

血栓弹力图的临床应用及研究进展

梁震¹, 郭永明²

1. 陕西中医药大学第二临床医学院, 陕西 咸阳 712000;

2. 陕西省兵器工业五二一医院骨科, 陕西 西安 710000

摘要: 血栓弹力图(TEG)是动态分析凝血和纤维蛋白溶解整个过程的方法,可以监测血液凝块形成至溶解的整个过程,提供包括血栓的发展、稳定和溶解的全部信息。TEG 在指导术中输血、围手术期用药、凝血疾病的诊断、抗凝机制的研究、抗凝药物的疗效评价等方面均有应用,近年来临床应用广泛。

关键词: 血栓弹力图; 肝移植; 创伤; 心血管疾病; 血栓; 凝血; 纤维蛋白溶解

中图分类号: R 446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)01-0126-04

血栓弹力图(thrombelastography, TEG)是一种动态反映凝血、血小板聚集和纤溶功能的方法^[1],其通过检测血栓黏弹力的变化并以图形的方式展现。较之传统的凝血四项和血小板聚集率等方法,TEG 可对凝血和纤维蛋白原溶解过程进行全面的评估,并对临床用药进行个体化指导。目前,TEG 已在多个国家的输血、麻醉、重症、心脏外科等指南里被建议使用,广泛应用于这些过程中凝血和纤溶功能的监测,本文对 TEG 技术的临床应用和研究进展作一概述。

1 TEG 简介

TEG 于 1948 年由德国 Hartert 博士发明^[2],它能在 10 ~ 20 min 内提供凝血因子、血小板等有关凝血和纤维蛋白溶解的相关信息^[3]。振荡加热杯和自由悬挂探针是血栓弹力图的主要组成部分。先将全血放入试验杯中,再将探针置于试验杯内,并使试杯以 4 度 45 分角来回摆动。杯盖和探针连接在一起,通过血液凝固过程形成的血栓可以将样品杯旋转的扭矩传递到悬针,随着血液逐渐凝固,其黏度发生改变,阻力不断增大,TEG 检测依赖于凝血时血液黏度的变化,探针将血液的黏度变化传导到计算机,力信号转化为电信号,再由计算机绘图得到 TEG。TEG 原理图见图 1。TEG 主要有普通杯试验,肝素杯试验和血小板试验。TEG 的主要参数和意义如表 1 所示。所有这些参数均可与参考值进行比较,以检测凝血因子缺乏(R 时间增加)、纤维蛋白原缺乏(α 值减小)、血小板功能缺陷(MA 值减小)或过量纤维蛋白溶解(LY30 > 参考值)等。

2 TEG 的临床应用

TEG 可提供从凝血到纤溶全过程的相关信息,故其临床应用广泛:找出出血原因,确定输血的不同成分,指导抗血栓治疗,监测抗凝和抗血小板治疗的效果。区分原发性和继发性纤维蛋白溶解亢进,评估服用抗血小板药物的患者出血风险,并选择最佳手术时机。

