

深静脉血栓低分子肝素治疗中 血栓弹力图和凝血指标分析的联合应用*

陶诗友, 洪瑶, 徐德宝 (武警海警总队医院检验科, 浙江嘉兴 314000)

摘要:目的 分析深静脉血栓(DVT)患者通过低分子肝素治疗过程中血栓弹力图(TEG)和凝血指标的变化。方法 对2017年1月~2018年1月期间武警海警总队医院58例深静脉血栓患者,经静脉采血后,测定溶栓前和溶栓后1,2,3和6h的TEG和凝血指标,并进行统计学分析。结果 在溶栓过程中,TEG测定的反应时间(R)、凝固时间(K)、血细胞凝集块形成速率(α -Angle)、血凝块最大硬度(MA)和凝血指标都发生了变化。与溶栓前相比,溶栓后1h R值增高,2h达最高值。溶栓后1h K值达最高值,溶栓后1h α -Angle值、MA值均降低,TEG各参数在溶栓后3h与溶栓前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。溶栓后3h凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)和D-二聚体(DD)均达高值,溶栓后3h纤维蛋白原(FIB)达最低。溶栓后2h活化部分凝血活酶时间(APTT)达高值,凝血指标在溶栓后3h与溶栓前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TEG各参数与凝血指标相关性分析,R值、K值分别与PT,APTT比较呈正相关,与FIB,DD比较呈负相关。 α -Angle,MA分别与PT,APTT相比呈负相关,与FIB,DD比较呈正相关,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 TEG与凝血指标具有一定的相关性,联合检测更有助于深静脉血栓患者凝血功能的动态评估以及临床治疗。

关键词:深静脉血栓;低分子肝素;血栓弹力图;凝血指标

中图分类号:R543.6;R446.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)05-150-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.038

Combined Application of Thrombelastogram and Coagulation Analysis in the Treatment of Deep Venous Thrombosis with Low Molecular Weight Heparin

TAO Shi-you, HONG Yao, XU De-bao (Department of Medical Laboratory, Coast Guard Hospital of Armed Police, Zhejiang Jiaxing 314000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the changes of thrombelastogram (TEG) and coagulation index of patients with deep venous thrombosis (DVT) treated with low molecular weight heparin (LMWH). **Methods** Fifty-eight patients with deep venous thrombosis treated with LMWH from January 2017 to January 2018 in Coast Guard Hospital of Armed Police in Jiaxing were selected. TEG and coagulation index in peripheral blood before and after thrombolysis treatment for 1, 2, 3 and 6 h were analyzed. **Results** During thrombolysis treatment, the reaction time (R), coagulation time (K), hemagglutination rate (α -Angle), maximum hardness of blood clot (MA) in TEG and coagulation index all changed. The R value increased at 1h and became the highest at 2h after thrombolysis treatment compared to that of before thrombolysis. After thrombolysis treatment, the K value reached to the highest at 1h. α -Angle and MA value decreased at 1h after thrombolysis. TEG parameters at 3h after thrombolysis treatment showed significant differences ($P < 0.05$) compared to that of before thrombolysis treatment. The prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and d-dimer (DD) increased, but the fibrinogen (FIB) reached the lowest at 3h after thrombolysis treatment. Activation of partial thrombin time (APTT) became the highest at 2h after thrombolysis treatment. The coagulation index at 3h after thrombolysis showed significant differences ($P < 0.05$) compared to that of before thrombolysis treatment. Correlation analysis of TEG parameters and coagulation index showed that R value and K value were positively correlated with PT and APTT, and negatively correlated with FIB and DD. α -Angle and MA were negatively correlated with PT and APTT, and positively correlated with FIB and DD. **Conclusion** TEG was correlated with coagulation index, and combined analysis of TEG and coagulation index will be meaningful for the dynamic evaluation of coagulation and clinical treatment for patients with deep venous thrombosis.

Keywords: deep venous thrombosis; low molecular weight heparin; thrombelastogram; coagulation index

深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)是血液在深静脉内不正常凝结引起的静脉回流障碍性疾病,多见于下肢骨折后的并发症。血栓脱落可引起肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)。DVT和PE是同种疾病在不同阶段的表现形式,

DVT的主要不良后果是PE和血栓形成后综合征,可严重影响患者的生活质量,甚至导致死亡^[1]。DVT常用的治疗方法有抗凝疗法、溶栓、肢体活动等,其中溶栓治疗是较为常用的方法之一,可通过药物有效溶解血栓,使血管逐渐恢复通畅。其中,

