

血栓弹力图在急性脑梗死患者凝血监测中的临床应用^{*}

王艳海(内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院检验科 017000)

【摘要】 目的 探讨血栓弹力图(TEG)在急性脑梗死患者凝血方面的应用价值。**方法** 采用全血复钙法对 57 例急性脑梗死患者治疗前后行 TEG、常规凝血指标检查,与健康对照组对比分析。**结果** 与健康对照组比较,急性脑梗死治疗前患者的 R 值和 K 值明显缩短, α 角、最大血块强度(MA)值、血凝块强度(G)、综合凝血指数(CI)和 MA 后 30 min 血凝块减少速率(LY30)增大,常规凝血参数水平的凝血酶原时间(PT)、PT-国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)降低,纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)水平和血小板聚集试验(PAgT)明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与急性脑梗死治疗前比较,治疗后患者的 TEG 参数、常规凝血指标水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** TEG 在监测急性脑梗死患者凝血、指导与监测药物治疗和评估患者预后具有较高的临床应用价值。

【关键词】 血栓弹力图; 凝血; 急性脑梗死

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.008 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)22-3312-02

Clinical application of TEG in coagulation monitoring among patients with acute cerebral infarction^{*} WANG Yan-hai
(Department of Clinical Laboratory, Ordos Municipal Central Hospital, Ordos, Neimenggu 017000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the application value of thrombelastography(TEG) in the coagulation monitoring among the patients with acute cerebral infarction. **Methods** TEG and conventional coagulation indicators detection were performed before and after treatment in 57 patients with acute cerebral infarction. The detection results were compared with those in the healthy control group. **Results** Compared with the healthy control group, the R value and K value before treatment in the acute cerebral infarction group were significantly shortened, the α angle, G, MA value, CI value and LY30 were significantly increased, and PT, PT-INR and APTT were significantly decreased, while the FIB, D-D levels and PAgT were significantly increased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The parameters of TEG and levels of conventional coagulation indicators in the acute cerebral infarction group had statistically significantly differences between before and after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** TEG has a higher clinical application value in monitoring the coagulation, guiding and monitoring the medication therapy and evaluating the prognosis in the patients with acute cerebral infarction.

【Key words】 thrombelastography; blood coagulation; acute cerebral infarction

自 Hartert 阐述血栓弹力图(thrombelastography, TEG)以来,因其携带方便、体积小、操作简单及快速等特点,已逐渐取代传统的小血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等凝血功能检查,因 TEG 能用数字形式精确地反映血液高凝情况,有助于推测病情和治疗效果,能直观地反映纤维蛋白的形成速度、溶解状态、血凝块坚固性和弹力度,在心脑血管疾病如脑梗死(ACI)、动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死的发生、发展中起着越来越重要的作用^[1],成为普及率较高的凝血功能检验仪器^[2]。因此,TEG 对心脑血管疾病的检查具有更高的准确性和参考价值。我国西部地区少有关对脑梗死患者 TEG 相关研究的报道,本研究拟对本院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月 57 例 ACI 患者进行 TEG 检测,探讨 TEG 在 ACI 凝血监测中的意义,以期更好地监测凝血状态,进而评价其应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 ACI 患者 57 例作为 ACI 组,其中男 30 例、女 27 例,年龄 42~78 岁、平均(64.7 $\pm$ 6.1)岁。其中并发脑出血即诊断为

ACI 的患者 33 例,男 18 例、女 15 例,平均(67.4 $\pm$ 5.7)岁。均为首次发病 48 h 内入院,所选患者均符合 1995 年全国第四次脑血管疾病会议通过的临床诊断标准^[3]。ACI 患者均经颅脑 CT 或 MRI 证实。健康对照组 60 例,均来自同期的健康志愿者、本院体检中心体检的健康人,其中男 33 例、女 27 例,平均(66.7 $\pm$ 5.8)岁。ACI 组及健康对照组均无严重呼吸和循环系统疾患和无明确肝肾功能损害,两组研究对象在性别、年龄方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得鄂尔多斯市中心医院医学伦理委员会的批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 TEG[®]5000 分析仪及含 1% kaolin 液的高岭土配套试剂购自美国 Haemoscope 公司;STAGO 全自动血凝仪及配套试剂购自法国 STAGO 公司;血小板聚集仪及配套试剂购自 Chronolog 公司;室内质控品购自美国伯乐公司。

