

## 基于频域分析方法的血栓弹力图凝固过程分析

牟琼瑶,周奇,刘盛雄

重庆理工大学药学与生物工程学院,重庆400054

**【摘要】**与常规检测方法相比,血栓弹力图(Thrombelastography, TEG)能够更加快捷、精确观察血小板聚集、凝血、纤溶的整个动态过程进而整体评价凝血功能。但是TEG的评价参数尤为繁多,使得临床医师不能快速有效地判断出患者的病情。本文根据现有的TEG临床评价参数系统,结合TEG的工作原理,利用频域分析方法研究不同类型的TEG图形,探索TEG频域特性,提出频域评价参数,缩减评价参数,为医生判断病情提供一定的指导。结果表明,本文提出的频域参数Fm(频谱最大值)、 $\Delta f$ (频带宽)与K时间、到达最大幅值的时间、 $\alpha$ 角、最大幅度有一定的相关性,其参数范围能比较直观反应凝固过程的信息,具有确切的生理和病理意义。

**【关键词】**血栓弹力图;凝血;频域分析;频谱参数

**【中图分类号】**R318

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2017)12-1273-07

## Analysis of coagulation process based on frequency-domain analysis of thrombelastographic parameters

MOU Qiongyao, ZHOU Qi, LIU Shengxiong

School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China

**Abstract:** Compared with the conventional detection methods, thrombelastography (TEG) allows dynamic observation of the entire process of platelet aggregation, coagulation and fibrinolysis for rapid and accurate evaluation of the overall coagulation function. But the various evaluation parameters of TEG cause much complexity and confusion for the clinicians in making a quick and effective evaluation of the patient's condition. Herein we use a frequency-domain analysis-based method for studying different types of TEG patterns by assessing TEG parameters in the context of the working principle of TEG. We also explored the frequency-domain characteristics of TEG and proposed a set of frequency-domain evaluation parameters with a reduced number of TEG parameters to facilitate clinical evaluation of the patient's condition. The experimental results showed that the frequency-domain parameter Fm (the maximum spectrum value) and  $\Delta f$  (band width) were correlated with K time, TMA,  $\alpha$  angle and the maximum amplitude. The range of the parameters directly reflects the changes in the coagulation process that have physiological and pathological significance.

**Keywords:** thrombelastography; coagulation; frequency-domain analysis; spectrum parameter;

### 前言

血栓弹力图(Thrombelastography, TEG)是使用物理方法模拟人体内环境下凝血、纤溶的过程,是从血液开始凝固、凝固以及纤溶整个过程的动态变化,包括凝血酶原酶、凝血酶和纤维蛋白的形成速度,纤维蛋白溶解的状态,以及形成凝血块的坚固性和弹力度<sup>[1]</sup>。血栓弹力图仪是1951年Hartert<sup>[2]</sup>发明的,可用于描记动态凝血过程中切应力随时间变化的曲

线<sup>[3]</sup>。这是一条上下基本对称的密集振荡曲线,通常取其外轮廓线作为研究对象,称为TEG。近年来TEG广泛应用于指导术中输血、高凝状态的监测及纠正、创伤病人的救治、凝血机制以及创伤患者药理凝血的研究<sup>[4-6]</sup>。现如今,TEG对病人凝血功能的检测已经成为围术期的一个重要指标<sup>[7]</sup>。

TEG图形的分析一直都是利用TEG图形包络线的性质参数来描述凝血过程,随着时间的推移,评价TEG的参数种类越来越多。目前,国内使用的血栓弹力图仪是美国唯美血液技术公司HAEMONETICS TEG5000型<sup>[8]</sup>。图1是TEG 5000评价系统中主要参数的定义示意图,其中描述血液凝固过程的5个主要参数为<sup>[9]</sup>:(1)反应时间(R时

