试剂。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计软件处理。计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验方法,以例(%)表示。利用 Shapiro-Wilk 检验方法对计量资料进行正态性检验。计量资料不满足正态性,不同分组的比较用非参数 Mann-Whitney U 秩和检验方法,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。对患者出血单因素分析中有显著差异变量纳入多因素分析,建立二元 logistic 回归模型,分析患者出血的独立影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 PLT、血小板功能及 PLT 联合血小板功能对预测出血的灵敏度及特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基础资料比较

2 组患者在性别、年龄、BMI、体表面积上差异均无统计学意义($P > 0.05$),在 R 值中差异无统计学意义($P > 0.05$),在 PLT、K 值、Angle 值、CI 值上差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者出血率及前 7 天输注血小板情况比较

A 组患者出血率(22.75%)显著高于 B 组(4.90%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。A 组患者前 1 天、前 3 天、前 7 天 PLT 输注率低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组患者未输血量率(51.76%)显著低于 B 组(69.23%)。见表 2。

2.3 出血影响因素分析

未出血组患者 333 例,出血组患者 65 例。2 组患者在性别、年龄、BMI、体表面积、R 值、K 值上差异无统计学意义($P > 0.05$),2 组患者在 PLT、K 值、Angle 值、MA 值、CI 值上差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 影响出血多因素分析

结果显示,PLT($P<0.05$, $OR=0.962$, $95\%CI\ 0.932\sim0.992$)是出血的独立保护因素,MA($P<0.05$, $OR=0.947$, $95\%CI\ 0.921\sim$

0.973)是出血的独立保护因素,见表 4。

2.5 ROC 曲线分析

采用 ROC 曲线分析 PLT、血小板功能和 PLT+MA 对预测出血的灵敏度及特异度。见表 5,图 1。

表 1 2 组患者基础资料比较

项目	A 组($n=255$)	B 组($n=143$)	χ^2/Z	P
性别/例(%)			0.928	0.335
男	204(80.00)	120(83.92)		
女	51(20.00)	23(16.08)		
年龄/岁	29.00(24.00,42.00)	30.00(24.00,42.00)	-1.586	0.113
BMI	21.80(19.03,23.44)	22.47(19.22,24.34)	-1.874	0.061
体表面积/ m^2	1.64(1.51,1.72)	1.61(1.53,1.74)	-1.071	0.284
PLT/ $(\times 10^9/L)$	18.00(12.00,26.00)	27.00(21.00,36.00)	-7.559	<0.001
R/min	8.00(6.40,9.30)	8.60(6.80,9.70)	-1.897	0.058
K/min	2.80(2.30,3.20)	2.20(1.90,2.80)	-6.475	<0.001
Angle/ $^{\circ}$	53.50(48.20,59.00)	59.40(55.30,64.00)	-6.956	<0.001
CI	-7.50(-10.10,-5.60)	-3.90(-5.70,-2.50)	-9.874	<0.001

表 2 2 组患者出血率及前 7 天输注血小板情况比较

组别	出血	前 7 天输注 PLT 情况								例(%)
		前 1 天	前 2 天	前 3 天	前 4 天	前 5 天	前 6 天	前 7 天	未输血	
A 组($n=255$)	58(22.75)	40(15.78)	37(14.51)	31(12.16)	38(14.90)	31(12.16)	33(12.94)	20(7.84)	132(51.76)	
B 组($n=143$)	7(4.90)	40(27.97)	24(16.78)	33(23.08)	24(16.78)	26(18.18)	25(17.48)	22(15.38)	99(69.23)	
χ^2	21.364	8.611	0.365	8.096	0.247	2.710	1.518	5.520	11.477	
P	<0.001	0.003	0.546	0.004	0.620	0.100	0.218	0.019	0.001	

