

DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2014.11.07

• 临床实验诊断研究 •

肝素酶纠正的血栓弹力图在胸心外科患者术后的应用*

赵凌, 张敏, 徐智杰, 李莺, 周小玉(南京医科大学第一附属医院输血科, 南京 210029)

摘要: 目的 评价肝素酶纠正的血栓弹力图(hmTEG)在胸心外科患者术后的应用价值。方法 选择 268 例胸心外科患者,在胸心外科手术前检测普通 TEG 和 hmTEG,两组结果分别进行配对 *t* 检验。其中,31 例患者同时检测了活化凝血时间(ACT),将 ACT 值与 hmTEG 各参数进行相关性分析。结果 普通 TEG 和 hmTEG 各参数比较,最大振幅(MA)差异未见统计学意义($P > 0.05$)。R、K、Angle 和 CI(凝血综合指数)差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ACT 与 K、 ΔR 呈正相关, r 分别为 0.500、0.536, $P < 0.05$;ACT 与 Angle、MA、CI 呈负相关, r 分别为 -0.383、-0.323、-0.334, $P < 0.05$;ACT 与 R 不相关。结论 hmTEG 在监测胸心外科患者术后的凝血功能及判断肝素残留方面具有一定价值。

关键词: 胸心外科; 血栓弹力图; 肝素酶纠正; 活化凝血时间; 肝素残留

中图分类号: R446

文献标志码: A

Application of heparinase-modified thromboelastography in postoperative patients of cardiothoracic surgery

ZHAO Ling, Zhang Min, XU Zhi-jie, LI Ying, ZHOU Xiao-yu (Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical application of heparinase-modified thromboelastography(hmTEG) in the postoperative patients of cardiothoracic surgery. **Methods** A total of 268 patients undergoing thoracic surgery were included in our study in which TEG and hmTEG were simultaneously assayed for the patients after operation. The significances of the both tests were analyzed with paired *t*-test. The activating clotting time(ACT) was tested in 31 patients after operation. The correlation between the values of ACT and hmTEG was analyzed. **Results** Comparing the results of TEG with those of hmTEG, the values of R, K, angle and clotting index (CI) exhibited significantly statistical difference($P < 0.05$) except for MA value($P > 0.05$). The values of ACT showed significantly positive correlation with the values of K and ΔR , and the correlation coefficients were 0.500 and 0.536 respectively($P < 0.05$). The negative correlations of the values of ACT with angle, MA and CI were found and the correlation coefficients were -0.383, -0.323 and -0.334 respectively($P < 0.05$). No correlation between the values of ACT and R was shown and the correlation coefficient was 0.138. **Conclusion** Heparinase-modified thromboelastography(hmTEG) should be more valuable in monitoring the blood coagulation function and assessing the heparin residues in the postoperative patients with thoracic surgery.

Key words: cardiothoracic surgery; heparinase-modified thromboelastography; activating clotting time; heparin residues

无论在体内还是体外,肝素都具有抗凝作用,可直接抑制凝血酶Ⅲ生成从而抑制凝血因子和血小板的促凝功能,使血液的综合凝血状态降低,血块形成时间延长^[1]。大多数胸心外科的患者,包括冠脉搭桥手术(CABG)、换瓣手术以及大血管手术等心血管疾病的患者,术中均需静脉输注低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)^[2]。但是当体外循环手术结束后,又必须将体内多余的肝素去除,以避免过量的肝素导致出血以及肝素诱导的血小板减少症。现在胸心外科常规使用鱼精蛋白中和体内残留的肝素,然而是否中和完全,是否还有其他因素引起的凝血障碍,一直是困扰胸心外科医生的重要问题。

