

• 论 著 •

正常妊娠妇女不同孕期凝血指标变化及其临床意义探讨

辜少玲, 高坎坎, 庞舒尹, 肖燕青, 代玉梅, 张 媛, 刘海英[△]

(广州市妇女儿童医疗中心检验科, 广东广州 510623)

摘要:目的 观察正常妊娠妇女不同孕期的凝血指标变化并探讨其临床意义。方法 使用法国 STAGO Compact 全自动血凝仪, 分别在孕中、孕晚及临产期测定 207 例正常妊娠妇女的凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及纤维蛋白原(FIB), 以 205 例同期健康体检的育龄期妇女为对照, 比较其各项凝血指标的变化情况。结果 正常妊娠组与非孕对照组相比, APTT、PT、INR、TT 明显缩短, FIB 水平明显升高; 孕晚期 APTT、PT 和 INR 较孕中期和临产期明显缩短; 临产期 TT 较孕中期及孕晚期明显缩短, 孕中、晚期差异则无统计学意义($P>0.05$); 孕晚期、临产期 FIB 水平较孕中期明显升高, 孕晚期、临产期比较差异则无统计学意义($P>0.05$)。结论 正常妊娠期妇女随孕期的延长, 血浆处于高凝状态。定期动态监测凝血指标, 可及时了解体内凝血功能状况, 对预防和治疗产中、产后异常出血及产科并发症具有重要的临床意义。

关键词:凝血酶原时间; 国际标准化比值; 活化部分凝血活酶时间; 凝血酶时间; 纤维蛋白原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.09.030

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)09-1236-03

Investigation on changes of coagulation indicators during different pregnant periods in normal pregnant women and their clinical significance

Gu Shaoling, Gao Kankan, Pang Shuyin, Xiao Yanqing, Dai Yumei, Zhang Yuan, Liu Haiying[△]

(Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Municipal Women and Children's

Medical Center, Guangzhou, Guangdong 510623, China)

Abstract: Objective To observe the changes of the coagulation indicators during different pregnant periods in normal pregnant women and to explore their clinical significance. **Methods** The Stago Compact automatic blood coagulation analyzer was used to detect the prothrombin time(PT), international normalized ratio(INR), activated partial thromboplastin time(APTT), thrombin time(TT) and fibrinogen(FIB) at middle pregnancy, late pregnancy and parturient period in 207 normal pregnant women. Contemporaneous 205 child-bearing period women under going healthy physical examination were taken as the controls. The changes of various coagulation indicators were compared. **Results** Compared with non-pregnancy control group, APTT, PT, INR and TT in the normal pregnancy group were significantly shortened, the FIB level was significantly increased; APTT, PT and INR in the late pregnancy were significantly shortened compared with the middle pregnancy and parturient period; TT in the parturient period was significantly shortened compared with middle pregnancy and late pregnancy, the difference between the middle pregnancy and late pregnancy had no statistical significance($P>0.05$); the FIB level in late pregnancy and parturient period was significantly increased compared with middle pregnancy, while the difference between late pregnancy and parturient period had no statistical significance($P>0.05$). **Conclusion** With the extension of pregnancy in normal pregnant women, plasma is in hypercoagulable state. Dynamic monitoring coagulation indicators at regular intervals can timely understand the coagulation function status and has an important clinical significance for preventing and treating bleeding during delivery, postpartum abnormal bleeding and obstetric complications.

