

血栓弹力图联合凝血功能指标在肺血栓栓塞症患者中的应用研究

唐慧琴, 王伟鑫[△], 于宝丹, 杨清清

广州医科大学附属第一医院检验科, 广东广州 510120

摘要:目的 探讨血栓弹力图(TEG)联合凝血功能指标在评估肺血栓栓塞症(PTE)患者凝血功能中的价值和意义。方法 将 2020 年 1 月至 2021 年 3 月该院收治的 96 例 PTE 患者作为试验组, 根据病情将试验组患者分为急性期组和慢性期组, 每组 48 例; 另选取 48 例体检健康者为对照组。所有研究对象行凝血功能指标和 TEG 检测。比较试验组与对照组之间凝血功能指标和 TEG 检查结果, 分析 TEG 和凝血功能指标的相关性。结果 除凝固角外, 急性期组、慢性期组、对照组 3 组间凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体、抗凝血酶(AT)、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)、凝血反应时间(R)、凝血形成时间(K)、最大血块强度(MA)、血块强度(G)比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较, 急性期组 PT、APTT、TT、R 较对照组延长, Fib、D-二聚体水平及 MA、G 高于对照组, AT、PC、PS 低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 急性期组 PT、K 较慢性期组缩短, TT 较慢性期组延长, Fib、D-二聚体水平及 MA、G 高于慢性期组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 慢性期组 PT、APTT、R、K 较对照组延长, D-二聚体水平高于对照组, AT、PC、PS 低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PTE 急性期 MA 与 Fib 呈线性正相关($r = 0.58, P < 0.05$), 与 D-二聚体呈线性负相关($r = -0.31, P < 0.05$); PTE 慢性期 MA 与 Fib、D-二聚体均呈线性正相关($r = 0.60, 0.31, P < 0.05$)。结论 血栓弹力图联合 Fib、D-二聚体、AT、PC、PS 检测在 PTE 的诊断及治疗过程中具有辅助作用。

关键词:肺血栓栓塞症; 血栓弹力图; 凝血功能**中图分类号:**R563.5**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)08-1118-04

肺血栓栓塞症(PTE)是由于血栓性栓子堵塞肺动脉及其分支而引起肺循环功能和呼吸障碍, 因其缺乏特异性临床特征, 难以与其他心肺血管疾病鉴别, 容易造成漏诊、误诊^[1]。临床常采用 CT、放射性核素肺通气、动脉造影等方式来诊断该病, 但这些检查方法需要的设备较特殊, 且具有放射性、费用高等缺点, 并不适用于基层医疗单位和一些特殊的患者^[2]。D-二聚体作为 PTE 诊断的辅助指标, 其特异性较低^[3]。血栓弹力图(TEG)是一种动态连续监测血液从开始凝固到溶解全过程的方法, 能够全面评估血液中凝血因子、血小板功能、纤维蛋白原(Fib)功能及纤溶过程, 反映血液的凝固状态^[4]。本研究尝试用 TEG 联合凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、Fib、D-二聚体、抗凝血酶(AT)、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)]评估 PTE 患者的凝血状态, 探讨 TEG 是否可以联合凝血指标应用于辅助诊断 PTE, 以指导临床工作, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 3 月本院收治的 96 例 PTE 患者作为试验组, 根据病情分为急性期组(48 例)、慢性期组(48 例)。纳入标准: (1) PTE 患者诊断均符合 2018 年中华医学会呼吸病学分会等制订的《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[5]中的

诊断标准; (2) 均无实质器官病变。排除标准: (1) 肺源性心脏病或肺动脉高压患者; (2) 间质性肺炎和心肌病患者; (3) 临床资料不详细的患者。另选取本院体检中心无相关疾病的 48 例体检健康者为对照组。试验组中男 59 例、女 37 例, 年龄 18~76 岁、平均(55.71 ± 14.68)岁; 对照组中男 25 例、女 23 例, 年龄 19~75 岁、平均(54.79 ± 15.14)岁。试验组与对照组患者性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理学委员会审核批准, 所有研究对象均签署了知情同意书。