传统的测定凝血功能的指标包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(ac-

tivated partial thromboplastin time, APTT)、血小板计数(platelet, PLT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)浓度、活化凝血时间(activated clotting time, ACT)来了解肝素抗凝程度和鱼精蛋白拮抗肝素是否完全。但上述指标只反映与凝血功能相关的某一方面的状态(点值),不能很好预测出血趋势^[3]。而胸心外科患者术后往往出血和引流量大,医生很难判断是过量肝素影响还是凝血功能低下造成。以往医生大都凭经验来选择不同种类的血液成分输注,不可避免地造成了不合理输血,导致血液的浪费、增加患者的负担或影响术后的恢复。血栓弹力图(thromboelastography, TEG)能够快速检测血液整体的凝血功能和纤溶能力^[4]。而肝素酶纠正的血栓弹力图(hmTEG)是指去除了患者体内的残留肝素后整体

* 基金资助:南京市科技计划项目(201303037)。

作者简介:赵凌,1983年生,女,主管技师,大学本科,主要从事输血相关工作。

通信作者:周小玉,女,主任技师,E-mail:deerzy@163.com。

的凝血状态 与普通 TEG(未去除残留肝素) 检测参数比较后 ,可以判断患者体内是否有肝素残留 给医生判断患者真正的出血原因提供更准确的依据。根据 TEG 提供的各参数值来选择不同的血液成分纠正患者凝血功能障碍 指导临床科学合理用血 减少不必要的输血。因此本研究旨在探讨 hmTEG 在胸心外科患者术后的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 自 2011 年 9 月至 2014 年 3 月共 268 例胸心外科患者在手术后分别进行普通 TEG 和 hmTEG 检查 其中 男 164 例 女 104 例 年龄 1 ~ 83 岁 平均 57.5 岁。对术后做过多次 TEG 的病例 只选取手术后首次检测结果 对于多次检测了 ACT 的病例 选取和 TEG 检测相同时间取样的那次数据。

1.2 仪器与试剂 美国 Thrombelelastograph®-5000 型血栓弹性描记图仪 ,ITC Hemochron Jr. Signature 全血凝血测定仪和试剂卡(香港威士达公司) ,高岭土、普通杯和肝素酶杯(美国血液技术公司) 。

1.3 TEG 检测 采集患者术后外周静脉血 2 mL ,血标本与 0.109 mol/L 枸橼酸钠按 9:1 混合、抗凝后立即送检。加 1 mL 抗凝血于高岭土(激活剂) 管中 普通杯和肝素酶杯(含 2 IU 肝素酶 ,可中和 6 IU 肝素) 中分别加入 20 μL 钙离子(启动剂) ,再分别加入被高岭土激活的抗凝血 340 μL ,用血栓弹性描记图仪检测普通杯和肝素酶杯 TEG 2 h 内完成。

参照试剂盒说明书 ,TEG 检测参数包括 R、K、Angle、最大幅度(maximum amplitude ,MA) 、LY30、凝血指数(coagulation index ,CI) 。R(凝血反应时间) 值指血标本开始检测到纤维蛋白形成所需的时间 ,参考区间为 5 ~ 10 min; K(凝血形成时间) 值指从凝血开始至 TEG 描记图振幅达到 20 mm 的时间 ,参考区间为 1 ~ 3 min; Angle(凝固角) 是从血凝块形成点至 TEG 描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角 ,代表血凝块形成的速率 ,参考区间为 53° ~

72°; MA 值反映血凝块绝对强度 ,参考区间为 50 ~ 70 mm; LY30 是 MA 确定后 30 min 内纤维蛋白溶解率 ,参考区间为 0 ~ 8%; 凝血指数(coagulation index ,CI) 的参考区间为 -3 ~ +3。

参照试剂盒说明书 ,TEG 判断肝素残留标准为: 普通杯的 R 值 > 肝素酶杯的 R 值(二者差值为 ΔR) ,排除其他抗凝剂和操作的影响 ,诊断为肝素残留。

1.4 ACT 检测 将试剂卡插入全血凝血测定仪中加热 加热完毕后 ,采集术后患者外周静脉血 1 mL ,取 1 ~ 2 滴全血加入试剂卡中 ,插入仪器中进行检测。参照试剂盒说明书 ,ACT 值反映了在临床血液体外循环手术时的凝血时间 ,其值可以确定血液所需肝素抗凝及鱼精蛋白拮抗的计量 ,参考区间为 90 ~ 130 s。当 ACT 值 > 130 s 时 ,提示患者体内仍有肝素残留 ,有出血倾向。

