

血栓弹力图在重度血小板减少者中的应用

左 艳¹, 姜世锋^{1△}, 张 颖¹, 何於娟² (1. 重庆医科大学第二附属医院血液科 400010;
2. 重庆医科大学临床检验诊断学教育部重点实验室 400016)

【摘要】 目的 研究重度血小板减少患者血栓弹力图指标与出血的关系。**方法** 根据临床诊断将 108 例血小板小于 $20 \times 10^9/L$ 的患者分为出血组和不出血组, 并对他们的血小板计数及血栓弹力图检测结果差异进行统计学分析。**结果** 重度血小板减少时, 两组患者的性别、年龄、血小板减少类型、凝血象(凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原)及血栓弹力图参数中的反应时间、凝固时间、血凝块聚合速度、凝血综合指数、LY30(反映纤溶活性)差异无统计学意义($P > 0.05$), 但出血组的血小板及血栓弹力图参数中的血栓最大幅度(MA)值明显低于不出血组($P < 0.01$), 采用 Logistic 回归以及 ROC 曲线分析得到出血 = $1.253 - 0.13 \text{ 血小板} - 0.042 \text{ MA}$, 界值点取 -1.4785 时, 灵敏度、特异度分别为 0.667、0.833, 且大于该值的患者有 93.3% 的可能会出血。**结论** 血栓弹力图指标中的 MA 值在预测重度血小板减少患者的出血倾向时有重要作用。

【关键词】 血栓弹力图; 血小板减少; 出血

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.16.006 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)16-1931-02

Application of thrombelastogram monitoring in patients with severe thrombocytopenia ZUO Yan¹, LOU Shi-feng^{1△}, ZHANG Ying¹, HE Yu-juan² (1. Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Key Laboratory of Laboratory Medical Diagnostics of Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Objective To study the relationship between thrombelastography variables and hemeorrhage in patients with severe thrombocytopenia. **Methods** According to clinical diagnosis, 108 patients whose thrombocyte were less than $20 \times 10^9/L$, were divided into bleeding group and non-bleeding group. Then we compared them with the results of platelet count and thrombelastography. **Results** In the patients with severe thrombocytopenia, the study showed that there was no significant differences between the two groups about their gender, age, the types of thrombocytopenia, PT, APTT, TT, Fib and partial parameters of thrombelastograph, including response time, coagulation time, coagulation rate, comprehensive index, LY30 ($P > 0.05$). However the platelet count and MA in hemorrhage group were obviously lower than those of the non-hemorrhage group ($P < 0.01$). Resulting from Logistic regression analysis and ROC study, we got bleeding equal to $1.253 - 0.13 \text{ PLT} - 0.042 \text{ MA}$, whose cut off point was -1.4785 , sensitivity was 0.667, and specificity was 0.833. If the patients' point was higher than -1.4785 , 93.3% of them would bleed. **Conclusion** MA, one variable of thrombelastography, is helpful in predicting bleeding in patients with severe thrombocytopenia.

【Key words】 thrombelastography; thrombocytopenia; hemeorrhage

大量文献报道, 当血小板重度减少($PLT \leq 20 \times 10^9/L$)时, 出血率明显增加, 因为个体差异及基础疾病等的不同, 目前尚无判断出血的有效检测手段, 也很难制订一个血小板输注的统一标准^[1-4]。血栓弹力图(thrombelastography, TEG)通过测量全血的血凝块硬度以检测全血的凝血功能, 比传统的凝血功能检查更为全面, 越来越多的应用于评价出血倾向^[5]。本文旨通过研究重度血小板减少患者的出血情况与血常规及 TEG 指标的关系, 进而根据其结果预测出血风险。

1 资料与方法

1.1 临床资料 为 2009 年 1 月至 2010 年 6 月本院血液科收治的 $PLT \leq 20 \times 10^9/L$ 的住院患者 108 例, 男 40 例, 女 68 例, 年龄 17~82 岁, 平均 48.34 岁, 涉及的疾病主要有以骨髓抑制型为主的(白血病、多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合征、再生障碍性贫血、化疗后造血抑制)55 例、以血小板破坏型为主的(特发性血小板减少症、药物性及病毒性等原因引起的血小板减少)53 例。

