

论 著

(重症凝血专题)

肝素酶修饰的血栓弹力图用于血液净化时肝素监测的临床研究

邓星平, 曾庆波, 胡 炜, 林青伟, 陈 涛, 宋景春, 钟林翠, 张 昕

【摘要】 目的 研究肝素酶修饰的血栓弹力图(hmTEG)用于持续性血液净化(CBP)时肝素监测的临床价值。**方法** 选取 2017 年 9 月至 2018 年 5 月解放军第九四医院重症医学科进行 CBP 治疗时应用肝素抗凝的 50 例患者,依据 CBP 抗凝时采用部分活化凝血酶原时间(APTT)监测或 hmTEG 监测,将患者分为 APTT 组(19 例)和 TEG 组(31 例),比较 2 组患者血液净化前后序贯性器官衰竭评分(SOFA)评分差值、血液净化时间、肝素总剂量与出血并发症(包括置管处、口腔、鼻腔、胃肠道等部位)情况。**结果** 与 APTT 组肝素总剂量[45(20~62.5)mg]相比,TEG 组的肝素总剂量[73.5(29~84.5)mg]明显增加($P<0.05$);与 APTT 组的血液净化时间[23(14~29.5)h]相比,TEG 组的血液净化时间[26.8(20.00~47.25)h]明显延长($P<0.05$);与 APTT 组的 SOFA 评分减少差值(1.16 ± 1.15)相比,TEG 组的 SOFA 评分差值(2.16 ± 0.95)明显增加($P<0.05$);2 组间出血并发症比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 应用 hmTEG 监测 CBP 时的肝素剂量可以延长滤器使用时间,疗效优于使用 APTT 监测。

【关键词】 血液净化;肝素酶修饰的血栓弹力图;肝素;凝血

【中图分类号】 R446.11

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2018)05-0476-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.05.006

Application of heparinase-modified thromboelastography monitoring heparin during continuous blood purification

DENG Xing-ping, ZENG Qing-bo, HU Wei, LIN Qing-wei, CHEN Tao, SONG Jing-chun, ZHONG Lin-cui, ZHANG Xin

(Intensive Care Unit, the 94th Hospital of Chinese PLA, Nanchang 330002, Jiangxi, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical values of heparinase-modified thromboelastography(hmTEG) monitoring heparin during continuous blood purification. **Methods** The 50 cases of CBP were selected in the intensive care unit of the 94th People's Liberation Army Hospital from Sep 2017 to May 2018. The patients were divided into TEG group (31 cases) and APTT group (19 cases) according to different means of monitoring during continuous blood purification. Complication of bleeding, CBP time, heparin total dose and Δ SOFA score of the patients were compared. **Results** Compared with the heparin total dose[73.5(29-84.5)mg] and CBP time [26.8(20.00-47.25)h] of TEG group, the heparin total dose [45(20-62.5)mg] and CBP time[23(14-29.5)h] of APTT group were significantly lower ($P<0.05$). Compared with the Δ SOFA(2.16 ± 0.95) of TEG group, the Δ SOFA(1.16 ± 1.15) of APTT group were significantly lower ($P<0.05$). **Conclusion** Using hmTEG to monitor heparin during CBP is superior to APTT.

【Key words】 continuous blood purification; heparinase-modified thromboelastography; heparin; coagulation

基金项目:江西省卫生计生委科技计划(20185556)

作者单位:330002 南昌,解放军第九四医院重症医学科(邓星平、曾

庆波、胡 炜、林青伟、陈 涛、宋景春、钟林翠、张 昕)

