

## 血液病患者血栓弹力图检测分析的研究\*

张晓萍, 张晓晶, 陈 艳, 赵小丽, 黄晓燕(甘肃省人民医院输血科, 兰州 730000)

**【摘要】** 目的 通过分析血栓弹力图对血液患者的检测结果, 评价血栓弹力图在血液科的应用价值, 为患者输血治疗提供依据。**方法** 对 140 例患者血标本进行术前出凝血检测、血常规检测、血栓弹力图检测, 对比分析检测结果。**结果** R 值提示凝血因子活性高的患者占 30.71%, K 值提示纤维蛋白原活性低患者占 27.86%, MA 值提示血小板功能低患者占 38.57%, 血小板计数低于  $50 \times 10^9/L$  的患者 49 例(35.00%)。PT 大于 15 s 患者占 14.29%, APTT 大于 40 s 患者占 30.71%。**结论** 血栓弹力图可检测凝血因子活性、纤维蛋白原活性及血小板功能, 弥补常规检测的不足, 对临床输血治疗更具指导意义。

**【关键词】** 血栓弹力图; 常规检测; 凝血

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.006 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)09-1167-02

**Analysis of hematologic diseases with thrombelastography\*** ZHANG Xiao-ping, ZHANG Xiao-jing, CHEN Yan, ZHAO Xiao-li, HUANG Xiao-yan (Department of Blood Transfusion, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

**【Abstract】 Objective** Through analyse the results of thromboelastography in patients with blood and evaluate application value of thromboelastography in hematology department, in order to provide the basis for blood transfusion treatment. **Methods** The blood samples from 140 patients for preoperative examination of blood coagulation tests, routine blood test and thromboelastography test, moreover, test results were all analysed. **Results** R value suggests 30.71% patients with high activity of blood coagulation factor, K value suggests 27.86% patients with low activity of fibrinogen and MA value suggests 38.57% patients with low function of blood platelet, 49 patients (35.00%) platelet count below  $50 \times 10^9/L$ . 14.29% patients PT longer than 15 s. 30.71% patients APTT longer than 40 s. **Conclusion** Thromboelastography can be used to detect clotting factor activity, fibrinogen activity, platelet function, to make up for the shortcomings of conventional detection, and more significant guidance for the treatment of clinical blood transfusion.

**【Key words】** thromboelastography; routine blood test; coagulation

血栓弹力图(TEG)是 1 种分析凝血动态过程的检测方法, 1948 年首先由 Hartert<sup>[1]</sup> 发明, 后来一直用于实验室研究, 直到 80 年代中后期开始用于临床。该项技术于 2000 年后进入中国市场, 目前临床上尚未得到广泛应用, 因此, 临床医生对其临床应用范围及价值尚未建立充分认识。

TEG 的主要工作原理如下: 承载血标本的测试杯以  $4^\circ/45'$  左右摆动, 一旦凝血开始, 置于血标本检测杯中的金属针受到标本血块形成和溶解过程中的切应力作用, 随之一起左右旋转, 金属针在旋转过程中由于切割磁力线而产生电流, 经电脑软件处理后, 便形成 TEG 曲线。整个检测过程仅需要 30 min, 血样无需前期处理, 具有较好的重复性。普通检测所需标本类型为枸橼酸钠抗凝全血, 主要检测凝血全貌, 综合判断患者凝血状态, 即低凝、高凝或纤溶功能亢进等, 如脑梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肾脏疾病、恶性肿瘤及重度先兆子痫等, TEG 呈现高凝状态, 而血友病、血小板无力症、肝脏疾病等, TEG 呈现低凝状态<sup>[2-3]</sup>。

血液系统性疾病包括红细胞疾病、白细胞疾病及出血性疾病。恶性血液病常伴有一系列出凝血功能异常, 这与其血管内皮功能及血小板活化状态有关。包括血小板的消耗、凝血、抗凝及纤溶系统的激活<sup>[4]</sup>。血液病患者在治疗过程中, 贫血、出

血及血栓均可发生, 输血是重要的治疗方法, 本文通过本院血液科患者 TEG 结果分析, 引起临床医师对 TEG 仪的更深一步认识, 为输血治疗提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究统计 2014 年 6 月至 2015 年 2 月本院血液科 140 例患者, 年龄最大 84 岁, 年龄最小 2 岁, 其中 19~45 岁年龄段最多, 占 34.29%; 男性所占比例为 53.57%, 女性所占比例为 46.43%。

