

血栓弹力图参数与血浆狼疮抗凝物质相关性探讨*

沈 韻, 刘 禹, 梁 茜, 许冠群 (上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科, 上海 200025)

摘要:目的 评估血栓弹力图(TEG)各参数与血浆狼疮抗凝物质(LAC)的相关性。方法 收集2012年1月~2018年3月瑞金医院收治的LAC阳性患者56例以及健康对照组40例,同时进行LAC,活化部分凝血活酶时间(APTT)以及TEG检测。采用one-way ANOVA检验分析各组间APTT,TEG反应时间(R值),MA值,凝血综合参数(CI值)的差异,采用Spearman秩相关检验分析LAC与APTT,TEG各参数的相关性。结果 各组间APTT,TEG R值和CI值的差异均有统计学意义($F=40.70, 13.52, 9.185$, 均 $P<0.0001$),各组间TEG MA值的差异无统计学意义($F=0.9673, P=0.4247$)。LAC阳性患者组的APTT和TEG R值显著高于正常对照组,CI值显著低于正常对照组(均 $P<0.0001$)。LAC与APTT及TEG R值间存在正相关,相关系数分别为0.7918($P<0.0001$)和0.7123($P<0.0001$)。LAC与TEG MA值和CI值间为负相关,相关系数分别为-0.2479($P=0.0149$)和-0.6360($P<0.0001$)。结论 虽然TEG参数与LAC存在相关性,但其临床意义与患者体内的高凝状态不符。

关键词:狼疮抗凝物质;血栓弹力图;活化部分凝血活酶时间

中图分类号:R446.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)05-008-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.003

Correlation between Lupus Anticoagulant in Plasma and the Parameters of Thromboelastography

SHEN Yun, LIU Yu, LIANG Qian, XU Guan-qun (Department of Laboratory Medicine, Ruijin Hospital of Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

Abstract Objective To evaluate the correlation between lupus anticoagulant (LAC) and thromboelastography (TEG) parameters. **Methods** A total of 56 patients with positive LAC and 40 normal individual were enrolled. Activated partial thromboplastin time (APTT), LAC and TEG analysis was performed in each patient. Three TEG parameters were monitored, including reaction time (R) to clot initiation, maximum vertical amplitude (MA) and coagulation index (CI). Differences between groups were analyzed by one way ANOVA. The correlation between LAC and each parameter were evaluated by Spearman correlation test. **Results** There was significant difference between each group for APTT, R and CI (F value was 40.70, 13.52 and 9.185, $P<0.0001$) respectively, while no significant difference was observed for MA ($F=0.9673, P=0.4247$). APTT and R were significantly higher in patients with positive LAC, while CI was significantly lower in patients with positive LAC ($P<0.0001$). There was positive correlation between LAC and APTT/R, and the coefficient of correlation was 0.7918 ($P<0.0001$) and 0.7123 ($P<0.0001$), respectively. There was negative correlation between LAC and MA/CI, and the coefficient of correlation was -0.2479 ($P=0.0149$) and -0.6360 ($P<0.0001$), respectively. **Conclusion** Although significant correlation was observed between LAC and TEG parameters, the TEG results did not reflect the hypercoagulable state in vivo for patients with positive LAC.

Keywords: lupus anticoagulant; thromboelastography; activated partial thromboplastin time

血栓弹力图(thromboelastography, TEG)可实时记录凝血启动到纤维蛋白形成、血小板与纤维蛋白结合、血小板聚集和血块形成到血块溶解的全过程,可反映体内凝血全貌。它可较好地预测患者体内的出血倾向^[1],但它是否能准确反映患者体内高凝状态却不置可否^[2,3]。狼疮抗凝物质(lupus anticoagulant, LAC)是一种作用于磷脂的IgG或IgM抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody,

APA),是抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)患者发生血栓的独立危险因素。目前关于TEG各参数与血浆LAC的相关性报道较少,本研究对此进行了深入探讨。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2012年1月~2018年3月本院收治的LAC阳性患者共56例(排除并发出血系统其它疾病),其中男性27例,中位年龄45

