·临床研究·

危重患者血栓弹力图与常规凝血指标的对比研究

李晓英[1],侯允天[2*]
([1] 苏州市立医院本部重症医学科,苏州 215002;[2] 解放军总医院心血管内科,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 探讨血栓弹力图(TEG)与常规凝血指标在重症监护病房(ICU)危重患者应用中的共性与差异。**方法** 回顾分析 2014 年 8 月至 2017 年 5 月苏州市立医院本部 ICU 危重患者(86 例)血栓弹力图的 R 值、K 值、α-angle、最大振幅(MA),以及常规凝血指标中的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT),计算中位数,进行 Fisher 精确概率检验及 Kappa 一致性分析。**结果** 与正常参考范围相比,PT 和 APTT 的中位数值增高,PLT 的中位数值降低,而 FIB 和 TEG 的各参数的中位数值均在正常范围内。Fisher 精确概率检验结果表明,R 值与 PT 和 APTT,K 值与 APTT、FIB 和 PLT,α-angle 与 PT、APTT、FIB 和 PLT,以及 MA 与 FIB 和 PLT 间的检验差异均具有统计学意义($P<0.05$)。Kappa 分析结果显示,常规凝血指标与 TEG 参数的一致性均较弱。**结论** ICU 内 TEG 与常规凝血检查结果一致性弱,两种方法不能相互替代。

【关键词】 血栓弹力图;常规凝血试验;危重病
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.07.118

Comparison of thromboelastography and conventional coagulation tests in critically ill patients

LI Xiao-Ying[1], HOU Yun-Tian[2*]
([1]Department of Critical Care Medicine, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215002, China; [2]Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the commonness and differences between the parameters of thromboelastography (TEG) and those of conventional coagulation tests in critically ill patients from intensive care unit (ICU). **Methods** A total of 86 critically ill patients admitted in ICU between August 2014 and May 2017 were enrolled in this study and retrospectively analyzed. The parameters of TEG, such as R and K values, α-angle, maximum amplitude (MA), and the results of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), and platelet (PLT) count were calculated. Fisher exact test and Kappa identity test were performed. **Results** The medians of PT and APTT in the patients were higher, while that of PLT was lower than the normal ranges, and those of FIB and TEG were in the normal ranges. Fisher exact test indicated there were significant differences among R value with PT and APTT, K value with APTT, FIB and PLT, α-angle with PT, APTT, FIB and PLT, MA with FIB and PLT ($P<0.05$). Kappa identity test showed that the correlation was weak between the TEG parameters and the results of conventional coagulation test. **Conclusion** The consistency is weak between TEG and conventional coagulation test in the critically ill patients from ICU. So, the 2 methods can't replace each other.

【**Key words**】 thromboelastography; conventional coagulation tests; critical illness

Corresponding author: *HOU Yun-Tian*, *E-mail*: *hyt301@126.com*

重症监护病房(intensive care unit,ICU)患者凝血功能紊乱发病率高,严重者可导致死亡,早期诊治可明显改善预后。目前广泛使用的常规凝血指标包括凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)、血小板计数(platelet,PLT)以及新近发展起来的血栓弹力图(thromboelastography,TEG)[1]。TEG 在 ICU 内的应用涉及脓毒症、多发性创伤、血制品输注、体外膜肺氧合和床旁血液净化[2]、抗凝及抗血小板药监控[3]

收稿日期:2016-12-29;**修回日期**:2017-03-24
通信作者:侯允天,E-mail:hyt301@126.com

等。现有研究表明[4,5],常规凝血指标与 TEG 的相关性多种多样,ICU 内 TEG 能否替代常规凝血指标、以及二者相关性如何,目前尚未见报道。因此,我们收集了 ICU 内 86 例患者的常规凝血指标和 TEG 结果,比较二者的共性与差异,从而为临床诊治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2014 年 8 月至 2017 年 5 月苏州市立医院本部 ICU 收治的 86 例患者的临床资料,其中男 49 例,女 37 例,年龄 25 ~ 93(63.20 ± 23.95)岁。排除标准:(1)年龄 < 18 岁;(2)存在已知的先天性凝血功能紊乱;(3)恶性肿瘤、各类自身免疫性疾病、不可逆的临终状态及严重肝硬化。