表 3 影响出血单因素分析

项目	未出血($n=333$)	出血($n=65$)	χ^2/Z	P
性别/例(%)			1.862	0.172
男	275(82.58)	49(75.38)		
女	58(17.42)	16(24.62)		
年龄/岁	29.00(24.00,40.00)	30.00(22.00,49.00)	-0.431	0.667
BMI	21.97(19.03,23.38)	22.04(19.05,24.14)	-0.974	0.330
体表面积/ m^2	1.64(1.51,1.73)	1.62(1.58,1.69)	-0.060	0.952
PLT/ $(\times 10^9/L)$	22.00(16.00,32.00)	14.00(8.00,22.50)	-4.892	<0.001
R/min	8.30(6.50,9.60)	8.00(6.90,9.40)	-0.091	0.928
K/min	2.60(2.10,3.00)	2.60(1.90,3.05)	-0.716	0.474
Angle/ $^{\circ}$	56.50(50.55,61.60)	52.40(47.80,59.20)	-2.627	0.009
MA	47.40(35.40,54.40)	32.40(24.60,45.10)	-5.584	<0.001
CI	-6.10(-8.55,-3.70)	-7.50(-10.35,-5.10)	-2.602	0.009

表 4 影响出血多因素分析结果

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	$95\%CI$
PLT	-0.039	0.016	5.976	0.014	0.962	0.932~0.992
Angle	-0.011	0.018	0.373	0.542	0.989	0.954~1.025
MA	-0.054	0.014	15.113	<0.001	0.947	0.921~0.973
CI	0.026	0.038	0.488	0.485	1.027	0.953~1.106

表 5 PLT、MA 及联合诊断出血的结果

指标	AUC	SE	P	95%CI	最佳截断值	灵敏度/%	特异度/%
PLT	0.692	0.038	<0.001	0.617~0.766	$14.50 \times 10^9/L$	52.31	78.98
MA	0.719	0.035	<0.001	0.650~0.788	47.35 mm	84.62	50.45
PLT+MA	0.736	0.035	<0.001	0.668~0.805	—	67.69	70.87

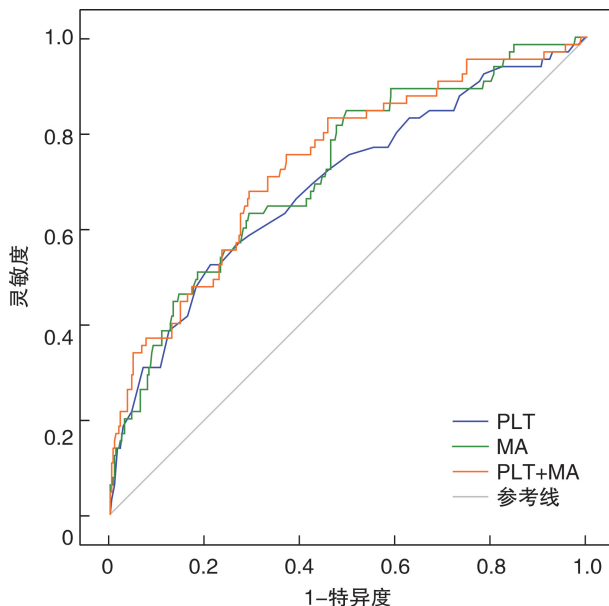


图 1 PLT、MA 及联合诊断出血的 ROC 曲线

3 讨论

原则上血液病患者,若无其他危险因素,可在 $PLT < 10 \times 10^9/L$ 时,进行预防性输注;若未出现严重感染、脓毒血症、发热等高危情况,可在 $PLT < 5 \times 10^9/L$ 时进行预防性输注^[6]。基于患者安全考虑,许多医疗机构也并未严格遵循该原则,这在一定程度上加剧了预防性输注的频率^[7],多次血小板输注易产生抗体,引发过敏、无效输注等一系列问题,而 PLT 或 MA 障碍无法得到改善^[8-9]。有研究表明,部分血液病患者 $PLT \leq 10 \times 10^9/L$ 时并无出血症状,但在 $PLT > 10 \times 10^9/L$ 时,患者会出现出血表现^[10]。因此血液病患者仅在 PLT 上设置阈值一定程度上并不能准确地反映患者的出血风险^[11-13]。TEG 是基于血液凝血理论检测可连续、动态、完整地监测血凝块形成强度、速度及溶解过程,辨别异常凝血状态,全面检测凝血和纤溶过程及血小板的功能^[14-17],已广泛应用于临床指导输血,相关指标的引入可以为制定预防输注血小板的标准提供重要参考^[18]。本研究旨在通过 TEG 主要参数和 PLT 来综合评价患者的出血风险,指导临床合理输血。

