

• 临床研究 •

血栓弹力图在心胸外科围手术期的应用^{*}

熊婷¹ 许进明¹ 华岚¹ 余悦娇¹ 周小玉¹

[摘要] **目的:**评价血栓弹力图(TEG)在心胸外科围手术期的应用价值。**方法:**回顾分析 101 例心胸外科围手术期进行常规 TEG 的患者,其中 14 例在手术前、后均行 TEG 检查,9 例仅在术前,78 例仅在术后行 TEG 检查,共实施检测 115 次(术前 23 次,术后 92 次);用 TEG 血小板图检测 71 例冠心病患者 AA 途径和 ADP 受体途径诱导的血小板抑制率,共实施检查 102 次(术前残留药效监测 60 次,术后药物疗效监测 42 次)。**结果:**术前有 34.8% 患者存在 TEG 异常,主要是纤维蛋白原缺乏;术后有 79.3% 患者发生 TEG 异常,主要原因依次为纤维蛋白原功能低下(50.0%)、肝素残留(42.4%)和血小板功能低下(32.6%)。与术前相比,术后患者表现为低凝,尤其是血小板功能明显降低($P<0.05$)。5 例异常出血病例经 TEG 指导对症治疗无效,经开胸手术发现存在活动性出血。TEG 血小板图监测冠心病患者阿司匹林和氯吡格雷的未显效率分别达到 14.6% 和 16.7%;阿司匹林单独用药组与联合氯吡格雷用药组在血小板抑制率和临床治疗效果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**TEG 有助于心胸外科围手术期患者凝血功能的评估和异常出血的诊断,同时对冠心病患者抗血小板个性化治疗具有指导作用。

[关键词] 血栓弹力图;围手术期;血小板功能异常;冠心病;血小板抑制率

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2015.10.001

[中图分类号] R457.1 **[文献标志码]** A

Application of thromboelastography in perioperative period of cardiothoracic surgery

XIONG Ting XU Jinming HUA Lan YU Yuejiao ZHOU Xiaoyu

(Department of Blood Transfusion, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: ZHOU Xiaoyu, E-mail:deerzxy@163.com

Abstract Objective: To analyze the usefulness of thromboelastography (TEG) in the perioperative period of cardiothoracic surgery. **Method:** A total of 101 patients who received TEG measurement perioperatively were analyzed retrospectively. There were 14 patients who received both pre- and postoperative TEG measurement. Nine patients were monitored preoperatively only, and 78 patients monitored postoperatively only. Total 115 TEG tests (including 23 tests performed preoperatively and 92 tests taken postoperatively) were accomplished. All TEG results, routine haemostatic assays such as APTT, PT, Fg, and platelet count were recorded. The platelet inhibition rate induced by AA and ADP ways of the 71 CHD patients was detected with Platelet Mapping assay, and total 102 TEG tests (including 60 tests performed preoperatively and 42 tests taken postoperatively) were accomplished. **Result:** There were eight patients (34.8%) preoperatively with abnormal TEG results mainly because of low fibrinogen, and seventy-three patients (79.3%) suffered from abnormal TEG postoperatively, including low fibrinogen (50.0%), heparin residual (42.4%) and platelet dysfunction (32.6%). Platelet function was decreased postoperatively compare to baseline ($P<0.05$). Most excessive bleeding patients had moderate to severe abnormal TEG results who were getting better after appropriate treatment, five patients not improving underwent re-exploration for bleeding and surgical bleeding were confirmed. By Platelet Mapping assay, 14.6% of CHD patients taken aspirin and 16.7% taken clopidogrel were identified ineffective. Comparison of platelet inhibition rate induced by AA between aspirin group and aspirin combined with clopidogrel group was not significant ($P>0.05$). **Conclusion:** TEG test may be helpful for monitoring perioperative coagulation status and diagnosing excessive bleeding in cardiothoracic surgery and TEG could also guide the anti-platelet individual therapy for CHD patients.

