

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.17.030

血栓弹力图联合凝血指标评估脓毒症病情严重程度的临床价值分析*

王希龙 刘建军 寇立臣 赵玲芳 刘东

(兰州军区兰州总医院重症医学科 甘肃 兰州 730050)

摘要 目的:探讨血栓弹力图(TEG)联合常规凝血指标评估脓毒症病情严重程度的临床价值。**方法:**选取2015年11月-2016年11月兰州军区兰州总医院重症医学科收治的重症感染患者97例为研究对象。依据脓毒症3.0将患者分为脓毒症(Sepsis)组(67例)、脓毒症休克(Septic Shock)组(30例)。完善相关检查后,检测和比较两组常规凝血功能指标(活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)),描绘 TEG(凝血时间(R)、血块成型时间(K)、 α 角、血块强度(MA))的差异及以上指标之间的相关性。**结果:**脓毒症休克组 PT、APTT、FIB 和 D-D 水平均较脓毒症组显著升高($P<0.05$),R、K 均较脓毒症组显著缩短($P<0.05$),而 α 角、MA 均较脓毒症组显著增大($P<0.05$)。TEG 中 R 值、K 值与 PT、APTT 呈正相关($r=0.439、0.267、0.379、0.136$),与 FIB、D-D 呈负相关($r=-0.397、-0.671、-0.628、-0.534$); α 角、MA 值与 PT、APTT 呈负相关($r=-0.127、-0.238、-0.459、-0.213$),与 FIB、D-D 呈正相关($r=0.386、0.53、0.687、0.652$)。**结论:**TEG 联合凝血指标可较真实地判断脓毒症患者凝血纤溶状态,为脓毒症患者病情严重程度的判断提供更可靠的依据。

关键词:脓毒症;脓毒症休克;血栓弹力图;凝血指标

中图分类号:R631.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)17-3340-04

Analysis of the Clinical value of TEG Combined with Coagulation Tests For Evaluating the Severity of Sepsis*

WANG Xi-long, LIU Jian-jun, KOU Li-chen, ZHAO Ling-fang, LIU Dong

(Intensive Care Medicine, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, PLA, Gansu, Lanzhou, 730050, China)

ABSTRACT Objective: To Analysis of clinical value of thrombelastograph (TEG) combined coagulation tests evaluating severity of illness in the sepsis patients. **Methods:** From November 2015 to November 2016, 97 cases of sepsis patient were studied. The patients were divided into two groups according to sepsis3.0 : sepsis group ($n=67$), septic shock group ($n=30$). Coagulation tests(activated partial thromboplastin time(APTT), prothrombin(PT), fibrinogen(FIB) and D-Dimer(D-D))in the two groups were checked and compared. The difference of the TEG((reaction time (R), kinetics of clot development (K), α angle and maximum amplitude (MA))were described in the two groups simultaneously and the relativity of monitoring index were analyzed. **Results:** The value of PT, APTT, FIB and D-D in septic shock group were larger than those in sepsis group, and there was significant differences ($P<0.05$). Compared with sepsis group, the value of R and K in septic shock group significantly decreased ($P<0.05$), and the value of α angle and MA obviously increased ($P<0.05$). The value R and K had the positive correlation with PT and APTT ($r=0.439, 0.267, 0.379, 0.136$), and had negative correlation with FIB and D-D ($r=-0.397, -0.671, -0.628, -0.534$). The value of α angle and MA negatively correlated with PT and APTT($r=-0.127, -0.238, -0.459, -0.213$), and positively correlated with FIB and DD ($r=0.386, 0.553, 0.687, 0.652$). **Conclusions:** TEG combined conventional coagulation test could comparatively accurately evaluate the coagulation and fibrinolysis state of patients with sepsis, and assess the severity of illness in the sepsis patient. It's helpful to clinical care for sepsis.

