

- [9] 王良英,柏朋刚,李奇欣,等. 医科达新型全碳纤维床衰减及其各向一致性的研究[J]. 医疗装备,2010,23(7):1-3.
- [10] 何正中,戴建荣,乐文友. 调强放疗中摆位误差对脊髓剂量的影响[J]. 中华放射肿瘤学志,2007,16(2):132-135.
- [11] Fraass B,Doppke K,Hunt M,et al. American association of physicists in medicine radiation therapy committee task group 53:quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning[J]. Med Phys,1998,25(10):1773-1829.
- (收稿日期:2015-07-14 修回日期:2015-09-22)

• 临床探讨 •

血栓弹力图在血液肿瘤患者预防性输注血小板的价值

陈 珊,欧阳春,徐 倩,刘 静(湖北省第三人民医院输血科,武汉 430033)

【摘要】 目的 探讨血栓弹力图(TEG)对指导血小板减少的血液肿瘤患者进行血小板预防性输注的预示价值。**方法** 选择 2014 年 1~10 月该院血液科收治的血小板减少($PLT<50\times10^9/L$)的血液肿瘤患者 30 例,根据是否有出血症状分为出血组 12 例,未出血组 18 例。空腹抽取患者血液,分别进行 PLT、TEG 及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)血凝四项检测。**结果** 出血组与未出血组的 PLT 与 TEG 的 MA 值分别为 $(8.1\pm4.2)\times10^9/L$ 、 $(25.3\pm10.6)\times10^9/L$ 与 (24.8 ± 5.2) 、 (42.1 ± 6.3) mm,差异有统计学意义($P<0.05$),并且 PLT 与 MA 值呈正相关($r=0.8117,P<0.05$)。凝血四项在两组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。以 $PLT\leq20\times10^9/L$ 、 $MA\leq40$ mm 为临界值,两者预示血小板减少出血的敏感性均为 100.0%,而特异性则分别为 55.6%、94.4%。**结论** 血小板的凝血功能与其数量和功能有关,TEG 可综合测定血小板的凝血活性,其预测血小板减少引起的出血特异性要比 PLT 高,所以 TEG 可以成为预测血小板减少引起的出血并作为血小板预防性输注的指标。

【关键词】 血栓弹力图; 血小板输注; 血小板减少症; 预防性输注
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.02.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)02-0242-03

血液肿瘤患者易出现血小板数量减少或功能异常,因此临床常通过输注血小板以预防或治疗患者因血小板凝血能力下降而造成的出血。血小板计数(PLT)是临床上用于判定是否需要输注血小板的常用指标,并且通常认为当 $PLT<20\times10^9/L$ 时应立即输注^[1]。然而血小板的凝血能力除了与其数量有关还与其功能的正常与否有着密切的关系。计数只考虑了血小板的数量,没有考虑血小板的功能。是否有一种指标可以综合考虑血小板的数量和功能,用于指导血小板的输注。为此,本研究尝试用血栓弹力图(TEG)检测血小板减少的血液肿瘤患者血小板的凝血活性,以探讨其对指导血液肿瘤患者血小板预防性输注的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1~10 月本院血液科收治的血小板减少($PLT<50\times10^9/L$)的血液肿瘤患者 30 例,其中男 14 例,女 16 例;年龄 14~71 岁;再生障碍性贫血 4 例,骨髓增生异常综合征 9 例,急性淋巴细胞白血病 3 例,急性髓性白血病初治 3 例及化疗 8 例,慢性粒细胞白血病 3 例。根据患者的出血情况,将有出血症状(如出现散在出血点、鼻出血、消化道出血等)患者 12 例作为出血组;将无出血症状患者 18 例作为未出血组。

1.2 仪器与试剂 Sysmex 公司产的 2000i 全血分析仪及配套试剂;STA COMPACT 血凝仪及其配套试剂;Haemoscope 公司产的 TEG 分析仪 MODEL5000 及配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 清晨空腹平行抽取患者静脉血 4~5 mL 3 管,其中两管于 1:9 的枸橼酸钠抗凝管,立即轻柔混匀,分别进行凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)血凝四项与 TEG 测定。第 3 管于 EDTA-K₂ 抗凝管立即轻柔混匀,用于 PLT。

