

• 论 著 •

血栓弹力图在指导阿司匹林相关性脑出血治疗中的应用*

宋会双¹, 姚文娟², 刘 炜¹, 安艳春³, 张换立¹, 黄万刚¹, 朱海伟¹, 李 静¹

(中国石油天然气集团公司中心医院: 1. 神经外科; 2. 病理科; 3. 医务科, 河北廊坊 065000)

摘要:目的 评价血栓弹力图对服用阿司匹林脑出血患者治疗的临床指导作用。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 12 月住院的服用阿司匹林及未服用阿司匹林的脑出血患者各 45 例, 服用阿司匹林的患者入院行血栓弹力图检测, 其中 AA 抑制率 $\geq 50\%$ 患者给予输注血小板, 再次行血栓弹力图检测, TEG-MAX(AA)、AA 抑制率结果正常后, 再予治疗。两组病例根据病情分别采取相应治疗。观察两组病例治疗 1 个月、3 个月的病死率, 以及采用 GOS 评分、巴氏指数(BI)评定量表对两组患者的神经功能缺损进行评估。结果 服用阿司匹林组中 38 例 AA 抑制率 $\geq 50\%$, 输用血小板后 TEG-MAX(AA)延长, AA 抑制率降低, 与血小板治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。服用阿司匹林组治疗后 1 个月病死率高于未服用阿司匹林组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); GOS 评分、BI 低于未服用阿司匹林组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 服用阿司匹林的脑出血患者凝血功能差, 病死率高, 血栓弹力图可以对服用阿司匹林脑出血患者的治疗进行指导。

关键词: 血栓弹力图; 血小板抑制率; 阿司匹林; 脑出血

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.12.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)12-1706-03

Application of thromboelastography in guiding therapy of aspirin related intracerebral hemorrhage*

SONG Huishuang¹, YAO Wenjuan², LIU Wei¹, AN Yanchun³, ZHANG Huanli¹,HUANG Wangang¹, ZHU Haiwei¹, LI Jing¹

(1. Department of Neurosurgery; 2. Department of Pathology; 3. Central Hospital of China Petroleum Natural Gas Group Corporation, Langfang, Hebei 065000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical guiding effect of thromboelastography in treating the patients with aspirin related intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods** The clinical data in 45 ICH in patients with taking aspirin and 45 ICH in patients without taking aspirin in our hospital from January 2015 to December 2016 were analyzed retrospectively. All patients with aspirin were detected by thromboelastography on admission. Among them, the patients with AA inhibition rate $\geq 50\%$ were infused by platelet. Then thromboelastography was performed again. After the TEG-MAX(AA) and AA inhibition rate were normal, the therapy was conducted again. The two groups adopted the corresponding therapy according to the disease condition. The mortality rate at 1, 3 months was observed in the two groups. The neural function impairment was evaluated by adopting GOS score and Barthel index (BI) in the two groups. **Results** The AA inhibition rate in 38 cases of the aspirin group was $\geq 50\%$, after infusing platelet, TEG-MAX(AA) was extended, the AA inhibition rate was decreased, showing statistical difference compared with before treatment ($P < 0.05$). The mortality rate after 1-month treatment in the aspirin group was higher than that in the non-aspirin group without statistical difference ($P > 0.05$); the GOS score and BI in the aspirin group were lower than those in the non-aspirin group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The ICH patients with aspirin have poor coagulation function and higher mortality rate. Thromboelastography has a certain effect for guiding treatment in ICH patients with aspirin.

Key words: thromboelastography; platelet inhibition ratio; aspirin; intracerebral hemorrhage

阿司匹林作为抗血小板聚集药物, 被广泛应用于心脑血管疾病的二级预防^[1]。长期服用小剂量阿司匹林能减少栓塞及血栓形成的发生, 但长期服用使血液处于低凝状态, 易并发脑出血, 且血肿有逐渐增大趋势^[2]。本研究通过血栓弹力图(TEG)检测服用阿司匹林脑出血患者的血小板功能, 用于指导阿司匹林相关性脑出血患者的治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2016 年 12 月于本院住院的脑出血患者 90 例。其中服用阿司匹林患者 45 例, 男 23 例, 女 22 例; 年龄 45~71 岁, 平均(61.12 ± 9.25)岁; 服用阿

