

论 著
(临床研究)

血栓弹力图在轻中度急性脑梗死患者早期神经功能恶化中的预测作用

宋博雯, 汪 旭, 杨 柳, 张明慧, 逢 冬

【摘要】 目的 探讨血栓弹力图(TEG)对轻中度急性脑梗死患者早期神经功能恶化(END)的预测价值。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2018 年 10 月哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科治疗的轻中度急性脑梗死患者 216 例,依据住院 72 h 是否发生 END 分为 END 组 66 例、非 END 组 150 例,比较 2 组 TEG 参数变化,多因素 logistic 回归分析 TEG 参数变化对 END 的影响,ROC 曲线分析 TEG 参数预测 END 发生的效能。**结果** END 组动力时间(K 时间) $[(1.2\pm 0.4)\text{min}]$ 、反应时间(R 时间) $[(3.8\pm 1.2)\text{min}]$ 均较非 END 组 $[(1.2\pm 0.4)\text{min}]$ 、 $[(4.5\pm 0.8)\text{min}]$ 缩短,差异有统计学意义($P<0.05$),最大振幅(MA)、血块强度 G、 α 角、估计溶解百分率(EPL)、30 min 溶解百分率(LY30)、凝血系数(CI)、药物使用后剩余血块强度 A 值与非 END 组比较差异无统计学意义($P>0.05$);多因素 logistic 回归分析结果显示,R 时间缩短($\text{OR}=1.82, 95\%\text{CI}:1.17\sim 2.45, P=0.024$)是发生 END 的独立危险因素;ROC 曲线示 R 时间以 4.0 min 为最佳界值,预测急性脑梗死患者发生 END 的 AUC 为 0.713($95\%\text{CI}:0.593\sim 0.834, P=0.000$),灵敏性为 72.7%,特异性为 61.3%。**结论** 对于轻中度急性脑梗死患者,其 TEG 检测指标 R 时间缩短,R 时间为 4.0 min 对患者 72 h 内发生 END 有一定预测作用。

【关键词】 急性脑梗死;早期神经功能恶化;血栓弹力图;预测价值

【中图分类号】 R543.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)06-0593-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.06.009

Predictive role of thromboelastography in early neurological deterioration in patients with mild to moderate acute cerebral infarction

SONG Bo-wen, WANG Xu, YANG Liu, ZHANG Ming-hui, PANG Dong

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of thromboelastogram (TEG) for early neurological deterioration (END) in patients with mild to moderate acute cerebral infarction. **Methods** 216 patients with mild to moderate acute cerebral infarction treated by neurology in the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University from October 2017 to October 2018 were recruited. According to the hospitalization of 72 hours, END was divided into END group of 66 cases and non-END group of 150 cases. The two groups were compared with TEG parameters. Multivariate logistic regression analysis of TEG parameters was performed on END. Impact, ROC curve analysis TEG parameters predict the effectiveness of END occurrence. **Results** The END group dynamic time (K time) $[(1.2\pm 0.4)\text{min}]$, reaction time (R time) $[(3.8\pm 1.2)\text{min}]$ were lower than that in the non-END group $[(1.2\pm 0.4)\text{min}]$, $[(4.5\pm 0.8)\text{min}]$ ($P<0.05$). There were no significant difference in the residual blood clot A value, maximum amplitude (MA), clot strength G, alpha angle, estimated percent dissolution (EPL), 30 min dissolution percentage (LY30), coagulation

基金项目:黑龙江省卫生计生委科研课题(2017-087)

作者单位:150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科
(宋博雯、汪 旭、杨 柳、张明慧、逢 冬)

通信作者:汪 旭, E-mail:532999919@qq.com

tion coefficient (CI) between the drug and the non-END group ($P>0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that the R time was shortened (OR=1.82, 95%CI: 1.17-2.45, $P=0.024$), indicating that it was an independent risk factor for END. ROC curve indicated that R time was 4.0 min as the best cut-off value, and the AUC of END in patients with acute cerebral infarction was predicted to be 0.713 (95%CI: 0.593-0.834, $P=0.000$). The sensitivity was 72.7% and the specificity was 61.3%. **Conclusion** For patients with mild to moderate acute cerebral infarction without intravenous thrombolysis, the R time of TEG detection index is shortened, and the R time of 4.0 min has a certain predictive effect on END within 72 h.

