

血栓弹力图在缺血性脑血管病中的临床应用

周璐 王毅 黄玉杰

【摘要】 作为反映全凝血和纤溶能力的指标,血栓弹力图正在被越来越多地应用于指导术中输血、高凝状态的监测和纠正、创伤患者救治以及凝血机制研究等领域。文章综述了血栓弹力图在缺血性脑血管病患者中的临床应用价值和局限性。

【关键词】 血栓弹力描记术;卒中;脑缺血;抗血小板聚集药;抗凝药;血小板活化

Clinical application of thrombelastography in ischemic cerebrovascular disease

Zhou Lu¹, Wang Yi², Huang Yujie^{1,2}

¹The Affiliated Drum Tower Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China;

²Department of Neurosurgery, the Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Huang Yujie, Email: glxgb@163.com

【Abstract】 As the indexes of reflecting whole blood coagulation and fibrinolytic capacity, thrombelastography are being increasingly used in the fields of guiding intraoperative blood transfusion, hypercoagulable state monitoring and correction, treatment of trauma patients, and clotting mechanism research. This article reviews the clinical application value and limitation of thrombelastography in patients with ischemic cerebrovascular disease.

【Key words】 Thrombelastography; Stroke; Brain Ischemia; Platelet Aggregation Inhibitors; Anticoagulants; Platelet Activation

血栓弹力图(thrombelastography, TEG)是一种动态描记凝血全过程的图像,由Hartert于1948年最早描述^[1]。20世纪80年代,TEG在手术过程中用于评估出血风险及指导输血并得到推广^[2],此后逐渐广泛应用于心脏手术、肝脏移植手术、产科、血友病及高凝状态患者。2004年,血小板图(platelet mapping)的问世使得TEG能快速和准确地评估血小板聚集功能,有效评估抗血小板药的疗效,从而根据检查结果调整治疗方案,实现了抗血小板药的个体化治疗。缺血性脑血管病作为一种高致死率和高致残率的疾病,与脑动脉粥样硬化、凝血性疾病及心脏疾病密切相关,严重危害着人类健康。及早发现缺血性脑血管病并给予有效和规范的抗凝及抗血小板治疗在很大程度上影响着患者的预后,而TEG的应用使得缺血性脑血管病的预防、诊断和治疗均得

到一定的发展。现就TEG在缺血性脑血管病的临床应用进展做一综述。

1 TEG在缺血性脑血管病方面的临床应用现状

1.1 诊断缺血性脑血管病和评估严重程度

急性脑梗死患者的血液通常处于高凝状态^[3]。Elliott等^[4]的研究显示,急性脑梗死患者TEG结果表现为R值和K值缩短,MA值和 α 角增大,提示血液呈高凝状态。凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原等作为反映体内凝血功能的常规指标,仅能反映离体血浆和凝血级联反应中的一部分,即内源性凝血或外源性凝血旁路的部分情况,无法及时有效地反映体内凝血功能状态,且结果易受肝素等药物的影响。作为一种动态监测凝血全过程的检测方法,TEG的原理是基于凝血过程最终形成的血凝块,而血凝块的物理性质决定其凝血功能是否正常^[5]。因此,TEG较传统的检测方法更接近于体内凝血的发生和发展过程,能更好地反映血栓形成和溶解。缺血性脑血管病的病理学过程主要是动脉粥

样硬化和血栓形成,后者的血液学特征是高凝状态,而 TEG 能以数字形式精确反映血液是否呈高凝状态^[6]。与常规检测方法相比,TEG 更为快捷和精确,是整体评价凝血功能的一个敏感指标^[7]。对于无症状缺血性脑血管病患者,TEG 能在 CT 发现明确病灶前通过评估血液高凝状态来提供诊断缺血性脑血管病的有力证据。此外,缺血性脑血管病患者的神经功能缺损越严重,其 TEG 呈高凝状态改变越明显,因此 TEG 可作为评估急性缺血性脑血管病严重程度的重要实验室指标之一。

1.2 指导抗凝治疗

对于急性脑梗死患者,在急性期给予溶栓和抗凝治疗常常能有效改善患者的临床预后。对于需要支架置入治疗的缺血性脑血管病患者,围手术期必须进行抗凝治疗。目前临床上常用的抗凝药主要有肝素、低分子肝素和华法林等。

有研究表明,TEG 与常规凝血检测之间结果的相关性很强。缺血性脑血管病患者经抗凝治疗后,常规凝血功能检测提示 APTT 或活化凝血时间(activated clotting time, ACT)延长,但 APTT 或 ACT 结果易受肝素剂量、血液稀释、血容量、血小板计数和温度的影响,难以精确且特异性地反映肝素的作用^[8-10]。而在 TEG 中,受肝素的影响,主要表现为 R 时间延长、 α 角度变小、K 值延长及 MA 值降低,因此能更加敏感地检测残余的肝素剂量。Galeone 等^[11]的研究显示,ACT 无法反映中和后的残留肝素活性,而 TEG 则可通过加入肝素酶来反映此项指标,并对肝素反跳现象做出诊断。