**【收稿日期】**2017-07-09

**【基金项目】**国家自然科学基金(31200709)

**【作者简介】**牟琼瑶,研究生,主要从事医疗仪器研究, E-mail: yolanda92mqy@163.com

间)<sup>[10]</sup>:曲线图形发展到2 mm处的时间,它相当于凝血活酶生成时间;(2)凝固时间(K时间):从R时间终点到曲线幅度达20 mm处的时间,相当于凝血酶生成时间;(3) $\alpha$ 角:它指的是水平线与TEG包络线之间形成的最大角度,它测量的是纤维蛋白积累和交联的速率,血小板也是影响角度的因素,K时间和 $\alpha$ 角代表着血块形成的速度;(4)血栓最大幅度(MA)<sup>[11]</sup>:即曲线最宽处的幅值,MA值与血小板数量、质量及纤维蛋白原的量有关<sup>[12]</sup>;(5)TMA:到达最大幅值的时间,TMA是指样品从运行开始到凝块达到最大强度的时间,也可以描述为形成稳定血块所需的时间,间接表示凝块形成的速率。另外,TEG还提供了凝块溶解参数、凝血指数和速度参数,来帮助确定凝块的动力学特性、强度、稳定性和纤溶过程的特性。

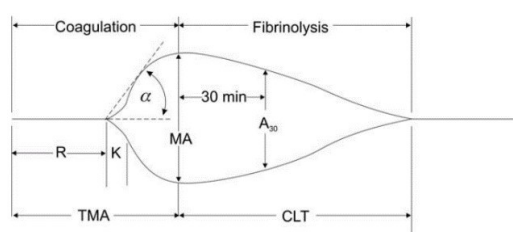


图1 TEG曲线参数

Fig.1 Thrombelastography tracing parameter

TEG参数的正常值范围与血液样本类型和抗凝剂类型有确定的相关性,本文实验的血液样本均为全血,抗凝剂为枸橼酸钠,激活剂为高岭土。在这种情况下,各参数的正常值范为:R为2~8 min,K为1~3 min, $\alpha$ 为55°~78°,MA为51~69 mm。

除了上述常用的临床参数外,也有利用数学模型来拟合描述TEG曲线的。1989年,王梅等<sup>[13]</sup>报道了一个五参数模型来描述整个凝血过程,这一模型能比较精确地拟合凝血全过程的TEG,但模型中参数过多,拟合实验曲线得出的参数值范围较大,难以在临床测量中应用。另外,翁维良等<sup>[14]</sup>和Kaibara<sup>[15]</sup>分别报道了五参数和十参数的数学模型,用以描述凝血过程中复弹性模量的动弹性模量和损失模量这两个分量随时间的变化,但均不能反映纤溶作用造成的血栓降解过程。后来,牛新乐等<sup>[16]</sup>报道了一个三参数的新数学模型,能够比较准确地拟合TEG,但是并未得到临床上的大量实验验证。本文提出一种频域分析方法,将TEG采集的正弦曲线进行分析,提出两个反应凝固过程的频域参数,实验表明,频域参数能反映TEG曲线表达的信息,为临床医师判断病情提供一定的参数指导。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验仪器 美国唯美血液技术公司HAEMONETICS TEG5000型血栓弹力图仪,如图2所示。



图2 HAEMONETICS TEG5000型血栓弹力图仪

Fig.2 HAEMONETICS TEG5000 thrombelastography

1.1.2 血液样本 本实验共测试了33个血液样本,患者年龄30~60岁,均由重庆市第三人民医院检测中心提供,血液样本均用枸橼酸钠(1:9)抗凝。所有患者均签署知情同意书。

1.1.3 信号采集 由TEG的工作原理可知:血块凝血和纤溶过程中血块的强度随着时间变化,这一变化过程体现在输出的正弦振荡信号的幅值变化上。信号每10 s一个周期,随着血液慢慢凝固形成血栓,输出的正弦振荡信号的幅值也慢慢增大<sup>[17-18]</sup>。R时间后,血液渐渐凝固,K时间、 $\alpha$ 角、MA和TMA均是在时域下对TEG正弦振荡信号的包络线性质进行描述。将示波器的探头放置在TEG检测板上的输出端,直接采样出正弦振荡信号,保存为Excel数据格式,再对数据进行分析。

