

• 论 著 •

儿童 TEG 检测结果分析及其参考区间的相关讨论

韩 超¹, 胡 娟^{2△}

1. 重庆医科大学检验医学院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属儿童医院输血科/
国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/
儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400015

摘要:目的 利用间接法建立儿童血栓弹力图(TEG)关键参数的参考区间。方法 选取重庆医科大学附属儿童医院 2021 年 1—12 月无凝血障碍的儿童 725 例, 采用陕西裕泽毅 YZ5000 TEG 仪及配套试剂检测凝血功能, 分析 TEG 关键参数: R 时间、K 时间、 α 角、MA 值、LY30 值。结果 不同性别的儿童其 TEG 各个参数未见明显差异, 但是男性组 K 时间和 α 角在 0~2、>2~12、>12~16 岁这 3 个阶段的差异比较大, R 时间在 0~2、>2~6、>6~16 岁这 3 个阶段的差异比较大。利用间接法建立如下参考区间, R 时间: 4.2~9.3; K 时间: 1.2~2.7; α 角: 54.7~72.5; MA 值: 55.5~70.6; LY30 值: <2.2。间接法与厂家提供的参考区间除 LY30 值外, 其他关键参数都相差不大。结论 TEG 参数儿童参考区间和成人的参考区间比较无显著性差异, 利用间接法建立 TEG 参数具有可行性。

关键词: 血栓弹力图; 参考区间; 间接法; 凝血功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.013

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2023)21-2621-05

文献标志码: A

Analysis of TEG detection results in children and related discussions
on their reference intervals

HAN Chao¹, HU Juan^{2△}

1. School of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;
2. Department of Blood Transfusion, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical
University/National Children's Health and Disease Clinical Medical Research Center/Key
Laboratory of Child Development Disease Research/Ministry of Education/Chongqing
Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400015, China

Abstract: **Objective** To establish a reference interval for the key parameters of Thromboelastography (TEG) in children using the detection method. **Methods** A total of 779 children without coagulation disorders from January 2021 to December 2021 in the Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University were selected. Shaanxi Yuzeyi YZ5000 TEG instrument and supporting reagents were used to detect coagulation function, and the key parameters of TEG were analyzed: R time, K Time, α angle, MA value, LY30 value. **Results** There was no significant difference in the parameters of TEG among children of different genders, but the male group had a difference in K time and α angle. There were significant differences in the age range of 0~2 years, >2~12 years, and >12~16 years, with significant differences in R time between 0~2 years, >2~6 years, and >6~16 years. Reference interval R time established using indirect method: 4.2~9.3; K: 1.2~2.7; α angle: 54.7~72.5; MA value: 55.5~70.6; LY30 value: <2.2. The reference range provided by the manufacturer is not significantly different except for LY30 value. **Conclusion** The reference interval of TEG parameters in children is no significant difference from that in adults, and therefore, it is feasible to establish TEG parameters by indirect method.

Key words: thrombelastography; reference interval; indirect method; blood coagulation function

血栓弹力图(TEG)是在体外模拟人体内环境, 激活凝血系统, 并通过对血液黏弹性的连续监测来分析血液凝集从血小板聚集、血凝块形成到纤溶的全过程^[1]。它完整反映了凝血中各个组分的相互作用以

及过程, 能更全面、更真实地反映人体的凝血功能, 对于辅助临床诊断及指导输血治疗有重要价值。但是, 儿童的 TEG 参考区间缺少在 TEG 领域的共识和标准, 其次, 参考区间受年龄、种族的影响较大, 统一的

参考区间并不一定适合所有实验室。最有效的方法就是实验室依照自身的情况,建立符合目标人群的参考区间。国际临床化学联合会(IFCC)高度鼓励实验室在建立参考区间时使用间接法^[2-3],直接利用实验室信息管理系统(LIS)从常规检测记录中收集大量数据,并根据数据类型、分布和相关影响因素进行适当的统计分析生成参考区间。本研究试图分析影响 TEG 检测结果的因素,如年龄、性别等,并利用间接法建立针对本实验室服务人群的 TEG 参考区间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照标准,从重庆医科大学附属儿童医院输血科的 LIS 系统中筛选出合适的对象。纳入标准:年龄 29 天至 16 岁,进行外科手术前,经常规凝血检查凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)各个参数数值正常,以及表观健康的患儿标本。排除标准:急诊手术、大面积创伤、血液系统疾病、全身性感染、先天性或者获得性凝血障碍、使用凝血治疗药物、血细胞比容大于 55% 的患儿标本。

