

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.10.006

健康成年男性血栓弹力图参考值范围的研究*

秦留安, 席少枝, 刘佳, 刘军, 陈韵岱, 尹彤[△]

(中国人民解放军总医院心血管内科/国家老年医学研究中心, 北京 100853)

摘要:目的 测定健康成年男性血栓弹力图(TEG)的参考值范围,并与厂家提供的数据进行比较。
方法 采集 60 例北京地区中国健康成年男性志愿者外周静脉血,应用西芬斯血栓弹力图仪 LEPU-8800(北京乐普)分别测定凝血反应时间(R)、凝血形成时间(K)、凝固角(a-Angle)、30 min 纤维蛋白溶解率(LY30)、综合凝血指数(CI)、二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板抑制率及 MA 值。**结果** 60 例志愿者平均年龄(24.84±4.21)岁,TEG 各参数范围分别为 R:4.89~10.77 min, K:1.31~4.05 min, a-Angle:42.64°~66.16°, MA:41.35~62.39 mm, LY30:-2.35%~1.95%, CI:-7.12~0.32。4 项主要指标(R、K、a-Angle、MA)中 53.3%(32/60)的志愿者至少有 1 项指标在厂家参考值范围之外。根据 Kaufmann 分类法,20%(12/60)的志愿者被诊断为凝血异常。ADP 抑制率检测 37 例小于 20%, 23 例约为 20%~<50%;MA 值检测 42 例约为 31~47 mm, 18 例大于 47 mm。**结论** 北京地区健康成年男性 TEG 参数实际参考值与厂家提供的参考值存在差异,实验室应对该地区人群特点建立新的 TEG 参考值范围。

关键词:健康男性; 血栓弹力图; 正常参考值; 北京地区

中图分类号:R543

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)10-1393-03

The verification of the normal reference interval for thromboelastography in healthy adult males*QIN Liuan, XI Shaozhi, LIU Jia, LIU Jun, CHEN Yundai, YIN Tong[△]

(Department of Cardiology/National Clinical Research Center for Geriatric Disease, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To verify the reference interval for thromboelastography(TEG)in Chinese healthy adult males in Beijing and compare the value with those provided by the manufacturer. **Methods** A total of 60 peripheral vein blood samples from Chinese healthy adult males in Beijing were enrolled in this study. The TEG parameters including reaction time(R), coagulation time(K), angle(alpha), LY30, coagulation index(CI), ADP induced platelet inhibition rate and maximum amplitude(MA) were determined by using a LEPU-8800 device (LEPU, Beijing). The difference between the actual normal range and manufacturer's provided reference range was compared. **Results** The average age of the recruited subjects was (24.84±4.21) years old. The measured ranges of the TEG parameters were R:4.89—10.77 min, K:1.31—4.05 min, alpha-angle:42.64—66.16, MA:41.35—62.39 mm, LY30:-2.35%—1.95%, CI:-7.12—0.32. According to the values of the main indicators including R, K, alpha-angle, and MA, 53.3% (32/60) volunteers had at least one indicator outside the manufacturer's reference range. According to the Kaufmann classification, 20% (12/60) volunteers were diagnosed with abnormal coagulation. The ADP inhibition rate was less than 20% in 37 cases, and between 20%—<50% in 23 cases. The ADP (MA) values ranged between 31—47 mm in 42 cases and >47 mm 18 cases. **Conclusion** The actual range of TEG parameters for Chinese healthy adult males in Beijing is different from the reference interval provided by the manufacturers. It is necessary to establish the reference interval of TEG parameters according to the characteristics of local population.

