

中国北京地区健康人群血栓弹力图参考范围的建立

纪宏文 马丽 高旭蓉 刘娜 张颖 王杨
马祖轩 王跃 王静 富新 熊乾 齐虹美

【摘要】 目的 测定北京地区常住中国成年居民健康志愿者血栓弹力图(TEG)数据,建立正常参考值,并与试剂厂家提供的正常值进行比较。**方法** 2010 年 6—8 月采集健康成年志愿者静脉血 4 ml,分别测定 TEG 和凝血 4 项。TEG 检测:应用 Haemoscope 5000 分别测定凝血反应时间(R)、凝血形成时间(K)、凝固角(α -Angle)、最大振幅(MA)、纤维蛋白溶解率(LY30)和凝血指数(CI)。凝血 4 项检测包括:凝血酶原时间(PT)、激活部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原。**结果** 137 名志愿者 TEG 各参数正常参考值分别为 R:3.8~8.4 min, K:0.8~3.3 min, α -Angle:46.2~76.2°, MA:50.0~70.8 mm, LY30: -3.3%~4.0%, CI: -3.8~2.9。24.1% (33/137) 的健康志愿者至少一项参数超出厂家提供的正常范围,约有 7.3% (10/137) 的健康人被诊断为凝血异常,其检测的特异性为 76.0%。与西方人参考范围(厂家提供的)比较,中国人健康志愿者的 α -Angle 低。男女性别间分组比较,R、K、 α -Angle、MA 和 CI 组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。**结论** TEG 检测实验室有必要根据检测人群特点建立自己的正常参考值。

【关键词】 血栓弹力描记术; 参考值; 北京; 中国

Establishment of normal reference values for thromboelastography on Chinese population in Beijing
JI Hong-wen*, MA Li, GAO Xu-rong, LIU Na, ZHANG Ying, WANG Yang, MA Zu-xuan, WANG Yue, WANG Jing, FU Xin, XIONG Qian, QI Hong-mei. * Department of Transfusion, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China

Corresponding author: JI Hong-wen, Email: jihongwen@hotmail.com

【Abstract】 Objective To determine the normal values for thromboelastography (TEG) in Chinese healthy adult volunteers residing in Beijing for over three years and compare them with those of the manufacturer's. **Methods** A total of 137 healthy adult volunteers were enrolled from June 2010 to August 2010. The technique was standardized with citrated blood and kaolin activator. And a Haemoscope 5000 device was employed. The TEG parameters analyzed were R, K, α , maximal amplitude (MA), LY30 and coagulation index (CI). All volunteers underwent the tests of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and plasma fibrinogen level with the same blood sample. **Results** The reference ranges of 95% for 137 volunteers were R:3.8~8.4 min, K:0.8~3.3 min, α -Angle:46.2~76.2°, MA:50.0~70.8 mm, LY30: -3.3%~4.0% and CI: -3.8~2.9. Overall, 24.1% (33/137) of the volunteers had at least one abnormal parameter while 7.3% (10/137) would have been considered coagulopathy had the manufacturer's reference values been used, resulting in a test specificity of 76.0%. As compared with the western ethnicity (the manufacturer's reference values), Chinese healthy volunteers were associated with lower fibrinogen functions. There were significantly different in R, K, α -Angle, MA and CI between men and women groups (all $P < 0.01$). **Conclusion** This study supports the manufacturer's recommendation that each institute should determine its own normal reference values.

【Key words】 Thromboelastography; Reference values; Beijing; China

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.14.011

作者单位:100037 北京,中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外心血管病医院输血科(纪宏文、马丽、高旭蓉、刘娜、张颖、马祖轩、王跃、王静、富新、熊乾、齐虹美),生物统计部(王杨)

通信作者:纪宏文,Email: jihongwen@hotmail.com

血栓弹力图(thromboelastography, TEG)能即时评估人体整体凝血系统,可全面提供凝血、血小板功能和纤维蛋白溶解(简称纤溶)等信息。TEG 是一种能动态分析凝血和纤溶全过程的曲线图,通过对测得的参数综合分析后得出凝血状态的结果。目前

这些参数的正常参考范围(reference range)或参考区间(reference interval)由来自国外(美国)的试剂厂家提供。考虑种族和地区人群分布的差异,试剂厂家建议各个 TEG 实验室应建立本地区健康人群的参考范围。Scarpelini 等^[1]研究发现,如果依据厂家提供的参考范围进行 TEG 测定,约 8.5% 的健康人群被诊断为凝血异常。因此,有必要建立本地区中国人群健康志愿者 TEG 的参考范围,并与厂家提供的数据进行比较,探讨北京居民健康人群与西方健康人群凝血指标是否存在差异。

