

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.19.015

血栓弹力图指导心脏手术输血的有效性和预后效果的 Meta 分析

施 婷¹, 蒋远萍¹, 李文桃^{2△}

(1. 重庆医科大学附属永川医院输血科 400038; 2. 四川省简阳市人民医院胃肠外科 610000)

[摘要] **目的** 评估血栓弹力图(TEG)与常规实验室检测指导心脏手术输血的有效性及预后效果。

方法 计算机检索万方数据、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普、中国知网(CNKI)、Cochrane Library、PubMed、EMBASE、OVID 和 Web of Science 等国内外数据库,收集应用 TEG 指导心脏手术输血的随机对照试验(RCT),应用 Cochrane 协作网提供的“偏倚风险评估”工具和“Jadad 量表”,对收集的文献进行偏倚风险和 质量评估,并采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终共有 9 篇文献纳入研究,共计 846 例患者。TEG 指导输血与常规输血对心脏手术死亡率的影响差异无统计学意义(3.28% vs. 7.01%, $P=0.06$)。与常规输血比较,TEG 指导输血能明显减少围术期患者的出血量[WMD = -129.24, 95% CI(-249.23, -9.25), $P=0.03$],降低围术期浓缩红细胞的使用率[RR = 0.83, 95% CI(0.74, 0.94), $P=0.03$],减少围术期新鲜冰冻血浆的使用量[WMD = -355.49, 95% CI(-604.60, -106.38), $P<0.01$]。**结论** 应用 TEG 指导心脏手术输血能显著减少围术期出血量及各种血液制品的使用量,但对患者预后无显著影响。

[关键词] 心脏外科手术;输血;血栓弹力图;Meta 分析

[中图分类号] R826.2+6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)19-2581-05

Meta analysis on validity and prognostic effect of thromboelastography guided cardiac surgery blood transfusion

SHI Ting¹, JIANG Yuanping¹, LI Wentao^{2△}

(1. Department of Blood Transfusion, Affiliated Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Jianyang Municipal People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the validity and prognostic effect of thromboelastography (TEG) and conventional laboratory tests guided cardiac surgery blood transfusion. **Methods** The domestic and abroad databases of WanFang Data, VIP, CBM, CNKI, Cochrane Library, PubMed, EMBASE, OVID and Web of Science were retrieved by computer. The randomized controlled trials (RCTs) on TEG guided cardiac surgery blood transfusion were collected. The tool of Bias Risk Assessment and Jadad Scale provided by the Cochrane Collaboration network were used to conduct the bias risk and quality assessment on collected literature. The RevMan 5.3 software was adopted to conduct the meta analysis. **Results** Nine articles were finally included in this research, including 846 patients. The difference between TEG guided blood transfusion and conventional blood transfusion on the mortality rate of cardiac operation had no statistical significance(3.28% vs. 7.01%, $P=0.06$). Compared with conventional blood transfusion, the TEG guided blood transfusion could significantly decrease the bleeding volume of perioperative patients [WMD = -129.24, 95% CI(-249.23, -9.25), $P=0.03$], decreased the use rate of perioperative PRBC[RR = 0.83, 95% CI(0.74, 0.94), $P=0.03$]and reduced perioperative FFP use amount[WMD = -355.49, 95% CI(-604.60, -106.38), $P<0.01$]. **Conclusion** Application of TEG guided cardiac surgery blood transfusion can significantly reduce the perioperative bleeding amount and use amount of various blood products, and has obvious impact on the prognosis of patients.

[Key words] cardiac surgery; blood transfusion; thromboelastography; Meta-analysis

围术期各种原因导致的大量失血及凝血功能障碍会显著增加患者的死亡率^[1]。及时、精准地判断患者的出血情况和凝血状况,制订合理的输血策略尤为重要。目前,临床上判断机体的贫血程度和凝血功能,常以血红蛋白(Hb)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)等指标

来决定是否输血。这些指标不能实时动态地反映机体的凝血状况^[2]。但血栓弹力图(TEG)能提供从凝血启动到纤维蛋白丝形成、最大血块形成、血块降解的全部信息,实时动态指导临床合理成分输血,从而减少出血量和用血量,具有重要的临床意义^[3]。