**1.2 仪器与试剂** 仪器: XE-2100 全自动血液分析仪; STA-GO-COMPACT 血凝仪; TEG<sup>®</sup> 5000 检测仪 (Hemostasis System 公司), 使用配套试剂。

**1.3 方法** (1) 参考值范围: 血小板计数  $(100 \sim 300) \times 10^9/L$ 、活化部分凝血酶时间 28~40 s、凝血酶原时间 11~15 s、纤维蛋白原(FIB)水平 2~4 g/L、国际标准化比值 0.80~1.50、R 值 5~10 min、K 值 1~3 min、MA 值 50~70 mm、CI 值 -3~3; (2) 抽取患者血标本做术前出凝血检测、血常规检测及 TEG 检测。

## 2 结 果

**2.1 术前出凝血检查结果** FIB 水平  $< 2 g/L$  的患者占 7.86%, 国际标准化比值提示低凝患者占 2.14%, PT 提示低凝患者占 14.29%, APTT 提示低凝患者占 30.71%。见表 1。

\* 基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY-2014-11)。

作者简介: 张晓萍, 女, 副主任检验师, 本科, 主要从事临床输血管理研究。

**2.2 TEG 检查结果** R 值提示凝血因子活性高的患者占 30.71%, K 值提示 FIB 活性低的患者占 27.86%, MA 值提示血小板功能低的患者占 38.57%, CI 值提示整体呈低凝状态的患者占 32.14%。见表 2。

**表 1 FIB、国际标准化比值、PT、APTT 的结果及分布 (n=140)**

指标	参考值	n(%)
FIB(g/L)	<2	11(7.86)
	≤2~≤4	101(72.14)
	>4	28(20.00)
国际标准化比值	<0.8	—
	≤0.80~≤1.50	137(97.86)
	>1.5	3(2.14)
PT(s)	<11	1(0.71)
	≤11.0~≤15.0	119(85.00)
	>15	20(14.29)
APTT(s)	<28	5(3.57)
	≤28~≤40	92(65.71)
	>40	43(30.71)

注:—表示无数据。

**表 2 R 值、K 值、MA 值、CI 值的结果及分布 (n=140)**

指标	参考值	n(%)
R 值(min)	<5	43(30.71)
	≤5~≤10	94(67.14)
	>10	3(2.14)
K 值(min)	<1	11(7.86)
	≤1~≤3	90(64.29)
	>3	39(27.86)
MA 值(mm)	<50	54(38.57)
	≤50~≤70	76(54.29)
	>70	10(7.14)
CI 值	<-3	5(3.57)
	≤-3~≤3	92(65.71)
	>3	43(30.71)

**2.3 血小板检测结果** 血小板计数:<50×10<sup>9</sup>/L 的患者 49 例,占 35.00%;血小板计数:≥50×10<sup>9</sup>/L~100×10<sup>9</sup>/L 的患者 36 例,占 25.71%;血小板计数:≥100×10<sup>9</sup>/L~300×10<sup>9</sup>/L 的患者 38 例,占 27.14%;血小板计数:>300×10<sup>9</sup>/L 的患者 17 例,占 12.14%。血小板计数低于 50×10<sup>9</sup>/L 的患者中,MA 值大于 50 的占 30.61%。见表 3。

**表 3 血小板计数低于 50×10<sup>9</sup>/L 患者的 MA 值[n(%)]**

分组(mm)	MA 值
<35	14(28.57)
≥35~<50	20(40.82)
≥50~<70	14(28.57)
≥70	1(2.04)

**3 讨 论**

凝血过程是体内各种凝血及抗凝成分相互调节和平衡的结果,常规出凝血试验和 TEG 检测均被临床用于筛查患者凝

血机制是否正常。TEG 的检测参数 R 值提示凝血因子的功能,在常规出凝血试验中,PT 和 APTT 分别提示外源性凝血因子和内源性凝血因子水平。TEG 的参数 K 值和常规凝血项目检测中的 FIB 均用于提示 FIB 水平,但 K 值反映 FIB 的活性,FIB 只是提示 FIB 的水平。相关研究已表明,R 值和 PT、APTT 显著相关;K 值和 MA 值分别与 FIB 和血小板计数显著相关<sup>[5]</sup>。单纯凝血因子缺乏可通过 PT 和 APTT 检测,价廉且易于实施,具有临床实用价值,但也有很多的局限性。首先,由于血小板和其他血细胞从血浆中被去除,忽略了细胞对凝血的影响,并不能再现体内真实的凝血状况<sup>[6-7]</sup>,其次,PT 和 APTT 仅能检测凝血因子是否缺乏,不能反映高凝状态,也不能提示血栓风险<sup>[6,8]</sup>。TEG 能提供由凝血启动到纤维蛋白形成、血小板聚集、纤维蛋白联结和血块形成至溶解的连续的、实时的全部信息,是 1 种可用于检测患者凝血全貌的方法<sup>[9]</sup>。TEG 从血小板-纤维蛋白相互反应开始记录血小板和纤维蛋白凝固级联反应,包括血小板聚集、血凝块强化、纤维蛋白交叉连接,最后到血凝块溶解的整个过程,从而全面地分析血液凝固及溶解的全过程<sup>[10]</sup>。

