

血栓弹力图预测 SICU 患者抗凝治疗的风险

武子霞 刘志永 张伟 张文正 穆恩

300211 天津市天津医院 SICU

通讯作者: 穆恩, Email: muen1010@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.008

【摘要】 **目的** 探讨血栓弹力图(TEG)能否预测外科重症加强治疗病房(SICU)接受抗凝治疗患者发生静脉血栓栓塞症(VTE)及出血的风险。**方法** 选择2016年12月至2017年12月天津市天津医院 SICU 收治的205例接受低分子肝素抗凝治疗的患者。于抗凝治疗后1 d对所有患者进行 TEG 检测,记录凝血反应时间(R值)、血块生成时间(K值)、血块生成率(α 角)和最大宽度值(MA值);同时进行传统凝血功能指标检测,记录凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和D-二聚体水平。观察患者住院期间深静脉血栓形成(DVT)、肺栓塞(PE)和出血的发生情况。采用多因素 Logistic 回归法分析接受抗凝治疗患者发生 VTE 及出血的危险因素。**结果** 205例患者在抗凝治疗过程中发生 DVT 14例,肺栓塞(PE)4例(其中2例合并 DVT), VTE 发生率为 7.8% (16/205);发生脑出血 2例,胃出血 2例,气道内出血 1例,出血发生率为 2.4% (5/205)。与未发生 VTE/出血的患者比较, VTE 患者 TEG 的 R 值明显降低(min: 4.6 ± 2.2 比 7.4 ± 1.4 , $P < 0.01$),出血患者 TEG 的 R 值明显升高(min: 12.1 ± 1.1 比 7.4 ± 1.4 , $P < 0.01$)。发生与未发生 VTE 或出血患者间 TEG 的 K 值、 α 角、MA 值及传统凝血功能指标 PT、APTT 和 D-二聚体水平比较差异均无统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示, TEG 的 R 值是 SICU 患者抗凝治疗后发生 VTE 或出血事件的独立危险因素[VTE: $\beta = 0.386$, 优势比(OR) = 1.096, 95% 可信区间(95%CI) = 1.021 ~ 2.361, $P = 0.006$; 出血: $\beta = -1.213$, OR = 1.051, 95%CI = 1.017 ~ 3.458, $P = 0.045$]。**结论** TEG 的 R 值是能预测 SICU 接受抗凝治疗患者发生 VTE 和出血的有效指标。

【关键词】 血栓弹力图; 外科重症加强治疗病房; 抗凝治疗; 静脉血栓栓塞症

基金项目: 国家自然科学基金(81301619); 辽宁省博士科研启动基金项目(20111102)

Risk of anticoagulation therapy in surgical intensive care unit patients predicted by thromboelastograph

Wu Zixia, Liu Zhiyong, Zhang Wei, Zhang Wenzheng, Mu En

Department of Surgical Intensive Care Unit, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, Tianjin, China

Corresponding author: Mu En, Email: muen1010@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation between thromboelastography (TEG) parameters and the risk of venous thromboembolism (VTE) and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy in surgical intensive care unit (SICU). **Methods** 205 patients received low molecular weight heparin (LMWH) anticoagulant therapy admitted to SICU of Tianjin Hospital from December 2016 to December 2017 were consecutively enrolled. TEG detection was performed in all patients at 1 day after anticoagulation therapy, and coagulation reaction time (R value), blood clot generation time (K value), blood clot generation rate (α angle) and maximum width value (MA value) were recorded. At the same time, the traditional coagulation function test was carried out, and prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and D-dimer levels were also recorded. The incidence of deep venous thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE) and bleeding during hospitalization were observed. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for VTE and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy. **Results** Of 205 patients, during the anticoagulant treatment, 14 patients developed DVT, and 4 patients with PE (2 of them were combined with DVT) with an incidence of 7.8% (16/205). There were 2 patients suffering from cerebral hemorrhage, 2 patients with gastric bleeding, and 1 patient with intra-tracheal hemorrhage with an incidence of 2.4% (5/205). Compared with the patients without VTE or bleeding, the R value of TEG in patients with VTE was significantly lowered (minutes: 4.6 ± 2.2 vs. 7.4 ± 1.4 , $P < 0.01$), which was significantly increased in patients with hemorrhagic complications (minutes: 12.1 ± 1.1 vs. 7.4 ± 1.4 , $P < 0.01$). There was no significant difference in the K value, α angle, MA value of TEG, or PT, APTT, D-dimer between the patients with and without VTE or bleeding. Multivariate Logistic regression analysis revealed that the R value of TEG was independent risk factor for incidence of VTE and hemorrhagic complication in SICU patients who receiving anticoagulation therapy [VTE: $\beta = 0.386$, odds ratio (OR) = 1.096, 95% confidence interval (95%CI) = 1.021-2.361, $P = 0.006$; hemorrhagic complication: $\beta = -1.213$, OR = 1.051, 95%CI = 1.017-3.458, $P = 0.045$]. **Conclusion** The R value of TEG is associated with the occurrence of VTE and hemorrhagic complications in patients receiving anticoagulant therapy in SICU.