* 作者简介:陶诗友(1988-),男,本科,学士学位,初级检验技师,主要从事临床检验方面研究,E-mail:648501159@qq.com。

低分子肝素可通过加速凝血酶的失活,并促进患者自身纤溶系统的活性以促进血栓的早期溶解^[2]。

目前,国内外临床上主要通过血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)反映凝血从开始到完全形成整个过程,可以评估和预防 DVT 形成的风险^[3]。还可通过检测凝血指标来判断溶栓治疗的效果。比如最近有研究发现,通过检测血浆纤维蛋白单体(FM)水平对下肢骨折术后静脉栓塞较 D-二聚体(DD)有较好的预测价值^[4]。但是对于 DVT 的评估和治疗,并未有动态地观察低分子肝素治疗前后整个过程中从血栓形成到溶解的变化。基于此,本研究通过联合分析 TEG 和凝血指标,目的在于更全面地监测低分子肝素溶栓治疗后 DVT 患者外周血中凝血功能的动态变化,以便进一步指导 DVT 的临床治疗,并且为病情监测和预后判断提供新的参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收取 2017 年 1 月~2018 年 1 月我院 58 例深静脉血栓(DVT)患者外周血标本,患者体重、严重程度均维持在统一用药剂量范围内,年龄 20~80 岁,平均年龄 62 岁,其中男性患者 30 例,女性患者 28 例。所有病例经医师诊断,彩色超声多普勒确诊,符合临床低分子肝素溶栓治疗要求,并排除基础性疾病(高血压、心脏病、糖尿病等),无心、肺、肾、肝功能不全,近期无活动性出血,无大手术、活检和心肺复苏,无服用抗凝药。

1.2 试剂和仪器 ACL-TOP700 全自动凝血指标仪及其原装进口凝血酶原时间(PT)、活化部分

凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(DD)和纤维蛋白原(FIB)试剂(美国贝克曼公司);TEG5000 血栓弹力图仪及其原装进口试剂,高岭土促凝剂(含 1% Kaolin 溶液)和 0.2 mol/L CaCl₂ 溶液(美国 Horoscope 公司);低分子肝素钙(Glaxo Wellcome Production, 速碧林,国药准字 J20090006)。

1.3 方法 所有符合溶栓的患者均使用速碧林(低分子肝素)进行治疗,具体剂量根据人体重、栓塞严重程度给药,一般每日用量为 184~200 AXalu/kg,分 2 次给药,每 12 h 给药一次。本次试验记录溶栓前和第一次 100 AXalu/kg 脐周皮下注射后 1, 2, 3 和 6 h 的 TEG 参数和凝血指标结果。测定方法采用 BD 公司枸橼酸钠(4:1)血凝管抽取静脉血 2 管,各 2 ml,分别用于 TEG 和凝血指标检测。要求立即送检完成测定。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 软件对实验数据进行统计学分析,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)计算,溶栓后不同时间点组用单因素方差分析进行比较,两组间比较采用 *t* 检验,TEG 参数与凝血指标的相关性采用 Pearson 相关系数进行分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 溶栓前后血栓弹力图的动态变化 见表 1。58 例 DVT 患者在溶栓后 TEG 各参数发生变化,溶栓后 R 值、K 值比溶栓前增高;溶栓后 a-Angle 值、MA 值比溶栓前减低,溶栓后 6 h a-Angle 恢复至溶栓前水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 溶栓前后血栓弹力图各参数结果($\bar{x} \pm s$)

项 目	溶栓前	溶栓后				F	P
		1 h	2 h	3 h	6 h		
R(min)	4.92±0.63	5.46±0.59	5.73±0.55	5.33±0.60	5.15±0.52	11.88	<0.05
K(min)	2.37±0.12	3.07±0.11	2.90±0.64	2.71±0.60	2.29±0.54	25.21	<0.05
a-Angle(°)	65.12±5.54	55.12±3.73	59.41±4.11	63.51±4.82	66.39±5.20	37.97	<0.05
MA(mm)	64.88±3.25	42.43±3.13	46.76±3.20	50.87±3.32	56.62±3.42	301.63	<0.05

注:溶栓后 1, 2, 3 h 与溶栓前比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 溶栓前后凝血指标的动态变化 见表 2。

表 2 溶栓前后凝血指标结果的变化($\bar{x} \pm s$)

项 目	溶栓前	溶栓后				F	P
		1 h	2 h	3 h	6 h		
PT(s)	11.66±1.05	15.71±0.86	17.98±1.20	18.76±1.18	17.64±1.23	323.17	<0.05
APTT(s)	26.50±2.58	32.73±0.76	34.65±1.75	34.12±1.66	32.23±1.61	125.96	<0.05
TT(s)	18.55±0.50	25.32±1.56	27.50±2.13	31.38±2.87	20.72±1.73	323.47	<0.05
FIB(g/L)	2.66±0.57	1.62±0.83	1.39±0.22	1.31±0.11	1.99±0.20	49.65	<0.05
DD(g/ml)	0.33±0.29	2.07±0.44	3.21±0.43	4.14±0.28	3.33±0.19	468.72	<0.05

