

血栓弹力图检测新型冠状病毒肺炎患者 凝血功能的探讨分析

佟丽, 黄丽萍, 石晓霞, 朱小艳

(1. 陕西省核工业二一五医院, 陕西咸阳 712000; 2. 咸阳市中心血站, 陕西咸阳 712000)

摘要: 自新型冠状病毒肺炎发生以来, 疫情迅速蔓延, 截至2020年3月22日, 全球已有约19.6万人被确诊, 累计死亡1.28万例, 使得全球公共卫生机构处于高度的戒备状态。该病在临床上可分为轻型、普通型、重型和危重型, 且感染患者多存在不同程度的凝血功能紊乱, 尤其是凝血系统的活化, 往往会造成纤溶系统的抑制, 最终进展成为弥散性血管内凝血, 其中36%的新型冠状病毒肺炎患者会出现D-二聚体和纤维蛋白降解产物(FDP)升高的现象, 且并发症较多, 救治难度大, 病死率高。因此, 深入研究新型冠状病毒肺炎患者的凝血特征, 尤其是进一步发展成为脓毒症时凝血指标的变化, 对阻止病情的恶化、提高治愈率、降低病死率有重要的意义。该文通过对新型冠状病毒肺炎致病机制和临床特征的研究, 分析该病与脓毒症的相关性, 重点探讨血栓弹力图在评价新型冠状病毒肺炎时凝血特点, 尤其是发生血栓及出血的风险, 进而为临床治疗提供参考依据。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 血栓弹力图; 凝血功能; 脓毒症

中图分类号: R373.1; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 04-097-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.024

Investigation and Analysis of Thromboelastography in the Detection of COVID-19 Patients

TONG Li, HUANG Li-ping, SHI Xiao-xia, ZHU Xiao-yan

(1. Shaanxi Nuclear Industry 215 Hospital, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2. Xianyang Central Blood Station of Shaanxi Province, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: Since the onset of COVID-19, the epidemic has spread rapidly, with an estimated 196 000 confirmed cases and 12 800 deaths worldwide as of March 22, 2020. This has put public health agencies around the world on high alert. Most of the infected patients have different degrees of coagulation disorders, especially the activation of the coagulation system, which often leads to the inhibition of the fibrinolytic system, which eventually progresses to disseminated intravascular coagulation. Among them, 36% of the COVID-19 patients will have increased D-Dimer and FDP. This makes the disease has more complications, and the treatment is difficult and the fatality rate is high. Therefore, in-depth study of the coagulation characteristics of COVID-19 patients, especially the changes in coagulation indicators when further developed into sepsis. It is of great significance to prevent the deterioration of the disease, improve the cure rate and reduce the case fatality rate. By studying the pathogenesis and clinical characteristics of COVID-19, this paper analyzed the correlation between the disease and sepsis, and focused on the discussion of thromboelastography in evaluating the coagulation characteristics of COVID-19, especially the risk of thrombosis and bleeding, so as to provide reference for clinical treatment.

Keywords: coronavirus disease 2019; thromboelastography; blood coagulation; sepsis

自新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎, coronavirus disease 2019, COVID-19)发生以来, 疫情迅速蔓延, 截至2020年3月22日, 全球已有约19.6万人被确诊, 累计死亡1.28万例, 这使得全球公共卫生机构处于高度的戒备状态。鉴于COVID-19的危害性大、传染性强、且检测效果欠佳等原因, 使其防、控、治都面临着很大的困难。目前已将该病作为急性呼吸道传染病纳入到《中华人民共

和国传染病防治法》规定的乙类传染病, 并按甲类传染病管理^[1]。有相关资料显示: COVID-19患者多存在不同程度的凝血功能紊乱, 尤其是凝血系统的活化, 往往会造成纤溶系统的抑制, 最终导致弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的发生。有调查指出, 约有36%的COVID-19患者可出现D-二聚体和纤维蛋白降解产物(FDP)的升高, 且并发症多, 救治难度大, 病

作者简介: 佟丽(1986-), 女, 本科, 主管检验师, 主要从事临床输血与检验工作, E-mail: 15389351846@163.com。

通讯作者: 黄丽萍(1976-), 女, 本科, 主管输血技师, 主要从事临床输血工作, E-mail: 13399106863@163.com。

死率高。因此,深入研究 COVID-19 的凝血特点,特别是该病进一步发展成为脓毒症时的凝血变化,对阻止病情的恶化,提高治愈率,降低病死率有着重要意义。本文通过研究 COVID-19 的致病机制和临床特征,分析该病与脓毒症的相关性,重点探讨血栓弹力图(thrombelastography, TEG)在评价 COVID-19 发生时的凝血变化,尤其是发生血栓及出血的风险,进而为临床治疗提供参考。

