

血栓弹力图检测与临床科学合理用血的关系

谭春泽 杨 雪 李鹏社* 傅明玮 李聚林

(解放军第一八一医院输血科, 桂林市 541002)

【摘要】 血栓弹力图检测是利用离体血液在体外的凝血模拟试验, 操作简单、结果准确、省时、实用性强, 对监测出、凝血, 提示血液高凝或低凝状态, 指导临床科学合理用血, 发挥着重要的作用; 尤其对凝血因子、血小板水平与功能的及时调整补充, 包括抗凝药物的使用与控制, 其针对性强, 使输血更安全、有效, 并减少血液浪费。应用时需注意把握不同人群各参数正常参考值的水平与个体差异。

【关键词】 血栓弹力图; 临床输血; 用血

【中图分类号】 R 457.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-6575(2016)03-0483-04

DOI:10.11864/j.issn.1673.2016.03.01

输血有风险, 包括经血传播疾病^[1,2]与非感染性并发症的风险, 如过敏反应、输血相关性移植物抗宿主病(transfusion associated graft versus host disease, TA-GVHD)、输血相关急性肺损伤(transfusion related acute lung injury, TRALI)、输血相关循环超负荷(transfusion associated circulatory overload, TACO)和血型不合的溶血和免疫损害等^[3]。滥用血液还将导致临床用血越来越紧张。在临床开展血栓弹力图(Thrombelastography, TEG)检测, 可减少盲目输血, 使输血更科学合理^[4]。现就有关问题综述如下。

1 TEG 检测的基本特点

TEG 技术于 1948 年用于全血单个血样在体外的整体凝血功能检测^[5], 后被逐渐广泛应用于外科手术、重症医学、创伤、血液科等许多涉及出血凝血功能领域的基础理论研究或疾病的诊治与监测^[6,7]。

TEG 是在体外模拟人体凝血过程, 用高敏感悬垂丝描记血液凝固过程中凝块大小有关信息并绘成图形, 真实还原凝血全貌, 具有取材方便、血量少、操作简单、测定时间短、敏感度高、准确性好、结果直观、易读和数据详细并便于长期保存等特点^[8,9]。如 TEG 的普通检测(TEG-CK)只需取受检者的抗凝血 1 mL 加入高凝土杯, 充分混匀后静置 3~5 min, 按要求将普通杯正确安装在检测托架上, 吸取 0.2 mol/L CaCl₂ 20 μL 注入普通杯, 开始检测, EPL、LY30 值确定后终止检测, 然后分析检测结果。其中参数 R 代表凝血时间, 即从血标本开始

检测到血凝块开始形成所需的时间, 参考值为 5~10 min。R 缩短, 说明患者血液呈高凝状态。患者血液中凝血因子缺乏或有肝素等抗凝剂时 R 值延长。参数 K 代表血凝块形成时间, 指纤维蛋白形成和交叉联结导致血凝块形成至血凝块达到固定弹性黏度所需的时间, 参考值为 1~3 min。K 延长为低凝状态, K 缩短为高凝状态。抗凝剂会使 K 时间延长, 提高纤维蛋白原水平会缩短 K 时间。Angle 角指从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角, 是反映凝血块形成速率的参数, 参考值为 53°~72°。Angle 角大者为高凝, 角小者为低凝。与参数 K 类似, Angle 角也主要反映纤维蛋白原的水平, 并部分反映血小板(PLT)的功能。K 和 Angle 角均反映血块形成的速率, 但 Angle 角比 K 值更加直观。MA 值代表最大振幅, 指描记图上的最大振幅强度, 即反映最大血块的强度, 主要表示血小板的聚集功能。PLT 与纤维蛋白原的水平和质量都会影响 MA 值, 以血小板影响为主。MA 正常参考值为 50~70 mm, MA > 70 mm 为高凝, < 50 mm 为低凝。CI 代表综合凝血指数, 表示凝血综合状态, < -3 为低凝, > +3 为高凝。LY30 代表最大振幅后 30 min 的振幅衰减率, 如 LY30 > 7.5% 时, 提示纤溶亢进。使用 TEG 检测仪还可探测抗凝剂肝素残留和阿司匹林等抗血小板药物疗效, 预测血栓或出血风险, 提示冠脉搭桥术或介入术的时机等。

