

• 论 著 •

血栓弹力图在儿童过敏性紫癜中的临床应用研究

郭飞波

(湖北省天门市第一人民医院检验科, 湖北天门 431700)

摘要:目的 应用血栓弹力图(TEG)分析儿童过敏性紫癜(HSP)的凝血状态。方法 选取 2013 年 2~7 月于同济医院小儿内科住院治疗的 HSP 患儿 81 例,并根据临床表现分为 HSP 发作组(43 例)和 HSP 缓解组(38 例),另选取 41 例健康查体儿童为对照组,采用 TEG 仪分别测定凝血反应时间(R)、凝血形成时间(K)、 α 角、最大振幅(MA)、血凝块溶解百分比(EPL)、30 min 血凝块幅度减少速率(Ly30)和凝血指数(CI),并进行比较分析。结果 与对照组比较,HSP 发作组 R 值和 K 值降低, α 角、MA 值、CI、EPL 和 Ly30 均增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 HSP 发作组比较,HSP 缓解组患儿 R 值和 K 值增高, α 角、MA 值、CI、EPL 及 Ly30 均减小,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 HSP 患儿血液凝固性存在异常,并随着病情缓解而改变,TEG 对 HSP 患儿凝血状态的检测具有重要的参考价值。

关键词:过敏性紫癜; 血栓弹力图; 凝血状态

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3395-03

Study on the clinical application of thrombelastography in children with Henoch-Schonlein purpura

Guo Feibo

(Department of Clinical Laboratory, Tianmen First People's Hospital, Tianmen, Hubei 431700, China)

Abstract: **Objective** To analyse coagulation status in children with Henoch-Schonlein purpura(HSP) by using thrombelastography(TEG). **Methods** A total of 81 cases of children hospitalized in Tongji Hospital were collected and divided into attacking stage of HSP group(43 cases) and remitting stage of HSP group(38 cases). Another 41 cases of children receiving physical examination were collected as control group. The clotting reaction time(R), clot formation time(K), α -angle, maximum amplitude(MA), percentage of blood clot dissolution(EPL), the rate of 30 minutes clot amplitude reduce(Ly30) and coagulation index(CI) were detected by using TEG instrument. **Results** Compared with the control group, the R and K values were decreased, while the α -angle, MA value, CI, EPL and Ly30 were increased in the attacking stage of HSP group, there were statistically significant differences($P < 0.05$). Compared with the attacking stage of HSP group, the R and K values were increased, while the α -angle, MA value, CI, EPL and Ly30 were decreased in the remitting stage of HSP group, there were statistically significant differences($P < 0.05$). **Conclusion** Children with HSP have abnormal blood coagulation, which are changed with remission of disease. TEG might have significant reference value in the detection of coagulation status in children with HSP.

Key words: Henoch-Schonlein purpura; thrombelastography; coagulation status

儿童过敏性紫癜(HSP)是全身微血管变态反应引起的出血性疾病,以肾炎、非血小板减少性紫癜、腹痛、消化道出血等为主要临床表现。HSP 的免疫学发病机制近年来已有较深入的研究,主要是体液免疫的作用,通过一些细胞因子和炎性介质参与该疾病的发生。止血机制在 HSP 中的作用近年来逐渐被关注,部分研究认为在 HSP 的病程变化中存在内皮细胞受损、血小板激活等止血异常^[1]。有关 HSP 患儿凝血、纤溶系统变化的研究国内外虽有报道,但研究均较局限,全面系统的研究不多。血栓弹力图仪(TEG 仪)是一种分析凝血动态过程的检测仪器,其标准图形能从血小板-纤维蛋白相互反应开始,记录血小板和纤维蛋白的凝固反应,包括血小板聚集、血凝块强化、纤维蛋白交叉连接至溶解的整个过程,从而全面地分析血液凝固及溶解的全过程^[2],可为临床提供有价值的凝血信息及治疗依据。本研究通过测定患儿 TEG 了解 HSP 患儿疾病中的凝血状态,以期临床预防、治疗疾病提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 HSP 组:2013 年 2~7 月于同济医院小儿内科住院治疗的 HSP 患儿 81 例,男 43 例、女 38 例,男女比例为 1.3 : 1.0,年龄 2~13 岁;所有患儿均符合《实用儿科学》(第 7 版)诊断标准;均为首次发病,包括单纯皮肤型、腹型、关节型及