通信作者:宋景春, E-mail: songjingchun@126.com

0 引 言

血液净化作为一种体外循环技术,现已成为抢救危重病症不可或缺的重要手段。危重病症患者

往往存在凝血、纤溶功能紊乱、血小板功能异常和血管内皮功能损伤等,故出血和死亡风险高。持续性血液净化(continuous blood purification, CBP)治疗时常需要抗凝,其主要是为了避免血液凝固和凝血途径的激活^[1],以此确保 CBP 的有序完成。目前,应用于临床的抗凝剂包括肝素、低分子肝素、枸橼酸和阿加曲班等,其中最常用的是肝素^[2],并且肝素抗凝优于其他抗凝剂,但肝素出血风险相对较高。因此,危重患者进行 CBP 时,选择合适的抗凝剂及剂量,并进行及时、有效的凝血功能监测,对防止体外循环血栓形成、预防出血和 CBP 的顺利完成至关重要。血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)是一种以细胞学为基础的新型凝血检测模式^[3-6],其可对肝素使用剂量、出血风险等做出全面而准确的评估,并且能全面反映肝素对凝血因子、血小板聚集功能的抑制作用^[7]。但迄今为止,临床上尚缺乏应用肝素酶修饰的血栓弹力图(heparinase-modified thromboelastography, hmTEG)指导肝素用于 CBP 时的临床研究。本研究通过分析单中心 50 例行 CBP 的危重患者,拟评价 hmTEG 对 CBP 时肝素监测的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集我院 ICU 2017 年 9 月至 2018 年 5 月期间住院的 CBP 治疗患者,包括多器官功能障碍综合征,脓毒症,急、慢性肾功能衰竭合并严重感染和重症胰腺炎患者,共计 50 例。其中男 38 例,女 12 例,年龄 10~90 岁,平均年龄(58.96 ± 3.15)岁。依据 CBP 抗凝时部分活化凝血酶原时间(APTT)和全血功能监测的不同,分为 APTT 组 19 例和 TEG 组 31 例。APTT 组患者使用肝素前和使用肝素后 2 h 时的 APTT 比值控制在 1.5~2.0,而 TEG 组患者在使用肝素 2 h 时 R_{TEG}/R_{hmTEG} 值在 1.5~2.0。所有患者均采用连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)治疗模式,滤器限一次使用。血流速度 250 L/min,置换液速度根据病情需要决定,置换液补充量;前置换为 30~50 L,后置换为 15~25 L。血路管和滤器使用前用肝素盐水预充。血滤机型号:金宝血滤机,滤器为金宝 M100。本研究符合医学伦理学标准,并获医院伦理委员会批准(批准号:LC2018008),所有检测

项目均已获得患者和(或)家属的知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 血栓弹力图仪(西芬斯,购于北京乐普医疗科技有限责任公司)及其配套试剂(包括高岭土试剂瓶、0.2 mol/L 氯化钙和普通杯等)。全自动凝血分析仪(TOP700,由西班牙沃芬集团提供)。

1.3 抗凝方法 肝素抗凝:血滤开始时肝素从动脉端输入,首剂肝素 0.3~0.5 mg/kg,追加肝素 5~10 mg/h,上机后每 6 h 监测 1 次 TEG 或 APTT,根据监测结果调整肝素用量。

1.4 TEG 检测 所有 TEG 组的患者行 CBP 治疗前和开始应用肝素 2 h 时采用枸橼酸抗凝管(枸橼酸血液比例为 1:9)从肘静脉采血 2 mL,按说明书操作步骤进行 TEG 检测,测试完毕后记录凝血反应时间(reaction time, R)。CBP 时应用肝素进行抗凝治疗时,以 R_{TEG}/R_{hmTEG} 值为 1.5~2.0 为抗凝目标,达标后可每 6 h 监测 1 次。而 R_{TEG}/R_{hmTEG} 值 >2.0 或 <1.5 的患者,在调整肝素用量后,2 h 再复查。

1.5 常规凝血项目检测 患者行 CBP 治疗前均采用枸橼酸抗凝管(枸橼酸血液比例为 1:9)从肘静脉采血 2 mL,将 2 mL 枸橼酸抗凝全血离心后,采用全自动凝血分析仪检测凝血功能,即收集所有患者 CBP 前静脉血检测血浆凝血酶原时间(PT)、APTT、纤维蛋白原(FIB)和国际标准化比率(INR)。而 APTT 组患者行 CBP 治疗后再次采集静脉血 2 mL,进行 PT、APTT、INR 和 FIB 检测。