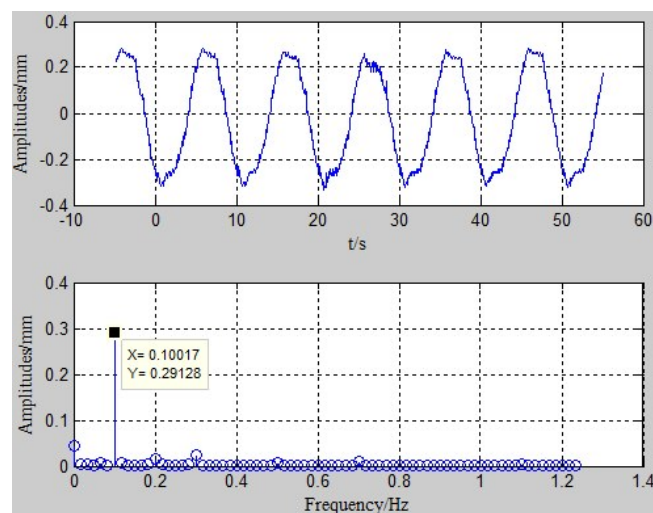
### 1.2 方法

1.2.1 频域分析 频域分析方法是采用傅里叶变换的方式,将采集的时域正弦振荡信号 $x(t)$ 变换为频域信号 $x(f)$ ,从而帮助人们从另一个角度来了解信号的特征。信号频谱 $x(f)$ 代表了信号在不同频率分量成分的大小,能够提供比时域信号波形更直观、丰富的信息。基于频域分析的方法,利用MATLAB软件对TEG采集出来的正弦振荡信号进行分析。MATLAB中有现成的傅里叶变换工具包和频域分析函数,直接调用即可。

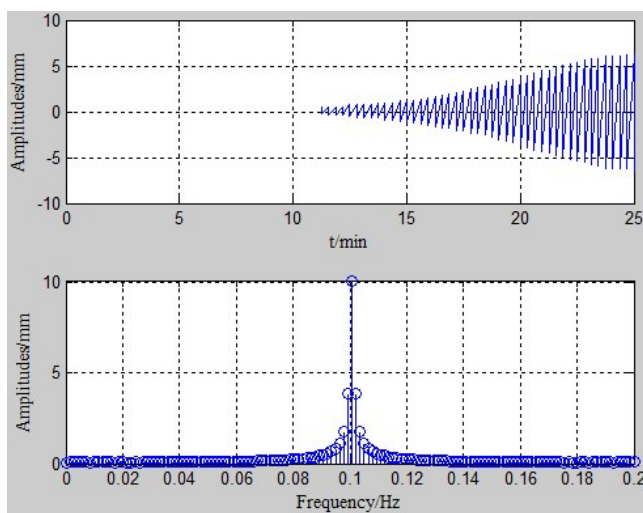
1.2.2 趋势及范围分析 利用MATLAB对正弦振荡信号进行频谱分析,观察其频域特征后,将29例患者

的TEG信号的频域参数与临床上常用的参数进行分析,观察频域参数与临床参数之间的对应关系。另外将样本分类整理,观察频域参数的取值范围是否具有临床指导意义。

## 2 实验结果



a: 60 s



b: 25 min

图3 TEG信号及其频谱图

Fig.3 Thrombelastography signals and their spectrograms

### 2.2 频谱参数

采集3个不同特征的TEG正弦振荡信号,时间从R时间开始直到TMA到达,其临床常用来描述凝固过程的4个参数值如表1所示。

表1 各样本的临床参数值

Tab.1 Clinical parameters of each sample

Parameters	Sample 1	Sample 2	Sample 3
K/min	0.8	1.6	2.4
$\alpha/^\circ$	80.1	72.3	58.3
MA/mm	82.0	43.6	43.8
TMA/min	21.6	13.3	21.2