心脏手术对凝血功能的影响主要包括体外循环、

手术创伤、血液稀释、低体温、凝血因子的消耗等,这些均可导致围术期出血的增加。近年来,国外应用 TEG 指导心脏手术成分输血可显著降低输血量 and 出血量,以及输血所带来的相关风险^[4]。因此,本文收集有关 TEG 指导心脏手术输血的随机对照试验(RCT)文献,通过 Meta 分析来评估应用 TEG 指导心脏手术输血的有效性 and 安全性,为临床合理用血、改善患者预后提供最新证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

中文以“血栓弹力图”“血栓弹力描记图”“心脏手术”“输血”为关键词进行高级检索,检索的数据库包括万方数据、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普、中国知网(CNKI);外文以“TEG”“thromboelastography”“blood transfusion”“cardiac surgical procedure”为关键词进行高级检索,数据库包括 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、OVID 和 Web of Science;检索时间为建库至 2017 年 1 月的相关文献。布尔逻辑(and、or、not)用来联合或排除检索条件。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)实验设计:均为 RCT;(2)研究对象:均为行心脏手术围术期有潜在出血风险的患者;(3)干预措施:实验组围术期采用 TEG 检测患者的凝血状态指导输血,对照组则根据临床医师经验及常规指标指导输血;(4)结局指标:主要观察围术期患者的死亡率、出血量、新鲜冰冻血浆的使用量、红细胞使用率。

1.2.2 排除标准

(1)非标准的实验研究设计及回顾性研究;(2)多次重复发表的研究。

1.3 文献筛选和提取数据

所有文献由两位研究员收集整理并仔细阅读全文,为保证数据的准确性,所有数据均由两位研究员独立提取并交叉核对,如结果不一致,经讨论或征求第三方意见解决。提取的数据主要为:纳入研究的基本信息、病例特征、Jadad 评分各项及观察指标等数据。

1.4 质量评估

为了评估纳入研究的质量和 risk 偏倚,本文质量评价主要采用 Jadad 评分量表^[5](表 1、2)进行评估,由两位研究者独自采用 Jadad 评分量表评分,主要包括 3 项:随机化序列的产生(0~2 分)、盲法(0~2 分)和退出/失访(0~1 分)。并采用 Co-

chrane 手册推荐的偏倚 risk 评价标准对纳入研究进行偏倚 risk 评估^[6],主要包括:随机序列的产生;分配隐藏;对研究者和受试者施盲;研究结局的盲法评价;结局数据的完整性;选择性报告研究结果;其他来源。

1.5 统计学处理

用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析,结果都通过直接获取或者间接计算获得;计数资料均采用相对危险度(RR)以及 95% 置信区间(95%CI)表示;若某些文献中仅给予中位数和上下限值,则使用转换公式进行计算获得 $\bar{x} \pm s$ ^[7];对纳入的研究资料先进行异质性分析,当 $I^2 > 50\%$ 时,表示纳入的文献异质性明显,故应用随机效应模型进行效应量合并,需进一步找出异质性偏高的原因及来源,并需进行亚组分析、敏感性分析或最终排除异质性明显的文献;当 $I^2 < 50\%$ 时,表示纳入研究资料异质性程度较低,故应用固定效应模型或随机效应模型进行效应量合并^[8]。若纳入研究文献数量大于 10 篇,需绘制漏斗图,漏斗图用于评估发表偏倚的 risk,当 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 资料概况

文献筛选流程图见图 1。本研究共检索到 4 490 篇相关的临床研究,通过阅读文章题目及摘要,排除综述、个案、评论、会议及与研究无关文章后筛选出 69 篇文献并获取全文。通过阅读全文后最终纳入 9 篇 RCT 文献;其中 5 篇^[9-13]文献 Jadad 评分均大于 3 分(表 1),为高质量文献;4 篇^[14-17]文献 Jadad 评分相对较低(1~2 分),主要是无法采用盲法。本研究共纳入 846 例(TEG 指导输血组 398 例,常规输血组 448 例)行心脏手术的患者,纳入病例的基本信息见表 2。

