

血栓弹力图对急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化的预测价值

符小丽 郑伟城 李金蕊 柯健霞 石铸

南方医科大学附属东莞医院(东莞市人民医院),广东 东莞 523000

通信作者:石铸

【摘要】 目的 探讨血栓弹力图对急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化(HT)的预测作用。方法 回顾性分析 2019-01—2021-12 南方医科大学附属东莞医院神经内科收治的接受阿替普酶静脉栓治疗的急性脑梗死患者为研究对象,收集入组患者人口统计学、临床数据、血液学指标以及 TEG 结果,对可能导致急性缺血性卒中患者静脉溶栓后出血转化的相关因素进行单因素及 Logistic 回归分析。**结果** 本研究共纳入 155 例患者,其中 31 例(20%)溶栓后 72 h 内经 CT/MRI 判定为 HT,HT 组患者的基线 NIHSS 评分(10.3 ± 4.8 vs. 6.8 ± 5.2 , $P=0.001$)、合并心房颤动的比率(35.5% vs. 9.7% , $P<0.001$)均显著高于非 HT 组患者;HT 组患者的小血小板数则显著低于非 HT 组患者 [$185(164, 225.5)$ vs. $224.5(190, 263)$, $P=0.009$];血栓弹力图各参数的比较中,HT 组凝血反应(R 值)时间(4.88 ± 1.04 vs. 3.95 ± 0.96 , $P<0.001$)和凝固时间(K 值)[$1.6(1.4, 1.9)$ vs. $1.4(1.13, 1.68)$, $P=0.003$]显著高于非 HT 组;凝固角(Angle)(67.16 ± 4.28 vs. 69.54 ± 5.35 , $P=0.023$)、最大血块强度(MA 值)[$60.3(57.35, 63.8)$ vs. $64.4(60.75, 67.8)$, $P=0.005$]、凝血系数(CI 值)(0.98 ± 0.89 vs. 2.22 ± 1.37 , $P<0.001$)则显著低于非 HT 组。以是否出现出血转化作为应变量,进行 2 组多因素 Logistic 回归模型,两个模型均提示基线 NIHSS 评分是溶栓后出血转化的危险因素(OR 1.195, 95% CI 1.08 ~ 1.323, OR 1.177, 95% CI 1.07 ~ 1.295, $P=0.001$),模型 1 提示凝血反应时间(R 值)与溶栓后出血转化发生独立相关(OR 3.368, 95% CI 1.817 ~ 6.243, $P<0.001$)(模型 1, $R^2=0.428$);模型 2 提示凝血系数(CI 值)与溶栓后出血转化发生呈负相关, (OR 0.374, 95% CI 0.243 ~ 0.577, $P<0.001$, $R^2=0.409$)(模型 2);受试者工作曲线结果显示,在凝血反应时间 R 临界值为 4.29 时,ROC 曲线下预测静脉溶栓后出血转化的面积为 0.733($P=0.007$),其灵敏度为 91.7%,特异性为 59.4%。在凝血系数 CI 值临界值为 2.05 时,ROC 曲线下预测静脉溶栓后出血转化的面积为 0.757($P<0.001$),其灵敏度为 51.6%,特异性为 88.9%。**结论** 血栓弹力图的凝血反应时间 R 值和凝血系数 CI 值对急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化有早期预测作用。

【关键词】 缺血性卒中;阿替普酶;静脉溶栓;血栓弹力图;出血转化

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)05-0570-07

基金项目: 东莞市社会科技发展项目(编号:201950715001719)

Predictive value of thrombelastography for hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke

FU Xiaoli, ZHENG Weicheng, LI Jinrui, KE Jianxia, SHI Zhu

Affiliated Dongguan Hospital, Southern Medical University(Dongguan People's Hospital), Dongguan 523000, China
Corresponding author: SHI Zhu

【Abstract】 **Objective** To investigate the predictive value of thrombelastography for hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. **Methods** We reviewed acute ischemic

DOI:10.12083/SYSJ.220388

收稿日期 2022-02-26 本文编辑 张喜民

本文引用信息:符小丽,郑伟城,李金蕊,柯健霞,石铸.血栓弹力图对急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化的预测价值[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(5):570-576. DOI: 10.12083/SYSJ.220388

