

- man disease: a systematic review[J]. *Ann Transl Med*, 2017,5(15):307.
- [8] BOHNER J, VON PAPE K W, HANNES W, et al. False-negative immunoassay results for cardiac troponin I probably due to circulating troponin I autoantibodies[J]. *Clin Chem*, 1996,42(12):2046.
- [9] ERIKSSON S, HELLMAN J, PETTERSSON K. Autoantibodies against cardiac troponins[J]. *N Engl J Med*, 2005,352(1):98-100.
- [10] MIETTINEN K H, ERIKSSON S, MAGGA J, et al. Clinical significance of troponin I efflux and troponin autoantibodies in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *J Card Fail*, 2008,14(6):481-488.
- [11] LINDAHL B, VENGE P, EGGERS K M, et al. Autoantibodies to cardiac troponin in acute coronary syndromes[J]. *Clin Chim Acta*, 2010,411(21):1793-1798.
- [12] 周桑, 王洪如, 薛苗, 等. 急性心肌梗死患者抗心肌肌钙蛋白 I 自身抗体与左心室重构关系的分析[J]. *中国循环杂志*, 2018,33(4):322-326.
- [13] WU Y, QIN Y H, LIU Y, et al. Cardiac troponin I autoantibody induces myocardial dysfunction by PTEN signaling activation[J]. *EBioMedicine*, 2019,47:329-340.
- [14] VOLZ H C, BUSS S J, LI J, et al. Autoimmunity against cardiac troponin I in ischaemia reperfusion injury[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011,13(10):1052-1059.
- [15] VYLEGZHANINA A V, KOGAN A E, KATRUKHA I A, et al. Anti-cardiac troponin autoantibodies are specific to the conformational epitopes formed by cardiac troponin I and troponin T in the ternary troponin complex[J]. *Clin Chem*, 2017,63(1):343-350.
- [16] SAVUKOSKI T, TWARDA A, HELMBERG S, et al. Epitope specificity and IgG subclass distribution of autoantibodies to cardiac troponin[J]. *Clin Chem*, 2013,59(3):512-518.
- [17] 谷雪妹, 刘路遥, 任书文, 等. 心肌肌钙蛋白 I 自身抗体对心肌肌钙蛋白 I 检测的影响及临床意义[J]. *标记免疫分析*与临床, 2023,30(4):573-577.
- [18] NAKANO K, SUGAWA S, SEIMIYA M, et al. Frequencies of anti-troponin I vs. anti-troponin T autoantibodies and degrees of interference on troponin assays[J]. *Lab Med*, 2023,54(3):317-323.
- [19] APPLE F S, JAFFE A S, COLLINSON P, et al. IFCC task force on clinical applications of cardiac bio-markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. *Clin Biochem*, 2015,48(45):201-203.
- [20] KATRUKHA I A, KOGAN A E, VYLEGZHANINA A V, et al. Full-Size cardiac troponin I and its proteolytic fragments in blood of patients with acute myocardial infarction: antibody selection for assay development[J]. *Clin Chem*, 2018,64(7):1104-1112.

(收稿日期:2023-05-06 修回日期:2023-11-29)

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.05.030

血栓弹力图在儿童骨折后凝血功能监测中的临床应用价值

彭雪松, 郭玉霞, 何柏霖, 温普生, 杨媛淇, 胡娟

重庆医科大学附属儿童医院输血科, 重庆 400000

摘要:目的 探究血栓弹力图(TEG)检测用于评估儿童骨折创伤后凝血状态变化的临床应用价值。方法 选取 2019 年 7 月 1 日至 10 月 31 日在该院诊断为骨折且需急诊住院手术的患儿 90 例作为急诊骨折组,另选择同期在该院拟进行骨科择期矫形手术的患儿 110 例作为对照组。检测并比较两组 TEG 参数[反应时间(R)、血凝块形成时间(K)、角度(α)、血块最大振幅(MA)]和普通凝血参数[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB),D 二聚体(D-D)]。采用 Pearson 相关分析急诊骨折组 TEG 参数与普通凝血参数的相关性。**结果** 急诊骨折组 R、K、APTT 均低于对照组, α 、MA、PT、FIB、D-D 均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。R 与 APTT 呈正相关($r = 0.327, P < 0.05$);MA 与 FIB 呈正相关($r = 0.509, P < 0.05$);其他参数间均无相关性($P > 0.05$)。**结论** TEG 可检测到骨折创伤后患儿血液的高凝状态,TEG 联合普通凝血参数检测能更全面地评估患儿凝血功能状态。