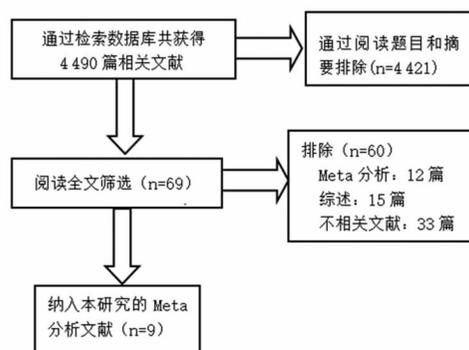


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的质量评估

纳入研究	发表年限(年)	随机序列的产生方法	双盲	退出/失访	Jadad 评分
AK 等 ^[9]	2009	否	是	无	3
WEBER 等 ^[10]	2012	是	否	无	3
GIRDAUSKAS 等 ^[11]	2010	是	否	无	3
NUTTALL 等 ^[12]	2001	是	否	有	3
SHORE-LESSERSON 等 ^[13]	1999	是	是	无	4

续表 1 纳入文献的质量评估

纳入研究	发表年限(年)	随机序列的产生方法	双盲	退出/失访	Jadad 评分
AVIDAN 等 ^[14]	2004	不清楚	否	无	2
CUI 等 ^[15]	2010	不清楚	否	不清楚	1
ROYSTON 等 ^[16]	2001	不清楚	不清楚	无	2
WESTBROOK 等 ^[17]	2009	不清楚	不清楚	无	2

表 2 纳入研究的一般特征

纳入研究	国家	例数	手术类型	指导输血方法		观察指标
				实验组	对照组	
AK 等 ^[9]	土耳其	224	冠脉旁路移植术	TEG	常规实验室检测	死亡率、出血量、红细胞使用率
WEBER 等 ^[10]	德国	100	心脏手术	TEG	常规实验室检测	死亡率、出血量、红细胞使用率
GIRDAUSKAS 等 ^[11]	德国	56	心脏手术	TEG	常规实验室检测	死亡率、出血量、红细胞使用率、冰冻血浆的用量
NUTTALL 等 ^[12]	美国	92	心脏手术	TEG	临床经验判断+常规实验室检测	出血量、冰冻血浆的用量
SHORE-LESSERSON 等 ^[13]	美国	105	心脏手术	TEG	常规实验室检测	死亡率、出血量、冰冻血浆用量、红细胞使用率
AVIDAN 等 ^[14]	英国	102	心脏手术	TEG	常规实验室检测	出血量、红细胞使用率
CUI 等 ^[15]	中国	40	心脏手术	TEG	常规实验室检测	红细胞使用率、冰冻血浆用量
ROYSTON 等 ^[16]	英国	60	心脏手术	TEG	常规实验室检测	死亡率、出血量
WESTBROOK 等 ^[17]	澳大利亚	67	心脏手术	TEG	临床经验判断+常规实验室检测	出血量