1.2 排除标准 (1)年龄小于 16 岁; (2)近期有泌尿道手术史或有泌尿系统恶性肿瘤; (3)有严重的肝肾功能疾病及继发性凝血功能障碍; (4)1 周内服用有抗凝作用或刺激性的药物; (5)3 d 内有摄取影响大便隐血检测的食物, 如动物血、含叶绿素的食物; (6)未缓解的急性早幼粒细胞白血病患者。

1.3 标本采集及检测 于血图分析同时或 24 h 内抽取静脉全血 2 mL, 并予枸橼酸钠抗凝, 常温放置, 取血后 2~4 h 内, 由专业的操作人员按照说明书检测。如患者同意, 另取 4 mL 静脉全血行一般的凝血象检测。采血及分泌物隐血检测前, 患者未输注血液制品。同时观察采血当天患者的出血情况(包括皮肤、黏膜、眼底、消化道、泌尿道及中枢神经系统)和生命体征。血栓弹力图仪及为美国 Haemoscope 公司的 TEG[®] 5000 型血栓弹力图凝血检测仪, 采用该公司提供的配套试剂及 TEG 检测杯。

1.4 TEG 参数及意义^[5] TEG 从整个动态过程监测凝血及纤溶功能, 反映凝血因子、纤维蛋白原水平及血小板数目和功

△ 通讯作者, E-mail: loushifeng@hotmail.com。

能。主要的参数有:反应时间(R),相当于凝血活酶生成的时间,即内源性凝血过程第一期。凝固时间(K),相当于凝血酶的生成时间,即内源性凝血过程第二期,反映纤维蛋白原水平和部分血小板功能。ANGLE 代表血凝块聚合速度,与 K 值密切相关。血栓最大幅度(MA),血凝块最大硬度,主要反映血小板的质与量,与纤维蛋白原的量亦相关。凝血综合指数(CI)反映整体凝血水平。LY30 反映纤溶活性。

1.5 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各指标间差异性分析采用 χ^2 检验或 Mann-Whitney 检验。对于有统计学意义的指标,以出血为独立变量进行 Logistic 回归及 ROC 曲线分析。采用 SPSS13.0 软件对结果进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血小板减少患者的出血发生率 当血小板不同程度下降时,患者的出血率逐渐增加。血小板为 $(0 \sim 20) \times 10^9/L$ 的患者与血小板高于此值的患者相比,出血率显著增加,且该群体中出血患者占一半以上。故以下研究均针对 $PLT \leq 20 \times 10^9/L$ 的患者进行统计学分析。见表 1。

表 1 不同程度血小板减少时的出血情况

血小板($\times 10^9/L$)	出血(例)	不出血(例)	出血率(%)	χ^2 值	P 值
0~20	84	24	77.78	16.090	0.000
21~50	24	34	41.38	9.048	0.003
51~100	2	23	8.00	—	—
合计	81	110	57.59	—	—

注:—表示无数据。

2.2 重度血小板减少患者的出血倾向

2.2.1 性别、年龄、疾病种类的影响 男性的出血发生率(75.00%,30/40)与女性(79.41%,54/68)无明显差异, $P > 0.05$ 。出血患者与不出血患者的年龄比较,差异无统计学意义(表 2)。骨髓抑制型血小板减少患者和血小板破坏型的患者出血比例分别是 80.00%、76.92%($P > 0.05$),且白血病患者与特发性血小板减少者的出血风险相似(数据未给出)。

2.2.2 两组患者血小板、TEG 指标及凝血象的比较 出血组的 PLT 和 MA 值明显低于非出血组($P < 0.01$),但两组患者的 R、K、ANGLE、CI、LY30 值及凝血功能差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者年龄、血小板及全血 TEG 指标的比较(Mann-Whitney 检验)