低分子肝素主要通过抑制 Xa 因子发挥抗凝作用^[12]。目前能检测低分子肝素抗凝强度的方案是直接检测抗 Xa 因子活性,但这种检查方法存在误差大、干扰因素多等缺点。Artang 等^[13]的研究显示,低分子肝素的抗 Xa 因子活性与 TEG 检测的 R 值和血栓动力指数(thrombodynamic ratio, TDR)显著相关,并建议在临床实践中利用这些指标监测低分子肝素的抗栓效果。

1.3 指导抗血小板治疗

对于急性脑梗死患者,在排除使用禁忌的情况下,尽早应用抗血小板药能显著改善预后。2014 年美国心脏协会/美国卒中协会的卒中预防指南推荐无禁忌的患者在患病后尽早口服阿司匹林(50 ~ 325 mg/d; I 级推荐, A 级证据)^[14]。其他相关指南

也强调了抗血小板药在缺血性脑血管病二级预防中的重要性^[15]。随着有症状缺血性脑血管病患者脑血管支架置入术的广泛应用,术后氯吡格雷联合阿司匹林的双联抗血小板治疗已成为常规用药方案^[16]。不过,患者对抗血小板药的反应性因人而异,可分为高反应性(易出血)、正常反应性和无反应性(抗血小板药抵抗),高反应性患者的出血风险显著增高,而无反应性患者再次发生缺血性脑血管病或支架内血栓形成的风险大大增高。因此,个体化抗血小板药种类和剂量选择对于抗血小板效果尤为重要。

目前血小板功能的检测方案多种多样,检测原理各异,但都存在操作复杂、特异性较低、检测药物有限从而导致结果与临床关联性差的缺陷。相对而言,TEG 能有效反映不同抗血小板药作用下血小板的真实功能。

TEG 测定血小板功能的主要指标是血小板聚集抑制率,后者定义为 $[(MA_{ADP或AA} - MA_{纤维蛋白}) / (MA_{凝血酶} - MA_{纤维蛋白})] \times 100\%$;其中, MA_{AA} 是指花生四烯酸(arachidonic acid, AA)诱导的血凝块最大振幅, MA_{ADP} 是指二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血凝块最大振幅, $MA_{纤维蛋白}$ 是指纤维蛋白的血凝块最大振幅, $MA_{凝血酶}$ 是指凝血酶诱导的血凝块最大振幅^[17]。根据 Haemoscope 公司的产品说明书,给予阿司匹林和氯吡格雷治疗后血小板 AA 途径聚集抑制率(AA%)和 ADP 途径聚集抑制率(ADP%) $\geq 75\%$ 为效果良好, $50\% \sim 74\%$ 为有效, $20\% \sim 49\%$ 为反应性低或不敏感, $< 20\%$ 为无效。

随着抗血小板药的广泛应用,有相当一部分患者存在药物反应性低下和疗效减退的现象,严重者甚至出现支架内急性血栓形成^[18]。同时,氯吡格雷抵抗和阿司匹林抵抗的概念在近年来也日益受到认可和重视^[19-20]。Prabhakaran 等^[21]的研究显示,约半数颅内支架置入术后患者存在氯吡格雷抵抗现象。Pinto Slottow 等^[22]的研究表明,在出现洗脱支架内血栓形成的患者中,约 23% 存在阿司匹林抵抗现象,且有 40% 存在氯吡格雷抵抗现象。针对氯吡格雷抵抗患者,增加药物负荷剂量或维持剂量能有效提高抗血小板聚集效果,降低缺血事件的发生率^[23-24];针对阿司匹林抵抗患者,增大剂量并不能改善患者的预后^[25],加用氯吡格雷、西洛他唑等药物将有助于改善抗血小板聚集效果;而对于同时存在氯吡格雷和阿司匹林抵抗的患者,改用糖蛋白

II b/III a受体拮抗药或磷酸二酯酶抑制药将有效改善抗血小板聚集效果。

1.4 评估预后

对于缺血性脑血管病患者以及颅内支架置入术患者,抗凝和抗血小板治疗是行之有效且能明显改善预后的治疗方案。但是,即使接受规范的抗凝及抗血小板治疗,仍有部分患者出现缺血和血栓事件^[18]。其中,血小板聚集率增高、MA 值增高和 R 值减低是冠状动脉支架置入术后发生缺血事件的危险因素,特别是 MA 值增高,高 MA 值患者的缺血事件发生率显著高于低 MA 值患者(48%对13%)^[26-27]。MA_{ADP} > 47 mm 或 MA_{凝血酶} > 69 mm 是患者在冠状动脉支架置入术后3年内发生缺血事件的独立预测指标,而 MA_{ADP} ≤ 31 mm 对出血事件具有预测价值^[28]。此外,也有研究表明高 MA 值是缺血性脑血管病患者功能转归比例的独立预测因素^[29]。