【Key words】 Thromboelastography; Surgical intensive care unit; Anticoagulant therapy; Venous thromboembolism

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81301619); Liaoning Provincial Doctoral Scientific Research Foundation (20111102)

静脉血栓栓塞症(VTE)是外科重症加强治疗病房(SICU)患者的常见并发症,也是 SICU 患者死亡的重要原因之一^[1-2]。如果没有禁忌证,几乎所有 SICU 患者均需要给予抗凝治疗以预防 VTE。一方面,抗凝治疗不充分可导致 VTE 的发生;另一方面,抗凝过度会导致出血的发生。如何个体化调整抗凝药物用量是 SICU 医生面临的难题^[3-4]。血栓弹力图(TEG)是一种反映凝血过程全貌的新型检测方式。自从 1948 年首次将 TEG 应用于患者止血评估以来,近年来 TEG 已在引导肝脏和心脏术中输血^[5]、药物监测^[6]、药效评估^[7]等方面得到广泛应用,但其能否预测 SICU 患者抗凝治疗风险并及时调整抗凝策略目前尚未见报道。本研究拟探讨 TEG 检测能否预测 SICU 内接受抗凝治疗患者发生出血和 VTE 的风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2016 年 12 月至 2017 年 12 月本院 SICU 收治的患者。

1.1.1 纳入标准:年龄>18 岁;预计 SICU 住院时间在 72 h 以上;无恶性肿瘤。

1.1.2 排除标准:存在活动性出血;2 周内颅内出血;入 SICU 后 24 h 内进行彩色多普勒检查确诊为深静脉血栓形成(DVT);入 SICU 前已经接受抗凝药物治疗;重度肝肾功不全;接受连续性血液净化治疗患者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,得到天津医院伦理委员会批准(审批号:2018-028),所有治疗和检测均获得患者家属的知情同意。

1.2 治疗方法:所有患者入选后根据 2012 年美国胸科医师协会(ACCP)制定的 VTE 预防指南给予低分子肝素治疗^[8-9]。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 基本资料:收集患者人口学和基线资料。

1.3.2 TEG 检测:于治疗后 1 d 进行 TEG 检测,记录凝血反应时间(R 值)、血块生成时间(K 值)、血块生成率(α 角)和最大宽度值(MA 值)。

1.3.3 传统凝血功能检测:各组患者在 TEG 检测的同时,记录凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和 D-二聚体水平。

