

## 血栓弹力图对急性白血病患者出血风险的预测价值研究

赵梅,陈姝<sup>△</sup>,娄世锋,邓建川,周慷

(重庆医科大学附属第二医院血液内科,重庆 400010)

**[摘要]** **目的** 探讨血栓弹力图(TEG)在急性白血病患者出血风险的评估及诊断价值中的作用。**方法** 通过对 127 例急性白血病患者进行数据统计(共 272 组有效统计数据),将所有数据按临床有无出血分组(出血组、无出血组),比较两组 TEG 的 4 项指标[反应时间(R)、血凝块形成时间(K)、 $\alpha$ 角、最大振幅(MA)]和血小板(PLT)计数。对  $PLT < 30 \times 10^9$  个/L 者,按有无出血分组(有出血组、无出血组)并比较 TEG 的 4 项指标。通过 ROC 曲线,比较 TEG 不同指标与 PLT 计数评估出血风险的准确性与特异性。**结果** 所有 272 组数据比较,出血组 K 值、R 值大于无出血组, $\alpha$ 角、MA 值、PLT 计数小于无出血组( $P < 0.05$ ); $PLT < 30 \times 10^9$  个/L 的急性白血病患者,出血组 K 值大于无出血组, $\alpha$ 角、MA 小于无出血组( $P < 0.05$ ),两组 R 值、PLT 计数差异无统计学意义( $P > 0.05$ );PLT 计数、MA 值、 $\alpha$ 角诊断出血的 ROC 曲线下面积均大于 0.5(分别为 0.750、0.740、0.653)。**结论** TEG 能够预测急性白血病出血风险,有较好的临床实用性。

**[关键词]** 血栓弹力描记术;白血病;急性病;出血**[中图分类号]** R73-71**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)03-0369-03

## The value of thromboelastography in evaluating the risk of bleeding in patients with acute leukemia

Zhao Mei, Chen Shu<sup>△</sup>, Lou Shifeng, Deng Jianchuan, Zhou Kang

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the role of thromboelastography(TEG) in assessing the risk of bleeding and diagnostic value in patients with acute leukemia(AL). **Methods** The TEG and PLT data were counted in 127 patients(272 sets of data) who were diagnosed with AL. Those patients were divided into two groups:group 1 (including patients with bleeding) and group 2 (including patients with no bleeding). The indicators(R values, K values,  $\alpha$ -angle, MA values)and PLT count were compared between two groups. Those data with  $PLT < 30 \times 10^9$  /L of these two groups also were divided and the 4 indicators of TEG were compared between the two groups. We used the ROC curve to evaluate the sensitivity and specificity in assessing the risk of bleeding. **Results** According to the data in total, the K value, R value of the group 1 were higher than those of the group 2( $P < 0.05$ ); the  $\alpha$ -angle and MA value, PLT counts of group 1 were lower than those of the group 2( $P < 0.05$ ). In those AL patients whose  $PLT < 30 \times 10^9$  /L, the K value of the group 1 was higher than that of the group 2( $P < 0.05$ ); the  $\alpha$ -Angle and MA value of the group 1 were lower than those of the group 2( $P < 0.05$ ); R values and PLT count were not different between the two groups( $P > 0.05$ ); the areas under the ROC curve about the PLT counts, MA value and  $\alpha$ -angle were more than 0.5 (0.750, 0.740 and 0.653). **Conclusion** TEG could predict the risk of bleeding in acute leukemia patients and it could be used in clinical application.

**[Key words]** thromboelastography; leukemia; acute disease; hemorrhage

血栓弹力图(thromboelastography, TEG)是一种采用全血对凝血全过程进行监测的动态分析仪。1948年, Hartert 最早描述血栓弹力图。经过近几十年的临床研究与实践, TEG 检测技术的临床应用得到了巨大的发展<sup>[1-3]</sup>,主要集中在:指导输血<sup>[4-9]</sup>;凝血功能异常的监测及凝血机制研究<sup>[10-12]</sup>;检测血小板功能及指导经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术中及术后抗血小板治疗研究<sup>[13]</sup>;急慢性肝病及肝移植后凝血功能检测及研究<sup>[14-16]</sup>;老年人出血风险预测等多个方面<sup>[17]</sup>。而急性白血病患者因正常造血功能受抑制,造血微环境受影响,临床上有一部分患者表现为明显出血倾向。但在临床工作中发现,血小板(PLT)计数及纤维蛋白原测定有时并不能完全有效地反映出患者的实际出血风险,而难以很好地指导临床治疗,从而可能造成血液制品浪费或是未能及时有效地评估患者出血风险。TEG 作为一项检测全血凝血功能实验室即时检查,能比较综