司匹林剂量均为 100 mg/d, 服药时间 0.5~4 年, 平均(1.2 ± 0.4)年; 平均高血压病程(7.38 ± 4.32)年; 平均出血量(42.15 ± 13.07)mL。未服用阿司匹林患者 45 例, 男 25 例, 女 20 例; 年龄 41~69 岁, 平均(57.13 ± 8.29)岁; 平均高血压病程(7.15 ± 3.92)年; 平均出血量(47.23 ± 18.15)mL。两组患者的性别、年龄、高血压病程和出血量临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 头颅 CT 检查 入院头颅 CT 确诊为脑出血; 血肿量依据多田公式: 血肿量 = $\pi/6 \times$ 出血层数 $\times$ 血肿最大层面长

* 基金项目: 2015 年河北省廊坊市科技支撑计划项目(2015013031)。

作者简介: 宋会双, 男, 主治医师, 主要从事脑出血及颅脑损伤方面的研究。

(mm)×宽(mm)计算。

1.2.2 常规化验检查 所有患者进行血常规、凝血 4 项检查。

1.2.3 TEG 检测 仪器:血栓弹力图仪,型号 TEG-5000,试剂:AA 激活物均为美国 Haemoscope 产品。方法:向肝素管和枸橼酸钠管分别加入 3.0 mL 和 2.7 mL 血标本,2 h 内检测。从枸橼酸钠管中抽 1 mL 血标本加入到高岭土试剂管,从中取 360 μ L 加入普通杯中,之后加入 20 μ L 氯化钙,测定常规 TEG 参数;取 TEG Platelet Mapping 试剂盒,分别用复温激活剂 A、花生四烯酸(AA)激活剂;分别于第 2、3、4 通道普通杯中加入 A 试剂 10 μ L,之后分别于第 3、4 通道中加入 AA 激活剂;分别于各杯中加入肝素化的血标本并混匀;用 TEG 检测 MAX,应用 Platelet Map-ping 软件计算 AA 受体激活剂所致的小血小板聚集率及血小板抑制率。

1.2.4 治疗方法 服用阿司匹林组中,AA 抑制率<50%的患者停用阿司匹林。AA 抑制率 $\geq$ 50%的患者,停用阿司匹林,均给予 1 治疗量血小板治疗,并再次复查 TEG,待 AA 抑制率<50%后,根据病情采取不同治疗。两组资料中<30 mL 的幕上血肿及<10 mL 的幕下血肿采取保守治疗,>30 mL 的

幕上血肿及>10 mL 的幕下血肿采用微创穿刺或开颅手术治疗^[3]。常规处理包括控制血压、脱水降颅压、改善脑代谢、维持电解质平衡等支持治疗。

1.2.5 观察数据 (1)AA 抑制率 $\geq$ 50%的患者,观察输用血小板前后 TEG 血小板图检测值:TEG-MAX(AA)、AA 抑制率。(2)观察治疗后 1 个月、3 个月评价两组的病死率,治疗前后采用 GOS 评分、巴氏指数(BI)评定量表对两组患者的神经功能缺损进行评估。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料比较 治疗前两组 GOS 评分、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(INR)、活化部分凝血酶时间(APTT)比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料治疗前情况比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	GOS	PLT($\times 10^9$ /L)	PT(s)	INR	APTT(s)
服用阿司匹林组	45	5.17 $\pm$ 2.05	165 $\pm$ 58.3	14.2 $\pm$ 3.2	1.24 $\pm$ 0.11	31.7 $\pm$ 6.3
未服用阿司匹林组	45	5.18 $\pm$ 1.97	156 $\pm$ 62.3	11.7 $\pm$ 2.5	1.32 $\pm$ 0.13	30.5 $\pm$ 4.6
t 或 χ^2		0.312	0.412	0.285	0.471	0.437
P		0.495	0.615	0.373	0.682	0.654