2 TEG 检测在临床科学合理用血中的应用

由于 TEG 能较完整地监测全血样本从开始凝血、血凝块形成到纤维蛋白溶解的全过程, 可以对患者凝血因子、PLT 功能以及纤维蛋白溶解等情况和相互作用进行较全面检测和综合评估^[10-12], 即使是凝血过程中不同年龄、性别、低血细胞比容、血小板异常或纤维蛋白原缺

作者简介:谭春泽(1962~),男,本科,副主任技师,研究方向:采供血管理与临床输血研究。

*通讯作者:李鹏社(1977~),男,本科,副主任技师,研究方向:医疗与输血管理研究。

乏等生理差别与个体差异^[13],也可快速检测出,提示患者血液成分治疗的需要^[14],使临床能及时根据缺什么补什么,以保障患者凝血功能的及时调整与保持在较佳状态。TEG 检测能够区分不同原因导致的凝血障碍^[15],且方法敏感、易行。可预测孕妇的凝血功能改变,监测心脏手术体外循环导致的纤溶系统激活和血小板获得性功能损伤。可区别增殖性血液病患者(如各种白血病)不同程度的血小板功能异常^[16],鉴别冠心病、不稳定心绞痛、急性心肌梗死患者正常、高凝或/和低纤状态,能快速、精确判断急性脑梗死患者血液凝固性的改变,并广泛用于器官移植、严重创伤、产科、血液病,有高凝状态患者如糖尿病、肾病综合征、恶性肿瘤、多发性骨髓瘤和低凝状态患者如肝硬化、肝脏实质性损伤、胰头癌及高度阻塞性黄疸、血小板减少症、血小板无力症、弥散性血管内凝血(DIC)、毒蛇咬伤等许多疾病诊疗与指导输血。监测与摸索研究某些疾病患者血栓征象与出血风险,设置或探讨这些患者的出凝血安全阈。

高凝状态的发病机理通常为凝血因子或/和血小板的量过多或被激活,或凝血活性物质抑制物如抗凝血酶-III(AT-III)减少,纤溶系统功能降低或其抑制物增高,使血液凝固性增加,利于血液在局部凝固,形成血栓。通过抗凝、抗血小板等治疗或疾病的变化,高凝状态可随之改变并逆转。血液中凝血因子、PLT 和纤维蛋白原之间是既相互影响又彼此关联的。FII 可激活 FV、FVIII、FXI 和血小板等。血小板又参与 FX 的激活,稳定 FV,与凝血因子 I、II、V、VII、VIII、IX、X、XI 疏松或紧密结合,加速凝血酶对纤维蛋白原的作用等。血小板含有纤维蛋白原激活因子,而纤维蛋白原是二磷酸腺苷(ADP)能很快引起血小板粘连、聚集的辅助因子。凝血因子活性决定纤维蛋白原的生成,凝血酶的生成决定着 PLT 的活化程度^[17]。改变其中某一凝血物质状态,TEG 参数也会随之变化。如凝血因子活性过低,即使 PLT 功能正常,血凝块的生成也不会很好,从而导致 MA 减低。所以,当 TEG 参数 K 时间延迟、Angle 角和 MA 值减小,R 值明显延长时,应注意补充凝血因子,可选用新鲜冰冻血浆(FFP),必要时再补充 PLT。因为正常血浆中含有促血小板生成因子,此血浆还含有能促进巨核细胞的核与胞浆成熟的成分。用 FFP 进行血浆置换是公认治疗血栓性血小板减少性紫癜(TTP)比较合理的方法,并可用于中毒、ABO 血型不合的骨髓移植、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、溶血性尿毒综合征、伴有凝血因子抑制物的血友病治疗等。FFP 含有几乎全部的凝血因子,是肝病患者目前最好的止血剂^[16],更是急性肝衰竭引起出血的最好止血剂。凝血酶原复合物浓缩剂(PCC)对治疗先天性凝血因子 II、VII、IX、X 有益,但接受 PCC 输注的患者可能会增加血栓和 DIC 的风险。普通冰冻血浆只适用于 V 和 VIII 因子以外凝血因子缺乏患者的替