合地反应血小板、凝血因子及纤维蛋白原对止血过程的影响<sup>[18]</sup>,研究急性白血病患者 TEG 各项指标特征,对于更好地判断白血病患者出血倾向,具有一定的临床意义。现今国内对于急性白血病患者血栓弹力图的应用研究,主要集中在高白细胞白血病<sup>[19]</sup>、急性早幼粒细胞白血病<sup>[20]</sup>等方面,其他方面尚很少报道。本研究通过对急性白血病患者血栓弹力图实验数据的统计分析研究,探索其对白血病患者出血风险判断价值,并与 PLT 计数比较其对白血病患者出血风险判断的灵敏性及特异性,为临床上判断急性白血病患者是否伴明显出血倾向提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2008 年 5 月至 2014 年 2 月在本院住院患者,经骨髓涂片+活检、流式细胞学分析等确诊。其中男 61 例,女 66 例;年龄 12~83 岁,中位年龄 48 岁。初诊患者未接

受有效治疗(主要为化疗,部分为化疗后移植治疗)前的有效统计数据 58 组,已接受有效治疗的患者(包括化疗后未获缓解、化疗后完全缓解、化疗后复发、造血干细胞移植后等)的有效统计数据 214 组。所有患者均无严重肝、肾疾病影响凝血功能或口服抗血小板及抗凝药物。将资料按临床有无出血表现划分为出血组和无出血组。其中出血组的划分依据为临床观察并记录出血表现、大便及尿液检查有出血证据,影像学检查提示出血。

## 1.2 方法

**1.2.1 研究方法** 抽静脉血检测 PLT 计数,同时 2 d 以内抽取抗凝全血 2 mL,采用全血复钙法进行 TEG 分析。血检弹力图仪系美国 HAEMSCOPE 公司的 TEG(r)5000 弹力图仪。

**1.2.2 数据收集** 通过病案查阅、实验室数据调阅等方法,对符合纳入标准的病例分别统计其 PLT 计数、TEG 的 4 项主要指标[反应时间(R),血凝块形成时间(K),凝血块形成速率参数( $\alpha$ 角),最大振幅(MA)]的具体数值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行处理,两组数据间差异性比较采用两独立样本秩和检验;集中趋势采用中位数表示(几组数据均呈偏态分布)。以 ROC 曲线评估不同指标的敏感性及其特异性,判断该项检查指标的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 TEG 与 PLT 比较** 急性白血病患者出血组与未出血组 TEG 的 4 项主要参数及 PLT 计数比较,均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 急性白血病患者出血组与未出血组 TEG 4 项主要参数及 PLT 计数数据分析

组别	R (min)	K (s)	$\alpha$ 角 ( $^{\circ}$ )	MA (mm)	PLT 计数 ( $\times 10^9$ 个/L)
出血组(中位数)	3.80	1.30	77.00	40.65	24.0
无出血组(中位数)	3.50	0.80	80.65	58.65	124.5
P	0.003	0.000	0.000	0.000	0.000

**2.2 PLT  $< 30 \times 10^9$  个/L 者 TEG 比较** 对 PLT  $< 30 \times 10^9$  个/L 同时临床有出血表现者(共 52 组数据)和 PLT  $< 30 \times 10^9$  个/L 同时临床无出血表现者(共 24 组数据)进行统计分析,当患者 PLT 较低时,临床出血患者与无出血患者 K 值、 $\alpha$ 角、MA 均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 R 值、PLT 差异无统计学意义( $P > 0.1$ ),见表 2。