Key words: prothrombin time; international normalized ratio; activated partial thromboplastin time; thrombin time; fibrinogen

妊娠是妇女的一段特殊生理时期, 为满足胎儿生长发育及分娩的需要, 机体的激素水平及凝血功能也会发生相应变化^[1]。尤其在妊娠中、晚期, 为避免围产期出血, 凝血和纤溶活性将发生明显改变, 血浆处于高凝状态。当机体的凝血和纤溶系统两者失衡时, 会引起一系列出血、血栓性疾病^[2]。

凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)以及纤维蛋白原(FIB)是判断机体止血与凝血系统病理变化、术前筛查凝血疾病的重要指标, 是目前临床用于监测血栓形成及抗凝治疗效果的常用检测项目^[3]。国内外虽已有大量关于妊娠期妇女常规凝血指标的研究, 但目前尚缺乏有循证的、孕周相关的常规凝血指标, 且研究例数较少。为了进一步评价不同妊娠期妇女的凝血功能

状态, 减少妊娠期妇女的产中、产后异常出血, 以及早期预防产科并发症的发生, 本文对 207 例正常孕妇在不同孕期的凝血指标进行了初步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2011 年 10 月至 2013 年 5 月产前门诊以及住院待产孕妇作为研究对象。分别在孕中期(20~24 周)、孕晚期(30~34 周)及临产期行常规凝血功能检测。排除标准: 高血压(妊娠期血压大于等于 140/90 mm Hg), 有蛋白尿、内科疾病或产科合并症。最终纳入 207 例健康孕妇作为研究对象, 平均(27.49±3.22)岁。选择同期进行健康体检的 205 例未孕育龄期妇女作为对照组, 平均(30.64±5.13)岁。根据病史、体格检查和相关检查(X 线胸片、心电图、肝功、肾

功、血糖和血脂等)排除有慢性内科疾病的妇女。所有受试者均签署知情同意书。清晨空腹采集静脉血 2 mL,置于含枸橼酸钠的专用真空抗凝管(抗凝剂与血 1:9),充分混匀后 3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆,剔除脂血、溶血、黄疸及有血凝块标本,2 h 内测定 APTT、PT、TT、FIB。

1.2 仪器与试剂 检测仪器为 Stago Compact 全自动血凝仪,试剂盒采用 NEOPLASTINE® CI PLUS 试剂盒、Stago Fibrinogen 试剂盒、Stago Thrombin 试剂盒、Stago PttA 试剂盒,均由 Stago 公司提供。质控品采用 Stago 公司提供的 Coag Control N+P 进行室内质控。检测项目与试剂盒:PT:凝血酶原时间凝固法(采用 NEOPLASTINE® CI PLUS 试剂盒);APTT:活化部分凝血活酶时间凝固法(采用 STA-PTT A 试剂盒);FIB:纤维蛋白原测定凝固法(采用 STA-FIBRINOGEN 试剂盒);TT:凝血酶时间凝固法(STA-THROMBIN 试剂盒)。检测的质量控制:仪器采用 Stago 公司提供的配套质控品 Coag control N+P 进行室内质控;并参加卫生部、广东省临床检验中心的室间质评活动,保证结果的准确性和稳定性。

1.3 方法 所采用的检测方法有:PT、APTT、FIB、TT。国际标准化(INR)值:INR=(患者 PT/平均健康人 PT)ISI 凝血活酶的 ISI 值由 PT 的试剂说明书提供。所有标本在当日室内质控在控下进行检测,严格按照 Stago Compact 全自动血凝仪操作规程进行。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。数

据正态性检验采用 Kolmogorov Smirnov 检验。所有常规凝血指标检测结果为正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计方法为方差分析和 SNK 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 检测系统的精密度验证

项目	PT	APTT	FIB
批间			
CV(%)	4.41	4.28	4.04
1/3CLIA'88	5.00	5.00	6.67
批内			
CV(%)	2.27	0.89	1.84
1/3CLIA'88	5.00	5.00	6.67

2 结果

各孕期组分别与对照组比较,APTT、PT、INR、TT、FIB 差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中,APTT、PT、INR、TT 均明显缩短,FIB 水平均明显升高。各孕期组之间比较,APTT、PT 和 INR 孕晚期较孕中期均明显缩短($P < 0.05$),临产期较孕晚期均明显延长($P < 0.05$);TT 临产期较孕中、晚期均明显缩短($P < 0.05$),而孕晚期与孕中期差异则无统计学意义($P > 0.05$);FIB 孕晚期及临产期较孕中期明显升高($P < 0.05$),孕晚期与临产期之间差异无统计学意义($P > 0.05$),如表 2 所示。其中 PT 各期趋势图如图 1 所示,FIB 各期趋势图如图 2 所示。