混合型;全部患儿均无家族性出血性疾病史,均无心、肝、脑、肺疾病,均无凝血异常及其他免疫异常疾病。根据临床表现将所有患儿分为 2 个亚组:HSP 发作组(43 例)、HSP 缓解组(38 例)。对照组:儿科门诊健康查体儿童 41 例,男 26 例、女 15 例,年龄 2~14 岁。对照组儿童与 HSP 组患儿年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 Thrombelastography 5000 型 TEG 仪(美国 Haemoscope 公司)及分析软件(TAS)。试剂包括激活剂花生四烯酸(AA)、1%高岭土液、腺苷二磷酸(ADP)、蝮蛇血凝酶和血小板Ⅲa 因子混合物(Activator F)、配套的普通肝素测试杯,均为美国 Haemoscope 公司产品。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 抽取所有受试儿童静脉血 2 mL,0.109 mol/L 枸橼酸钠 1 : 9 抗凝,检测前颠倒混匀,于采血后 2 h 内完成检测。

1.3.2 检测方法 (1)普通测试:在普通测试杯中加入 0.2 mol/L 的氯化钙(CaCl_2)20 μL 和高岭土激活的全血 340 μL ,测量高岭土激活的最大振幅;(2)Activator F 测试:加入全血 360 μL 和 Activator F 10 μL ,测量 Activator F 激活的血小板最大振幅;(3)肝素测试:用专用肝素酶杯,操作同普通测试;

(4)AA 测试:加入全血 360 μ L、Activator F 10 μ L 和 AA 10 μ L,测定 AA 激活的血小板最大振幅;(5)ADP 测试:加入全血 360 μ L、Activator F 10 μ L 和 ADP 10 μ L,测定 ADP 激活血小板的最大振幅。

1.3.3 TEG 主要参数及临床意义 (1)凝血反应时间(R):从凝血系统启动直到纤维蛋白凝块形成的时间,反映参加凝血启动过程的凝血因子的综合作用;包含内源性通路、外源性通路和共同通路的内容,直至纤维蛋白凝块开始形成;R 增高提示低凝状态,降低提示高凝状态;正常参考范围为 6~8 min。(2)凝血形成时间(K):从 R 时间终点至幅度达到 20 mm 所需要的时间,反映纤维蛋白和血小板在血凝块形成中共同作用的结果,为血凝块形成的速率,代表纤维蛋白形成和交连导致血栓形成后获得固定弹性黏度所需要的时间;K 值增高提示使用影响血小板功能及纤维蛋白原的抗凝剂;正常参考范围为 1~3 min。(3) α 角:TEG 扫描图中从 R 到 K 值形成的斜角,反映纤维蛋白凝块形成及加固的速度;正常参考范围为 50°~60°。(4)最大振幅(MA):TEG 图像的最大垂直距离,主要反映血小

板的聚集功能,血小板质量或数量的异常都能影响 MA 值;正常参考范围为 50~60 mm。(5)血凝块溶解百分比(EPL):预测 MA 值确定后 30 min 血凝块溶解百分比;正常参考范围为 0%~15%。(6)凝血指数(CI):凝血综合指数,描述患者的总体凝血状况,CI<-3 为低凝状态,CI>+3 为高凝状态;正常参考范围为 -3~+3。(7)30 min 血凝块幅度减少速率(Ly30):测量 MA 值确定后 30 min 内血块消融的速率;正常参考范围为 0%~7.5%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间同一 TEG 参数检测结果比较采用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