[Key words] acute cerebral infarction; early neurological deterioration; thromboelastography; predictive value

0 引言

随着年龄增加以及合并高血压、糖尿病等基础疾病,老年人血管弹性减弱、动脉粥样硬化斑块形成,其心、脑血管疾病发病率明显增加^[1]。脑梗死是致残率较高的脑血管疾病,据统计 60%~80% 的脑血管病是由脑梗死引起^[2]。约 40% 的急性脑梗死患者可在梗死后 24~72 h 发生早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)^[3-4]。END 发生机制可能与血液高凝状态有关,具体病理机制尚未明确^[5]。及时了解血液凝血功能,识别高危人群,进而采取干预措施有助于预防 END 发生。血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)可动态监测凝血功能及纤溶状况,与常规凝血功能检测比较,可更敏感反映患者凝血功能。文献^[6]报道,TEG 变化可敏感预测脑缺血患者进展为脑梗死的风险,其多项指标与脑梗死的发生呈正相关。杨婧等^[7]研究显示,TEG 可预测脑梗死患者转归。目前,TEG 各参数变化与急性脑梗死患者发生 END 的关系研究较少。本研究探讨 TEG 在轻中度急性脑梗死 END 中的预测作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 10 月至 2018 年 10 月我院神经内科治疗的轻中度急性脑梗死患者 216 例,其中男 150 例,女 66 例;年龄 25~83(65±8.7)岁;梗死至入院时间 2~24(9.0±5.2)h,其中梗死灶位于前循环 158 例。纳入标准:①脑梗死的诊断符合中华医学会制定的急性脑卒中诊治指南标准;②梗死至入院≤24 h;③年龄>18 岁;④美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分<16 分;⑤扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)可见新的梗死灶;⑥均按照急性脑卒中治疗指南^[8]标准进行治疗;⑦配合该研究,且临床资料完整者。排除标准:①凝血功能障碍者;②入院前服用抗凝药物者;③采用静脉溶栓治疗者;④合并肿瘤或严重肝、肾功能障碍者。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:医科大伦 2017-089),所有患者均签署知情同意书。

碍者;②入院前服用抗凝药物者;③采用静脉溶栓治疗者;④合并肿瘤或严重肝、肾功能障碍者。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:医科大伦 2017-089),所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者年龄、性别、高血压、糖尿病等基本资料,以及血脂、血糖、血清炎症因子检测结果等。

1.2.2 TEG 检查方法 入院 24 h 完成 TEG 检测。采集患者全血 5 mL,应用美国 Haemoscope 公司 500 型 TEG 分析仪检测 TEG,其指标包括动力时间(K 时间)、反应时间(R 时间)、最大振幅(MA)、血块强度 G、α 角、估计溶解百分率(EPL)、30 min 溶解百分率(LY30)、凝血系数(CI)、药物使用后剩余血块强度 A 值。试剂盒购自美国 Haemoscope 公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 END 判定标准及分组 END 判定标准^[9]:① NIHSS 评分(每日清晨测定)比入院时增加>2 分;②意识状态或运动能力评分比入院时增加>1 分;③出现新发神经功能损伤;以上三项,满足任何一项者即可判定 END 发生。根据入院 72 h END 发生情况,216 例患者分为 END 组 66 例,非 END 组 150 例。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料均经过正态性检验、方差齐性检验,以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;以入院时 NIHSS 评分(连续变量)、性别(女性=1,男性=0)、高血压(连续变量)、吸烟(吸烟=1,不吸烟=0)、超敏 C 反应蛋白含量(连续变量)及 TEG 检测指标(连续变量)为自变量,以是否发生 END 为因变量(发生 END=1,未发生 END=0)进行多因素 logistic 回归分析 END 发生的危险因素;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 END 组与非 END 组一般资料比较 END 组超敏

C 反应蛋白水平、入院时 NIHSS 评分、女性、高血压、吸烟比率均高于非 END 组 ($P<0.05$), 年龄、梗死至入院时间等与非 END 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 入组轻中度急性脑梗死患者的一般资料比较

