

· 经验交流 ·

血栓弹力图在监测妊娠高血压综合征患者
凝血机制中的应用

许志平 崔玉静 吴铁军

妊娠高血压综合征多发生于妊娠 20 周以后,以高血压、蛋白尿为主要特征,可伴全身多器官功能损害或衰竭,严重者出现抽搐、昏迷,甚至死亡。该病严重威胁母婴健康,是导致妊娠期和围生期高病死率的重要原因之一。我国妊娠高血压综合征发生率为 9.4%~10.4%,国外为 7%~12%^[1]。妊娠高血压综合征对凝血机制的影响主要为广泛的血管内皮损伤,激活外源性和内源性凝血途径,表现为血小板减少、凝血因子缺乏或变异导致高凝状态,甚至发生弥散性血管内凝血(DIC)。

血栓弹力图(TEG)是一种可以从整个动态过程来监测凝血状态的分析仪。TEG 能完整地监测从凝血开始至凝血块形成及纤维蛋白溶解的全过程,对凝血因子、纤维蛋白原(Fib)、血小板聚集功能以及纤维蛋白溶解等方面进行凝血全貌的监测和评估。目前对于 TEG 应用于病理产科的研究较少, Othman 等^[2]呼吁增加 TEG 在产科患者中的应用研究。本研究通过对应用 TEG 监测凝血机制的妊娠高血压综合征患者临床资料进行回顾性调查研究,分析不同分型的妊娠高血压综合征患者的凝血特点,探讨 TEG 在妊娠高血压综合征患者凝血监测中的意义,评价其应用价值,以期更好地监测凝血状态、指导治疗。

1 资料和方法

1.1 病例入选及排除标准:收集 2012 年 1 月至 2014 年 7 月在山东省聊城市人民医院住院并应用 TEG 监测凝血机制的妊娠高血压综合征患者的临床资料。

入选标准:①年龄 20~45 岁;②妊娠高血压的诊断标准符合美国国家高血压教育项目工作组的报告(2000)^[3]和第 23 版 *Williams Obstetrics*^[4];产后大出血(PPH)诊断标准:经阴道分娩出血量>500 mL,剖宫产出血量>1 000 mL^[5]。

排除标准:慢性高血压病并发子痫前期;妊娠合并原发性高血压;HELLP 综合征(溶血、肝酶升高和血小板减少);严重肝肾功能不全;免疫系统疾病;血液病;严重感染;肿瘤和应用影响凝血功能药物的患者。

最终纳入 86 例妊娠高血压综合征患者,其中初产妇 82 例,经产妇 4 例;年龄 22~42 岁,平均(26.3±4.1)岁;分为妊娠高血压组 38 例,子痫前期组 31 例,子痫组 17 例。

选择同期同一医院 30 例年龄匹配的正常妊娠者作为对照,其中初产妇 27 例,经产妇 3 例;年龄 20~38 岁,平均(25.9±3.8)岁。

所有入选对象均签署知情同意书,并经医院临床伦理委员会批准。

1.2 TEG 的监测:采集研究对象空腹静脉血 2.7 mL,枸橼酸钠抗凝,应用 YZ5000 型血栓弹力图分析仪及配套试剂(美国 Haemoscope 公司)进行监测,读取 R、K、MA、α 值。

1.3 血小板计数(PLT)与凝血功能检测:采集研究对象空腹静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝,用 XE2100 型全自动血液分析仪及配套试剂(日本 Sysmex 公司)检测 PLT。取枸橼酸钠抗凝血,用 STA Compact 全自动血凝分析仪及配套试剂(法国 STAGO 公司)检测血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、Fib 及 D-二聚体。

1.4 统计学处理:应用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计分析,连续正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两个独立样本的 *t* 检验及多个独立样本的单因素方差分析;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[*M*(*Q_R*)]表示,采用两个独立样本的 Mann-Whitney *U* 检验及多样本的 Kruskal-Wallis *H* 秩和检验。不同分类变量之间率的比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 TEG 指标比较(表 1):4 组间 TEG 监测指标差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。妊娠高血压组、子痫前期组及子痫组患者 R 值、K 值均较正常妊娠组明显减小(均 *P*<0.05);而 MA 值、α 值均较正常妊娠组增大,且子痫组>子痫前期组>妊娠高血压组(均 *P*<0.05)。

