

· 论 著 ·

血栓弹力图在急性一氧化碳中毒患者中的应用

何东元, 柴翠翠[△], 周文慧, 张文婷, 李 丽, 苟 莹, 朱宪强

(解放军第一医院输血科, 兰州 730000)

摘要:目的 探讨血栓弹力图(TEG)在急性一氧化碳中毒(ACOP)患者抗凝治疗中的应用价值。方法 选取 44 例确诊为 ACOP 的患者作为 ACOP 组, 以及 45 例健康体检者作为对照组, 于治疗前后抽取静脉血, 做 TEG 检测及常规凝血试验, 并对检测结果进行统计学分析。结果 ACOP 患者的 TEG 主要检测参数, 包括反应时间(R)、血栓形成的速度(由 α 角度反映)、血栓最大幅度(MA), 均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 常规凝血检测的指标, 包括凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原, 两组差异无统计学意义($P > 0.01$)。结论 TEG 指标能更敏感地反映 ACOP 患者的血小板功能活性, 为临床治疗提供一定的参考。

关键词:急性一氧化碳中毒; 血栓弹力图; 常规凝血检测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.17.020 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)17-2458-03

The application of thrombelastogram in acute carbon monoxide poisoning

HE Dongyuan, CHAI Cuicui[△], ZHOU Wenhui, ZHANG Wenting, LI Li, GOU Ying, ZHU Xianqiang

(Department of Blood Transfusion, the First Hospital of PLA, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To discuss the method and values of thrombelastogram(TEG) in the patients with acute carbon monoxide poisoning(ACOP) who are anticoagulant therapy. **Methods** 44 patients with ACOP and 45 health physical examination were enrolled in the study as ACOP group and control group respectively. Before and after treatment, blood samples were collected and were tested by using TEG and routine haemostatic assays. Then the results of these tests were analyzed statistically. **Results** In the patients with ACOP, the study showed that major parameters of thrombelastograph, including response time(R), coagulation rate(α), and maximal amplitude of thrombus(MA) significantly increase($P < 0.01$), while TT, APTT, PT, FIB showed no significant difference compared to control group($P > 0.01$). **Conclusion** TEG indexes can reflect the function of platelet in patients with ACOP more sensitively, and provide a reference for clinical treatment.

Key words: acute carbon monoxide poisoning; thrombelastogram; routine haemostatic assays

冬、春季是急性一氧化碳中毒(ACOP)的高发季节, 一氧化碳中毒会引起血栓栓塞症如肺栓塞等^[1]。ACOP 患者在意识障碍恢复后, 经过 2~60 d 的“假愈期”, 有 10%~30% 的概率出现一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP), 表现出一系列的精神、神经功能障碍^[1-2]。DEACMP 相关学说认为, 一氧化碳中毒后血小板活化明显, 中、重度中毒者血小板活化更明显^[3]。ACOP 导致机体缺氧、能量代谢障碍, 部分毛细血管闭塞, 微循环障碍, 缺氧导致血管内皮细胞损伤, 从而引起血小板聚集性增高, 血 D-二聚体水平增高等易引起血栓^[4-5]。随着疾病的进展, 脱落的血管内皮和黏附、聚集的血小板及白细胞可使血管管腔狭窄, 导致微动脉血栓形成, 这可能是 DEACMP 的发病基础^[6-7]。血栓弹力图(TEG)能动态检测凝血功能, 对血小板减少、血友病等出血性疾病及血栓栓塞均有一定的诊断价值^[8], 其最大幅度(MA)值主要反映血小板的质和量, 比血小板计数能更好地反映血小板的功能^[9-10]。本研究旨在探讨用 TEG 监测 ACOP 患者凝血功能变化特点的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 44 例本院 2013 年 11 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日的住院 ACOP 患者纳入本研究作为 ACOP 组, 男 19 例、女 25 例, 年龄 19~52 岁、平均(37.8±10.4)岁, 均符合 ACOP 的诊断, 入院时间均小于 48 h, 排除既往有冠心病、心肌梗死、脑梗死、高血压、糖尿病、肝肾疾病者, 入院前 2 周末使用肝素、氯吡格雷、阿司匹林、丹参、潘生丁等影响凝血或抗凝功

能的药物。另外, 选取同期于本院进行体检的健康者 45 例作为对照组, 男 21 例、女 24 例, 年龄 21~53 岁, 平均(40.3±9.8)岁, 经体检无心脑血管疾病、高血压、糖尿病。对纳入研究者抽取静脉血同时进行 TEG 和常规凝血功能检测。