2 TEG 的局限性

与常规凝血指标相比,TEG 具有许多得天独厚的优势,能持续观察血液凝固的全过程,为缺血性脑血管病的诊断、抗凝和抗血小板治疗的指导以及预后评估提供了新方法,能指导个体化的抗血小板治疗,进一步降低出血及缺血事件风险。然而,TEG 也存在一些局限性:(1)体内的正常凝血过程是从血小板在受损的血管壁上黏附和聚集开始,而 TEG 无法检测血小板与血管内皮的相互作用情况,因此无法检测由血小板与血管内皮相互作用异常导致的血小板功能障碍(例如尿毒症患者)^[30];(2)常规 TEG 采用凝血酶作为血小板激动剂,若患者已接受抗血小板治疗,则常规 TEG 就无法反映患者的凝血功能^[31];(3)TEG 能在30 min 内测定血样的凝血状态,但在该过程中血样已不可避免地发生了变化,得出的结果已无法反映当时的凝血状态;(4)TEG 尚缺乏统一的参考标准,现行的正常值范围较大,给临床解读 TEG 结果带来了一定的困扰^[32];(5)常规 TEG 测试的温度限制为37 ℃,因此无法正确反映低体温患者的凝血状态(例如心血管手术时)。

3 结语

虽然 TEG 在使用过程中存在一些局限性,但与其他类型的检测工具相比,TEG 有着无可比拟的优势,特别是在血小板检测方面。目前,有关 TEG 在脑梗死和神经介入围手术期抗血小板方面的应用和

研究均处于起步阶段,而且 TEG 在抗血小板治疗的检测方面目前主要局限于定性阶段,尚缺定量研究方案,这些方面都是今后研究必须攻克的难关。随着人们对脑梗死及其抗凝和抗血小板治疗的不断深入了解,TEG 在凝血功能监测方面表现出来的优势将会日益受到重视。

参考文献

- [1] Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, et al. Thrombelastography in the surgical patient[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76: 131-137.
- [2] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography[J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 40: 119-123.
- [3] Ettinger MG. Thromboelastographic studies in cerebral infarction[J]. *Stroke*, 1974, 5: 350-354.
- [4] Elliott A, Wetzel J, Roper T, et al. Thromboelastography in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10: 194-201.
- [5] Seghatchian J. The potential usefulness of thrombelastography in quality monitoring and quality improvement of blood components[J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 41: 227-228.
- [6] Differding JA, Underwood SJ, Van PY, et al. Trauma induces a hypercoagulable state that is resistant to hypothermia as measured by thrombelastogram[J]. *Am J Surg*, 2011, 201: 587-591.
- [7] Spinella PC, Holcomb JB. Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock[J]. *Blood Rev*, 2009, 23: 231-240.
- [8] Mittermayr M, Velik-Salchner C, Stalzer B, et al. Detection of protamine and heparin after termination of cardiopulmonary bypass by thrombelastometry (ROTEM): results of a pilot study[J]. *Anesth Analg*, 2009, 108: 743-750.
- [9] Gravlee GP, Case LD, Angert KC, et al. Variability of the activated coagulation time[J]. *Anesth Analg*, 1988, 67: 469-472.
- [10] Wang JS, Lin CY, Karp RB. Comparison of high-dose thrombin time with activated clotting time for monitoring of anticoagulant effects of heparin in cardiac surgical patients[J]. *Anesth Analg*, 1994, 79: 9-13.
- [11] Galeone A, Rotunno C, Guida P, et al. Monitoring incomplete heparin reversal and heparin rebound after cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27: 853-858.
- [12] White H, Sosnowski K, Bird R, et al. The utility of thromboelastography in monitoring low molecular weight heparin therapy in the coronary care unit[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, 23: 304-310.
- [13] Artang R, Frandsen NJ, Nielsen JD. Application of basic and composite thrombelastography parameters in monitoring of the antithrombotic effect of the low molecular weight heparin dalteparin: an in vivo study[J]. *Thromb J*, 2009, 7: 14.
- [14] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45: 2160-2236.
- [15] Shulga O, Bornstein N. Antiplatelets in secondary stroke prevention[J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 36.
- [16] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2011, 42: 227-276.