1.6 观察指标 记录所有患者 CVVHDF 治疗中出现的出血并发症(包括置管处、口腔、鼻腔、胃肠道等部位),CVVHDF 治疗时间,肝素总用量,治疗前后序贯性器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)的差值。

1.7 统计学分析 应用 SPSS 18.0 版统计软件进行分析。计量资料采用单样本 K-S 法进行正态分布检验,符合正态分布的数据均采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的数据采用中位数(四分位数间距)表示。进行两组间比较,通过方差齐性检验的数据采用 t 检验,方差不齐的数据采用秩和检验。分类资料的比较采用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基础资料比较 APTT 组与 TEG 组患者在性别、年龄以及凝血常规指标 (PT、APTT、INR、FIB) 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 TEG 组与 APTT 组患者的基础资料比较

指标	APTT 组 ($n=19$)	TEG 组 ($n=31$)	P 值
性别 (女/男)	6/13	6/25	0.496
年龄 (岁)	52.37±20.69	63.13±22.24	0.097
SOFA 评分	9.63±2.69	11.10±2.90	0.054
PT (s)	14.95±4.82	17.79±5.30	0.065
APTT (s)	36.88±13.39	38.33±8.65	0.646
INR	1.19 (1.01~1.39)	1.32 (1.14~1.49)	0.066
FIB (g/L)	2.34 (1.43~4.23)	3.34 (1.99~5.03)	0.188

2.2 肝素总剂量、滤器寿命和血液净化前后 SOFA 评分差值的比较 TEG 组的血液净化时间 [26.8 (20.00~47.25) h] 明显较 APTT 组 [23 (14~29.5) h] 延长 ($P<0.05$)；TEG 组的肝素总剂量 [73.5 (29~84.5) mg] 明显较 APTT 组 [45 (20~62.5) mg] 增多 ($P<0.05$)。TEG 组的 SOFA 评分差值 (2.16 ± 0.95) 明显较 APTT 组 (1.16 ± 1.15) 更高 ($P<0.05$)。

2.3 并发症发生情况 治疗期间, APTT 组患者出现穿刺部位渗血 2 例次, 予停用肝素抗凝后好转, 而 TEG 组患者未发生并发症。APTT 组出血发生率高于 TEG 组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨 论

CBP 的顺利进行需要合理的抗凝监测技术作保障。肝素自抗凝性质被发现后, 应用于各种形式的抗凝已有 60 多年的历史, 是 CBP 中使用最为普遍的抗凝剂^[8], 其优点是使用简便、经济。其作用机制是通过与抗凝血酶Ⅲ结合, 迅速抑制凝血酶、Xa 及其他多种凝血因子活性, 以及诱导内皮细胞大量释放组织因子途径抑制物, 从而发挥抗凝效应。有研究显示, 对于存在有高危出血风险或存在活动性出血的危重患者, 使用肝素抗凝将诱发或加重出血^[9-10]。因此, 对于 ICU 的危重患者而言, 使用肝素抗凝时, 选择一种准确可靠的监测技术十分必要, 既能防止患者出血, 又能使 CBP 顺利完成。目前 APTT 被推荐作为肝素抗凝的监测手段, 具体目标是 CBP 时以用肝素前后的 APTT 比值为 1.5~2.0。

这种监测方法目前在临床患者得到广泛应用, 但是在危重症患者有很多限制。因为重症患者出现器官功能损害, 肝素代谢受到很大影响, 同时 APTT 的检测标本是血浆而非全血, 无法反映患者的全面的凝血功能^[11]。血栓弹力图针对全血标本进行检测, 符合患者在体情况, 能够较为准确全面的评价患者的凝血状态。hmTEG 能够反映去除肝素后的凝血状态, 通过与未去除肝素的 TEG 检测结果进行比较, 即可判断患者体内是否肝素过量, 从而为合理的抗凝治疗提供依据^[12-14]。