Reference information: FU Xiaoli, ZHENG Weicheng, LI Jinrui, KE Jianxia, SHI Zhu. Predictive value of thrombelastography for hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 570-576. DOI: 10.12083/SYSJ.220388

stroke patients consecutively treated with rt-PA from Jan 2019 through Dec 2021. Demographic data, clinical data, hematological indicators, and TEG results were collected, and univariate and logistic regression analyses were performed on the factors that may lead to hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. **Results** A total of 155 patients were included in the study. The mean age of the study population was 62.1 ± 12.5 years and 109 (70.3%) were male. 31 (20%) cases developed hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis, eventually. In univariate analysis, compared with patients in non-HT group, patients in HT group had higher admission NIHSS score (10.3 ± 4.8 vs 6.8 ± 5.3 , $P=0.001$), higher incidence of atrial fibrillation (35.5% vs 9.7%, $P<0.001$), lower platelet counts [$185(164, 225.5)$ vs $224.5(190, 263)$, $P=0.009$]. In TEG test, patients in HT group had longer R time (4.88 ± 1.04 vs 3.95 ± 0.96 , $P<0.001$), longer K value [$1.6(1.4, 1.9)$ vs $1.4(1.13, 1.68)$, $P=0.003$], lower Angle value (67.16 ± 4.28 vs 69.54 ± 5.35 , $P=0.023$), lower MA value [$60.3(57.35, 63.8)$ vs $64.4(60.75, 67.8)$, $P=0.005$] and lower CI value (0.98 ± 0.89 vs 2.22 ± 1.37 , $P<0.001$) than patients in non-HT group. Multivariate Logistic regression analysis models for predicting HT showed that R time and CI value were independent risk factors of HT. The area under the ROC curve for R time value in predicting HT was 0.733, with sensitivity of 91.7% and specificity of 59.4% at the cutoff value of 4.29. The area under the ROC curve for CI value in predicting HT was 0.757, with sensitivity of 51.6% and specificity of 88.9% at the cutoff value of 2.05. **Conclusions** The coagulation reaction time (R value) and coagulation coefficient (CI value) of thrombelastography can predict hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke.

[Key words] Acute ischemia stroke; Recombinant tissue plasminogen activator; Intravenous thrombolysis; Hemorrhage transformation

卒中是严重威胁我国人口健康的重大疾病,其中急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是最常见的卒中类型,ECASS-3 试验证实起病 4.5 h 内阿替普酶(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓(intravenous thrombolysis, IVT)的有效性^[1],但 rt-PA 静脉溶栓存在出血转化(hemorrhagic transformation, HT)的风险。AIS 静脉溶栓后 HT 是指 AIS 后缺血区血管重新恢复血流灌注导致的出血,溶栓后出血转化的发生会显著增加 HT 的发生率,导致患者神经功能恶化和提高病死率,增加脑梗死急性治疗的难度。因此,各国指南对静脉溶栓的适应证及禁忌证给予明确的规定,即使如此,溶栓后 HT 发生率仍高达 10%~20%,症状性颅内出血转化的发生率波动于 2%~7%。因此,如何早期预测脑梗死静脉溶栓后 HT 具有重要意义。患者的凝血功能状态与溶栓后 HT 的发生紧密相关^[5],而目前临床所用的常规凝血功能,只能对部分凝血过程的功能进行评估,不能对整体出血及凝血情况作出全面准确的反映,因此亟需一种可全面准确评估 AIS 患者凝血状态的手段。

血栓弹力图(thrombelastography, TEG)是一种利用图像动态描记血液凝固和溶解全过程的技术,可动态监测从血小板纤维蛋白相互反应开始,包括血小板聚集、血凝块强化、纤维蛋白交联以及血凝块溶解的全过程^[6]。相比常规凝血功能检测,TEG 更能反映体内凝血的发生和发展过程,更客观地协助临床医生对患者凝血状态做出准确评估^[7]。卒中患者多伴有凝血功能的障碍,TEG 近年来已成为脑血管疾病检测凝血功能的重要指标^[5,8-9]。本研究旨在通过回顾性分析 AIS 患者静脉溶栓前的 TEG 指标与静脉

溶栓后 HT 的关系,以探讨其对 AIS 静脉溶栓后 HT 的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取南方医科大学附属东莞医院(东莞市人民医院)神经内科 2019-01—2021-12 收治的接受阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 患者为研究对象。入选标准:(1)年龄>18 岁;(2)发病 4.5 h 内并接受 rt-PA 治疗;(3)核磁共振(magnetic resonance image, MRI)确诊 AIS;(4)静脉溶栓前行 TEG 检查。排除标准:(1)入院 CT 检查时显示颅内出血、蛛网膜下腔出血、动脉瘤或颅内肿瘤的患者;(2)合并血液系统疾病、严重的肝肾功能障碍、预期寿命 < 1 a 的恶性肿瘤患者;(3)由于移动或其他伪影而导致的无法获取完整的影像资料的患者;(4)临床资料不完整或随访丢失。本研究已通过东莞市人民医院医学伦理委员会批准(KYKT2019-045-A1),所有患者或家属均表示知情同意且签署同意书。