* 基金项目:国家自然科学基金(81400100;81401726)。

作者简介:沈 韻(1967-),女,本科,主管技师,主要从事血栓与止血相关研究,E-mail:519255003@qq.com。

通讯作者:许冠群(1975-),男,本科,主管技师,主要从事血栓与止血相关研究,E-mail:3247742187@qq.com。

岁;女性 29 例,中位年龄 44 岁。根据阳性强弱又分为弱阳性组 6 例,中阳性组 20 例,强阳性组 30 例。同时收集健康对照组 40 例,其中男性 15 例,中位年龄 48 岁;女性 25 例,中位年龄 38 岁。

1.2 试剂和仪器 LAC 筛选试验与确诊试验测定试剂盒(美国 IL 公司),活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)检测试剂盒(日本 Sysmex 公司),高岭土激活剂(Kaolin[®],美国 Hemoscope 公司),ACL TOP700 全自动凝血分析仪(美国 IL 公司),Sysmex CS5100 全自动凝血分析仪(日本 Sysmex 公司),TEG[®]5000 型血栓弹力图仪(美国 Hemoscope 公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集与处理:所有患者空腹状态下采集 3 管枸橼酸钠抗凝(抗凝浓度为 109 mmol/L,抗凝比例为 1:9)静脉血,每管 2.7 ml。其中的 2 管 3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆,供 LAC 及 APTT 检测用。TEG 检测采用全血标本。2 h 内完成检测。

1.3.2 样本检测:①LAC 检测采用美国 IL 公司 ACL TOP700 全自动凝血分析仪及其配套试剂(HemosIL),LAC<1.20 为阴性,1.20≤LAC<1.50 为弱阳性,1.50≤LAC<2.00 为中阳性,LAC≥2.00 为强阳性。②APTT 检测采用日本 Sysmex CS5100 全自动凝血分析仪及其配套试剂。

③TEG 检测采用美国 Hemoscope 公司的 TEG[®]5000 型血栓弹力图仪及其配套试剂,按仪器说明书进行质量控制及标本检测。首先,将高岭土激活剂室温放置 30 min,缓慢上下颠倒枸橼酸钠抗凝的外周血标本,取 1 ml 加入含有高岭土激活剂的小瓶内,缓慢上下颠倒 5 次,室温放置 10 min 备用。将一次性 TEG 普通检测杯置于检测架上,加入 20 μl 氯化钙(0.2 mol/L)。将准备好的含有高岭土激活剂的全血标本 340 μl 沿检测杯内壁缓慢注入杯中,上杯后立即运行,运行时间>90 min,直至完成凝血和纤溶全过程。记录反应时间(R 值)、最大振幅(MA 值)和凝血综合参数(CI 值)。

1.4 统计学分析 本研究使用 GraphPad Prism v6.0 软件进行统计分析。组间比较采用 one-way ANOVA 检验,相关性分析采用 Spearman 秩相关检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常对照组及狼疮抗凝物质阳性患者 LAC, APTT,TEG R 值,MA 值以及 CI 值检测结果见表 1。各组间 APTT,TEG R 值和 CI 值的差异均有统计学意义(F 值分别为 40.70,13.52 和 9.185,均 P<0.000 1),各组间 TEG MA 值的差异无统计学意义(F=0.967 3,P=0.424 7)。组间两两比较结果见表 2。

表 1 正常对照组及狼疮抗凝物质阳性患者 LAC,APTT,TEG R 值,MA 值以及 CI 值检测结果($\bar{x}\pm s$)

项 目	LAC			
	阳性	弱阳性	中阳性	强阳性
年龄(岁)	42.75±17.06	36.50±24.41	40.70±27.42	46.30±18.40
LAC	1.05±0.05	1.31±0.08	1.74±0.14	2.52±0.41
APTT(s)	28.97±2.99	48.32±7.60	55.25±13.24	67.62±18.63
R 值(min)	5.40±0.94	6.70±2.80	8.28±2.34	10.13±3.98
MA 值(mm)	64.6±5.23	60.00±17.92	62.98±10.5	61.15±7.21
CI 值	1.15±1.55	-1.22±5.06	-1.95±3.68	-4.19±5.06

