论著

文章编号:1000-5404(2014)04-0398-04

某医院近5年肝硬化患者冰冻血浆输注回顾性调查分析

武世文[1],孙桂香[1],滕 方[1],卢 尧[1],程芝灵[1],刘 敏[1],周 晶[1],张有翠[2],蒋远萍[2],陈 伟[1],文爱清[1] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所输血科[1];400016 重庆,重庆医科大学检验医学院[2])

[摘要] **目的** 调查分析某医院近5年肝硬化患者临床资料,重点探讨冰冻血浆(frozen plasma, FP)使用现状。**方法** 收集某医院2008年7月至2013年6月所有肝硬化住院患者的病历资料,对FP的输注原因、不同Child-Pugh分级患者FP使用情况以及输注FP前后凝血指标的变化等进行统计分析。**结果** 共纳入肝硬化患者1 511例,其中输注FP者408例(27.0%),主要为乙型病毒性肝炎肝硬化,其次为酒精性和胆汁淤积性。408例患者共接受2 708次FP治疗,合计输注693 800 mL,每例的输注次数和输注量的中位数分别为5次和1 200 mL。首次输注FP的主要原因为改善凝血功能、支持治疗和预防性输注,分别占51.7%、30.9%和8.8%。Child-Pugh分级为C级的患者FP每例的输注量和输注次数均高于A级和B级($P<0.01$)。输注FP前PT主要集中于12.1~20 s(72%),APTT主要集中于30.1~46 s(62%)。INR≤1.4的患者接受FP输注后INR未见缩短,而INR>1.8者则明显缩短。**结论** 肝硬化患者输注FP的比例和频次均较高,可能存在一定不合理现象。肝硬化患者FP输注指征有待进一步循证学研究。

[关键词] 肝硬化;冰冻血浆;回顾性调查
[中图法分类号] R195.4;R457.14;R575.2 [文献标志码] A

Usage of frozen plasma in patients with liver cirrhosis: a retrospective study

Wu Shiwen[1], Sun Guixiang[1], Teng Fang[1], Lu Yao[1], Chen Zhiling[1], Liu Min[1], Zhou Jing[1], Zhang Youcui[2], Jiang Yuanping[2], Chen Wei[1], Wen Aiqing[1] ([1]Department of Blood Transfusion, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042; [2]College of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical data of the current usage of frozen plasma (FP) in liver cirrhosis patients, and to give supportive evidence to the instruction of clinical blood transfusion. **Methods** The clinical information of demography, diagnosis and FP transfusion in all liver cirrhosis patients who admitted in Daping Hospital from July 2008 to June 2013 was collected. The indication of FP transfusion, FP usage according to different Child-Pugh grades, and the changes of coagulopathy parameters were analyzed. **Results** A total of 1 511 liver cirrhosis patients (mainly viral hepatitis B, alcoholic and cholestatic liver cirrhosis) were included and 408 cases (27.0%) underwent FP transfusion. Totally 2 708 FP infusions were given to these patients, with a total volume of 693 800 mL. The median transfusion frequency and volume for each patient were 5 times and 1 200 mL, respectively. The main indications of FP in the first infusion were coagulation improvement, support treatment and prophylactic infusion, which accounted for 51.7%, 30.9% and 8.8%, respectively. The median transfusion frequency and volume in Child-Pugh C liver cirrhosis patients were higher than that of Child-Pugh A and B patients. Patients of 72% were transfused with FP for a pretransfusion prothrombin time (PT) between 12.1 and 20 seconds, while 62 percent for the activated partial thromboplastin time (APTT) between 30.1 and 46 seconds. The coagulation status of patients with INR not greater than 1.4 was not improved according to INR parameter after transfusion, whereas that of patients with INR above 1.8 was improved (with the decrease of INR). **Conclusion** The proportion and frequency of FP transfusion in liver cirrhosis patients were high, which may be unreasonable. Further evidence-based clinical investigation needs to be done for studying the indication of FP transfusion for liver cirrhosis patients.