MA: Maximum amplitude; TMA: Time to maximum amplitude

根据频谱图的特征,利用两个频谱参数来描述TEG曲线频谱图的特性,其定义为:(1)最大幅值(Fm):FFT对应的最大值,单位mm;(2)频带宽( $\Delta f$ ):幅值下降到约1 mm时的两个频率值,这两个频率值的差值简称为频带宽,单位Hz。3个样本的频域参数如表2所示。

### 2.1 频谱图

图3a上方是从TEG上采集的60s正弦振荡信号,由于时间太短,所以幅值无明显变化;下方是经过傅里叶变换后的频谱图的一部分,在图中可看出该信号主要由0.1 Hz的信号组成。图3b是连续采集的25 min的信号,可以明显看出幅值变化。

表2 各样本的频域参数值

Tab.3 Frequency-domain parameter values of each sample

Parameters	Sample 1	Sample 2	Sample 3
Fm/mm	63.69	32.65	27.47
$\Delta f$ /Hz	0.044	0.037	0.026

Fm: Maximum spectrum value;  $\Delta f$ : Band width

### 2.3 频谱参数分析

图4a、4b、4c分别为3个样本的TEG临床检测图 and 对应图形的频谱图。

选择29例除纤溶亢进以外的血液样本,进一步观察频谱参数与临床参数之间的相关性,将样本细分为:正常、血小板型高凝、血小板和酶动力性高凝、低血小板功能、低凝血因子和低纤维蛋白水平6种类型,其临床参数以及频谱参数的范围如表3所示。

表4中则将样本简分为3个大类:正常、高凝和低凝状态,观察频谱参数的分布范围。

将所有样本的参数按Fm和 $\Delta f$ 升序排列,即随着Fm和 $\Delta f$ 的增大,观察K时间、 $\alpha$ 角、MA和TMA的变化和分布情况,结果如图5所示。