1.5 统计学分析 用 SPSS 16.0 统计软件进行。正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示 ,两组样本比较采用配对 *t* 检验。ACT 值和 hmTEG 相关参数应用 Pearson 相关分析 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TEG 与 hmTEG 各参数的比较结果 见表 1。共 268 例胸外科患者术后进行了普通杯和肝素酶杯的检测 ,其中 106 例无肝素残留 ,162 例有肝素残留 ,肝素残留率为 60%。其中 ,15 例由于普通杯曲线未开口 ,血块不能形成 ,判断为大量肝素残留(普通杯 R 值 > 2 倍肝素酶杯的 R 值) ,缺少相关参数值。253 例普通杯和肝素酶杯 TEG 进行比较 ,经正态性检验 ,两组 R、K、Angle、MA、CI 均呈正态分布(*P* > 0.05) 。经配对 *t* 检验 ,两组 MA 值差异未见统计学意义(*P* > 0.05) ,R、K、Angle、CI 差异均有统计学意义(*P* < 0.05) 。

表 1 肝素酶纠正前、后 TEG 各参数结果比较(*n* = 253 $\bar{x} \pm s$)

	R(min)	K(min)	Angle(°)	MA(mm)	CI
普通杯	8.32 ± 4.29	4.67 ± 3.60	45.46 ± 13.64	49.41 ± 9.59	-5.42 ± 5.50
肝素酶杯	6.78 ± 1.82	3.80 ± 1.83	48.29 ± 11.33	49.18 ± 8.94	-3.92 ± 3.13
<i>t</i> (<i>P</i>)	7.50(<0.05)	4.51(<0.05)	-4.98(<0.05)	0.633(>0.05)	-5.84(<0.05)

2.2 hmTEG 各参数值与 ACT 值比较 在监测到有肝素残留的 162 位患者中有 31 例术后同时进行了 ACT 检测 ,hmTEG 各参数和 ACT 值见表 2。将其

ACT 值与 hmTEG 各参数值进行相关分析 ,发现 ACT 与 K 值、ΔR 呈正相关 *r* 分别为 0.500、0.536 ,*P* < 0.05; ACT 与 Angle、MA、CI 呈负相关 *r* 分别为

-0.383、-0.323、-0.334, $P < 0.05$; ACT 与 R 不相关。

表 2 hmTEG 各参数和 ACT 值数据统计 ($n = 31$)

参数	$\bar{x} \pm s$	范围
R(min)	9.2 ± 2.8	3.8 ~ 15.1
K(min)	5.4 ± 3.7	2.2 ~ 17.4
Angle(°)	40.6 ± 12.8	15.6 ~ 61.3
MA(mm)	46.9 ± 12.3	21.7 ~ 71.0
CI	-7.6 ± 5.7	-25.6 ~ -3.0
ΔR(min)	21.3 ± 22.8	-1.0 ~ 80.6
ACT(s)	145.6 ± 43.3	105.0 ~ 289.0

3 讨论

目前,胸心外科手术体外循环中,常用 ACT 作为肝素抗凝及鱼精蛋白中和肝素的监测指标,ACT 大于 480 s 作为转机指标,鱼精蛋白中和肝素后 ACT 恢复到术前水平认为肝素中和满意^[5]。但临床中仍存在难以解释的肝素作用反跳和出血,原因可能是鱼精蛋白使用量不够,或体外循环中的低温促使肝素代谢减慢或鱼精蛋白的代谢速度比肝素快;或鱼精蛋白渗出血管外间隙,经淋巴管和胸导管再进入血循环。

