

血栓弹力图检测在下肢动脉硬化闭塞症中的应用研究*

武春丽¹ 刘风华¹

【摘要】 目的:探讨血栓弹力图(TEG)检测在下肢动脉硬化闭塞症凝血功能的作用。方法:选取 2017-01—2017-12 治疗的 99 例下肢动脉硬化闭塞症患者,根据病程将其分为 3 组(轻度病变组、中度病变组和重度病变组);选择同期入院的 40 例健康者作为对照组。所有研究对象均进行 TEG 与凝血常规及血小板含量检测并分析其相关性。TEG 参数与动脉硬化闭塞症不良事件进行相关性分析。结果:轻度病变组 R 值和 K 值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);中度病变组 Angle 角、MA 值、FIB 值和 D-D 值明显高于对照组和轻度病变组,差异有统计学意义($P < 0.05$),中度病变组 R 值、K 值降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);重度病变组 R 值低于中度病变组,MA 值、FIB 值和 D-D 值明显高于中度病变组,差异有统计学意义($P < 0.05$);相关性分析显示,R 值与 FIB 值、D-D 值呈负相关;K 值与 FIB 值、PLT 值、D-D 值呈负相关;Angle 角和 MA 值分别与 FIB、PLT、D-D 呈正相关。下肢动脉硬化闭塞症不良事件相关性分析发现 MA 与脑血管和截肢有显著相关性。结论:在下肢动脉硬化闭塞症患者中,患者处于高凝状态,与常规凝血检查相比,TEG 能更好的反映患者血液状态。

【关键词】 下肢动脉硬化闭塞症;血栓弹力图;凝血功能;相关性分析

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.04.018

[中图分类号] R457.1 [文献标志码] A

Study on application of value of thrombus figure in patients with lower extremities atherosclerosis disease

WU Chunli LIU Fenghua

(Department of Blood Transfusion, First Affiliated Hospital of Harbin in Medical University, Haerbin, 150001, China)

Corresponding author: LIU Fenghua, E-mail: fenghualius@126.com

Abstract Objective: To explore the application of thromboelastogram (TEG) on coagulation function in the patients with lower extremities atherosclerosis disease. **Method:** A total of 99 ASO patients who were treated in this hospital from January 2017 to December 2017 were selected and divided into three groups according to their course of disease, namely mild-disease group, moderate-disease group and severe-disease group; and 40 healthy people that admitted to hospital at the same period were selected as control group. TEG, routine coagulation detection and platelet content were taken for all subjects, and the correlation was analyzed. Correlation analysis was performed between the parameters of TEG and adverse events in arteriosclerosis obliterans. **Result:** R value and K value of the mild-disease group were less than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). K value, MA value, FIB value and D-D value of the moderate-disease group were significantly higher than those of the mild-disease group and control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). R value and Angle of the moderate-disease group decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). R value of the severe-disease group were less than that of the moderate-disease group, MA value, FIB value and D-D value of the severe-disease group were significantly higher than those of the moderate-disease group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that R value was negatively correlated with FIB value and D-D value; K value was negatively correlated with FIB value, PLT value and D-D value; Angle and MA value were positively correlated with FIB value, PLT value and D-D value, respectively. Association analysis of adverse events in lower limb arteriosclerosis obliterans found that MA was significantly correlated with cerebral vascular events and amputations. **Conclusion:** ASO patients were in hypercoagulable state, and TEG could better reflect the blood status of patients, comparing with the conventional coagulation test.

Key words arteriosclerosis obliterans; thromboelastography; coagulation tests; elation analysis

下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliter-

ans, ASO)是由于动脉硬化累及下肢动脉导致动脉内膜增厚、狭窄或闭塞,引起血液供应不足,导致下肢间歇性跛行、皮温降低、静息痛,严重可发生溃疡和坏疽^[1]。目前该病患病率逐年升高,最易累及

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(No: 12521302)