1.3 方法

1.3.1 凝血常规检测 所有怀疑为 ACI 患者在发病后 48 h 内即入院时即刻采集静脉血标本,每份标本用真空采血管采集枸橼酸钠抗凝的静脉血 2.7 mL,置入装有 0.3 mL 枸橼酸钠的

^{*} 基金项目:内蒙古自然科学基金资助项目(2013MS1116)。

作者简介:王艳海,男,主管技师,硕士,主要从事止血和血栓工作。

抗凝管中,立即混匀,2 000×g 离心 20 min,分离出乏血小板血浆,使用法国 STAGO 公司生产的全自动凝血仪及配套试剂,采用磁珠凝固法^[4]检测血浆 PT、PT-国际标准化比值(INR)、APTT 及纤维蛋白原(FIB)。

1.3.2 D-二聚体(D-D)和血小板聚集试验(PAgT)水平测定

采集符合标准的患者空腹静脉血 1.8 mL,置于枸橼酸钠抗凝管中,使用法国 STAGO 公司生产的全自动凝血仪及配套试剂检测 D-D;运用美国 Chronolog 公司生产的小板聚集仪及配套的诱导剂检测 PAgT。

1.3.3 TEG 检测 在 37 ℃ 30 min 内将 1 mL 枸橼酸抗凝的全血注入高岭土试剂瓶中激活,在测定杯中注入 20 μL 氯化钙,再取 340 μL 标本注入测定杯,测定杯以 4 ℃ 45°的角度旋转,每周期持续 10 s,通过自由悬针和扭力丝将凝血过程中凝血块机械阻抗的变化记录到电脑上,并与时间相对应,绘制成图像。

1.3.4 TEG 测定参数及其意义 (1)反应时间(R 值):凝血因子缺乏或存在抗凝剂时延长,高凝状态时缩短,R 值参考范围为 4~10 min;(2)凝血酶形成时间(K 值):指从 R 时间终点至描记曲线幅度达 20 mm 所需时间,反映凝血酶生成时间,其参考值为 1~3 min;(3)α 角:主要反映凝血块形成速度,K 值和 α 角反映纤维蛋白原水平和部分血小板功能,α 角参考值为 53~72 deg;(4)最大血块强度(MA):反映血小板和纤维蛋白

网形成的血凝块最大强度和稳定性,MA 参考值为 50~70 mm;(5)血凝块强度(G):即最大应切力强度,反映血小板的质量或功能,其参考值为 4 500~11 000 d;(6)综合凝血指数(CI):即以 R 值、K 值、α 角和 MA 值为基础来描述总体凝血状态,参考值为>-3~<+3;(7)MA 后 30 min 血凝块减少速率(LY30),MA 值后 30 min 时的振幅占 MA 值的百分数,反映纤溶状态。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,差异性比较采用秩和检验 Wilcoxon 比较法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACI 组与健康对照组常规凝血试验指标比较 与健康对照组比较,ACI 治疗前患者的 PT、PT-INR 和 APTT 降低,FIB、D-D 和 PAgT 明显升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。与 ACI 治疗前比较,治疗后患者的常规凝血指标水平差异均有统计学意义($P < 0.05$),结果见表 1。

2.2 ACI 组与健康对照组 TEG 各指标比较 与健康对照组比较,ACI 治疗前患者的 R 值和 K 值明显缩短,α 角、MA 值、G、CI 和 LY30 增大,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 ACI 治疗前比较,治疗后患者的 TEG 参数水平差异均有统计学意义($P < 0.05$);与健康对照组比较,治疗后患者的 TEG 参数水平差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表 2。

表 1 ACI 组治疗前后与健康对照组常规凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)	PT-INR	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)	PAgT(%)
ACI 组	57						
治疗前急性期		10.11±1.28	0.61±0.68	23.62±3.55	4.64±0.84	0.37±0.22	71.90±11.10
治疗后恢复期		12.35±1.08	0.93±0.86	29.20±2.91	2.88±1.02	0.26±0.12	60.17±9.64
健康对照组	60	13.20±1.33	1.17±1.06	32.05±3.72	2.54±0.71	0.25±0.16	55.70±9.10