1.2 试剂与仪器 美国 Haemoscope 公司生产的 5000 型血栓弹力仪及配套试剂; 日本 Sysmex 公司生产的 CA-1500 型全自动血凝仪及配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 TEG 检测 按 Haemoscope 公司 TEG-CK 的标准操作规程, 用枸橼酸钠抗凝管按 1:9 的比例抽取患者静脉血标本, 2 h 内检测完成。在室温条件下, 取抗凝全血 1 mL 注入高岭土试剂瓶中, 颠倒混匀后静置 3 min 激活。将待测杯装入 TEG 仪, 取 20 μ L 0.2 mol/L 的氯化钙加入待测杯, 将 340 μ L 血样沿杯壁缓慢吸入 TEG 杯内, 将测定杯推入检测通道, 水平杆向右移至检测位置, 选定通道, 并选择运行相应程序开始检测。

1.3.2 常规凝血功能检测 室温条件下, 将枸橼酸钠抗凝全血 1 000 \times g 离心 10 min 后, 分离出血浆, 用全自动血凝分析仪测定活化凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)。

1.4 TEG 检测的相关参数及意义

1.4.1 反应时间(R) R 为从标本放入小杯至 TEG 描记幅度达 2 mm 的时间, 代表纤维蛋白开始形成的时间, 与凝血因子和循环抑制因子活性(内源性凝血系统)有关, 正常值为 5~

10 min。R 主要受凝血因子和抗凝剂的影响。R 增加可能是由于凝血因子缺乏、抗凝状态(肝素化)或严重的纤维蛋白原血症,R 缩短可出现于凝血因子活性增高,高凝综合征。

1.4.2 凝固时间(K) K 为从描记幅度为 2 mm 至描记幅度达 20 mm,代表纤维蛋白形成和交叉连接导致血栓形成后获得固定的弹性黏度所需的时间,正常范围为 1~3 min。它主要由纤维蛋白原功能和水平的决定,功能增强时凝集时间缩短;并受内源性凝血因子活性和血小板的影响。

1.4.3 α 角度 反映固态血栓形成的速度,TEG 扫描图中从 R 到 K 形成的斜角,正常范围为 53°~72°。 α 角反映纤维蛋白块形成的速率,主要受纤维蛋白功能影响。该值减小见于纤维蛋白原血症和血小板减少症。

1.4.4 MA MA 是 TEG 描记图形上的最大宽度,反映纤维蛋白血栓形成的绝对强度,它直接反映血小板和纤维蛋白的最大动力性质,正常范围为 50~70 mm。血小板对其影响明显,血小板质或量的异常都会影响到 MA。

1.4.5 综合凝血指数(CI) 反映患者的整体凝血状态,CI 正常范围为 -3~3,CI>3 为高凝状态,CI<-3 为低凝状态。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行结果分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,先对两组数据进行方差齐性检验,然后用 *t* 检验进行两组间 TEG 检测参数(R、K、 α 、MA、CI)及常规凝血参数(PT、APTT、TT、FIB)的比较。 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACOP 患者 TEG 参数 R、K、MA 增大 对照组和 ACOP 组 R、 α 角度、MA、比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。TEG 检测参数 R、角度、MA 均表明 ACOP 患者血液处于血小板性高凝状态,而其他检测参数两组间比较,差异均无统计学意义($P>0.01$)。见表 1。

表 1 ACOP 患者 TEG 检测及常规凝血参数分析($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组	ACOP 组	<i>P</i>
R(min)	5.90±0.09	4.90±0.16	0.000 0
K(min)	1.87±0.06	1.59±0.09	0.018 0
α 角度(°)	64.92±0.80	72.90±0.91	0.000 0
MA(mm)	62.85±0.71	72.75±0.97	0.000 0
CI	1.48±0.12	1.66±0.12	0.045 8
PT(s)	12.39±0.17	11.92±0.17	0.035 8
APTT(s)	29.80±0.68	27.07±0.80	0.018 5
TT(s)	18.62±0.52	17.33±0.45	0.046 6
FIB(μ g/mL)	2.42±0.08	2.86±0.09	0.014 6

表 2 ACOP 患者抗凝治疗后 TEG 参数与对照组的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组	ACOP 组	<i>P</i>
R(min)	5.90±0.09	5.65±0.08	0.025 8
K(min)	1.87±0.06	1.99±0.08	0.300 0
角度(°)	64.92±0.80	66.30±0.56	0.125 6
MA(mm)	62.85±0.71	64.25±0.54	0.070 0
CI	1.48±0.12	1.57±0.12	0.353 6