1.3.4 VTE 和出血情况的监测:于治疗后 3 d 和 7 d 进行双下肢血管彩色多普勒检查,除外下肢 DVT;患者出现低氧血症、晕厥、血压下降等疑似肺栓塞(PE)表现时,立即进行 CT 肺动脉血管造影(CTPA)

检查;观察患者住院期间出血事件发生情况,必要时进行头部 CT 检查。

1.4 统计学分析:应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用方差分析,两两比较用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归法分析 TEG 检测的 R 值、K 值、 α 角和 MA 值与 VTE 及出血的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料(表 1):共纳入 205 例 SICU 患者,其中男性 113 例,女性 92 例;年龄 18~84 岁,平均(48.82 \pm 17.69)岁。在 205 例患者中,有 14 例发生 DVT,4 例 CTPA 检查提示 PE(其中 2 例合并 DVT),VTE 发生率为 7.8%(16/205);发生脑出血 2 例,胃出血 2 例,气道内出血 1 例,出血发生率为 2.4%(5/205),停用抗凝药物后出血停止。无 VTE/出血组、VTE 组与出血组患者性别、年龄、急性生理学及慢性健康状况评分 II(APACHE II)和基础疾病比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 是否发生 VTE 或出血各组 SICU 接受抗凝治疗患者的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)		
		男性	女性				
无 VTE/出血组	184	100	84	49.03 \pm 15.37	10.31 \pm 6.12		
VTE 组	16	10	6	50.13 \pm 16.94	11.92 \pm 5.87		
出血组	5	3	2	53.13 \pm 19.91	12.92 \pm 6.37		
χ^2/F 值		19.786		17.013	13.214		
P 值		0.701		0.315	0.207		
组别	例数 (例)	基础疾病(例)					
		普外 术后	胸科 术后	髋部 术后	膝关节 术后	上肢 术后	其他
无 VTE/出血组	184	21	19	48	19	2	75
VTE 组	16	2	2	3	2	2	5
出血组	5	1	1	3	0	0	0
χ^2 值		3.785	5.751	10.647	13.215	24.352	12.031
P 值		0.162	0.234	0.420	0.187	0.687	0.214

注:VTE 为静脉血栓栓塞症, SICU 为外科重症加强治疗病房, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II

2.2 凝血功能指标检测结果(表 2):TEG 检测结果显示, VTE 组患者 TEG 的 R 值明显低于无 VTE/出血组,出血组患者 TEG 的 R 值明显高于无 VTE/出血组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$);而各组其他 TEG 指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。传统凝血功能指标检测结果显示,各组患者 PT、APTT 和 D-二聚体水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表2 是否发生VTE或出血各组SICU接受抗凝治疗患者的凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	R值(min)	K值(min)	α 角($^{\circ}$)	MA值(mm)	PT(s)	APTT(s)	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)
无VTE/出血组	184	7.4 \pm 1.4	2.1 \pm 0.7	2.4 \pm 0.4	58.3 \pm 10.3	14.3 \pm 9.3	43.3 \pm 10.3	279 \pm 101
VTE组	16	4.6 \pm 2.2 ^a	1.9 \pm 0.8	1.8 \pm 0.5	67.8 \pm 11.1	13.8 \pm 12.3	47.8 \pm 12.1	299 \pm 67
出血组	5	12.1 \pm 1.1 ^a	2.1 \pm 0.9	2.0 \pm 0.9	69.3 \pm 18.9	15.4 \pm 10.9	49.3 \pm 9.5	367 \pm 124
F值		9.850	0.564	8.741	1.264	10.320	17.216	5.361
P值		0.020	0.510	0.060	0.050	0.080	0.100	0.090

注:VTE为静脉血栓栓塞症,SICU为外科重症加强治疗病房,R值为凝血反应时间,K值为血块生成时间, α 角为血块生成率,MA值为最大宽度值,PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间;与无VTE/出血组比较,^a $P < 0.01$

2.3 多因素 Logistic 回归分析(表3):TEG的R值是SICU接受抗凝治疗患者发生VTE和出血的危险因素(均 $P < 0.05$);而K值、 α 角和MA值与VTE及出血的发生均无关(均 $P > 0.05$)。