与对照组比较,HSP 发作组 R 值和 K 值降低, α 角、MA 值、CI、EPL 和 Ly30 均增加,差异均有统计学意义(*P*<0.05);与 HSP 发作组比较,HSP 缓解组 TEG 各项指标均有改善,主要表现为 R 值和 K 值增高, α 角、MA 值、CI、EPL 及 Ly30 均减小,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 3 组 TEG 各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	R (min)	K(min)	α 角(°)	MA(mm)	EPL(%)	CI	Ly30(%)
HSP 发作组	43	5.30 $\pm$ 1.22*	1.21 $\pm$ 0.72*	58.27 $\pm$ 9.13*	61.34 $\pm$ 5.17*	1.10 $\pm$ 0.21*	2.1 $\pm$ 0.7*	1.30 $\pm$ 0.15*
HSP 缓解组	38	6.00 $\pm$ 1.71 Δ	2.01 $\pm$ 0.61 Δ	57.82 $\pm$ 8.38 Δ	52.15 $\pm$ 5.39 Δ	0.30 $\pm$ 0.16 Δ	1.9 $\pm$ 0.6 Δ	0.50 $\pm$ 0.13 Δ
对照组	41	6.20 $\pm$ 0.61	2.07 $\pm$ 0.68	57.19 $\pm$ 6.43	51.17 $\pm$ 5.06	0	1.9 $\pm$ 0.4	0

*:*P*<0.05,与对照组比较; Δ :*P*<0.05,与 HSP 缓解组比较。

3 讨 论

HSP 是儿童最常见的坏死性小血管炎之一,常表现为皮肤紫癜、蛋白尿及血尿等临床症状。在 HSP 所致器官损伤中,过敏性紫癜肾炎(HSPN)是儿科常见的继发性肾小球肾炎,其肾脏损伤程度决定了 HSP 的远期预后。有研究报道,以肾活检结果为标准,HSPN 患儿均有不同程度的肾脏损伤^[3]。凝血和纤溶障碍是导致肾实质病变发生、发展的重要因素,已有研究报道 HSP 急性期会出现血液凝固状态异常^[4]。HSP 患儿肾脏局部的血凝状态参与了肾小球肾炎的发生与发展^[5],故临床上若能对 HSP 患儿血凝状态进行监测与及时干预,将能避免由此引发的更大范围的血栓形成或弥散性血管内凝血(DIC),从而有助于早期保护肾脏,改善预后。

传统的凝血试验,如血浆凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间及血小板功能的测定,只能反映凝血过程中的一个阶段或片段,而不能反映血液凝固的全貌。TEG 则能客观地反映从最初前凝血物质激活到纤维蛋白形成、纤维蛋白交互连接、血凝块凝缩至最后血块溶解的全过程^[6],并具有用量少,操作简单,测定时间短,可永久保留等优点。近年来,TEG 技术的不断改进,使其在临床的应用更为广泛。

本研究结果显示,与健康儿童比较,HSP 发作组患儿 TEG 各项指标中 R 值与 K 值降低, α 角增大,差异均有统计学意义(*P*<0.05),提示 HSP 急性发作期患儿处于高凝状态。HSP 是一种累及毛细血管的变态反应性疾病,基本病理改变为小动脉和急性无菌性毛细血管的炎性反应,免疫球蛋白 A(IgA)介导的免疫反应引起该病的发生。HSP 患儿体内免疫系统异常,其体液免疫中天然免疫效应细胞、自然杀伤细胞及淋巴因子激活的杀伤细胞减少,IgA、免疫球蛋白 E(IgE)水平升高^[7]。而辅助性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞活性增强可产生大量 IgA 免疫复合物,沉积在全身小血管壁,损伤血管内皮细胞,导致无菌性血管炎发生,免疫复合物的形成和沉着可使红细胞表面电

荷发生变化,促进红细胞聚集,并由此出现血液浓缩,血流缓慢,缺氧加重,毛细血管壁通透性增高,血管内壁受损。受损血管的内皮下胶原纤维暴露,引起血小板与凝血因子活化,进而导致高凝状态的发生。另外,本研究中 HSP 缓解组患儿与 HSP 发作组患儿比较,R 值与 K 值均增高,差异均有统计学意义(*P*<0.05),说明 HSP 患儿的高凝状态随着病情变化得到缓解。

