

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.19.015

文章编号: 1005-8982(2020)19-0082-05

## 血栓弹力图评价急性心肌梗死患者主动脉内球囊反搏术后凝血状态的临床应用

胡遵, 彭建强, 郭莹, 张良, 张琪

(湖南省人民医院 心内科, 湖南 长沙 410005)

**摘要: 目的** 通过凝血功能、血栓弹力图(TEG)、活化凝血时间(ACT)、抗Xa因子活性检测急性心肌梗死(AMI)患者使用主动脉内球囊反搏(IABP)后的凝血状态, 评估肝素残余情况、出血及血栓风险, 寻找能更好地评估凝血状态的方法。**方法** 选取2017年2月—11月湖南省人民医院因AMI需行急诊经皮冠状动脉介入术(PCI)并IABP的患者。比较手术前后血常规及凝血功能的差异性; 收集并分析术后血小板(PLT)与血栓弹力图枸橼酸化高岭土激活样品肝素酶杯(CKH-TEG)的相关性; CKH-TEG的R差值( $\Delta R$ )与活化凝血时间(ACT)、抗Xa因子活性的相关性; 以抗Xa因子活性为低分子肝素浓度标准绘制 $\Delta R$ 和ACT的诊断价值综合评估的受试者工作特征(ROC)曲线。**结果** CKH-TEG参数中PLT与MA、凝固角呈正相关( $r=0.571$ 和 $0.681$ , 均 $P<0.05$ ), 与K呈负相关( $r=-0.783$ ,  $P<0.05$ );  $\Delta R$ 与抗Xa因子活性呈正相关( $r=0.421$ ,  $P<0.05$ ); ACT与抗Xa因子活性无关( $r=0.214$ ,  $P>0.05$ ); ROC曲线分析结果显示,  $\Delta R$ 的曲线下面积(AUC)为 $0.814$ (95% CI:  $0.732, 0.903$ ), 当 $\Delta R$ 截断值为 $-0.211$ 时具有最优的诊断价值, 敏感性为 $0.885$ (95% CI:  $0.801, 0.952$ ), 特异性为 $0.892$ (95% CI:  $0.815, 0.957$ ); ACT的AUC为 $0.556$ (95% CI:  $0.474, 0.638$ ), 当ACT截断值为 $172.99$ s时具有最优的诊断价值, 敏感性为 $0.612$ (95% CI:  $0.538, 0.719$ ), 特异性为 $0.584$ (95% CI:  $0.507, 0.673$ )。  $\Delta R$ 在评估肝素残留的AUC值大于ACT。**结论** IABP术后使用TEG较常规凝血功能凝血状态评估更优, 较ACT能更好地评估低分子肝素残余量, 对指导肝素类抗凝药物的使用具有临床意义。

**关键词:** 急性心肌梗死/心肌梗塞; 血栓弹力图; 主动脉内球囊反搏; 凝血功能; 抗Xa因子; 低分子肝素

中图分类号: R542.22

文献标识码: A

## Clinical application of thromboelastography after implantation of IABP in patients with acute myocardial infarction

Zun Hu, Jian-qiang Peng, Ying Guo, Liang Zhang, Qi Zhang

(Department of Cardiology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China)

**Abstract: Objective** To detect the coagulation status of patients with acute myocardial infarction (AMI) after intra-aortic balloon counterpulsation (IABP), to assess heparin residuals, bleeding and thrombosis risk, and to find a better way to assess coagulation status. **Method** Patients who underwent emergency percutaneous coronary intervention (PCI) and IABP for AMI at the Hunan Provincial People's Hospital from February 2017 to November 2017 were selected. Blood routine and coagulation function were compared before and after surgery; the correlation between postoperative platelet (PLT) and thromboelastography heparinase (CKH-TEG) were collected and analyzed; ROC curves for comprehensive evaluation of diagnostic value of  $\Delta R$  and ACT were graphed with anti-Xa activity as low heparin concentration standard. **Results** There were positive correlations between MA, Angle and PLT in all