Key words: healthy males; thromboelastography; reference interval; Beijing region

血栓弹力图(TEG)是一种采用微量全血从凝血、血小板聚集、纤维蛋白溶解(纤溶)等方面全面评估机体整体凝血系统的检测技术。TEG 不同于常规的凝血因子检测,其能反映凝血全貌,是血凝块形成动力学的描记图,属于血液流变学检测的一种。TEG 最

早由德国科学家 HARLERT 发明,先后用于实验研究、肝移植手术、临床输血。目前临床应用越来越广泛,在心脑血管系统抗栓治疗、抗血小板疗效评估,以及阿司匹林、氯吡格雷药物抵抗筛查等方面具有新的应用^[1-3]。临床常用二磷酸腺苷(ADP)抑制率和 ADP

* 基金项目:国家老年疾病临床医学研究中心开放课题资助(NCRCG-PLAGH-2017002);军队后勤科研重点项目资助(BWS17J026)。

作者简介:秦留安,男,主治医师,主要从事心血管个体化抗栓抗凝药物治疗研究。△ 通信作者,E-mail:yintong1@163.com。

(MA)作为患者抗血小板的疗效评估,指导临床开展个性化抗栓治疗。目前 TEG 参考值范围主要按照西方人群建立,由于种族及区域人群分布的差异,因此应建立本地区健康人群的参考值范围^[4]。现应用西芬斯血栓弹力图仪 LEPU-8800(北京乐普医疗科技有限责任公司),探讨北京地区中国成年男性健康志愿者 TEG 参考范围。

1 资料与方法

1.1 一般资料 该研究在中国人民解放军总医院心内科实验室实施完成,并获主管单位“人体受试者医学伦理管理委员会”的论证和认可,所有入选者均为自愿参加并签署知情同意书。选取的 60 例志愿者均为健康成年男性,年龄 18~35 岁。收集志愿者的基本情况、既往病史、家族史。排除标准:年龄小于 18 岁或者大于 35 岁,凝血功能不正常者(凝血 4 项检测排除),服用影响凝血功能药物者,其他疾病恢复期者。

1.2 标本收集 静脉采集血液约 6 mL,柠檬酸钠和肝素锂抗凝管各 3 mL,采血后置入抗凝管中均匀摇动 2~3 次,常温保存。

1.3 血栓弹力图检测 血栓弹力图检测采用乐普科技有限公司的西芬斯血栓弹力图分析仪及配套试剂。试剂包括高岭土和激活剂 ADP,使用 2 个通道进行检测:(1)首先将高岭土激活剂室温复温 15 min,将枸橼酸钠抗凝的标本室温放置 30 min 后,使用 1 mL 加样器吸取 1 mL 静脉血注入含高岭土激活剂的管内,充分混匀后静置 5 min 备用。将一次性微量反应杯安装于机器上,预热至 37 °C,加入 20 μL 氯化钙,将事先静置的含有高岭土激活剂的管内血吸取 340 μL 沿杯壁缓慢加入,上杯后立即运行,直至振幅达到最大值时停止记录。(2)吸取 10 μL 的激活剂 F(蝮蛇血凝酶和血小板Ⅹa 因子混合而成)放入普通杯,加 10 μL 的 ADP 试剂至该普通杯中,从肝素管吸取 360 μL 肝素化全血注入试杯中,反复吸取杯液使其充分混合。然后由 TEG 软件根据测试结果自动计算最大振幅(MA)值,代表纤维蛋白网和未被相应抗血小板药物抑制的血小板形成的最大血凝块强度(MA-ADP)。上述步骤由熟练并固定的技术人员操作,执行同样的操作流程,所有检测均于采血后 2 h 内完成。