本研究中,与健康儿童比较,HSP 发作组患儿 MA 增宽,CI 增大,提示 HSP 急性发作期患儿存在血小板凝集功能增强。正常循环血液的血小板处于静息状态,而 HSP 患儿因免疫性血管炎的病理变化导致血管内壁受损,使内皮下胶原等结构暴露,内皮下组织与血管假血友病因子(vWF)黏附引起 vWF 分子构型的改变,从而有利于 vWF 与血小板膜糖蛋白(GP) I b 及 GP II b/III a 相结合。通过 vWF 的介导作用,血小板黏附于血管破损处内皮下组织,启动一系列聚集和分泌反应。血小板释放多种活性物质,包括生长因子、黏附分子、凝血因子、ADP、5-羟色胺(5-HT)和钙离子(Ca²⁺)等,其中 β -血小板球蛋白(β -GT)、血小板因子 4(PF4)、ADP、腺苷三磷酸(ATP)和 5-HT 为血小板体内活化的分子标志物。在静息血小板中 α 颗粒膜蛋白-140(GMP-140)仅分布在 α 颗粒表面,血小板激活后, α 颗粒膜与质膜融合而表达在血小板表面上,这种表达能敏感地反映血小板的体内活化。在 HSP 患者血浆中,GMP-140 水平升高,说明 HSP 患者体内存在血小板的活化^[8]。另外,活化的血小板有利于凝血因子 X(FX)转化为凝血因子 Xa(FXa),在血小板表面的 FXa 催化凝血酶原活化的能力为血浆中的 30 万倍。因而,认为血小板活力是增强的,且存在血小板凝集率增强,即血小板功能增强与血小板活化,具有促凝活性。另外,本研究中 HSP 缓解组患儿与 HSP 发作组患儿比较,MA 值和 CI 均降低,提示 HSP 缓解期患儿血小板凝聚力改变,凝血状态基本恢复正常。

本研究还显示,与 HSP 缓解组比较,HSP 发作组患儿 EPL 和 Ly30 上升($P<0.05$),提示 HSP 患儿抗凝作用减弱,可能与凝血因子消耗有关。HSP 患儿广泛的微血管内皮损伤,释放大量的组织血小板凝血致活酶,凝血酶能与血栓调节蛋白(TM)结合成 1:1 的复合物,引起凝血酶大分子特异性改变,进而将蛋白 C(PC)大量激活成活化蛋白 C(APC),APC 与活化的凝血因子 V(FVa)及活化的凝血因子 VIII(FVIIIa)产生蛋白溶解性降解,进而发挥其抗凝作用,造成 PC 的大量消耗。此外,APC 能促进纤维蛋白溶解,有利于血栓形成部位的血管疏通^[9]。临床报道,PC 缺陷患者有明显的血栓形成倾向,常以皮肤爆发性紫癜为体征,表现为皮下微血管内凝血现象,用浓缩 PC 制剂可得到有效治疗^[10]。HSP 患者体内因子 VIII 和凝血因子 VIII(FVIII)是下降的,因子 VIII 在 Ca^{2+} 和磷脂的参与下促进因子 X 活化,在形成内源性凝血活酶过程中被消耗而减少,而 FVIII 随病情变化而变化,在发病后期 FVIII 随着受损的血管内皮细胞的逐渐修复也趋于正常^[11]。有研究表明,HSP 病程中组织因子途径抑制物(TFPI)水平降低^[12],凝血因子 VII(FVII)与组织因子(TF)结合激活 FX 与凝血因子 IX(FIX),促进外源性凝血过程。TFPI 主要在小血管的内皮细胞合成,通常 TFPI 的增减与 TF 有关,当 TF 过度表达时,TFPI 也可反馈性增加,但当 TF 增加的幅度超过 TFPI,使 TF/TFPI 比值增高时,TFPI 水平呈现相对性降低。在血栓形成后期,TFPI 因过度消耗而致其抗原绝对值减低。由此可见,HSP 患儿因凝血因子消耗导致抗凝作用减弱。