[通信作者] 文爱清,电话:(023)68757651, E-mail: dpyysxkwaq@hotmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131129.1809.005.html(2013-11-29)

[**Key words**] liver cirrhosis; frozen plasma; retrospective study

Corresponding author: Wen Aiqing, Tel: 86-23-68757651, E-mail: dpyysxkwaq@hotmail.com

肝硬化(liver cirrhosis)是临床常见的慢性进行性肝病,由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害。临床以肝功能损害及门脉高压为主要表现,失代偿期常出现静脉曲张破裂出血、严重凝血功能紊乱和脾亢引起的外周血白细胞、红细胞、血小板数量减少。这类患者在临床上能否有效治疗,不仅取决于止血措施、肝脏的代偿功能,还与科学合理的输血有关。冰冻血浆(frozen plasma, FP)作为我国肝硬化患者最常使用的血液制品,其临床输注指征仍存在很大的困惑和争议,不同医生对血浆的认识和使用也存在差异[1]。目前,国内外文献均报道血浆存在广泛不合理输注,临床输注方案及效果尚缺乏大规模、高质量的临床随机对照试验及循证医学证据证实。本研究拟对本院肝硬化患者的临床资料和 FP 输注现状进行回顾性调查分析,进一步评价其输注效果,旨在为制定科学、合理、安全、有效的肝硬化输血策略提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2008 年 7 月至 2013 年 6 月某医院肝硬化的住院患者,分别来自消化内科、肝胆外科、ICU、肿瘤科、内分泌科、呼吸内科、肾内科、耳鼻喉科、泌尿科、血液科、皮肤科等科室,共计 1 511例,其中输注 FP 者 408 例,占 27.0%。所有患者均符合 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合制订的《病毒性肝炎防治方案》中肝硬化的相关诊断标准[4],排除未确诊病例或基本资料不全者。

1.2 调查方法

从病案室筛选符合入选标准的肝硬化病例,调阅我院军字 1 号及输血信息系统,收集患者的临床资料。建立《肝硬化临床输血状况回顾性调查表》,收集信息如下:①一般情况:性别、年龄、血型、入院诊断、病因、科室、住院时间;②本次住院期间 FP 输注情况:不同 Child-Pugh 分级肝硬化患者 FP 输注量、输注次数、首次输注原因;③输注前后 48 h 内血生化及凝血功能检查结果。

1.3 输血次数说明

为确保数据收集的可比性,调查中对输血次数的计算参照了 Intermountain Healthcare 的计算方法,规定 1d 内多次输注血液时,如果 2 次输血在 12 h 以内,则计为 1 次输血[5]。

1.4 统计分析

运用 SPSS 16.0 软件对所收集数据资料进行统计分析。计数资料用百分比表示,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布计量资料采用中位数和四分位距表示。不同 Child-Pugh 分级肝硬化患者血浆使用情况比较采用非参数检验。

2 结果

2.1 输注 FP 肝硬化患者基本特征

408 例 FP 输注患者主要来源于消化内科、肝胆外科、ICU 等科室,年龄(53.3 ± 12.8)岁,其中 1 例为未成年;性别男女比例为 2.09∶1,住院时间(19.3 ± 13.8)(1 ~ 93)d;病因主要为乙型病毒性肝炎,共 294 例(72.6%),其余依次为酒精性 22 例、胆汁淤积性 20 例、自身免疫性 10 例和丙型病毒性肝炎 7 例,其中诊断不明确者 55 例;血型分布 A 型(36.3%)、O 型(31.9%)、B 型(21.6%)、AB 型(7.6%),血型信息缺失者 11 例(2.7%)。见表 1。

表 1 输注 FP 肝硬化患者基本特征

变量	例数	构成比(%)
年龄(岁)		
<50	162	39.7
50 ~ <70	206	50.5
≥70	40	9.8
性别		
男	276	67.6
女	132	32.4
科室		
消化内科	273	66.9
肝胆外科	107	26.2
ICU	9	2.2
其他	19	4.7
病因		
乙型病毒性肝炎	294	72.1
酒精性	22	5.4
胆汁淤积性	20	4.9
自身免疫性	10	2.5
丙型病毒性肝炎	7	1.7
诊断不明确	55	13.5
ABO 血型		
A	148	36.3
B	88	21.6
O	130	31.9
AB	31	7.6
血型信息缺失	11	2.7

2.2 肝硬化患者 FP 输注情况

408 例患者共接受 2 708 次 FP 治疗,合计输注 693 800 mL,每例的输注量和输注次数的中位数分别为 1 200 mL(四分位距为 600 ~ 2 200 mL)和 5 次(四分位距为 2 ~ 9 次)。