关键词:血栓弹力图; 创伤; 儿童; 凝血状态; 骨折

中图分类号:R726.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)05-0714-04

创伤性疾病为儿科的常见一类疾病,创伤后出现的高凝状态,可能会导致血栓事件的发生^[1]。儿童创伤人群中静脉血栓栓塞症(VTE)的发生率为 0.000 3%~0.400 0%^[2],且近年来 VTE 的发病率呈上升趋势。

下肢骨折被证实为与 VTE 的发生有关,儿童盆腔、下肢骨折 VTE 的发生率为 0.058%~0.680%^[3]。有多项指南推荐使用 D-二聚体(D-D)预测发生血栓的风险,通过彩超、静脉造影等影像学技术筛查 VTE^[4-5]。

但 D-D 特异性较低,易受到较多临床因素的干扰;影像学检查不能协助早期预测发生血栓的风险,只能协助诊断是否有血栓形成;彩超受操作者技术的影响,不易发现远端 VTE;血管造影为有创检查。因此,还需探索能够用于创伤患儿 VTE 发生风险预测的早期可靠指标,帮助临床医生判断骨折患儿血栓形成的风险,早期预防骨折患儿 VTE 的发生。多项成人骨科围术期研究表明血栓弹力图(TEG)可作为预防血栓的重要辅助测量指标^[6-8],TEG 是一种检测凝血全貌的凝血试验,可以评估机体整体的凝血状态,由血栓弹性描记仪描记凝血动态曲线的动态过程,动态分析机体凝血因子、血小板、纤维蛋白原(FIB)等血液成分之间的相互作用和纤维蛋白溶解全过程。本研究以 TEG 检测值作为判断高凝状态的探索性指标,开展 TEG 检测儿童骨折创伤后机体凝血状态的变化及其用于骨科患儿血栓形成风险的预测的研究,以期为临床治疗儿童创伤人群中 VTE 提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 7 月 1 日至 10 月 31 日在本院诊断为骨折且需急诊住院手术的患儿 90 例作为急诊骨折组,平均年龄为(6.61±3.15)岁;骨折部位:上肢 62 例,下肢 20 例,其他 8 例;纳入标准:入院有骨折的临床表现;X 线片诊断为骨折,并且需要立即进行手术治疗。排除标准:年龄<1 岁;有与骨科疾病无关的凝血障碍或出血障碍史。另选取同时期在本院拟进行骨科择期矫形手术的患儿 110 例作为对照组,平均年龄为(8.31±3.50)岁;对照组无创伤、血液系统疾病、自身免疫性疾病及感染性疾病,术前无使用影响凝血及血小板功能的药物史。所有研究对象监护人均知情同意本研究并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核批准[批号:(2023)年伦理(研)第(173)号]。

1.2 方法 两组入院后均进行 TEG 和普通凝血像的检测。检测仪选用 TEG 仪 TEG 5000,检验试剂包括 CaCl₂、蒸馏水,普通检测杯、高岭土管,两组患儿均于入院后采集静脉血 3 mL,加入枸橼酸钠抗凝管并 2 h 内完成 TEG 检验。使用 0.2 mmol/L 的 CaCl₂ 20 μL 激活全血(340 μL)进行标本检测。TEG 观察指标包括:(1)反应时间(R),反映凝血因子及凝血抑制因子的动态平衡;(2)血凝块形成时间(K),反映 FIB 水平;(3)角度(α),反映 FIB 与血小板的功能;(4)

血块最大振幅(MA),反映血小板凝聚功能。取枸橼酸钠抗凝全血 2 mL 进行离心后,分离血浆,采用全自动凝血分析仪检测普通凝血参数[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、FIB、D-D 水平]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 TEG 与普通凝血 PT,APTT、D-D、FIB、血小板计数的相关性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本情况比较 两组年龄比较,差异有统计学意义(*t*=3.55,*P*<0.01)。急诊骨折组 MA>72 mm(9 例)的数量高于对照组 MA>72 mm(2 例)的数量,差异有统计学意义($\chi^2=4.89$,*P*=0.02)。两组从入院至出院均未使用抗凝血药物,也未发生 VTE。