1.2 方法 试验组入院后次日, 对照组体检当日抽取空腹静脉血分别检测 TEG 及凝血功能指标。TEG 检测: 采集空腹静脉血 5 mL, 置于含有 1:9 枸橼酸钠的试管中, 轻轻摇匀, 2 h 内采用 Thrombelastograph Analyzer (TEG5000) 完成检测, 检测指标包括凝血反应时间(R)、凝血形成时间(K)、凝固角、最大血块强度(MA)、血块强度(G)。凝血功能检测: 抽取空腹静脉血 5 mL 置于含有 1:9 枸橼酸钠的试管中, 充分混匀, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 在 4 h 内完成检测。PT、APTT、TT、Fib、AT、PC、PS 采用 STAR Max 全自动凝血分析仪检测; D-二聚体采用全自动荧光免疫分析仪检测。所有试剂均为配套产品, 且在使用有效期内。

[△] 通信作者, E-mail: wangweixin123@163.com。

本文引用格式: 唐慧琴, 王伟鑫, 于宝丹, 等. 血栓弹力图联合凝血功能指标在肺血栓栓塞症患者中的应用研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1118-1121.

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计量资料以频数表示。采用 Pearson 相关分析相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性期组、慢性期组、对照组 TEG 和凝血功能指标比较 除凝固角外,3 组间 PT、Fib、APPT、TT、D-二聚体、AT、PC、PS、R、K、MA、G 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较,急性期组 PT、APTT、TT、R 较对照组延长,Fib、D-二聚体水平及 MA、G 高于对照组,AT、PC、PS 低于对照组,差异均

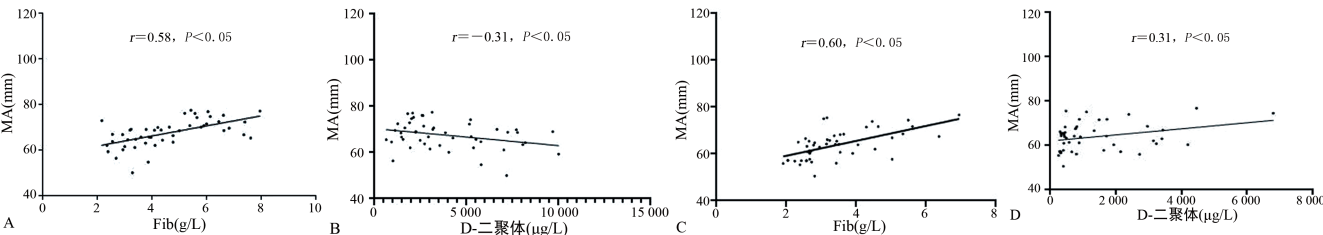
有统计学意义($P < 0.05$);急性期组 PT、K 较慢性期组缩短,TT 较慢性期组延长,Fib、D-二聚体水平及 MA、G 高于慢性期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);慢性期组 PT、APTT、R、K 较对照组延长,D-二聚体水平高于对照组,AT、PC、PS 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 MA 与 Fib、D-二聚体的相关性 PTE 急性期 MA 与 Fib 呈线性正相关($r = 0.58, P < 0.05$),与 D-二聚体呈线性负相关($r = -0.31, P < 0.05$);PTE 慢性期 MA 与 Fib、D-二聚体均呈线性正相关($r = 0.60, 0.31, P < 0.05$)。见图 1。

