

血栓弹力图在儿科的应用

许小峰¹综述,王玉明²,秦 雯¹审校

1. 昆明医科大学附属甘美医院/昆明市第一人民医院输血科,云南昆明 650011;
2. 昆明医科大学第二附属医院检验科,云南昆明 650101

关键词:血栓弹力图; 儿科疾病; 应用

中图分类号:R446. 11 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2019)21-3220-03

血栓弹力图(TEG)是用来检测血液全凝血功能的一种方法,1948 年 HARTER 等发明了血栓弹力图,20 世纪 80 年代开始应用于临床。它是监测血液离开血管后凝血、血小板聚集、血小板强化、纤维蛋白交叉连接和纤溶等全过程的曲线图,可以反映凝血因子活性、血小板功能及纤维蛋白溶解过程的许多信息,现主要应用于指导术中及围术期输血^[1],是围术期监测凝血功能的重要指标之一^[2],还可以用来监测血液高、低凝状态^[3-4]以及评估血栓风险^[5]。

血栓弹力图试验主要参数有(1)凝血反应时间(R):为血样加入凝血激活剂到第 1 块纤维蛋白凝块形成之间的潜伏期,代表纤维蛋白开始形成的时间,与凝血因子和内源性凝血系统相关,可因抗凝剂、肝素化、凝血因子缺乏及低纤维蛋白原血症而延长,亦可因高凝状态缩短;(2)凝固时间(K):是指 R 时间终点到描记幅度达 20 mm 所需时间,反映血凝块形成速率,主要受凝血因子活性、纤维蛋白原水平以及血小板数目或质量的影响,其中纤维蛋白原的影响占首要地位;(3)凝固角(Angle):是指从血凝块形成点至最大曲线弧度作切线与水平线的夹角,意义与 K 类似;(4)血栓最大振幅(MA):反映血凝块最大强度,主要受 PLT 及纤维蛋白原的数量及功能影响;(5)计算值(G):反映血凝块力学强度;(6)MA 后 30 min 血凝块减少速率(LY30):指 MA 确定后 30 min 内血块消融的比例,反映纤溶状态^[6-8]。

血栓弹力图检测需血量少,操作简单,速度快,能客观反映全血的整个凝血过程,适合用于儿童凝血检测。但血栓弹力图在儿科的应用与成人相比目前相对较少,其正常参考值亦有争议。马曙轩等^[9]通过测定 126 例儿童 2~14 岁凝血功能正常的儿童血栓弹力图各项参数发现,2~14 岁中国儿童的血栓弹力图正常值范围与成人无差异,可参照成人正常值范围判读结果;男性儿童和女性儿童的血栓弹力图正常值范围相同。但夏丽波等^[10]报道:与成人对照组相比,儿童各年龄组血栓弹力图参数中 Angle、MA、G 值大多明显增高,R、K 值明显缩短;与 1 个月至 1 岁组相比,其他年龄组 Angle 明显降低,R、K 值明显延长。PIVALIZZA 等^[11]测定了 110 例不同年龄的健康儿

童及 25 例健康成人血栓弹力图参数,发现健康儿童与成人相比,健康儿童血栓弹力图参数与成人血栓弹力图参数有一定差异,并且这种差异并不完全跟年龄相关。不同的结论可能是受研究对象疾病的影响,也可能是由于研究对象数量太少导致的偏倚。因此,健康儿童血栓弹力图参考值尚需扩大样本量进一步研究来确定。在目前儿科临床应用中,血栓弹力图多数仍以成人参考值作为参考。尽管如此,儿童血栓弹力图在儿科疾病中的应用亦有报道,现将血栓弹力图在儿科的应用综述如下:

1 在新生儿中的应用

血栓弹力图在新生儿中的应用极少。STRAUSS 等^[12]曾比较早产儿、足月儿、成人的血栓弹力图发现:新生儿血栓形成参数与胎龄相关,早产儿、足月儿的凝固时间、血凝块形成时间比成人短,最大凝块强度较成人低。王孟键等^[13]研究新生儿和儿童血栓弹力图参数发现:健康新生儿和儿童血栓弹力图参数 R、K、Angle、MA、LY30 值不同,差异有统计学意义;并认为新生儿凝血因子活性高于儿童,纤维蛋白原功能及血小板功能低于儿童,纤溶系统功能高于儿童;男性新生儿与女性新生儿凝血功能没有差异。KETTNER 等^[14]用血栓弹力图技术评价不同孕周早产儿、足月儿的凝血功能发现:与成人组相比,尽管常规凝血变量有所不同,血栓弹力图显示临床稳定的新生儿在凝血方面没有任何缺陷;并认为与常规凝血试验相比,血栓弹力图能更好地反映这些患儿的止血潜力。据有限的资料推测健康新生儿血栓弹力图参数可能与儿童及成人有所不同,但其对于新生儿在病理状态下疾病预后及并发症的预测作用方面尚有待进一步的研究。

2 在儿科危急重症中的应用

袁文浩等^[15]研究发现弥散性血管内凝血(DIC)患儿的 R 值较非 DIC 患儿短,平均 Angle 较非 DIC 患儿大,并认为儿童患 DIC 时,与常规凝血功能检测相比,血栓弹力图诊断 DIC 的特异性明显更高;血栓弹力图能更明确地诊断 DIC,与常规凝血功能检测互补,能更早地发现并诊断儿童 DIC,提高 DIC 患儿的生存率。张丽娟^[16]的研究发现脓毒症患儿早期机体

处于高凝状态,而此时活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原均无明显变化趋势,并不能表明脓毒症患儿的凝血状态变化,无法指导临床治疗,而血栓弹力图较常规凝血功能敏感,能早期发现机体的高凝状态,进一步指导早期应用抗凝药物预防血栓形成及相关并发症的出现;相对于常规凝血参数来说,血栓弹力图各变量与患儿的预后具有更好的相关性,血栓弹力图能准确地评估患儿的危险程度及预后,指标异常越明显,患儿预后越差。CARTER 等^[17]研究血栓弹力图监测对儿科重症监护室(PICU)患儿的治疗指导意义时发现,血栓弹力图结果几乎导致了一半治疗计划的改变,并提供了对止血的更好的理解,但认为仍需要随机对照试验来确定血栓弹力图结果对患儿结局的作用和影响。由此可见,血栓弹力图可以较常规凝血功能监测更早、更准确地发现危重症患儿凝血功能的变化,指导其止血治疗及预测危重症患儿的预后。

3 在儿童外科中的应用

周长平等^[18]用血栓弹力图指导婴幼儿体外循环心脏直视手术围术期输血发现:血栓弹力图指导婴幼儿体外循环直视手术围术期的输血,明显减少输血(成分)量和术后出血量。覃小矿等^[19]发现心脏手术后 R、K 值延长的患儿输注血浆比例高于正常者,MA 值降低的患儿心脏术后输注血小板比例高于 MA 值正常的患儿。血栓形成是心脏手术中的常见并发症,Fontan 手术后患者常被冠以“高凝血症”。杨霄等^[20]通过对 16 例 Fontan 手术后的儿童做血栓弹力图检测,以期发现 Fontan 手术后的高凝状态。但结果有些出人意料,与对照组相比,Fontan 手术后的患儿的血栓弹力图结果的差异没有统计学意义,其原因可能在于病例数太少、随访时间短等。KESSLER 等^[21]研究发现胸腹部外科术后合并脓毒症患儿与接受过类似手术但无脓毒症的患儿相比,其血栓弹力图各参数均提示存在低凝状态,而常规凝血功能检查未发现异常。LIRAS 等^[22]研究了 7 194 例一级创伤患者的血栓弹力图 MA 值,发现:儿童创伤患者随着年龄的增加,其静脉血栓风险也随之增加,1 岁一级创伤患儿其静脉血栓风险仅为 1.5%,13 岁一级创伤患儿其静脉血栓风险增加到了 2.3%,15 岁患儿其静脉血栓风险更是增加到了 5.1%;他们认为 13 岁以后,创伤患儿与成人一样处于高凝风险。VOGEL 等^[23]研究了严重创伤儿童的血栓弹力图参数及常规凝血功能发现:创伤患儿血栓弹力图和常规凝血功能检查有较好的相关性,血栓弹力图参数有助于指导创伤儿童的早期输液、早期抢救生命的抢救措施,可以预测其预后;血栓弹力图为危重创伤儿童的目标定向止血、复苏提供了有价值的数据。WHITTAKER 等^[24]回顾性研究了 803 例儿童严重创伤性凝血病后发现,国际标准化