表 2 对照组、孕中期、孕晚期和临产期 APTT、PT、INR、TT、FIB 测定结果(s)

组别	APTT	PT	INR	TT	FIB
对照组	36.15±3.96	12.52±0.64	0.95±0.06	16.92±1.24	3.27±0.69
孕中期	33.12±2.51 ^a	11.81±0.50 ^a	0.89±0.09 ^a	16.11±1.06 ^a	4.40±0.67 ^a
孕晚期	32.08±2.78 ^{ab}	11.60±0.47 ^{ab}	0.87±0.14 ^{ab}	16.20±1.53 ^a	4.99±0.78 ^{ab}
临产期	32.86±2.47 ^{ac}	11.71±0.51 ^{ac}	0.88±0.11 ^{ac}	15.85±0.90 ^{abc}	4.93±0.71 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与孕中期比较;^c: $P < 0.05$,与孕晚期比较。

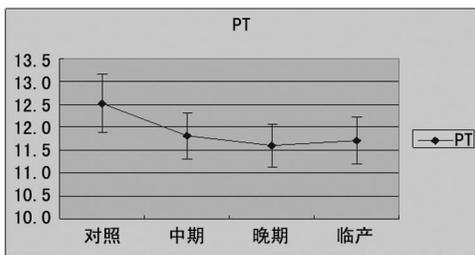


图 1 PT 各期趋势图

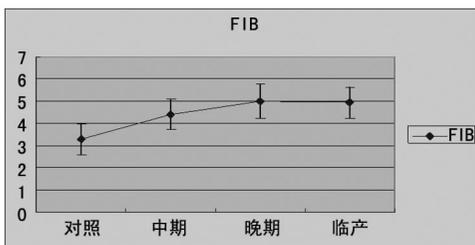


图 2 FIB 各期趋势图

构成了凝血过程的自我控制与调节^[4]。妊娠过程中,体内各种激素水平发生改变,肝脏的代谢、合成和分泌功能也发生改变,使体内凝血及纤溶系统异常,从而导致抗凝成分的减少及纤溶活性的降低,产生一系列的病理生理改变^[5]。一方面,促凝水平增高,抗凝水平降低,纤维蛋白溶解减少等,使机体处于一定程度的高凝状态,起到一定的生理性保护作用^[6]。另一方面,当某些诱因存在时,机体由高凝状态迅速转化为低凝状态,此时由于大量凝血因子消耗,血小板减少等,又可能引起妊娠高血压综合征,胎盘早剥,弥散性血管内凝血(DIC)和产后血栓等多种产科并发症,严重威胁孕产妇、胎儿的安全^[7]。

凝血四项是判断出血性疾病的重要监测指标^[8]。PT 主要反映外源性凝血途径功能,是评价凝血因子 II、V、VII、X 的敏感指标。APTT 主要用于监测内源性凝血途径功能,其参与的主要凝血因子包括 VIII、IX、XI、XII。TT 则反映凝血共同途径中是否发生纤溶或是否存在异常的抗凝物质。FIB 作为血液中水平最高的凝血因子,既是凝血酶的作用底物,又是纤溶酶重要的靶物质,在凝血系统和纤溶系统中同时发挥重要作用,是提示机体高凝状态的重要指标^[9]。

3 讨论

机体存在凝血、纤溶两种途径。在正常生理状态下,凝血和抗凝处于动态平衡,促进和抑制血液凝固的物质相互作用,

研究结果显示,各孕期组 APTT、PT、INR 及 TT,与对照组相比均明显缩短,且孕晚期 APTT、PT 和 INR 较孕中期进一步缩短,提示随孕期的延长,妊娠期妇女血液呈高凝状态倾