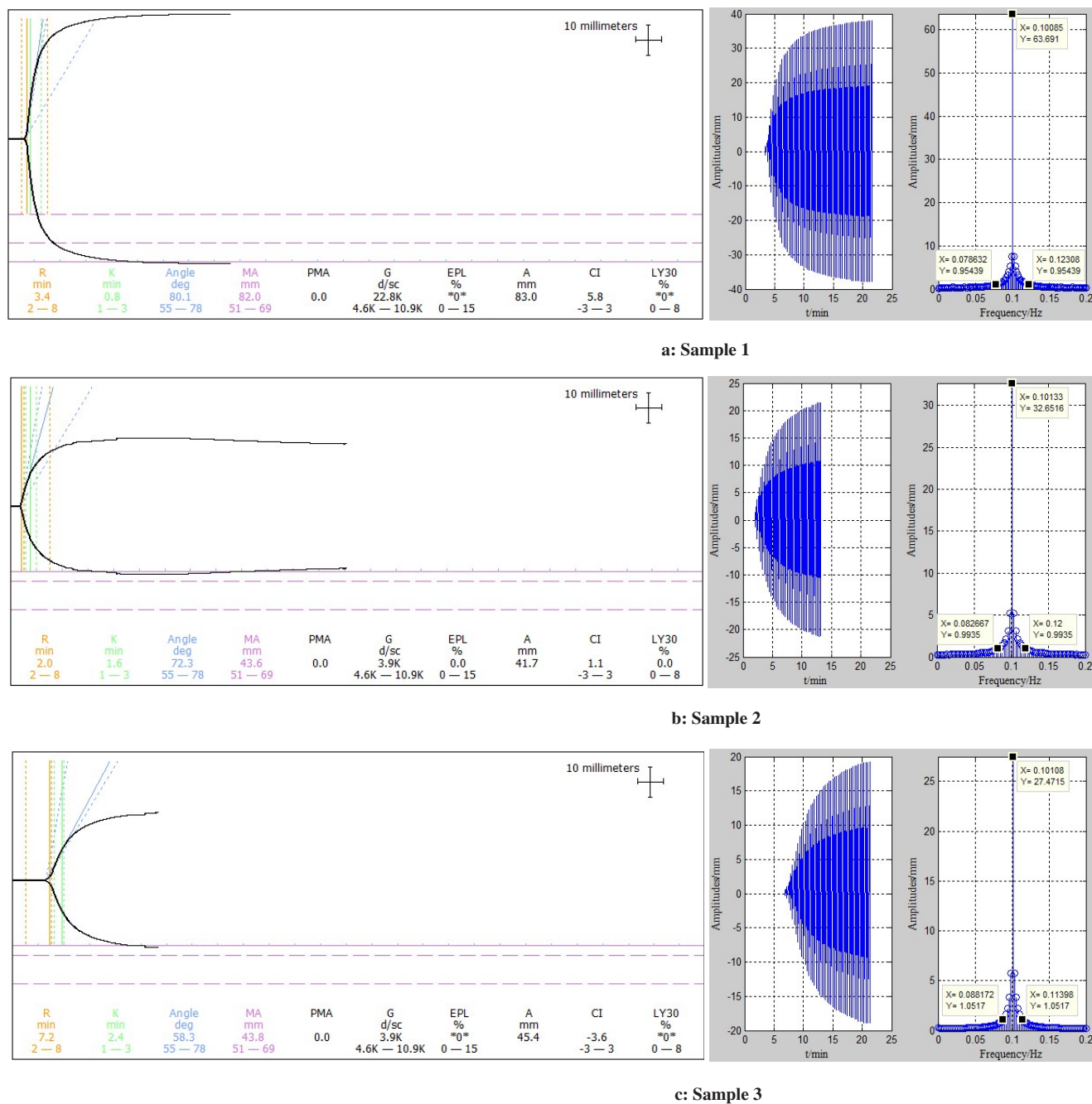


图4 TEG 临床检测图和对应的频谱图

Fig.4 Thrombelastography clinical examination chart and the corresponding spectrograms

表3 样本的参数范围

Tab.3 Parameter ranges of sample

Parameters	K/min	$\alpha/^\circ$	MA/mm	TMA/min	Fm/mm	$\Delta f/\text{Hz}$
Normal	1.2-2.8	55.0-72.3	56.5-66.5	17.1-34.6	36.91-50.29	0.017-0.038
Platelet hypercoagulability	0.8-1.0	76.7-79.5	76.1-78.5	15.9-21.3	57.83-57.91	0.040-0.059
Enzymatic & platelet hypercoagulability	0.8-1.1	78.2-80.1	75.1-83.0	16.6-21.6	63.69-66.98	0.044-0.054
Low platelet function	1.6-5.0	50.1-72.3	30.5-51.4	13.3-32.6	15.57-33.67	0.019-0.023
Low clotting factors	2.5-15.1	14.5-59.0	24.2-61.2	30.8-32.9	10.11-34.63	0.009-0.032
Low fibrinogen level	4.8-12.9	29.5-39.5	15.0-56.0	33.9-39.1	16.98-35.68	0.009-0.015
Range	0.8-15.1	14.5-80.0	25.0-83.0	13.3-37.1	10.11-66.98	0.009-0.059

表4 3种状态下的频域参数范围

Tab.4 Frequency-domain parameter ranges in 3 states

States	Fm/mm	$\Delta f/\text{Hz}$
Normal	36.91-50.29	0.017-0.038
Hypercoagulability	57.83-66.98	0.040-0.059
Hypocoagulability	10.11-35.68	0.009-0.032

## 3 讨论

对TEG正弦振荡信号进行傅里叶变换后,信号的信息主要表现在频谱最大值和频带宽上,与时域信号的差别很大。对比表1和表2时初步发现,3个具有不同特征的TEG样本,其频谱最大值Fm和频带宽 $\Delta f$ 越小,临床参数K时间越长,而频谱最大值Fm和频带宽 $\Delta f$ 越大,最大幅度MA、 $\alpha$ 角也相对增大。