1.2 数据收集 收集入组患者人口统计学数据(年龄、性别)、临床资料[血管危险因素、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、发病到溶栓时间(onset to thrombolysis time, OTT)、溶栓前血压]、血液学指标以及 TEG 结果。所有患者均于发病 72 h 内完成头颅 MR(3.0T)检查,包括 T₁加权成像(T₁WI)、T₂加权成像(T₂WI)、磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)、弥散成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、磁敏感成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)和液体衰减反转恢复成像(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)。

1.3 TEG 测定 于静脉溶栓治疗前抽取肘静脉血 6 mL, 经枸橼酸钠溶液抗凝(0.109 mol/L)。采用美国 TEG[®] 5000 血栓弹力图仪(AEMONETICS)测定 TEG 各项指标。TEG 的主要指标及其意义:(1)凝血反应时间(R):代表凝血因子功能,正常参考值 5~10 min, R 值延长反应凝血因子功能不足, R 值缩短反应凝血因子功能亢进,表示血液处于高凝状态;(2)血细胞凝集块形成时间(K):代表纤维蛋白原的功能,参考值 1~3 min。K 延长提示纤维蛋白原功能不足, K 缩短提示纤维蛋白原功能亢进;(3)血细胞凝集块形成速率(Angle):反映凝血速度的快慢,参考值 53~72 deg, Angle 角增大提示纤维蛋白原功能增强, Angle 角减小提示纤维蛋白原功能减低;(4)最大血块强度(MA):主要反映血小板功能参考值 50~70 mm, MA 增大提示血小板功能亢进, MA 减低提示血小板功能减低;(5)G 血块强度:反映血小板的质量或功能,参考值 4 500~11 000 d/sc;(6)30 min 溶解百分数(LY30):为 MA 值后 30 min 时的振幅占 MA 值的百分比,参考值 0~7.5%, >7.5% 反映纤溶亢进;(7)估计的溶解百分数(EPL)是 MA 后 30 min 时的估计溶解百分数,参考值 0~15%, >15% 反映纤溶亢进;(8)凝血指数(CI):以 R 值、K 值、Angle 角和 MA 值为基础得出的总体描述血标本凝血状态的值,参考值 -3.0~+3.0, CI>+3.0 时,提示血样处于高凝状态, CI<-3.0 时,提示血样处于低凝状态。TEG 参数图形见图 1。

1.4 终点指标定义 在治疗后(72±6)h 完善 CT 或 MRI 的随访;如出现生命体征或神经系统症状体征变化,则随时复查颅脑 CT。出血转化定义:是指 AIS 后 CT/MRI 图像上新发现的颅内出血^[10]。无特殊情况,溶栓后(24±3)h 复查颅脑 CT 明确有无颅内出血。有病情变化的患者,立即复查头部 CT;入院 72 h 内科完善颅脑磁共振检查以进一步明确诊断。CT 或 MRI 示出血征象定义为出血转化,并根据有无出血转化分为 HT 组和非 HT 组。据 ECASS^[11] 标准分类出血转化类型, sICH 被定义为 NIHSS 评分与恶化 ≥4 分相关的任何出血转化^[18], 使用改良 Rankin 量表(modified rankin scale, mRS)评估患者出院时的神经功能依赖性。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件对收集的临床数据进行统计学分析。用均数±标准差($\bar{x}±s$)表示正态分布或近似服从正态分布定量资料,用 M(IQR)表示偏态分布的定量资料。出血转化组及非出血转化组的连续性变量比较采用 *t* 检验或非参数检验 Mann-Whitney *U* 检验,分类变量采用卡方检验。采

用 Spearman 等级相关系数检验评估 TEG 各参数的相关性。采用多因素 logistic 回归分析探讨静脉溶栓后出血转化的独立预测因子。受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析评估 TEG 的指标对出血转化的预测效能。双侧 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

在研究期间共 203 患者接受阿替普酶静脉溶栓,其中 48 例者因以下原因被排除:(1)MRI 结果判定为 TIA (*n*=2);(2)发病前 mRS 评分 ≥2 (*n*=2);(3)缺少溶栓前血栓弹力图结果(*n*=44)。