1.2 仪器与方法 使用陕西裕泽毅 YZ5000 TEG 仪及配套试剂,定期质控。在每次检测前先进行基线检测,基线检测合格后,再对样本进行检测。检测方法:(1)将检测样品杯加载到样本架上,并加入 0.2 mmol/L 氯化钙溶液 20 μ L;(2)在高岭土杯中加入 1 mL 的枸橼酸钠抗凝全血,上下翻转混匀 3~5 次,然后静置。(3)将活化后的抗凝全血 340 μ L 加入样品杯中,开始检测,记录其结果参数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析。各组间比较采用非参数检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。参考区间的建立满足或者接近正态分布的数据,参考区间为 $\bar{x}\pm 1.96s$;不满足正态分布的数据,按照百分位数制定参考区间为 2.5%~97.5%。对 R 时间、K 时间、 α 角、MA 值建立双侧的参考区间,下限为 $\bar{x}-1.96s$ 或 2.5% 百分位,上限为 $\bar{x}+1.96s$ 或 97.5% 百分位;对 LY30 值建立单侧的参考区,参考上限为 $\bar{x}+1.645s$ 或 95% 百分位。

1.4 参考区间验证 随机抽取 20 例表观正常的儿童用于参考区间的验证,超过上限或者下限的验证参考值所占比例小于或等于 10% 时,则认为该参考区间有效。

2 结果

2.1 数据采集 共采集到 779 例患儿相关数据,去除离群值后剩余 725 例数据(其中男 450 例,62%),性别、年龄分布情况见图 1。这 725 例患儿数据均在外科手术前进行常规 TEG 检查获得,有接近 600 份标本为腺样体手术或者扁桃体手术,其余的为进行畸形矫正、骨折取内固定等外科手术。

2.2 整体描述 将 TEG 各参数分成男性组和女性

组,并对整体、男性组、女性组进行描述性统计分析,结果显示,除了女性组的 R 时间、男性组和女性组的 α 角、整体的 MA 值外,其他 TEG 参数均不服从正态分布。

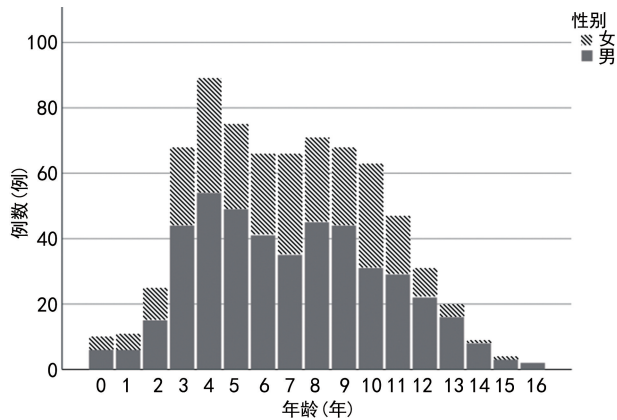


图 1 年龄性别分布图

2.3 年龄对 TEG 参数的影响 将 TEG 参数与年龄(以月为单位)进行回归分析,K 时间、MA 值与年龄的增加呈正相关;R 时间、 α 角、LY30 值与年龄的增加呈负相关($P<0.05$),但相关系数很小($r<0.01$)。见表 1。

表 1 TEG 参数与年龄的相关性分析

分组	n	相关性	R 时间	K 时间	α 角	MA 值	LY30 值
整体	725	P	0.011	0.035	0.037	0.041	0.033
		r	-0.003	0.001	-0.009	0.007	-0.002
男性	425	P	0.015	0.04	0.077	0.038	0.290
		r	-0.003	0.001	-0.009	0.009	-0.001
女性	250	P	0.368	0.392	0.253	0.560	0.822
		r	-0.002	0.001	-0.009	0.004	0.001