2.1 肝移植 TEG 首次用于肝移植是上世纪 60 年代,医师

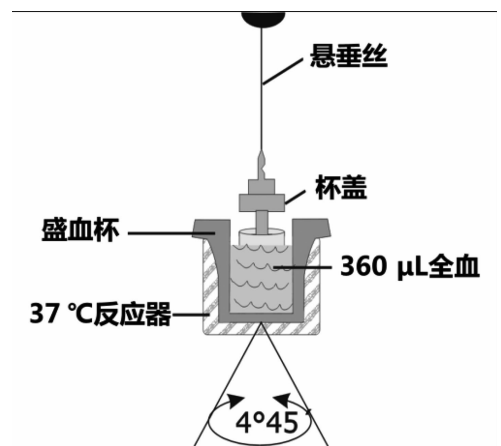


图 1 TEG 原理图

表 1 TEG 的主要参数和意义

| 主要参数 | 意义 | 参考范围 |
|----------------------|--|------------|
| R 值(凝血反应时间) | 从凝血系统启动直到纤维蛋白凝块形成之间的一段潜伏期,主要反映凝血因子的功能。 | 5 ~ 10 min |
| K 值(凝血形成时间) | 评估血凝块强度达到 20 mm 时的时间,主要反映纤维蛋白原的功能和水平。 | 1 ~ 3 min |
| α 值(Angle 角度) | 主要反映纤维蛋白原的功能。Angle 角减小,表示纤维蛋白原的功能减低; Angle 角增大,表示纤维蛋白原的功能增强。 | 53° ~ 72° |
| MA 值(血栓最大振幅) | 即最大振幅,主要反映血小板的数量和功能,也受纤维蛋白原的影响。 | 50 ~ 70 mm |
| CI(凝血综合指数) | 反映整体凝血水平,CI 增高提示高凝状态,CI 减低提示低凝状态。 | -3 ~ +3 |
| LY30(纤溶指数) | 测量 MA 值确定后 30 min 内血块消融的比例(%)。 | < 7.5% |
| EPL(预测纤溶指数) | 预测在 MA 值确定后 30 min 内血凝块将要溶解的百分比。 | < 15% |

用 TEG 监测和治疗肝移植患者再灌注后的纤维蛋白溶解^[4]。原位肝移植是终末期肝病最常用手术治疗,术中出血是原位肝移植术的主要挑战之一。凝血因子降低,抗纤

溶因子和内源性抗凝因子升高是原位肝移植术后凝血异常的特点,这些都可以导致出血事件^[5-6]。肝脏是凝血因子的主要来源,慢性肝病患者通常会出現凝血功能障碍。引起凝血功能障碍的原因很多,如促凝血蛋白和抗凝血蛋白的定量和定性缺陷,活化因子清除率降低,血小板定量和定性缺陷以及纤维蛋白溶解过度等,因此需要有针对性的输血治疗^[7]。由于传统的凝血检查受到术中肝素水平的影响,因此纤维蛋白原浓度并不总能反映出功能性纤维蛋白原活性,血小板计数并不总是反映血小板功能,故 TEG 较传统凝血检测更适用于肝移植。肝移植期间发生的最显著的凝血缺陷之一是纤维蛋白溶解增强,使用 TEG 术前评估凝血可以预测肝移植期间术中纤维蛋白溶解的发展^[4],与传统凝血试验相比,TEG 检测纤维蛋白溶解的能力更强,因此已被广泛应用于肝移植术的监测。

2.2 指导输血 现代输血主张成分输血,TEG 最大的用途是指导成分输血^[3]。有研究表明,基于 TEG 参数输血法与常规凝血试验指导输血的对照组相比,可以减少血液制品的使用^[8]。骨折、关节置换和脊柱手术的患者出血量相对较大,需要指导输血。研究发现,应用 TEG 进行凝血试验并指导成分输血,可减少 58.8% 的血液制品的使用^[9]。与常规输血相比,脊柱手术中 TEG 引导输血可以减少血液制品的使用量^[10]。血液制品的使用量减少,输血传染疾病的风险也随之降低^[11]。TEG 可以快速确定出血原因,以指导临床成分输血并减少输血量。缺乏凝血因子、纤维蛋白原功能下降、血小板功能下降、纤维蛋白溶解过度或肝素残留等均可由 TEG 检出。最科学的输血策略应将肝素残留、血液稀释、凝血因子的消耗量、低纤维蛋白原血症和血小板计数等指标考虑在内^[12]。TEG 的出现可为患者量身定制输血方案。紫绀型先天性心脏病患儿的止血功能较差,尤其是功能性纤维蛋白原,但血小板功能相对正常。对于高红细胞压积的紫绀型先天性心脏病患儿,积极的纤维蛋白原输注联合适当的小血小板可在短时间内帮助止血功能恢复,但对于低红细胞压积的婴儿,仅适当的小血小板就足够了^[13]。