1.2 方法

所有患者入 ICU 后静脉采血 2 份,同步进行 TEG 和常规凝血指标检测。TEG 测定:柠檬酸钠抗凝静脉血为检测样本,采用美国 Haemoscope 公司 TEG 5000 型凝血监测系统及其分析仪测定。凝血常规测定:枸橼酸钠抗凝静脉血为检测样本,采用 CA-7000 全自动血凝仪测定,其中 PT 和 APTT 采用凝固法检测,FIB 采用 Cluss 法检测。PLT 测定:乙二胺四乙酸二钾(EDTA dipotassium salt,EDTA-K2)抗凝静脉血为检测样本,采用日本希森美康五分类血球仪(XE-2100)测定。

1.3 TEG 及常规凝血的主要参数

TEG 的主要参数:(1)R 值:从血样开始检测到血凝块开始形成所需时间,是所有凝血因子共同作用的结果;(2)K 值:从血凝块形成到达到某个强度所需时间,主要受 FIB 的影响;(3)α-angle 值:水平轴与凝血曲线弧度切线的夹角,与 K 值密切相关,反映血凝块聚合的速率;(4)最大振幅(maximum amplitude,MA):血凝块最大强度及硬度,主要受 FIB 及 PLT 的影响,其中 PLT 的作用约占 80%。PT 是外源性途径凝血因子的定量试验,APTT 是内源性途径凝血因子的定量试验。FIB 除直接参与凝血过程外,还介导 PLT 聚集反应。PLT 参与止血、炎症反应等过程。各参数的参考范围[5]详见表 1。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料中呈偏态分布者以中位数(M)和四分位数间距(Q)分别表示数据的集中趋势和离散趋势,两组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。TEG 和常规凝血指标进行 Fisher 精确概率检验及 Kappa 一致性分析。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 TEG 和常规凝血指标参考范围

Table 1 Reference ranges of TEG and conventional coagulation parameters

Parameter	Low	Normal	High
R(min)	> 10	5 – 10	< 5
K(min)	> 3	1 – 3	< 1
α-angle(°)	< 53	53 – 72	> 72
MA(mm)	< 50	50 – 70	> 70
PT(s)	> 16	9 – 13	< 9
APTT(s)	> 47	26 – 37	< 26
FIB(g/L)	< 2	2 – 4	> 4
PLT($\times 10^9$/L)	< 100	100 – 300	> 300

TEG: thromboelastography; MA: maximum amplitude; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; FIB: fibrinogen; PLT: platelet

2 结 果

2.1 基线资料

86 例患者中,多器官功能衰竭 38 例(44.2%),休克 57 例(66.30%),心肺复苏术后 15 例(17.4%),重症肺炎 65 例(75.6%),呼吸衰竭 47 例(54.7%),急性呼吸窘迫综合征 4 例(4.7%),弥散性血管内凝血 18 例(20.9%),消化道出血 13 例(15.1%),手术后 34 例(39.5%),肾功能不全 66 例(75.8%)[急性肾损害 46 例(53.5%);慢性肾衰竭 20 例(23.3%)]。心功能Ⅱ级 60 例(69.8%),心功能Ⅲ ~ Ⅳ级 26 例(30.2%)。合并 2 型糖尿病 20 例(23.3%),脑血管疾病 35 例(40.7%),高血压病 31 例(36.0%),冠心病 19 例(22.1%),房颤 19 例(22.1%),深静脉血栓形成 5 例(5.8%)。进行血液净化治疗 28 例(32.6%),其中阿加曲班抗凝者 24 例(27.9%),无抗凝者 4 例(4.6%)。服用阿司匹林 2 例(2.3%),使用低分子肝素 8 例(9.3%)。

2.2 TEG 与常规凝血指标结果

与正常参考范围相比,PT 和 APTT 的中位数值增高,PLT 的中位数值降低,而 FIB 和 TEG 的各参数的中位数值均在正常范围内(表 2)。

2.3 Fisher 精确概率检验及 Kappa 一致性分析

Fisher 精确概率检验结果表明,R 值与 PT 和 APTT 间的检验差异具有统计学意义($P < 0.05$);K 值与 APTT、FIB、PLT 间的检验差异具有统计学意义($P < 0.05$);α-angle 与 PT、APTT、FIB、PLT 间的检验差异具有统计学意义($P < 0.05$);MA 与 FIB、PLT 间的检验差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Kappa