2.4 年龄、性别对 TEG 参数的影响 将所有数据按年龄分为 7 组,再分为男性组和女性组,分析性别对 TEG 各参数之间的影响,发现女性组的所有参数差异无统计学意义,男性组除 MA 值和 LY30 值以外,差异均有统计学意义($P<0.05$)。为此,对男性组的参数进行了更进一步的研究。结果表明,K 时间和 α 角在 0~2、>2~12、>12~16 岁这 3 个阶段的差异比较大,R 时间在 0~2、>2~6、>6~16 岁这 3 个阶段的差异比较大。见表 2、3。

2.5 计算参考区间 分别计算整体组、男性组、女性组参考区间,见表 4;计算男性组各个年龄段的参考区间见表 5。计算整体参考区间和厂家提供的参考区间一致性百分比,R 时间、K 时间、 α 角、MA 值、LY30 值的一致性百分比分别为 94.2%、97.4%、97.1%、96.7%、95.4%,说明两个参考区间的对结果的解读相似性较高。

2.6 凝血四项和 TEG 参数之间的相关性分析 见表 6,凝血四项和 TEG 显示出良好相关性。

表 2 男性组参数分析($\bar{x}\pm s$)

年龄(岁)	<i>n</i>	R 时间(min)	K 时间(min)	α 角(°)	MA 值	LY30 值
0~2	27	5.83±1.45	1.59±0.31	67.54±3.64	62.69±5.19	0.10(0.30)
>2~4	98	7.14±1.08	1.88±0.39	63.36±4.96	62.15±3.80	0.10(0.00)
>4~6	90	7.15±0.82	1.86±0.33	63.78±3.99	63.21±3.79	0.10(0.10)
>6~8	80	6.74±1.15	1.85±0.35	64.00±4.43	63.61±3.68	0.10(0.00)
>8~10	75	6.53±1.22	1.77±0.32	64.95±3.97	63.75±3.04	0.10(0.00)
>10~12	51	6.31±1.17	1.82±0.34	64.67±4.16	63.68±3.42	0.10(0.00)
>12~16	29	6.72±1.00	2.07±0.33	61.18±4.00	62.94±4.25	0.10(0.00)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.073	0.585

表 3 女性组参数分析($\bar{x}\pm s$)

年龄(岁)	<i>n</i>	R 时间(min)	K 时间(min)	α 角(°)	MA 值	LY30 值
0~2	19	6.49±1.32	1.69±0.44	66.56±4.81	63.15±4.73	0.10(0.00)
>2~4	59	7.21±1.23	1.85±0.42	64.00±5.23	62.45±3.83	0.10(0.60)
>4~6	51	7.00±1.15	1.87±0.37	63.75±3.94	62.52±3.47	0.10(0.00)
>6~8	57	7.09±1.52	1.91±0.44	63.36±5.23	63.62±3.75	0.10(0.00)
>8~10	56	6.71±1.14	1.84±0.39	64.08±4.40	63.92±4.14	0.10(0.00)
>10~12	27	6.73±1.17	1.81±0.35	64.14±4.26	63.94±4.62	0.10(0.00)
>12~16	6	7.10±1.17	2.07±0.56	62.40±6.35	61.98±3.11	0.10(0.02)
<i>P</i>		0.200	0.421	0.288	0.735	0.082

表 4 不分年龄段的参考区间(%)

参数	整体		男性		女性		厂商	
	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限
R 时间	9.3	4.2	9	4.1	9.7	4.5	10.0	5.0
K 时间	2.7	1.2	2.6	1.2	2.7	1.1	3.0	1.0
α 角	72.5	54.7	72.8	55.4	73.3	54.7	72.0	53.0
MA 值	70.6	55.5	70.6	55.7	70.6	55.2	70.0	50.0
LY30 值	2.2	0.0	2.1	0.0	2.4	0.0	7.5	0.0

表 5 各个年龄段男性的参考区间(%)