2.2.1 肝硬化患者首次 FP 输注原因分析 调查结果显示,肝硬化患者首次 FP 输注原因主要是改善凝血、支持治疗和预防性输注,分别占 51.7%、30.9% 和 8.8%;其次为急性大失血、扩容、血浆置换和对抗华法林过量,共占 8.6%。因改善凝血功能而输注 FP 的肝硬化患者中,PT 或 APTT > 1.5 倍正常值上限(PT > 21 s 或 APTT > 60 s)者占 12.5%,PT 或 APTT < 1.5 倍正常值上限(14 s < PT ≤ 21 s 或 40 s < APTT ≤ 60 s)者占 31.6%,PT 或 APTT 在正常范围(PT ≤ 14 s 或 APTT ≤ 40 s)者占 7.6%。见表 2。

表3 不同 Child-Pugh 分级肝硬化患者 FP 使用情况

Child-Pugh 分级	例数	输注次数	输注总量(mL)	每例输注量(mL)		每例输注次数		每次输注量(mL)	
				中位数	四分位距	中位数	四分位距	中位数	四分位距
A 级	46	186	50 600	800	400～1 300	3	2.0～5.0	200	200～400
B 级	179	1 029	263 800	1 000	400～2 000	4	2.0～7.0	200	200～200
C 级	174	1 456	369 000	1 400[ab]	800～2 450	6[ab]	4.0～11.0	200	200～200
不详	9	37	10 400	1 200	500～1 800	3	1.5～7.0	200	200～200
合计	408	2 708	693 800	1 200	600～2 200	5	2.0～9.0	200	200～200

a：$P<0.01$，与 A 级比较；b：$P<0.01$，与 B 级比较

表2 肝硬化患者首次 FP 输注原因分析

首次输注原因	例数	构成比(%)
改善凝血功能(14 s＜PT≤21 s 或 40 s＜APTT≤60 s)	129	31.6
改善凝血功能(PT＞21 s 或 APTT＞60 s)	51	12.5
改善凝血功能(PT≤14 s 或 APTT≤40 s)	31	7.6
支持治疗	126	30.9
预防性输注	36	8.8
急性大失血	13	3.2
扩容	7	1.7
血浆置换	3	0.7
对抗华法林过量	1	0.3
不详	11	2.7
合计	408	100

2.2.2 不同 Child-Pugh 分级肝硬化患者 FP 使用情况 根据肝硬化 Child-Pugh 分级标准，对患者入院时肝功能状况进行分级。结果显示，Child-Pugh A 级占 11.3%（46/408），Child-Pugh B 级占 43.9%（179/408），Child-Pugh C 级占 42.6%（174/408），肝脏储备功能以 B、C 级为主。Child-Pugh C 级患者每例输注量的中位数最高（1 400 mL），其次为 Child-Pugh B 级（1 000 mL）、A 级（800 mL）。每例输浆次数的中位数最高者为 Child-Pugh C 级患者（6 次），其次为 Child-Pugh B 级（4 次）、A 级（3 次）。Child-Pugh 分级为 C 级的患者 FP 每例的输注量和输注次数均高于 A 级和 B 级（$P<0.01$），但不同分级患者每次输注量无明显差异。见表3。

2.3 肝硬化患者 FP 输注前凝血功能检测情况

2.3.1 FP 输注前后 PT、APTT 检测情况 肝硬化患者 FP 输注前后均检测 PT 和 APTT 者分别占 45.8% 和 40.2%，仅输注前检测者分别占 50% 和 53.9%，仅输注后或输注前后均无检测者所占比例均小于 4%。见表4。

表4 肝硬化患者 FP 输注前后 PT、APTT 检测情况［例(%)］

	输注前后均检测	仅输注前检测	仅输注后检测	输注前后均无检测
PT	187(45.8)	204(50.0)	6(1.5)	11(2.7)
APTT	164(40.2)	220(53.9)	9(2.2)	15(3.7)

2.3.2 肝硬化患者 FP 输注前 PT、APTT 检测 以距离 FP 输注 48 h 内最近 1 次检测结果作为输注前检测结果，输注前检测 PT 807 次，检测 APTT 722 次。输注 FP 前 PT 主要集中于 16.1～18（173，21.4%）、14.1～16（163，20.2%）、12.1～14（121，15.0%）、18.1～20 s（121，15.0%）和 20.1～22 s（63，7.8%），输注前 PT 值轻度异常者（PT≤16 s）占 41.3%，PT≤22 s 者占 85.5%。输注前 APTT 主要集中于 30.1～34（138，19.1%）、34.1～38（130，18.0%）、38.1～42（108，15.0%）、42.1～46（75，10.4%）、46.1～50（59，8.2%）、26.1～30 s（54，7.5%），输注前 APTT≤50 s 者占 82.0%。