对象与方法

一、对象

健康志愿者均为北京市常住中国成年汉族居民(常住北京 3 年以上,简称北京居民),符合体检为健康人标准。排除标准:孕妇、月经期女性、有出血病史或血栓病史者、服用影响凝血药物者(阿司匹林、氯吡格雷、华法林、双嘧达莫、口服避孕药、雌激素及中药等),以及 3 个月内患其他疾病者(包括感冒)。2010 年 6—8 月经凝血 4 项检测筛查合格后,共 137 名健康志愿者入选本研究。本研究方案经医院伦理委员会讨论通过,所有受试者均为健康志愿者,实验前签署知情同意书,并如实告知个人病史和用药等情况。

二、方法

1. 标本准备:静脉采集血液约 4 ml,分别将 1.8 ml 注入 2 支含有 3.2% 枸橼酸钠的真空抗凝管(0.109 mol/L 枸橼酸钠 1:9 抗凝,美国 Becton Dickinson 公司),备用于 TEG 检测和凝血 4 项检测。

2. TEG 检测:本研究应用 3 个 TEG[®] 5000 型血栓弹力图分析仪(美国 Haemoscope 公司)共 6 个独立的通道,均与计算机相连,TEG[®] 分析软件版本为 4.2.3。按照要求每日进行维护和质控。

首先将高岭土激活剂(Kaolin[®],批号:0310-0925,美国 Haemoscope 公司)室温复温 15 min;将枸橼酸抗凝的血标本在室温下保存 30 min 后,缓慢上下颠倒混合 5 次,抽取 1 ml 血液注入含有高岭土激活剂和稳定剂的小瓶内,缓慢上下颠倒 5 次,室温下放置 10 min 备用;将一次性 TEG[®] 普通测试杯安装在机器上,预热至 37 ℃,在杯内加入 20 μl 氯化钙;将准备好的含有高岭土激活剂的血标本 340 μl 沿测试杯内壁向杯中缓缓注入,上杯后立即运行,运行时间不少于 40 min。测定参数包括:R(凝血反应时间,是指血标本开始检测到纤维蛋白形成所需的时间;

K(凝血形成时间,即从凝血开始至 TEG 描记图振幅达到 20 mm 的时间);α-Angle(凝固角,是从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角,代表血凝块形成的速率);MA(最大振幅,反映血凝块绝对强度);LY30(MA 确定后 30 min 纤维蛋白溶解率);CI(凝血指数)。本研究 TEG[®] 测定由固定的 3 名技术人员操作,执行同样的操作流程。

将测得的健康志愿者 TEG 参数与厂家提供的参考范围比较,计算 TEG 结果在厂家参考范围之外的例数,进行统计学分析。为进一步评估应用 TEG 厂家提供参考范围对临床诊断的实际影响,我们根据 Kaufmann 分类法^[2],将健康志愿者分:(1)高凝状态,如果满足如下 2 个或以上条件,即可诊断:缩短的 R、K,增高的 α-Angle 和(或)MA;(2)低凝状态,满足如下 2 个或以上条件:延长的 R、K,减低的 α-Angle 和(或)MA。如果 2 个或以上参数异常,但结果相矛盾,高凝或低凝的诊断要依据主要参数或显著异常的参数来确定。只有 1 个参数异常,或无异常者均诊断为凝血无异常。同时评价 TEG 检测方法的特异性。记录受试者性别和年龄,分析 TEG 各参数的参考范围与它们之间的关系。

3. 凝血 4 项检测:凝血酶原时间(PT),参考范围 11.5~14.5 s;国际正常化比值(INR),参考范围 0.8~1.2;活化的部分凝血活酶时间(ATPP),参考范围 28.5~43.5 s;凝血酶时间(TT),参考范围 14~21 s;血浆纤维蛋白原(Fib)含量,参考范围 2.0~4.0 g/L。测定方法:枸橼酸钠抗凝血 2 ml 以 4000 r/min 离心 5 min,分离血浆,应用 STAGO-STA 血凝仪及试剂(法国 STAGO 公司),凝固法原理进行测定。测定凝血 4 项的目的是筛查健康志愿者是否符合入选标准,只有凝血 4 项检查全部正常才能入选。