收稿日期: 2019-12-13

[通信作者] 彭建强, E-mail: 2925772400@qq.com

parameters of CK-TEG ( $r = 0.571$  and  $0.681$ , all  $P < 0.05$ ); K was negatively correlated with PLT ( $r = -0.783$ ,  $P < 0.05$ );  $\Delta R$  was positively correlated with anti-Xa activity ( $r = 0.421$ ,  $P < 0.05$ ); ACT had no correlation with anti-Xa factor ( $r = 0.214$ ,  $P > 0.05$ ); ROC curve analysis showed that the AUC value of  $\Delta R$  was 0.814 (95% CI: 0.732, 0.903); when the  $\Delta R$  cutoff value was -0.211, it has the best diagnostic value; the sensitivity was 0.885 (95% CI: 0.801, 0.952), and the specificity was 0.892 (95% CI: 0.815, 0.957); the AUC of ACT was 0.556 (95% CI: 0.474, 0.638), sensitivity was 0.612 (95% CI: 0.538, 0.719), specificity was 0.584 (95% CI: 0.507, 0.673), when the ACT cutoff value is 172.99 s, which meant the best diagnosis value. The AUC value of  $\Delta R$  in the evaluation of heparin residues was significantly greater than ACT ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The use of thromboelasticity after IABP is better than that of conventional coagulation, and is better than ACT for assessing the residual amount of low molecular weight heparin and guiding the use of clinical heparin anticoagulant drugs.

**Keywords:** acute myocardial infarction / myocardial infarction; thromboelastography; intra-aortic balloon counterpulsation; blood coagulation; anti Xa factor; heparin, low-molecular-weight

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 合并心源性休克 (cardiogenic shock, CS) 是引起 AMI 死亡的主要原因<sup>[1]</sup>, 心肌再灌注治疗与泵衰竭的支持治疗至关重要。主动脉内球囊反搏 (intra-aortic balloon counterpulsation, IABP) 在 AMI 合并 CS 中使用最广泛, 对降低病死率具有重要意义<sup>[2]</sup>。然而 IABP 相关并发症 (包括出血、下肢缺血、卒中和栓塞及 IABP 失败) 发生率为 8.1%, 严重并发症 (主要包括下肢缺血和出血) 发生率为 2.7%<sup>[3]</sup>。术后第 3 天发生率最高<sup>[4]</sup>。预防其并发症发生的措施主要包括: IABP 球囊型号选择、肝素及低分子肝素使用、血常规和凝血功能监测、活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 测定等。然而很多研究对是否在 IABP 术后抗凝提出疑问<sup>[5]</sup>。临床常用凝血功能、ACT 等检测只能反映血液在体外的凝血情况, 无法同时真实反映血小板 (Platelet, PLT) 减少时的凝血状态, 在使用 IABP 后需要更准确地检测体内凝血状态, 而血栓弹力图 (Thromboelastography, TEG) 能反映血液凝固的动态变化, 接近于体内凝血的发生、发展过程<sup>[6]</sup>。肝素酶杯可以中和低至 0.005 ~ 0.100 IU/L 的肝素, 敏感性高<sup>[7]</sup>。2009 年第六次肝素国际标准品协作标定中<sup>[8]</sup>, 世界卫生组织 (WHO) 已将抗 Xa 因子活性测定方法作为推荐使用的标定方法。有相关报道<sup>[9]</sup>指出抗 X a 因子活性有效抗凝范围为 0.4 ~ 1.0 IU/ml, 既可以保证有效抗凝治疗, 又可以避免出血状况的发生。故本研究通过急性心肌梗死后植入 IABP 后第 3 天行血常规、凝血功能、血栓弹力图枸橼酸化高岭土激活样品肝素酶杯 (citrate kaolin heparinase thrombelastogram, CKH-TEG)、活化凝血时间 (activated clotting time, ACT)、抗 Xa 因子活性检测, 以观察凝血状态及肝素使用情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2017 年 2 月—11 月湖南省人民医院因 AMI 并行急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 植入 IABP 患者 56 例, 6 例患者因 IABP 时间 <72 h 排除, 50 例入组。其中, 男性 40 例, 女性 10 例; 平均年龄 ( $64.10 \pm 14.33$ ) 岁; 高血压 41 例, 糖尿病 32 例, 血脂异常 3 例, 吸烟史 38 例, 既往有心肌梗死 5 例, 左前降支病变 25 例, 右冠状动脉病变 20 例, 左回旋支病变 5 例, 植入 1 个支架 42 例, 植入 2 个支架 8 例。