表 1 TEG 和凝血功能指标在急性期组、慢性期组、对照组间的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	急性期组($n=48$)	慢性期组($n=48$)	对照组($n=48$)	<i>F</i>	<i>P</i>
PT(s)	15.28±2.81 ^{ab}	17.19±5.87 ^a	12.50±0.14	18.902	<0.001
Fib(g/L)	4.60±1.58 ^{ab}	3.44±1.16	3.30±0.54	17.739	<0.001
APPT(s)	47.32±11.03 ^a	44.93±12.08 ^a	36.08±2.8	18.331	<0.001
TT(s)	20.25±8.29 ^{ab}	17.90±2.61	17.12±0.84	5.014	0.008
D-二聚体($\mu\text{g/L}$)	3 942.25±1 413.71 ^{ab}	1 158.02±402.19 ^a	275.27±110.84	242.781	<0.001
AT(%)	77.21±19.17 ^a	78.15±18.14 ^a	100.27±8.90	31.616	<0.001
PC(%)	77.67±26.86 ^a	68.06±29.08 ^a	98.04±13.77	19.210	<0.001
PS(%)	61.85±25.83 ^a	61.75±28.67 ^a	74.43±16.26	4.367	0.015
R(min)	7.15±1.91 ^a	7.40±2.58 ^a	6.31±0.91	4.217	0.017
K(min)	1.70±0.55 ^b	2.01±0.89 ^a	1.65±0.29	4.647	0.011
凝固角(°)	66.39±6.93	63.28±9.25	66.11±3.46	2.928	0.057
MA(mm)	67.48±5.97 ^{ab}	63.78±6.16	64.16±3.09	7.176	0.001
G(d/sc)	10 881.12±2 901.37 ^{ab}	9 242.75±2 687.99	9 037.62±1 146.15	8.669	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与慢性组比较,^b $P < 0.05$ 。



注:A、B 分别为 PTE 急性期 MA 与 Fib、D-二聚体间关系散点图;C、D 分别为 PTE 慢性期 MA 与 Fib、D-二聚体间关系散点图。

图 1 MA 与 Fib、D-二聚体间关系散点图

3 讨论

PTE 主要是由于内源性血栓阻塞肺内动脉引起肺循环和右心房功能障碍,其中以急性 PTE 为最常见,主要是由深静脉血栓脱落后游走至肺所致,病死率可达 25%~30%^[6],多见于肺段以上大血管,疾病诱因分为原发性和继发性,原发性因素包括抗凝血酶缺乏、先天性纤维蛋白原异常血症、血栓调节因子异常、纤溶酶原不良血症、PS 和 PC 缺乏等,继发性因素包括骨折、恶性肿瘤、长时间静坐或卧床等^[7]。

本研究结果显示,急性期组 PT、APTT、TT 及慢性期组 PT、APTT 均较对照组延长,差异均有统计学意义($P < 0.05$),这与文献[8]中的结果不相符合,因为本研究的对象是 PTE 的急性期与慢性期患者,收

集病例时临床医生已对患者用药治疗,抗凝药对血液的凝血因子起了抑制作用,导致反映凝血功能的指标表现为延长。本研究还发现,急性期组 Fib 水平高于慢性期组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Fib 是一种具有凝血功能的蛋白质,在止血和凝血过程中发挥重要的调理作用,血浆 Fib 水平升高会激活血小板,使血浆黏度增加,促进血管硬化、损伤及血栓形成^[9],所以 Fib 水平升高是血栓形成的重要因素。在急性期组,Fib 平均值高于正常参考值的上限(4.00 g/L),这意味着急性期由于血栓阻塞血管,或者慢性 PTE 患者急性发作,从血管壁脱落的栓子再次堵塞血管形成新的栓塞或者发生栓塞的血管范围进一步扩大,使抗凝及纤维溶解活性下降,纤维蛋白降解减少,