表 2 ACI 组治疗前后与对照组 TEG 各指标比较($\bar{x} \pm s$)

检测指标	n	R 值(min)	K 值(min)	α 角(deg)	MA(mm)	G(d)	CI	LY30(%)
ACI 组	57							
治疗前急性期		5.78±1.43	2.18±0.30	69.37±5.80	65.32±5.38	15 002.1±2 414.3	1.12±1.04	0.95±0.31
治疗后恢复期		6.23±2.01	2.36±0.45	64.20±6.01	58.49±4.63	9 000.3±1 926.8	0.12±1.11	0.91±0.22
健康对照组	60	6.69±1.94	2.72±0.49	61.98±5.92	54.73±4.67	8 643.4±1 754.7	-1.27±1.34	0.89±0.27

3 讨 论

ACI 是一种发病率、致残率较高的缺血性和血栓形成性疾病,是严重危害人类健康的主要疾病之一。很多研究表明,血小板活化、凝血系统和纤溶系统失衡是脑梗死形成的主要原因^[5]。传统的凝血实验室检查只能检测凝血过程中某一个或某几个因子,不能真实反映体内凝血功能状态,而应用 TEG 检测可评估及反映血小板与凝血级联反应、全血的血液凝固和纤溶状态及各种血细胞成分对血浆因子活动的影响。本研究通过对 ACI 患者进行 TEG、常规凝血功能检测,全面了解 ACI 凝血功能的变化情况,为预测和治疗提供科学依据。

既往凝血常规是反映机体凝血功能方面的重要参考指标,如 PT 和 APTT 缩短,FIB、D-D 和 PAgT 水平升高,提示机体的凝血功能增强^[6],相反则提示凝血功能下降,这与本研究结果一致,提示 ACI 患者体内的血小板处于过度活化的状态,故

临床上也将凝血常规指标作为判断血栓形成的依据。但以上参数只是检查体外血小板功能、血浆和凝血级联反应中一个部分,只是片段地、部分地描述,即内源性或外源性凝血、旁路途径这部分情况,而且这些方法的特异性、敏感性和重复性较低。因此,常规凝血监测指标并不能真实反映体内出、凝血情况,而且结果常常受肝素类物质的影响。

近年来,由于 TEG 综合了体内血浆和细胞对凝血的影响,较常规的方法更接近于体内凝血的发生、发展过程,具有用量少、操作简便、测定时间短、结果不受肝素类物质的影响、永久保留以图形显示的方法等优点,被认为在诊断凝血系统紊乱方面优于常规的实验室检测。包括从凝血物质激活和纤维蛋白形成,通过纤维蛋白交连接和血块凝缩,到最后血凝块形成的全部过程。本研究结果显示 ACI 治疗前存在血液凝固性改变,R 值和 K 值缩短,α 角、MA 值、G、CI 和 LY30(下转第 3317 页)

且已经探明部分发生机制,但缺乏大量随访研究。本课题以宫颈组织形态学为基础,通过随访 CIN 患者的 HR-HPV 转阴率,将 HPV L1 壳蛋白与 P16 蛋白联合检测应用于 CIN I 患者的分流,为其成为诊断及预测宫颈病变的有效指标提供了循证医学所必需的临床流行病学及统计学资料,值得未来长期大样本随访加以深入研究。

参考文献

- [1] Dhn D, Torkko K, Cshroyer R. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcimona[J]. Cancer,2007,111(1):1-14.
- [2] Bosch FX, Lorincz AT, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer [J]. J Clin Pathol,2002,55(4):244-265.
- [3] Ekalasnanan T, Pientonq C, Sriamporn S, et al. Usefulness of combining testing for P16 protein and human papillomavirus(HPV) in cervical carcinoma screening[J]. Gynecol Oncol,2006,103(1):62-66.
- [4] Seung WB, Ahwon L. Immunostaining of p16INK4a/Ki-67 and L1 capsid protein on liquid-based cytology specimens obtained from ASC-H and LSIL-H cases[J]. Int J Med Sci,2013,10(12):1602-1607.
- [5] Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females[J]. Gynecol Oncol, 2010, 117 (2 Suppl): S5-S10.
- [6] Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer[J]. Clin Sci,2006,110(5):525-541.
- [7] Jones RW. The natural history of cervical and vulvar intraepithelial neoplasia [J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(3):12-13.