2.3 心血管疾病中的应用 在心血管领域,对血小板功能进行简便、准确的检测具有重要的临床价值。抗血小板治疗是冠心病患者二级预防的基石,TEG 在优化抗血小板治疗和减少不良事件中可发挥重要作用。鉴定抗血小板药物(如阿司匹林或氯吡格雷)耐药的患者,以进行额外的治疗,降低复发性血栓事件的风险。具体而言,在冠状动脉疾病经皮介入支架置入治疗中,支架血栓形成是最严重的并发症,将 TEG 用于有血栓和出血风险的人群可降低其风险^[14]。体外循环心脏手术后出血是常见的临床难题,以下几个方面可影响患者凝血,引发出血^[15]:(1)凝血因子、纤维蛋白原和血小板等凝血物质稀释;(2)灌注期间凝血过程的激活导致凝血物质消耗;(3)抗凝剂的使用,如应用肝素;(4)手术前使用血液制品,如输注血小板、新鲜冰冻血浆等;(5)低温可影响凝血酶的产生及纤维蛋白溶解。当患者出现大出血时,确定出血原因很重要,而 TEG 不仅可以帮助确定出血原因,还可以指导输血并减少输血量^[16]。一项大型回顾性研究发现,在心脏手术

中,TEG 指导输血可以大大减少围手术期的输血量^[17]。

2.4 创伤 在世界范围内,创伤导致的死亡是造成生命丧失的主要原因。由于失血过多、血液稀释、炎症因子释放、内环境紊乱等,创伤患者容易发生低温、酸中毒和凝血功能障碍,即“致死三联征”^[18]。这三者相互影响、相互促成、互为因果,形成恶性循环。TEG 可用于随时判断凝血功能的变化,有助于检测和纠正凝血功能障碍,避免恶性循环。TEG 检测用于创伤患者有以下优点:(1)比传统凝血检测更快速、更敏感,可以确定出现凝血功能障碍的原因;(2)在急性失血期应用,可为治疗提供目标导向,减少输血量,提高存活率;(3)可以早期诊断创伤后血小板功能障碍和纤维蛋白溶解,并指导其治疗,以防止弥散性血管内凝血(DIC)发生^[19]。

2.5 凝血状态的监测 长期卧床不起的患者常出现高凝状态,深静脉血栓形成和脑血栓等并发症的发生率显著增加^[14,20]。TEG 有助于降低血栓事件的发生率,根据患者的凝血检测结果可以预防性治疗^[21]。骨折、关节置换、脊柱手术的患者,术后长期卧床,需要监测凝血。TEG 能敏感地反映围手术期患者凝血功能的变化,可用于指导围手术期抗凝治疗^[22]。TEG 对血栓发生有重要预测作用。MA 值增加,栓塞概率显著增加,可采用抗血小板治疗如阿司匹林、氯吡格雷以预防栓塞。使用 TEG 监测凝血状态的动态变化不仅可以达到最大疗效,而且可以最大限度避免出血,从而实现个体化的抗血小板治疗。研究证明,可检测到凝血因子的微小变化^[23],故 TEG 可用于筛查遗传性出血性疾病,并监测指导使用凝血因子浓缩物治疗性干预。

2.6 监测肝素和鱼精蛋白用量 临床上,不管使用普通肝素还是低分子肝素,患者间都存在个体化差异。如果剂量不足,血栓形成的风险增加,可引起高凝状态并发症,如心肌梗死、脑梗死和其他体外循环栓塞。如果剂量过大,则会导致凝血功能障碍,患者出现低凝状态,术中渗血增加、止血时间延长等,增加出血风险。临床上很少检测低分子肝素是否过量,但据文献报道,应用常规剂量的低分子肝素,10%~13% 的患者剂量不足,而 5%~11% 的患者用药过量^[24]。TEG 可全面评估肝素剂量、出血风险等,并能充分反映肝素对凝血因子和血小板聚集的抑制作用。在大部分心脏手术中,肝素抗凝必不可少,虽然激活全血凝固时间(ACT)可监测肝素用量,但术中凝血因子减少加之血液被稀释,两者之间的关联性较差。体外循环结束后须以一定量的鱼精蛋白来中和体内残存的肝素,以消除术后因肝素残留而引起的出血,TEG 可用于检测鱼精蛋白和肝素中和是否充分。