表 2 PLT  $< 30 \times 10^9$  同时临床有出血表现者与 PLT  $< 30 \times 10^9$  同时临床无出血表现者数据分析

组别	R (min)	K (s)	$\alpha$ 角 ( $^{\circ}$ )	MA (mm)	PLT 计数 ( $\times 10^9$ 个/L)
出血组(中位数)	4.250	2.050	70.400	31.600	11.50
无出血组(中位数)	4.250	1.200	78.250	41.250	14.50
P	0.729	0.036	0.001	0.001	0.151

**2.3 TEG 与 PLT 计数的 ROC 曲线下面积比较** TEG 各项指标与 PLT 判断出血的 ROC 曲线下面积比较,两组间 PLT

计数、MA 值、 $\alpha$ 角 ROC 曲线下面积均大于 0.5,具有一定的诊断价值。且 MA 值与 PLT 计数 ROC 曲线下面积大于 0.7,诊断价值较高,见表 3、图 1。

表 3 TEG 各项指标与 PLT 计数判断出血的 ROC 曲线下面积比较

检验结果变量	曲线下面积	标准误	渐进 Sig0. b	95%置信区间	检验结果变量
PLT 计数	0.750	0.034	0.000	0.683	0.818
R	0.429	0.039	0.066	0.352	0.506
K	0.360	0.039	0.000	0.284	0.436
MA	0.740	0.034	0.000	0.673	0.807
$\alpha$ 角	0.653	0.037	0.000	0.581	0.725

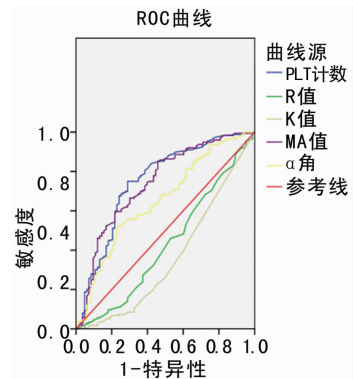


图 1 ROC 曲线图

## 3 讨论

出血是急性白血病患者疾病发展过程中常见的并发症之一,传统的实验室检查(PLT 计数、凝血象检查等)对急性白血病患者出血具有一定的诊断价值。但在实际的临床工作中,因急性白血病患者(M3 除外)大多凝血象检查无明显异常而多以 PLT 为监测患者出血风险的主要指标。但单纯的 PLT 计数对 PLT 功能、血液中其他成分水平(如纤维蛋白原、凝血因子等)则不能得到有效反应,即使同时监测凝血象,亦不能有效反应各血液成分之间的相互作用情况。TEG 作为一种即时的实验室检测,各项指标分别受不同血液成分影响,可综合多项指标反映全血凝血过程,较好地弥补了 PLT 计数及凝血象等传统实验室检测的不足。

TEG 的 4 项主要参数如下。R:反应时间,指血样置入 TEG 开始到第 1 块纤维蛋白凝块形成(描记图幅度达 2 mm)所需的时间,反映参加凝血过程(内源性外源性和共同途径)所有凝血因子的综合作用;K:血凝块形成时间,代表纤维蛋白形成和交叉联结导致血凝块形成后获得固定弹性黏度所需的时间,主要受凝血因子活性、凝血酶、纤维蛋白原和 PLT 数量/质量的影响,其中以纤维蛋白原水平高低的影响为主,而受到 PLT 功能的影响则较小; $\alpha$ 角:反映凝血块形成速率的参数,主要受纤维蛋白原、凝血酶和 PLT 数量或质量的影响;MA:最大振幅,主要表示 PLT 的聚集功能主要受纤维蛋白原及 PLT 两个因素的影响,其中 PLT 的作用(约占 80%)要比纤维蛋白原(约占 20%)大,PLT 质量或数量的异常都会影响到 MA 值。本研究对这 4 项主要参数进行分析,结果显示:急性白血病患

者中有出血表现者, TEG 多项指标均较无出血者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。且当  $PLT < 30 \times 10^9$  个/L 时, 通过比较急性白血病患者 TEG 指标(K 值、 $\alpha$  角、MA 值)来评估患者出血风险, 具有更好的临床实用价值。其中 MA 值在诊断急性白血病患者出血方面具有较高的诊断价值(ROC 曲线下面积大于 0.7)。

综上所述, TEG 在评价急性白血病患者出血风险应用上, 多参数综合分析更能全面评估患者出血风险, 具有较好的临床实用性。当然, 该项研究由于数据来源受到不同工作人员临床观察记录详细情况, 临床检测有误差, PLT 与 TEG 检测有一定时间差等多因素的影响, 可能存在一定的局限性。

#### 参考文献

[1] Wozniak D, Adamik B. Thromboelastography[J]. Anestezjol Intens Ter, 2011, 43(4): 244-247.