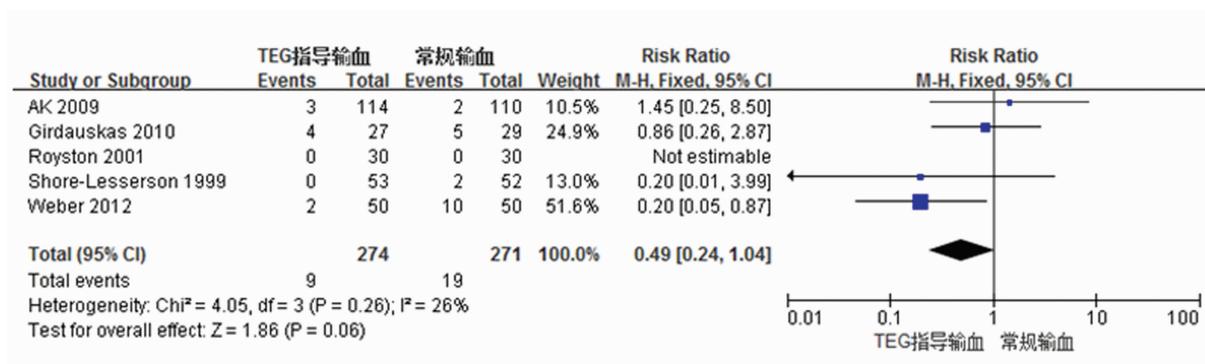


图 2 长期随访死亡率森林图

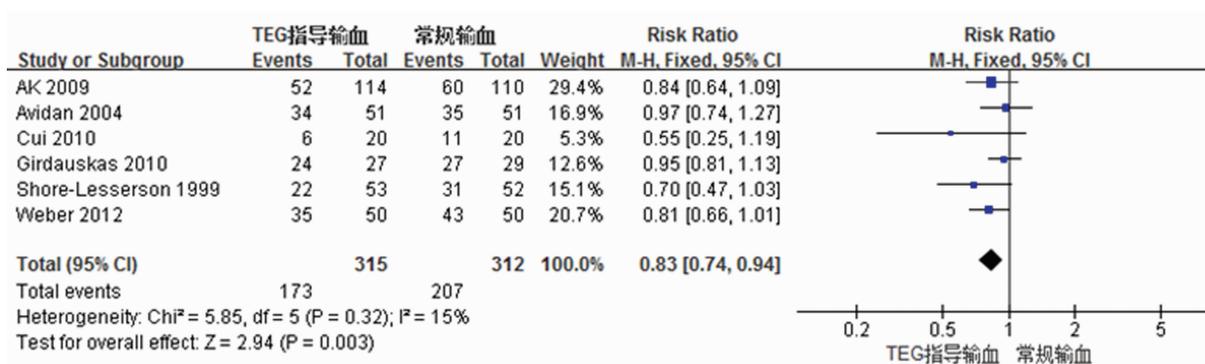


图 3 围术期浓缩红细胞使用率森林图

2.2 临床结果

2.2.1 死亡率 5 篇^[9-11,13,16] 研究报道了术后长期随访的死亡率,各研究间异质性程度较低(I² = 26%),采用固定效应模型合并效应量,结果 RR = 0.49, 95% CI(0.24, 1.04), P = 0.06(图 2); TEG 指导输血组死亡率为 3.28%(9/274),常规输血组为 7.01%(19/271); TEG 指导输血组与常规输血组在术后长期随访死亡率方面差异无统计学意义。

2.2.2 围术期浓缩红细胞使用率 6 篇^[9-11,13-15] 研究报道了围术期浓缩红细胞使用率,各研究间异质性程度较低(I² = 15%),采用固定效应模型合并效应量,结果 RR = 0.83, 95% CI(0.74, 0.94), P = 0.03(图 3); TEG 指导输血组围术期浓缩红细胞使用率为 54.92%(173/315),常规输血组为 66.35%(207/312); TEG 指导输血组与常规输血组在围术期浓缩红细胞使用率方面差异有统计学意义。