三、统计学方法

应用 SAS 9.13 统计软件进行统计学分析。用 95% 可信区间确定 TEG 各参数的参考范围。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组样本比较应用 t 检验,多组间比较应用方差分析。非正态分布的计量资料以 $M(Q_0 \sim Q_4)$ 表示,采用秩和检验。计数资料以百分数(%)表示,统计分析应用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

共 137 名健康志愿者参加本研究,年龄(37 ± 11)岁,男 61 名,女 76 名,体重(66 ± 12)kg,全部为

汉族。本研究获得的健康志愿者 TEG 参考范围见表 1。

根据厂家提供的 TEG 参考范围, 137 名健康志愿者 TEG 参数除了 K、MA 和 LY30 超出参考范围的例数低于 5% 外, 参数 α -Angle 有 18 例 (13.1%)、R 和 CI 各有 15 例 (10.9%) 超出厂家参考范围。共有 33 名 (24.1%) 志愿者至少有 1 项指标超出厂家参考范围。

根据 Kaufmann 分类法, 有 2 名志愿者被诊断为高凝状态 (均为 α -Angle 和 MA 轻度增高), 有 8 名被诊断为低凝状态 (表现为 Fib 功能低下)。此外, 有 23 名志愿者发现单项 TEG 参数异常, 具体包括: R 缩短 13 名, K 延长 1 名, α -Angle 减低 8 名和 MA 减低 1 名, 诊断为凝血无异常。本研究未发现相互矛盾的 TEG 结果。假设所有志愿者均不存在凝血异常, 应用厂家提供的参考范围, TEG 对中国北京地区人群健康志愿者检测的特异性为 76%。

我们将志愿者按性别分组, 发现 TEG 参数 R、K、 α -Angle、MA 和 CI 在男性组与女性组之间差异

有统计学意义 (表 2), 分别建立了男性组和女性组 TEG 正常参考值范围 (表 3)。我们将志愿者按年龄每 10 岁分为 1 组 (共分为 4 组), TEG 参数各年龄组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 4)。

讨 论

TEG 自 1948 年开始在临床应用, 由于其结果受操作者影响较大, 临床未广泛应用。近年来, 随着 TEG 技术改进, 显著缩短了操作者间的误差, 其在心血管手术和肝脏移植手术围术期应用日益增加, 显著减少血液制品的应用^[3-5]。

影响 TEG 诊断结果和临床应用的另一重要因素是其参考范围。许多研究报道 TEG 参考范围存在区域性差异^[1,6-7]。试剂厂家和临床实验室改进修正案 (Clinical Laboratory Improvement Amendment, CLIA) 建议每个 TEG 检测实验室应规范建立符合自己人群特点的参考范围。根据 CLIA, 一般凝血检测参考范围所需最小样本量为 30~40 人^[1], 本研究共

表 1 137 名志愿者血栓弹力图正常参考值

统计值	R (min)	K (min)	α -Angle (°)	MA (mm)	LY30 (%)	CI
本研究正常参考值	3.8~8.4	0.8~3.3	46.2~76.2	50.0~70.8	-3.3~4.0	-3.8~2.9
厂家的正常参考值	5.0~10.0	1.0~3.0	53.0~72.0	50.0~70.0	0~8.0	-3.0~3.0

注: 应用 95% 可信区间作为正常参考值; R 为凝血反应时间, 是指血标本开始检测到纤维蛋白形成所需的时间; K 为凝血形成时间, 即从凝血开始至 TEG 图振幅达到 20 mm 的时间; α -Angle 为凝固角, 是从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角, 代表血凝块形成的速率; MA 是最大振幅, 反映血凝块绝对强度; LY30 代表 MA 之后 30 min 纤维蛋白溶解率; 下同

表 2 男女性别组间 TEG 参数比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_0 \sim Q_4)$]

组别	例数	R (min)	K (min)	α -Angle (°)	MA (mm)	LY30 (%)	CI
男性组	61	6.4 $\pm$ 1.2	2.2 $\pm$ 1.2	59.3 $\pm$ 8.0	58.1 $\pm$ 5.0	0.5 (-0.9~9.0)	-1.0 (-7.8~2.5)
女性组	76	5.8 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 0.6	62.7 $\pm$ 7.0	62.3 $\pm$ 4.8	0.3 (-3.6~3.3)	0.2 (-3.9~3.1)
P 值		0.0034	0.0025	0.0089	0.0000	0.1731	0.0000