¹ 哈尔滨医科大学附属第一医院输血科(哈尔滨,150001)
通信作者:刘风华, E-mail: fenghualius@126.com

髂、股、腘动脉。尽管其确切病因尚不完全清楚,但是研究表明高血压、糖尿病、高脂血症以及慢性肾功能不全等都是下肢动脉硬化闭塞症发病的危险因素^[2]。本研究通过分析 ASO 患者血栓弹力图(thromboelastography, TEG)与血常规及血小板含量的检测结果,探讨 TEG 检测在 ASO 凝血功能的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017-01—2017-12 我院收治的 ASO 患者 99 例,男 73 例,女 26 例;年龄 50~75 岁。根据 Fontaine 分期对入选患者进行分组,分别为轻度病变组(间歇性跛行)29 例,中度病变组(静息痛)35 例,重度病变组(溃疡、坏疽)35 例。同时选择我院体检中心体检健康者 40 例作为对照组。所有入选者均排除肝胆疾病和肝肾功能异常等其他影响凝血功能疾病。

1.2 仪器与试剂

中国北京乐普公司 CFMS 血栓弹力图分析仪及其配套试剂;日本 SYSMEX 公司 XE2100 血液分析仪及配套定标品、质控品和试剂;美国贝克曼公司 ACL-TOP700 全自动凝血分析仪;BASO 离心机。

1.3 方法

TEG 测定:枸橼酸钠抗凝管采静脉血 2 ml,使用北京乐普公司 CFMS 血栓弹力图分析仪,在 37℃ 条件下进行测定,通过电脑采集,经过专用软件处理后呈现出 TEG 曲线图和参考值,待测血液样本均在采血后 2 h 内完成测定。凝血象测定:使用枸橼酸钠抗凝管采静脉血 2 ml,离心分离出血浆,通过美国贝克曼公司 ACL-TOP700 全自动凝血分析仪检测血浆 PT、APTT、FIB 及 D-D。血小

板计数:使用 EDTA-K2 抗凝管采静脉血 2 ml,全血充分混匀后,通过日本 SYSMEX 公司 XE2100 血液分析仪进行血小板计数检测。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 Pearson 相关性分析研究 TEG 检查指标和常规凝血检查的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TEG 检测

轻度病变组与对照组比较,R 值和 K 值降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);中度病变组与对照组比较,R 值和 K 值降低,Angle 角和 MA 值升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);中度病变组与轻度病变组比较,R 值和 K 值降低,Angle 角和 MA 值升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);重度病变组与中度病变组比较,R 值缩短,MA 值升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 凝血常规及血小板检测

FIB 和 D-D 2 个指标,中度病变组与轻度病变组、重度病变组与中度病变组相比均有升高(均 $P < 0.05$),PT、APTT 和 PLT 3 个指标 4 组间差异无统计学意义。见表 2。

2.3 TEG 参数与凝血功能指标的 Pearson 相关性分析

R 值与 FIB、D-D 呈负相关;K 值与 FIB、PLT、D-D 呈负相关;Angle 角、MA 值与 FIB、PLT、D-D 均呈正相关;其他参数不存在相关性。

2.4 ASO 不良事件相关性分析

MA 值与脑血管和截肢有存在相关性,其他参数均没有统计学意义。

表 1 各组 TEG 结果

$\bar{x} \pm s$

组别	R/min	K/min	Angle	MA/mm
对照组	6.92±1.10	2.10±0.47	61.12±5.69	62.71±3.69
轻度病变组	6.12±0.63 ¹⁾	1.87±0.39 ¹⁾	62.52±4.32	62.59±3.66
中度病变组	4.32±0.49 ¹⁾²⁾	0.91±0.14 ¹⁾²⁾	76.56±3.35 ¹⁾²⁾	72.07±2.86 ¹⁾²⁾
重度病变组	3.89±0.63 ³⁾	1.00±0.00	77.74±3.81	74.40±3.74 ³⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与轻度病变组比较,²⁾ $P < 0.05$;与中度病变组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 常规凝血检测项目

$\bar{x} \pm s$

组别	PT/s	APTT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	D-D/(mg·L ⁻¹)	PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)
对照组	11.33±0.55	27.02±2.73	2.90±0.44	0.29±0.14	223.96±48.25
轻度病变组	11.46±0.77	26.65±2.63	2.91±0.59	0.35±0.12	210.63±58.32
中度病变组	11.28±0.53	27.70±3.66	4.41±1.49 ¹⁾	1.23±1.10 ¹⁾	232.41±49.58
重度病变组	11.12±0.55	29.89±4.93	5.11±1.30 ²⁾	1.80±1.23 ²⁾	247.74±58.61