分析结果显示,常规凝血指标与TEG参数的一致性均较弱(表3)。

3 讨 论

ICU患者病情复杂危重,正确评估其凝血功能非常困难。常规凝血指标主要表现为PT和APTT延长、FIB和PLT下降[6],血液呈低凝状态。Jorgen等[7]研究提示ICU内除去出血和输血的危重患者,73%的病例MA值明显升高,血液呈高凝状态。两种检测结果不一致。

本研究病例包括了出血、输血及其他各种危重症患者,常规凝血指标的四分位数结果支持危重患者凝血功能障碍以低凝为主,而TEG结果提示正常及高凝状态的患者较常规凝血指标检测结果多,与其差异较大,且二者的Kappa分析一致性不强。

目前认为R值和APTT相对应,K、α-angle和FIB、PLT相对应,MA主要和PLT功能相对应。本研究结果显示,R值与PT、APTT的Fisher精确概率有差异,Kappa相关性不强,其可能原因在于:常规凝血试验剔除了凝血因子与PLT、血细胞的相互作

表2 TEG与常规凝血指标结果

Table 2 Results of TEG and conventional coagulation tests ($n=86$)

Parameter	Value[$M(Q_1, Q_3)$]	Low[n(%)]	Normal[n(%)]	High[n(%)]
R(min)	6.60(5.21, 8.93)	13(15.12)	54(62.79)	19(22.09)
K(min)	1.80(1.38, 2.80)	13(15.12)	67(77.91)	6(6.98)
α-angle(°)	63.05(51.45, 70.18)	24(27.91)	48(55.81)	14(16.28)
MA(mm)	60.15(53.55, 67.08)	15(17.44)	51(59.30)	10(11.63)
PT(s)	15.50(13.20, 19.25)	36(41.86)	49(56.98)	1(1.12)
APTT(s)	51.35(40.73, 74.23)	52(60.47)	31(36.05)	3(3.49)
FIB(g/L)	2.73(2.04, 3.43)	18(20.93)	61(70.93)	7(8.14)
PLT($\times10^9$/L)	96.50(42.75, 203.00)	44(51.16)	39(45.35)	3(3.49)

TEG: thromboelastography; MA: maximum amplitude; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; FIB: fibrinogen; PLT: platelet

表3 Fisher精确概率检验及Kappa一致性分析结果

Table 3 Results of Fisher exact test and Kappa identity test ($n=86$)

Parameter	PT			APTT			FIB			PLT		
	Low	High	Normal	Low	High	Normal	Low	High	Normal	Low	High	Normal
R												
Low	7	0	6	9	0	4	4	1	8	10	0	3
High	2	0	17	7	3	8	4	0	14	6	2	10
Normal	27	1	26	36	0	19	10	6	39	28	1	26
Fisher/P value	12.026/0.008			9.714/0.027			2.971/0.566			7.524/0.077		
Kappa	−0.069			0.047			−0.005			0.107		
K												
Low	9	0	4	11	0	2	7	1	5	10	0	3
High	2	0	5	2	2	2	0	0	6	0	2	4
Normal	26	1	39	39	1	27	11	6	50	34	1	32
Fisher/P value	5.840/0.243			11.337/0.016			9.555/0.029			15.104/0.002		
Kappa	0.126			0.145			0.178			0.139		
α-angle												
Low	17	0	7	19	0	5	9	2	13	18	0	6
High	2	0	12	4	3	7	0	0	14	0	3	12
Normal	17	1	30	29	0	19	9	5	34	26	1	20
Fisher/P value	14.080/0.002			15.030/0.002			9.652/0.029			26.438/0.000		
Kappa	0.190			0.162			0.061			0.183/0.069		
MA												
Low	9	0	6	13	0	2	10	2	3	14	0	1
High	3	0	7	5	1	4	0	1	9	0	2	8
Normal	24	1	36	34	2	25	8	4	49	30	1	30
Fisher/P value	3.880/0.497			6.516/0.120			23.262/0.000			26.033/0.000		
Kappa	0.086			0.139			0.330			0.205		

PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; FIB: fibrinogen; PLT: platelet; MA: maximum amplitude