表 2 血小板治疗前后 AA 抑制率与 TEG-MAX (AA)比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	AA 抑制率(%)	TEG-MAX(AA)(mm)
血小板治疗前	34	74.87 $\pm$ 11.71	21.11 $\pm$ 1.52
血小板治疗后	34	16.49 $\pm$ 4.34	59.5 $\pm$ 5.21
t		0.902	0.946
P		0.029	0.024

2.2 血小板治疗前后 AA 抑制率与 TEG-MAX(AA)比较 服用阿司匹林 45 例患者,术前血小板抑制率 21%~96%,平均 65% $\pm$ 13.5%,其中 AA 抑制率 $\geq$ 50%38 例,抑制率<50% 7 例。AA 抑制率<50%的 7 例患者,停用阿司匹林。AA 抑制率 $\geq$ 50%的 38 例患者,停用阿司匹林,均给予 1 治疗量血小

板治疗,并再次复查 TEG,待 AA 抑制率<50%后,根据病情采取不同治疗。38 例 AA 抑制率 $\geq$ 50%患者中有 34 例输用 1 治疗量血小板后 AA 抑制率<50%,输用血小板前与输用血小板之后 AA 抑制率相比,差异有统计学意义($P<0.05$),输用血小板前与输用血小板之后 TEG-MAX(AA)相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗后 1 个月、3 个月两组病死率及 GOS 评分、BI 评定量表比较 两组病死率差异无统计学意义($P>0.05$),但服用阿司匹林组病死率(11.1%)有高于未服用阿司匹林组(6.7%)趋势。服用阿司匹林组 1 个月 GOS 评分、BI 低于未服用阿司匹林组,两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。3 个月 GOS 评分、BI 两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组 1 个月、3 个月病死率及神经功能及比较

项目	<i>n</i>	病死率[<i>n</i> (%)]		GOS($\bar{x}\pm s$,分)		BI($\bar{x}\pm s$)	
		1 个月	3 个月	1 个月	3 个月	1 个月	3 个月
服用阿司匹林组	45	5(11.11)	2(5.00)	2.01 $\pm$ 0.67	2.63 $\pm$ 0.67	41.33 $\pm$ 14.35	63.28 $\pm$ 21.18
未服用阿司匹林组	45	2(4.44)	2(4.65)	3.20 $\pm$ 1.23	2.82 $\pm$ 0.75	46.15 $\pm$ 13.37	65.13 $\pm$ 24.06
χ^2 或 t		1.437	0.003	7.111	0.012	1.935	0.016
P		0.231	0.960	0.016	0.916	0.028	0.748

3 讨 论

阿司匹林能阻断环氧化酶(COX)与底物的结合,抑制血小板环氧化酶-1(COX-1)的活性,阻断 AA 转化为血栓素 A2(TXA2),阻止血小板的聚集和释放,发挥抗凝作用,因此被广泛应用于预防缺血及血栓性疾病^[4]。长期口服阿司匹林,抑制了血小板聚集,血液处于低凝状态,也增大了出血的风险,其中脑出血是最严重的并发症。服用阿司匹林的脑出血发生率明显增加,出血后不易止血,并成为脑出血后血肿扩大的独立危险因素^[5]。

常规的凝血检查只检测出凝血机制的某一个阶段或某一种成分,无法整体评估凝血和纤溶的全过程,无法检测血小板功能。TEG 可以在短时间内用少量的全血模拟体内的凝血和纤溶过程,监控凝血因子、血小板、纤维蛋白原等参与的凝血过程全貌。TEG 2004 年应用于抗血小板药物的监测,它可以从血小板-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,能够客观反映血小板的凝血功能^[6-7]。AA 抑制率反映了阿司匹林疗效,TEG-MAX 反映了纤维蛋白/血小板凝块的最大强度。AA 抑制率、TEG-MAX 检测,有助于指导抗血小板治疗的个体化,从而减少血栓和出血性风险^[8]。然而,由于个体差异,部分服用阿司匹林的患者不能达到理想的抗血小板作用,发生抗血小板药物抵抗^[9]。阿司匹林抵抗的判定标准为服用阿司匹林后,TEG 检测 AA 抑制率 $<50\%$,就判定为阿司匹林抵抗^[10]。本研究中 45 例服用阿司匹林患者中 7 例 AA 抑制率 $<50\%$,出现阿司匹林抵抗,对于此类患者,停用阿司匹林,2 例给予保守治疗,3 例采用微创穿刺手术,开颅手术 2 例,术后复查 CT 血肿无增加。可见出现阿司匹林抵抗的脑出血患者,可以按照常规方法进行治疗。