2.2 ACOP 患者抗凝治疗后与对照组的比较 ACOP 患者 TEG 各项参数与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.01$)。在 ACOP 患者住院期间进行常规治疗的同时,进行抗凝治疗,以纠正血小板的高凝状态,于出院前再次对 ACOP 患者进行 TEG 检测发现,TEG 各项参数,包括 R、K、 α 角度、MA、CI 均恢复正常,而且与对照组比较差异无统计学意义($P>0.01$)。见表 2。

3 讨 论

TEG 仪是一种非侵入型诊断仪器,通过检测凝血酶原形成、血小板聚集、凝血块形成、纤溶等过程,对血样凝结过程进行动态监测和分析。与常规凝血检测相比,TEG 可以动态检测内源性和外源性凝血系统的整个凝血过程,有快捷、精确性高的优点,并可检测血小板和凝血因子的相互作用^[11-12]。TEG 的 MA 主要反映血小板的质和量,而且 MA 比血小板计数能更准确地反映血小板对凝血系统的影响^[13]。

DEACMP 的发生与微循环障碍及缺血、缺氧有很大的相关性^[6],DEACMP 的发病基础可能是 ACOP 患者在缺血、缺氧的状态下,全血黏度增高,红细胞压积增大,毛细血管内皮损伤,血管收缩,血流速度减慢。抗凝血酶-III(AT-III)水平下降,沉积并黏附、聚集的血小板和脱落的血管内皮及白细胞使血管管腔狭窄^[6]。ACOP 后,血液的高黏滞、高凝固、低抗凝、低纤溶的特点,进一步加重脑组织的缺血缺氧,容易导致微小动脉血栓形成。重度一氧化碳中毒患者,由于严重缺氧等原因导致血液黏度增高,消耗大量 AT-III,血管内皮细胞合成一氧化氮减少,导致血小板聚集性增加,易形成血栓^[14];重度 ACOP 患者由于血管内皮细胞遭受损坏,引起内膜变粗糙和血小板聚集,内源性凝血途径激活,血液抗凝功能降低,D-二聚体水平增高,机体处于高凝状态,容易形成血栓,导致深静脉血栓甚至是肺栓塞的发生^[4]。

高凝状态是血栓栓塞性疾病的发病基础,TEG 是检测高凝状态的良好指标^[8,15]。TEG 在评估凝血功能方面更敏感,优于常规凝血检测^[16],而且 TEG 检测较传统凝血检测能更好地反映血小板和血栓事件的关系^[17-18]。由于一氧化碳中毒后血小板活化明显^[3],血小板功能会影响凝血酶和纤维蛋白的形成,故血小板的质和量的严重异常也可导致 R、 α 角度和 MA 的异常^[13]。本研究中 ACOP 患者常规凝血参数未见明显变化,TEG 检测显示 R 低于对照组, α 角度和 MA 高于对照组,即 ACOP 患者血小板功能活性增强,与相关文献报道一致^[14]。由于本文的研究对象是 ACOP 患者,并未出现重度一氧化碳中毒患者的血液高凝状态^[4],这可能是由于缺氧程度不同导致凝血状况变化程度不同。因此,在 ACOP 早期治疗中,应用 TEG 动态检测患者的凝血全貌、监测血小板活性变化、评估血栓风险,对辅助临床医生合理用药,减小疾病早期血栓栓塞症风险及预防 DEACMP 的发生具有重要意义。医生及时准确的应用抗凝药物,可改变患者血液黏稠度,促进血流动力学,降低血小板的聚集性,改善脑微循环,减轻急性期脑缺血缺氧损伤,及早纠正脑内灌注不良现象,防止脑微血栓的形成,可缩短 ACOP 患者急性期昏迷时间,降低 DEACMP 的发生率,也能有效地预防肺栓塞、一氧化碳中毒合并静脉血栓等相关并发症的发生^[5]。

参考文献

[1] 刘玉府,刘春岭.利舒康胶囊对一氧化碳中毒迟发性脑病认知功能障碍的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,