项目	END 组 (n=66)	非 END 组 (n=150)	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	64.8±9.2	65.5±6.3	-0.563	0.432
男/女(n)	22/44	132/18	5.369	0.000
高血压[n(%)]	30(45.45)	48(32.00)	6.358	0.000
糖尿病[n(%)]	32(48.48)	70(46.67)	0.268	0.536
吸烟[n(%)]	40(60.61)	58(38.67)	4.239	0.000
入院时 NIHSS 评分	6.35±2.12	2.23±0.78	5.356	0.000
梗死至入院时间(h)	7.20±3.16	6.92±1.67	0.482	0.568
白细胞计数($\times 10^9/L$)	8.25±0.68	7.76±0.59	0.469	0.580
血小板计数($\times 10^9/L$)	228±21	235±16	-0.783	0.358
空腹血糖(mmol/L)	7.55±0.78	6.88±0.36	0.589	0.406
LDL-C(mmol/L)	3.12±0.56	3.26±0.59	-0.499	0.535
同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	11.56±1.36	12.38±1.60	0.398	0.616
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	4.95±0.83	1.58±0.56	3.896	0.003

2.2 END 组与非 END 组血栓弹力图指标比较
END 组 K 时间、R 时间均较非 END 组缩短 ($P<0.05$), MA、G、 α 角、EPL、LY30、CI、A 值与非 END 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 入组轻中度急性脑梗死患者血栓弹力图指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	END 组 (n=66)	非 END 组 (n=150)	t 值	P 值
K 时间(min)	1.2±0.4	1.8±0.3	-3.982	0.000
R 时间(min)	3.8±1.2	4.5±0.8	-4.081	0.000
MA(mm)	65.6±5.6	66.8±7.2	-1.325	0.093
G(d/s)	9126.8±2628.5	9088.2±2531.0	0.100	0.460
α 角($^\circ$)	72.2±4.9	71.6±6.7	0.737	0.231
EPL(%)	1.2±0.5	1.4±0.4	0.723	0.258
LY30(%)	2.1±0.4	1.9±0.5	1.136	0.060
CI	2.2±0.8	2.0±0.9	1.627	0.053
A 值(mm)	58.2±6.5	59.5±5.8	-1.398	0.082

2.3 多因素 logistic 回归分析 上述差异有统计学意义的指标为自变量, 以是否发生 END 为因变量进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示 R 时间缩短 ($OR=1.82, 95\%CI: 1.17 \sim 2.45, P=0.024$) 是发生 END 的独立危险因素。见表 3。

表 3 轻中度急性脑梗死患者 END 发生因素的多因素 logistic 回归分析

指标	β 值	标准误	Wald χ^2	OR(95%CI)	P 值
R 时间缩短	0.56	0.325	3.658	1.82(1.17~2.45)	0.024
入院时 NIHSS 评分	0.14	0.626	2.929	1.18(1.06~1.49)	0.022
超敏 C 反应蛋白	0.56	0.369	8.891	1.67(1.17~2.63)	0.000
高血压	0.82	0.295	7.503	2.26(1.42~3.18)	0.000

2.4 R 时间预测 END 发生的效能分析 ROC 曲线
见图 1, R 时间以 4.0 min 为最佳界值, 预测急性脑梗死患者发生 END 的 AUC 为 0.713 (95%CI: 0.593 ~ 0.834, $P=0.000$), 灵敏性为 72.7%, 特异性为 61.3%。

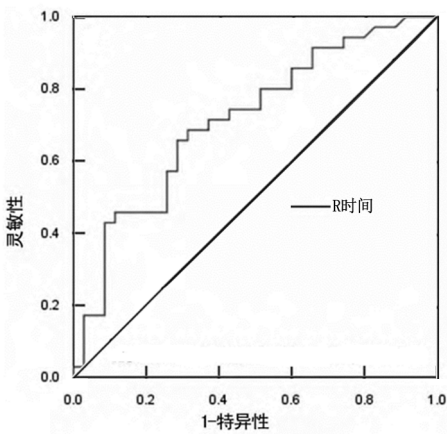


图 1 R 时间预测 END 发生的 ROC 曲线图

3 讨 论

目前普遍认为, END 是指急性脑梗死患者发病 72 h 内出现的神经功能损伤加重, 但尚缺乏统一定义。发生 END 的脑梗死患者梗死灶不断增大, 患者可在数小时内出现神经系统恶化症状, 临床预后较差。国外^[10]报道, 10% ~ 40% 的急性脑梗死患者可发生 END。我国急性脑梗死患者发生 END 的概率约为 30%^[11]。本研究 216 例轻中度急性脑梗死患者入院 3 d 内发生 END 66 例 (30.56%), 与既往文献^[12]报道相符。