向。对此,有学者研究认为,APTT 的缩短可能与孕妇体内参与内源性凝血途径的凝血因子Ⅷ、Ⅹ、Ⅸ和Ⅻ活性增加有关^[10],而 PT、INR 的缩短则与凝血因子Ⅶ密切相关。与孕晚期相比较,临产期 APTT、PT、INR 和 TT 明显延长,这是机体为避免因凝血功能障碍而诱发 DIC 发动的自我保护机制^[11]。

此外,研究发现 FIB 自妊娠中期即明显升高,并随孕期延长而不断增加,在孕晚期达最高(如图 2 所示),表明在孕晚期时,孕妇已处于高凝状态。由于 FIB 主要沉积在胎盘纤维蛋白样层,其不足可引起胎盘与子宫蜕膜分离,导致严重的出血^[12-13],因此,该变化对于维持胎盘的完整,子宫内膜的修复和再生,减少产后出血具有重要意义。

目前临床上凝血常规的正常参考值范围仍沿用《全国临床检验操作规程》第 3 版,其中 FIB 的参考值为 2.00~4.00 g/L^[14]。但本试验结果表明,妊娠期妇女 FIB 较对照组明显升高,上述参考值范围并不适用。以本研究为基础涵盖 95% 的可信区间,所建立的孕中期 FIB 参考值范围为 3.09~5.71 g/L,孕晚期与临产期参考值范围为 3.51~6.41 g/L。

妊娠期妇女机体凝血与抗凝及纤溶功能会发生变化,表现为凝血功能增强,抗凝及纤溶功能减弱,血浆呈现高凝状态。这一生理变化虽为产后快速有效止血提供了物质基础,却也是导致妊娠期血栓病与多种产科并发症的重要原因^[15]。本研究结果提示,随着妊娠进展,孕妇凝血及抗凝系统均出现不同程度变化。因此,动态监测不同孕期凝血功能指标,对预防和治理产中、产后异常出血及产科并发症具有重要的临床意义^[16]。

参考文献

[1] 李伟皓,黄慧,杨洪乐,等. 总体止血潜能评价妊娠期高凝状态的临床应用[J]. 中国实验诊断学,2011,15(4):685-687.

[2] Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2005,119(2):185-188.

[3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 第 2 届全国慢性阻塞性肺疾病与第 8 届全国肺心病学术会议纪要[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):503-508.

[4] 谭美红,张曦. 纳络酮联合低分子肝素钠治疗肺心病急性加重期的临床疗效[J]. 国际医药卫生导报,2011,17(16):2023-2025.

[5] 张明洁,程静,高永友,等. 慢性肺源性心脏病患者血小板参数变化与棘形红细胞的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(12):1212-1213.

[6] 童皖宁,赵志宇,卓安山,等. 银杏达莫注射液对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者血液流变学及凝血功能的影响[J]. 国际中医中药杂志,2012,34(9):791-793.

[7] 张明洁,韩晓峰,杨玉梅,等. 肺心病急性加重期和缓解期凝血功能指标与棘形红细胞的关系[J]. 临床血液学杂志:输血与检验

[3] 吴云霞. 妊娠期孕妇凝血功能指标的变化及其临床意义[J]. 河南外科学杂志,2013,19(1):106-107.

[4] 赵洪波. 妇女不同妊娠期凝血四项检测的临床意义[J]. 中国医药指南,2011,9(32):139-140.

[5] Della Rocca G, Dogareschi T, Cecconet T, et al. Coagulation assessment in normal pregnancy: thrombelastography with citrated non activated samples [J]. Minerva Anestesiol, 2012, 78(12):1357-1364.

[6] 陈云书,王淑侠,张翠芹. 妊娠晚期妇女凝血功能及 D 二聚体检测临床意义探讨[J]. 实用临床医药杂志,2013,17(11):151-152.