### 1.2 仪器

CFMS-LEPU8800 TEG 检测仪购自北京乐普医疗科技有限责任公司, ACT II 床旁 ACT 检测仪购自美国美敦力公司, XN-9000 全自动血凝分析仪购自日本 Sysmex 公司, ADVIA-2120i 血细胞分析仪购自德国西门子公司, STA-COMPACT 全自动血凝仪及配套试纸购自法国 STAGO 公司, LDZ-52 医用离心机购自上海天平仪器厂。

### 1.3 IABP 植入

床旁或导管室行 IABP 置入术, 在严格无菌操作下穿刺股动脉, 置入 8 F 鞘管, 沿鞘管置入 IABP 导管, 选择合适球囊和进管深度, 导管置入后连接 Datascope-CS100 IABP 机, 采用动脉压力或心电 1 : 1 或 1 : 2 触发。置入后即刻行床旁胸片或在 X 射线透视下调整 IABP 导管的深度, 术后连续使用肝素 6 250 u/ml 加入袋装生理盐水 500 ml 中, 使用加压袋冲洗, 加压袋压力为 300 mmHg, 1 h 冲洗 1 次, 5 ml/次, 同时使用低分子肝素 4 ml 皮下注射 12 h/次, 维持抗凝至少 1 周。

### 1.4 CKH-TEG 检测

采集患者外周静脉血 2 ml, 血标本与  $1 \times 10^9$  mmol/L 枸橼酸钠按 9 : 1 混合、抗凝后立即送检。加 1 ml 抗凝血于高岭土(激活剂)管中, CKH-TEG(含 2 IU 肝素酶, 可中和 6 IU 肝素)中分别加入 20  $\mu$ l 钙离子(启动剂), 再分别加入被高岭土激活的抗凝血 340  $\mu$ l, 用 TEG 仪检测, 2 h 内完成。

参照试剂盒说明书, CKH-TEG 检测参数包括凝血反应时间(R)[血标本开始检测到纤维蛋白形成所需的时间(参考区间 5 ~ 10 min)]; 凝血形成时间(K)(从凝血开始至 TEG 描记图振幅达到 20 mm 的时间, 参考区间 1 ~ 3 min); 凝固角是从血凝块形成点至 TEG 描记图最大曲线弧度做切线与水平线的夹角, 代表血凝块形成的速率, 参考区间 53 ~ 72°); MA 值反映血凝块绝对强度(参考区间 50 ~ 70 mm); 凝血指数(coagulation index, CI)(参考区间 -3 ~ +3)。

TEG 判断肝素残留标准(R1=去肝素化前 R; R2=去肝素化后 R): 当 R2=R1 提示没有肝素存在或未起效, R2<R1 提示肝素存在或起效, 当 R2<R1 但 R1>20 或者 R1>2 倍 R2 时需要鱼精蛋白中和, 当 R1 为 R2 的 1 ~ 2 倍说明有肝素残余并起作用,  $\Delta R=R1-R2$ 。

### 1.5 ACT 检测

将试剂卡插入全血凝血测定仪中加热, 加热完毕后, 采集术后患者外周静脉血 1 ml, 取 1 ~ 2 滴全血加入试剂卡中, 插入仪器中进行检测。参照试剂盒说明书, ACT 值反映在临床血液体外循环手术时的凝血时间, 其值可以确定血液所需肝素抗凝及鱼精蛋白拮抗的计量, 参考区间为 90 ~ 130 s。当 ACT 值 > 130 s 时, 提示患者体内仍有肝素残留, 有出血倾向。