指标	出血组($n=84$)	非出血组($n=24$)	Z 值	P 值
年龄(岁)	47.79 $\pm$ 19.00	50.29 $\pm$ 17.15	-0.54	0.587
PLT($\times 10^9/L$)	9.51 $\pm$ 5.14	13.50 $\pm$ 4.76	-3.28	0.001
R(min)	5.87 $\pm$ 2.70	5.43 $\pm$ 4.50	-1.94	0.053
K(min)	4.21 $\pm$ 3.49	4.33 $\pm$ 4.57	-0.71	0.476
ANGLE($^{\circ}$)	60.87 $\pm$ 17.89	64.24 $\pm$ 18.78	-1.32	0.186
MA 值(mm)	29.27 $\pm$ 12.22	37.48 $\pm$ 13.34	-2.62	0.009
CI 值	-3.79 $\pm$ 4.10	-2.25 $\pm$ 3.89	-1.85	0.064
LY30(%)	1.16 $\pm$ 2.77	0.31 $\pm$ 0.69	-1.56	0.118
PT(s)	14.00 $\pm$ 2.15 ^Δ	20.72 $\pm$ 7.58*	-1.70	0.098
APTT(s)	37.89 $\pm$ 7.10 ^Δ	46.20 $\pm$ 13.52*	-1.36	0.195
TT(s)	20.12 $\pm$ 11.11 ^Δ	22.55 $\pm$ 4.12*	-1.84	0.065
Fib(g/L)	3.63 $\pm$ 1.62 ^Δ	2.17 $\pm$ 1.96*	-1.43	0.172

注:Δ $n=18$,* $n=6$ 。PT:凝血酶原时间;APTT:活化部分凝血酶原时间;TT:凝血酶时间;Fib:纤维蛋白原。

2.2.3 血小板及 MA 值与出血发生的关系 诊断试验的评价以出血为独立变量,且出血组为阳性组。采用二分类 Logistic 回归分析对 PLT 及 MA 值与患者是否发生出血进行逐步回归分析,得到出血 = $1.253 - 0.130 PLT - 0.042 MA$ (表 3)。将患者的血小板计数及 MA 值带入等式计算出对应的 Y 值,并根据所得 Y 值做 ROC 曲线分析,曲线下面积为 0.754(95%可信区间 0.647~0.861), $P < 0.01$ 。当 Y 取 -1.478 5 时,灵敏度、特异度、阳性预测者及阴性预测值分别为 0.667、0.833、0.933、0.588,综合诊断效能最高。

表 3 PLT、MA 的 Logistic 回归分析

指标	标准误	系数	P 值	OR	OR95%可信区间
PLT	0.050	-0.130	0.009	0.878	0.796~0.968
MA	0.021	-0.042	0.042	0.959	0.921~0.999

3 讨 论

出血是一个威胁重度血小板减少患者生命的并发症。单纯血小板计数不能体现出血小板的功能,而传统的凝血功能检查检测标本为血浆,不包括血细胞及血小板的检查。本文研究亦提示,出血患者与不出血患者比较时,凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原差异均无统计学意义。故仅上述两种常用方法难于判断重度血小板减少患者的出血倾向。TEG 是动态监测全血的凝固状态,其 MA 值主要反映血小板的质和量,能较血小板计数更好的反映血小板的功能^[5]。本研究重点观察重度血小板减少患者出血倾向与 MA 值的关系。

当血小板低于 $20 \times 10^9/L$ 时,出血患者与不出血患者间的年龄、性别、R、K、ANGLE、CI 及 LY30 值差异无统计学意义;骨髓抑制型血小板减少患者(如白血病)的出血事件并不比血小板破坏增加型的患者(如特发性血小板减少性紫癜)明显增多。由此可知,性别、年龄、血小板减少类型及 TEG 参数中的 R、K、ANGLE、CI 及 LY30 值对重度血小板减少患者的出血倾向无明显影响。