[7] 曹霞,王莲莲,孙艳君,等. 妊娠期高血压疾病患者凝血和纤溶系统指标的变化[J]. 临床误诊误治,2010,23(4):339-340.

[8] 陈赞兵. 妊娠期妇女凝血指标的变化及其临床意义[J]. 检验医学与临床,2012,9(4):439-440.

[9] 乔姝,王云华. 孕妇凝血功能与妊娠结局相关性分析[J]. 中国医学创新,2012,9(29):1-2.

[10] 李惠兰. 临产孕妇凝血四项的检测及意义[J]. 中国医药导报,2011,8(6):166-166.

[11] 李素云. DIC 产妇凝血、纤溶指标的变化及意义[J]. 山东医药,2010,50(22):79.

[12] 王涵. 临床孕妇产前及产后凝血功能检测及其临床意义[J]. 标记免疫与临床,2010,17(4):233.

[13] Shakhbuzov SG. The changes of the main indices of the blood coagulation system in pregnant women with thrombotic complications[J]. Klin Khir,2009,24(4):47-50.

[14] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:232-233.

[15] 杨慧,杨晓平,殷国栋. 凝血功能检测对防治产科并发症的临床意义[J]. 实用医药杂志,2008,25(3):307-308.

[16] 刘红艳,刘奥博,刘馨麟,等. 妊娠期高血压发病的危险因素及其干预措施研究[J]. 中国妇幼保健,2013,28(25):4116-4117.

(收稿日期:2015-01-06)

(上接第 1235 页)

参考文献

[1] 黄泰康,李一明,沈观乐. 慢性肺心病的中西医诊断与治疗[M]. 北京:中国医药科技出版社,2009.

[2] 高永友,王以炳,徐晓燕,等. 慢性肺源性心脏病的转归与红细胞体积分布宽度变化关系的研究[J]. 中国医师进修杂志,2008,31(1):19-20.

[3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 第 2 届全国慢性阻塞性肺疾病与第 8 届全国肺心病学术会议纪要[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):503-508.

[4] 谭美红,张曦. 纳络酮联合低分子肝素钠治疗肺心病急性加重期的临床疗效[J]. 国际医药卫生导报,2011,17(16):2023-2025.

[5] 张明洁,程静,高永友,等. 慢性肺源性心脏病患者血小板参数变化与棘形红细胞的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(12):1212-1213.

[6] 童皖宁,赵志宇,卓安山,等. 银杏达莫注射液对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者血液流变学及凝血功能的影响[J]. 国际中医中药杂志,2012,34(9):791-793.

[7] 张明洁,韩晓峰,杨玉梅,等. 肺心病急性加重期和缓解期凝血功能指标与棘形红细胞的关系[J]. 临床血液学杂志:输血与检验

版,2013,26(4):559-560.

[8] 张晓林,王晓文,王德新. 银杏达莫注射液对 AECOPD 患者血液流变学的影响[J]. 临床肺科杂志,2011,16(10):1508-1509.

[9] 陈兴华. 银杏达莫注射液合血府逐瘀片治疗肺心病心衰临床观察[J]. 中国中医急症,2011,20(9):1395-1396.

[10] 胡正旺,蔡天晶,吴君超,等. 银杏达莫注射液治疗慢性肺心病急性加重期 40 例临床分析[J]. 临床肺科杂志,2013,18(1):144-145.

[11] 翟科峰,尚靖智,邓华宁. 银杏达莫联合西替利嗪佐治慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. 疑难病杂志,2012,11(11):865-867.

[12] 钟伟,廖雪梅,李章白. 低分子肝素钙联合灯盏花素治疗对老年肺源性心脏病急性发作期 NO、ET-1 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(13):1691-1693.

[13] Huang L, Dong R. Correlation between coagulation function of cor pulmonale ang pulmonary function medical when intervening with low molecular heparin[J]. Chin J Hemorhelo,2009,15(1):83-85.

(收稿日期:2015-01-12)