### 1.6 抗 Xa 活性的检测

使用 STA-COMPACT STAGO 全自动凝血仪及配套试纸, 用发色底物法测其活性。向血液标本中加入

AT-III 后, 形成低分子肝素与 AT-III 的复合物, 其能够中和 Xa 因子的凝血作用并抑制凝血反应; 往标本中加入足量的 Xa 因子进行保温。在 405 nm 光源下显示出未被 Xa 因子中和的发色底物, 并形成肽核酸(PNA)小肽的吸光强度, 从而利用标准曲线绘制低分子肝素的浓度曲线图, 其中浓度曲线与吸光强度成反比。绘制出标准线, 计算抗 Xa 活性单位。

### 1.7 统计学方法

数据分析采用 R 3.5.2 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 比较用配对 *t* 检验, 相关分析用 Pearson 法, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝素残留及 ACT 检测结果

发现 44 例患者  $\Delta R > 1$  min, 提示肝素残余并起作用, 有 1 例 R1>2 倍 R2,  $\Delta R$  提示肝素过量, 有少量痰中带血, 抗 Xa 因子活性测定: 1.021 u/ml; 而有 5 例  $\Delta R$  提示无肝素残留, 抗 Xa 因子活性测定均 < 0.5 u/ml; 而所有入组 ACT 测值均 > 150 s。

### 2.2 手术前后血常规及凝血功能各参数比较

手术前后血红蛋白(Hb)、PLT 比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 凝血功能各参数比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 术后 PLT 与 CKH-TEG 参数的相关性

PLT 与 R、CI 无相关( $P > 0.05$ ); 与 K 呈负相关( $P < 0.05$ ); PLT 与凝固角、MA 呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 抗 Xa 因子活性与 $\Delta R$ 及 ACT 的相关性

抗 Xa 因子活性与  $\Delta R$  呈正相关( $P < 0.05$ ); 抗 Xa 因子活性与 ACT 无关( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 $\Delta R$ 和 ACT 诊断价值的综合评估

以抗 Xa 因子活性监测肝素残留的定性结果为金标准, 对  $\Delta R$  与 ACT 的诊断价值进行评估: ROC 曲线

表 1 手术前后血常规及凝血功能各参数比较 ( $n=50, \bar{x} \pm s$ )

时间	Hb/(g/L)	PLT/( $\times 10^9/L$ )	凝血酶原时间/s	活化部分凝血酶原时间/s	纤维蛋白原/(g/L)	凝血酶时间/s
术前第 1 天	130.85 $\pm$ 14.55	230.39 $\pm$ 22.72	20.97 $\pm$ 5.09	51.79 $\pm$ 13.81	3.72 $\pm$ 1.61	29.27 $\pm$ 15.34
术后第 3 天	105.17 $\pm$ 16.83	148.42 $\pm$ 17.75	17.85 $\pm$ 5.44	47.49 $\pm$ 8.78	3.21 $\pm$ 1.39	22.13 $\pm$ 5.39
<i>t</i> 值	4.642	10.343	1.026	0.737	0.912	1.352
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.289	0.510	0.370	0.184

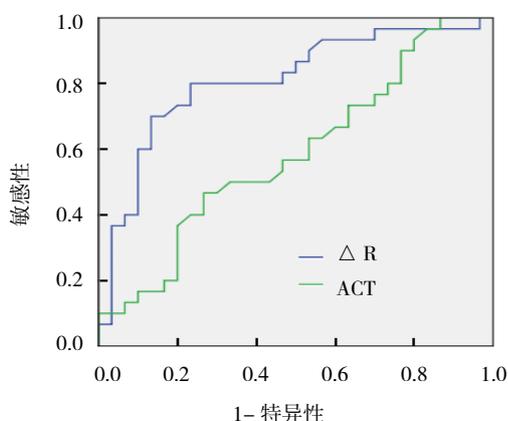
表 2 PLT 与 CKH-TEG 检测参数的相关性

指标	R		K		凝固角		MA		CI	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
PLT	0.123	0.534	-0.783	0.000	0.681	0.000	0.571	0.001	0.213	0.277