代治疗。

R 值通常是临床用来决定是否补充凝血因子的重要指标,在无法明确具体缺乏的凝血因子特性或尚无相应的浓缩制剂时,用以替代治疗补充凝血因子较合理血液成分是 FFP。FFP 是补充多种凝血因子缺乏的可选制剂。因各种疾病或同种疾病不同个体缺乏凝血因子的量与种类及临床症状各异,如先天性凝血因子缺乏多为单个凝血因子缺乏,而获得性凝血因子缺乏则常为多种凝血因子缺乏。肝病患者可缺乏凝血因子 I、II、V、VII、IX、X 及 XII,特别是 II、VII、IX、X 因子的合成。甲型、乙型和丙型血友病患者体内则分别缺乏凝血因子 VIII、IX、XI。应结合有关凝血因子检测结果与临床表现选择输注适宜的血液成分。轻型甲型血友病患者可应用冷沉淀,因冷沉淀含有较丰富的凝血因子 VIII,比较 FFP 能使第 VIII 因子较快较多上升。重型甲型血友病患者出血部位多,可选用冻干 FVIII 浓缩剂或基因重组的 FVIII 浓缩剂。在缺乏 vWF 浓缩剂的情况下,输注冷沉淀补充外源性 vWF 是治疗非血小板型血管性血友病患者的首选方法,而对血小板型血管性血友病则输注浓缩血小板有效。

参数 MA 与 K 值分别用以决定临床患者是否输注 PLT 和补充纤维蛋白原的主要依据^[17-19]。补充 PLT 适用的血液制剂有去白细胞单采血小板、单采血小板、浓缩血小板和混合浓缩血小板。补充纤维蛋白原可首选冷沉淀制剂与 FFP,冷沉淀含有更高浓度的纤维蛋白原,输注容量小,发生循环超负荷与引起心力衰竭的风险较小。

输血纠正 R、K 和 MA 值应注意参考综合凝血指数(CI)与 Angle 角等指标并结合临床和常规凝血试验结果综合考虑。在 TEG 普通检测中,仅 MA 值单项不合格,并仅略低于正常值下限,通常为轻度 PLT 缺乏或功能异常。如只是 MA 值略低于正常值和 K 值略高于正常值,提示有 PLT 和纤维蛋白原不足或功能异常。而 MA、K、Angle 和 CI 异常,且 MA、Angle 和 CI 明显小、K 明显大于正常值,则提示 PLT 和纤维蛋白原数量或质量存在严重缺陷。K 值与 MA 值和 Angle 角相关,K 值越大,多数情况为 MA 值和 Angle 角越小,其中相当部分患者还伴随 CI 值变小。提高纤维蛋白原水平可缩短 K 时间,使 Angle 角变大。但如果纤维蛋白原浓度 > 150 mg/dl,一般不需要补充纤维蛋白原。高纤维蛋白原患者血液黏度增加。高滞粘综合征如巨球蛋白血症和多发性骨髓瘤患者可见 Angle 和 CI 值增大,血液处于高凝状态,可引起血型鉴定与交叉配血困难,从而增加输血风险。血浆置换可改善这些患者症状并取得显著疗效。

PLT 和纤维蛋白原在凝血过程具有重要的协同作用,纤维蛋白原水平低,形成最大血凝块的强度也明显弱化。MA 值的大小同时受制于 PLT 和纤维蛋白原的水

平,以血小板的作用为主。血小板功能差是造成凝血功能异常的常见原因。对于预防性血小板输注患者,如果血小板功能值低于正常值范围,即使血小板数量高于出血控制阈,也需要尽快补充血小板。相反,如果没有测定血小板的功能,仅仅根据血小板计数来补充血小板制剂,很容易出现血栓。TEG检测可以较好地反映血小板功能,提示血栓或出血风险。并且,通过对抗血小板药物的疗效监测,以及根据纤维蛋白降解情况,可以及时调整补充血小板或/和纤维蛋白原等凝血因子。TEG检测还可有效排除肝素等抗凝剂对患者凝血功能的影响。有研究报道,肝素在发挥抗凝作用的同时,还对血小板的聚集功能产生抑制作用^[20],使血小板功能异常,MA降低,R与CI值等TEG参数也随之变化,并与肝素浓度的变化密切相关^[21]。适当使用鱼精蛋白等治疗可改善肝素的影响和机体凝血状况,从而减少许多不必要的输血。

围术期由于各种原因导致的大量失血、酸碱平衡紊乱和凝血功能障碍等一系列问题可严重威胁患者生命安全,风险极大。但应用TEG指导输血较常规输血,患者的出血量、浓缩红细胞使用率及新鲜冰冻血浆的用量均显著减少,体现TEG指导输血具有动态性、及时性和准确诊断的特点,从而减少了血液或血液成分的不必要输注^[22]。