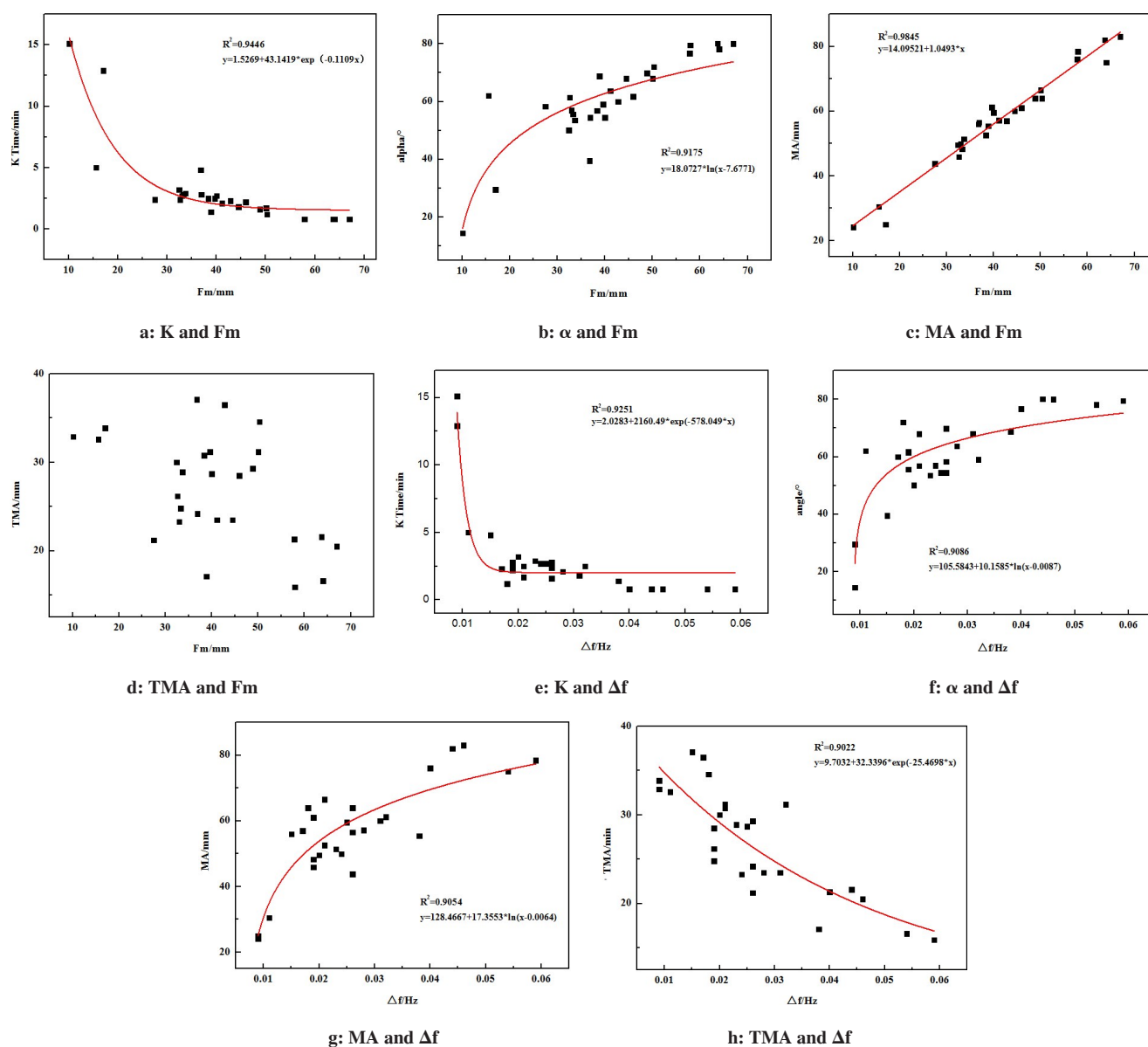


图5 TEG临床参数与频域参数的关系

Fig.5 Relationship between thrombelastography clinical parameters and frequency-domain parameters