自从 TEG 应用于患者术后凝血功能监测后,胸心外科的医生逐渐认可 TEG 的结果,尤其在术后 24 h 内对凝血功能的监测方面,TEG 可以又快又好地反映患者的整个凝血功能,判断各种肝素(包括低分子肝素)的使用,是否有效,是否过量等,帮助医生鉴别诊断出血原因,从而有的放矢地纠正患者凝血功能障碍,减少血液成分的不必要使用,科学合理输血,减少患者并发症。

我们分析了 268 例胸心外科患者,同时检测了普通杯和肝素酶杯,其中有肝素残留 162 例,残留率为 60.4%,表明胸心外科患者术后肝素残留率较高,如此时患者出血或引流量大,首先应考虑纠正残留肝素的影响,如是否需鱼精蛋白中和等,而不是首先考虑输血液成分来纠正凝血;两组的 R、K、Angle 和 CI 值差异均有统计学意义,证明 hmTEG 比普通 TEG 更好地反映了胸心外科体外循环患者术后真实的凝血功能,与文献^[6]报道一致。但普通 TEG 和 hmTEG 的 MA 值(反映了 PLT 的功能)差异未见统计学意义,说明了胸外科患者在体外循环中血小板与异物表面接触,发生粘附、聚集和脱颗粒而被消耗,同时存在血小板机械性破坏、血液稀释、低温、肝素-鱼精蛋白复合物和残余肝素抑制其功能^[7],提示胸外科患者的血小板功能低下并不完全受肝素的影响

还与其他因素有关。

另外有肝素残留的 TEG 检测患者中有 31 例同时进行了 ACT 检测,其 ACT 值与 hmTEG 的各参数分析比较后发现, K 值(反映 Fib 的功能)和 ACT 值呈正相关,说明纤维蛋白原减少是胸外科患者术后出血增加的重要因素之一,原因可能是体外循环血液稀释和大量输血所致,尤其在主动脉手术中较常见^[8]。此外,ΔR 值也与 ACT 值呈正相关,证明了 hmTEG 和传统 ACT 检查在判断胸外科患者是否有肝素残留方面结果是一致的。但我们注意到有 4 例两者的结果不一致,表现为 ACT 值已经显示无肝素残留,但 TEG 显示仍有大量肝素残留。其中,有 2 例虽然 ACT 已正常,但患者术后引流量大,医生根据 TEG 结果用鱼精蛋白中和,控制了病情;而另 2 例患者术后引流量小,术后情况较好,因此医生未用鱼精蛋白,密切观察,对症处理,预后良好。通过这 4 例特殊病例,可以发现肝素酶纠正的 TEG 比 ACT 可能更加敏感,在胸心外科患者术后及时监测肝素的残留量及凝血状态更加有效。但因此次研究中病例数量较少,进一步明确结论还需积累更多的病例数。

4 参考文献

- [1] 燕姿辰, 杨新春, 张新, 等. 用血栓弹力图评价肝素浓度变化对凝血系统的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(8): 644-649.
- [2] 裴斐. 低分子肝素的临床应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(4): 40-44.
- [3] 黄文起, 陈秉学, 莫利求, 等. 血栓弹性描记图在体外循环手术中的应用[J]. 中国体外循环杂志, 2011, 9(9): 170.
- [4] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography [J]. Transfus Apher Sci, 2009, 40(2): 119-123.
- [5] 侯旭敏, 戴锦杰, 韩文正, 等. 血栓弹力图与活化凝血时间评价 PCI 术中普通肝素效果的比较研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2012, 32(11): 1486-1489.
- [6] 黎金庆, 朱蔚东, 单志娟, 等. 普通肝素抗凝时高岭土-血栓弹力图 R 时间目标值研究[J]. 血栓与止血学, 2013, 19(4): 169-171.
- [7] 梁庆旋. 体外循环对血小板的影响因素及血小板保护措施研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(1): 113-117.
- [8] Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery [J]. Br J Anaesth, 2010, 104(5): 555-562.

(收稿日期: 2014-06-24)

(本文编辑: 王海燕, 陈维忠)