- [17] Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate[J]? *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 657-666.
- [18] Wenaweser P, Dörfller-Melly J, Imboden K, et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 1748-1752.
- [19] Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27: 647-654.
- [20] Fitzgerald DJ, Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007: 114-120.
- [21] Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, et al. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 281-285.
- [22] Pinto Slottow TL, Bonello L, Gavini R, et al. Prevalence of aspirin and clopidogrel resistance among patients with and without drug-eluting stent thrombosis[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104: 525-530.
- [23] Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 1404-1411.
- [24] Tavassoli N, Voisin S, Carrie D, et al. High maintenance dosage of clopidogrel is associated with a reduced risk of stent thrombosis in clopidogrel-resistant patients[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, 10: 29-35.
- [25] Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al; CURRENT-OASIS 7 Steering Committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 × 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy [J]. *Am Heart J*, 2008, 156: 1080-1088.e1.
- [26] Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al [J]. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1820-1826.
- [27] Gurbel PA, Bliden KP, Kreutz RP, et al. The link between heightened thrombogenicity and inflammation: pre-procedure characterization of the patient at high risk for recurrent events after stenting [J]. *Platelets*, 2009, 20: 97-104.
- [28] Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events[J]. *Am Heart J*, 2010, 160: 346-354.
- [29] Yao X, Dong Q, Song Y, et al. Thrombelastography maximal clot strength could predict one-year functional outcome in patients with ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38: 182-190.
- [30] Orlikowski CE, Rocke DA, Murray WB, et al. Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia[J]. *Br J Anaesth*, 1996, 77: 157-161.
- [31] Di Filippo A, Gonnelli C, Perretta L, et al. Low central venous saturation predicts poor outcome in patients with brain injury after major trauma: a prospective observational study[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2009, 17: 23.
- [32] Dickinson KJ, Troxler M, Homer-Vanniasinkam S. The surgical application of point-of-care haemostasis and platelet function testing[J]. *Br J Surg*, 2008, 95: 1317-1330.

(收稿日期:2015-06-17 修回日期:2015-08-05)

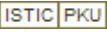
• 消息 •

《国际脑血管病杂志》2016 年征订启事

《国际脑血管病杂志》(原刊名:《国外医学脑血管疾病分册》)是国家卫生和计划生育委员会主管、中华医学会主办的国家级学术期刊,是中华医学会系列杂志之一,为中国科技论文统计源期刊(核心期刊),并入选《中文核心期刊要目总览》2011 版。办刊宗旨是,贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,反映国际脑血管病临床和科研工作的最新进展,促进脑血管病领域的学术交流。报道脑血管病各方面的临床和研究新成果、新技术、新方法、新进展和新动向,包括神经病学、神经外科学、神经病理学、神经流行病学、神经化学、神经免疫学、神经影像学、血管外科、神经康复、神经重症医疗、神经心理学和言语障碍等。设置“专家论坛”、“评述”、“标准与指南”、“论著”、“综述”、“病例报道”、“国际会议动态”、“学术争鸣”、“医学简讯”等栏目。注重基础研究和临床应用的结合,立足临床工作的热点、难点和疑点。主要读者对象为从事脑血管病基础理论研究和临床诊治工作的神经内科、神经外科、神经影像科、神经介入科、神经康复科、神经急诊科医生和其他感兴趣的专业人员,不但适合于从事脑血管病防治及相关学科的中、高级神经内外科临床、教学和科研工作者,也适合于广大基层医院内、外科医生阅读和参考。

《国际脑血管病杂志》为月刊,16 开,80 页,每月 28 日出版,每期定价 18 元,全年 216 元,邮发代号为 28-211,欢迎广大读者到当地邮局订阅。直接通过邮局汇款从编辑部订阅的个人订户可享受全年 150 元的优惠价,还能获得国际脑血管病杂志网站浏览电子版杂志的权限。漏订者可从编辑部补订。联系地址:南京市江宁区 9 号信箱 国际脑血管病编辑部;邮编:211135;联系人:王文;电话:025-84121542-803;Email:foreignmed@vip.163.com;网址:www.foreignmed.com。

血栓弹力图在缺血性脑血管病中的临床应用

作者: [周璐](#), [王毅](#), [黄玉杰](#), [Zhou Lu](#), [Wang Yi](#), [Huang Yujie](#)
作者单位: [周璐, Zhou Lu \(210008, 南京医科大学附属鼓楼临床医学院\)](#), [王毅, Wang Yi \(210008, 南京大学医学院附属鼓楼医院神经外科\)](#), [黄玉杰, Huang Yujie \(210008 南京医科大学附属鼓楼临床医学院; 210008 南京大学医学院附属鼓楼医院神经外科\)](#)
刊名: [国际脑血管病杂志](#) 
英文刊名: [International Journal of Cerebrovascular Diseases](#)
年, 卷(期): 2015 (8)

引用本文格式: [周璐](#). [王毅](#). [黄玉杰](#). [Zhou Lu](#). [Wang Yi](#). [Huang Yujie](#) 血栓弹力图在缺血性脑血管病中的临床应用[期刊论文]-[国际脑血管病杂志](#) 2015 (8)