2.3.3 FP 输注前后国际标准化比值（international normalized ratio，INR）的变化 以输注 FP 前后 48 h 内最近 1 次 INR 检测结果作为输注前后检测值。结果显示，输注前 INR≤1.4 的肝硬化患者接受 FP 治疗后 INR 值并未缩短，INR＞1.8 者输注后 INR 明显缩短。见表5。

表5 肝硬化患者输注 FP 后 INR 变化

输注前 INR 值	例数	输注后 INR 平均变化值	FP 平均输注量(mL)
＜1.0	15	0.10	1453
1.0～＜1.2	38	0.01	1 650
1.2～＜1.4	66	0.03	1 791
1.4～＜1.6	32	−0.02	1 919
1.6～＜1.8	15	−0.06	2 320
1.8～＜2.0	8	−1.74	2 975
＞2.0	13	−2.35	1 538

3 讨论

肝硬化时肝细胞合成凝血因子、抗凝物质的能力下降，并继发纤溶亢进或弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC），患者易出现凝血、抗凝、纤溶平衡的紊乱，从而导致患者发生出血和血栓[6-7]，常需大量、长期、多次输注各种血浆制品。但随着输注次数的增多，其发生过敏、溶血、急性肺损伤等不良反应的风险也增加。因此，确定一个既能达到治疗效果、降低输血风险，又能节约血液资源，并最终获得合理输注血浆制品的标准方案值得进一步探讨。

目前，国外一般使用 FFP 改善肝硬化患者凝血功能。而我国临床主要采用输注 FP 治疗肝硬化患者，用于支持治疗或改善凝血功能。我们本次的回顾性调查发现，肝硬化患者中 FP 输注比例占 27.0%，很少使用 FFP 或凝血酶原复合物等血浆源制剂，这可能与国内 FFP 和血浆源制剂紧缺有关。Lim[8] 的研究也发现肝硬化患者血浆制品使用比例很高。Shah[9] 的 1 项横断面调查结果显示，肝硬化患者仅占调查期内所有输血病历的 7.7%，但使用了 32.4% 的血浆制品。文献报道，国内临床血液制品不合理使用率较高，尤其是血浆制品[10]，国外也同样存在这一问题[11-12]。我们的调查发现肝硬化患者使用血浆制品的比例高、次数多、输注量大，即每例患者的输注量的中位数为 1 200 mL，输注 FP 的次数达 5 次，是否合理，值得我们进一步审视。本调查显示，肝硬化患者首次 FP 输注原因包括改善凝血功能、支持治疗和预防性输注，三者占 80% 以上（其中改善凝血功能的占近 50%，支持治疗的占

30%以上)。其中也包括提高胶体渗透压、增强免疫力等明显不合理输血现象。

FP 可以用于除 FⅤ和 FⅧ以外的凝血因子缺乏患者的替代治疗。按照目前国内 FP 的输注指证,FP 可以用于重肝患者的支持治疗和稳定凝血因子的补充。就本次调查数据而言,输注前后均进行凝血功能检测者仅占 40% 左右,并且使用 FP 改善凝血功能者大多 PT 或 APTT <1.5 倍正常值上限,更有部分患者输注前凝血功能检测并无异常,有的输血前后均未进行凝血功能检测,属经验性输血。调查还发现,当 INR≤1.4 时输注 FP 后未缩短 INR 值,仅当输注前 INR >1.8 时,输注 FP 后凝血功能才明显改善。Abdel-Wahab 的 1 项前瞻性研究表明,轻度凝血异常患者输注 FFP 8 h 后 PT 及 INR 恢复正常者仅占 0.8%,99% 轻度凝血异常者的 PT 值并未能被纠正[13]。Shinagare[14]报道输注 FFP 可以显著改善高 INR 患者的 INR 值,每单位 FFP 对输注前高 INR 值者 INR 的改善也更为明显。因此认为,轻度凝血异常者没有必要预防性输注 FP 或 FFP。

同时也有文献报道[7],目前临床常规采用的 PT、APTT、INR 等传统凝血检测指标反映肝病患者的凝血功能作用有限,也不能预测患者的出血风险。因此,采用 PT、APTT、INR 等指标来判断肝硬化患者血浆输注是否合理尚需商榷。Child-Pugh 分级是目前肝脏储备功能量化评估最常用的方法之一,尤其在评估肝硬化患者肝功能方面有着重要作用。本调查发现,Child-Pugh 分级为 C 级的患者输注量和输注频次显著高于 A 和 B 级(P <0.01)。能否采用 Child-Pugh 分级指导肝硬化患者血浆输注值得进一步研究。