注:溶栓后 1, 2 和 3 h 与溶栓前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

58例DVT患者在溶栓后凝血指标发生变化,溶栓后PT,APTT,DD和TT比溶栓前延长,溶栓后FIB比溶栓前减低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组试验数据相关性比较 TEG各参数与

凝血指标相关性分析见表3。R值,K值与PT,APTT比较呈正相关,与FIB,DD比较呈负相关; α -Angle,MA与PT,APTT相比呈负相关,与FIB,DD比较呈正相关,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 TEG各参数与凝血指标结果相关性分析

项 目	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	DD(g/ml)
R(min)	0.645	0.844	0.701	-0.848	-0.995
K(min)	0.296	0.584	0.653	-0.698	-0.988
α -Angle($^{\circ}$)	-0.097	-0.412	-0.399	0.498	0.019
MA(mm)	-0.596	-0.816	-0.695	0.848	0.977

3 讨论 近年来,静脉血栓栓塞的预防和治疗问题一直是研究的热点,DVT形成机制是血液高凝状态,血管壁破损,静脉血流滞缓^[5],根据形成机制我们将危险因素分为遗传性和获得性两类。另外,大约有80%的DVT是没有临床表现的,50%的DVT并发有PE,所以有很多这样的病人没有被发现,他们会有潜在的猝死风险和发展为PE和血栓形成后综合征的风险,故一定要提高意识,尽早发现,明确诊断,及时予以溶栓治疗,避免患者身心健康和生命安全遭受威胁。

本实验研究发现:①TEG中,在运用抗凝剂或凝血因子减少时R值延长,高凝时R值缩短^[6],本实验溶栓后R值延长,表明速碧林能激活纤维蛋白溶解酶原,使其成为有活性的纤维蛋白溶解酶,延长了纤维蛋白凝固时间,溶栓后2h达高值,表明溶栓后2h最不易形成纤维蛋白,但6h后基本恢复到溶栓前状态;②溶栓后1hK值达高值, α -Angle和MA达低值,说明速碧林溶栓治疗后,患者体内的纤维蛋白被降解,纤维蛋白降解可促进血凝块的部分溶解,达到溶栓效果,降低了血凝块的形成速率。

同时观察本实验凝血指标中PT,APTT和TT在溶栓后均延长,说明内、外源性凝血途径被激活,纤维蛋白原转化为纤维蛋白时间延长,纤维蛋白含量减少,血液凝固时间延长,FIB作为血栓形成的主要成分,在溶栓后减少说明血凝块减少,但常规凝血指标不能客观检测凝血的全过程,只是检测凝血的某个阶段或组分。TEG与常规凝血指标实验原理不同,TEG是动态监测血凝过程,监测结果受到各成分的相互影响,更能真实地反映体内的凝血状态和纤维蛋白溶解发生的过程,是大家认可较早的反映血液高凝状态的一项有效指标^[7]。TEG中R值反映血液凝固过程中的全部凝血因子活性,所以能更确切地反映低分子肝素治疗患者的

抗凝水平,不失为临床检测的敏感指标^[8]。

综上所述,研究58例患者发现TEG和凝血指标临床价值相同之处甚多,两者具有一定的相关性,但不能相互替代,在临床上联合应用能更迅速、更有利疾病的评估和治疗。

通过溶栓治疗后,及时观察TEG各参数的变化,需警惕参数变化增高引起的出血,如果参数变化降低提示药量不够或者再次栓塞的风险增大^[9]。根据TEG的变化改变治疗方案,能更有效更快地控制病情的发展,为最终治愈静脉血栓提供有力可靠的依据和方法。但是本实验研究的患者例数有限,同时只研究了患者第一次溶栓后的前6h,同时抗凝溶栓药物的选择仍存在争议,所以需进一步扩大研究规模和改进研究方法,不断总结经验,以便为临床提供更全面的治疗方案。

综上所述,本研究表明,通过联合分析血栓弹力图和凝血指标,可以更全面地监测低分子肝素溶栓治疗前后深DVT患者外周血中凝血功能的动态变化,并可以为DVT的临床治疗,以及病情监测和预后判断提供新的参考和思路。

参考文献:

- [1] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第3版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版),2017,9(4):250-257.
Vascular Surgery Group, Surgical Branch, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of deep venous thrombosis (3rd edition) [J]. Chinese Journal of Vascular Surgery (Electronic Version),2017,9(4):250-257.
- [2] 陈洪海. 低分子肝素钙联合气压治疗预防髋关节置换术后DVT的效果观察[J]. 右江民族医学院学报,2015,37(4):574-576.
CHEN Honghai. Effect of low molecular weight heparin calcium combined with barotherapy on prevention of DVT after hip replacement[J]. Journal of Youjiang Medical University for

(下转164页)