另外从这3个样本中,TMA与两个频谱参数的联系不明显,需要更多的实验数据。

增大实验样本量,选取29例不同类型的血液样本进行TEG实验,计算出对应的频谱参数,观察频谱最大值Fm、频带宽 $\Delta f$ 与临床评价参数之间的关系,

结果如图5所示。K时间与Fm之间的关系如图5a所示,呈指数关系,随着Fm的增大,K时间逐渐减小。图5b中可以看出 $\alpha$ 角与Fm呈对数函数关系,随着Fm的增大, $\alpha$ 角逐渐增大。K时间和 $\alpha$ 角两者都表示血凝块的聚合速度,K时间越短,或者 $\alpha$ 角越大,均表

示血块凝固的速度越快。因此,  $F_m$  越大, 血液凝固的速度越快。图 5c 中可以看出最大幅度 MA 与频谱最大值  $F_m$  呈线性正相关。MA 是用来评估血凝块完全形成时的最大强度或硬度,  $F_m$  能直接反映血凝块的强度,  $F_m$  越大, 形成血块的强度越大。而 TMA 与  $F_m$  之间没有明显的相关性, 数据比较分散, 如图 5d 所示。图 5e 和图 5h 中, K 时间和 TMA 随着  $\Delta f$  的增大, 它们的数值逐渐降低。图 5f 中表示的是  $\alpha$  与  $\Delta f$  的关系曲线图, 图中  $\alpha$  的值随着  $\Delta f$  的增大而增大。K 时间和 TMA 越短, 或者  $\alpha$  角越大, 则凝固时间越短, 即  $\Delta f$  越大, 血液凝固的速度越快。MA 与  $\Delta f$  的关系如图 5g 所示, MA 的值随着  $\Delta f$  的增大呈对数增长,  $\Delta f$  越大, 血块的强度也越大。频谱参数与临床参数之间的关系表明:  $F_m$  和  $\Delta f$  两个参数可以反映 TEG 凝固过程的速度和形成血块的强度信息。  $F_m$  和  $\Delta f$  的值越大, 血液凝固的时间越短, 凝固速度越快, 并且最终形成的血凝块的强度也越大, 对应临床上血样处于高凝状态。相反,  $F_m$  和  $\Delta f$  的值越小, 血液凝固的时间越长, 凝固速度越慢, 并且最终形成的血凝块的强度也越小, 血样处于低凝状态。

从表 3 可以看出, 在不同的凝血状态下,  $F_m$  和  $\Delta f$  的值分布在不同的值域范围内。根据频谱参数与临床参数之间的关系发现,  $F_m$  和  $\Delta f$  的取值范围可以判别血液的凝血情况。如表 4 所示, 将实验样本分为正常、低凝和高凝这 3 种状态, 观察  $F_m$  和  $\Delta f$  的分布时发现:  $F_m$  和  $\Delta f$  能有效地区分这 3 种不同的凝血状态, 即在 3 种不同的凝血状态下  $F_m$ 、 $\Delta f$  值域各自分布在 3 个不同的区间范围内。

从实验结果分析可以看出, TEG 输出的正弦振荡曲线频域特征可以反映凝血过程的信息, 但是频域参数的正常值范围和频谱参数与临床参数之间的对应关系还需要大量血液样本来确定。另外, 本文只提取了 TEG 凝固过程的数据, 对后续的纤溶过程还有待做进一步分析, 找出整个凝血过程的频域特性, 让临床医师能够快速、准确地判断患者病情。

#### 4 结 论

传统描述方式中需要提取测量信号的包络线, 利用包络线的性质来描述血液凝固的过程, 本文采用频谱分析的方法直接分析采样出来的正弦振荡信号在频域下的特征。本文研究表明: 频谱参数  $F_m$  和  $\Delta f$  与 TEG 临床上常用的参数 K 时间、 $\alpha$  角、最大幅值 MA 和 TMA 之间有一定的相关性, 其取值范围也可以直接反映血液凝固过程中相关信息, 进而为临床医师判断病情提供了一定的参数指导。