本研究结果显示, TEG 组与 APTT 组的 PT、APTT、INR、FIB 和 SOFA 评分差异均无统计学意义, 提示 2 组患者的凝血功能和病情严重程度基本一致。与 APTT 组相比, TEG 组的 CBP 持续的时间明显延长, 肝素总剂量也明显增加, 并且未发生出血事件, 说明肝素酶杯修饰的 TEG 能够准确地指导肝素安全、有效的使用^[15]。其中 R 值能够直接反映肝素是否起效或过量, CI 值能够直接反映患者的整体凝血状态, 准确判断患者是否存在出血风险。hmTEG 用于 CBP 时抗凝的监测优于 APTT。此外, 由于滤器使用时间明显延长, 且肝素本身价格又低廉, 大大降低了危重症患者的医疗费用。与 TEG 组相比, APTT 组的血液净化前后 SOFA 评分差值明显更低, 说明血液净化时间的延长, 提高了血液净化的清除效率, 器官保护能力得到加强。

总之, 安全、有效的抗凝是确保 CBP 顺利实施的重要条件之一, 而 hmTEG 能够实现这一目标。本研究证实 TEG 这种先进的抗凝监测技术能够很好的指导肝素用于 CBP 时的全身抗凝, 使肝素既达到全身抗凝目的, 又明显降低危重患者的出血风险, 是目前比较理想的抗凝监测手段。

[参考文献]

- [1] 王质刚. 血液净化学 [M]. 2 版. 北京: 北京科学技术出版社, 2003: 88-98.
- [2] Matsuo T, Wanaka K. Management of uremic patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring hemodialysis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2008, 14(4): 459-464.
- [3] Lance A. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis [J]. *Thromb J*, 2015, 12(13): 1.
- [4] Ostrowski SR, Windelov NA, Ibsen M, et al. Consecutive throm-

- belastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality; a prospective study [J]. *J Crit Care*, 2013, 28(3): 317.e1-11.
- [5] Da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEGW): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation[J]. *Scand J Trauma Res Emerg Med*, 2013, 21: 29.
- [6] 宋景春. 脓毒症合并弥散性血管内凝血的机制与监测[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(7): 703-708.
- [7] Bambrak RK, Phan DC. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2011, 9(8): 594-599.
- [8] Tsai MH, Fang YW, Leu JG. Tinzaparin provides lower lipid profiles in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional observational study[J]. *Scientif World J*, 2014, 2014: 486781.
- [9] Tolwani AJ, Wille KM. The clinical application of CRRT—current status[J]. *Semin Dial*, 2009, 22(2): 107.
- [10] Stucker F, Ponte B, Tataw J, *et al*. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 91.
- [11] Chaven JJ, Foley DE, Sinder CC, *et al*. A novel thrombelastograph tissue factor/kaolin assay of activated clotting times for monitoring heparin anticoagulation during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 2004, 99(5): 1290-1294.
- [12] Coppell JA, Thalheimer U, Zambruni A, *et al*. The effects of unfractionated Heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thromboelastogram (TEG): an invitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays [J]. *Blood Coagul Fibrin*, 2006, 17(2): 97-104.
- [13] Artang R, Frandsen NJ, Nielsen JD, *et al*. Application of basic and composite thrombelastography parameters in monitoring of the antithrombotic effect of the low molecular weight heparin dalteparin: an in vivo study[J]. *Trauma*, 2012, 65(6): 535-543.
- [14] 杨松涛, 吴虹, 高晓云, 等. 应用血栓弹力图评价血液透析患者肝素剂量 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2013, 45(4): 625-629.
- [15] Coppell JA, Thalheimer U, Zambruni A, *et al*. The effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thromboelastogram (TEG): an in-vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2006, 17(2): 97-104.

(收稿日期: 2018-06-11; 修回日期: 2018-08-21)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 吕镗烽)