本研究共纳入 155 例患者,其中男性 109 例(70.3%),年龄(62.1±12.5)岁,入院初始 NIHSS 评分为(7.5±5.3)分,发病到溶栓时间(OTT)中位数为 200 min,其中 31 例(20%)患者溶栓后 72 h 内 CT/MRI 判定为 HT,根据是否出血转化分为 HT 组和非 HT 组。在基线资料的单因素分析中,HT 组患者的基线 NIHSS 评分(10.2±4.8 vs 6.8±5.3, *P*=0.001)、合并心房颤动的比率(35.5% vs 9.7%, *P*<0.001)均显著高于非 HT 组患者;HT 患者的血小板数则显著低于非 HT 组患者[185(164, 225.5) vs. 224.5(190, 263), *P*=0.009];血栓弹力图各项指标比较中,HT 组凝血反应时间 R 值(4.88±1.04 vs. 3.95±0.96, *P*<0.001)和凝固时间 K 值[1.6(1.4, 1.9) vs. 1.4(1.13, 1.68), *P*=0.003]显著高于非 HT 组;凝固角(67.16±4.28 vs. 69.54±5.35, *P*=0.023)、最大血块强度 MA 值[60.3(57.35, 63.8) vs 64.4(60.75, 67.8), *P*=0.005]、凝血系数 CI 值(0.98±0.89 vs. 2.22±1.37, *P*<0.001)则显著低于非 HT 组,其中 G 血块强度、EPL、EY30 在 2 组中无差别,如表 1 所示。

以是否出现出血转化作为应变量,进行多因素 Logistic 回归分析,考虑到 CI 值与 R 值、K 值、Angle 角及 MA 值均存在相关关系(Spearman 相关检验, *P*<0.05),为避免共线性影响,建立 2 组预测模型:模型 1 纳入合并房颤病史、基线 NIHSS 评分、血小板计数、R 值、K 值、Angle 角及 MA 值,模型 2 纳入合并房颤病史、基线 NIHSS 评分、血小板计数及 CI 值。结果显示,两个模型均提示基线 NIHSS 评分是溶栓后出血转化的危险因素(*OR* 1.195, 95% *CI* 1.08~1.323, *OR* =1.177, 95% *CI* 1.07~1.295, *P*=0.001),同时,模型 1 提示 R 值与溶栓后出血转化发生呈正相关(*OR* =3.368, 95% *CI* 1.817~6.243, *P*<0.001)(*R*²=0.428);模型 2 提示 CI 值与溶栓后出血转化呈负相关(*OR* =0.374, 95% *CI* 0.243~0.577, *P*<0.001, *R*²=0.409)。见

表 1 患者的基线资料及静脉溶栓后出血转化危险因素的单因素分析

Table 1 Baseline data of the study sample and risk factors of HT after IVT in univariable analysis

临床资料	总例数 (n=155)	非 HT 组 (n=124)	HT 组 (n=31)	t/Z/ χ^2 值	P 值
年龄/岁	62.1±12.5	61.8±12.3	63.2±13.5	-0.568	0.571
性别(男性)/%	109(70.3)	87(70.2)	22(71)	.008	0.93
脑血管病危险因素/%					
高血压	109(70.3)	87(70.2)	22(71)	.008	0.93
糖尿病	45(29)	37(29.8)	8(25.8)	.196	0.658
心房颤动	23(14.8)	12(9.7)	11(35.5)	13.070	<0.001
吸烟史	62(40)	48(36.5)	38.7(45.2)	.430	0.512
饮酒史	16(10.3)	11(8.8)	5(16)		0.331
既往卒中病史	26(16.8)	21(16.9)	5(16.1)	.012	0.914
冠心病病史	12(7.7)	11(8.9)	1(3.2)	1.106	0.293
抗栓治疗史	24(15.5)	20(16.1)	4(12.9)	.197	0.657
梗死部位/%					
前循环	105(67.7)	82(66.1)	23(74.2)	0.415	0.519
后循环	50(32.3)	42(33.9)	8(25.8)		
TOAST 分型/%					
大动脉粥样硬化型	52(33.8)	37(29.8)	15(50)	1.112	0.292
小血管闭塞型	67(43.5)	60(48.4)	7(23.3)		
心源性脑栓塞	21(13.6)	15(12.1)	6(20)		
其他原因	2(1.3)	1(0.8)	1(3.3)		
未知原因	12(7.8)	11(8.9)	1(3.3)		
OTTM(QR)/min	200(152,258)	199(155.5,255.5)	210(166,260)	-0.699	0.485
入院 NIHSS 评分/(分, $\bar{x}\pm s$)	7.5±5.3	6.8±5.3	10.3±4.8	-3.293	0.001
入院时血糖[mmol/L, M(IQR)]	6.3(5.4, 7.8)	6.3(5.4, 8.1)	6.25(5.8, 6.8)	-0.415	0.678
血小板计数[10^9 个/L, M(IQR)]	215(179,260)	224.5(190,263)	185(164,225.5)	-2.626	0.009
纤维蛋白原/(g/L, $\bar{x}\pm s$)	3.52(3.14,4.33)	3.56(3.14,4.33)	3.49(2.98,3.68)	-1.092	0.275
入院时收缩压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	160.4±25.8	162.1±26.1	153.7±24.0	1.628	0.106
入院时舒张压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	91.2±15.4	91.6±15.8	89.8±14.3	0.558	0.578
血栓弹力图参数					
R 值/(min, $\bar{x}\pm s$)	4.14±1.04	3.95±0.96	4.88±1.04	-4.689	<0.001
K 值/(min, $\bar{x}\pm s$)	1.4(1.2,1.7)	1.4(1.13,1.68)	1.6(1.4,1.9)	-2.968	0.003
Angle 值/(度, $\bar{x}\pm s$)	69.07±5.23	69.54±5.35	67.16±4.28	2.299	0.023
MA 值[mm, M(IQR)]	63.5(58.8,67.7)	64.4(60.75,67.8)	60.3(57.35,63.8)	-2.834	0.005
G 血块强度[d/sc, M(IQR)]	9000(7600,10892)	9124.9(7800,10734.)	8200(6761,11106)	-1.552	0.121
EPL[% , M(IQR)]	0.6(0,1.9)	0.65(0,2.05)	0.3(0,1.7)	-0.678	0.498
EY30[% , M(IQR)]	0.6(0,1.9)	0.6(0,1.98)	0.3(0,1.7)	-0.653	0.514
CI 值($\bar{x}\pm s$)	1.97±1.38	2.22±1.37	0.98±0.89	4.776	<0.001
出院时 mRS 评估/%					
预后良好(mRS 0~2 分)	89(57.4)	78(62.9)	11(35.5)	7.62	0.006
预后不良(mRS 3~6 分)	66(42.6)	46(37.1)	20(64.5)		