Key words thromboelastography; perioperative period; platelet dysfunction; CHD; platelet inhibition rate

心胸外科患者在围手术期由于抗血小板药物以及体外循环中抗凝药物的使用,术中低体温、大

量输血补液、手术创伤等因素,常伴有凝血功能紊乱,导致异常出血或血栓形成等并发症。传统的凝血试验只是监测凝血反应中孤立的终点,不能反映凝血的动态变化,有时无法准确判断凝血异常的原因^[1]。血栓弹力图(thromboelastography, TEG)能

^{*} 基金项目:南京市科技计划项目资助(No:201303037)

¹ 南京医科大学第一附属医院输血科(南京,210029)

通信作者:周小玉, E-mail:deerzxy@163.com

动态、完整地监测凝血及纤溶的全过程,准确反映患者体内的凝血状态,且结果不受肝素类物质的影响。应用于心胸外科围手术期,能帮助临床医生正确评估患者凝血功能,判断术后鱼精蛋白中和效果和异常出血的原因,监测抗血小板药物疗效。我院自 2011-10—2013-02 共完成 101 例心胸外科围手术期患者常规 TEG 检测和 71 例冠心病患者 TEG 血小板图检测,现将结果分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011-10—2013-02 共有 101 例心胸外科患者在围手术期接受常规 TEG 检查,其中男 58 例,女 43 例;年龄 18~78 岁,平均(55±12)岁。手术种类包括:冠状动脉旁路移植术(CABG)21 例,大血管手术 23 例,瓣膜手术 50 例,先天性心脏病纠治手术 6 例,肺肿瘤根治术 1 例。对术后多次进行 TEG 检查的病例只取术后最近一次,共实施 TEG 检查 115 次(仅术前 9 例,仅术后 78 例,术前并术后共 14 例)。在此期间共有 71 例冠心病患者通过 TEG 血小板图监测 AA 和(或)ADP 途径诱导的血小板抑制率,其中男 59 例,女 12 例;年龄 40~83 岁,平均(67±9)岁。患者入院前后均口服拜阿司匹林和(或)氯吡格雷抗血小板治疗,术前 1~2 周停用拜阿司匹林、氯吡格雷,改用低分子肝素皮下注射,术前 12 h 停用低分子肝素,术后在拔除心包纵膈引流管后使用抗血小板药物,共实施 TEG 血小板图检测 102 次,其中术前残留药效监测 60 次,术后药物疗效监测 42 次,并将抗血小板药物治疗患者分为阿司匹林组、氯吡格雷组、阿司匹林和氯吡格雷联用组,以观察分组给药在血小板抑制率和临床疗效上的差别。

1.2 TEG 检查方法

仪器采用 TEG@5000 型血栓弹力图分析仪(thrombelastograph@ hemostasis analyzer 5000),高岭土、普通杯、肝素酶杯、激活剂 F、AA 类和 ADP 类激活剂均为原厂配套。记录的参数包括:R 值、K 值、 α -Angle、最大振幅(MA)和凝血综合指数(CI),并根据 TEG 血小板图检测原理加入不同的激活剂测定血小板抑制率。所有标本均严格按 TEG 操作规范进行检测。常规 TEG 使用枸橼酸钠抗凝全血,30~60 min 内完成检测,排除肝素影响时,使用肝素酶杯和普通杯比对。TEG 血小板

图使用枸橼酸钠和肝素抗凝全血,2 h 内完成检测。

1.3 TEG 判断依据

R>10 min 诊断为凝血因子缺乏,R<5 min 诊断为凝血因子活性增高;K>3 min 和(或) α -Angle<53°诊断为纤维蛋白原功能低下,K<1 min 和(或) α -Angle>74°诊断为纤维蛋白原功能亢进;MA<50 mm,诊断为血小板功能低下,MA>70 mm 诊断为血小板功能增强;当普通杯(CK)的 R 值>肝素酶杯(CKH)的 R 值并排除操作影响时诊断为肝素残留;CI<-3 为低凝,CI>3 为高凝^[2]。以血小板花生四烯酸(AA)途径(阿司匹林)抑制率和 ADP 受体途径(氯吡格雷)抑制率 $\geq 75\%$ 为抑制效果明显,50%~75%为起效,20%~50%为抑制效果差,<20%为药物不敏感^[3-4]。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计数资料以百分率表示,统计分析应用 χ^2 检验,正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规 TEG 结果分析