1.3.2 凝血四项检测 严格按照仪器说明书进行操作。开机预热 30 min 后,放入患者标本,选择测试项目,关闭样本抽屉,仪器开始监测。凝血四项检测于采血后 2 h 内完成。

1.3.3 TEG 检测 严格按照说明书操作。取 1 mL 枸橼酸钠抗凝全血,加入 1%高岭土激活剂,轻柔颠倒混匀 5 次,静置 5 min;取 340 μ L 移入已加 0.2 mmol/L 氯化钙 20 μ L 的样品杯中,接着使用 TEG 分析仪进行检测。观察以下 TEG 各参数。(1)反应时间(R 值):即从血标本开始检测到血凝块开始形成所需时间(min),其反映凝血因子的综合作用,正常参考值为 5~10 min。(2)凝血时间(K 值):从 R 时间终点至描记图幅变达 20 mm 所需的时间(min),其反映凝血块形成的速率,正常参考值为 1~4 min。(3) α 角:即血凝块达到这一强度的速率,K 值和 α 角主要反映凝血因子及 FIB 的水平,同时也部分反映血小板的功能和数量,正常参考值为 53°~72°。(4)最大振幅(MA 值):即 TEG 的最大切应力系数,反映正在形成血凝块的最大强度及血凝块形成的稳定性,主要反映血小板数量、质量和纤维蛋白的水平,正常人群参考值为 50~70 mm。TEG 检测也于采血后 2 h 内完成。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。组内比较采用配对 t 检验,组间采用单因素方差分析;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。各指标相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组凝血四项结果比较 两组患者的 PT、APTT、TT、FIB 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血凝四项检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
出血组	12	13.6 $\pm$ 1.03	31.6 $\pm$ 2.66	13.2 $\pm$ 1.14	2.69 $\pm$ 0.86
未出血组	18	12.9 $\pm$ 1.12	32.4 $\pm$ 2.31	12.7 $\pm$ 1.51	2.91 $\pm$ 0.67

2.2 两组患者 PLT 与 TEG 相关参数检测结果比较 出血组的 PLT 为 $(8.1\pm4.2)\times10^9/L$,低于未出血组的 $(25.3\pm$

10.6)×10⁹/L,差异有统计学意义($t=6.549,P<0.05$);出血组的 MA 值为(24.8±5.2)mm,低于未出血组的(42.1±6.3)mm,差异有统计学意义($t=13.654,P<0.05$);而其他指标(R 值、K 值、α 角)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 PLT 与 TEG 相关参数检测结果比较						
组别	<i>n</i>	PLT (×10 ⁹ /L)	R 值 (min)	K 值 (min)	α 角	MA 值 (mm)
出血组	12	8.1±4.2	6.5±1.2	3.6±1.5	53.1°±6.5°	24.8±5.2
未出血组	18	25.3±10.6*	6.9±1.6	3.5±1.8	54.6°±7.2°	42.1±6.3*
注:与出血组比较,* <i>P</i> <0.05。						

2.3 相关性分析 PLT 与 MA 值之间呈正相关,而 R 值、K 值与 PLT 之间无相关性($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 PLT 与 TEG 相关参数的相关性分析			
统计值	R 值(min)	K 值(min)	MA(mm)值
<i>r</i>	0.091 1	0.152 4	0.811 7
<i>P</i>	>0.05	>0.05	<0.05

2.4 PLT 与 MA 值预示血小板输注的指标评价 以 PLT≤20×10⁹/L、MA≤40 mm 为临界值,分别计算两参数的敏感性 & 特异性。见表 4。PLT 预示出血的敏感性为 100.0%,特异度为 55.6%;MA 值预示出血的敏感性为 100.0%,特异性为 94.4%;说明 PLT 与 MA 值对于预示血小板减少引起的出血敏感性都较高,但在特异性上 MA 值明显优于 PLT。