2.2 两组 TEG 观察指标比较 急诊骨折组的 R、K、APTT 均低于对照组,但 α、MA、PT、FIB、D-D 均高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.3 急诊骨折组 TEG 参数与普通凝血参数的相关性 R 与 APTT 呈正相关(*r*=0.327,*P*<0.05);MA 与 FIB 呈正相关(*r*=0.509,*P*<0.05);两组其他参数间均无相关性(*P*>0.05)。见图 1。

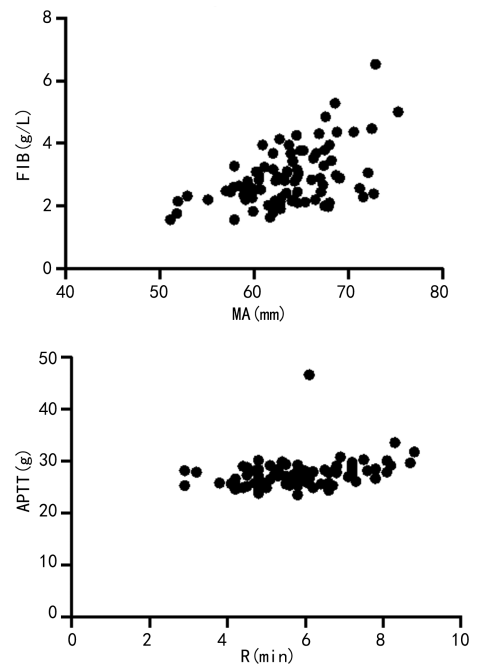


图 1 急诊骨折组 TEG 参数与普通凝血参数的 Pearson 相关分析

表 1 两组 TEG 观察指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	R(min)	K(min)	α(°)	MA(mm)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)
急诊骨折组	90	5.78±1.26	1.63±0.45	66.06±6.97	63.60±4.84	11.00±0.81	27.48±2.75	2.92±0.50	3.20±0.30
对照组	110	6.56±1.24	2.06±0.52	61.48±6.99	61.10±5.28	10.60±0.74	28.22±1.98	2.50±0.55	0.83±0.07
<i>t</i>		-4.41	-4.52	4.67	3.44	3.16	-2.20	3.15	7.47
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.002	0.025	0.002	<0.001

3 讨 论

TEG 在临床的应用已经十分广泛,主要用于对凝血和纤维蛋白溶解全过程及血小板功能进行全面检测,在儿科的应用主要为术中凝血的监测,尤其是进行心脏手术患儿凝血功能状态的监测^[9],在慢性肝病、先天性止血障碍的筛查等其他疾病中的应用也有文献报道^[10]。TEG 比普通凝血试验更能发现患者的低凝或高凝状态,进而指导临床医生对患者出血及血栓形成风险进行判断。但 TEG 在儿童创伤后凝血监测用于血栓预防的应用的相关研究较少见,本研究比较了急诊创伤骨折组与对照组 TEG 参数发现,急诊骨折组 R、K、APTT 均低于对照组,但 α 、MA、PT、FIB、D-D 均高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),两组虽有差异,但结果均在正常参考值范围内,说明普通凝血参数检测对血液高凝状态不敏感,与其他文献报道结果一致^[11]。RYAN 等^[12]进行前瞻性研究得出儿童轻微创伤与血液高凝状态相关,创伤后诱导高凝的机制可能与机体尽量减少失血的适应性补偿反应有关。患儿在严重感染、创伤、接受开颅手术切除部分脑组织后也会呈现血液的高凝状态^[13]。有研究表明,MA 是预测 VTE 的敏感指标,MA > 68 mm 是 VTE 发生的独立危险因素,并在 MA > 72 mm 时进行了血小板的抗凝治疗^[14],本研究急诊骨折组患者 MA ≥ 72 mm 的有 9 例,均未使用抗凝药物,住院期间无血栓事件发生,也未输注任何血液制品。考虑原因可能为本研究的病例数过少,儿童 VTE 发病率较低,VTE 的形成与年龄、创伤评分、创伤部位有关,年龄 > 13 岁时创伤形成血栓的风险是 0~5 岁的 20 倍^[14]。本研究中的骨折患儿未进行创伤评分,但大部分均为单一部位的骨折,下肢骨折者较少。急诊骨折创伤组的 D-D 水平较对照组明显增加,与相关文献报道的 D-D 预测血栓的敏感性高,特异性低一致^[15]。