手术前、后 TEG 异常发生率对比见表 1。

14 例心胸外科患者在手术前、后均接受常规 TEG 检测,结果显示,与术前比较,术后 α -Angle、MA 和 CI 显著降低(P<0.05);K 值平均数较术前延长,但两者比较差异无统计学意义(P>0.05);R 值在排除肝素影响后,与术前亦差异无统计学意义(P>0.05),而常规凝血检测 PT 和 APTT 由于残留肝素或肝素反跳影响则明显延长(P<0.05);术后 PLT 计数显著降低(P<0.01);纤维蛋白原(Fg)数量差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

2.2 血小板图试验结果分析

拟进行 CABG 的患者在停用抗血小板药物 1~2 周后,术前监测残留药效发现,阿司匹林单独用药组和联合氯吡格雷用药组的 AA 途径抑制率差异无统计学意义(P>0.05);术后服用抗血小板药物,监测疗效结果亦显示阿司匹林单独用药组与联合氯吡格雷用药组的 AA 途径抑制率差异无统计学意义(P>0.05),且两组间疗效差异无统计学意义(P>0.05)。由于术前、术后单独服用氯吡格雷患者各仅有 1 例,故未对 ADP 受体途径抑制率及疗效做相应分析。见表 3 和表 4。

表 1 术前、术后 TEG 结果异常发生率分布

例(%)

时间	例数	异常 TEG	纤维蛋白原低下	血小板功能低下	凝血因子缺乏	肝素残留	血小板功能增强	凝血因子功能增强
术前	23	8(34.8)	7(30.4)	3(13.0)	0	1(4.3)	0	1(4.3)
术后	92	73(79.3)	46(50.0)	30(32.6)	7(7.6)	39(42.4)	6(6.5)	3(3.3)

表 2 手术前、后 TEG 结果和常规凝血指标比较

 $n=14, \bar{x} \pm s$

时间	R/min	K/min	α -Angle/ $^{\circ}$	MA/mm	CI	PT/s	APTT/s	Fg/(g·L ⁻¹)	PLT /($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
术前	6.4 $\pm$ 1.2	2.7 $\pm$ 1.1	56.0 $\pm$ 8.6	59.4 $\pm$ 7.4	-1.5 $\pm$ 2.4	12.8 $\pm$ 0.9	31.8 $\pm$ 5.1	3.5 $\pm$ 1.4	154.3 $\pm$ 54.6
术后	7.2 $\pm$ 1.3	3.2 $\pm$ 1.0	50.5 $\pm$ 7.5	52.8 $\pm$ 8.0	-3.4 $\pm$ 2.0	14.7 $\pm$ 1.8	44.8 $\pm$ 18.0	3.3 $\pm$ 1.5	97.6 $\pm$ 42.8

表 3 术前、术后不同途径诱导的血小板抑制率对比

 $\bar{x} \pm s$

组别	术前 (n=60)			术后 (n=42)		
	例数	AA 途径 /%	ADP 受体途径 /%	例数	AA 途径 /%	ADP 受体途径 /%
阿司匹林	10	2.57 $\pm$ 5.26	/	18	52.92 $\pm$ 27.67	/
阿司匹林+氯吡格雷	49	8.88 $\pm$ 16.83	14.1 $\pm$ 18.78	23	54.07 $\pm$ 28.89	41.09 $\pm$ 27.25
氯吡格雷	1	/	10.5	1	/	44.9

表 4 术后阿司匹林和氯吡格雷对血小板抑制效应的对比

例(%)

疗效	阿司匹林		氯吡格雷	
	单独 (n=18)	联合氯吡格雷 (n=23)	单独 (n=1)	联合阿司匹林 (n=23)
无效	3(16.7)	3(13.0)	/	4(17.4)
较差	4(22.2)	7(30.4)	1(100)	13(56.5)
起效	5(27.8)	6(26.1)	/	2(8.7)
良好	6(33.3)	7(30.4)	/	4(17.4)