2.7 预测血栓 血栓性疾病早期都会经历一个非常明显的血栓前状态,血栓前状态是指多种因素导致血液出现血栓形成倾向的改变,此时血栓形成风险很高,但血栓尚未形成。长期卧床、肿瘤、创伤或手术应激等高凝状态患者,及早检测出血栓前状态,进行预防性抗凝治疗,对早期预防血栓有重要意义。一项纳入深静脉血栓形成患者和普通人群的对照研究结果显示,TEG 的参数(K 时间、 α 角、MA 值、CI 值)可以作为血栓及血栓前状态的诊断参考指标^[25]。有研究显示,入院行快速 TEG 检测能够识别住院期间有肺栓塞发生风险的患者^[26]。

进一步研究表明,TEG 参数 MA 可作为独立预测肺栓塞的参数,当 MA 值 >65 时,创伤患者肺栓塞患病率为正常人的 3.5 倍;当 MA 值 >72 时,创伤患者肺栓塞患病率为正常人的 5.8 倍。

2.8 评价抗凝效果 达比加群是一种新型口服抗凝药,用于治疗非瓣膜性心房颤动、肺栓塞和预防骨科手术后的深静脉血栓形成。在创伤和出血患者中需要监测达比加群水平,但是基于血浆的凝血试验可能不足以显示其抗凝效果。TEG 参数 R 值对达比加群的浓度呈线性关系,与当前的金标准蛇静脉酶凝结时间(heparin clotting time)检测结果有很强的相关性,可用于评估达比加群的抗凝效果^[27]。TEG 可在 20 min 内得到检测结果,适用于紧急情况下达比加群治疗患者的快速和精确的全血监测。在抗血小板治疗时可能会出现不理想的情况,如耐药和缺血风险^[21],根据患者 TEG 参数来调整抗血小板治疗,可达到最佳治疗效果。Sambu 等^[28]研究了 39 例支架内血栓患者,根据 TEG 检测结果来调整药物剂量,所有患者未发生新的支架内血栓,取得了满意的疗效。因此,TEG 是研究新型口服抗凝药有价值的工具^[29]。

2.9 TEG 在其他方面的应用 女性在怀孕期间有多种凝血功能障碍,如正常生理变化引起的高凝状态、肝酶升高和血小板减少综合征^[7]。血小板减少症可导致母亲和婴儿发生出血,是妊娠期最常见的症状之一^[19]。TEG 适用于妊娠合并血小板减少症孕妇凝血功能的检测。此外,TEG 还可区分正常妊娠期高凝状态和子痫前期的凝血障碍,以及有硬膜外出血潜在危险的产科患者^[30]。肿瘤患者易发生血栓,血栓形成又参与肿瘤的进展,TEG 可用于肿瘤患者临床监测,指导临床治疗和判断预后^[31]。TEG 还可用于凝血机制的研究^[32]。

3 TEG 与传统凝血检查

目前,临床医师对输血指征的判断主要依据血常规和凝血四项等传统凝血检查。血常规能够定量检测血红蛋白和血小板,凝血四项可反映血浆中凝血因子的功能。单以凝血四项、血小板计数来评价凝血功能并不可靠,基于血浆的检测不适合于监测凝血病及指导创伤输血治疗^[33-34]。传统凝血检测指标包括:凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板计数。其存在一定的局限性:(1)凝血四项只检测凝血最初的起始阶段,表现出的是早期 4% 凝血酶的产生过程;(2)血小板计数纯粹测数量,不考虑生理性、药物诱导及创伤引起的血小板聚集功能的改变。因此,很可能传统凝血指标正常,而整体凝血功能是不正常的。TEG 能在 10~20 min 内提供血凝块形成至溶解的全部信息,速度更快,结果更准确,评估更全面。

