

血浆血栓弹力图与抗凝血酶Ⅲ检测 对儿童川崎病诊断的应用价值*

靳剑芸, 李启亮, 宋文琪 (首都医科大学附属北京儿童医院检验中心, 北京 100045)

摘要:目的 探讨血栓弹力图(TEG)水平与抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)对儿童川崎病(kawasaki disease, KD)的诊断应用价值。方法 选取2015年1月~2017年2月北京儿童医院60例住院KD患儿(KD组)与42例正常对照(健康组)。同期依据心超结果选取28例有冠脉病变组(CAL组)和30例未伴冠脉病变组(NCAL组)。检测各组TEG参数(用血栓弹力仪测定),包括凝血反应时间(R)、血细胞凝集成块时间(K)、血细胞凝集成块速率(α 角)、凝血块的最大强度(MA)、凝血综合指数(CI)和ATⅢ活性(凝血分析仪检测)。结果 KD组的K 1.11 ± 0.36 min, ATⅢ $90.5\% \pm 19.05\%$ 和R 5.40 ± 1.72 min 低于健康组(2.29 ± 0.66 min, $110.4\% \pm 10.8\%$ 和 6.85 ± 2.32 min),差异有统计学意义($t = -6.483, -4.267, -3.205$, 均 $P < 0.05$);KD组的CI 2.11 ± 0.70 , α 角 $75.23^\circ \pm 6.97^\circ$ 和MA 67.08 ± 6.27 mm 高于健康组($1.90 \pm 0.40, 69.65^\circ \pm 5.28^\circ$ 和 59.12 ± 3.52 mm),差异有统计学意义($t = 2.339, 3.235, 4.265$, 均 $P < 0.05$);CAL组的ATⅢ $75.5\% \pm 9.70\%$, R 4.40 ± 1.27 min和K 1.03 ± 0.30 min 低于NCAL组($95.6\% \pm 12.8\%, 5.73 \pm 1.26$ min和 1.21 ± 0.16 min),差异有统计学意义($t = -5.382, -2.731, -2.483$, 均 $P < 0.05$);CAL组的MA 70.54 ± 5.17 mm, CI 2.76 ± 0.38 和 α 角 $78.79^\circ \pm 2.56^\circ$ 高于NCAL组(64.37 ± 4.20 mm, 2.10 ± 0.49 和 $74.43^\circ \pm 3.03^\circ$),差异有统计学意义($t = 3.286, 4.369, 4.759$, 均 $P < 0.05$);CAL组ATⅢ与TEG参数R, K值之间呈正相关($r = 0.495, 0.793, P < 0.05$);与TEG参数 α 角, MA, CI值之间呈负相关($r = -0.422, -0.244, -0.236$, 均 $P < 0.05$)。结论 TEG水平与ATⅢ活性对儿童KD的诊断具有较好的应用价值,联合起来应用可作为一项实验室辅助诊断指标在临床推广。

关键词: 川崎病; 血栓弹力图; 抗凝血酶Ⅲ; 相关性

中图分类号: R593.2; R446.111 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)05-130-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.035

Correlation Discussion of Blood Plasma Thromboelastography Values and Antithrombin III Level in Children's Kawasaki Disease

JIN Jian-yun, LI Qi-liang, SONG Wen-qi (Department of Clinical Laboratory,
Beijing Children's Hospital Affiliated of Capital Medical University, Beijing 100045, China)