3 讨论

心胸外科患者围手术期常伴有复杂的凝血功能紊乱,增加了术后并发症和病死率。除了凝血 3 项(PT,APTT,Fg),国外将 TEG 常规用于心脏手术后凝血功能的评估,AK 等^[5]报道,应用 TEG 指导心脏手术患者输血治疗可显著减少血液制品的用量。我国常规将凝血 3 项作为体外循环术后凝血功能的评估指标。近年来,随着 TEG 技术的广泛开展,国内也有应用 TEG 来评价体外循环中凝血功能变化的报道,普遍认为,血小板功能低下是心血管手术患者术后凝血异常的最主要的原因^[2,6-7]。本次研究观察心胸外科患者手术前后 TEG 结果,发现术后 MA 值、 α -Angle 较术前均明显降低,说明心血管手术患者术后存在明显的 PLT 和 Fg 功能的减低(Fg 水平并未减低),这与以往报道结果一致,其原因可能是体外循环血液稀释和大量输血所致^[2]。研究还发现肝素残留在心血管手术后发生率较高(42.4%),可能与肝素反跳有关。以往常用 ACT 作为鱼精蛋白中和肝素的监测指标,鱼精蛋白中和后 ACT 恢复到术前水平认为肝素中和满意^[6]。由于鱼精蛋白难以中和小分子肝素,而心脏手术抗凝所用的普通肝素为不同分子量肝素的混合,鱼精蛋白只能中和血循环中大约 90%的肝素,仍有 10%的肝素残留在血液中。即使 ACT 恢复到术前水平,残余肝素仍可影响患者凝血功能。术后 TEG 监测 39 例患者发生肝素残留,其中 17 例的 ACT 值已恢复到术前水平(100~130 s),但 TEG 提示这些患者体内存在肝素物质(6 例为大量肝素残留),并与临床表现相符。因此不能

仅凭 ACT 判断鱼精蛋白中和肝素的效果。临床上存在用 ACT 难以解释的出血,以往只能按经验给予血制品和止血药,现可借助 TEG 进行鉴别。用含肝素酶和不含肝素酶的检测杯分别测定,利用肝素酶中和肝素来消除残留肝素影响,且对小分子肝素同样敏感,可以检测出低浓度的肝素残留,这对鉴别是否存在肝素反跳具有重要价值。研究显示心血管手术后未见凝血因子功能显著降低,这也解释了术后凝血因子缺乏发生率低,仅为 7.6%。而 PT、APTT 值由于肝素影响则呈现明显的延长。TEG 检测还可以帮助临床诊断出血的原因,提供治疗上的指导。本次研究中 TEG 结果异常的患者在积极对症治疗,大多凝血改善,出血显著减少,复查 TEG 正常或接近正常,但发现有 5 例患者治疗后出血未见减少,考虑外科因素出血,经开胸止血手术均发现活动性出血。

血栓事件是冠心病严重的并发症之一,据报道,即使标准的抗血小板治疗中仍有 10%~15%的患者会发生血栓事件^[4]。临床上现多采用阿司匹林与氯吡格雷双联抗血小板治疗。本次研究中,TEG 血小板图试验数据显示冠心病患者阿司匹林和氯吡格雷的未显效率(抑制率<20%)分别达到 14.6%和 16.7%,这部分患者对常规抗血小板治疗药物反应低下,血小板活化和聚集得不到充分抑制,需增加剂量或者调整用药制定合理有效的个体化治疗方案。同时发现阿司匹林与氯吡格雷双药联用对血小板 AA 途径抑制率并无协同作用,这之前多位学者报道一致^[4,8-9],临床推荐双联药物的

(下转第 834 页)

同组间的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 我地区 ABO 血型总分布情况及与其他地区比较

在本次调查人群中以 O 性最多,AB 型最少,血型分布频率为(O>A>B>AB)。资料的可靠性用 Hardy-Weinberg 定律进行吻合度检验,结果表明预期值与实际观察值相吻合($P>0.05$),说明样本调查报告结果符合血型遗传学规律。同时根据文献随机选取豫西南、贵州毕节地区汉族人群与本研究人群相比较,结果表明,我地区汉族健康人