分析结果显示,  $\Delta R$  的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.814 (95% CI: 0.732, 0.903), 当  $\Delta R$  截断值为 -0.211 时具有最优的诊断价值, 敏感性为 0.885 (95% CI: 0.801, 0.952), 特异性为 0.892 (95% CI: 0.815, 0.957); ACT 的 AUC 为 0.556 (95% CI: 0.474, 0.638), 当 ACT 截断值为 172.99 s 时具有最优的诊断价值, 敏感性为 0.612 (95% CI: 0.538, 0.719), 特异性为 0.584 (95% CI: 0.507, 0.673)。 $\Delta R$  在评估肝素残留的 AUC 值大于 ACT。见图 1。

表 3 抗 Xa 因子活性与  $\Delta R$ 、ACT 的相关性

指标	$\Delta R$		ACT	
	r 值	P 值	r 值	P 值
抗 Xa 因子活性	0.421	0.002	0.214	0.195

图 1  $\Delta R$  和 ACT 诊断肝素残留价值综合评估的 ROC 曲线

### 3 讨论

AMI 合并 CS 的患者在置入 IABP 后存在 PLT 减少, 使用抗凝药物时有缺血与出血风险, 目前并无相关研究。本研究通过使用不同手段进行系统对比, 寻找更好的方法以求指导临床, 减少出血及血栓概率。本研究比较手术前后血常规, 置入 IABP 术后第 3 日均有 PLT 减少, 减少程度达 20% 以上, 同时手术前后凝血功能未能反映术后使用低分子肝素相关凝血状态。与国内研究报道一致<sup>[10]</sup>。对 IABP 所致 PLT 的减少更趋

向以下说法: ① IABP 球囊机械运动对 PLT 进行性破坏, 导致 PLT 减少<sup>[11]</sup>; ② IABP 置入后血浆 P-选择素浓度升高, PLT 活化程度增强, PLT 破坏消耗增多, 导致 PLT 计数减少<sup>[12]</sup>; ③肝素诱导性 PLT 减少; ④在连续接受 IABP 治疗的患者中, 低体重、血流动力学改变均是 PLT 计数下降因素<sup>[13]</sup>。

本研究通过 PLT 与 CKH-TEG 相关性研究发现, 凝固角、PLT 与 MA 呈正相关, 其中凝固角主要反映血凝块刚出现时纤维蛋白原和 PLT 状态, 受 PLT 及纤维蛋白原影响, 当 PLT 减少时是否满足血凝块的要求, 能判别其功能; MA 值主要反映血凝块的强度或硬度, 其 80% 是由 PLT 影响, 凝固角、MA 在 PLT 减少时判断其纤维蛋白凝块最大强度及硬度情况, 与国外文献报道结论一致<sup>[14]</sup>。置入 IABP 患者术后 PLT 明显减少时, 其 PLT 计数只对数量进行预判, 但无法说明其功能是否满足凝血。本研究通过使用 CKH-TEG 分析 PLT 计数减少患者的 PLT 能否满足凝血要求, 是否需要延长 IABP 使用时间及输注 PLT, 对判断 IABP 术后凝血情况具有临床意义。

通过  $\Delta R$ 、ACT 与抗 Xa 因子活性的相关性研究发现,  $\Delta R$  较 ACT 能更好地判断低分子肝素残余量, 同时对血栓风险有预判作用。临床上, 抗 Xa 因子活性检测只能反映某个时间段肝素的量, 无法体现整体凝血状态, 无法预估溶栓及出血风险<sup>[15]</sup>。同时低分子肝素在体内随着时间代谢, 抗 Xa 因子监测值也随之降低, 故无法全面分析凝血状态的变化, 同时抗 Xa 因子监测结果无法即刻获得, 故对临床使用肝素类药物指导缺乏有效性, 结合以上检测手段特点, 故  $\Delta R$  对肝素残余量测定更优。