导致 Fib 水平升高,所以 Fib 在 PTE 的诊治和病情判断上具有重要的参考作用。

本研究中急性期组和慢性期组的 D-二聚体水平高于 PTE 的排除标准 $500\ \mu\text{g/L}$,且急性期组高于慢性期组、对照组,慢性期组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这是因为肺组织富含纤溶酶原激活物,当肺血管发生栓塞或者梗死时,纤溶酶原激活物大量释放;另外,血管发生意外时,其内皮细胞由于受损、缺氧等也可激活纤溶系统,导致纤溶酶增多,纤溶酶使纤维蛋白(原)降解,还能水解凝血酶原,使凝血酶原转化成凝血酶等,这些途径都可以使 Fib 转变为交联的纤维蛋白,纤溶系统降解纤维蛋白产生各种碎片,其中 2 个含 D 片段的碎片连接起来形成 D-二聚体,所以 D-二聚体是交联纤维蛋白特有的降解产物,其血浆水平升高提示机体处于纤溶亢进和高凝状态^[10]。急性期的 D-二聚体较慢性期的明显增高,这可能与病程长短、血栓大小和血栓活动性有关系。

在凝血过程中,PC 系统作为抗凝因子,其功能使活化的凝血因子Ⅷ(FⅧa)和活化的凝血因子Ⅴ(FⅤa)灭活,PS 作为 PC 的辅因子,可使 PC 对 FⅧa 和 FⅤa 的灭活作用大大增强^[11]。AT 是凝血酶及因子Ⅸa、Ⅹa、Ⅺa、Ⅻa 等含丝氨酸蛋白酶的抑制剂。因此,PC、PS 和 AT 在抗凝过程中起着非常重要的作用,其先天性缺乏增加了深静脉血栓形成的风险^[12],是 50 岁以下病例的重要遗传危险因素之一。本研究发现,PC 和 PS 在 PTE 的急性期组和慢性期组中水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),除去极少数病例先天性缺乏外,可能是因为机体发生血栓栓塞后,启动了体内的凝血系统,机体在抗凝过程中消耗了一部分的 PC 和 PS 所致;另一方面,由于栓塞的发生,内皮细胞受损,使 PC、PS 和 AT 合成减少,这些物质缺乏提示体内凝血活性增强,纤溶活性减弱,导致血液一直处于高凝状态,从而促进血栓形成。虽然 PC 和 PS 的降低不是临床诊断血栓栓塞性疾病的依据,但是它们是此类疾病的重要临床表现,可以提示临床医师根据检测结果修正思路,提高诊断的正确率。

常用的凝血功能检测只反映血浆中的凝血因子活性和 Fib 的数量,而且反映的是抽血时血液的凝血功能情况,不能对凝血过程进行整体评估。TEG 是通过模拟人体的内环境,激活凝血系统,仪器记录血液凝固和纤溶全过程的检测方法,此试验能反映凝血因子、血小板和 Fib 的功能,评估血凝块强度,用于监测凝血功能、抗凝药物如肝素的抗凝效果以及抗血小板药物的治疗效果。本研究发现,急性期组 MA 和 G 高于慢性期组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而慢性期组和对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。MA 正常参考值为 $50\sim 70\text{ mm}$, $\text{MA}<50\text{ mm}$,提示凝血功能减低,有出血风险; $\text{MA}>70\text{ mm}$,提示凝血功能亢进,有血栓形成风险。本研究显示,急性期和慢性期的 MA 均值分别为 67.48 mm 和