2.2 各组 PLT 及凝血指标比较(表 2):4 组间 PLT、PT、

表 1 不同程度妊娠高血压综合征患者与正常妊娠者
TEG 的各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	R (min)	K (min)	MA (mm)	α (°)
正常妊娠组	30	6.71±1.59	1.71±0.32	68.90±4.30	69.45±3.47
妊娠高血压组	38	6.51±1.79 ^a	1.41±0.72 ^a	72.91±5.10 ^a	72.45±5.27 ^a
子痫前期组	31	6.52±1.62 ^a	1.42±0.82 ^a	73.23±6.10 ^{ab}	73.16±3.47 ^a
子痫组	17	6.21±1.93 ^{abc}	1.33±0.77 ^{abc}	77.25±8.31 ^{abc}	79.41±6.17 ^{abc}
<i>F</i> 值		42.384	19.189	30.121	37.118
<i>P</i> 值		0.013	0.042	0.022	0.019

注:TEG 为血栓弹力图;与正常妊娠组比较,^a*P*<0.05;与妊娠高血压组比较,^b*P*<0.05;与子痫前期组比较,^c*P*<0.05

表 2 不同程度妊娠高血压综合征患者与正常妊娠者 PLT 及各凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	PLT($\times 10^9/L$)	PT(s)	APTT(s)	INR	Fib(g/L)	D-二聚体(mg/L)
正常妊娠组	30	208 $\pm$ 87	13.6 $\pm$ 1.8	34.2 $\pm$ 4.1	0.99 $\pm$ 0.10	3.21 $\pm$ 0.77	0.87 $\pm$ 0.62
妊娠高血压组	38	207 $\pm$ 67	12.2 $\pm$ 2.2 ^a	34.3 $\pm$ 2.8	0.97 $\pm$ 0.08	3.54 $\pm$ 0.71 ^a	1.47 $\pm$ 1.12 ^a
子痫前期组	31	201 $\pm$ 78	12.1 $\pm$ 1.1 ^a	33.9 $\pm$ 1.5	0.89 $\pm$ 0.09 ^{ab}	3.56 $\pm$ 0.87 ^a	1.87 $\pm$ 1.01 ^{ab}
子痫组	17	183 $\pm$ 61 ^{abc}	10.0 $\pm$ 0.8 ^{abc}	32.0 $\pm$ 0.9 ^{ab}	0.86 $\pm$ 0.05 ^{ab}	3.91 $\pm$ 0.42 ^{abc}	2.37 $\pm$ 0.62 ^{abc}
F 值		1.213	3.437	1.013	23.122	22.009	189.221
P 值		0.077	0.052	0.074	0.036	0.038	0.005

注:PLT 为血小板计数,PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间,INR 为国际标准化比值,Fib 为纤维蛋白原;与正常妊娠组比较,^a $P<0.05$;与妊娠高血压组比较,^b $P<0.05$;与子痫前期组比较,^c $P<0.05$

APTT 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),但妊娠高血压综合征患者 PLT、PT、APTT 均较正常妊娠组有不同程度的减小,且子痫组<子痫前期组<妊娠高血压组(均 $P<0.05$)。4 组间 INR、Fib、D-二聚体比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),妊娠高血压组、子痫前期组及子痫组 INR 均较正常妊娠组有不同程度的减小;而子痫组 Fib、D-二聚体>子痫前期组>妊娠高血压组>正常妊娠组(均 $P<0.05$)。

2.3 各组分娩合并症及失血量比较(表 3):妊娠高血压组、子痫前期组及子痫组患者 PPH、剖宫产发生率以及需要输血比例均较正常妊娠组增高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。各组非 PPH 或非手术患者平均失血量比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

3 讨论

育龄妇女首位死因为产后大出血^[6],妊娠高血压综合征排第二位^[7],目前对于产后大出血的预防仍不满意,病死率均较高。产后大出血的高危因素包括多胎妊娠、胎盘滞留、巨大胎儿、羊水过多等,然而一部分患者无以上高危因素而发生产后大出血。TEG 作为一项综合评估凝血功能的检测项目,目前已经应用于临床输血^[8]、肝移植^[9]、心脏移植^[10]等;而对于正常妊娠者的使用早在 1993 年 Steer 和 Krantz^[11]就进行了研究;国内龚波等^[12]2012 年也进行了正常妊娠者的 TEG 数据分析;但对病理产科病例 TEG 的研究甚少,故本研究对病理产科病例 TEG 的特点进行了分析,得出一些结论。

妊娠高血压时由于全身小动脉痉挛,血管内皮细胞损伤,血管壁渗透性增加,血液浓缩,循环血容量相对不足。广泛的血管内皮细胞损伤,激活外源性或内源性的凝血机制,表现为血小板减少、凝血因子缺乏或变异所致的高凝血状态。TEG 作为能够反映凝血功能的检查项目,包括了凝血酶生成过程的 R 值及血栓形成的 K、MA、 α 值等,其中 R 值与 PT、APTT、INR 相关,本研究结果显示,妊娠高血压综合征患者 PT、APTT 有减低趋势,但无统计学差异,可能与收录病例数量有限相关;而各组间 INR 可见显著差异,综合反映在 R 值上则表现为 R 值显著减低。反映血栓形成状况的 K、MA、 α 值被认为与 Fib、PLT 关系密切。本研究结果显示,各组间 Fib 有明显差异,而 PLT 无统计学意义;各组 K、MA、 α 值均明显升高,以子痫组更为显著,与 Fib 变化趋势相符。既往研究显示,妊娠高血压综合征患者与正常妊娠者 Fib、D-二聚