参数	0~2 岁		>2~6 岁		>6~16 岁		0~2 岁		>2~12 岁		>12~16 岁	
	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限
R 时间	8.7	3.0	9.0	5.3	8.8	4.3	—	—	—	—	—	—
K 时间	—	—	—	—	—	—	2.2	1.0	2.6	1.2	2.7	1.4
α 角	—	—	—	—	—	—	74.7	60.4	72.6	55.5	69.0	53.3

注:—表示无数据。

表 6 TEG 参数和凝血四项相关性分析

参数	PT		APTT		FIB		TT	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
R 时间	0.203	<0.001	0.136	<0.001	0.120	0.001	0.018	0.637
K 时间	0.159	<0.001	0.080	0.031	−0.152	<0.001	0.155	<0.001
α 角	−0.159	<0.001	−0.066	0.075	0.134	<0.001	−0.160	<0.001
MA 值	−0.075	0.042	−0.071	0.056	0.374	<0.001	−0.212	<0.001
LY30 值	0.058	0.118	0.021	0.581	0.021	0.573	0.002	0.966

2.7 参考区间的验证 随机抽取 20 例表观正常的儿童,结果仅有 1 例的 LY30 值超出了利用间接法得到的参考区间,其余的均在参考区间内;有 3 例 R 时间超出厂家提供的参考区间,但是非常接近参考下限,表明本研究得到的参考区间有效。

3 讨 论

TEG 是检测机体凝血功能的一种新方法,与凝血四项相比,TEG 可以更加全面、直观地反映整个凝血过程,在术前或术后对患者的凝血功能评估这一方面展示出巨大的作用^[4]。虽然 TEG 可在指导临床输血和临床治疗发挥了巨大的作用^[5],但一些局限性限制了 TEG 的广泛使用。因 TEG 的测试常使用不同的测试程序和测量方法,使 TEG 的标准化十分困难,难以获得一个统一的参考区间,而参考区间对于临床医生解读 TEG 检测结果又有着重要的意义。本研究分析了年龄、性别对 TEG 参数的影响,利用间接法对参考区间进行估算,并与成人的参考区间进行比较。

整体来看,男童和女童在所有 TEG 参数上都没有显著性差异,而不少成人研究表示,男性和女性的 TEG 参数存在显著性差异,且女性表现出更多的高凝状态^[6-8]。出现这种情况可能与人体的雌激素分泌水平相关。血液循环中的血小板显著表达雌激素受体 β ,雌激素可以从非基因水平影响血小板 RNA 稳定性、离子通道活性和细胞内酶活性,也可以从基因水平调节特异性靶基因的转录和膜蛋白表达^[9-10];同时雌激素也可通过与其他细胞因子如胰岛素样生长因子相互作用影响巨核细胞的信号转导机制,驱动其转录^[11]。由于成年女性体内的雌激素水平高于男性,从而导致女性比男性显示出更多的高凝状态,而本研究的主要研究对象为 13 岁以下的儿童,男童和女童的雌激素分泌水平相差不大,因此差异无统计学意义。但是不同年龄阶段的儿童在各个参数上却显示了显著的差异,以男性组 0~3 岁和 13~16 岁这两个年龄阶段最为明显,可能与这两个年龄阶段的生长发育迅速有关。就年龄对 TEG 参数的影响进行更进一步的研究发现,各个参数和年龄的相关性都比较显著,但回归系数较低。将所有样本分成男性组和女性组后再进行回归分析,男性组和整体一样,表现出显著的相关性,但是相关系数都很小($r < 0.01$),而女性组却没有表现出显著相关性。所以,本研究认为,在 0~16 岁之间,年龄与 TEG 参数之间并没有直接的联系,这与之前研究报道的成人 TEG 参数与年龄有显著关系的结论不太一致^[6-8]。

常规凝血检查中,PT、APTT 是模拟外源性凝血/内源性凝血,血浆凝固所需要的时间;FIB,纤维蛋白原即凝血因子 I,是凝血过程中的主要蛋白质;TT 是计入“标准化”凝血酶后,纤维蛋白丝开始出现所需的时间。TEG 和凝血四项的相关性表明 R 时间与 PT、APTT 显著相关,说明 R 时间和 APTT、PT 在反