63.78 mm ,均小于 70 mm ,这可能与患者使用了低分子肝素钙进行抗凝治疗有关。低分子肝素钙能选择性抑制Ⅹa 因子活性,促进纤维蛋白溶解,抑制血小板聚集,从而抗凝和溶解血栓^[13],表现为 MA 减弱。本研究 MA 虽然没有达到提示形成血栓风险的临界值,但在同一个患者检测结果的纵向比较中,可以反映其凝血状态的改变方向,起到监测病情的作用。在 TEG 与凝血功能的相关性分析中发现,MA 在 PTE 急性期和慢性期均与 Fib 呈正相关,而与 D-二聚体在急性期呈负相关,在慢性期呈正相关。推测患者发生血栓栓塞时,机体凝血系统迅速活化,产生了初级、次级凝血反应,大量的 Fib 变成了纤维蛋白,随着时间的推移,纤维蛋白会越来越多,促进血块的形成,这时血块的 MA 也是最强的,纤维蛋白含量也是最高的。随着纤溶启动,纤维蛋白开始降解,含量下降,MA 也会减弱,所以 Fib 无论在 PTE 的急性期还是慢性期均与 MA 呈正相关,这与文献^[14]结论一致,说明 Fib 在 PTE 的发生、发展中始终起着促进作用,可见 Fib 是高凝状态的预测因子;另一方面也说明,TEG 的 MA 可以反映患者的血液是否处于高凝状态,可指导临床医师对患者是否进行抗凝治疗。在接下来的研究中,将增加样本量,侧重探讨 Fib、血小板的数量和功能与 MA 的相关性。D-二聚体是 Fib 降解的特异性物质,它随着血栓溶解,其血浆中的含量会不断增加,在溶栓的后期,随着血栓的逐渐溶解,D-二聚体会降低。所以在溶栓的过程中 D-二聚体的水平先升高,而后又降低,D-二聚体的这种变化规律,可特异性显示血栓形成或者溶栓治疗有效。

综上所述,PTE 患者 Fib、D-二聚体、AT、PC、PS 均发生特征性的变化,TEG 检查可以弥补其不足,对 PTE 的诊断具有辅助作用;联合检测可减少漏诊及误诊,更好地预测治疗血栓性疾病过程中发生出血的风险。

参考文献

- [1] 李圳,徐志红,胡家安.急性肺血栓栓塞症诊断相关生物标志物研究进展[J].内科理论与实践,2021,16(1):60-63.
- [2] JOLLY M, PHILLIPS J. Pulmonary embolism: current role of catheter treatment options and operative thrombectomy[J]. Surg Clin North Am, 2018, 98(2): 279-292.
- [3] 邓碧玉,覃少佳,张鸿魁. D 二聚体水平在急性肺栓塞的诊断及预后中应用价值研究[J]. 中外医学研究, 2018, 16(14): 180-183.
- [4] 曹秀丽,李有香. 血浆 D-二聚体水平与慢性阻塞性肺疾病伴低危肺栓塞患者预后的相关性[J]. 中国临床研究, 2020, 33(7): 971-975.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [6] 曾兴宏,陈艳霞,陈明,等. 急性肺栓塞患者血浆 B 型利钠

- 肽、D-二聚体水平与病情的相关性分析[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(4): 384-388.
- [7] 王秋桐, 吴爽, 赵瑞. 肺栓塞发病机制及致病因素研究进展[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(1): 108-112.
- [8] 肖月梅, 张卓红. 凝血相关指标在急性肺栓塞中的临床检测价值[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(3): 423-425.
- [9] 王鹏飞, 王宝辉, 尚昆, 等. 骨盆髌臼骨折患者围手术期下肢深静脉血栓形成的发生规律及危险因素分析[J]. 中华创伤骨科杂志, 2017, 19(11): 941-947.
- [10] 冉颜, 白华, 巩丽颖. 不同孕期孕妇血浆 D-D 水平改变对凝血及纤溶系统的影响研究[J]. 中国实用医药, 2020, 15(15): 68-70.
- [11] 鞠彦秀, 赵凤芹, 胡娟. 蛋白 C、蛋白 S 缺乏与肺血栓栓塞的临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.08.029
- 症的相关性研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(18): 1437-1440.
- [12] RODRIGUEZ-LEAL G A, MORAN S, CORONA-CE-DILLO R, et al. Portal vein thrombosis with protein C-S deficiency in a non-cirrhotic patient[J]. World J Hepatol, 2014, 6(7): 532-537.
- [13] 焦建华, 李霞. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的效果及对凝血功能、血管内皮功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(6): 49-54.
- [14] 马品. 血栓弹力图和凝血四项评价患者凝血功能对比[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(16): 148-149.
- (收稿日期: 2021-08-10 修回日期: 2022-03-06)