本文对 2 组患者前 7 天血小板输注率及出血率进行差异性比较,A 组前 7 天有 123 例输注血小板,共 230 个治疗量,总输注率为 48.24%,输注率最高在前 1 天,最低在前 7 天,未输注血小板占

51.76%,结合前 7 天的输注情况,A 组的出血率占 22.75%。B 组前 7 天有 44 例,共 194 个治疗量,总输注率为 30.77%,输注率最高在前 1 天,最低在前 7 天,未输注血小板占 69.23%,B 组出血率为 4.90%。A 组患者未输注率及出血率显著高于 B 组。A 组前 1、3、7 天的输注率均低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者在前 2、4、5、6 天 PLT 输注率差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此,在 A、B 组同时需求的情况下,临床可以优先考虑 A 组纠正 PLT 及 MA;同为 A 组,应考虑在前 1、3、7 天进行预防性输注血小板;同为 B 组,应结合临床症状慎重考虑,避免不必要的输注。

本研究对 2 组患者出血影响因素进行分析,2 组患者在 PLT、Angle 值、MA 值、CI 值上差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此预测血液病患者出血风险的着重点不仅是 PLT,还有纤维蛋白功能、血小板功能及综合凝血指标。将 PLT、Angle、MA、CI 纳入多因素分析结果显示,PLT ($P < 0.05$, $OR = 0.962$, 95%CI 0.932~0.992)是出血的独立保护因素,MA ($P < 0.05$, $OR = 0.947$, 95%CI 0.921~0.973)是出血的独立保护因素,Angle、CI 不是出血的独立影响因素。因此,临床对 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 的血液病患者应及时进行 TEG 检测,重视 PLT 及 MA 值,以此来预测患者出血风险。

PLT 和 MA 值之间存在相关性^[19],患者 PLT 在不同范围时出血的风险不同,预防性输注血小板的 MA 值阈值也有所不同,应将 PLT 与 MA 相关联来指导临床进行预防性血小板输注^[20]。采用 ROC 曲线对 PLT、MA 值在预测血液病患者出血的灵敏度及特异度进行分析。PLT 的 AUC 面积为 0.692,最佳临界值为 $14.50 \times 10^9/L$,灵敏度 52.31%,特异度为 78.98%。MA 的 AUC 面积为 0.719,最佳临界值为 47.35 mm,灵敏度为 84.62%,特异度为 50.45%。PLT 和 MA 联合诊断 AUC 面积为 0.736,灵敏度为 67.69%,特异度为 70.87%。基于节约血制品资源、降低医疗支出及输注后并发症等方面考虑^[21-22],完善的输注评估体系的建立有重大的理论和实际意义^[23]。因此,血液病患者在 $PLT \leq 14.50 \times 10^9/L$ 、 $MA \leq 47.35$ mm 时,出血风险高,应及时输注机采血小板;若 $PLT > 14.50 \times 10^9/L$ 、 $MA > 47.35$ mm 时,尽量避免过度输注;若 PLT 及 MA 只有一个指标