#### 【参考文献】

- [1] 王毅盟. 血栓弹力图的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(10): 1102-1103.  
WANG Y M. Advances in research on thrombelastography [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2011, 32(10): 1102-1103.
- [2] HARTERT H. Eine methode zur physikalischen analyse des blutgerinnungsvorganges[Z]. 1951: 189-203.
- [3] SCHOCHL H, NIENABER U, HOFER G. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate[J]. Crit Care, 2010, 2(14): R55.
- [4] HOCHLEITNER G, SUTOR K, LEVETT C, et al. Revisiting hartert's 1962 calculation of the physical constants of thrombelastography[J]. Clin Appl Thromb-Hem, 2015, 87(2): 5-10.
- [5] DAVENPORT R, MANSON J, DE'ATH H. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy[J]. Crit Care Med, 2011, 39(12): 2652-2658.
- [6] JOHANSSON P, KONGSTAD P, JOHANSSON A. The effect of combined treatment with morphine sulphate and low-dose ketamine in a prehospital setting[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2009, 17(1): 1-5.
- [7] COSMI B, ALATRI A, CATTANEO M. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET)[J]. Thromb Res, 2009, 124(5): 6-12.
- [8] 周湘红, 张海燕, 张俊, 等. TEG5000 血栓弹力图仪性能评价[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 15(25): 2573-2575.  
ZHOU X H, ZHANG H Y, ZHANG J, et al. Performance evaluation of TEG5000 thrombelastography [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2015, 15(25): 2573-2575.
- [9] NARANI D. thrombelastography in the perioperative period [J]. Indian J Anaesth, 2005, 49(2): 89-95.
- [10] 黎金庆, 朱蔚东, 单志娟, 等. 普通肝素抗凝时高岭土-血栓弹力图 R 时间目标值研究[J]. 血栓与止血学, 2013, 19(4): 169-171.  
LI J Q, ZHU W D, SHAN Z J, et al. Study on time target value of kaolin-thrombelastography in anticoagulant heparin [J]. Thrombus and Hemostasis, 2013, 19(4): 169-171.
- [11] 卞茂红, 朱帮强, 钟涛, 等. 血栓弹力图的临床应用(附 28 例疑似凝血异常患者检测结果分析)[J]. 安徽医药, 2014, 18(7): 1275-1277.  
BIAN M H, ZHU B Q, ZHONG T, et al. Clinical application of thrombelastography (analysis of 28 patients with suspected coagulation abnormalities)[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2014, 18(7): 1275-1277.
- [12] 黄鹤, 马莉. 血栓弹力图的应用进展[J]. 现代临床医学, 2015, 41(3): 163-165.  
HUANG H, MA L. The application of thrombelastography [J]. Modern Clinical Medicine, 2015, 41(3): 163-165.
- [13] 王梅, 庄逢源, 田天. 血栓弹力图的数学模型[J]. 中国生物医学工程学报, 1989, 8(3): 131-136.  
WANG M, ZHUANG F Y, TIAN T. Mathematical model of thrombelastography [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 1989, 8(3): 131-136.
- [14] 翁维良, 廖福龙, 吴云鹏, 等. 血液流变学研究方法及其应用[M]. 北京: 科学出版社, 1989: 276-279.  
WENG W L, LIAO F L, WU Y P, et al. Research methods of

- hemorheology and its application[M]. Beijing: Science Press, 1989: 276-279.
- [15] KAIBARA M. Rheology of blood coagulation[J]. Biorheology, 1996, 33(2): 101-117.
- [16] 牛新乐, 严宗毅, 刘剑刚, 等. 血栓弹力图的新数学模型及其应用[J]. 生物物理学报, 2000, 16(2): 334-339.
- NIU X L, YAN Z Y, LIU J G, et al. A new mathematical model of thrombosis and its application[J]. Acta Biophysica Sinica, 2000, 16(2): 334-339.
- [17] LUDDINGTON R J. Thrombelastography/thromboelastometry[J]. Clin Lab Haematol, 2005, 27(2): 81-90.
- [18] KARONB S. Why is everyone so excited about thromboelastography (TEG)?[J]. Clin Chim Acta, 2014, 436(10): 143-148.

(编辑:陈丽霞)