Key words: Sepsis; Septic Shock; Thrombelastograph; Coagulation tests

Chinese Library Classification(CLC): R631.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)17-3340-04

前言

脓毒症(Sepsis)是全球范围内入住 ICU 最常见病种之一,其诊断及治疗尚存在许多争议,发病机制仍然是重症医学领域研究的热点与难点^[1]。临床上 30%-50%的脓毒症患者可出现凝血功能障碍^[2],脓毒症发生时炎症反应一旦被激活,炎症和凝血途径就会相互作用而进一步放大宿主反应,凝血/纤溶系统功

能紊乱贯穿脓毒症始终,在其发生发展过程中起重要作用,同时也是决定预后的重要因素^[3]。脓毒症机体的凝血功能紊乱需要客观真实评估来指导临床救治,但常规凝血功能检测反映机体凝血状态存在一定的缺陷。血栓弹力图(Thrombelastograph, TEG)主要测定血栓形成速度、强度及溶解的过程,能实时反映患者凝血全过程。本研究通过检测重症脓毒症患者血栓弹力图和常规凝血指标反映其凝血功能,进一步分析血栓弹力图和常

* 基金项目:全军医药科研"十二五"面上项目(CLZ12JA04);甘肃省自然科学基金项目(1308RJYA06)

作者简介:王希龙(1971-),男,硕士,副主任医师,主要从事危重症疾病的临床研究, E-mail: wangxl326@163.com, 电话: 18054164709

(收稿日期:2017-12-29 接受日期:2018-01-25)

规凝血指标的相关性,旨在探讨血栓弹力图用于评估脓毒症患者早期凝血异常的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 11 月至 2016 年 11 月我科收治重症感染患者 97 例,男 65 例,女 32 例;年龄 20~76 岁,平均(55.6 ± 7.2)岁。录入标准依据 Sepsis 3.0^[4]制定的 Sepsis 及 Septic shock 的诊断标准。剔除标准:(1)既往有血栓及出血性疾病;(2)肝病及

恶性肿瘤;(3)服用过抗凝药物的患者;(4)资料不全者。

1.2 分组

依据 Sepsis 3.0 将重症感染患者分为二组:脓毒症(Sepsis)组:对于 ICU 的感染或可疑感染患者,当 SOFA 评分 ≥ 2 分时,诊断为 Sepsis。脓毒症休克(Septic shock)组:Sepsis 患者经积极液体复苏后仍需要升压药物维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg,并且血乳酸 >2 mmol/L。两组患者的性别、年龄和 BMI 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者的一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Sex(man/women, n)	Age(y)	BMI(kg/m ²)
Sepsis group	67	40/27	44.81 $\pm$ 16.79	21.62 $\pm$ 4.05
Septic shock group	30	18/12*	44.52 $\pm$ 16.93*	21.93 $\pm$ 4.21*

Note: Compared with sepsis group, * $P>0.05$.

1.3 方法

患者收住后抽取静脉血监测血常规、肝肾功电解质、凝血四项,同时进行 TEG、动脉血气分析及 SOFA 评分。观察并分析 TEG(血凝时间(R)、血块成型时间(K)、 α 角、血块强度(MA))及常规凝血指标(活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D))。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组常规凝血功能指标的比较

与脓毒症组比较,脓毒症休克组 PT、APTT、FIB 和 D-D 水平及 SOFA 评分均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组常规凝血功能指标的检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the conventional coagulation index between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Group	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)	SOFA
	12~14.8	28~42.5	2~4	0.0~0.50	
Sepsis group	13.06 $\pm$ 2.30	30.85 $\pm$ 5.32	2.95 $\pm$ 0.98	0.46 $\pm$ 0.27	6.30 $\pm$ 3.46
Septic shock group	16.74 $\pm$ 4.53*	39.36 $\pm$ 4.96*	5.12 $\pm$ 1.59*	1.35 $\pm$ 0.57*	9.09 $\pm$ 2.39*

Note: Compared with sepsis group, * $P<0.05$.

2.2 两组血栓弹力图检测结果的比较

与脓毒症组比较,脓毒症休克组 R 值、K 值明显缩短,差异

有统计学意义 ($P<0.05$);而脓毒症休克组 α 角、MA 值明显增大,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组血栓弹力图检测结果的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the TEG parameters between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Group	R(min)	K(min)	$\alpha(^{\circ})$	MA(mm)
	4~8	1~4	47~74	54~72
Sepsis group	4.21 $\pm$ 1.58	2.07 $\pm$ 0.72	67.45 $\pm$ 7.97	67.36 $\pm$ 9.35
Septic shock group	2.94 $\pm$ 1.79*	1.49 $\pm$ 0.91*	76.12 $\pm$ 8.59*	74.55 $\pm$ 7.57*

Note: Compared with sepsis group, * $P<0.05$.