映凝血因子上面相似;K 时间、 α 角与 FIB、TT 显著相关,表明它们都可以反映 FIB 的功能;MA 值与 FIB、TT 显著相关,说明 MA 受到 FIB 的影响,这 3 个参数都可以在一定程度上反映 FIB 的功能;LY30 值与常规凝血检查各个参数的相关性不高,因为常规凝血检查止步于血凝块的形成,不直接对纤溶过程进行检测。其他一些研究结果也与本研究的结果相吻合^[12-15]。除此之外,K 时间、 α 角和 PT 的相关性十分显著,其原因可能是因为在实验原理上,K 时间和 α 角都是反映血块的形成速率,PT 则是测定的血浆凝固所需的时间,它们在原理上相似,因此显示出较强的相关性,但是与 APTT 相关性不强。同时,R 时间与 FIB 呈显著的正相关性,理论上来说,FIB 减少时凝血功能受到影响,可能呈现出低凝状态,R 时间延长,R 时间应该和 FIB 呈负相关,但这却与得到的事实不符,还需进一步深入研究。总的来说,TEG 和常规凝血检查都可以描述机体的凝血能力,但是 TEG 可以更全面地反映患者从凝血到纤溶的整个过程,能够更好地指导临床输血和治疗^[1,5,13]。

在本研究中,利用间接法建立的参考区间和厂家提供的参考区间进行比较发现,除了 LY30 值外,其余 4 个参数与厂家提供的参考区间相差不大。通过间接法得到的 LY30 值的参考区间为 < 2.2 ,远远小于厂家提供的参考区间(< 7.5),但是这两个参考区间的一致性百分比却非常高。对 LY30 值在 $2.2 \sim 7.5$ 的儿童进行了进一步研究,并未发现有凝血功能的异常,出现这种情况的原因可能是大部分儿童的 LY30 值 < 2.2 ,小部分的儿童 LY30 值轻度升高时并不表现出临床症状,只有当升高到一定程度后,才会表现出临床症状和其他凝血检测结果异常。由于 LY30 值 > 2.2 的儿童数量并不多(0.046%),所以,本研究认为厂家提供的 LY30 值的参考区间过大,并不完全适合儿童。

本研究利用存储的数据建立 TEG 参数整体和亚组的参考区间,仍然存在一定的局限性。首先,传统方法虽然更费时更费力,但是更严谨,选择的“健康者”也更合理。间接法只能对数据进行简单选择,但是优点在于样本量大,可以在很大程度上减少潜在疾病或者潜在影响因素对整体数据的影响;此外,间接法还适用于某一些传统的方法难以建立参考区间的情况,如新生儿、儿童、高龄孕妇等特殊人群。其次,传统方法去除离群值需要结合各种因素,但间接法去除离群值仅仅通过计算,而贸然去除离群值可能会导致有用信息丢失,相比之下,传统方法更为严谨。最后,本研究所使用的数据是常规工作中得到的数据,而不是传统方法要求的按照“健康者”的预设标准来选择受试者,这可能会导致潜在疾病或潜在影响因素被纳入并影响结果,但是另一方面,来自常规工作中的数据与传统方法的“健康者”相比,更加符合笔者平

时工作时遇到的情况,也更加接近实验室服务的群体。

综上所述,本研究利用间接法建立了儿童 TEG 参数的参考区间,并分析了 TEG 检测的相关影响因素。通过验证,证明利用间接法建立的参考区间是有效的。间接法简单、成本低,但仍然存在一些局限性。本研究还存在一些不足,由于实验室所服务的对象群体的原因,收集到 2 岁及以下、13 岁以上的样本量较少,收集到的女性样本不足仅占 1/3;大部分数据来源于都是进行扁桃体和腺样体切除等外科手术的术前检查,虽然本文一般认为这不会影响人体的凝血功能,但是不能完全排除潜在的影响因素。传统方法和间接法各有优缺点,在标本量足够大的前提下,间接法得到的参考区间和传统方法得到的参考区间相似性极高,因此,利用间接法建立参考区间具有可行性。

参考文献

[1] 刘蕾,熊亮. 血栓弹力图在临床输血中的应用新进展[J]. 河北医科大学学报,2021,42(11):1361-1365.

