

血栓弹力图在肺癌围术期应用的研究进展

黎明凯, 张松, 胡义, 邓彦超*

新疆医科大学第一附属医院胸外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

摘要

肺癌患者通常伴有凝血功能紊乱, 血液呈高凝血状态, 从而导致血栓形成等一系列并发症。由于常规凝血功能检测具有一定局限性, 目前血栓弹力图在临床的应用越来越广泛, 它能全面、快速、准确地反映出血栓形成及降解的过程, 更好地监测临床肺癌患者的凝血功能, 指导临床抗凝治疗、合理输血及血栓的预防, 亦可为评估病情及预后提供可靠的参考价值。

关键词

血栓弹力图, 肺恶性肿瘤, 静脉血栓栓塞症, 围术期

Research Progress on the Application of Thrombelastography in Perioperative Lung Cancer

Mingkai Li, Song Zhang, Yi Hu, Yanchao Deng*

Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 16th, 2023

Abstract

Lung cancer patients are usually accompanied by coagulation disorders, blood is hypercoagulable state, resulting in a series of complications such as thrombosis. Due to the limitations of routine coagulation function detection, thrombelastography has been widely used in clinic. It can comprehensively, quickly and accurately reflect the process of thrombosis formation and degradation, better monitor the coagulation function of clinical lung cancer patients, guide clinical anticoagula-

*通讯作者。

tion therapy, rational blood transfusion and thrombosis prevention, and also provide reliable reference value for the assessment of disease and prognosis.

Keywords

Thrombelastography, Lung Malignant Tumor, Venous Thromboembolism, Perioperative

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据 2022 年国家癌症中心统计, 肺癌是中国最常见的癌症, 也是第一位癌症死亡的原因[1]。静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是导致癌症患者死亡的第二大原因, 包括肺栓塞(pulmonary embolism, PE)及深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT) [2], 有研究表明肺癌患者 VTE 的发生率是健康人群的数倍, 围术期一旦发生 VTE 将大大增加其死亡风险及住院费用[3]。此外, 不同病理分期阶段肺癌患者的凝血状态也不尽相同, 分期偏晚期, 尤其伴有淋巴结或远处转移者, 其血液高凝状态愈明显。

血栓弹力图(thrombelastography, TEG)在 20 世纪 40 年代由德国博士 Harlert 发明, 在发明早期大多用于科学实验研究, 直到上世纪 80 年代末, TEG 才在临床得以推广使用[4]。TEG 检测通过采集少量全血用于模拟记录体内凝血启动到血凝块形成然后进一步纤维蛋白溶解的全过程, 从而达到对机体凝血因子、纤维蛋白原水平、血小板功能及纤维蛋白溶解全貌进行精确的综合评定, 对临床患者凝血与纤溶状态监测有着重要临床意义[5]。

2. TEG 主要参数及临床意义

1) R 值(凝血反应时间): 从加入血标本到开始检测出纤维蛋白这一过程所需时间, 代表凝血活酶形成的时间, 反映凝血过程中凝血因子的作用。R 值降低提示高凝血状态, R 值升高提示低凝血状态。2) K 值(凝血形成时间): 从初始血凝块形成到血凝块达到一定强度, 即血栓振幅为 20 mm 时所需时间, 代表凝血酶生成时间。3) Angle 角(凝固角): TEG 扫描图中从反应时间到 K 值所形成的斜角, 表示凝血块形成的速度。K 值和 Angle 角反映了纤维蛋白原的功能以及部分血小板的功能。K 值降低提示高凝血状态, K 值升高提示低凝血状态, Angle 角与之相反。4) MA 值(血栓最大振幅): TEG 扫描图上最大振幅强度, 代表血凝块的最大强度和稳定性, 反映血小板的功能和数量。MA 值增大提示血小板功能亢进, MA 值降低提示血小板功能减弱。5) LY30 (纤溶指数): 为血栓最大振幅后 30 min 血凝块幅度下降速率, 反映纤维蛋白的溶解速率。6) CI 值(凝血指数): 正常范围为-3~3, <-3 为低凝状态, >3 为高凝状态, 它是结合评估前 4 项数值得出的结果, 反映整体的凝血状态[6]。

3. TEG 在肺癌患者围术期的应用

3.1. 评估患者术前的凝血状态

研究表明[7], 肺癌患者血液呈现高凝状态, 发生 VTE 的风险较高, 如未及时发现, 将存在严重的医疗隐患, 甚至致使患者死亡。肿瘤的演进过程与机体凝血的激活紧密相关, 恶性肿瘤细胞可释放多种促凝介质, 常见的有肿瘤坏死因子、血栓素 A₂、白细胞介素-1、血管内皮生长因子、粒细胞集落刺激因子

等, 其与血管细胞黏附分子、细胞间黏附分子等共同作用, 从而导致肺癌患者血液多呈现高凝状态[8]。与之相反, 亦有些肺癌患者因存在多种合并症, 血液呈现纤溶亢进状态, 这就使得外科手术出血风险增加[9]。有学者曾应用 TEG 和常规凝血功能检测对肺癌患者凝血功能进行对比评估[10], 结果表明肺癌患者的 TEG 数据提示血液呈现高凝状态, 其 R 值、K 值明显减小, Angle 角及 MA 值明显增大。与之相比的常规凝血功能检测, 除纤维蛋白原增高提示高凝外, 余未见明显异常, 由此可见 TEG 可更加精准且灵敏的应用于肺癌患者的凝血状态评估。