2.3 血栓弹力图参数和凝血指标的相关性

R 值、K 值与 PT、APTT 呈显著正相关 ($P<0.05$),与 FIB、DD 呈明显负相关($P<0.05$); α 角、MA 值与 PT、APTT 呈显著负相关($P<0.05$),与 FIB、D-D 呈明显正相关($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

Sepsis 是宿主对感染产生的失控反应,并出现危及生命的器官功能障碍^[5],其发病机制尚未明了。研究表明机体凝血纤溶系统参与脓毒症发生发展过程的每一个阶段,脓毒症时凝血功能紊乱与炎症反应相互作用、相互影响,形成级联放大效应,一方面诱导炎症反应的不断发展,另一方面加剧凝血功能紊乱,促进弥散性血管内凝血(DIC)的发生,最终导致靶器官损伤甚

至衰竭^[5]。因此,感染通常伴有凝血功能异常,35% 严重脓毒症患者可伴随弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的发生,严重影响脓毒症患者的预后^[6],重视并早期干预 DIC 发生时的出凝血异常能降低这类患者的死亡率^[7]。

表 4 血栓弹力图参数和凝血指标的相关性分析
Table 4 Correlation of the TEG parameters with the Coagulation index

Parameters	R		K		α		MA	
	r	P	r	P	r	P	r	P
PT	0.439	<0.05	0.379	<0.05	-0.127	<0.05	-0.459	<0.05
APTT	0.267	<0.05	0.136	<0.05	-0.238	<0.05	-0.213	<0.05
FIB	-0.397	<0.05	-0.628	<0.05	0.386	<0.05	0.687	<0.05
DD	-0.671	<0.05	-0.534	<0.05	0.353	<0.05	0.652	<0.05

PT 及 APTT 是反映外源性及内源性凝血试验的综合检验指标,APTT 延长提示因子活性增高,预示血栓性疾病或 DIC 高凝期等;FIB 是血浆中含量最高的凝血因子,若增高标志着纤维蛋白或纤维蛋白原降解产物活性增强,其功能除直接参与凝血过程外,还可诱导血小板聚集反应等^[8];D-D 是纤溶酶分解纤维蛋白的产物,是反映继发性纤溶亢进的重要指标,其水平增高提示机体处于高凝状态^[9]、纤溶亢进及凝血因子的过度消耗存在。本研究结果显示脓毒症休克患者 PT、APTT、FIB 及 D-D 等凝血指标较脓毒症患者均延长/增高,表明脓毒症早期即存在高凝状态,随着感染加重凝血纤溶的异常表现更为明显。Benediktsson^[10]等的研究表明 APTT 及 PT 的延长与脓毒症患者死亡率相关。脓毒症的炎症反应可诱导凝血反应的发生,而凝血的异常又可进一步促进炎症反应^[11]。类似的研究^[3,12]表明监测脓毒性休克患者常规凝血指标变化对病情严重程度的判断及预后评估具有重要意义。

TEG 监测凝血形成的时间、速率和凝血形成的硬度、稳定性以及纤溶过程中血液性状的变化,可以检测血小板和凝血因子的相互作用^[13],如 R 反映凝血因子的活性,K 和 α 角反映纤维蛋白原的水平和部分血小板的功能,MA 值反映血小板的聚集、血小板的功能和血小板-纤维蛋白之间的作用。本组研究中,脓毒症休克组 R、K 较脓毒症组缩短,而 α 角、MA 明显大于脓毒症组,表明 TEG 指标异常随着感染严重程度的加重更为明显。Collins WJ^[14]等的研究也证实 TEG 检测指标中 R 的缩短与 MA 值的增加均可提示高凝状态。因此,重症感染患者早期呈高凝状态,TEG 监测对评估感染的严重程度有一定的参考价值。