TEG 通过测量各阶段的凝血情况可以分析出凝血系统是否平衡<sup>[11]</sup>。目前,血液系统性疾病常规治疗大多只关注出血风险,而对于高凝状态的管理缺少研究支持。本文研究结果提示,R 值凝血因子活性高的占 30.71%,K 值提示 FIB 活性高的占 7.86%,MA 值提示血小板活性高的占 38.57%,高活性的凝血因子、FIB 及血小板是患者血栓风险的高危因素,可能导致血栓发生。K 值提示 FIB 活性低的患者占 27.86%,FIB 活性低可能使患者有出血风险。常规检测只能反映 FIB 的水平,而不能反映患者 FIB 的活性。TEG 检测弥补了传统凝血检测的不足,可针对性地给患者补充 FIB,纠正其凝血功能异常。

此外,常规检测中的血小板计数只能反映数量,不能反映其功能,根据《临床输血技术规范》,血小板低于 50×10<sup>9</sup>/L 应考虑输注血小板,但是,本研究中血小板计数低于 50×10<sup>9</sup>/L 的患者 49 例,其中 14 例 MA 值提示血小板功能正常,占 28.57%,1 例血小板功能高,根据 TEG 检测结果在临床治疗过程中 15 例患者未输注血小板,减少了血小板的输注。因此,TEG 检测对血小板输注具有指导意义,可以最大程度地节约血制品。

综上所述,TEG 检测和常规检测互补能全面、准确地反映患者体内凝血状态,TEG 检测对临床输血治疗更具参考价值。

**参考文献**

[1] Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der thromboelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren[J]. Klin Wochenschrift, 1948, 26(37): 557-583.

[2] Jeffry LK, Ernest EM, Michael S, et al. Postinjury coagulopathy management goal directed resuscitation via POC thrombelastography[J]. Ann Surg, 2010, 251(4): 604-614.

[3] Kashuk JL, Moore EE, Wohlauer M, et al. Initial experiences with point-of-care rapid thrombelastography for management of life-threatening postinjury coagulopathy [J]. Transfusion, 2011, 52(1): 23-33.

[4] Tallman MS. Deciphering the pathogenesis of coagulation dysfunction in leukemia [J]. Leuk Res, 1996, 20(1): 13-16.

CYP2C9 是人体肝细胞中 CYP 酶系的重要成员之一,能代谢大量重要的临床药物。CYP2C9 基因具有遗传多态性,存在多种等位基因突变体,CYP2C9 的多态性造成了个体对华法令敏感性的差异,影响华法令的使用剂量<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,本地区人群 CYP2C9 以野生型 \*1/\*1 最为多见,其次为 \*1/\*3,其他突变型 \*1/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3 和 \*2/\*2 均未见,与湖北地区报道一致<sup>[5]</sup>。CYP2C9 \*2 等位基因在中国的汉族群体及日本、韩国人群中极为罕见,但在中国新疆部分少数民族人群中却能达到 2.77%<sup>[6]</sup>。本研究 CYP2C9 在男女人群间的分布差异有统计学意义,但也有与性别差异无统计学意义的报道<sup>[7]</sup>。因此,对于 CYP2C9 的代谢底物如华法令,其药物代谢能力存在显著的人群和地域差异。