综上所述,通过对发作期和缓解期 HSP 患儿 TEG 的研究,发现在 HSP 的病理过程中,由于血管内皮损伤、血流动力学及血液成分等的改变,患儿体内止血系统发生异常,凝血、抗凝血及血液纤溶间的动态平衡失调,即凝血功能亢进,抗凝血功能下降,纤溶激活代偿不显著。这表明 HSP 存在一种血栓形成前期的亚临床状态,即高凝状态,并随着病情而变化。动态监测患儿上述指标的变化,对于监测病情变化,指导早期抗凝药物的应用,减低对 HSP 患儿的伤害,以及估计预后都有重要的价值。

参考文献

[1] 李洪娟,王新良. 过敏性紫癜凝血活性分子标志物研究进展[J].

(上接第 3394 页)

参考文献

[1] 中华医学呼吸病学会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志,1999,22(4):201-208.
[2] 巨容,蒋燕,汪瑾,等. 新生儿呼吸机相关性肺炎病原菌分析[J]. 泸州医学院学报,2014,37(2):198-201.
[3] Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, et al. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12(5):446-451.
[4] 邹友富,邓春. 新生儿呼吸机相关性肺炎危险因素及病原菌状况分析[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(10):1550-1555.
[5] 钟巧,高晓玲,王晨虹,等. 母婴同室新生儿医院内获得性肺炎临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(19):2548-2550.
[6] Minei JP, Nathens AB, West M, et al. Inflammation and the Host Response to injury, a Large-Scale Collaborative Project: patient-oriented research core-standard operating procedures for clinical

实用儿科临床杂志,2007,22(9):708-710.
[2] Chen A, Theruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications[J]. *Clin Lab Med*, 2009, 29(2):391-407.
[3] Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review[J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90(9):916-920.
[4] Jolanta M, Malyszko JS, Szymon B, et al. Adiponectin is related to CD146, a novel marker of endothelial cell activation/injury in chronic renal failure and peritoneally dialyzed patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(9):4620-4627.
[5] Holmén C, Elsheikh E, Stenvinkel P, et al. Circulating inflammatory endothelial cells contribute to endothelial progenitor cell dysfunction in patients with vasculitis and kidney involvement[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10):3110-3120.
[6] 储靖,陈宁,杨程. 血栓弹力图检测 5 种不同液体用于术前预扩容对凝血功能的影响[J]. 河北医学,2013,19(9):1348-1349.
[7] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2011:696.
[8] Blann AD, Lip GY, Beevers DG, et al. Soluble P-selection in atherosclerosis: a comparison with endothelial cell and platelet markers[J]. *Thromb Haemost*, 1997, 77(6):1077-1080.
[9] Prandota J, Pankow-Prandota L, Kotecki L. Impaired activation of the fibrinolytic system in children with Henoch-Schönlein purpura: beneficial effect of hydrocortisone plus sigma-aminocaproic acid therapy on disappearance rate of cutaneous vasculitis and fibrinolysis[J]. *Am J Ther*, 2001, 8(1):11-19.
[10] 张之南,杨天楹,郝玉书. 血液病学:下册[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:1484-1486.
[11] Shimomura N, Kawai K, Watanabe S, et al. Adult Henoch-Schönlein purpura with severe abdominal pain treated with dapsone and factor X III concentrate[J]. *J Dermatology*, 2005, 32(2):124-127.
[12] Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1995, 6(Suppl 4):S7-13.

(收稿日期:2015-07-08)

care. II. Guidelines for prevention, diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia(VAP) in the trauma patient[J]. *J Trauma*, 2006, 60(5):1106-1113.
[7] 何素玉,刘靖,牛慧军. 早产儿呼吸机相关性肺炎 35 例[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(13):1045-1046.
[8] 刘汉楚,鲍连生,卢珊荣,等. 新生儿呼吸机相关性肺炎的病原菌培养及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(16):3517-3520.
[9] Santos SS, Machado FR, Kiffer CR, et al. Treatment of nosocomial pneumonia: an experience with meropenem[J]. *Braz J Infect Dis*, 2001; 5(3):124-129.

(收稿日期:2015-06-21)