表 4 PLT 与 MA 值预示出血的敏感性 & 特异性					
指标		出血组 (<i>n</i>)	未出血组 (<i>n</i>)	敏感性 (%)	特异性 (%)
PLT	≤20×10 ⁹ /L	12	8	100.0	55.6
	>20×10 ⁹ /L	0	10		
MA	≤40 mm	12	1	100.0	94.4
	>40 mm	0	17		

3 讨 论

由于血液肿瘤患者骨髓的病态造血,常伴有血小板减少或功能异常^[2]。治疗时除了应用大剂量的化疗和造血干细胞移植等直接对抗肿瘤的治疗方法外,也常通过输注血小板等血液成分的支持疗法来提高血液肿瘤患者的生存率。对于血小板输注也主要分为预防性输注与治疗性输注。有研究表明,对于血液肿瘤患者预防性输注的效果要优于治疗性输注^[3]。根据我国输血技术规范规定,内科血小板输注标准为:PLT 在(10~50)×10⁹/L,可考虑输注;PLT<5×10⁹/L 时,应立即进行输注。但最近也有观点认为,血液病患者若无其他危险因素,血小板预防性输注的阈值可降到 PLT<10×10⁹/L,若患者无发热、感染、败血症、凝血机制紊乱(如弥散性血管内凝血)等出血高危因素,输注阈值可以降到 PLT<5×10⁹/L^[4]。然而当 PLT≤20×10⁹/L 时,由于超出普通电阻法计数血小板的线性范围、加上背景噪声和非血小板颗粒(NPPs)等的干扰,电阻抗法常常不能提供准确的结果^[5]。有研究通过荧光流式细胞仪技术对血小板进行计数时,发现在应用传统电阻抗全血分析仪测得的 PLT<20×10⁹/L 的患者中有 18.2%的 PLT 实际上是大于 20×10⁹/L^[6]。所以传统电阻抗检测 PLT 不但没能反映血小板功能,而其数值的准确性也有待探究。因此寻找一

个能综合判定血小板数量和功能的指标用来指导血液肿瘤患者血小板的预防性输注显得十分必要。

TEG 探测患者微量全血标本从内外凝血因子启动,纤维蛋白形成及血凝块溶解的整个凝血过程。因此凝血因子功能变化,纤维蛋白量的减少,血小板的数量和功能的异常均能引起其相应指标的改变^[7-8]。传统的凝血四项(PT、APTT、TT、FIB)PT 为反映外源性凝血途径指标,APTT 为反映内源性凝血途径指标,TT 检测主要与凝血酶活性有关,FIB 为血液凝固必要条件,因此它们只能代表体内凝血的过程中的某一阶段,而不能总体分析患者的凝血状况,也更不能反映血小板的数量与功能的变化。在本研究中,出血组与未出血组的 PT、APTT、TT、FIB 之间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)且基本在正常参考值范围内,两组患者的 TEG 中的 R 值、K 值、α 角也均在正常参考范围内,且差异无统计学意义($P>0.05$),说明两组患者的凝血因子功能和纤维蛋白水平是基本正常的,出血主要是由于血小板功能下降或数量减少造成的。本研究中两组患者的 MA 值都不同程度的低于正常参考范围(50~70 mm),且出血组明显要低于未出血组,差异有统计学意义($P<0.05$)。MA 值与纤维蛋白和血小板有关,在纤维蛋白量正常的基础上,MA 值则主要反映血小板的凝血能力,与血小板的数量与功能密切相关^[9]。在本研究中也发现 MA 值与 PLT 的相关性高,呈明显的正相关($r=0.811\ 7,P<0.05$),而 R 值及 K 值与 PLT 无相关性($P>0.05$),说明血小板的多少会造成 MA 值的高低变化。当以 MA≤40 mm、PLT≤20×10⁹/L 为临界点时,判定 PLT 减少导致的出血的敏感性均为 100.0%;特异性分别为 94.4%、55.6%。结果与钱厚明等^[10]研究结果基本一致。可以看出 MA 预示出血的特异性要高于 PLT。所以应用 MA 值来预示血小板减少引起的出血更为合理。