本研究急诊骨折组 TEG 参数与普通凝血参数的相关性分析结果显示,R 与 APTT 呈正相关 ($r = 0.327, P < 0.05$),MA 与 FIB 呈正相关 ($r = 0.509, P < 0.05$),与其他文献报道结果一致^[11],但有文献报道 MA 与血小板计数明显相关^[16],但本研究未研究其相关性,提示 MA 检测的是血小板综合功能,并非只与血小板计数呈线性相关。关于 TEG 参数与普通凝血参数的相关性各文献报道结果不一致,原因可能为不同疾病的凝血状态有区别,导致 TEG 和普通凝血参数的相关性不同,本研究中进行急诊骨折手术的患儿血液为高凝状态。有研究表明小儿心脏手术中血小板计数和血浆 FIB 均与 MA 呈显著相关,也有研究发现,肝硬化患者血液呈低凝状态,R 与 PT 呈弱相

关性^[17]。儿童危重症患者血液低凝状态时的 TEG 参数 R 与 APTT 呈弱相关性,MA 与血小板计数有明显相关性^[16]。因此,TEG 参数与普通凝血参数的相关性还有待于进一步研究^[13-14]。

本研究纳入的病例年龄均 > 1 岁,急诊骨折组和对照组年龄比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),可能是儿童骨折疾病的特点导致的年龄偏倚,有研究表明儿童骨折的好发年龄为 1~7 岁^[18],但两组的年龄差异对 TEG 参考值范围并无影响^[19]。据文献报道,小月龄儿童的年龄对 TEG 参数的参考值范围有影响,1 岁以内尤其是新生儿,TEG 参数参考值范围与年长儿童有差异^[20]。儿童的凝血功能尤其是新生儿,胎龄越低凝血时间和凝血动力学值通常较低,而纤维蛋白溶解或血栓分解率和凝血指数通常较高。

综上所述,TEG 可检测骨折患儿血液的高凝状态,TEG 联合普通凝血参数检测能更全面地评估凝血功能状态,可结合患者是否有其他血栓形成的高危因素与影像学检查早期识别是否存在 VTE。本研究未能确定儿童 TEG 参数异常时需要进行临床干预的阈值,未来还需要结合 TEG 的参数及其他危险分层因素确定儿童创伤后血栓形成的风险预测模型,以此指导临床医生更合理地预防血栓的发生。

参考文献

- [1] SIMMONS J W, POWELL M F. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation[J]. Br J Anaesth, 2016, 117(Suppl 3): iii31-iii43.
- [2] CARSON J L, GUYATT G, HEDDLE N M, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage[J]. Jama, 2016, 316(19): 2025-2035.
- [3] GEORGEADES C, VAN ARENDONK K, GOURLAY D. Venous thromboembolism prophylaxis after pediatric trauma[J]. Pediatr Surg Int, 2021, 37(6): 679-694.
- [4] NISIO M D, SQUIZZATO A, RUTJES A W S, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(2): 296-304.
- [5] SHARMA S, KUMAR S, TEWARI P, et al. Utility of thromboelastography versus routine coagulation tests for assessment of hypocoagulable state in patients undergoing cardiac bypass surgery[J]. Ann Card Anaesth, 2018, 21(2): 151-157.
- [6] HARTMANN J, WALSH M, GRISOLI A, et al. Diagnosis and treatment of trauma-induced coagulopathy by viscoelastography[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(2): 134-146.
- [7] ASSAB T A, RAVEH-BRAWER D, ABRAMOWITZ J,