Abstract: Objective To analyze and discuss the correlations of blood plasma thromboelastography (TEG) values and antithrombin III (ATIII) level in children's Kawasaki disease (KD). **Methods** Selected 60 children's KD cases as well as 42 control cases as the KD group, 28 children's KD cases with coronary arterial lesions (CAL) as well as 30 children's KD cases without coronary arterial lesions (NCAL) as the CAL group. All cases were archived from January 2015 to February 2017 in Beijing Children's Hospital. The blood plasma TEG parameters were detected by thromboelastography, including blood coagulation time (R), blood clotting time (K), rate of blood clotting (α angle), the maximum intensity of blood clotting (MA), coagulation comprehensive index (CI) and plasma ATIII level (detected by blood aggregation tester). **Results** The K (1.11 ± 0.36 min), ATIII ($90.5\% \pm 19.05\%$) and R (5.4 ± 1.72 min) values were less than those in the control group (2.29 ± 0.66 min, $110.4\% \pm 10.8\%$ and 6.85 ± 2.32 min, $t = -6.483, -4.267, -3.205$, all $P < 0.05$). CI (2.11 ± 0.70), α angle ($75.23^\circ \pm 6.97^\circ$) and MA (67.08 ± 6.27 mm) values in the KD group were higher than those in the control group ($1.90 \pm 0.40, 69.65^\circ \pm 5.28^\circ$ and 59.12 ± 3.52 mm, $t = 2.339, 3.235, 4.265$, all $P < 0.05$). In CAL group, ATIII ($75.5\% \pm 9.70\%$), R (4.40 ± 1.27 min) and K (1.03 ± 0.30 min) values were less than those in the NCAL group ($95.6\% \pm 12.8\%, 5.73 \pm 1.26$ min, 1.21 ± 0.16 min, $t = -5.382, -2.731, -2.483$, all $P < 0.05$). MA (70.54 ± 5.17 mm), CI (2.76 ± 0.38), and α angle ($78.79^\circ \pm 2.56^\circ$) values in CAL group were higher than NCAL group (64.37 ± 4.20 mm, 2.10 ± 0.49 and $74.43^\circ \pm 3.03^\circ$, $t = 3.286, 4.369, 4.759$, all $P < 0.05$). In CAL group, it showed that ATIII level was positive correlated with R and K values ($r = 0.495, 0.793, P < 0.05$) but negative correlated with α angle, MA and CI values ($r = -0.422, -0.244$ and $-0.236, P < 0.05$). **Conclusion** Blood plasma TEG values and ATIII level has some correlations in children's KD according to our analysis. Combine the two test would be necessary and meaningful in the diagnosis and treatment of children's KD in the future.

Keywords: kawasaki disease; blood plasma thromboelastography; ATⅢ; correlations

川崎病(KD)是一种以全身血管炎性病变为主要病理特征的急性发热性儿童自身免疫性疾病,其

* 作者简介:靳剑芸(1969—),女,本科,主管检验师,主要从事临床生物化学检验工作, E-mail: shaoxiong001ster@gmail.com。

可引起冠状动脉扩张或冠状动脉瘤,严重者可引发儿童缺血性心肌病或猝死^[1]。KD患儿不仅存在血管内皮细胞的损伤,也存在凝血和抗凝系统功能失调导致的高凝状态,极易造成血栓,约15%~25%的未经治疗患儿出现冠脉扩张或动脉瘤,这些患儿极易出现冠脉血栓和心肌梗死等远期并发症^[2]。血栓弹力图(TEG)可有效检测血液高凝、低凝及纤维蛋白溶解现象,能提供由凝血启动到血小板聚集反应、纤维蛋白丝形成、血块生长、最大血块形成、血块降解至溶解的全部信息。已逐渐广泛应用于临床心脏手术,术中输血、溶栓及抗凝等领域。对脑梗死、脑卒中、冠心病、动脉粥样硬化等血栓性疾病的预测和诊断也具有较高参考价值^[3],为了进一步探讨TEC参数以及抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)对儿童KD诊断的意义,本研究对KD患儿和健康儿童,以及冠脉病变(CAL)组和未伴冠脉病变(NCAL)组的TEC参数和AT-Ⅲ活度进行检测并对比,以探讨联合检测对KD患儿的诊断应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2015年1月~2017年2月我院心内科住院患儿60例,按照2004年国际川崎病会议修订的KD诊断标准^[4]确诊。年龄2个月~10岁,平均年龄 16.9 ± 10.5 个月,其中男性35例。健康对照组42例为保健科查体儿童,平均年龄 18.8 ± 11.5 个月,其中男性24例。根据心超结果,另选取同期伴有冠脉病变的住院患儿28例,年龄1个月~9岁,平均年龄 30 ± 19 个月,其中男性18例。和未伴有冠脉病变的患儿30例,年龄2个月~14岁,平均年龄 32 ± 21 个月,其中男性16例。每组患儿年龄、性别差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 试剂和仪器 血浆ATⅢ采用美国产ACL TOP700全自动凝血分析仪,及其配套试剂完成。血栓弹力仪为美国产Thrombelastograph Analyzer TEG-5000,及其配套进口试剂高岭土促进剂(Kaolin)。按照SOP规范操作完成。

1.3 方法 TEC指标包括凝血反应时间(R,单位:min)、血细胞凝集成块时间(K,单位:min)、血细胞凝集成块速率(α 角,单位:°)、凝血综合指数(CI)、凝血块的最大强度(MA,单位:mm),AT-Ⅲ(单位:%)。TEG检测方法:清晨空腹抽取静脉血,枸橼酸钠抗凝(3 000 r/min,离心10min),分离血浆。用血栓弹力仪进行测定,使用配套试剂,记录各项指标。AT-Ⅲ样本处理同上,测定使用全自动凝血分析仪及其配套试剂检测。