血液肿瘤患者多伴有血小板减少或功能异常,所以对于血液肿瘤患者预防性血小板输注是可明显降低血小板低下患者出血的概率和程度^[11-12],但反复输注异体血小板除了可能感染输血相关感染性疾病等输注不良反应外,也会加大产生同种免疫反应概率,产生血小板抗体,而导致血小板输注无效的发生率。所以应选择合适的指标指导血小板的预防性输注,以避免血小板过多输注造成医疗费用的增加和血液资源的浪费,同时又能避免患者因血小板减少而引起出血相关并发症。根据本研究表明,TEG 在指导血液肿瘤患者血小板预防输注中有一定的优势,所以除了 PLT 外,临床还可以参考 MA 值进行预测。本次研究所选例数较少,缺乏一定代表性,还需要进一步大样本量的实验数据进行论证。

综上所述,TEG 能反映患者的体内的整个凝血过程,所以对血小板的输注不应只关注 PLT 数量还应综合其他指标,并结合病因,患者临床症状等,进一步进行判断,并根据患者的实际需求进行输注。

参考文献

[1] Aderka D,Praff G,Santo M,et al. Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukmias and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy[J]. Am J Med Sci,1986,291(3):127-151.

[2] 李家增,王鸿利,韩忠朝. 血液实验学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1997:642-649.

[3] 宋奎,陈方平,周淑娟,等. 186 例血液病患者血小板输注临床分析[J]. 临床血液杂志,2007,20(3):167-169.

[4] Lozano M,Cid J. Consesus and controversies in platelet

transfusion; Trigger for indication and platelet dose[J]. Transfu Clin Biol, 2007, 14(4): 504-508.

[5] Kunz D. Possibilities and limitations of automated platelet counting procedures in the thrombocytopenic range[J]. Semin Thromb Hemost, 2001, 27(3): 229-235.

[6] Alex Gatt, Fabian B, Raphael B, et al. Flow cytometry and thromboelastography to assess platelet counts and coagulation in patients with haematological malignancies [J]. Blood Transfus, 2014, 12(4): 479-484.

[7] Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices [J]. Anesth Analg, 2008, 106(5): 1366-1375.

[8] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography [J]. Transfus Apher Sci, 2009, 40(2): 119-123.

[9] Hameett MJ, Hepner DL, Datta S, et al. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography [J]. Anesthesia, 2005, 60(11): 1068-1072.

[10] 钱厚明, 黄成垠, 徐士云, 等. 血小板活性对预防性血小板输注的预示价值研究[J]. 临床检验杂志, 2009, 27(1): 50-52.

[11] Higby DJ, Cohen E, Holland JF, et al. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study[J]. Transfusion, 1974, 14(5): 440-446.

[12] Roy AJ, Jaffe N, Djerassi I. Prophylactic platelet transfusions in children with acute leukemia: a dose response study[J]. Transfusion, 1973, 13(5): 283-290.

(收稿日期: 2015-07-10 修回日期: 2015-09-06)

• 临床探讨 •

IL-12、单核细胞、淋巴细胞在 HBeAb 阳性 HBV 携带者中的相关性研究

张 艳, 孙继红, 刺 梅, 陈 咪, 范凯慧(延安大学咸阳医院, 陕西咸阳 712000)