- [8] 范江涛,陈心秋,张卉. 表达 HPV16L1、L2 和 E7 蛋白的非复制重组痘病毒诱发的抗肿瘤免疫反应[J]. 中国免疫学杂志,2009,25(4):317-320.
- [9] Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA, et al. Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104 (2): 444-453.
- [10] Sarmadi S, Izadi-mood N, Pournashkari M, et al. HPV L1 capsid protein expression in squamous intraepithelial lesions of cervix uteri and its relevance to disease outcome [J]. Arch Gynecol Obstet,2012,285(3):779-784.
- [11] 肖巍,卞美璐,马莉,等. 子宫颈液基细胞学检查异常的涂片中人乳头状瘤病毒 L1 蛋白的表达及其意义[J]. 中华妇产科杂志,2009,44(12):887-891.
- [12] Ungureanu C, Socolov D, Anton G, et al. Immunocytochemical expression of p16INK4a and HPV L1 capsid protein as predictive markers of the cervical lesions progression risk[J]. Rom J Morphol Embryol,2010,51(3):497-503.
- [13] Khleif SN, DeGregori J, Yee CL, et al. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity[J]. Proc Natl Acad Sci,1996,93(9):4350-4354.
- [14] Wanram S, Limpiboon T, Leelayuwat C, et al. The use of viral load as a surrogate marker in predicting disease progression for patients with early invasive cervical cancer with integrated human papillomavirus type 16[J]. Am J Obstet Gynecol,2009,201(1):e1-e7.

(收稿日期:2015-03-22 修回日期:2015-08-31)

(上接第 3313 页)

增大,MA 值增高,发生血栓的概率明显增加,这一对应关系有较高的敏感性和特异性。提示 ACI 呈高凝状态,这与先前报道一致^[7-8]。随着神经缺损程度的缓解,TEG 高凝状态的改变也越缓和,提示可以将 TEG 作为监测高凝状态、推测 ACI 病情预后及严重程度的参数。

常规凝血试验并不能真实反映体内的凝血状态,而 TEG 可提供较为全面的信息,准确、及时地反映体内凝血状态,具有简便快速、敏感重复性好、可床边实施的优势^[9],是一种实用、有效的监测手段,能指导临床及时调控、减少异常出血或血栓形成等并发症的发生,目前已在临床中得到广泛应用。

参考文献

- [1] Bowry R, Fraser S, Archeval-Lao JM, et al. Thrombelastography detects the anticoagulant effect of rivaroxaban in patients with stroke[J]. Stroke,2014,45(3):880-883.
- [2] Feller T, Kellermayer MS, Kiss B. Nano-thrombelastography of fibrin during blood plasma clotting[J]. J Struct Biol, 2014,186(3):462-471.
- [3] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神

- 经科杂志,1996,42(6):60-61.
- [4] 蒙长虹,王宝林,刘殿卿. 磁珠法测定纤维蛋白原的局限性探讨[J]. 检验医学,2010,25(4):336-337.
- [5] Power A, Epstein D, Cohen D, et al. Renal impairment reduces the efficacy of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis,2013,35(1):45-52.
- [6] 辛颖. 急性脑梗死患者抗凝血酶Ⅲ、D-二聚体、血小板聚集和纤维蛋白原的测定[J]. 临床合理用药,2009,2(2):15-19.
- [7] 银华,李飞. 急性脑梗死患者血栓弹力图临床研究[J]. 检验医学,2011,26(3):163-165.
- [8] Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for strokeprevention in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol,2012,60(8):738-746.
- [9] Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, et al. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on apixaban[J]. Adv Ther,2012,29(6):491-507.

(收稿日期:2015-03-04 修回日期:2015-09-09)