临床科学合理输血的目的是减少不必要输血与确保输血安全有效,其中包括对血液和血液成分品种和质量的选择、输血方法和输血时机的把握等。异体输血是很谨慎与较复杂的问题。有研究报道,输入红细胞能增加患者术后感染的发生率^[23,24],大量输入异体红细胞与术后并发症及死亡密切相关^[25]。新鲜温暖全血能降低肺水肿发生,缩短呼吸机使用时间,对治疗严重创伤并发凝血病的患者有较好的效果^[16]。但越新鲜的血液发生TA-GVHD、梅毒、巨细胞病毒和疟疾等风险越大。对肿瘤外科围术期输血术后细菌感染而言,输注全血的感染发生率明显高于输注少白细胞红细胞或洗涤红细胞。输血诱导的免疫抑制与输注血制品的种类和数量有关,输注去白细胞的血液或血液成分可以减轻这些免疫抑制。恶性肿瘤患者体内血小板存在不同程度的数量增加和功能增强^[26],并可见Fg增高。由于在一定条件下高凝状态可以促进肿瘤复发转移^[27],血浆使用应更慎重。输注血浆不仅对患者免疫系统产生明显的抑制作用,并且能引起多种不良反应,包括过敏反应、同种免疫、TACO、TRALI甚至TA-GVHD等。输注血浆补充凝血因子时,多数凝血因子的质量很难确定,难以统一量化,其中包含献血者个体差异(如FVIII含量)与成分制备等各种影响因素,目前多靠经验确定输注量和观察出血症状改善与病情好转确定疗效。TEG技术的应用,无疑对输血效果的评估引入了较为实用与可靠的实验室量

化指标,使输血变得更科学。

随着我国采供血和输血管理的日趋规范与各种技术水平、血液处理、加工、制备工艺等综合能力的提升,尤其是血液病毒灭活的推广和血液核酸检测的全覆盖,输血的有效与安全性已得到更好保障。但由于已知的或未知的病原微生物目前尚无法完全排除,血液及其成分处理和制备还有待进一步完善,临床科学合理输血还须加大力度管理。临床输血应注意选择恰当的血液品种、类型和质量,妥善满足患者需求。如由于血浆中各种凝血因子、蛋白质成分浓度低、纯度差,不良反应大,为了规避输血风险,应首选相应的血浆蛋白制品、基因工程制品和血浆代用品^[16],或已经有效病毒灭活的人源血浆和冷沉淀。

由于TEG检测反映的是参与凝血过程所有物质的综合功能状态^[28],能较好提示患者所需血液成分,是更需要血小板还是兼有纤维蛋白原等凝血因子缺乏等,因而比常规凝血试验检查监测的只是离体血浆和凝血级联反应中的一个部分更全面、及时与准确。因此,加以应用TEG指导临床输血将更加科学合理。据报道,依照TEG检测结果,在近6个月时间里,某医院纠正检测前不合格申请血浆输注518例、不合格申请血小板输注66例^[19],纠正MA低值却未申请血小板输注76例,效果良好。另有报道,在体内无肝素残留的44例患者中,只有29例患者TEG检测有凝血功能异常,而临床医生申请单纯血浆输注38例,血小板单纯输注3例。经TEG检测后,调整为单纯血浆输注3例,血小板单纯输注11例,其中血浆与血小板的输注量都较临床申请有明显差别。另外,10例有肝素残留并凝血功能异常者,临床医生申请血浆输注9例,输注量为(500±391)mL,TEG肝素酶杯中中和后,真正需血浆输注仅2例^[29]。应用TEG检测可明显降低FFP用量。

3 TEG检测需注意的问题

TEG检测是利用离体血液在37℃环境下进行的凝血模拟试验,与人体真正的血管内环境及其理化条件不完全相同,因此,检测结果与体内真实情况相比,还会存在一定差异。但该检测技术比PT与APTT等体外模拟试验能更全面与更准确反映受检者凝血功能水平,并具有动态性、及时性和简易性等特点。如果结合常规凝血试验结果,对临床疾病诊治与临床输血指导将更有益。

TEG的检测应注意不同人群各参数正常参考值之间的差异,包括性别、年龄、各种疾病之间或同种疾病不同个体、同一个体不同情况与时间的差异等。如女性凝血功能比男性强,某些地区健康者人群R值与Angle值较低。一般人群中超过90%的血栓栓塞是由老龄化的高凝状态引起^[31]。

4 小 结

TEG 检测具有操作简单、敏感度高、结果准确、易读和容易判断等特点,已逐渐广泛用于许多涉及出血功能领域的疾病诊治与监测,在临床科学合理用血指导方面发挥出越来越重要的作用,对保障输血安全、维护伤员生命健康、节约与保护血液资源有重要意义。

参 考 文 献

[1] Satake M, Taira R, Yugi H, et al. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program [J]. *Transfusion*, 2007, 47 (7) : 1197 - 1205.