表3 SICU接受抗凝治疗患者发生VTE或出血危险因素的Logistic回归分析

凝血指标	VTE危险因素分析					
	β 值	s_{β}	χ^2 值	P值	OR值	95%CI
R值	0.386	0.139	7.693	0.006	1.096	1.021 ~ 2.361
K值	0.283	0.146	3.732	0.053	1.604	0.651 ~ 4.031
α 角	0.033	0.052	0.415	0.519	0.421	0.178 ~ 1.039
MA值	0.025	0.040	0.377	0.539	1.237	0.519 ~ 2.956
凝血指标	出血危险因素分析					
	β 值	s_{β}	χ^2 值	P值	OR值	95%CI
R值	-1.213	0.605	4.021	0.045	1.051	1.017 ~ 3.458
K值	-0.389	0.420	0.859	0.354	2.031	0.248 ~ 6.354
α 角	0.019	0.052	0.136	0.712	1.058	0.037 ~ 3.145
MA值	3.088	2.941	1.103	0.294	1.587	0.698 ~ 6.213

注:SICU为外科重症加强治疗病房,VTE为静脉血栓栓塞症,R值为凝血反应时间,K值为血块生成时间, α 角为血块生成率,MA值为最大宽度值,OR为优势比,95%CI为95%可信区间

3 讨论

VTE是SICU患者常见的死亡原因之一,尤其是PE。有资料显示,虽然采取了药物抗凝和机械性抗栓等预防VTE的方法,SICU患者VTE的发生率仍达10%~20%,因VTE导致死亡的患者占6%左右^[10-11]。由于SICU患者病情相对复杂,大多接受外科手术治疗或合并器官功能不全,药物抗凝带来的出血风险不容忽视。早期发现VTE及出血的发生风险并及时调整抗凝策略是SICU医生面临的主要问题。目前抗凝药物的调整主要依靠VTE的风险评分,根据VTE的危险程度给予相应的抗凝药物剂量,但SICU患者的复杂性使目前的抗凝策略存在一定弊端^[8-9]。TEG作为一种新的凝血功能检测方法,较传统凝血功能检测有诸多优势^[12-14],尤其在指导重症加强治疗病房(ICU)危重患者大量失血时血制品输注、体外循环时抗凝监测和抗血小板药物监测等方面起到了不可替代的作用^[15]。而TEG能

否预测SICU患者的抗凝治疗风险并及时调整抗凝策略目前尚未见报道。

本研究中SICU患者VTE发生率为7.8%,抗凝引起出血的发生率为2.4%。常规凝血功能检测的PT、APTT和D-二聚体在VTE、出血与无VTE/出血患者间并无差异;而VTE患者TEG检测的R值明显低于无VTE/出血患者,出血患者的R值明显高于无VTE/出血患者;Logistic回归分析显示,TEG的R值与SICU抗凝患者VTE和出血的发生风险有关。本研究中患者发生VTE的时间为入SICU后5d左右,发生出血的时间为入ICU3d,大多数患者均为外科手术后直接转入SICU,常规凝血功能检测的PT、APTT受诸多因素影响,且仅以一次指标计入统计,可能无法反映患者整体的凝血状态,也就无法准确预测VTE和出血的发生风险。有研究表明,动态监测血浆D-二聚体可替代CTPA作为急性肺血栓栓塞症抗凝治疗效果的随访指标^[16]。但是也有国外文献报道,由于D-二聚体不具有好的特异性,因此无法用于预测SICU患者VTE的发生风险^[17]。因此,相对于传统凝血功能检测,TEG检测能更好地模拟体内凝血的全过程,一定程度上避免了体外试验的偏倚。在TEG的各项参数中,R值受低分子肝素影响相对较大,我们在调整抗凝药物用量时主要依据R值的变化:R值越高,凝血时间越长,血液越不易凝固;R值越小,凝血时间越短,越容易发生凝血。因此,R值的变化与SICU患者VTE和出血的发生风险有较好的相关性。

本研究的局限性:评估时间相对较短,观察终点为1周,对1周以后出现VTE或出血的患者未进行随访;VTE和出血的发生率均较低,故无法进行受试者工作特征曲线(ROC)分析,以进一步评估TEG R值的预测价值;由于只根据抗凝治疗后1d的TEG结果进行分析,未进行肝素酶对照试验以了解抗凝效果。在今后的研究中拟进一步完善。