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与轻度病变组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表3 TEG参数与凝血功能指标的Pearson相关性分析

变量	R	K	Angle角	MA
PT	0.119	0.103	-0.131	-0.040
APTT	0.034	0.057	-0.048	-0.101
FIB	-0.586	-0.579	0.622	0.675
PLT	-0.120	-0.233	0.290	0.336
D-D	-0.511 ¹⁾	-0.479	0.488	0.506

表4 TEG与不良事件相关性分析

	心血管事件	脑血管事件	再缺血事件	截肢
R	0.101	-0.071	-0.020	-0.071
K	-0.032	0.101	-0.047	0.020
Angle	-0.048	0.099	-0.002	0.164
MA	-0.051	0.329	-0.044	0.268

3 讨论

1948年德国Harter博士发明TEG^[3],现已广泛用于临床检查,通过在体外模拟体内的凝血过程检测凝血水平。TEG能完整的检测从凝血开始到形成血凝块及纤维蛋白原溶解的动态全过程,综合观察凝血因子、血小板功能、纤维蛋白原等,反映凝血级联反应与血小板互相作用的结果。随着近几年的发展,TEG已广泛应用在肝移植及体外循环的凝血功能检测中,并取得肯定效果,并逐步扩展到其他疾病的应用,评估不明原因的出血和高凝状态^[4-5]。ASO是一种常见的慢性疾病,是全身动脉硬化在下肢的一种表现,随着年龄的增长,发病率逐渐上升。其中70岁以上人群中的患病率达15.0%~33.8%^[1]。下肢动脉硬化性闭塞症早期的临床症状为患肢乏力、麻木、怕冷、疼痛、间歇性跛行。随着病变发展可出现静息痛及肢体营养障碍,后期可发生足趾或肢体坏疽。由于其致残率高,患者的生活质量受到严重影响。目前,TEG在ASO中指导凝血状态和其在疾病原因的作用都未见研究。

TEG检测参数主要包括R值、K值、Angle角和MA值。R值是指在凝血过程中,凝血因子充分激活到形成纤维蛋白的时间,反映凝血因子的活性,R值缩短提示凝血因子功能亢进,血液高凝,R值延长提示凝血因子功能降低,血液低凝。K值反映血凝块形成所需的时间,时间缩短提示纤维蛋白原水平或功能增强。Angle角反映血凝块形成速度,角度增大,提示纤维蛋白原功能亢进,K和Angle角值紧密相关,共同反映纤维蛋白原功能或水平。MA是血栓的最大强度,是血小板和纤维蛋白原通过受体相互识别作用的结果,主要反映血小板的质量及功能^[6]。凝血指标主要包括PT,APTT,