1 新型冠状病毒感染的致病机制

1.1 新型冠状病毒病原学特征 COVID-19 主要是由新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)所引起的疾病,经研究发现 2019-nCoV 为 β 属的新型冠状病毒,是一种直径约为 60-140nm,有包膜且颗粒呈圆形或椭圆形的正链单股 RNA 病毒,常为多形性^[3],其基因特点与蝙蝠 SARS 样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45)有高度亲缘性,但与严重急性呼吸系统综合症冠状病毒(Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERs-CoV)有明显区别^[2]。

1.2 新型冠状病毒的致病机制 目前关于 COVID-19 的致病机制,仍存在争议。但研究证明:该病可能与 2019-nCoV 上的 S 蛋白(棘突蛋白)和细胞膜表面的血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting Enzyme 2, ACE2)结合有关,当病毒侵染宿主细胞,进入机体后,不断地进行复制、扩增、释放,同时造成组织细胞的损伤和破坏,由于 ACE2 主要表达在人体的肺泡上皮、小肠上皮和血管内皮细胞上,因此被 COVID-19 感染的人群常以肺脏损伤为主,并伴有全身多器官的损伤。此外,也有人认为该病的机制可能与“过度炎症反应”和“细胞因子风暴(cytokine storm)”有关,因为病毒性肺炎在进入加重期后,都会引起严重的肺损伤和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。而 ARDS 的本质就是多种炎症细胞(包括吞噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞、血小板等释放的炎症介质及细胞因子)介导的肺脏炎症反应^[4],当炎症介质释放时,会增加肺微血管的通透性,使大量液体从肺泡内渗出,最终导致肺水肿及透明膜形成。而脓毒症主要也是由于感染因素,激活了体内的单核巨噬细胞系统及其他炎症反应细胞,产生并释放大量炎性介质,而引起全身各系统、器官的广泛损伤,这与 COVID-19 的致病机制存在一定的相似性。另外,从 COVID-19 的诊断标准中,我们也不难看出,COVID-19 重症及危重型患者的诊断标准其实更符合脓毒症的诊断标准(sepsis3.0=Infection+SOFA \geq 2),这与中华科

技大学同济医院唐宁的观点一致。所以,我们不仅可以利用脓毒症的凝血特点与 COVID-19 的凝血结果进行对比分析,达到早监测早干预的目的,降低血栓及出血的风险,防止病情进一步恶化,更可以利用脓毒症的一些特殊指标,如白细胞介素 6(IL-6)和降钙素原(PCT)对 COVID-19 的严重程度及预后进行相关性分析。

2 COVID-19 的临床特征与实验室指标 COVID-19 的潜伏期为 1~14 天,多为 3~7 天,临床上可分为轻型、普通型、重型和危重型,其中以发热、干咳、乏力为主要表现,重症患者大多在 1 周以后出现呼吸系统或/和低氧血症,危重型患者快速进展为 ARDS,脓毒症休克,难以纠正的代谢性酸中毒和凝血功能障碍及多器官功能衰竭等,甚至危及生命^[5]。由于 APTT 与急性相反应物质(FVIII)的增加及凝血因子的消耗有关;D-二聚体和纤维蛋白降解产物(FDP)与炎症及低氧血症的严重程度有关;纤溶酶原(PLG)与患者凝血和纤溶状态有关,因此,大多数 COVID-19 感染者会出现凝血指标的改变。曾有报道:在 COVID-19 患者中,约有 26.1%~32.0% 的患者需要进入 ICU 进行治疗^[6-7],36.2% 的感染者会出现血小板减少^[8]。所以在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案的(试运行第六版)》的诊疗标准中,也将凝血功能检测作为患者住院期间常规检测项目。另外,凝血功能检测也可以对危重患者静脉血栓的形成起到动态监测的作用。

3 血栓弹力图检测 随着 COVID-19 病情的进一步发展,炎症反应加剧了凝血功能的进一步紊乱,造成凝血因子的大量激活与消耗,最终导致患者低凝。在用传统的凝血筛查实验进行诊断时,易受患者病情等因素的干扰,出现漏诊或误诊的现象^[9],这可能与凝血四项检测特点有关,即是利用血浆标本,对凝血过程进行分阶段的检测,进而减弱了两者的相关性,此外,传统的凝血实验主要是反映凝血过程中的一个阶段及片段,是凝血瀑布级联反应中某一个部分,即内源性或外源性凝血途径或纤维蛋白溶解部分的情况,根本无法反映患者凝血功能的整体属性。