注:APTT 参考范围为 22.3s~38.7s;R 值参考范围为 5 min~10min;MA 值参考范围为 51mm~69mm;CI 值参考范围为-3~3。

表 2 正常对照组及狼疮抗凝物质阳性患者 LAC,APTT,TEG R 值,MA 值以及 CI 值组间比较

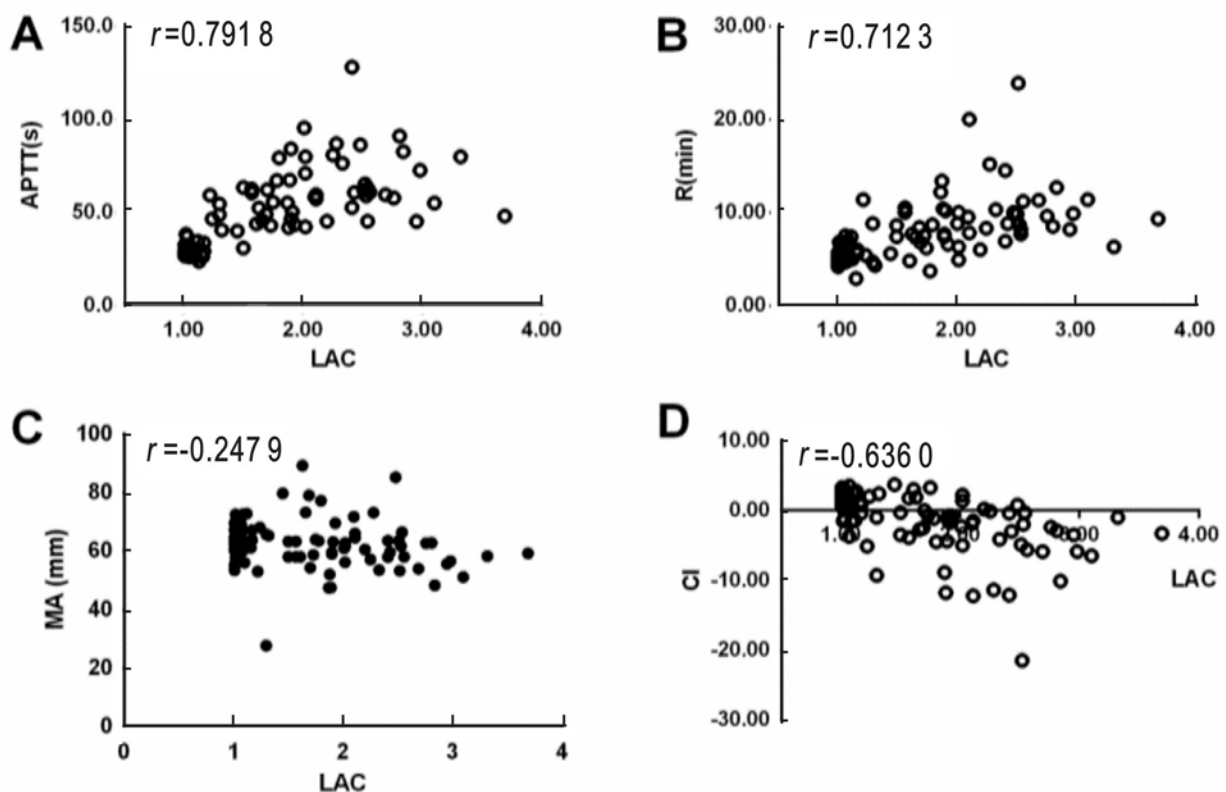
组 别	参数(P 值)			
	APTT	R 值	MA 值	CI 值
正常组 vs 阳性组	<0.000 1*	<0.000 1*	0.518 0	<0.000 1*
正常组 vs 弱阳性组	0.021 8*	0.857 1	0.764 8	0.673 2
正常组 vs 中阳性组	<0.000 1*	0.005 3*	0.956 5	0.047 2*
正常组 vs 强阳性组	<0.000 1*	<0.000 1*	0.504 0	<0.000 1*
弱阳性组 vs 中阳性组	0.840 8	0.790 5	0.951 3	0.995 2
弱阳性组 vs 强阳性组	0.026 9*	0.082 7	0.998 4	0.479 6
中阳性组 vs 强阳性组	0.028 5*	0.205 1	0.953 4	0.319 9