比值(INR) ≥ 1.2 是预测病死率的一个独立因素,当 INR ≥ 1.2 时,创伤性脑损伤患者的病死率明显增加。而《多发创伤出血凝血管理(2013)欧洲指南》推荐有条件应该同时应用血栓弹力图辅助诊断凝血病并指导治疗(分级 1C),与传统的凝血三项比,血栓弹力图能更早地检测到凝血指标的变化^[25]。与成人相同,血栓弹力图在围术期的应用可以更早发现围术期患儿凝血功能的异常,精准指导输血治疗,减少围术期患儿输血量并预测患儿的预后。

4 在儿童血液系统疾病中的应用

张笑盼等^[26]通过检测免疫性血小板减少症患儿血栓弹力图发现:免疫性血小板减少症患儿 MA、Angle 值随着血小板计数降低也出现明显降低,并认为免疫性血小板减少症患儿血小板计数降低的同时也存在着血小板功能减低和纤维蛋白功能的减低。血栓弹力图还可以用于血小板无力症患儿的诊治^[27]。夏丽波等^[10]研究发现血友病儿童血栓弹力图的主要参数 R、K、Angle、MA 与健康儿童各项参数比较差异均有统计学意义。CHITLUR 等^[28]推荐用血栓弹力图来评估血友病患者的凝血状态。YOUNG 等^[29]应用血栓弹力图评估血友病患儿的凝血功能状态,并根据结果提供个体化的治疗方案,提示血栓弹力图可以为血友病患儿个体化治疗方案的制订提供指导。可见,血栓弹力图参数可以反映儿童血小板数量及功能的异常并指导相关疾病的诊疗;在凝血因子缺乏时,血栓弹力图参数可以反映患儿凝血状态并辅助治疗。

综上所述,血栓弹力图是一种能对凝血和纤溶进行全面和动态评估的方法。在儿科疾病中,特别是有凝血功能紊乱的儿科危急重症,快速诊断和纠正凝血异常对改善预后十分重要。血栓弹力图能够动态地监测凝血、纤溶过程,可全面提供凝血、纤维蛋白溶解、血小板功能等方面的信息,有利于早期诊断,对尽快制订患者救治方案、改善疾病结局有重要意义,可以减少围术期患儿输血量,并预测相关疾病的预后。但同时也应注意其局限性,WIKKELSØ 等^[30]分析指出,越来越多的证据表明应用血栓弹力图引导的输血策略可以减少对血液产品的需求,并提高出血患者的发病率;然而,这些结果主要是基于选择性心脏手术的试验,涉及体外循环,而且证据水平仍然很低,在急性环境和其他低风险的偏倚研究中,需要进一步评估血栓弹力图引导下的输血。需要更多高质量的临床研究来发现血栓弹力图的奥妙及其对儿科临床治疗的指导作用。

参考文献

- [1] 伍陈海,谢海,陈勇. 血栓弹力图指导合理输血的有效性 及对患者结局的影响 Meta 分析[J]. 临床麻醉学杂志, 2014,30(4):321-326.