3.2. 评估患者术后凝血状态及 VTE 预测

肺癌患者在全麻手术治疗后 1~3 天内其 TEG 测定提示凝血功能较术前呈显著高凝状态[11], 这与手术创伤、机体应激、血流瘀滞、血管壁损伤等有着密切联系[12]。此外, 术后患者临床依从性较差, 卧床时间长, 这就大大增加了 VTE 的发生几率。在 VTE 初期, 临床症状不明显, 容易出现误诊和漏诊, 当发展至 VTE 晚期时, 往往病情进展迅猛, 甚至伴随死亡风险[13]。因此, 一种能够早期诊断且便捷又易于患者配合的检查方法可降低此类临床风险。国内外均有研究报道[14] [15], TEG 能有效对肺术后患者发生 VTE 进行预测, 尤其是 MA 值水平是预测 VTE 发生的独立危险因素。

3.3. 指导临床输血

临床传统凝血功能评估主要包括: 血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)和 D-二聚体(D-Dimer, DD)。监测患者的凝血与纤溶状态, 对评估患者出血风险及合理用血、节约血资源有着重要临床意义[16]。但传统凝血功能检测具有一定局限性, PT、APTT 只能监测凝血的初级阶段, 且 PT、APTT 和 Fg 的检测需要在血浆水平进行, PLT 计数仅能呈现其数量, 不能评测其功能。不同于以上检测, TEG 可便捷、快速地通过全血动态监测患者凝血与纤溶状态以及血小板功能[17]。有研究表明[18], 应用 TEG 检测指导成分输血治疗, 可减少 20%~50%的血制品的使用。国外报道[19], 应用 TEG 和常规凝血功能检测指导术中输血方案, 与常规凝血检测组进行比较, TEG 检测组术中输血可减少 58.8%的用量, 表明应用 TEG 检测进行指导输血具有明显优势, 它可有效降低临床用量, 减少输血相关的并发症发生, 减轻患者的住院费用负担等。

3.4. 围术期抗凝药物应用监测

为了预防肺癌患者围术期 VTE 的发生, 通常会进行标准化的抗凝干预, 根据患者凝血水平给予低分子肝素(LM-WH), 通过抑制凝血因子 Xa 活性从而达到预防血栓的形成。抗凝药物应用同时也会带来出血的风险[20], 临床应用 Xa 因子活性、APTT、血栓弹力图检测来评估其治疗效果。Xa 活性检测具有一定临床价值, 但目前没有统一的检测结果标准用于指导抗凝, 且临床尚未全面普及[21]。APTT 检测容易受到环境和疾病的影响, 实际结果误差较大, 血液标本须在短时间内完成测定, 无溶血、乳糜血前提下测试结果会更准确[22]。TEG 检测 R 值可以全面地评估 LMWH 对凝血因子的抑制作用, 可间接反映 LMWH 的用量[23]。有研究表明[24], 在应用 LMWH 抗凝治疗时, R 值维持在 10.2~16.8 min 即可达到抗凝效果, 同时可减少出血风险的发生。

3.5. 肺癌病理分期及预后的预测

肺癌患者血液高凝状态同肿瘤转移之间可能存在关系, 根据不同 TNM 分期, I 期、II 期患者和 III 期、IV 期患者相比, 较晚期的患者其 K 值明显降低, Angle 角和 MA 值明显升高。结果表明, TEG 测量可用于肺癌早期和晚期的鉴别。其中 K 值与 TNM 分期呈显著负相关, 而 Angle 和 MA 与 TNM 分期呈

显著正相关[25]。国内有学者研究发现,伴有淋巴结转移的肺癌患者较无淋巴结转移的肺癌患者的高凝血状态更为显著,且经过有效治疗病情缓解的肺癌患者与稳定期和进展期肺癌患者相比,其R值和K值高于稳定期和进展期肺癌患者,Angel角、MA值低于稳定期和进展期肺癌患者,结果具有统计学意义,提示机体的高凝血状态得到改善,从而降低VTE的风险[26]。

综上所述,TEG检测具有方便、快捷、易于操作的特点,可以指导临床医师对肺癌患者进行凝血状态评估、抗凝治疗监测、合理输血治疗、病情及预后评估,这就使得TEG在肺癌围术期的应用中具有重要临床价值。为预防患者发生VTE和抗凝相关的出血风险、指导临床合理用血、临床评估患者病情、制定个体化治疗方案提供重要参考。目前医学领域对于TEG的研究还存在诸多不足,并不能准确地反应其临床效能,还需科研人员进一步研究,不断创新完善,从而在临床中发挥更大的价值。