【摘要】 目的 探讨白细胞介素-12(IL-12)、单核细胞、淋巴细胞在 e 抗体(HBeAb)阳性乙型肝炎病毒(HBV)携带者中的变化及其相关性。**方法** 检测 HBeAb 阳性的 121 例慢性 HBV 携带者, HBeAb 阳性的 129 例非活动性乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带者及 130 例健康志愿者(健康对照组)血液 IL-12、单核细胞、淋巴细胞水平并进行比较分析。**结果** 慢性 HBV 携带者血液 IL-12 水平低于健康对照组, 两者之间差异有统计学意义($t = -2.319, P < 0.05$), 淋巴细胞、单核细胞水平略高于健康对照组, 两者之间差异无统计学意义($t = 0.367, 0.481, P > 0.05$)。非活动性 HBsAg 携带者血液 IL-12、淋巴细胞、单核细胞水平低于健康对照组, 两者之间差异有统计学意义($t = -5.259, -2.454, -2.956, P < 0.05$)。慢性 HBV 携带者血液 IL-12、淋巴细胞、单核细胞水平高于非活动性 HBsAg 携带者, 其中 IL-12、单核细胞水平差异有统计学意义($t = 2.399, 2.477, P < 0.05$), 而淋巴细胞水平差异无统计学意义($t = 1.633, P > 0.05$)。**结论** IL-12 与 HBeAb 阳性 HBV 携带者人群机体免疫力有关, IL-12 水平高低与机体免疫能力启动强弱呈正比, 非活动性 HBsAg 携带者的免疫能力低于慢性 HBV 携带者。

【关键词】 乙型肝炎 e 抗体; 乙型肝炎; 白细胞介素-12; 单核细胞; 淋巴细胞
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.02.039 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)02-0244-03

我国属乙型肝炎病毒(HBV)感染高流行区, 慢性乙型肝炎炎人群尤为众多, 其中乙型肝炎 e 抗体(HBeAb)阳性的慢性乙型肝炎携带者临床症状不明显, 检验指标多为正常, 往往不能引起大家的重视。近年来许多研究证明, 辅助性 T 淋巴细胞(Th1)/Th2 细胞失衡、免疫耐受、高病毒载量及 HBV 基因变异在乙型肝炎慢性化的过程中起重要作用^[1]。体内白细胞介素(IL)-12 水平与机体的免疫功能、Th1/Th2 细胞失衡等关系密切, 越来越多的国内外学者正关注其在慢性乙型肝炎发病机制中的作用。本次研究以 HBeAb 阳性慢性 HBV 携带者为主要人群, 探讨 IL-12、单核细胞、淋巴细胞等免疫指标与该人群的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2015 年 3 月于本院肝病门诊就诊的 HBeAb 阳性的慢性 HBV 携带者 121 例, HBeAb 阳性的非活动性乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带者 129 例; 随机选择同期至本院进行健康检查的健康体检者 130 例作为健康对照组。慢性 HBV 携带者中男 62 例, 女 59 例, 年龄 18~41 岁, 平均(28.43±7.38)岁。非活动性 HBsAg 携带者中男

65 例, 女 64 例, 年龄 18~47 岁, 平均(30.07±9.15)岁。健康对照组中男 68 例, 女 62 例, 年龄 18~45 岁, 平均(26.60±8.06)岁。各组研究对象的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准 参照 2010 版《慢性乙型肝炎防治指南》^[2] 的诊断标准。HBeAb 阳性乙型肝炎(临床上俗称的“小三阳”)为: HBsAg 阳性, HBeAb 阳性, 乙型肝炎核心抗体(HBcAb)阳性, 乙型肝炎表面抗体(HBsAb)阴性, 乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阴性。慢性 HBV 携带者: 血清 HBsAg 和 HBV-DNA 阳性, 1 年内连续随访 3 次以上, 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均在正常范围。非活动性 HBsAg 携带者: 血清 HBsAg 阳性, HBV-DNA 检测不到或低于最低检测限, 1 年内连续随访 3 次以上, ALT 均在正常范围。

1.3 排除标准 (1)肝纤维化、肝硬化、肝癌患者; (2)乙型肝炎患者服用抗病毒药物者; (3)合并有丙型肝炎病毒(HCV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)和梅毒等病毒感染、两周内有其他病毒感染或自身免疫疾病者; (4)合并药物性肝损伤及自身免