END 发生机制尚未完全明确, 可能与血液呈高凝状态、侧支循环障碍及梗死复发有关^[12]。孙一铭等^[13]对 161 例急性脑梗死研究发现, 患者血压变化与 END 发生呈正相关。最新研究^[14]认为, 高血压及阿司匹林抵抗是 END 发生的危险因素, 及时进行抗血小板治疗可明显降低 END 发生率。阿司匹林抵抗可引起血液高凝, 血流速度减慢, 导致血栓形成,

脑血管闭塞。李晨等^[15]研究证实,血栓弹力图可反映急性脑梗死患者阿司匹林抵抗情况,通过检测 TEG 参数可预测 END 发生。TEG 是临床监测患者凝血功能最重要的指标。常规凝血试验往往仅能评估凝血功能的一部分,并不能客观、真实体现脑梗死患者凝血平衡状况,而 TEG 可全面提供纤维蛋白原形成、凝血因子活化情况,快速、准确反映凝血全貌。文献^[16-17]报道,TEG 检查的各指标与常规凝血功有明显相关性,但相对于常规凝血功能检测,TEG 检查多个指标如 R 时间、MA 值等具有较高的特异度。研究^[18]表明,TEG 参数变化有助于急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后评估。曾庆波等^[19]研究显示,TEG 指标能判断创伤性凝血病的预后。报道^[20]显示,急性脑梗死患者溶栓前 TEG 呈现明显的改变,如 R、K 时间缩短,MA、 α 角增大,与正常对照人群比较差异有统计学意义;而静脉溶栓后 R 时间、K 时间以及 MA、 α 角均恢复正常,与正常对照人群比较差异无统计学意义。因此,通过检测 TEG 各参数变化,有助于敏感反映急性脑梗死患者凝血功能,进而对 END 发生具有预测作用。石铸等^[11]回归性分析结果表明,TEG 参数变化与 END 发生有明显相关性,R 时间缩短可预测急性脑梗死患者 72 h 内 END 发生风险。本研究发现,R 时间缩短是未进行静脉溶栓的轻中度急性脑梗死患者发生 END 的独立危险因素,与文献^[11,21]报道相符。R 时间反映参加凝血启动过程的凝血因子的综合作用,其时间缩短表明血液呈高凝状态。报道^[22-23]显示,血液高凝时,R 时间明显缩短,其诊断颅脑损伤导致的弥散性血管内凝血的灵敏性为 93.69%。郑启文等^[24]研究显示,R 时间联合 K 时间及 MA 预测老年人出血或梗阻的灵敏性为 85.9%,特异性为 34.7%。本研究 R 时间以 4.0 min 为最佳界值,预测急性脑梗死患者发生 END 的 AUC 为 0.713,灵敏性为 72.7%,特异性为 61.3%。提示 R 时间对脑梗死患者发生 END 的预测有一定价值。

本研究多因素 logistic 回归分析显示,入院时 NIHSS 评分、超敏 C 反应蛋白水平、合并高血压对 END 的发生也有一定作用,与文献^[25]报道相符。提示检测多种指标有助于提高预测 END 发生风险的准确性。

本研究局限性:①入选的是未进行静脉溶栓的患者,不能代表所有脑梗死患者(未纳入静脉溶栓

患者的原因是溶栓前后其疗效个体差异较大);②本研究入选的是轻中度急性脑梗死患者,并未纳入重度急性脑梗死患者(NIHSS 评分>16),是由于重度患者神经功能恶化的机制为脑水肿、出血性转化,并非血液高凝状态^[26];③样本量较小,结果可能存在偏倚;④未结合影像学资料。

综上所述,对于轻中度急性脑梗死患者,其 TEG 检测指标 R 时间缩短,R 时间为 4.0 min 对患者 72 h 内发生 END 有一定预测作用,对临床评估 END 发生风险有一定指导意义。