1.4 判断标准 TEG 检测的参数:凝血反应时间(R)值反映凝血反应时间:从血液标本注入小杯至

TEG 描记幅度达 2 mm 的时间,即第一块有意义的、可检测到的血凝块形成,代表纤维蛋白开始形成的时间。凝血形成时间(K)值反映血凝块形成时间:即从 R 时间终点至描记图幅度达 20 mm 所需的时间,代表纤维蛋白形成和交联导致血栓形成后获得固定的弹性粘度所需时间。凝固角(α -Angle)(α)值是血凝块形成速率:即 TEG 扫描图从 R 到 K 值形成的角度。MA 值表示最大振幅:即 TEG 描记图上的最大宽幅度,反映正在形成的血凝块最大强度或硬度,直接反映纤维蛋白和血小板的最大动力性质。30 min 纤维蛋白溶解率(LY30)值,MA 确定后 30 min 纤维蛋白的溶解率。综合凝血指数(CI)值表示综合凝血指数,反映血液标本凝血状态。为了进一步评估厂家提供的 TEG 参考值范围对临床诊断的影响,本研究根据 Kaufmann 分类法^[5],将志愿者分为:(1)高凝状态,满足以下 2 个及以上条件:缩短的 R、K,增高的 α -Angle 和(或)MA。(2)低凝状态,满足以下 2 个及以上条件:延长的 R、K,降低的 α -Angle 和(或)MA。如果 2 个及以上参数异常,但结果相互矛盾,则依据主要参数或显著异常的参数来确定;只有 1 个参数异常或无异常者均诊断为凝血无异常。根据目前临床应用标准,对服用抗血小板药物的患者进行 TEG 检测时,ADP 抑制率小于 20% 定义为用药不敏感,20%~<50% 定义为抑制效果差,50%~75% 为起效,>75% 为抑制明显;ADP(MA)值范围小于 31 mm 提示高出血风险;31~47 mm 是 ADP 受体抑制剂(如氯吡格雷等)的个体化治疗量;>47 mm 提示高血栓风险^[6]。

1.5 统计学处理 将检测的志愿者 TEG 各项参数指标与厂家提供的数据进行比较,计算 TEG 结果在厂家参考值范围外的例数和比例。采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 志愿者一般资料 60 例志愿者平均年龄(24.84 ± 4.21)岁,身高(1.74 ± 0.5)m,体质量(69.6 ± 11.88)kg,体质量指数(BMI)(22.83 ± 3.4)kg/m²,均为汉族。

2.2 TEG 参考值范围 志愿者 TEG 各项参数的参考值范围。见表 1。

表 1 60 例志愿者 TEG 各参数的参考值范围

项目	R(min)	K(min)	α (°)	MA(mm)	LY30(%)	CI
均值($\bar{x} \pm s$)	7.83 ± 1.50	2.68 ± 0.7	54.4 ± 6.0	51.86 ± 5.37	-0.2 ± 1.1	-3.4 ± 1.9
最小值/最大值	4.4/12.9	1.8/5.9	36.0/66.0	36.4/59.7	-4.0/6.5	-9.9/0.4
测定参考值	4.89~10.77	1.31~4.05	42.64~66.16	41.35~62.39	-2.35~1.95	-7.12~0.32
厂家参考值	5~10	1~3	53~72	50~70	0~8	-3~3
低于正常检测值(n)	1	0	19	20	59	36
高于正常检测值(n)	3	12	0	0	0	0
正常参考值范围外[n(%)]	4(6.7)	12(20.0)	19(31.7)	20(33.3)	59(98.0)	36(60.0)

2.3 TEG 参考值范围结果比较 本研究各项参数的参考值范围与厂家参考值进行比较,60 例志愿者 TEG 参数 R 值有 4 例(6.7%)、K 值有 12 例(20%)、a-Angle 有 19 例(31.7%)、MA 有 20 例(33.3%)、CI 有 36 例(60%)在厂家参考值范围之外。尤其是 LY30 值只有 1 例在参考值范围内,其他 59 例(98%)在参考值范围外。按照厂家参考值范围且根据 Kaufmann 分类法,共 12 例(20%)志愿者被诊断为低凝状态。本研究未发现参数之间相互矛盾的结果。假设 60 例志愿者凝血功能均无异常,按照厂家提供的参考范围,TEG 对北京地区健康男性志愿者检测的特异性为 47%。

2.4 ADP 抑制率及 ADP(MA)抑制率分布情况 60 例志愿者有 37 例 ADP 抑制率小于 20%,23 例为 20%~50%,无 ADP 抑制率高于 50%者。42 例 ADP (MA)值约为 31~47 mm,18 例大于 47 mm。

3 讨 论

本研究选取北京地区中国健康男性志愿者,获得的 TEG 正常值范围与厂家提供的参考值存在差异。根据厂家提供的数据,4 项主要参数中 53.3%的志愿者至少有 1 项指标在参考值范围之外,20%被诊断为凝血异常,特异性为 47%。因此,应建立针对本地区人群特征的 TEG 参考值范围。