1.4 统计学分析 采用SPSS20.0统计软件进行

分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,Pearson相关性分析ATⅢ与TEG指标的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KD组ATⅢ活性及TEG水平与健康组的比较 见表1。KD组K,ATⅢ,R值低于健康组,差异均有统计学意义($t = -6.483, -4.267, -3.205$,均 $P < 0.05$)。KD组CI, α 角,MA值均高于健康组,差异均有统计学意义($t = 2.339, 3.235, 4.265$,均 $P < 0.05$)。

表1 KD组ATⅢ活性及TEG水平与健康组比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	KD组($n=60$)	健康组($n=42$)	t 值	P 值
ATⅢ(%)	90.5 ± 19.05	110.4 ± 10.8	-4.267	<0.05
R(min)	5.40 ± 1.72	6.85 ± 2.32	-3.205	<0.05
K(min)	1.11 ± 0.36	2.29 ± 0.66	-6.483	<0.05
α 角(deg)	75.23 ± 6.97	69.65 ± 5.28	3.235	<0.05
MA(mm)	67.08 ± 6.27	59.12 ± 3.52	4.265	<0.05
CI	2.11 ± 0.70	1.90 ± 0.40	2.339	<0.05

2.2 CAL组ATⅢ活性及TEG水平与NCAL组的比较 见表2。随着疾病活动度增加,CAL组ATⅢ,R,K值明显低于NCAL组,差异有统计学意义($t = -5.382, -2.731, -2.483$,均 $P < 0.05$);MA,CI, α 角明显高于NCAL组,差异均有统计学意义($t = 3.286, 4.369, 4.759$,均 $P < 0.05$)。

表2 KD患儿CAL组与NCAL组ATⅢ及TEG的比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	CAL组($n=28$)	NCAL组($n=30$)	t 值	P 值
ATⅢ(%)	75.5 ± 9.70	95.6 ± 12.8	-5.382	<0.05
R值(min)	4.40 ± 1.27	5.73 ± 1.26	-2.731	<0.05
K值(min)	1.03 ± 0.30	1.21 ± 0.16	-2.483	<0.05
α 值(deg)	78.79 ± 2.56	74.43 ± 3.03	4.759	<0.05
MA值(mm)	70.54 ± 5.17	64.37 ± 4.20	3.286	<0.05
CI	2.76 ± 0.38	2.10 ± 0.49	4.369	<0.05

2.3 CAL组ATⅢ活性与TEG水平相关性分析 见表3。Pearson相关性分析显示,ATⅢ活性与R,K值呈正相关($r = 0.495, 0.793$, $P < 0.05$),与 α 角,MA,CI值呈负相关($r = -0.422, -0.244, -0.236$,均 $P < 0.05$),差异均有统计学意义。

表3 CAL组ATⅢ活性与TEG水平相关性分析

CAL组	R	K	α	MA	CI
r	0.495	0.793	-0.422	-0.244	-0.236
P	0.003	0.000	0.025	0.002	0.027

3 讨论 KD多见于5岁以下儿童,其危害在于心血管系统的并发症,早期发现、早期治疗能够明显减少冠脉损伤的发生。在临床工作中,典型的KD不难通过典型的临床表现做出诊断。然而,大多数患儿的临床特征并不会在就诊时就立即表现

出来,往往是随着时间的推移逐渐出现,个别患儿的体征较迟出现。尤其对于不完全 KD 诊断更加困难。近年来大量研究已证实,KD 患儿血管炎症与血液高凝及血栓之间存在紧密性,KD 患者往往存在高凝状态,凝血及纤溶功能异常,需要采取抗凝及抗血小板联合治疗^[5]。而以往常规的凝血功能检查项目主要检测整个凝血过程中的一个独立部分,缺乏灵敏度,TEG 完全不同于目前常规凝血项目的检测方法,是以细胞学为基础的凝血检测模式,通过不同诱导剂检测从内、外源凝血因子启动,纤维蛋白原形成,血凝块溶解的凝血全过程,来反映血小板、凝血因子、纤维蛋白原、纤溶系统和其他细胞成分间的相互作用。虽然目前在临床上广泛应用于出血原因判断,指导合理成分输血以及药物治疗,检测血小板功能,指导个体化的抗血小板治疗,动态评估患者的凝血状态,诊断凝血功能障碍等方面^[6]。但 TEG 与 ATⅢ对于儿童 KD 病方面的临床意义鲜有报道。本研究旨在探讨其在诊断 KD 中的应用价值。