注: R: 凝血反应时间; K 值: 凝固时间; Angle: 凝固角; MA: 最大血块强度; EPL: 估计的溶解百分数; EY30: 30 min 溶解百分数; CI: 凝血系数; mRS: 改良的 Rankin 量表; OTT: 发病到溶栓时间; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表

表 2。采用受试者工作曲线评价凝血反应时间及凝血系数对静脉溶栓后出血转化的预测价值,结果显示,在 R 值临界值为 4.29 时,ROC 曲线下预测静脉溶栓后出血转化的面积为 0.733 ($P=0.007$),其灵敏度为 91.7%,特异性为 59.4%(图 2 A)。在 CI 值临界值为 2.05 时,ROC 曲线下预测静脉溶栓后出血转化的面积为 0.757 ($P<0.001$),其灵敏度为 51.6%,特异性为 88.9%(图 2 B)。

3 讨论

rt-PA 静脉溶栓可增加 HT 尤其是症状性 HT 的发生率。在欧洲协作性急性卒中研究 2(ECASS- II)^[12] 中,溶栓组症状性出血转化的发生率为对照组的 2.5 倍,脑实质出血 2 型(parenchymal hemorrhage 2, PH2)发生率为对照组的 10 倍,易导致患者神经功能恶化和病死率增加^[4]。本研究中静脉溶栓后 31 例(20%)患者发生 HT,其中 6 例(3.97%)出现症状性颅内出血转化,并有 20 例患者出院时出现中重度神经功能依赖,与既往研究报道一致^[2,13]。因此,早期识别 HT 的危险因素并予以针对性干预对减少 HT 尤其是严重 HT 的发生有重要意义。

目前国内外已有许多研究探讨了 rt-PA 静脉溶栓后的 HT 的危险因素。2008 年欧洲卒中组织指南^[14]指出溶栓后 HT 的危险因素有高血糖、起病症状重、高龄、溶栓时间窗和溶栓药的剂量、心力衰竭病史、抗血小板聚集药物及抗凝药、纤溶酶原激活物抑制剂活性低等。本研究中 HT 组患者具有较高房颤病史、基线 NIHSS、较低的血小板水平。最终经多因素校正后,发现溶栓前较高的基线 NIHSS 是溶栓后 HT 的危险因素之一,与既往多项研究结果一致,但不同研究中其人口学特征、血管危险因素、基线血压、溶栓相关时间点、溶栓前相关治疗、神经功能缺损程度、梗死部