临床应用 TEG 发现,影响 TEG 诊断准确性的因素主要有操作者间的误差和参考值范围。随着技术的改进,操作间的误差已显著减少。许多研究报道 TEG 参考值范围存在种族、年龄、区域性等差异。试剂厂家和临床实验室改进修正案(CLIA)建议每个 TEG 实验室应规范建立符合该地区人群特点的参考范围。根据 CLIA,一般凝血检测参考范围所需最小样本量为 30~40 例,本研究共纳入 60 例,符合基本要求。目前,TEG 检测在临床应用广泛,但 TEG 参考值范围以西方人群为样本建立^[7-8]。前期研究表明,该参考值范围不适合中国人群^[9-10]。因此,应用 TEG 检测指导临床诊治时,除了应建立实验室特定的 TEG 参考值范围外,同时还要考虑种族和地区间的差异。

与厂家提供的基于西方人群的参考值范围比较,北京地区健康成年男性的 a-Angle 和 MA 值较低,与西方人相比,该地区男性表现为低凝状态,其机制是否由于种族间差异所致尚有待进一步研究。本研究各参数超出厂家参考值范围的数据变化趋势一致,因此,厂家参考值范围可能高估了出血风险,低估了血栓风险,其中 LY30 和 CI 值超出参考值范围的例数(>60%)。所以,厂家应根据国产机器的性能和中国人人群的特征进行参数和参考值范围的重新设定。

临床常应用 ADP 抑制率和 MA 值衡量抗血小板

药物的疗效^[11-12]。本研究志愿者在未服用抗血小板药物的情况下,ADP 抑制率均在 50%以下,MA 值均在 31 mm 以上,符合未服用抗血小板药物的健康者检测结果。因此,临床应用上述阈值作为用药患者抗栓疗效评价的正常基线值参考指标应该合理。

综上所述,本研究通过分析北京地区中国健康成年男性志愿者的 TEG 各参数的参考值范围,并与厂家提供的数据对比证实,该地区志愿者 TEG 参数实际正常值范围与厂家参考值存在差异,实验室应针对本地区人群特点建立新的 TEG 参考值范围。

参考文献

- [1] BOCHSEN L. Evaluation of the TEG platelet mapping assay in blood donors[Z]. Cell, 2007, 62(12): 3-15.
- [2] 何东元,柴翠翠,周文慧,等. 血栓弹力图在急性一氧化碳中毒患者中的应用[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(17): 2458-2460.
- [3] 茅俊翔,茅蔚,赵丽. 血栓弹力图在预测白血病化疗过程中出现出血倾向的价值研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(16): 2346-2347.
- [4] SCARPELINI S, RHIND S G, NASCIMENTO B, et al. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers[J]. Brazilian J Med Bio Res, 2009, 42(12): 1210-1217.
- [5] KAUFMANN C R, DWYER K M, CREWS J D, et al. Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation[J]. J Trauma, 1997, 42(4): 716-720.
- [6] TANTRY U S, BONELLO L, ARADI D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(24): 2261-2273.
- [7] 靳冰,蒋学兵. 血栓弹力图临床应用研究进展[J]. 人民军医, 2016, 24(1): 82-84.
- [8] 陈姗,欧阳春,徐倩,等. 血栓弹力图在血液肿瘤患者预防性输注血小板的价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(2): 242-244.
- [9] 纪宏文,马丽,高旭蓉,等. 中国北京地区健康人群血栓弹力图参考范围的建立[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(14): 980-983.
- [10] 易思华,林婧,罗强军,等. 健康成人血栓弹力图参考范围的确立[J]. 西部医学, 2016, 28(2): 266-269.
- [11] 张蓝宁,白洁,李玉茹,等. 血栓弹力图法和光密度比浊法对双联抗血小板治疗患者的血小板聚集率检测的比较[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(1): 25-28.
- [12] 黄媛,陈水平,宋世平,等. 血栓弹力图法与光学比浊法监测冠心病患者阿司匹林抵抗的效果比较[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(23): 3277-3278.