以重度血小板减少患者为研究对象时,发现与出血显著性关系的指标为 PLT 和 TEG 参数中的 MA 值,以出血组为阳性时,其 OR 值分别为 0.878、0.959,提示这两个指标升高为出血的保护因素,降低为出血的危险因素,并进一步得出出血 = $1.253 - 0.130 PLT - 0.042 MA$,当该等式值大于 -1.478 5 时,患者出血的风险为 93.3%,提示临床医生应积极采取措施,预防患者出血。根据前面的等式可以计算出血小板小于 $10 \times 10^9/L$ 的患者,若 MA 值低于 34.08 mm,93.3%的可能会出血,可初步判断该类患者的出血倾向,进而指导临床治疗。但因为灵敏度(0.667)不高,容易漏诊,所以对于高于临界值的患者,亦应该根据临床表现和实验室检查综合评估患者的出血倾向。

该研究中主要分析的指标(血小板及 MA 值)和最后得出的界值点的灵敏度、特异度均不高,可能的原因有:(1)目前无判断患者出血的黄金标准,通过实验室检查和临床表现划分时,仍有一部出血患者无法正确诊断,如极少量的消化道、泌尿道出血,皮下、肌肉的小血肿,以及内脏器官的少许出血。(2)出血的发生不是有单一的因素导致的,还与发热、感染、抗凝治疗、药物的使用、白细胞和红细胞计数、血管及血液流速、低蛋白血症、肝肾功能、近期出血、机体状态等情况密切相关^[2-3,6-7]。(3)血栓弹力图的结果受采样后检测时间的(下转第 1934 页)

表 1 各组常规凝血功能指标检测结果($\bar{x}\pm s$)						
组别	例数	APTT(s)	PT(s)	Fib(g/L)	TT(s)	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	98	35.65±3.78	12.60±1.03	2.28±0.47	14.19±1.14	95.30±22.30
食管癌	69	32.70±6.18 ^b	10.18±1.52 ^b	4.30±1.67 ^a	14.50±17.34 ^c	342.30±31.22 ^a
肺癌	59	30.23±2.36 ^a	9.66±1.36 ^a	5.23±1.03 ^a	13.23±2.45 ^a	336.25±26.93 ^a
乳腺癌	44	32.94±6.98 ^b	10.12±0.98 ^b	4.43±2.07 ^a	15.38±4.08 ^c	302.35±84.79 ^a
胃癌	52	34.21±2.56 ^b	10.32±2.21 ^b	4.21±1.03 ^a	14.08±4.21 ^c	312.16±24.91 ^a
肠癌	39	33.25±3.29 ^b	9.96±2.45 ^a	5.05±1.65 ^a	14.25±3.25 ^c	309.38±25.62 ^a