表 2 静脉溶栓后出血转化的多因素 logistic 回归分析

	模型.1		模型.2	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
合并房颤病史	2.15(0.576 ~ 8.024)	0.255	2.591(0.765 ~ 8.779)	0.126
基线 NIHSS 评分	1.195(1.08 ~ 1.323)	0.001	1.177(1.07 ~ 1.295)	0.001
血小板计数	0.99(0.981 ~ 1.00)	0.052	0.992(0.983 ~ 1.001)	0.085
反应时间 R	3.368(1.817 ~ 6.243)	<0.001	NA	
凝固时间 K	0.964(0.088 ~ 10.558)	0.976	NA	
凝固角 (Angle)	0.946(0.769 ~ 1.164)	0.598	NA	
最大血块强度 MA	0.963(0.904 ~ 1.025)	0.233	NA	
凝血系数 CI	NA		0.374(0.243 ~ 0.577)	<0.001
R ²	0.428		0.409	

注:NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表; NA:未纳入模型

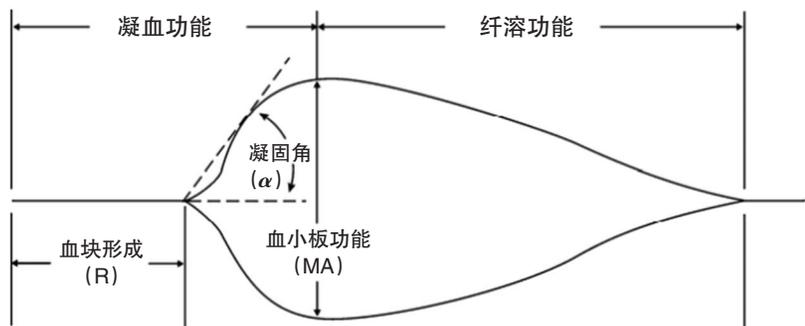
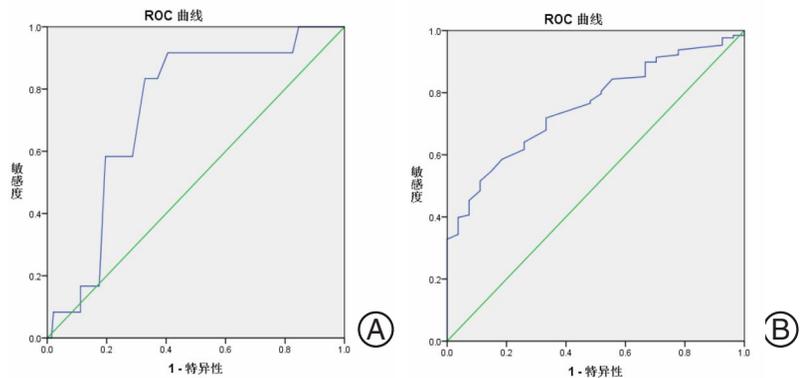


图 1 TEG 图形参数

Figure 1 Graph parameters of TEG



注:A 在凝血反应时间 R 临界值为 4.29 时,ROC 曲线下预测静脉溶栓后出血转化的面积为 0.733,其灵敏度为 91.7%,特异性为 59.4% ($P=0.007$); B 在凝血系数 CI 临界值为 2.05 时,ROC 曲线下预测静脉溶栓后出血转化的面积为 0.757 其灵敏度为 51.6%,特异性为 88.9% ($P<0.001$)

图 2 反应时间 R、凝血系数 CI 与静脉溶栓后出血转化的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of reaction time (R), coagulation coefficient (CI) and hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis

位、相关实验室指标等不同,得出的关于出 HT 的危险因素的结论也不尽相同^[15-17]。

本研究显示,在进行多因素校正后,静脉溶栓前

的血栓弹力图中较高的R值和较低的CI值可预测急性脑梗死静脉溶栓后的出血转化的风险。在血栓的形成过程中,纤维蛋白原是关键凝血因子,能介导血小板聚集反应,增加血液黏度,影响血管内皮细胞功能,促成高凝状态,进而促进血栓形成。rt-PA的纤溶活性与消耗性凝血功能障碍有关,可导致纤维蛋白原的降低,存在继发性纤溶抗凝从而导致出血转化的风险,因此我们推测溶栓前更准确具体地检测患者的凝血状态有助于HT风险的预判。TEG是HARTER于1948年首先研制并应用于临床的^[18],其机制是基于从凝血到纤溶,包括凝血因子、血小板、纤维蛋白以及纤维蛋白溶解的整个过程,反映各个因素之间的相互作用,最终结果是形成血凝块,而血凝块形成速率,血凝块强度和稳定性反映患者的凝血功能是否正常^[6]。当血液凝固性降低时,TEG参数的R值、K值增大,MA值和Angle角变小,CI值变小,反之则提示血液凝固性增高。既往较多的研究集中于缺血性卒中的早期神经功能缺损及高凝状态的关系^[19],ELLIOTT等^[20]应用TEG研究显示,急性缺血性卒中患者溶栓前普遍存在TEG高凝状态。笔者前期的研究结果也表明,TEG提示的高凝状态(R值<3.8)是患者发生早期神经功能缺损的独立危险因素^[8]。相反,TEG提示的低凝状态则与出血事件相关,RANUCCI等^[21]在心肺转流术中发现低凝状态与出血并发症有关。AHMAD等^[22]研究也显示,血栓弹力图与常规凝血试验有良好的相关性,同时可独立预测低凝状态;张爽等研究发现,血栓弹力图的 α 角与R时间是原发性脑出血患者血肿增大独立影响因素^[23]。另有研究表明,TEG提示低凝状态(R时间延长、MA值和Angle值降低)与急性脑卒中伴发自发性颅内出血相关^[24]。本研究单因素分析结果显示,出血转化组溶栓前的R值、K值均较非出血转化组显著升高,MA值、凝固角、凝血系数CI的侧值比非出血转化组的偏小,提示HT组的患者溶栓前的血液凝固性属于偏低的状态,与既往研究表明TEG检测出的凝血功能降低与出血风险增加有关结果一致^[25]。KAWANO-CASTILLO等^[26]研究表明,TEG参数提示的血液凝固降低状态与脑出血患者血肿扩大及临床结局相关。NILSSON等^[7]在10个健康志愿者的全血中加入rt-PA,使其达到不同血药浓度(0、0.25、5、0.75、1、3、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$),利用TEG监测凝血功能,发现随着t-PA浓度的增加,血凝块弹性逐渐减弱,纤溶时间逐渐缩短,提示随着rt-PA剂量的增加,出血风险逐渐增加,表明TEG可以观察急性缺血性脑卒中患

者阿替普酶静脉溶栓前后血凝状态的变化,有助于预测与阿替普酶相关的不良事件,对下一步临床治疗指导用药具有重要意义。MCDONALD等^[5]研究提示急性脑梗死后静脉溶栓出血转化患者溶栓前的Delta值较非出血转化组显著延长,提示TEG可用于评估溶栓前患者凝血状态,预测溶栓后的出血风险^[27-31]。本研究单因素分析提示,HT组患者的溶栓前的R值、K值较非HT组高,Angle角、MA值及CI值较非HT组小,经多因素校正分析后发现,R值增高及CI值降低是IVT后HT的独立的危险因素,提示溶栓后出现出血转化的患者在溶栓前就存在低凝状态的可能。同时ROC曲线分析结果显示,R值>4.29及CI值<2.05时可以预测静脉溶栓后HT风险,因此,在溶栓前若能快速获得患者TEG各个参数对于评估患者的溶栓适应证及溶栓后出血风险的预判具有重要的指导意义。

本研究存在以下局限性:首先,这是一项单中心、小样本的观察性研究,可能存在选择偏倚,需要大样本、前瞻性研究进行外部验证;另外,本研究的结果只局限于溶栓前的凝血功能的状态,没有动态监测溶栓后的TEG变化,以进一步探究溶栓后的出血转化及与预后之间的关系,将在以后的工作中进行完善。

血栓弹力图中的凝血反应时间R值及凝血系数CI值对急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化有早期预测作用。早期识别可能发生急性脑梗死静脉溶栓出血转化的患者,有助于尽早干预。

4 参考文献

- [1] MUCHADA M, RUBIERA M, RODRIGUEZ-LUNAD, et al. Baseline National Institutes of Health stroke scale-adjusted time window for intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2014, 45(4): 1059-1063. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004307.
- [2] YAGHI S, WILLEY J Z, CUCCHIARA B, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2017, 48(12): e343-e361. DOI: 10.1161/STR.0000000000000152.
- [3] GAO Y, CHURILOV L, TEO S, et al. Remote intracerebral haemorrhage post intravenous thrombolysis: experience from an Australian stroke centre[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(2): 352-356. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.07.009.
- [4] THOMALLA G, SOBESKY J, KHRMANN M, et al. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours[J]. Stroke, 2007, 38(2): 313-318. DOI: 10.1161/01.STR.0000254565.51807.22.