[2] Wang J, Liu J, Huang Y, et al. The persistence of hepatitis C virus transmission risk in China despite serologic screening of blood donations [J]. *Transfusion*, 2013, 53 (10 Pt 2) : 2489 - 2497.

[3] Solheim BG, Seghatchian J. Update on pathogen reduction technology for therapeutic plasma: an overview [J]. *Transfus Apher Sci*, 2006, 35 (1) : 83 - 90.

[4] Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 31 (6) : 1052 - 1057.

[5] Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, et al. Thrombelastography in the surgical patient [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76 (2) : 131 - 137.

[6] Miller BE, Tosone SR, Guzzetta NA, et al. Fibrinogen in children undergoing cardiac surgery: is it effective? [J]. *Anesth Analg*, 2004, 99 (5) : 1341 - 1346.

[7] Swallow RA, Agarwala RA, Dawkins KD, et al. Thromboelastography: potential bedside tool to assess the effects of antiplatelet therapy [J]. *Platelets*, 2006, 17 (6) : 385 - 392.

[8] Chavez JJ, Foley DE, Snider CC, et al. A novel thrombelastograph tissue factor/kaolin assay of activated clotting times for monitoring heparin anticoagulation during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 2004, 99 (5) : 1290 - 1294.

[9] Johansson PI, Bochsén L, Stensballe J, et al. Transfusion packages for massively bleeding patients: the effect on clot formation and stability as evaluated by Thrombelastograph (TEG) [J]. *Transfus Apher Sci*, 2008, 39 (1) : 3 - 8.

[10] Spiel AO, Mayr FB, Firbas C, et al. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4 (2) : 411 - 416.

[11] Alcorta I, Pereira A, Orlinas A. Clinical and laboratory factors associated with platelet transfusion refractoriness: a case-control study [J]. *Br J Haematol*, 1996, 93 (1) : 220 - 224.

[12] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography [J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 40 (2) : 119 - 123.

[13] Roeloffzen WW, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, et al. In normal controls, both age and gender affect coagulability as

measured by thrombelastography [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110 (4) : 987 - 994.

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

[15] Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thrombelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time [J]. *J Trauma*, 2009, 67 (2) : 266 - 276.

[16] 许建荣, 李聚林, 江朝富. 血站技术手册 [M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 267 - 293.

[17] 刘景汉, 汪德清. 临床输血学 [M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 40 - 451.

[18] 张明刚, 权军辉, 左旭盈. 血栓弹力图指导血浆、血小板科学合理输注 [J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28 (5) : 891 - 892.

[19] 赵琳琳, 刘凤华. 血栓弹力图对危重症患者临床合理用血的指导作用 [J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28 (2) : 273 - 275.

[20] Bamrah RK, Pham DC, Zaiden R, et al. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2011, 9 (8) : 594 - 599.

[21] 燕姿辰, 杨新春, 周丽娜. 血栓弹力图评价肝素浓度变化对凝血功能影响的价值 [J]. *山东医药*, 2012, 52 (31) : 70 - 72.

[22] 伍陈海, 谢海, 陈勇. 血栓弹力图指导合理输血的有效性以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.

[23] Taylor RW, O'Brien J, Trotter SJ, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (9) : 2302 - 2309.

[24] White M, Barron J, Gornbein J, et al. Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units? [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11 (4) : 464 - 468.

[25] Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (9) : 2667 - 2674.

[26] Borsig L. The role of platelet activation in tumor metastasis [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8 (8) : 1247 - 1255.

[27] Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states [J]. *Clin Chest Med*, 2010, 31 (4) : 659 - 673.

[28] Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2007, 73 (7 - 8) : 401 - 415.

[29] 高晓云, 曹晓明, 贾军会. 血栓弹力图检测对内科重症患者合理输注血液成分中的指导作用 [J]. *中国输血杂志*, 2012, 25 (2) : 155 - 157.

[30] 沈崇灵. 法理学 [M]. 北京: 北京大学出版社, 1994: 51 - 52.

[31] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (4) : 692 - 699.