- [2] REIKVAM H, STEIEN E, HAUGE B, et al. Thrombelastography[J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 40(2): 119-123.
- [3] 廖荣宗, 区锦燕, 吴征杰, 等. 股骨骨折术前血栓弹力图的价值[J]. *中国骨伤*, 2005, 18(3): 129-131.
- [4] 李卓, 肖娟, 宋红梅, 等. 血栓弹力图评估儿童系统性红斑狼疮出凝血状态[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(2): 127-131.
- [5] HINCKER A, FEIT J, SLADEN R N, et al. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery[J]. *Critical Care*, 2014, 18(5): 549-557.
- [6] COLLYER T C, GRAY D J, SANDHU R, et al. Assessment of platelet inhibition secondary to clopidogrel and aspirin therapy in preoperative acute surgical patients measured by Thrombelastography Platelet Mapping[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 102(4): 492-498.
- [7] LUDDINGTON R J. Thrombelastography/thromboelastometry[J]. *Clin Lab Haematol*, 2005, 27(2): 81-90.
- [8] KASHUK J L, MOORE E E, SAWYER M, et al. Postinjury coagulopathy management: goal directed resuscitation via POC thrombelastography[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(4): 604-614.
- [9] 马曙轩, 王孟键, 张慧敏, 等. 126 例 2-14 岁儿童血栓弹力图检测结果分析[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(2): 151-153.
- [10] 夏丽波, 简翠, 张碧玉, 等. 儿童血栓弹力图参考区间建立及与常规凝血项目的比较[J]. *检验医学*, 2017, 32(2): 81-85.
- [11] PIVALIZZA E G, PIVALIZZA P J, GOTTSCHALK L I, et al. Celite-activated thrombelastography in children[J]. *J Clin Anesth*, 2001, 13(1): 20-23.
- [12] STRAUSS T, LEVY-SHRAGA Y, RAVID B A, et al. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(2): 344-350.
- [13] 王孟键, 马曙轩, 张慧敏, 等. 新生儿与儿童血栓弹力图结果比较[J]. *中国输血杂志*, 2018, 28(7): 790-792.
- [14] KETTNER S C, POLLAK A, ZIMPFER M, et al. Heparinase-modified thrombelastography in term and preterm neonates[J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(6): 1650-1652.
- [15] 袁文浩, 刘汉楚, 曾凌空, 等. 儿童发生 DIC 的血栓弹力图指标变化及其诊断 DIC 的敏感度和特异度分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(3): 847-852.
- [16] 张丽娟. 血栓弹力图在脓毒症患儿凝血功能障碍中的意义探讨[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2017.
- [17] CARTER B G, CARLAND E, MONAGLE P, et al. Impact of thrombelastography in paediatric intensive care[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2017, 45(5): 589-599.
- [18] 周长平, 王义桥, 李元海. 血栓弹力图在婴幼儿体外循环心脏直视手术围术期输血中的应用[J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(5): 478-481.
- [19] 覃小矿, 马曙轩, 侯云生, 等. 血栓弹力图检测在指导心脏术后患儿成分输血中的应用价值[J]. *广西医学*, 2017, 39(10): 1521-1523.
- [20] 杨霄, 杨国强, 孟丽. Fontan 手术后儿童的血栓弹力图[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(14): 2405-2406.
- [21] KESSLER U, GUENTHER P, ZACHARIOU Z. The relationship between coagulation and the extend of surgery and postoperative infection in surgical infants below 6 months of age[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006, 34(3): 447-452.
- [22] LIRAS I N, RAHBAR E, HARTING M T, et al. When children become adults and adults become most hypercoagulable after trauma: An assessment of admission hypercoagulability by rapid thrombelastography and venous thromboembolic risk[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 80(5): 778-782.
- [23] VOGEL A, RADWAN Z, COX J, et al. Admission rapid thrombelastography delivers real-time "actionable" data in pediatric trauma[J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48(6): 1371-1376.
- [24] WHITTAKER B, CHRISTIAANS S C, ALTICE J L, et al. Early coagulopathy is an Independent predictor of mortality in children after severe trauma[J]. *Shock*, 2013, 39(5): 421-426.
- [25] 孙旖旎, 马晓春. 多发创伤出凝血管理(2013)欧洲指南解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(11): 943-945.
- [26] 张笑盼, 宋继军, 马曙轩. 血栓弹力图在儿童免疫性血小板减少症治疗中的应用[J]. *临床输血与检验*, 2017, 19(3): 240-242.
- [27] ISMAEL F, VAN DER MEER J, DE WOLF J, et al. Thromboelastographic evaluation of recombinant factor VIIa in a child with Glanzmann's thrombasthenia[J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(3): 791-792.
- [28] CHITLUR M, RIVARD G E, LILLICRAP D, et al. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(1): 103-106.
- [29] YOUNG G, BLAIN R, NAKAGAWA P, et al. Individualization of bypassing agent treatment for haemophilic patients with inhibitors utilizing thromboelastography[J]. *Haemophilia*, 2006, 12(6): 598-604.
- [30] WIKKELSØ A, WETTERSLEV J, MØLLER A M, et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 22(8): CD007871.