- [5] MCDONALD M M, WETZEL J, FRASERS, et al. Thrombelastography does not predict clinical response to rtPA for acute ischemic stroke [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41 (3): 505–510. DOI: 10.1007/s11239-015-1280-9.
- [6] SEHHATCHIAN J. The potential usefulness of thrombelastography in quality monitoring and quality improvement of blood components [J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 41 (3): 227–228. DOI: 10.1016/j.transci.2009.09.014.
- [7] NILSSON C U, TYNNGRD N, REINSTRUP P, et al. Monitoring fibrinolysis in whole blood by viscoelastic instruments: a comparison of ROTEM and ReoRox [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73 (6): 457–465. DOI: 10.3109/00365513.2013.801509.
- [8] SHI Z, ZHENG W C, FU X L, et al. Hypercoagulation on Thromboelastography Predicts Early Neurological Deterioration in Patients with Acute Ischemic Stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 46 (3–4): 125–131. DOI: 10.1159/000492729.
- [9] ROSAFIO F, VANDELLI L, BIGLIARDI G, et al. Usefulness of Thromboelastography in the Detection and Management of Tissue Plasminogen Activator-Associated Hyperfibrinolysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26 (2): e29–e31. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.039.
- [10] Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group [J]. *Stroke*, 1997, 28 (11): 2109–2118. DOI: 10.1161/01.str.28.11.2109.
- [11] LARRUE V, VON KUMMER R, DEL Z G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study [J]. *Stroke*, 1997, 28 (5): 957–960. DOI: 10.1161/01.str.28.5.957.
- [12] HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9136): 1245–1251. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)08020-9.
- [13] LINDLEY R I, WARDLAW J M, SANDERCOCK P A, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2004, 13 (6): 235–246. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.03.003.
- [14] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25 (5): 457–507. DOI: 10.1159/000131083.
- [15] MAZYA M, EGIDO J A, FORD G A, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score [J]. *Stroke*, 2012, 43 (6): 1524–1531. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.644815.
- [16] LIU M, PAN Y, ZHOU L, et al. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (9): e184646. DOI: 10.1371/journal.pone.0184646.
- [17] Shin D H, Kang M J, Kim J W, et al. The Impact of Discrepancy between Measured versus Stated Weight on Hemorrhagic Transformation and Clinical Outcomes after Intravenous Alteplase Thrombolysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 44 (5/6): 241–247. DOI: 10.1159/000479941.
- [18] BISCHOF D, DALBERT S, ZOLLINGER A, et al. Thrombelastography in the surgical patient [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76 (2): 131–137.
- [19] 尹翰鹏, 吴志强, 钟伙花, 等. 血栓弹力图预测急性脑梗死静脉溶栓后早期神经功能恶化的研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23 (09): 754–759. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.09.118.
- [20] ELLIOTT A, WETZEL J, ROPER T, et al. Thromboelastography in patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10 (2): 194–201. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00919.x.
- [21] RANUCCI M, BARYSHNIKOVA E, CIOTTI E, et al. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass: Thromboelastography Patterns and Coagulation-Related Outcomes [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31 (5): 1588–1594. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.04.014.
- [22] AHMAD A, KOHLI M, MALIK A, et al. Role of Thromboelastography Versus Coagulation Screen as a Safety Predictor in Pre-eclampsia/Eclampsia Patients Undergoing Lower-Segment Caesarean Section in Regional Anaesthesia [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66 (Suppl 1): 340–346. DOI: 10.1007/s13224-016-0906-y.
- [23] 张爽, 曾敏灵, 郭春保, 等. 原发性脑出血患者血肿增大的影响因素及血栓弹力图参数的预测价值 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (14): 1232–1238. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.13.019.
- [24] MCDONALD M M, ALMAGHRABI T S, SAENZ D M, et al. Dual Antiplatelet Therapy Is Associated With Coagulopathy Detectable by Thrombelastography in Acute Stroke [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35 (1): 68–73. DOI: 10.1177/0885066617729644.
- [25] ONWUEMENE O, GREEN D, KEITH L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 119 (1): 3–5. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.07.001.
- [26] KAWANO-CASTILLO J, WARD E, ELLIOTT A, et al. Thrombelastography detects possible coagulation disturbance in patients with intracerebral hemorrhage with hematoma enlargement [J]. *Stroke*, 2014, 45 (3): 683–688. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003826.
- [27] NEYENS R, BOHM N, CEARLEY M, et al. Dabigatran-associated subdural hemorrhage: using thromboelastography (TEG®) to guide decision-making [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 37 (2): 80–83. DOI: 10.1007/s11239-013-0933-9.
- [28] RAO N M, LEVINE S R, GORNBEIN J A, et al. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue-type plasminogen activator trials [J]. *Stroke*, 2014, 45 (9): 2728–2733. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005135.
- [29] POMMERENING M J, GOODMAN M D, FARLEY D L, et al. Early diagnosis of clinically significant hyperfibrinolysis using thrombelastography velocity curves [J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219 (6): 1157–1166. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.943.
- [30] VANDLLI L, MARIETTA M, Gambini M, et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (2): 394–400. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.005.
- [31] STANFORD S N, SABRA A, LAWRENCE M, et al. Prospective evaluation of blood coagulability and effect of treatment in patients with stroke using rotational thromboelastometry [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (2): 304–311. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.028.