FIB和D-D。凝血指标中PT反映内源性凝血因子水平,APTT反映外源性凝血因子水平,FIB主要反映纤维蛋白原的含量,D-D指标反映机体内纤维蛋白溶解活性。

通过对凝血功能指标和TEG各项参数的相关性研究显示,R与FIB、D-D呈负相关;K与FIB、PLT、D-D呈负相关,Angle角与FIB、PLT、D-D呈正相关;MA与FIB、PLT、D-D呈正相关。TEG检测显示,与对照组比较,R值缩短,差异有统计学意义,同时发现差别还存在于轻度与中、重度之间和重度与中度病变组之间,说明凝血因子功能亢进,并与疾病严重程度相关;K值显著降低,Angle角,MA值显著增高,且差别主要存在于轻度与中、重度患者之间,这说明机体内纤维蛋白原和血小板功能增强,ASO患者处于高凝状态。通过凝血常规检测,本研究显示4组患者FIB、D-D指标明显升高,差异有统计学意义,差别主要存在于轻度与中、重度患者之间,并且在中度和重度也存在差异性,表明下肢动脉闭塞症患者凝血功能存在异常,血液凝固性增高。FIB作为急性时相蛋白,虽然在感染,肺组织损伤及气道炎症,创伤应激状态等均可升高,但也可作为判断血栓前状态的指标^[7]。PT、APTT在4组中差异均没有统计学意义,R值与PT、APTT不存在相关性,这可能与机体的凝血状态不能被常规凝血及时检测出来,常规凝血功能检测是对分离的抗凝全血的血浆中部分凝血因子功能进行分析,指标不能真实反映机体的凝血状态,只反映初始阶段的凝血功能^[8]。另外,APTT、PT检测过程没有红细胞参与,缺乏考虑凝血过程中的血小板聚集和黏附的影响^[9];并且常规凝血试验的结果容易受到肝素类物质的影响。而TEG使用全血检测血凝块形成的整个过程,能够对凝血因子功能,纤维蛋白原及血小板功能进行总体的评估,鉴别低凝和高凝不同的状态^[10-11]。MA代表血栓的最大强度,受血小板功能、血小板数量、血小板和纤维蛋白之间的相互作用影响,但以血小板功能为主。本研究显示MA与FIB、PLT都存在相关性,反映纤维蛋白原和血小板的数量与血栓的强度有关,但是FIB和PLT检测只提供数量,不能反映他们的功能状况,与既往研究报道相符^[12]。当TEG结果提示纤维蛋白原或血小板异常时,质量和数量问题可能同时存在,因此要全面分析凝血状况除了检测TEG,常规的血小板计数和纤维蛋白原浓度的测量也是必要的。

ASO患者住院期间发生不良事件,包括脑血管疾病,心血管疾病,再缺血事件和截肢。通过相关性分析发现,MA对脑血管事件和截肢都有影响,并且对脑血管影响较大。其他参数都没有统计学意义。血小板的功能可能与ASO疾病的发展和

预后有较大关系。但是由于本研究总体样本偏少,而且为回顾性研究,还需扩大样本例数进行更深一步的研究。

综上所述,ASO 患者处于高凝状态,并与疾病严重程度相关。TEG 能够比较全面的分析,并且快速、精确的反映机体内凝血功能状态的改变,适用于患者凝血功能监测,预测高凝患者血栓风险,对下肢动脉栓塞硬化症诊断和评估有重要意义。因此,临床可以同时采用 TEG 和常规凝血检测,互相补充,对疾病的诊断、判断严重程度及预后有着一定的临床意义。

参考文献

- [1] 庄金满,李选. 下肢动脉硬化闭塞症的治疗进展[J]. 中国微创外科杂志,2014,14(9):839-843.
- [2] Akagi D, Hoshina K, Akai A, et al. Outcomes in patients with critical limb ischemia due to arteriosclerosis obliterans who did not undergo arterial reconstruction[J]. *Int Heart J*, 2018, 59:1041-1046.
- [3] Young GA, Carmoma R, Cano Garcia V. Thromboelastography and thrombin generation assay in inherited afibrinogenemia [J]. *Haemophilia*, 2018, 24: e410-e417.
- [4] 韩天乐,胡丽华. 术前血栓弹力图在不同骨科疾病间的对比及差异性分析[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(10):752-755.
- [5] Elliott A, Wetzel J, Roper T, et al. Thromboelastography in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10:194-201.
- [6] 程聪,董永,刘术臻,等. 血栓弹力图 CFMSTM 与 TEG5000 普通杯检测结果对比分析[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(10):804-807.
- [7] 张文辉,陈永凤,左丽娜,等. 慢性阻塞性肺疾病血浆 IL-16、TNF- α 和 FIB 的表达 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 19(12):2142-2144.
- [8] 许亚莉,万春晶,王宝燕. 血栓弹力图及常规凝血检测对妊娠期妇女凝血状态的评价[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(10):781-784.
- [9] Stensballe J, Ostrowski SR, Johansson PI. Viscoelastic guidance of resuscitation[J]. *Cur Opin Anaesth*, 2014, 27:212-218.
- [10] Mador B, Nascimento B, Hollands S, et al. Blood transfusion and coagulopathy in geriatric trauma patients[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2017, 25:33-33.
- [11] 王敏红. 无症状脑梗死患者治疗前后 TEG 与常规凝血功能的相关性分析[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(2):120-123.
- [12] Liu C, Guan Z, Xu Q, et al. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e3934.

(收稿日期:2018-10-24)