VKORC1 基因突变也与华法令耐药及药效学差异相关,华法令通过抑制 VKORC1 的活性,阻碍维生素 K 由环氧化物转化成氢醌,从而阻断凝血因子的活化,达到抗凝的目的。该基因突变会导致华法令结合力降低,抗凝作用减弱。本研究中 VKORC1 以突变型即 AA 最为多见,其次为 AG,女性中可见 GG。但在高加索人和非洲裔美国人中 VKORC1 基因以 GG、AG 型占大多数<sup>[8]</sup>,提示在不同种族间 VKORC1 基因多态性分布存在人种差异。华南地区心脑血管疾病患者中主要以 CYP2C9 \*1/\*1 合并 VKORC1 AA 型为主,此型患者华法令用量处于中等水平,建议 3~4 mg 的初始剂量。检测 VKORC1 和 CYP2C9 基因多态性可以作为临床长期口服华法令的心脑血管疾病患者药物使用剂量的依据,其他如 CYP4F2、GGCX、EPHX1 以及 ApoE 基因,性别、年龄、体质量、同服药物等因素也可能对华法令使用剂量产生影响<sup>[9]</sup>。临床药师应综合考虑患者各方面相关因素预测华法令的日用量,与美国食品药品监督管理局推荐剂量相比,更合理、安全使用华法令。

ALDH2 不仅是乙醇代谢过程中的关键酶,也是硝酸甘油代谢中的关键酶,对硝酸甘油转化产生一氧化氮起了关键作用。ALDH2 基因 Glu504Lys 多态性,可编码具有 ALDH 活力的酶(GG 型)、酶活性下降的酶(GL 型)和酶活性基本丧失的异常纯合子型(LL 型)。研究显示<sup>[10]</sup>,携带有 ALDH2 GL 和 LL 基因型人群患冠心病的风险是 GG 基因型的 2.09 倍。本研究中,华南地区心脑血管疾病患者中 GG、GL、LL 的分布频率为 55.2%、37.3%、7.5%,GL、LL 基因在欧美人群中检出率极低,但在中国人人群中高达 30%<sup>[11]</sup>。硝酸甘油作为心绞痛治疗药物,使用无效常常会产生严重后果。因此,在心脑血管疾病

患者中检测 ALDH2 基因多态性具有积极的现实意义。

参考文献

[1] Rai M, Seip RL, Gupta A, et al. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in a patient with clopidogrel resistance [J]. Connecticut Medicine, 2012, 76 (5): 267-272.

[2] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2012,40(5):353-367.

[3] 韩瑞玲,李艳,吴薇.武汉地区冠心病患者氯吡格雷药物代谢相关基因 CYP2C19 的多态性分布分析[J].现代检验医学杂志,2015,30(3):21-23.

[4] 娄莹,刘红,韩璐璐,等. CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性对肺栓塞患者华法令初始抗凝疗效的影响[J].中国临床药理学杂志,2012,28(4):256-259.

[5] 黄爱霞,乔斌.湖北地区房颤患者 VKORC1、CYP2C 基因多态性及其对华法令用量的影响[J].微循环学杂志,2014,24(4):44-48.

[6] 张艳,赵军,凯塞尔·吾甫尔,等.新疆维吾尔族和哈萨克族健康人群 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性研究[J].中国药师,2013,16(12):1759-1763.

[7] 陈晖,马蕾. CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性与华法令个体化用药的临床研究[J].中国实用医药,2015,10(12):3-5.

[8] Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups [J]. Blood, 2010, 115 (18):3827-3834.

[9] Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, et al. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2011, 57(5):612-618.

[10] 张冬青,王海滨,刘森,等. CYP2C19、ALDH2 和 MTHFR 基因多态性与冠心病的相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2015,22(3):207-210.

[11] 杨春晓,张玉,师少军. SNP 基因分型检测技术及应用进展[J].中国药师,2013,16(6):811-816.

(收稿日期:2015-11-25 修回日期:2016-01-24)

(上接第 1168 页)

[5] 马学斌,马骢,杨明,等.血栓弹力图同常规凝血试验的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(24):3335-3336.

[6] Halset HJ, Hanssen SW, Espinosa A, et al. Tromboelastography: variability and relation to conventional coagulation test in non-bleeding intensive care unit patients [J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15:28.

[7] 韩旭东,黄晓英,殷国平,等.血栓弹力图与传统凝血试验评价肝病凝血功能的相关性研究[J].交通医学,2010,24(2):162-164.

[8] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal

conventional coagulation tests [J]. Hepatology, 2005, 41 (3):553-558.

[9] 王克迪,孔玉华,康熙雄.血栓弹力图仪临床应用报道[J].现代检验医学杂志,2011,26(4):135-137.

[10] Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery [J]. Anesthesia & Analgesia, 1999, 88(2):312-319.

[11] Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry [J]. Clin Lab Haematol, 2005, 27(2):81-90.

(收稿日期:2015-10-25 修回日期:2015-12-20)