[2] JONES G, HAECKEL R, LOH T P, et al. Indirect methods for reference interval determination-review and recommendations[J]. Clin Chem Lab Med, 2018; 57(1): 20-29.

[3] FARRELL C L, NGUYEN L. Indirect reference intervals:harnessing the power of stored laboratory data[J]. Clin Biochem Rev, 2019, 40(2): 99-111.

[4] 赵阳,王云. 肝脏手术中血栓弹力图的应用[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(80):142-143.

[5] 杨建业,秦磊磊,李飞龙,等. 血栓弹力图临床应用的研究

进展[J]. 重庆医学,2020,49(1):149-154.

[6] 赵英妹,张珏,黄燕. 年龄和性别对健康人群血栓弹力图参数的影响[J]. 检验医学,2019,34(10):881-884.

[7] 吴碧涛,任艳,余琳. 绵阳地区体检人群血栓弹力图检测结果分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(11):1556-1559.

[8] 杨李辉,牡丹心,张丽清,等. 196 例健康体检者血栓弹力图拟定范围与临床参考范围对比分析[J]. 中国输血杂志,2019,32(9):912-915.

[9] MARCUCCI R, CIONI G, GIUSTI B, et al. Gender and anti-thrombotic therapy: from biology to clinical implications[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2014, 7(1): 72-81.

[10] MILLER V M, JAYACHANDRAN M, OWEN W G. Ageing, oestrogen, platelets and thrombotic risk[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(8): 814-821.

[11] ROELOFFZEN W W, KLUIN-NELEMANS H C, MULDER A B, et al. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography [J]. Anesth Analg, 2010, 110(4): 987-94.

[12] 马学斌,马骢,杨明,等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(24): 3335-3336.

[13] 王静. 血栓弹力图与常规凝血检查的相关性分析[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(5):128-129.

[14] 何方,戴屹东. 血栓弹力图与常规凝血检查对患者凝血功能的相关性[J]. 血栓与止血学,2021,27(6):905-907.

[15] 黄小燕,高乾瑜,丘金浪. 血栓弹力图与凝血功能检查的相关性分析[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(8): 175-178.

(收稿日期:2023-03-28 修回日期:2023-06-25)

(上接第 2520 页)

评估感染性休克患者容量反应性的临床研究[J]. 中华危重病急救医学,2021,33(3):269-275.

[20] 李蔚,邓晓丽,陈超容,等. 超声技术评价中老年男性代谢综合征患者颈动脉僵硬度、左室功能及心室-动脉耦联情况[J]. 临床超声医学杂志,2019,21(3):177-181.

[21] WANG W, YU X, ZUO F, et al. Risk factors and the associated limit values for abnormal elevation of extravascular lung water in severely burned adults Hemodynamic effects of different fluid volumes for a fluid challenge in septic shock patients[J]. Burns, 2019, 45(4): 849-859.

[22] 白岭晓,宫梅,刘国娟. EVLWI 联合 ITBVI 对感染性休克合并 ARDS 目标导向性补液治疗的指导作用[J]. 中国急救医学,2019,39(9):864-868.

[23] 徐永昊,何为群,徐远达,等. 应用每搏输出量变异率和胸

腔内血容量指数评估保留自主呼吸的机械通气感染性休克患者的容量反应性[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(4): 345-349.

[24] MORALES G, ADEDIPE A, MORSE S, et al. Feasibility of very early identification of cardiogenic shock by semi-automated ultrasound exam in the emergency department [J]. Cureus, 2022, 14(10): e30927.

[25] 邵雪波,陈琪,唐卫东,等. 颈动脉超声联合被动抬腿试验对危重患者容量反应性的预测价值[J]. 中华危重病急救医学,2021,33(9):1105-1109.

[26] 邵卫卫,彭文清,徐月文. 休克患者快速补液试验前后应用重症超声检测左室流出道速度时间积分及校正血流时间的临床意义[J]. 临床急诊杂志,2023,24(1):6-10.

(收稿日期:2023-03-29 修回日期:2023-07-02)