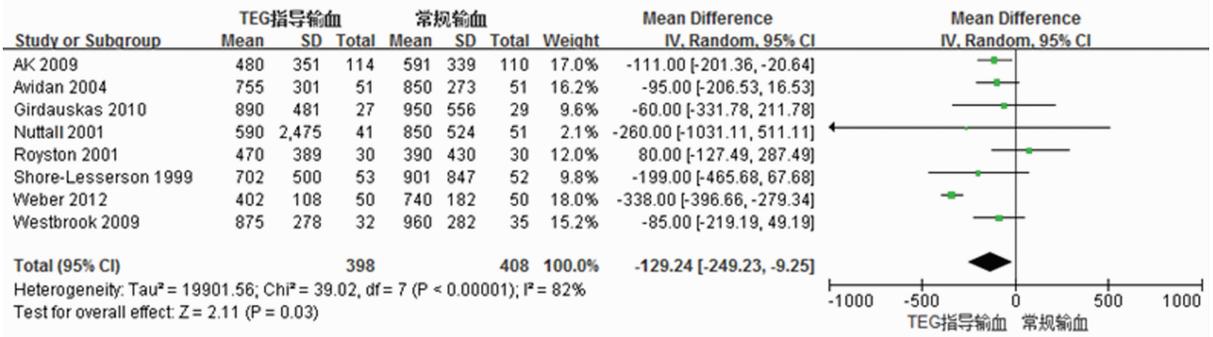


图 4 围术期出血量森林图

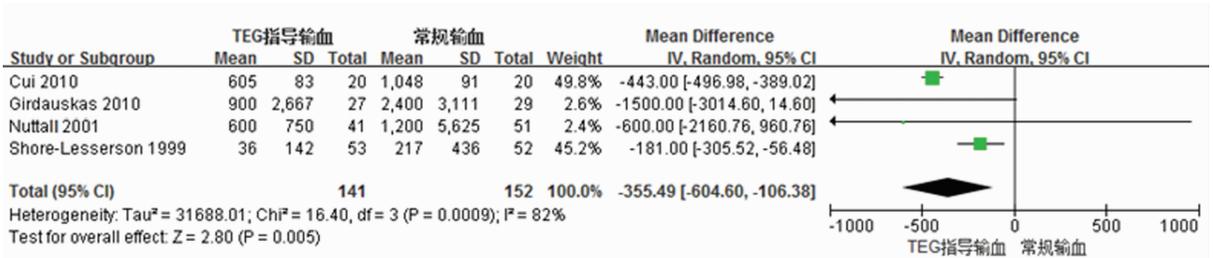


图 5 围术期 FFP 使用量森林图

2.2.3 围术期出血量 8 篇^[9-14,16-17] 研究报道了围术期出血量,各研究间异质性程度较高($I^2 = 82\%$),故采用随机效应模型合并效应量,结果 $WMD = -129.24, 95\% CI (-249.23, -9.25), P = 0.03$ (图 4); TEG 指导输血组与常规输血组在围术期出血量方面差异有统计学意义。

2.2.4 围术期新鲜冰冻血浆使用量 4 篇^[11-13,15] 研究围术期新鲜冰冻血浆使用量,各研究间异质性程度较高($I^2 = 82\%$),故采用随机效应模型合并效应量,结果 $WMD = -355.49, 95\% CI (-604.60, -106.38), P < 0.01$ (图 5); TEG 指导输血组与常规输血组在手术期新鲜冰冻血浆使用量方面差异有统计学意义。

2.3 发表偏倚 研究间是否存在发表偏倚的风险,主要采用漏斗图进行检验;本研究共纳入 9 篇 RCT 文献,绘制的漏斗图基本上呈现对称,存在发表偏倚的可能性相对较小(图 6)。

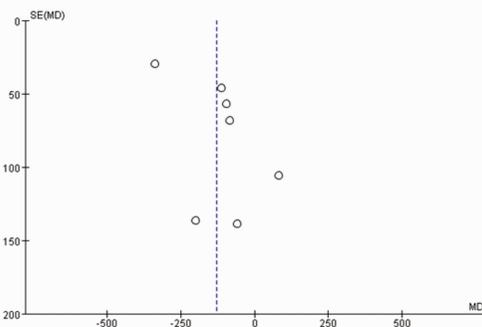


图 6 TEG 相比常规实验检测指导心脏手术围术期出血量的漏斗图

2.4 敏感性分析 每删除一项研究,分别进行新的 Meta 分析,删除后的效应量与之前总的效应量相比

并差异无统计学意义;结果在统计学上真实可靠。

3 讨论

正确应用 TEG 评估心脏手术患者凝血功能指导合理成分输血对患者至关重要。行心脏手术的患者术中常会用到体外循环系统,体外循环系统主要通过血液稀释、凝血因子的消耗、应用肝素、术前输注血小板及低体温来影响患者的凝血功能^[18]。TEG 指导心脏手术的患者输血,仅需 15 min 就能得出报告,能动态地监测机体的凝血功能。其主要优势为:快速反映患者的凝血状况,及早纠正凝血异常,显著减少血液制品的用量;准确判断出血原因,针对具体情况选择成分血输注^[19]。在体外循环系统中,适当的预充液能很好地稳定血流动力学,同时减少输血量,较好地达到围术期血液保护目的,但有些预充液可造成血小板功能降低,凝血功能障碍。因此,应用 TEG 进行体外循环中不同预充液对血小板和凝血功能的影响研究,在临床工作中意义重大^[20]。

本研究与 WIKKELSO 等^[21] 报道的结论基本一致,但 WIKKELSO 等^[21] 研究指出:TEG 指导心脏手术输血能显著降低患者死亡率,然而由于异质性、高风险偏倚及低死亡率都会降低证据质量,因此研究结论的可靠性欠佳;本研究却没有发现 TEG 指导心脏手术输血能显著降低患者死亡率,这可能与纳入的 RCT 研究过少和低死亡率有关。本研究的主要意义在于为 TEG 指导心脏手术合理输血提供最新的循证医学依据,相比临床经验和常规的实验室检测,TEG 指导心脏手术输血不但减少了围术期出血量,降低了各种血液制品的使用量,也降低了因输血带来的相关风险;并且在血液资源日益紧缺的中国,TEG 指导心脏手术合理输血大大减少了血液资源的浪费,值得临