群 ABO 血型分布与豫西南、贵州毕节地区汉族人群相比差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

2.2 不同年龄间 ABO 血型分布

为分析不同年龄间血型分布情况,将研究人群分为 18~30 岁、31~40 岁、41~50 岁和 51~60 岁 4 个年龄组进行比较,结果发现,ABO 血型在不同年龄组之间分布差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

2.3 各种血型男女所占比例

经分析本研究人群不同性别间 ABO 血型分布发现,ABO 血型在不同性别之间分布差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 武汉地区 ABO 血型分布及与其他地区间比较

地区	例数	表现型频率/例(频率)				基因型频率		
		A 型	B 型	O 型	AB 型	p	q	r
湖北武汉	3 694	1 188(0.321 6)	920(0.249 0)	1 250(0.338 4)	336(0.091 00)	0.233 6	0.187 6	0.581 7
豫西南	3 226	815(0.252 6)	851(0.263 8)	1 059(0.328 3)	501(0.155 30)	0.225 7	0.232 9	0.539 2
贵州毕节	28 236	8615(0.305 1)	6 886(0.243 9)	10 295(0.364 6)	2 440(0.086 40)	0.219 3	0.181 2	0.599 5

表 2 不同年龄间 ABO 血型分布

年龄组/岁	例数	A 型	B 型	O 型	AB 型
18~30	1 151	382(0.331 9)	293(0.254 6)	378(0.328 4)	98(0.085 1)
31~40	815	272(0.333 7)	200(0.245 4)	281(0.344 8)	62(0.076 1)
41~50	924	311(0.336 6)	224(0.242 4)	294(0.318 2)	95(0.102 8)
51~60	804	223(0.277 4)	203(0.252 5)	297(0.369 4)	81(0.100 7)

表 3 不同性别间 ABO 血型分布

性别	例数	A 型	B 型	O 型	AB 型
男	1 748	548(0.313 5)	458(0.262 0)	594(0.339 8)	148(0.084 7)
女	1 946	640(0.328 9)	462(0.237 4)	656(0.337 1)	188(0.096 6)

2.4 RhD 血型分布

经分析本研究人群 RhD 血型分布发现,本研究人群 RhD 阴性频率约为 0.38%,虽然结果显示女性 RhD 阴性频率(0.51%)高于男性(0.23%),但本研究人群 RhD 血型在不同性别之间分布差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 RhD 血型分布

	例数	例(频率)	
		阳性	阴性
男	1 748	1 744(0.9977)	4(0.0023)
女	1 946	1 936(0.9949)	10(0.0051)
合计	3 694	3 680(0.9962)	14(0.0038)

3 讨论

了解 ABO 及 RhD 血型的分布特点可为人类学、群体遗传学、探讨民族起源、分化、融合、迁徙以及医学和血液资源开发等研究积累资料^[5-7],因此,

了解我地区汉族健康人群 ABO 及 Rh 血型的分布状况,有助于进一步探讨本地区血型与疾病的关系、合理开发我地区血液资源、科学组织临床用血、建立及完善本地区科学的血液采集和供应体系,并可为本地区人类学及群体遗传学积累资料。

有资料表明,ABO 血型的分布存在一定规律性,如江西、台湾地区 ABO 血型分布频率为 O>A>B>AB,而北京、内蒙地区为 B>O>A>AB,地理方向由北向南,B 基因频率逐渐下降,而 O 基因频率升高;云贵川和长江中下游地区 A 基因频率升高^[4,8]。本文调查发现,武汉地区 ABO 血型分布频率是 O>A>B>AB,其中 O 型频率最高(33.84%),AB 型最低(9.10%),A、B、O 基因频率分别为 $p=0.233 6$ 、 $q=0.187 6$ 、 $r=0.581 7$,特征为 $r>p>q$,这与南方人群有较高的 O 型频率^[4,8]的结论相吻合。经随机与文献报道的豫西南、贵州毕节地区汉族人群相比差异均有统计学意