注:* P<0.05,差异有统计学意义。

其中,狼疮抗凝物质阳性患者组的 APTT 和 TEG R 值显著高于正常对照组,CI 值显著低于正常对照组(P 值均 <0.0001)。TEG MA 值在两组间的差异无统计学意义($P=0.5180$)。LAC 弱阳性组与 LAC 中阳性组患者的 APTT 差异无统计学意义($P>0.05$),其余各组间的差异均有统计学意义($P<0.05$)。TEG R 值和 CI 值仅在 LAC 阴性组与 LAC 中阳性组以及 LAC 阴性组与 LAC 强阳性组间的差异有统计学意义($P<0.05$)。MA 值在各组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 正常对照组及狼疮抗凝物质阳性患者 LAC

与 APTT,TEG R 值,MA 值以及 CI 值的相关性分析 见图 1。96 例标本的 LAC 值与 APTT,TEG R 值、MA 值以及 CI 值均存在相关性,且 LAC 与 APTT 及 R 值间为正相关,相关系数分别为 0.7918($P<0.0001$)和 0.7123($P<0.0001$),而 LAC 与 MA 值和 CI 值间为负相关,相关系数分别为 -0.2479 ($P=0.0149$)和 -0.6360 ($P<0.0001$)。APTT 延长、R 值增大、MA 值减小和 CI 值减小均代表低凝状态,与患者体内的高凝状态不符。



A. LAC 与 APTT 的相关性分析;B. LAC 与 TEG R 值的相关性分析;C. LAC 与 TEG MA 值的相关性分析;D. LAC 与 TEG CI 值的相关性分析。

图 1 96 例标本的 LAC 值与 APTT,TEG R 值,MA 值及 CI 值间的相关性分析

3 讨论 TEG 检测早在 1948 年便作为科研工具投入使用,近 20 年来,由于检测方法的自动化和标准化,其逐渐应用到出血倾向检测、抗血小板治疗监测、溶栓治疗监测、川崎病诊断等领域^[1,4~6]。但是,对于其是否能预测血栓事件的发生却没有定论。王艳海^[2]的研究表明,TEG 参数与急性脑梗死患者常规凝血指标存在相关性。而周闯等^[3]人的研究显示,下肢深静脉血栓形成以及下肢深静脉血栓形成并发肺栓塞患者 TEG 参数与正常人对照组间的差异无统计学意义。狼疮抗凝物质可损伤血管内皮细胞、激活血小板、抑制蛋白 C 活化并抑制纤维蛋白溶解系统,是抗磷脂综合征患者发生血栓的独立危险因素^[7]。但是,在实验室常规筛查

试验中,LAC 则主要干扰磷脂依赖的凝血反应,使 APTT 延长,与体内高凝状态不符。因此,本研究对 TEG 参数与血浆 LAC 的相关性进行了探讨。

目前关于 TEG 在抗磷脂综合征患者中的应用报道较少,且结论不一。一项国内的研究显示,系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患儿组 TEG 检测 R 值、K 值及 LY30 较正常对照组显著缩短,CI 值显著增大,可较好地反映患儿体内的高凝状态^[8]。但是,Breen 等^[9]的研究表明,既往发生过血栓的 APS 患者的 R 值显著高于无症状组及正常对照组,且 TEG 各参数在正常对照组及无血栓 APS 患者组间的差异无统计学意义。本研究结果与后者相似,LAC 阳性组的 R 值

显著高于正常对照组, CI 值显著低于正常对照组, MA 值在两组之间的差异无统计学意义。各项研究结果的差异可能由于患者组成不同、LAC 阳性程度和类别不同以及口服抗凝药物等混杂因素的影响。R 值延长与 CI 值的减小可能均是狼疮抗凝物质对磷脂依赖的凝血反应的干扰作用, 并不是患者体内高凝状态的真实反应。在创伤患者中, TEG MA 值是预测患者深静脉血栓与肺栓塞发生的风险相关性较好的指标^[10]。徐恺等^[11]人的研究也表明, TEG MA 值 > 62 mm 可作为脑梗死患者发生下肢深静脉血栓的预测指标。虽然狼疮抗凝物质也有活化血小板的作用, 但本研究及既往研究均提示其不影响 TEG MA 值^[8,9]。此外, 柏明见等^[12]人的研究表明, 血清清蛋白水平与 SLE 患者疾病活动性相关性较抗 dsDNA 抗体更高。临床实验室应进一步探寻评估 SLE 患者疾病活动性与血栓发生风险的相关指标。