本研究以抗 Xa 因子活性监测肝素残留的结果为金标准, 绘制  $\Delta R$  和 ACT 的诊断价值综合评估的 ROC 曲线图。与 ACT 比较,  $\Delta R$  在检测 AMI 患者 PCI 术后使用 IABP 的肝素浓度可更好地兼顾诊断的敏感性 & 特异性, 因此具有更优质的诊断价值, 同时更能反映术后凝血状态, 具有临床指导意义。但因研究中出现 IABP 术后血栓及出血病例少, 需积累更多的病例数, 与存在

并发症的病例同时进行比较,进一步说明 CKH-TEG 对预防及减少 IABP 术后并发症有指导意义。

#### 参 考 文 献:

- [1] 汪砚雨,段洪强,董平栓,等. 主动脉内球囊反搏在急性心肌梗死合并心源性休克的老年患者冠状动脉介入术中的疗效和安全性评价 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(20): 2257-2259.
- [2] 韩晓霞,李秀兰,刘秀红,等. 急性心肌梗死伴心泵衰竭患者行主动脉内球囊反搏术围术期血液动力学变化 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(8): 760-762.
- [3] WHITE H D, FEIT F, BERTRAND M E, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy (ACUITY) trial[J]. The Lancet, 2007, 369(9565): 907-919.
- [4] HOWARD E W, ROY S K, PANZA J. Clinical implications of thrombocytopenia among patients undergoing intra-aortic balloon pump counterpulsation in the coronary care unit[J]. Clinical Cardiology, 2010, 33(1): 30-35.
- [5] 蒋晨阳,胡新央,王建安,等. 主动脉内气囊反搏的抗凝问题 [J]. 科技通报, 2004, 20(5): 451-454.
- [6] 黎金庆,单志娟,周合冰,等. 高岭土-血栓弹力图评价阿司匹林和氯吡格雷的抗血小板效果 [J]. 血栓与止血学, 2012, 18(4): 170-173.
- [7] MMITTERMAYR J, MARGREITER C, VELIK-SALCHNER A, et al. Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (Rotem): an in vitro study[J]. British Journal of Anaesthesia, 2005, 95(3): 310-316.
- [8] 李京,邓利娟,李湛军,等. 第六次肝素国际标准品协作标定 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(24): 1954-1958.
- [9] SANCHEZ-CANEL J J, PONS-PRADES R, SALVETTI M L, et al. Evaluation of coagulation and anti-Xa factor using a heparin-coated AN69ST (R) dialyser [J]. Nefrologia, 2012, 32(5): 605-612.
- [10] 崔锦钢,吴元,赵冬云,等. 主动脉内球囊反搏在急性冠状动脉综合征治疗中的临床应用及并发症情况分析 [J]. 中国循环杂志, 2015(2): 107-110.
- [11] STENZ R. Intra-aortic balloon counterpulsation[J]. Anaesthesia and Intensive Care Medicine, 2006, 7(9): 335-336.
- [12] 刘冬,来永强,章良,等. 主动脉内球囊反搏患者 P-选择素与血小板减少症的相关性研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2013, 32(1): 34-37.
- [13] GENSINI G F, VALENTE S, GIGLIOLI C, et al. Intraaortic balloon pump: Incidence and predictors of complications in the florence registry[J]. Clinical Cardiology, 2012, 35(4): 200-204.
- [14] PEKELHARING J, FURCK A, BANYA W, et al. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit[J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2014, 36(4): 465-471.
- [15] BAGLIN T, BARROWCLIFFE T W, COHEN A, et al. Guidelines on the use and monitoring of heparin[J]. British Journal of Haematology, 2006, 133(1): 19-34.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 胡遵,彭建强,郭莹. 血栓弹力图评价急性心肌梗死患者主动脉内球囊反搏术后凝血状态的临床应用 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(19): 82-86.