本次调查显示:2 708 次血浆输注中,每次输注量的中位数为 200 mL。国内有研究者认为,严重肝病治疗时,为了补充凝血因子,血浆输注应 800 ~1 000 mL/次,或者按 10 ~15 mL/kg 输注[15-16]。输注量过低不但起不到相应治疗作用,反而增加输血带来的风险[17]。也有研究者认为,大剂量血浆虽可纠正凝血指标异常,但维持时间短;同时考虑到肝硬化患者往往血容量基本正常,输注血浆的目的多为治疗原发性或继发性凝血功能异常,一般治疗周期较长,因此提倡少量多次输注[18-19]。对于血浆小剂量输注多次和间歇大剂量输注二者哪个更有利于肝硬化治疗尚无有效循证医学证据。

作为单中心的回顾性调查,加上部分资料不完整,造成我们的结果及呈现的信息存在一定的局限性。但是,本研究对肝硬化患者相关的流行病学资料及其血浆使用现况的报道,为今后制定肝硬化临床输血指南奠定基础;而有关血浆输注合理性的调查结果,将有助于我们确定肝硬化临床用血监管的重点。

参考文献:

[1] Jairath V, Kahan B C, Logan R F, *et al*. Red blood cell transfusion practice in patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding: a survey of 815 UK clinicians[J]. Transfusion, 2011, 51(9): 1940 - 1948.

[2] Parker J, Thompson J, Stanworth S. A retrospective one-year single-centre survey of obstetric red cell transfusions[J]. Int J Obstet Anesth, 2009, 18(4): 309 - 313.

[3] Hearnshaw S A, Logan R F, Lowe D, *et al*. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit[J]. Gut, 2011, 60(10): 1327 - 1335.

[4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62 - 68.

[5] Dohner M L, Wiedmeier S E, Stoddard R A, *et al*. Very high users of platelet transfusions in the neonatal intensive care unit[J]. Transfusion, 2009, 49(5): 869 - 872.

[6] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, *et al*. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2009, 137(6): 2105 - 2111.

[7] Tripodi A, Mannucci P M. The coagulopathy of chronic liver disease [J]. N Engl J Med, 2011, 365(2): 147 - 156.

[8] Lim Y A, Lee W G, Cho S R, *et al*. A study of blood usage by diagnoses in a Korean university hospital[J]. Vox Sang, 2004, 86(1): 54 - 61.

[9] Shah N L, Northup P G, Caldwell S H. A clinical survey of bleeding, thrombosis, and blood product use in decompensated cirrhosis patients [J]. Ann Hepatol, 2012, 11(5): 686 - 690.

[10] 杨宝成, 孔令魁, 邵超鹏, 等. 2597 份临床输血病历用血合理性调查分析[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(3): 193 - 196.

[11] Stanworth S J, 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.

[12] Lauzier F, Cook D, Griffith L, *et al*. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2007, 35(7): 1655 - 1659.

[13] Abdel-Wahab O I, Healy B, Dzik W H. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities[J]. Transfusion, 2006, 46(8): 1279 - 1285.

[14] Shinagare S A, Angarkar N N, Desai S R, *et al*. An audit of fresh frozen plasma usage and effect of fresh frozen plasma on the pre-transfusion international normalized ratio[J]. Asian J Transfus Sci, 2010, 4(2): 128 - 132.

[15] 张容,林嘉,李忠俊,等. 新鲜冰冻血浆临床输注回顾性调查分析[J]. 第三军医大学学报, 2013,35(2): 161 - 164.

[16] 临床输血规范流程协作组. 临床输血适应症与有效性评价流程[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(6): 587 - 589.

[17] Youssef W I, Salazar F, Dasarathy S, *et al*. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(6): 1391 - 1394.

[18] Amarapurkar P D, Amarapurkar D N. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. Int J Hepatol, 2011, 2011: 695470.

[19] Pybus S, MacCormac A, Houghton A, *et al*. Inappropriateness of fresh frozen plasma for abnormal coagulation tests[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2012, 42(4): 294 - 300.

(**收稿**:2013-10-13;**修回**:2013-11-23)

(编辑 王 红)