进一步分析 TEG 指标与常规凝血指标的相关性,结果显示:R 值、K 值与 PT、APTT 呈正相关,与 FIB、D-D 呈负相关; α 角、MA 值与 PT、APTT 呈负相关,与 FIB、D-D 呈正相关。其中,FIB、D-D 值与 TEG 各项指标呈较高的相关性,而 PT、APTT、则与 TEG 指标相关性较弱,表明二种检测方法在凝血纤溶监测方面有相似性,FIB、D-D 值结合 TEG 分析脓毒症患者凝血纤溶系统对判断病情变化更有参考价值。TEG 表征的是凝血因子、血小板、纤维蛋白原、纤溶酶原等各种因素在凝血过程中不同阶段的作用,比传统的凝血检测方法更快捷、精细和全面^[15]。TEG 在输血管理方面的指导作用^[16-18]从侧面也反映了 TEG 在凝血纤溶监测方面的准确性。但 TEG 与常规凝血指标并不能相互替代,文献报道^[19]有血液高凝的患者 TEG 部分

参数显示异常但传统凝血检测项目却都在正常范围内,我们在临床工作也有类似的发现。Lavrentieva^[20]等的研究中表明烧伤患者的凝血异常是感染导致的,且大多数专业人士采用传统凝血指标评估凝血功能。目前,临床常规凝血功能监测主要应用于出血风险的评估,很难全貌准确反映机体的凝血功能。TEG 在最大程度上模拟了体内凝血反应过程,以多参数联合分析形式将凝血功能的参与要素凝血酶、纤维蛋白原、血小板、pH、温度等有机结合^[21]。另外,TEG 能床旁实施快速监测,Jeger^[22]等人报道 TEG 能在 10 min 左右得到主要参数结果,从而及时指导临床医师快速有效地进行凝血异常的处理。因此,两种方法的结合更客观的评估脓毒症患者早期的凝血功能状态。

综上所述,脓毒症尤其是脓毒性休克患者早期凝血功能的异常,且与病情严重程度密切相关。TEG 联合常规凝血功能监测能更全面的评估脓毒症患者的凝血纤溶状态,可用于指导临床患者凝血功能异常的早期干预。在脓毒症的治疗中,纠正凝血紊乱和抗炎治疗具有同等重要的作用,并且二者之间存在着交互效应^[23,24]。已有学者^[25-27]进行了大量肝素治疗脓毒症的临床研究,国内的研究^[28]证实肝素可以降低脓毒症病死率,其中低分子肝素(LMWH)略优于肝素(UFH)。国外一项荟萃分析^[29]结果证明肝素可降低病死率,但相较于其他抗凝治疗并无明显优势。总之,临床研究 DIC 发生时积极的抗凝治疗是有益的^[30],但脓毒症导致的凝血异常抗凝治疗仍存在争议。

参 考 文 献(References)

- [1] Paul E, Marik, MD. Early Management of Severe Sepsis [J]. CHEST, 2014,145(6): 1407-1418
- [2] 曾文美,毛璞,黄勇波,等.脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(2): 118-123
Zeng wen-ming, Mao Pu, Huang yun-bo, et al. Prognostic factors analysis and Prognostic value assessment of sepsis[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and western medicine in Intensive and critical Care, 2015, 22(2): 118-123
- [3] 王淦楠,张刚,张劲松.凝血及纤溶功能紊乱与脓毒性休克严重程度及预后的关系[J].临床急诊杂志,2016, 17(2): 111-114
Wang Gan-nan, Zhang Gang, Zhang Jing-song. Association of coagulation dysfunctions and severity of septic shock[J]. Journal of clinical Emergency, 2016, 17(2): 111-114
- [4] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The Third International consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J].