综上所述, 基于 LAC 的异质性及其对磷脂依赖的凝血/抗凝反应的干扰作用, 虽然 TEG 各指标与 LAC 存在相关性, 但 TEG 检测并不能反映 LAC 阳性患者体内的高凝状态。TEG 检测对 APS 患者血栓形成倾向的预测作用以及治疗监测需要通过更大样本量、更严谨试验设计的前瞻性研究进一步验证。

参考文献:

- [1] Nogami K. The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(4): 503-514.
- [2] 王艳海. 血栓弹力图在急性脑梗死患者凝血监测中的临床应用[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(22): 3312-3313, 3317.
Wang YH. Clinical application of TEG in coagulation monitoring among patients with acute cerebral infarction[J]. *Lab Med Clin*, 2015, 12(22): 3312-3313, 3317.
- [3] 周闯, 向华, 孙林, 等. 血栓弹力图在下肢深静脉血栓与肺栓塞的应用价值[J]. *医学临床研究*, 2016, 33(2): 295-297.
Zhou C, Xiang H, Sun L, et al. Clinical value of thrombelastogram on patients of deep venous thrombosis and pulmonary embolism[J]. *J Clin Res*, 2016, 33(2): 295-297.
- [4] 任军伟, 张艳萍, 丛玉隆, 等. 血栓弹力图与光电比浊法检测氯吡格雷抗血小板功能[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(6): 48-51.
Ren JW, Zhang YP, Cong YL, et al. Investigation of the antiplatelet function of clopidogrel by thrombelastography and light transmission aggregometry[J]. *J Mod Lab Med*, 2014, 29(6): 48-51.
- [5] 靳剑芸, 李启亮, 宋文琪. 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[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(5): 130-132.
Jin JY, Li QL, Song WQ. Correlation discussion of blood plasma thromboelastography values and antithrombin III level in children's Kawasaki Disease [J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(5): 130-132.
- [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. Thrombelastographic dynamic monitoring and clinical application in patients experiencing acute ischemic stroke and receiving reteplase[J]. *J Mod Lab Med*, 2016, 31(5): 137-139.
- [7] 蔡心珍, 顾健. 抗磷脂综合征与相关血栓形成[J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(9): 813-816.
Cai XZ, Gu J. Antiphospholipid syndrome and its related thrombosis[J]. *J Clin Hematol China*, 2014, 27(9): 813-816.
- [8] 李卓, 肖娟, 宋红梅, 等. 血栓弹力图评估儿童系统性红斑狼疮出凝血状态[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(2): 127-131.
Li Z, Xiao J, Song HM, et al. Study on coagulation status in children with systemic lupus erythematosus by thrombelastography[J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2014, 9(2): 127-131.
- [9] Breen KA, Hunt BJ. The utility of thromboelastography (TEG) in the management of patients with isolated antiphospholipid antibodies (aPL) or primary antiphospholipid syndrome (PAPS) [J]. *Blood*, 2010, 116: 3179.
- [10] Gary JL, Schneider PS, Galpin M, et al. Can thrombelastography predict venous thromboembolic events in patients with severe extremity trauma? [J]. *J Orthop Trauma*, 2016, 30(6): 294-298.
- [11] 徐恺, 徐正. 血栓弹力图在判断脑梗死患者发生双下肢深静脉血栓中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(11): 1336-1339.
Xu K, Xu Z. Clinical application of thrombus elastograph in predicting deep venous thrombosis of patients with cerebral infarction[J]. *Int J Lab Med*, 2018, 39(11): 1336-1339.
- [12] 柏明见, 冯璟, 冯珍如, 等. 血清清蛋白测定在系统性红斑狼疮活动性评估中的应用价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(6): 116-118.
Bai MJ, Feng J, Feng ZR, et al. Application value of serum albumin for disease activity of patient with systemic lupus erythematosus[J]. *J Mod Lab Med*, 2015, 30(6): 116-118.

收稿日期: 2018-07-02

修回日期: 2018-08-05