参考文献

- [1] Xia, C., Dong, X., Li, H., *et al.* (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal (England)*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [2] 马军, 秦叔逵, 吴一龙, 等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(13): 653-660.
- [3] 赵乐乐, 曹晓红. 肿瘤患者的静脉血栓风险模型研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(10): 1588-1592.
- [4] Traverso, C.I., Caprini, J.A. and Arcelus, J.I. (1995) The Normal Thromboelastogram and Its Interpretation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **21**, 7-13.
- [5] Collins, S., Macintyre, C. and Hewer, I. (2016) Thromboelastography: Clinical Application, Interpretation, and Transfusion Management. *AANA Journal*, **84**, 129-134.
- [6] 刘磊, 郑山根. 血栓弹力图监测肝衰竭患者凝血功能的临床研究进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(3): 187-189.
- [7] Byard, R.W. (2019) Deep Venous Thrombosis, Pulmonary Embolism and Long-Distance Flights. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, **15**, 122-124. <https://doi.org/10.1007/s12024-018-9991-9>
- [8] Falanga, A., Schieppati, F. and Russo, D. (2015) Cancer Tissue Procoagulant Mechanisms and the Hypercoagulable State of Patients with Cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **41**, 756-764. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564040>
- [9] Cosmi, B., Alatri, A., Cattaneo, M., *et al.* (2009) Assessment of the Risk of Bleeding in Patients Undergoing Surgery or Invasive Procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thrombosis Research*, **124**, e6-e12. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.08.005>
- [10] 曾小飞, 尚观胜, 马瑞东. 血栓弹力图在胸外科围手术期的应用进展[J]. 山东医药, 2018, 58(9): 106-109.
- [11] 陈晓云, 吴新民. 硬膜外阻滞对胸科手术患者血液流变学及凝血功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2004(6): 10-14.
- [12] Zafar, S.N., Onwugbufo, M.T., Hughes, K., *et al.* (2015) Laparoscopic Surgery for Trauma: The Realm of Therapeutic Management. *The American Journal of Surgery*, **209**, 627-632. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.12.011>
- [13] 张蕾, 谭榜云, 孙志鹏, 等. 应用凝血标志物诊断肺癌患者血栓前状态的病例对照[J]. 兰州大学学报(医学版), 2018, 44(2): 54-58.
- [14] Wang, J., Zhu, H.L., Shi, Z.J. and Zhang, Y. (2018) The Application of Thromboelastography in Understanding and Management of Ecchymosis after Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, **33**, 3754-3758. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.08.024>
- [15] 虞亚菲, 张海平, 居来提·艾尼瓦尔, 朱辉. 血栓弹力图联合D-二聚体在肺部手术后下肢深静脉血栓形成的预测价值[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2021, 13(1): 38-41.
- [16] Macafee, B., Campbell, J.P., Ashpole, K., *et al.* (2012) Reference Ranges for Thromboelastography [TEG(R)] and Traditional Coagulation Tests in Term Parturients Undergoing Caesarean Section under Spinal Anaesthesia. *Anaesthesia*, **67**, 741-747. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07101.x>
- [17] 罗敏, 吴李萍, 卿克勤. 血栓弹力图(TEG)指导临床血液输注的应用现状[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 157-160.
- [18] 张壮丽, 李辉, 王东, 等. 血栓弹力图在指导A型主动脉夹层围手术期个体化成分输血中的应用价值分析[J]. 中

- 国体外循环杂志, 2022, 20(6): 340-344.
- [19] Westbrook, A.J., Olsen, J., Bailey, M., *et al.* (2009) Protocol Based on Thromboelastography (TEG) Out-Performs Physician Preference Using Laboratory Coagulation Tests to Guide Blood Replacement during and after Cardiac Surgery: A Pilot Study. *Heart, Lung and Circulation*, **18**, 277-288. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2008.08.016>
- [20] Badescu, M.C., Ciocoiu, M., Badulescu, O.V., *et al.* (2021) Prediction of Bleeding Events Using the VTE-BLEED Risk Score in Patients with Venous Thromboembolism Receiving Anticoagulant Therapy (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, 1344. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10779>
- [21] 刘星, 莫非. 抗 Xa 活性监测低分子肝素抗凝疗效的应用及研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18): 2276-2280.
- [22] 张海涛, 赵宝鹤, 张吉奎, 等. 溶血和乳糜血对 PT 和 APTT 测定干扰的评价[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(1): 32-34.
- [23] 王静, 张侠. 恶性肿瘤患者高凝状态的危险因素、发生机制及实验室检测[J]. 检验医学与临床, 2015(15): 2284-2287.
- [24] 黎金庆, 朱蔚东, 单志娟, 等. 低相对分子质量肝素抗凝时高岭土-血栓弹力图 R 时间目标值研究[J]. 血栓与止血学, 2013, 19(5): 218-220.
- [25] Zhou, Y., Guo, Y., Cui, Q., Dong, Y., *et al.* (2020) Application of Thromboelastography to Predict Lung Cancer Stage. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **19**, 195-233. <https://doi.org/10.1177/1533033820952351>
- [26] 吴莉春. 血栓弹力图、纤维蛋白原及 D-二聚体对肺癌患者凝血功能的临床价值分析[J]. 中外医学研究, 2022, 20(25): 72-75.