注:与健康对照组比较,^a $P<0.01$;与健康对照组比较,^b $P<0.05$;与健康对照组比较,^c $P>0.05$ 。

3 讨 论

有研究报道,50%癌症患者和 90%有转移的患者显示凝血指标异常,存在较普遍的血液“高黏”状态,中晚期癌症患者全血黏度和血浆黏度增高,血球压积增高,红细胞沉降率加快^[1]。恶性肿瘤患者存在高凝状态,其凝血功能存在异常^[4],已受到广泛的关注,凝血系统包括凝血和抗凝两个方面,两者间的动态平衡是健康机体维持体内血液流动状态和防止血液丢失的关键。若两者之间的平衡遭到破坏,则会激活凝血系统。恶性肿瘤患者在多种因素下都可引起凝血系统的激活,其发病机制十分复杂,其机制可分为:其一是肿瘤细胞的活性,包括促凝活性[其中已明确认定的是组织因子(TF)和癌促凝物质(CP)]、纤维蛋白溶解活性和释放细胞因子[白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)和血管内皮生长因子(VEGF)];其二是直接与其他血细胞相互作用,如内皮细胞、血小板和单核细胞;其三是一般的因素,如化疗,发生急性相反应,蛋白代谢异常、坏死,血流动力学改变,以上均可引起凝血系统的激活导致凝血。本组资料表明肺癌患者存在血液的高凝异常,发生转移的患者高凝状态更加显著。1865 年 Trousseau 报道癌症患者易发血栓,在肿瘤患者中存在一种易产生自发凝血的情况。这一观察结果在几个回顾性研究和前瞻性研究中得到证实,因此被称为 Trousseau 综合征。Sallah 等^[5]对 1 041 例实体瘤患者进行观察,有 81 例发生深静脉血栓和肺栓塞,而进行化疗或恶性发展的患者更易并发静脉血栓。近年来,综合治疗使癌症患者生存期延长,但血栓栓塞性疾病发病率明显升高,成为癌症患者第二大常见死亡原因。因此,对肿瘤患者作定期的凝血功能检查,早期发现并及时改善血液高凝状态,对肿瘤的发生、发展及预后具有指导性意义。血液高凝状态在肺癌的发

生、发展和转移中起重要作用。陈少贤等^[3]的研究显示,肺癌患者血液处于高凝状态是由于凝血因子含量增加,而不是由于抗凝物质减少,对肺癌患者早期应用抑制内皮细胞产生促凝物质的药物可能有助于防止肺癌转移和生长,并有利于改善预后。其他抗凝药物的应用报道很少。在中医领域中,有优势可以发挥,血液高凝状态属中医血瘀范畴,活血化瘀不但可以降低血液的黏度、促进纤维蛋白溶解,还可以直接杀伤癌细胞,提高机体免疫力等,并配合放、化疗,有增效减毒之功,在癌症治疗方面有广阔的前景。

参考文献

[1] 邵梦阳. 454 例癌症患者血液流变学临床观察[J]. 实用中西医结合杂志, 1990, 1(2): 151.
[2] Kataoka H, Uchino H, Asada Y, et al. Analysis of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor expression in human colorectal carcinoma cell lines and metastatic sub-lines to liver[J]. Int J Cancer, 1997, 72(5): 878-884.
[3] 朱武凌, 范秉琳, 贺立山, 等. 肝癌患者高纤维蛋白原血症及其原因分析[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(3): 180.
[4] 陈少贤, 王明山, 王良兴, 等. 中晚期肺癌患者血液高凝状态的实验研究[J]. 温州医学院学报, 1997, 27(1): 82-83.
[5] Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics[J]. Thromb Haemost, 2002, 87(4): 575-579.

(收稿日期: 2011-02-23)

(上接第 1932 页)

影响较大。故研究时,不能只考虑某一项指标,应综合评估患者的各个方面,以做出判断。因此,有必要进行更全面和深入的研究,从而更准确的预测患者的出血倾向,进一步指导临床治疗。

参考文献

[1] Stanworth SJ, Dyer C, Choo L, et al. Do all patients with hematologic malignancies and severe thrombocytopenia need prophylactic platelet transfusions: background, rationale, and design of a clinical trial(trial of platelet prophylaxis) to assess the effectiveness of prophylactic platelet transfusions[J]. Trans Med Rev, 2009, 24(3): 163-171.
[2] Avvisati G, Tirindelli MC, Annibali O. Thrombocytopenia and hemorrhagic risk in cancer patients[J]. Cirit Rev Oncol Hematol, 2003, 48(S): 13-16.

[3] Webert KE, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia[J]. Haematological, 2006, 91(11): 1530-1537.
[4] Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients[J]. Trans Med Rev, 2004, 18(3): 153-167.
[5] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography[J]. Trans Apher Sci, 2009, 40(2): 119-123.
[6] Roeloffzen WWH, 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.
[7] Ng KF. Changes in thrombelastograph variables associated with aging[J]. Anesth Analg, 2004, 99(2): 449-454.

(收稿日期: 2011-03-16)