4 TEG 的局限性

TEG 的局限性主要有:(1)TEG 通常在 37℃ 进行检测,尽管可以对需要分析的血液样本进行温度调整,但温度仍会对 TEG 的结果产生影响^[35-36]。(2)TEG 测试中使用的凝血活化剂会导致凝血酶的形成,若受试者服用抗血小板抑制剂,如非甾体类消炎药,则 TEG 无法反映受试者的真实凝血状态^[37]。

(3)TEG 的参考值范围与性别、地区、人群等均有关,如女性的凝血功能强于男性^[38],北京居民纤维蛋白原功能低于西方人^[39],孕妇随着孕期增加可发生生理性高凝。目前,TEG 采用的参考值范围主要由血栓弹力图仪制造商提供,不同国家和地区需建立符合本地区健康人群特点的 TEG 参考值范围,否则将给 TEG 检测结果的临床解读带来困难。

综上所述,TEG 能快速、准确、全面地检测血液凝固及纤维蛋白溶解的全过程。可以检测凝血状态、评估血栓及出血风险;分析出血原因、指导成分输血,减少血液制品的使用;评估抗凝药物的效果,指导抗凝药物的使用。此外,TEG 还被编入人民卫生出版社第八版《诊断学》教材。随着 TEG 的不断改进和完善,TEG 将会在临床中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 刘家明,张嘉,沈建雄. 血栓弹力图在创伤外科围手术期的应用[J]. 中华骨与关节外科杂志,2010,3(3):230-234
- [2] Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungsverfahren[J]. Klin Wochenschr,1948,26(37/38):577-583.
- [3] Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry [J]. Clin Lab Haematol,2005,27(2):81-90.
- [4] Karon BS. Why is everyone so excited about thromboelastography (TEG) [J]. Clin Chim Acta,2014,436:143-148.
- [5] Steib A, Freys G, Lehmann C, et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict [J]. Can J Anaesth,2001,48(11):1075-1079.
- [6] Warnaar N, Molenaar IQ, Colquhoun SD, et al. Intraoperative pulmonary embolism and intracardiac thrombosis complicating liver transplantation: a systematic review [J]. J Thromb Haemost,2008,6(2):297-302.
- [7] Collins S, MacIntyre C, Hewer I. Thromboelastography: clinical application, interpretation, and transfusion management [J]. AANA J, 2016,84(2):129-134.
- [8] Steib A, Gengenwin N, Freys G, et al. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients [J]. Br J Anaesth,1994,73(5):645-648.
- [9] Westbrook AJ, Olsen J, Bailey M, et al. Protocol based on thromboelastograph (TEG) out-performs physician preference using laboratory coagulation tests to guide blood replacement during and after cardiac surgery: a pilot study [J]. Heart Lung Circ,2009,18(4):277-288.
- [10] 曹兴华,张晓婷,李清. 血栓弹力图指导下脊柱侧凸手术最佳输血策略的建立[J]. 中华外科杂志,2016,54(2):137-141.
- [11] Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM) [J]. Eur J Cardiothorac Surg,2007,31(6):1052-1057.
- [12] Besser MW, Ortmann E, Klein AA. Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage [J]. Anaesthesia,2015,70(Suppl 1):87-95, e29-e31.
- [13] Cui Y, Hei F, Long C, et al. Perioperative monitoring of thromboelastograph on blood protection and recovery for severely cyanotic pa-