ATⅢ是体内的主要抗凝成分,其减少表明血液凝固增强;R 值表示凝血的反应时间,凝血因子缺乏时可明显延长,反之血液高凝时缩短。K 值为血细胞凝集块的形成时间,其缩短反映患者凝血的动力增强。 α 角大小主要受纤维蛋白原影响, α 角增大表明纤维蛋白原功能增强;MA 值增大提示血小板数量增多,功能增强;CI 值是个综合指数,用于描述病人总体凝血状况。本研究结果表明 KD 组的 ATⅢ,R,K 值低于健康组,KD 组的 α 角,MA,CI 值均高于健康组。说明 KD 患儿普遍存在凝血功能异常,处于高凝状态,与文献报道的结论相一致^[7]。也进一步说明了 TEG 水平和 ATⅢ能很好地反映 KD 患儿体内的凝血状况,能快速准确判断患者的血液凝固性改变,可以作为 KD 诊断的一项指标。通过对 CAL 与 NCAL 参数的比较,ATⅢ,R,K 值随着病情的加重而缩短, α 角,MA,CI 值随着病情加重而增大。高凝状态越明显,出现冠脉受损的风险越大。提示临床医生密切观测 KD 患儿 TEG 和 ATⅢ,防止出现冠状动脉病变(CAL),由于 KD 病因尚不清楚,因此缺乏特异性诊断试验。ATⅢ由肝细胞产生,是体内主要的抗凝物质,近年研究表明 ATⅢ也与炎症反应相关,临床研究证实,严重炎症性疾病患者在感染早期可出现 ATⅢ活性下降^[8]。本文通过对 CAL 组的进一步相关性分析发现 CAL 组 ATⅢ与 TEG 水平有明显相关性,ATⅢ活性与 R,K 值呈正相关,与 α 角,MA,CI 值呈负相关。KD 组的 ATⅢ低于健康组;CAL 组的 ATⅢ也低于 NCAL 组。ATⅢ与

TEG 联合检测可以作为与其它血管炎性疾病鉴别诊断的一项指标和临床抗凝治疗的评估。

本研究由于检测 TEG 价格相对昂贵,CAL 病例数相对较少,有待于进一步大样本的连续监测各项参数的动态变化,并根据变化结果分析 KD 患者凝血状态、危险分层及预后的关系。总之联合检测 ATⅢ和 TEG 能够监测 KD 患儿的凝血状态,可辅助早期诊断 KD,对预防 KD 患儿严重心血管并发症有积极的意义。

参考文献:

- [1] 李晓惠. 川崎病诊断与治疗新进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(1):9-13.
Li XH. Advances in diagnosis and treatment of Kawasaki Disease[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics,2013,28(1):9-13.
- [2] 梁秋月,刘晓燕. 川崎病冠状动脉血栓形成发病机制及治疗进展[J]. 国际儿科学杂志,2016,43(3):213-216.
Liang QY, Liu XY. Progress in the mechanism and treatment of coronary artery thrombosis caused by Kawasaki disease[J]. International Journal of Pediatrics,2016,43(3):213-216.
- [3] 王克迪,孔玉华,康熙雄. 血栓弹力图仪的临床应用报道[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(4):135-137.
Wang KD, Kong YH, Kang XX. Use of a thromboelastography assay for diagnosis of antiplatelet drugs resistance; a case report[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2011,26(4):135-137.
- [4] Ayusawa M, Snonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for kawasaki disease (the 5th revised edition)[J]. Pediatr Int,2005,47(2):232-234.
- [5] 郑远征,杜忠东. 华法林联合阿司匹林治疗对川崎病合并巨大冠状动脉瘤预后的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(9):649-652.
Zheng YZ, Du ZD. Warfarin and aspirin combination therapy for giant coronary artery aneurysm secondary to Kawasaki disease[J]. Chin J Appl Clin Pediatr,2013,28(9):649-652.
- [6] 许红霞,宋来春. 血栓弹力图动态监测 AIS 患者瑞通立静脉溶栓过程及其应用[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(5):137-139.
Xu HX, Song LC. Thromboelastographic dynamic monitoring and clinical application in patients experiencing acute ischemic stroke and receiving reteplase[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2016,31(5):137-139.
- [7] 郑艳梅. 川崎病儿童急性期凝血功能检测及分析[J]. 山西医科大学学报,2005,36(5):629-630.
Zheng YM. Status and mechanism of coagulation in children with acute stage Kawasaki disease[J]. Journal of Shanxi Medical University,2005,36(5):629-630.
- [8] 郭利莉,马志坤. ATⅢ与全身炎症反应综合征相关性研究[J]. 医学信息,2013,(26):92.
Guo LL, Ma ZK. Correlation between ATⅢ and systemic information response syndrome[J]. Medical Information,2013,(26):92.

收稿日期:2017-05-19

修回日期:2017-07-13