[2] Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications[J]. Am J Hematol, 2014, 89(2): 228-232.

[3] 周薇, 李幼生. 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.

[4] Tanaka KA, Bader SO, Sturgil EL. Diagnosis of perioperative coagulopathy—plasma versus whole blood testing[J]. Cardiothorac Vasc Anesth, 2013, 27(4 Suppl): S9-15.

[5] Apelseth TO, Bruserud O, Wentzel-Larsen T, et al. Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia; an evaluation of methods[J]. Transfusion, 2010, 50(4): 766-775.

[6] Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(3): CD007871.

[7] Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, et al. Thrombelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2009(17): 45.

[8] Brazzel C. Thromboelastography-guided transfusion Therapy in the trauma patient[J]. AANA J, 2013, 81(2): 127-132.

[9] Walsh M, Thomas SG, Howard JC, et al. Blood component therapy in trauma guided with the utilization of the perfusionist and thromboelastography[J]. J Extra Corpor Technol, 2011, 43(3): 162-167.

[10] Sharma P, Saxena R. A novel thromboelastographic score to identify overt disseminated intravascular coagulation resulting in a hypocoagulable state[J]. Am J Clin Pathol, 2010, 134(1): 97-102.

[11] Kornblith LZ, Kutcher ME, Redick BJ, et al. Fibrinogen and platelet contributions to clot formation: implications for trauma resuscitation and thromboprophylaxis[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76(2): 255-256.

[12] Schlimp CJ, Solomon C, Ranucci M, et al. The effectiveness of different functional fibrinogen polymerization assays in eliminating platelet contribution to clot strength in thromboelastometry[J]. Anesth Analg, 2014, 118(2): 269-276.

[13] Michelson AD, Frelinger AL, Furman MI. Current options in platelet function testing [J]. Am J Cardiol, 2006, 98(10A): 4N-10N.

[14] Song JG, Jeong SM, Jun IG, et al. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation[J]. Br J Anaesth, 2014, 112(2): 290-297.

[15] Stravitz RT. Potential applications of thromboelastography in patients with acute and chronic liver disease[J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2012, 8(8): 513-520.

[16] 孙李建. 血栓弹力图在肝病患者中的应用研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2013.

[17] Zheng Q, Fu S, Chen D, et al. Predicting hemorrhage and obstruction in the elderly population using thromboelastographic indices [J]. Clin Interv Aging, 2013(8): 1405-1412.

[18] Theusinger OM, Schröder CM, Eismon J, et al. The influence of laboratory coagulation tests and clotting factor levels on Rotation Thromboelastometry (ROTEM(R)) during major surgery with hemorrhage [J]. Anesth Analg, 2013, 117(2): 314-321.

[19] 邓建川, 周慷, 罗云, 等. 高白细胞白血病患者血栓弹力图检测的临床意义[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(1): 5-6.

[20] 王玉婷, 李艳, 郝一文, 等. 急性早幼粒细胞白血病患者血栓弹力图检测的临床意义[J]. 血栓与止血学, 2012, 18(6): 264-267.

(收稿日期: 2015-08-18 修回日期: 2015-10-26)

(上接第 368 页)

[11] Velez de la Calle JF, Muller A, Walschaerts M, et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as assessed by the sperm chromatin dispersion test in assisted reproductive technology programs: results of a large prospective multicenter study [J]. Fertil Steril, 2008, 90(5): 1792-

1799.

[12] Hansen M, Bower C, Milne E, et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review[J]. Hum Reprod, 2005, 20(2): 328-338.

(收稿日期: 2015-08-12 修回日期: 2015-10-18)