参考文献

- [1] 张茜,冯兆璋,刘玉兰,等.深圳地区 50~70 岁中老年人 10 年缺血性心血管病发病风险预测[J].现代生物医学进展,2017,17(16):165-169,200.
- [2] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中.2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J].中国实用乡村医生杂志,2013,20(8):10-16.
- [3] 霍晓川,高峰.中国急性缺血性卒中血管内治疗现状初步调查[J].中国卒中杂志,2016,11(4):283-287.
- [4] 王黎明,张雪玲,林晓光,等.踝肱指数与急性缺血性卒中患者早期神经功能恶化的相关性[J].国际脑血管病杂志,2015,23(3):176-179.
- [5] Siegler JE, Boehme AK, Albright KC, et al. A proposal for the classification of etiologies of neurologic deterioration after acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8): E549-E556.
- [6] 王全懂,秦佩媛,李松,等.应用血栓弹力图预测短暂性脑缺血发作患者进展为脑梗死的临床研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(12):1292-1294.
- [7] 杨婧,吴冰洁,田惠杰,等.血栓弹力图预测急性脑梗死患者转归的临床研究[J].河北医药,2017,39(21):3306-3308.
- [8] 中华医学会神经病学分会.中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南 2015[J].中华神经科杂志,2015,48(10):830-837.
- [9] Weimar C, Miesck T, Buchthal J, et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke[J]. Arch Neurol, 2005, 62(3):393-397.
- [10] Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, et al. Early clinical worsening in patients with TIA or minor stroke: The Austrian Stroke Unit Registry[J]. Neurology, 2010, 74(2):136-141.
- [11] 石铸,符小丽,夏佩珊,等.血栓弹力图与急性脑梗死患者早期神经功能恶化的相关性分析[J].中国脑血管病杂志,2018,15(1):26-30.
- [12] 李瑞英,陈会生.急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化研究现状及进展[J].临床军医杂志,2017,45(2):136-139.
- [13] 孙一铭.急性脑梗死患者急性期血压变化与早期神经功能

- 恶化的相关性[J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2017, 33(6):47-49.
- [14] 王 庄, 邱彩霞, 晏玉奎. 急性脑梗死患者早期神经功能恶化与阿司匹林抵抗的关系[J]. 浙江预防医学, 2017, 29(1): 70-72.
- [15] 李 晨, 吴丹红, 徐恒仕, 等. 血栓弹力图监测下的阿司匹林抵抗对急性脑梗死患者神经功能恢复的影响[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(9):595-597.
- [16] 于宏亮, 刘 峰, 任红玲. 急性脑梗死患者血栓弹力图与常规凝血试验的相关性分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(19): 125-126.
- [17] 袁文浩, 刘汉楚, 曾凌空, 等. 儿童发生 DIC 的血栓弹力图指标变化及其诊断 DIC 的敏感度和特异度分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3):847-852.
- [18] 洪二春, 戴李华, 王海嵘, 等. 凝血功能及血栓弹力图在急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后中的预警作用[J]. 东南国防医药, 2018, 20(5):485-489.
- [19] 曾庆波, 宋景春, 钟林翠, 等. 血栓弹力图判断创伤性凝血病患者预后的临床价值[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(12):59-62.
- [20] 范晓理, 王海嵘, 潘曙明, 等. 血栓弹力图在急性脑梗死患者溶栓前后的差异性研究[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(4): 58-60.
- [21] Elliott A, Wetzel J, Roper T, *et al.* Thromboelastography in Patients with Acute Ischemic Stroke [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(2):194-201.
- [22] 崔利丹, 金志鹏, 王 琪, 等. 血栓弹力图在脓毒症及脓毒性休克患儿并弥散性血管内凝血病情评估中的价值[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(18):1398.
- [23] 程 磊, 梁恩和, 姚 鑫. 血栓弹力图在颅脑损伤后弥散性血管内凝血诊治中的价值[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(9):1398-1401.
- [24] 郑启文, 白 洁, 陈大方. 受试者工作特征曲线评价血栓弹力图不同界值对老年人群出血或梗阻事件发生的预测价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(5):536-540.
- [25] Kwan J, Hand P. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome [J]. *J Neurol*, 2006, 99(9):625-633.
- [26] Kim JM, Moon J, Ahn SW, *et al.* The Etiologies of Early Neurological Deterioration after Thrombolysis and Risk Factors of Ischemia Progression [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(2): 383-388.

(收稿日期:2019-03-18; 修回日期:2019-10-16)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)