表 3 男女性别的 TEG 正常参考值

性别	例数	R (min)	K (min)	α -Angle (°)	MA (mm)	LY30 (%)	CI
男	61	4.0~8.8	1.0~3.4	43.6~75.0	48.3~68.0	-4.5~5.8	-4.6~2.2
女	76	3.7~8.0	0.6~3.1	49.0~76.5	52.9~71.7	-1.5~1.7	-2.7~2.9

表 4 志愿者不同年龄组 TEG 参数的比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_0 \sim Q_4)$]

年龄 (岁)	例数	R (min)	K (min)	α -Angle (°)	MA (mm)	LY30 (%)	CI
20~29	47	6.0 $\pm$ 1.0	2.1 $\pm$ 0.7	61.5 $\pm$ 6.7	60.1 $\pm$ 5.5	0.2 (-0.7~1.6)	-0.6 (-7.8~2.5)
30~39	36	6.3 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 0.7	60.4 $\pm$ 8.3	59.6 $\pm$ 4.8	0.2 (-0.9~2.6)	-0.8 (-4.1~2.5)
40~49	36	6.0 $\pm$ 1.4	1.9 $\pm$ 0.5	62.1 $\pm$ 8.4	62.3 $\pm$ 4.4	0.2 (-1.3~4.8)	-0.5 (-3.6~3.1)
≥ 50	18	6.1 $\pm$ 1.3	2.0 $\pm$ 0.5	60.4 $\pm$ 7.6	59.6 $\pm$ 6.6	0.2 (-0.1~9.0)	-0.6 (-3.6~2.5)
P 值		0.542	0.309	0.781	0.065	0.633	0.502

入选 137 名健康志愿者。

本研究获得的 TEG 参考范围与厂家提供的参考范围存在差异。依据厂家提供的 TEG 参考范围, 24.1% 的北京居民健康志愿者至少有一项参数超出参考范围, 约有 7% 的健康人被诊断为凝血异常, 其检测的特异性为 76%。该特异性与通常期待的 95% 准确率存在显著差异。因此, TEG 临床实验室根据自己地区的人群分布特点建立自己的参考范围是十分必要的。与厂家提供的参考范围比较, 北京居民健康志愿者 α -Angle 低, 表明与西方人相比, 北京居民表现为 Fib 功能低下。其机制是否与种族间差异相关, 有待于进一步研究。此外, 受试者中有 9.5% (13/137) 单独表现为 R 值缩短, CI 值无相应变化, 不支持高凝状态的诊断, 可能是试剂厂家提供的参考范围存在差异所致, 早期厂家提供的 R 值参考范围为 3 ~ 8 min。

本研究发现, 男女两组间 TEG 参数 (R、K、 α -Angle、MA 和 CI) 存在差异, 表现为女性凝血功能更强。此结果与 Scarpelini 等^[1]的研究一致。Lowe 等^[8]研究报道与男性比较, 女性表现为凝血因子水平增高。

综上所述, 为了给临床和科研提供更准确的 TEG 报告, 有必要建立符合本地区健康人群特点的

TEG 参考范围。

参 考 文 献

- [1] Scarpelini SG, Rhind B, Nascimento H, et al. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers. *Braz J Med Biol Res*, 2009, 12:1210-1217.
- [2] Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, et al. Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma*, 1997, 42:716-720.
- [3] Wang SC, Shieh JF, Chang KY, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc*, 2010, 42:2590-2593.
- [4] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thromboelastography. *Transfus Apher Sci*, 2009, 40:119-123.
- [5] Ak K, Isbir CS, Tetik S, et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg*, 2009, 24:404-410.
- [6] Ellis TC, Nielsen VG, Marques MB, et al. Thromboelastographic measures of clot propagation: a comparison of alpha with the maximum rate of thrombus generation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007, 18:45-48.
- [7] Chan KL, Summerhayes RG, Ignjatovic V, et al. Reference values for Kaolin-activated thromboelastography in healthy children. *Anesth Analg*, 2007, 105:1610-1613.
- [8] Lowe GD, Rumley A, Woodward M, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol*, 1997, 97:775-784.