- tients undergoing complex cardiac surgery[J]. *Artif Organs*, 2010, 34(11): 955-960.
- [14] Hobson AR, Agarwala RA, Swallow RA, et al. Thrombelastography: current clinical applications and its potential role in interventional cardiology[J]. *Platelets*, 2006, 17(8): 509-518.
- [15] Charmaia MA, Dement'eva II, Morozov IuA, et al. Interpretation of thromboelastography data in cardiosurgical patients[J]. *Klin Lab Diagn*, 2010(1): 35-39.
- [16] 周薇. 血栓弹力图的临床应用及进展[J]. *肠外与肠内营养*, 2011, 18(5): 314-316, 318.
- [17] Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, et al. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1995, 9(2): 168-173.
- [18] Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, et al. Thrombelastography in the surgical patient[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2010, 76(2): 131-137.
- [19] 靳冰, 蒋学兵. 血栓弹力图临床应用研究进展[J]. *人民军医*, 2016, 59(1): 82-84.
- [20] Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass[J]. *Anesthesiology*, 2001, 94(5): 773-781A.
- [21] 董林剑, 李元海. 血栓弹力图的临床应用及发展[J]. *安徽医药*, 2015, 19(5): 817-820.
- [22] 马璐璐, 虞雪融, 黄宇光. 快速血栓弹力图监测关节置换术患者围术期的凝血功能[J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(6): 655-657.
- [23] Kucher N, Schroeder V, Kohler HP. Role of blood coagulation factor XIII in patients with acute pulmonary embolism. Correlation of factor XIII antigen levels with pulmonary occlusion rate, fibrinogen, D-dimer, and clot firmness [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(3): 434-438.
- [24] Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin[J]. *Circulation*, 2004, 110(12): 1658-1663.
- [25] 陈威, 马思星. 血栓弹力图在评估深静脉血栓形成高危因素的应用价值探讨[D]. 贵阳: 贵阳医学院, 2014.
- [26] Cotton BA, Minei KM, Radwan ZA, et al. Admission rapid thrombelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6): 1470-1475.
- [27] Solbeck S, Ostrowski SR, Stensballe J, et al. Thrombelastography detects dabigatran at therapeutic concentrations in vitro to the same extent as gold-standard tests[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 208: 14-18.
- [28] Sambu N, Radhakrishnan A, Dent H, et al. Personalised antiplatelet therapy in stent thrombosis: observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis (CREST) registry [J]. *Heart*, 2012, 98(9): 706-711.
- [29] Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, et al. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139(5): 665-673.
- [30] Orlikowski CE, Payne AJ, Moodley J, et al. Thrombelastography after aspirin ingestion in pregnant and non-pregnant subjects[J]. *Br J Anaesth*, 1992, 69(2): 159-161.
- [31] 武红霞, 张侠. 血栓弹力图在凝血系统中的临床应用[J]. *微循环学杂志*, 2015, 25(3): 76-78.
- [32] Atkinson HM, Mewhortbuist TA, Berry LR, et al. Anticoagulant mechanisms of covalent antithrombin-heparin investigated by thrombelastography. Comparison with unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(1): 62-68.
- [33] Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, 22(2): 267-274.
- [34] Bartal C, Yitzhak A. The role of thromboelastometry and recombinant factor VIIa in trauma[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, 22(2): 281-288.
- [35] Downing LK, Ramsay MA, Swygart TH, et al. Temperature corrected thrombelastography in hypothermic patients[J]. *Anesth Analg*, 1995, 81(3): 608-611.
- [36] Kettner SC, Sitzwohl C, Zimpfer M, et al. The effect of graded hypothermia (36 degrees C-32 degrees C) on hemostasis in anesthetized patients without surgical trauma[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(6): 1772-1776.
- [37] Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, et al. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2009, 17: 45.
- [38] Scarpelini S, Rhind SG, Nascimento B, et al. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers[J]. *Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 2009, 42(12): 1210-1217.
- [39] 纪宏文, 马丽, 高旭蓉, 等. 中国北京地区健康人群血栓弹力图参考范围的建立[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(14): 980-983.

收稿日期: 2018-10-22 编辑: 王娜娜