- 2014,17(3):92-93.
- [2] Varney NR, Syrop C, Kubu CS, et al. Neuropsychologic dysfunction in women following leuprolide acetate induction of hypoestrogenism[J]. J Assist Reprod Genet, 1993, 10(1):53-57.
- [3] 洪丽, 赵燕民, 邓建中, 等. 急性一氧化碳中毒患者血浆溶血磷脂酸含量变化[J]. 郑州大学学报(医学版), 2007, 42(5):917-919.
- [4] 唐江伟, 姬春玲. 急性重度一氧化碳中毒合并肺栓塞 2 例报告[J]. 吉林医学, 2013, 34(34):7335-7336.
- [5] 刘骊. 加用低分子肝素钙降低急性一氧化碳中毒迟发性脑病发生率的临床研究[J]. 山西医药杂志, 2009, 38(10):949-950.
- [6] 马德堂, 孙士芳, 张惠菁, 等. 乌司他丁联合低分子肝素治疗急性重度一氧化碳中毒疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(19):39-41.
- [7] 李欣. 依达拉奉联合高压氧治疗急性一氧化碳中毒后迟发脑病的临床研究[J]. 中国医药指南, 2014, 7(7):94-94.
- [8] 田文单, 刘巍. 血栓弹力图在心血管疾病中的应用价值[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39(1):39-40.
- [9] 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.
- [10] 左艳, 娄世锋, 张颖, 等. 血栓弹力图在重度血小板减少者中的应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(16):1931-1934.
- [11] 赵琳琳, 刘风华. 血栓弹力图对危重症患者临床合理用血的指导作用[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(4):273-275.
- [12] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography[J]. Transfus Apher Sci, 2009, 40(2):119-123.
- [13] 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):81-85.
- [14] 朱巍, 赵丹丹, 沈焕, 等. 一氧化碳中毒合并下肢深静脉血栓形成 30 例临床分析[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(30):44.
- [15] Fuchs RJ, Levin J, Tadel M, et al. Perioperative coagulation management in a patient with afibrinogenemia undergoing liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2007, 13(5):752-756.
- [16] Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC 3rd, et al. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis[J]. Anesth Analg, 2010, 110(2):354-364.
- [17] Akay OM, Ustuner Z, Canturk Z, et al. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography[J]. Med Oncol, 2009, 26(3):358-364.
- [18] 蔡毅, 崔华, 范利, 等. 血栓弹力图研究进展概况[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(11):1217-1218.

(收稿日期:2016-01-25 修回日期:2016-03-25)

(上接第 2457 页)

- unique and pleiotropic hypoxamir[J]. Cell Cycle, 2010, 9(6):1072-1083.
- [13] Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 α [J]. Cell Death Differ, 2008, 15(4):621-627.
- [14] Kumral A, Genc S, Ozer E, et al. Erythropoietin down regulates bax and DP5 pro-apoptotic gene expression in neonatal hypoxia ischemia brain injury[J]. Biol Neonate, 2006, 89(3):205-210.
- [15] 原相丽. 人重组促红细胞生成素对大鼠脑缺血再灌注神经元凋亡、BCL-2 和 BAX 表达的影响[D]. 新乡:新乡医学院, 2005.
- [16] Kim JY, Ahn HJ, Ryu JH, et al. BH3-only protein Noxa is a mediator of hypoxic cell death induced by hypoxia-inducible factor 1 α [J]. Exp Med, 2004, 199(1):113-124.
- [17] Lee MJ, Kim JY, Suk KH, et al. Identification of the hypoxia-inducible factor 1 α -responsive HGTD-P gene as a mediator in the mitochondrial apoptotic pathway[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(9):3918-3927.
- [18] Hammond EM, Giaccia AJ. The role of p53 in hypoxia-induced apoptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 331(3):718-725.
- [19] Bruick RK. Expression of the gene encoding the proapoptotic p3 protein is induced by hypoxia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(16):9082-9087.
- [20] Van Hoecke M, Prigent-Tessier AS, Garnier PE, et al. Evidence of HIF-1 functional binding activity to Caspase-3 promoter after photo thrombotic cerebral ischemia[J]. Mol Cell Neurosci, 2007, 34(1):40-47.
- [21] Chen CH, Hu Q, Yan JH, et al. Multiple effects of 2ME2 and D609 on the cortical expression of HIF-1 α and apoptotic genes in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia rat model[J]. J Neurochem, 2007, 102(6):1831-1841.
- [22] Baranova O, Miranda LF, Pichiule P, et al. Neuron-specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 α increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia[J]. J Neurosci, 2007, 27(23):6320-6332.
- [23] 吴海琴, 王虎清, 郭荷娜, 等. 不同月龄大鼠海马组织中 HIF-1 α 表达规律的探讨[J]. 四川大学学报(医学版), 2009, 40(1):37-39.
- [24] Stowe AM, Plautz EJ, Nguyen P, et al. Neuronal HIF-1 α protein and VEGFR-2 immunoreactivity in functionally related motor areas following a focal M1 infarct[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28(3):612-620.

(收稿日期:2016-01-16 修回日期:2016-03-25)