在临界值以下,则需结合临床症状慎重考虑。

准确、全面的出血风险评估指标,不仅可以降低不必要的血制品使用,在降低患者经济支出、节约血制品资源方面,具有重要的理论和实际意义^[24-25]。综上所述,PLT联合MA在血液病患者出血的预测上有重要的应用价值,在合理进行预防性血小板输注上有重要的指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马翠霞,燕备战,史景莉.血栓弹力图联合血小板抗体检测在孕期合并血小板减少中的应用研究[J]. 中国生育健康杂志,2022,33(5):455-458.
- [2] Chen LZ,Zheng YQ,Yu K,et al. Changing causes of death in persons with haematological cancers 1975-2016[J]. *Leukemia*,2022,36(7):1850-1860.
- [3] Ellingson KD,Sapiano MRP,Haass KA,et al. Continued decline in blood collection and transfusion in the United States-2015[J]. *Transfusion*,2017,57(Suppl 2):1588-1598.
- [4] 游时松,卢黎琦,蔡群,等.310名血液病患者单采血小板输注效果分析[J]. 中国输血杂志,2023,36(1):36-41.
- [5] 叶子君,方拥军,戴宇东,等.初治儿童急性淋巴细胞白血病出血风险分析[J]. 临床血液学杂志,2019,32(11):874-876,881.
- [6] 温丽玲,余卓丽,梁惠兰,等.英国血小板输注应用指南主要推荐及其启示[J]. 中国输血杂志,2018,31(4):440-444.
- [7] Cornelissen LL,Caram-Deelder C,Fustolo-Gunnink SF,et al. Expected individual benefit of prophylactic platelet transfusions in hemato-oncology patients based on bleeding risks[J]. *Transfusion*,2021,61(9):2578-2587.
- [8] 许云波,张静.血液病反复输血患者血小板抗体、交叉配型结果与血小板输注效果的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(3):323-326.
- [9] 敬媛媛,王洁,刘娜,等.免疫性血小板输注无效患者的人类白细胞抗原/人类血小板抗原抗体分布特征及其对交叉配型效果的影响[J]. 北京医学,2022,44(2):163-167.
- [10] Chellaiya GK,Nair CK,Raghavan V,et al. Extent of transfusion support in a developing country in managing a bleeding acute myeloid leukemia patient with platelet transfusion refractoriness[J]. *Asian J Transfus Sci*,2021,15(1):90-93.
- [11] 胡燕,严顺东,吴雅娟,等.低剂量血小板预防性输注分析[J]. 临床血液学杂志,2022,35(10):720-723.
- [12] Jaime-Pérez JC, García-Salas G, Turrubiates-Hernández GA,et al. An audit of platelet transfusion indications in acute leukaemia patients:six-year experience at an Academic Centre[J]. *Trasfusione Del Sangue*,2021,19(1):37-44.
- [13] Snowden JA,Sánchez-Ortega I,Corbacioglu S,et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders;current practice in Europe,2022[J]. *Bone Marrow Transplant*,2022,57(8):1217-1239.
- [14] 杨俊龙,彭涛,张利,等.新生儿与成年人血栓弹力图结果比较分析[J]. 西南军医,2020,22(4):325-327.
- [15] 张涛,万亚楠,卢昕媛,等.血栓弹力图对脓毒症患者弥散性血管内凝血的诊断价值及预后的影响[J]. 临床急诊杂志,2022,23(7):476-481.
- [16] 朱雯雯,李莺,周小玉.血栓弹力图评估心脑血管疾病抗血小板药物使用疗效的影响因素[J]. 临床血液学杂志,2023,36(4):225-230.
- [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] 李娜,袁君,栾建凤.血栓弹力图相较常规凝血检测在热射病救治中的比较研究[J]. 临床血液学杂志,2023,36(12):869-872.
- [19] 黎欢,杨俊龙,谢佳,等.肝硬化患者血栓弹力图与凝血指标的相关性分析[J]. 现代医药卫生,2022,38(7):1089-1093.
- [20] Cornelissen LL,Caram-Deelder C,Meier RT,et al. Platelet transfusion and tranexamic acid to prevent bleeding in outpatients with a hematological disease;a Dutch nationwide survey[J]. *Eur J Haematol*,2021,106(3):362-370.
- [21] 侯星羽,秦雯,海帆,等.肝移植患者围术期PBM的建立与实施[J]. 中国输血杂志,2023,36(11):999-1004.
- [22] Facco G,Bennardello F,Fiorin F,et al. A nationwide survey of clinical use of blood in Italy[J]. *Blood Transfus*,2021,19(5):384-395.
- [23] 何柏霖,郭玉霞,温普生,等.儿童急性淋巴细胞白血病血小板输注影响因素及疗效预测模型的构建与验证[J]. 中国循证儿科杂志,2023,18(6):435-441.
- [24] 陈瑜,温燕华,邱芳,等.血栓弹力图在冠状动脉旁路移植术个体化成分输血的应用价值分析[J]. 临床血液学杂志,2023,36(10):751-754.
- [25] Tan LC,Wei XZ,Yue JM,et al. Impact of perioperative massive transfusion on long term outcomes of liver transplantation:a retrospective cohort study[J]. *Int J Med Sci*,2021,18(16):3780-3787.

(收稿日期:2024-01-19)