综上所述,本研究结果表明,TEG检测的R值

是能预测 SICU 患者抗凝风险的有效指标,但仍需进一步研究证实。

参考文献

- [1] Bahloul M, Chaari A, Kallel H, et al. Pulmonary embolism in intensive care unit: predictive factors, clinical manifestations and outcome [J]. *Ann Thorac Med*, 2010, 5 (2): 97–103. DOI: 10.4103/1817-1737.62473.
- [2] Cook DJ, Crowther MA, Meade MO, et al. Prevalence, incidence, and risk factors for venous thromboembolism in medical–surgical intensive care unit patients [J]. *J Crit Care*, 2005, 20 (4): 309–313. DOI: 10.1016/j.jcrc.2005.09.005.
- [3] Berlot G, Calderan C, Vergolini A, et al. Pulmonary embolism in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis: a clinical–pathologic study [J]. *J Crit Care*, 2011, 26 (1): 28–33. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.04.004.
- [4] Arnoult E, Wiramus S, Textoris J, et al. Occult pulmonary embolism in intensive care unit patients undergoing chest computed tomography scan: incidence and effect on outcomes [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27 (3): 474–478. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.10.015.
- [5] Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry [J]. *Clin Lab Haematol*, 2005, 27 (2): 81–90. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2005.00681.x.
- [6] 吴小利, 李健, 向代军, 等. 血栓弹力图异常图形分析及临床意义 [J]. *中华检验医学杂志*, 2013, 36 (5): 400–404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.05.005.
Wu XL, Li J, Xiang DJ, et al. Analysis of clinical significance on the special thromboelastograph graphics [J]. *Chin J Lab Med*, 2013, 36 (5): 400–404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.05.005.
- [7] 储靖, 陈宁, 杨程. 钠钾镁钙葡萄糖注射液用于术前预扩容对凝血功能的影响 [J]. *实用检验医师杂志*, 2011, 3 (3): 186–187. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.03.018.
Chu J, Chen N, Yang C. Effects of sodium potassium magnesium calcium glucose injection on coagulation function before preoperative expansion [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2011, 3 (3): 186–187. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.03.018.
- [8] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence–based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e227S. DOI: 10.1378/chest.11-2297.
- [9] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence–based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e278S–325S. DOI: 10.1378/chest.11-2404.
- [10] Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, et al. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections [J]. *Am J Hematol*, 2011, 86 (2): 217–220. DOI: 10.1002/ajh.21917.
- [11] Cook DJ, Donadini MP. Pulmonary embolism in medical–surgical critically ill patients [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2010, 24 (4): 677–682, vii. DOI: 10.1016/j.hoc.2010.05.002.
- [12] Dai Y, Lee A, Critchley LA, et al. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108 (3): 734–742. DOI: 10.1213/ane.0b013e318188907.
- [13] Artang R, Frandsen NJ, Nielsen JD. 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]. *Thromb J*, 2009, 7: 14. DOI: 10.1186/1477-9560-7-14.
- [14] Jeger V, Zimmermann H, Exadaktylos AK. Can RapidTEG accelerate the search for coagulopathies in the patient with multiple injuries? [J]. *J Trauma*, 2009, 66 (4): 1253–1257. DOI: 10.1097/TA.0b013e31819d3caf.
- [15] 穆恩, 刘志永, 马晓春. 血栓弹力图在重症加强治疗病房中的应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (5): 474–477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.020.
Mu E, Liu ZY, Ma XC. Utility of thromboelastography in intensive care unit [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (5): 474–477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.020.
- [16] 王艳, 张霞, 李晶菁, 等. 急性肺血栓栓塞症患者长期抗凝治疗后血栓变化与 D-二聚体的动态改变 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (3): 228–231. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.002.
Wang Y, Zhang X, Li JJ, et al. Dynamic changes in thrombus and D-dimer in patients with acute pulmonary thromboembolism following long-term anticoagulant therapy [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (3): 228–231. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.002.
- [17] Tekkesin N, Tekkesin M, Kaso G. Thromboelastography for the monitoring of the antithrombotic effect of low-molecular-weight heparin after major orthopedic surgery [J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15 (11): 932–937. DOI: 10.5152/akd.2014.5723.

(收稿日期: 2018-02-02)