阿司匹林抑制血小板内源性 AA 的释放,抑制血小板聚集,但只要加入 1/10 量的血小板,即可对抗这种抑制效应,恢复血小板的正常释放反应,为术前应用血小板提供了理论根据。脑出血为神经外科急症,血小板凝聚受抑制,将会造成血肿扩大,术后再次出血。本研究中,AA 抑制率 $\geq 50\%$ 的 38 例患者,均输用 1 治疗血小板后,34 例 AA 抑制率恢复正常,与治疗前比较,差异有统计学意义。4 例 AA 抑制率仍 $\geq 50\%$,由此可见,输用血小板后,大部分 AA 抑制率能恢复正常,但是对于抑制率大小与输用血小板的量之间的关系仍需进一步研究。服用阿司匹林组患者 1 个月 5 例再次出血,形成脑疝病死,与未服用阿司匹林组比较,病死率有上升趋势。服用阿司匹林组 1 个月神经功能恢复较未服用阿司匹林组差,考虑与服用阿司匹林早期血肿容易扩大,脑组织损伤重,早期病死率高

有关。3 个月后随着患者体内阿司匹林的代谢消除,神经功能恢复趋于大致相同。

综上所述,TEG 对服用阿司匹林的脑出血患者的血小板聚集度检测,能够比较客观地反映血小板的凝血状态,以便尽早纠正凝血功能,降低手术风险,改善患者预后。

参考文献

[1] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2014, 45(7): 2160-2236.

[2] 史立信, 臧颖卓, 王清涛, 等. 阿司匹林相关性脑出血患者的预后, 部分凝血指标改变与对策[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(4): 236-240.

[3] 胡世颀, 吕超, 胡学安, 等. 不同引流方案治疗大量基底节区高血压脑出血患者的疗效对比[J]. 医学临床研究, 2016, 33(11): 2140-2142.

[4] 赵海霞, 梁玉环. 高龄心脑血管病患者口服阿司匹林的疗效与安全性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(3): 271-273.

[5] 徐红强, 梁永胜, 孙利民. 急性脑出血患者发病早期血肿扩大的危险因素分析[J]. 临床医学, 2016, 36(11): 67-68.

[6] 黄鹤, 马莉. 血栓弹力图的应用进展[J]. 现代临床医学, 2015, 41(3): 163-165.

[7] 张晶, 张春豎. 血小板功能检测方法及相关问题[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(5): 534-538.

[8] Sambu N, Radhakrishnan A, Dent H, et al. Personalised antiplatelet therapy in stent thrombosis: observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis (CREST) registry[J]. Heart, 2012, 98(9): 706-711.

[9] Kuzniatsova N, Shantsila E, Blann A, et al. A contemporary view-point on "aspirin resistance"[J]. Ann Med, 2012, 44(8): 773-783.

[10] 范崇桂, 付国惠, 闪海霞. 阿司匹林抵抗与缺血性脑卒中复发的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(8): 2050-2051.

(收稿日期: 2017-01-13 修回日期: 2017-03-25)

本刊为基金论文发表开辟“绿色通道”

为了更加迅速地反映我国医学检验与临床领域科研工作的新成果和新发现, 本刊为获得基金支持的论文开辟了“绿色通道”。具体要求如下: (1) 国家或省部级专利(需提供编号及证明文件); (2) 国家或省部级基金资助的科研论文(需提供基金项目级别、编号及证明文件); (3) 有重大学术价值或创新性的科研成果。

特此声明: 文章一经审稿录用, 不得以任何理由撤销基金或专利证明文件。对于假冒基金等学术不端和学术造假行为, 一经查实, 予以退稿处理(审稿费、版面费不予退还), 并通报给相关机构。