用,也未体现纤溶过程,只反映内/外源性凝血途径中数个凝血因子的作用;而 TEG 以全血为标本,检测凝血因子与 PLT 聚集、血凝块形成、纤维蛋白溶解的全过程,对患者凝血因子、纤维蛋白原、PLT 功能及其相互作用进行了全面测定[8],并非单纯评估 1 个或几个凝血因子的作用。

本研究结果显示,K 值与 APTT、FIB 和 PLT,α-angle与 PT、APTT、FIB 和 PLT,以及 MA 与 FIB 和 PLT 间的检验差异均具有统计学意义,相关性不强。这一结论与很多研究结果显示的 K 值、α-angle 和 MA 与 FIB 和 PLT 的相关性很强的结论不一致。可能原因在于:TEG 通过 MA 反映血凝块强度,受 PLT 数量和功能以及其与 FIB 间相互作用的共同影响。常规凝血指标反映了 FIB 和 PLT 数量的变化,但并未反映其功能变化,也不能反映二者间的相互作用,可能出现一致性差的结果。谭延国等[9]研究表明,对于不同患者,当 PLT 数量相近时,其 MA 值却可能相差甚远,有些患者虽然 PLT 数量很低,但 PLT 功能可能正常,有些还可能过渡激活。TEG 各参数之间也有相关性,R 值、K 值、α-angle 和 MA 的变化会引起相应其他指标的改变,进而导致 TEG 各参数与常规凝血指标差异性较大、一致性弱的情况。

尚有其他原因可能导致本研究与其他研究结果不一致。(1)本研究入选患者年龄偏大,而年龄、性别都会影响 TEG 结果。(2)由于是回顾性分析,部分患者治疗过程中需要进行抗凝或止血治疗,对于抗凝药的种类和剂量无法提前控制。(3)入选病种不同。本研究病例除严重脓毒症患者外,合并多器官功能衰竭、各种休克及大手术后的患者较多。耿玮等[10]研究发现,对于行大的关节手术的患者,术后 TEG 与常规凝血指标相关性弱,MA 与 PLT 的关联性差,TEG 显示高凝患者增多,这一结果与本研究结果相似,说明 TEG 对危重患者凝血功能状态的反映可能更全面。(4)在病程早期,ICU 内常规凝血指标即出现异常,但 TEG 反应相对滞后,不利于 ICU 内早期的抢救和治疗。(5)TEG 参考范围存在种群、地域等差异,因此试剂厂家也建议每个实验室制定符合自己人群特点的参考范围[11]。(6)TEG 并非敏感性和特异性均高的指标。研究显示[9],采用 TEG 监测抗血小板聚集药物疗效的结论差异较大。TEG 及凝血常规诊断出血患者的灵敏度均低于 50%,且 TEG 各参数的检测灵敏度低于凝血四项[5]。Agren 等[12]研究发现,大量输血的患者和未明显出血的对照组比较,大量输血组的常规凝血检查结果已发生异常,但 TEG 的结果仍在正常参考范围内。

综上所述,ICU 内 TEG 提示的正常和高凝状态较常规凝血指标多,但还不能确定 TEG 对危重患者凝血功能的评估优于常规凝血指标。常规凝血检测侧重于凝血因子、FIB、PLT 等数量上的检测,早期即可出现异常;TEG 则侧重于相关因子活性与功能的检测,虽然能够模拟、反映凝血的全过程,却不能评估血管内皮细胞、血流剪切力、PLT 之间的作用情况[13],而且无法区别是凝血因子、FIB 和 PLT 的功能异常还是数量异常,此时常需要常规凝血指标及 PLT 给予辅助,因此两者不冲突,可互为补充。

【参考文献】

[1] 刘潇潇, 刘双, 米红玉, 等. 血栓弹力图评价严重脓毒症凝血功能紊乱的研究[J]. 心肺血管病杂志, 2012, 31(2): 176 - 180. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2012.02.022.
Liu XX, Liu S, Mi HY, *et al*. Evaluation of coagulation disturbances with thromboelastography in patients with severe sepsis[J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2012, 31(2): 176 - 180. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2012.02.022.

[2] 穆恩, 刘志永, 马晓春. 血栓弹力图在重症加强治疗病房中的应用[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(5): 474 - 477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.020.
Mu E, Liu ZY, Ma XC. Utility of thromboelastography in intensive care unit[J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28(5): 474 - 477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.020.