- JAMA, 2016, 315(8): 801-810
- [5] Yao Y M, Luan Y Y, Zhang Q H, et al. Pathophysiological aspects of sepsis: an overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1237: 5-15
- [6] Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation[J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 23
- [7] Maegele M, Gu ZT, Huang QB, et al. Updated concepts on the pathophysiology and the clinical management of trauma hemorrhage and coagulopathy[J]. *Chin J Traumatol*, 2017, 20(3): 125-132
- [8] Alvarez R A, Barbash I J, Rose J J. Bosentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension, age-adjusted D-Dimer levels in pulmonary embolism, and mean arterial blood pressure targets in septic shock[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(8): 948-949
- [9] Chen K, Zhou Q X, Shan H W, et al. Prognostic value of CD4(+)CD25(+) Tregs as a valuable biomarker for patients with sepsis in ICU[J]. *World J Emerg Med*, 2015, 6(1): 40-43
- [10] Benediktsson S, Frigyesi A, Kander T. Routine coagulation tests on ICU admission are associated with mortality in sepsis: an observational study[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(7): 790-796
- [11] 司宇, 马瑞爽, 邓瑞娟, 等. 脓毒症致凝血异常发生机制的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(11): 2148-2149
- Si Yu, Ma Rui-shuang, Deng Rui-juan, et al. Research Progress on the Mechanism of coagulopathy in sepsis [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 15(11): 2148-2149
- [12] Cheung WK, Chau LS, Mak IL, et al. Clinical management for patients admitted to a critical care unit with severe sepsis or septic shock[J]. *Intensive Crit Care Nurs*, 2015, 31(6): 359-65
- [13] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography [J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 40: 119-123
- [14] Collins WJ, Macchiavello LI, Lewis SJ, et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls[J]. *Br J Haematol*, 2006, 135(2): 220-227
- [15] 蔡毅, 崔华, 范利. 血栓弹力图研究进展概况[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(11): 1217-1218
- Cai Yi, Cui Hua, Fan Li. The Survey of thrombelastography in research progress [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2014, 16(11): 1217-1218
- [16] Wikkelso A, Wetterslev J, Møller AM, et al. Thrombelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Anaesthesia*, 2017, 72(4): 519-531
- [17] Peter J, Hunter B, Ernest E, et al. Preoperative TEG Maximum Amplitude Predicts Massive Transfusion in Liver Transplantation [J]. *Journal of Surgical Research*, 2017, 220(5): 171-175
- [18] 石磊, 李燕, 孙伟杰. 血栓弹力图在脑部肿瘤术后凝血功能异常患者输血中的应用效果[J]. *航空航天医学杂志*, 2017, 28(05): 533-534
- Shi Lei, Li Yan, Sun Wei-jie. Application Effect of TEG in Transfusion of Patients with Coagulant Function Abnormality after Brain Tumor Surgery [J]. *Journal of Aerospace Medicine*, 2017, 28(05): 533-534
- [19] 张伟, 林兆奋, 瞿金龙, 等. 急诊感染患者凝血障碍与脓毒症严重程度的关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(2): 123-127
- Zhang Wei, Ling Zhao-fen, Huo Jing-long, et al. Relationship of coagulation and severity of sepsis in emergency infection patients [J]. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 2012, 21(2): 123-127
- [20] Lavrentieva A, Depetris N, Kaimakamis E, et al. Monitoring and treatment of coagulation abnormalities in burn patients. an international survey on current practices[J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2016, 29(3): 172-177
- [21] Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thrombelastography in clinical coagulation management and transfusion practice[J]. *Transfus Med Rev*, 2012, 26: 1-13
- [22] Jeger V, Zimmermann H, Exadaktylos AK. Can rapid TEG accelerate the search for coagulopathies in the patient with multiple injuries[J]. *J Trauma*, 2009, 66(4): 1253-1257
- [23] 张卉, 童亚林, 姚咏明. 脓毒症凝血功能紊乱的治疗策略[J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17(8): 577-580
- Zhang Hui, Tong Ya-ling, Yao Yong-ming. Therapeutic strategies for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation [J]. *Journal of Clinical Emergency (China)*, 2016, 17(8): 577-580
- [24] 姚咏明, 张艳敏. 脓毒症发病机制最新认识[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(7): 678-683
- Yao Yong-ming, Zhang Yan-ming. Updated insights into the pathogenesis of sepsis[J]. *J med postgrad*, 2017, 30(7): 678-683
- [25] Wang C, Chi C, Guo L, et al. Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 563
- [26] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(3): 511-518
- [27] Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(3): 518-530
- [28] 刘志永, 朱红, 马晓春. 肝素治疗脓毒症的系统评价[J]. *中华危重急救医学*, 2014, 26(3): 135-141
- Liu Zhi-yong, Zhu Hong, Ma Xiao-chun. Systematic reviews of heparin therapy in sepsis[J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2014, 26(3): 135-141
- [29] Zarychanski R, Abou-Setta A M, Kanji S, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care med*, 2015, 43(3): 511-518
- [30] Iba T, Thachil J. Present and future of anticoagulant therapy using antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a perspective from Japan[J]. *Int J Hematol*, 2016, 103(3): 253-261