化痰通脉汤联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中的临床疗效及安全性研究

卫丽红¹, 段林^{2△}

陕西省韩城市人民医院: 1. 中医康复科; 2. 神经内科, 陕西韩城 715400

摘要:目的 探讨化痰通脉汤联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中的临床疗效及安全性。方法 回顾性选取 2019 年 2 月至 2021 年 2 月该院收治的缺血性脑卒中患者 90 例作为研究对象, 依据治疗方法分为联合治疗组(采用化痰通脉汤联合丁苯酞治疗)和单独治疗组(采用丁苯酞单独治疗), 每组 45 例。比较 2 组治疗前后神经功能缺损程度、日常生活能力、血液流变学、实验室检查指标的差异, 分析 2 组的临床疗效及不良反应发生情况。结果 治疗后, 联合治疗组爱丁堡-斯堪的纳维亚评分、Barthel 指数评分均高于单独治疗组($P < 0.05$)。联合治疗组治疗总有效率为 97.78%, 高于单独治疗组的 77.78% ($P < 0.05$)。治疗后, 联合治疗组血小板聚集率、血浆黏度、纤维蛋白原、超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6、可溶性细胞间黏附分子、内皮素-1、同型半胱氨酸、神经元特异性烯醇化酶水平均低于单独治疗组($P < 0.05$)。联合治疗组和单独治疗组不良反应发生率(6.67% vs. 13.33%)差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 化痰通脉汤联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中的临床疗效较丁苯酞单独治疗效果更好, 且安全性有保证。

关键词: 缺血性脑卒中; 丁苯酞; 化痰通脉汤; 疗效; 安全性

中图分类号: R743.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)08-1121-04

缺血性脑卒中是一种心脑血管疾病, 在临床较为常见, 发生机制为脑组织在局部缺血的情况下软化、坏死。早期缺血性脑卒中患者的血流动力学指标、炎症因子发生改变, 在血清炎症因子水平改变的情况下会发生血管内皮功能损伤, 进而扰乱机体代谢功能, 从而增加治疗的难度^[1]。在缺血性脑卒中的治疗中, 丁苯酞较为常用, 其能够改善患者的神经功能, 具有较高的安全性。但是, 长期单独应用丁苯酞会延长疗程, 起效速度较慢, 无法有效满足临床需求^[2]。近年来, 中西医结合治疗临床疗效显著, 在临床得到了日益广泛的应用^[3]。本文探讨丁苯酞联合化痰通脉汤治疗缺血性脑卒中的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2021 年 2 月本院神经内科缺血性脑卒中患者 90 例作为研究对象。

纳入标准: 所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中的诊断标准^[4]。排除标准: 有全身感染者。根据治疗方法将患者分为联合治疗组和单独治疗组, 每组 45 例。联合治疗组年龄 30~70 岁, 平均(50.61±4.17)岁; 女 22 例(48.89%), 男 23 例(51.11%); 体质指数 18~22 kg/m² 者 20 例(44.44%), >22~27 kg/m² 者 25 例(55.56%); 病变部位: 基底节区 19 例(42.22%), 脑干 15 例(33.33%), 脑叶 11 例(24.44%); 合并基础疾病: 糖尿病 19 例(42.22%), 高血压 18 例(40.00%), 高血脂 8 例(17.78%)。单独治疗组年龄 31~71 岁, 平均(51.42±4.86)岁; 女 21 例(46.67%), 男 24 例(53.33%); 体质指数 18~22 kg/m² 者 19 例(42.22%), >22~27 kg/m² 者 26 例(57.78%); 病变部位: 基底节区 18 例(40.00%), 脑干 17 例

△ 通信作者, E-mail: 422391209@qq.com。

本文引用格式: 卫丽红, 段林. 化痰通脉汤联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中的临床疗效及安全性研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1121-1124.