[3] 高洁, 耿晓雯, 吕中华, 等. 血栓弹力图指导下的替格瑞洛与氯吡格雷在急性冠脉综合征患者中的疗效比较[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(5): 353 - 357. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.084.
Gao J, Geng XW, Lyu ZH, *et al*. Efficiency of ticagrelor and clopidogrel in treatment of acute coronary syndrome: a comparative study by thromboelastography[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(5): 353 - 357. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.084.

[4] 程磊, 梁恩和, 姚鑫. 血栓弹力图在颅脑损伤后弥散性血管内凝血诊治中的价值[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(9): 513 - 516. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2012.09.001.
Cheng L, Liang EH, Yao X. The diagnostic value of thromboelastography in DIC patients with traumatic brain injury[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2012, 38(9): 513 - 516. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2012.09.001.

[5] 陈冠伊, 欧阳锡林, 吴靖辉, 等. 血栓弹力图与常规凝血四项评价临床患者凝血功能的对比研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(2): 546 - 551. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.02.049.
Chen GY, Ou-Yang XL, Wu JH, *et al*. Comparison of thromboelastography and routine coagulation tests for evaluation of blood coagulation function in patients[J]. J Exp Hematol, 2015, 23(2): 546 - 551. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.02.049.

[6] 路喃喃, 孙同文. 凝血功能指标与危重症患者预后的相关性研究[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(6): 38 - 41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2015.06.017.

Lu NN, Sun TW. Investigation of correlation of coagulation function indicators and prognosis of critically sick patients[J]. Chin J Pract Med, 2015, 42(6): 38-41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2015.06.017.

[7] Jorgn HH, Simon WH, Aurora E, *et al*. Tromboelastography: variability and relation to conventional coagulation test in non-bleeding intensive care unit patients[J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15: 28. DOI: 10.1186/s12871-015-0011-2.

[8] da Luz LT, NascimetoB, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2013, 21: 29. DOI: 10.1186/1757-7241-21-29.

[9] 谭延国, 张岩, 王芳, 等. TEG血栓弹力图同常规凝血试验的关系及TEG血小板图试验的临床应用[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(1): 81-84. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2012.01.029.
Tan YG, Zhang Y, Wang F, *et al*. The relationship between TEG thromboelastography test and routine haemostatic assays, and clinical application of TEG platelet mapping assay[J]. Chin J Lab Diagn, 2012, 16(1): 81-84. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2012.01.029.

[10] 耿玮, 张志刚, 皮斌, 等. 血栓弹力图与传统凝血检查监测围关节置换期的凝血状态[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(48): 7709-7716. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2015.48.001.
Geng W, Zhang ZG, Pi B, *et al*. Thrombelastography and conventional coagulation test for monitoring the perioperative coagulation state after joint arthroplasty[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2015, 19(48): 7709-7716. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2015.48.001.

[11] 陆学军, 吴巍, 李传保, 等. 北京地区老年人血栓弹力图检测参考范围研究[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(9): 986-989. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.09.016.
Lu XJ, Wu W, Li CB, *et al*. Establishment of normal reference values for thromboelastography in Chinese elderly in Beijing[J]. Chin J Geriatr, 2016, 35(9): 986-989. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.09.016.

[12] Agren A, Wikman AT, Holmstrom M, *et al*. Thromboelastography (TEG®) compared to conventional coagulation tests in surgical patients — a laboratory evaluation[J]. Scand J Chin Lab Invest, 2013, 73(3): 214-220. DOI: 10.3969/00365513.2013.765960.

[13] 董林剑, 李元海. 血栓弹力图的临床应用及发展[J]. 安徽医药, 2015, 19(5): 817-820. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2015.05.001.
Dong LJ, Li YH. The clinical application of thrombelastography[J]. Anhui Med Pharm J, 2015, 19(5): 817-820. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2015.05.001.

（编辑：吕青远）

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起，我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式：(1)中文参考文献采用中英文双语著录，中文在前，英文在后；(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码，应著录，列于末尾。

示例：

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及meta分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址：100853 北京市复兴路28号，《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话：010-66936756
网址：www.mode301.cn
E-mail：zhlndqg@mode301.cn