血栓弹力图(thrombelastography, TEG)作为一种新型的凝血功能检测工具,可以用图形的方式从细胞水平反映凝血的全过程,包括从凝血因子的激活和纤维蛋白形成到血块的溶解的整个过程,可以通过采集的全血,最大限度地模拟人体内真实的凝血反应过程,特别是随着相关技术的提高,使血栓弹力图检测结果的准确性明显升高,其中主要参数有:①R 值:主要反映凝血因子功能;②K 值与 α -Angle 角:主要反映纤维蛋白原水平和部分血小

板功能；③ MA: 最大振幅，主要取决于血小板数量及功能状态，而且血栓弹力图的各项参数之间也存在相关性，比如 K 值是反映血凝块形成的速度，K 时间的缩短主要受增加的纤维蛋白原水平和血小板功能的影响，而 α -Angle 角是反映纤维蛋白原和血小板在血凝块开始形成时共同作用的结果，在低凝状态时 α -Angle 角度比 K 值具有直观性^[10]。

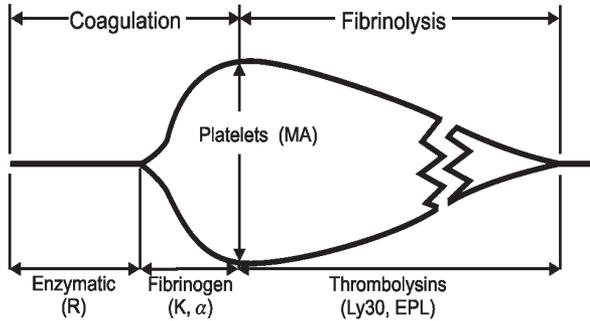


图1 血栓弹力图

目前血栓弹力图主要用于血栓性疾病（包括肾病综合征、尿毒症、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛、心肌梗死、脑梗死等）、血小板异常性疾病（包括原发性和继发性血小板减少症）、凝血因子缺陷性疾病（血友病类出血性疾病）以及纤溶亢进性疾病（包括原发性纤溶症、继发性纤溶）的鉴定，由此可见，血栓弹力图比传统的凝血筛查实验更能全面了解患者的凝血信息。

4 小结 我们分别从 COVID-19 和脓毒症的致病机制与临床诊断进行了分析，发现两者之间是存在一定相关性的。因此，我们可以利用该病的凝血特点，通过血栓弹力图对凝血的动态监测，来推测 COVID-19 的病情进展与转归，但由于目前缺少这方面的数据，所以只能进行一些探讨分析。

参考文献：

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 [EB/OL]. 5 版 . (2020-02-04 [2020-06-08]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eae415350a8ce964.pdf>. National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Pneumonia diagnosis and treatment plan for new corona virus infection [EB/OL]. 5th ed. (2020-02-04) [2020-06-08]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eae415350a8ce964.pdf>.

[2] LU Roujian, ZHAO Xiang, LI Juan, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. Lancet, 2020, 395(10224):565-574.

[3] 严丽, 李永胜. 新型冠状病毒肺炎重症患者的识别和处理策略 [J]. 新医学, 2020 (3) : 161- 167. YAN Li, LI Yongsheng . Identification and treatment strategies for patients with COVID-19 [J]. Journal of New Medicine, 2020 (3) : 161- 167.

[4] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 41-61. GE Junbo, XU Yongjian, WANG Chen. Internal Medicine [M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 41-61.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 [EB/OL]. 7 版 . (2020-03-03) [2020-06-08]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>. National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Pneumonia diagnosis and treatment plan for new corona virus infection [EB/OL]. 7th ed. (2020-03-03) [2020-06-08]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>.

[6] HUANG Chaolin, WANG Yeming, LI Xingwang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan [J]. Lancet (London, England), 2020, 395(10223): 497-506.

[7] CHEN Nanshan, ZHOU Min, DONG Xuan, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.

[8] GUAN Weijie, NI Zhengyi, HU Yu, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [EB/OL]. (2020-02-09) [2020-02-29] . Med Rxiv. DOI: <https://www.doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.

[9] 彭月丽. 关于血栓弹力图评价严重脓毒症凝血功能紊乱的研究 [J]. 黑龙江医药, 2019, 32 (2) : 476-478. PENG Yueli. Study on thromboelastogram evaluation of coagulation dysfunction in severe sepsis [J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2019, 32 (2) : 476-478.

[10] 陈冠伊, 欧阳锡林, 吴靖辉, 等. 血栓弹力图与常规凝血四项评价临床患者凝血功能的对比研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23 (2) : 546-551. CHEN Guanyi, OUYANG Xilin, WU Jinghui, et al. Comparison of thromboelastography and routine coagulation tests for evaluation of blood coagulation function in patients [J]. Journal of Experimental Hematology, 2015, 23 (2) : 546-551.

收稿日期: 2020-03-25
修回日期: 2020-04-06