床推广。

但本研究仍存在一些不足之处:4 篇^[14-17]文献不清楚具体随机序列产生的方法,Jadad 评分均小于 3 分,文献质量较低,在一定程度上影响了 Meta 分析结果的可靠性和真实性;患者的死亡率、出血量和输血量影响因素相对较多,存在一些混杂因素,本研究不能完全避免。

综上所述,应用 TEG 相比常规实验室检测指导心脏手术输血能显著减少围术期出血量,降低浓缩红细胞使用率,减少新鲜冰冻血浆使用量,但对患者死亡率的影响无明显差异,是心脏手术较为理想的输血指导方法。

参考文献

- [1] HARDY J F, DE MOERLOOSE P, SAMAMA C M. The coagulopathy of massive transfusion[J]. *Vox Sang*, 2005, 89(3):123-127.
- [2] SABATE A, BLASI A. Thromboelastography and blood product usage in cirrhosis with severe coagulopathy[J]. *Hepatology*, 2017, 65(4):1413-1414.
- [3] SORENSEN E R, LORME T B, HEATH D. Thromboelastography: a means to transfusion reduction [J]. *Nurs Manage*, 2005, 36(5):27-33; quiz 33-4.
- [4] SUN W, JELENIOWSKI K, ZHAO X, et al. Thromboelastography (TEG)-based algorithm reduces blood product utilization in patients undergoing VAD implant [J]. *J Card Surg*, 2014, 29(2):238-243.
- [5] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [6] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011(343):d5928.
- [7] HOZO S P, DJULBEGOVIC B, HOZO I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2005(5):13.
- [8] HIGGINS J P, THOMPSON S G, DEEKS J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414):557-560.
- [9] AK K, ISBIR C S, TETIK S, et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study[J]. *J Card Surg*, 2009, 24(4):404-410.
- [10] WEBER C F, GÖRLINGER K, MEININGER D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients [J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(3):531-547.
- [11] GIRDAUSKAS E, KEMPFERT J, KUNTZE T, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(5):1117-1124.
- [12] NUTTALL G A, OLIVER W C, SANTRACH P J, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass[J]. *Anesthesiology*, 2001, 94(5):773-781.
- [13] SHORE-LESSERSON L, MANSPEIZER H E, DEPERIO M, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 1999, 88(2):312-319.
- [14] AVIDAN M S, ALCOCK E L, DA FONSECA J, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2004, 92(2):178-186.
- [15] CUI Y, HEI F, LONG C, et al. Perioperative monitoring of thromboelastograph on blood protection and recovery for severely cyanotic patients undergoing complex cardiac surgery[J]. *Artif Organs*, 2010, 34(11):955-960.
- [16] ROYSTON D, VON KIER S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass [J]. *Br J Anaesth*, 2001, 86(4):575-578.
- [17] WESTBROOK A J, OLSEN J, BAILEY M, et al. Protocol based on thromboelastograph (TEG) out-performs physician preference using laboratory coagulation tests to guide blood replacement during and after cardiac surgery: a pilot study[J]. *Heart Lung Circ*, 2009, 18(4):277-288.
- [18] HOBSON A R, AGARWALA R A, SWALLOW R A, et al. Thromboelastography: current clinical applications and its potential role in interventional cardiology [J]. *Platelets*, 2006, 17(8):509-518.
- [19] BISCHOF D, DALBERT S, ZOLLINGER A, et al. Thromboelastography in the surgical patient [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76(2):131-137.
- [20] KIRMANI B H, JOHNSON R I, AGARWAL S. Platelet function testing in cardiac surgery: A comparative study of electrical impedance aggregometry and thromboelastography [J]. *Platelets*, 2017, 28(6):550-554.
- [21] WIKKELSØ A, WETTERSLEV J, MØLLER A M, et al. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Anaesthesia*, 2017, 72(4):519-531.

(收稿日期:2017-09-17 修回日期:2017-12-16)