- et al. The predictive value of thromboelastogram in the evaluation of patients with suspected acute venous thromboembolism[J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(3): 272-278.
- [8] BROWN W, LUNATI M, MACEROLI M, et al. Ability of Thromboelastography to detect hypercoagulability: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Orthop Trauma*, 2020, 34(6): 278-286.
- [9] VAN HAREN R M, THORSON C M, VALLE E J, et al. Hypercoagulability after burn injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 75(1): 37-43.
- [10] LLOYD-DONALD P, VASUDEVAN A, ANGUS P, et al. Coagulation in acutely ill patients with severe chronic liver disease: insights from thromboelastography[J]. *J Crit Care*, 2017, 38: 215-224.
- [11] FAN D, OUYANG Z, YING Y, et al. Thromboelastography for the prevention of perioperative venous thromboembolism in orthopedics[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28: 10760296221077975.
- [12] RYAN M L, VAN HAREN R M, THORSON C M, et al. Trauma induced hypercoagulability in pediatric patients [J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49(8): 1295-1299.
- [13] SCHERER A G, WHITE I K, SHAIKH K A, et al. Risk of deep venous thrombosis in elective neurosurgical procedures: a prospective, doppler ultrasound-based study in children 12 years of age or younger[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2017, 20(1): 71-76.
- [14] HARAHSHEH Y, DUFF O C, HO K M. Thromboelastography predicts thromboembolism in critically ill coagulopathic patients[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(6): 826-832.
- [15] MEIZOSO J P, KARCUKSKIE C A, RAY J J, et al. A simplified stratification system for venous thromboembolism risk in severely injured trauma patients[J]. *J Surg Res*, 2017: 138-144.
- [16] RIZZA A, RICCI Z, PEZZELLA C, et al. Kaolin-activated thromboelastography and standard coagulation assays in cyanotic and acyanotic infants undergoing complex cardiac surgery: a prospective cohort study[J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(2): 170-180.
- [17] HAWKINS R B, RAYMOND S L, HARTJES T, et al. Review: the perioperative use of thromboelastography for liver transplant patients [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(10): 3552-3558.
- [18] 杨涛. 儿童骨折流行病学调查[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [19] MIRABELLA L, COTOIA A, COLACICCO G, et al. Reference values for coagulation assessment in full-term newborns[J]. *Minerva Anestesiol*, 2017, 83(4): 369-374.
- [20] SCHOTT N J, EMERY S P, GARBEE C, et al. Thromboelastography in term neonates[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(19): 2599-2604.
- (收稿日期: 2023-09-11 修回日期: 2023-12-22)
-
- (上接第 691 页)
- [22] GOOTENBERG J S, ABUDAYYEH O O, KELLNER M J, et al. Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6 [J]. *Science*, 2018, 360(6387): 439-444.
- [23] HAN J, SHIN J, LEE E S, et al. Cas12a/blocker DNA-based multiplex nucleic acid detection system for diagnosis of high-risk human papillomavirus infection[J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 232: 115323.
- [24] ACKERMAN C M, MYHRVOLD C, THAKKU S G, et al. Massively multiplexed nucleic acid detection with Cas13[J]. *Nature*, 2020, 582(7811): 277-282.
- [25] ZHOU B, XU K, ZHENG X, et al. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 3; 5(1): 144.
- [26] DUAN M L, LI B Y, ZHAO Y J, et al. A CRISPR/Cas12a-mediated, DNA extraction and amplification-free, highly direct and rapid biosensor for Salmonella Typhimurium[J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 219: 114823.
- [27] SHEN J J, ZHOU X M, SHAN A A, et al. Sensitive detection of a bacterial pathogen using allosteric probe-initiated catalysis and CRISPR-Cas13a amplification reaction [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 267.
- [28] ABNOUS K, DANESH N M, RAMEZANI M, et al. A novel colorimetric aptasensor for ultrasensitive detection of aflatoxin M1 based on the combination of CRISPR-Cas12a, rolling circle amplification and catalytic activity of Gold nanoparticles[J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1165: 338549.
- [29] LIU N, LIU R, ZHANG J J. CRISPR-Cas12a-mediated label-free electrochemical aptamer-based sensor for SARS-CoV-2 antigen detection[J]. *Bioelectrochemistry*, 2022, 146: 108105.
- [30] BARBER K W, SHROCK E, ELLEDGE S J. CRISPR-based peptide library display and programmable microarray self-assembly for rapid quantitative protein binding assays[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(17): 3650-3658.
- (收稿日期: 2023-08-16 修回日期: 2023-11-08)