(收稿日期: 2010-10-28)

(本文编辑: 赵景辉)

· 消息 ·

抑郁症患者背后的故事征集赛启动通知

躯体疾病影响着正常的生理功能, 对心理活动也造成了影响, 因此躯体疾病患者更容易发生抑郁, 尤其在心脑血管疾病患者中更常见。抑郁也影响躯体疾病的改善和恢复, 有研究表明抑郁是心血管疾病的独立危险因素。一项在综合性医院进行的调查显示: 精神科医师的抑郁诊断率为 5.39%, 而内科医师诊断率仅为 1.98%, 内科医师的漏诊率高达 63.2%。为促进广大医生对躯体疾病伴发抑郁的重视, 提高躯体疾病伴发抑郁诊治水平, 由《中华医学杂志》主办的抑郁症患者背后的故事征集赛开始启动, 公开征集您在

临床诊治过程中比较典型的躯体疾病伴发抑郁患者的诊治案例故事, 以为众人分享。

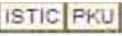
稿件形式可以为 Word 文档、幻灯片两种形式, 您可以通过登陆 <http://www.nmjc.net.cn/XPS/index.asp> 上传您的案例, 本刊将在每季度末对上传的案例进行评选, 优秀者予以奖励, 评奖结果将在每季度末在网站公示。

奖励方案: 一等奖 2 名, 二等奖 5 名, 三等奖 10 名, 并提供丰厚的奖品。本刊也将采用优秀稿件择期发表, 欢迎从事该领域的医师积极参与!

中国北京地区健康人群血栓弹力图参考范围的建立

作者: 纪宏文, 马丽, 高旭蓉, 刘娜, 张颖, 王杨, 马祖轩, 王跃, 王静, 富新, 熊乾, 齐虹美, JI Hong-wen, MA Li, GAO Xu-rong, LIU Na, ZHANG Ying, WANG Yang, MA Zu-xuan, WANG Yue, WANG Jing, FU Xin, XIONG Qian, QI Hong-mei

作者单位: 纪宏文, 马丽, 高旭蓉, 刘娜, 张颖, 马祖轩, 王跃, 王静, 富新, 熊乾, 齐虹美, JI Hong-wen, MA Li, GAO Xu-rong, LIU Na, ZHANG Ying, MA Zu-xuan, WANG Yue, WANG Jing, FU Xin, XIONG Qian, QI Hong-mei(中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外心血管病医院输血科, 北京, 100037), 王杨, WANG Yang(中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外心血管病医院生物统计部, 北京, 100037)

刊名: 中华医学杂志 

英文刊名: NATIONAL MEDICAL JOURNAL OF CHINA

年, 卷(期): 2011, 91(14)

被引用次数: 3次

参考文献(8条)

1. Scarpelini SG;Rhind B;Nascimento H Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers 2009
2. Kaufmann CR;Dwyer KM;Crews JD Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation 1997
3. Wang SC;Shieh JF;Chang KY Thromboelastographyguided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation:randomized clinical trial 2010
4. Reikvam H;Steien E;Hauge B Thrombelastography[外文期刊] 2009(2)
5. Ak K;Isbir CS;Tetik S Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG:a prospective randomized study 2009
6. Ellis TC;Nielsen VG;Marques MB Thromboelastographic measures of clot propagation:a comparison of alpha with the maximum rate of thrombus generation[外文期刊] 2007(1)
7. Chan KL;Summerhayes RG;Ignjatovic V Reference values for Kaolin-activated thromboelastography in healthy children 2007
8. Lowe GD;Rumley A;Woodward M Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers:the third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use 1997

本文读者也读过(10条)

1. 肖菲 血栓弹力图在诊断DIC中的价值探讨[学位论文]2006
2. 虞文魁, 李宁 血栓弹力图在外科病人中的应用[会议论文]-2010
3. 何银华, 李飞, HE Yinhua, LI Fei 急性脑梗死患者血栓弹力图临床研究[期刊论文]-检验医学2011, 26(3)
4. 蒋光明, 王敏, 郑辉, 姚萍, 周建华, 王保龙 血栓弹力图在血浆输注中的应用[期刊论文]-临床输血与检验 2010, 12(2)
5. 韩旭东, 黄晓英, 殷国平, 王芳, 陈家华, 李名, 王美兰, 章幼奕 血栓弹力图与传统凝血试验评价肝病凝血功能的相关性研究[期刊论文]-交通医学2010, 24(2)
6. 肖菲, 金晓东, 魏永刚, 邓一芸, 康焰 血栓弹力图在诊断DIC中的价值探讨[期刊论文]-四川大学学报(医学版) 2008, 39(3)
7. 李健, 丛玉隆, 李祖兰, 杨丽, 王成彬, 雷芙蓉, LI Jian, CONG Yu-long, LI Zu-lan, YANG Li, WANG Cheng-bin, LEI Fu-rong 应用血小板图和快速血栓弹力图评价体外凝血功能[期刊论文]-中华检验医学杂志2010, 33(5)