表 3 不同程度妊娠高血压综合征患者与正常妊娠者分娩合并症及失血量的比较

组别	例数	PPH 发生率 (例) [% (例)]	剖宫产率 (例) [% (例)]	输血比例 (例) [% (例)]	平均失血量 ^d (mL, $\bar{x} \pm s$)
正常妊娠组	30	3.3(1)	3.3(1)	3.3(1)	397 $\pm$ 60(29)
妊娠高血压组	38	5.3(2)	15.7(6) ^a	5.3(2)	402 $\pm$ 70(32)
子痫前期组	31	9.6(3) ^a	35.5(11) ^{ab}	9.6(3) ^a	409 $\pm$ 100(20)
子痫组	17	35.3(6) ^{abc}	100.0(17) ^{abc}	35.3(6) ^{abc}	
检验值		$\chi^2=9.852$	$\chi^2=23.134$	$F=9.846$	$F=0.921$
P 值		0.020	0.000	0.020	0.863

注:PPH 为产后大出血;与正常妊娠组比较,^a $P<0.05$;与妊娠高血压组比较,^b $P<0.05$;与子痫前期组比较,^c $P<0.05$;d 代表平均失血量患者包括非 PPH 或非手术患者;空白代表无此项

体可见明显差异^[13-15],与本研究报道结果一致,提示患者存在 Fib 合成增多以及纤溶增强。妊娠晚期机体提升自身凝血状态,以减少分娩相关的出血,是正常生理性反应。而妊娠高血压综合征则可导致以上过程过度激活,可能增加产后大出血的发生风险,因此子痫组病例全部采取剖宫产手术;而正常妊娠组、妊娠高血压组、子痫前期组病例随着疾病严重程度可见到有出血增加的趋势,具体结果尚需进一步研究。本研究结果亦显示,妊娠高血压综合征患者剖宫产和产后大出血的例数明显增加,且差异有统计学意义。妊娠高血压综合征影响到患者的免疫、凝血、纤溶等多方面,产后止血的主要因素为宫缩与生理性的动脉收缩^[16],此类患者发生产后大出血比例明显升高,可能与以上系统紊乱导致宫缩乏力以及生理性动脉收缩不良或障碍相关。其他导致产后大出血的因素还包括继发 DIC^[17-18]。有报道显示,DIC 占住院分娩总人数的 0.251%,表现为凝血功能严重障碍,妊娠期病死率明显升高^[19]。

综上所述,凝血功能紊乱为多器官功能障碍发病的机制之一,且与疾病严重程度呈正相关^[20]。TEG 指标能够反映妊娠高血压综合征患者的凝血状况,且与其严重程度密切相关,可能成为评估妊娠高血压综合征患者凝血功能的新指标,为妊娠高血压子痫的早期预防及治疗提供新的治疗靶点。

参考文献

- [1] 丰有吉,沈铿.妇产科学 [J]. 2 版.北京:人民卫生出版社,2010:77-78
- [2] Othman M, Falcón BJ, Kadir R. Global hemostasis in pregnancy: are we using thromboelastography to its full potential? [J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36(7): 738-746.

- [3] Anon. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2000, 183(1):S1-22.
- [4] Smith SA, Condit DM. Marginalizing women: images of pregnancy in williams obstetrics[J]. J Perinat Educ, 2000, 9(2):14-26.
- [5] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage [J]. Obstet Gynecol, 2006, 108(4):1039-1047.
- [6] Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review[J]. Lancet, 2006, 367(9516):1066-1074.
- [7] 谭晶, 秦敏, 朱丽萍. 上海市 2000~2007 年孕产妇死亡情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(28):3954-3957.
- [8] Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, et al. Thrombelastography in the surgical patient[J]. Minerva Anestesiol, 2010, 76(2):131-137.
- [9] Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease[J]. Br J Haematol, 2010, 148(4):507-521.
- [10] Artang R, Frandsen NJ, Nielsen JD. Application of basic and composite thrombelastography parameters in monitoring of the antithrombotic effect of the low molecular weight heparin dalteparin: an in vivo study[J]. Thromb J, 2009, 7:14.
- [11] Steer PL, Krantz HB. Thromboelastography and Sonoclot analysis in the healthy parturient[J]. J Clin Anesth, 1993, 5(5):419-424.
- [12] 龚波, 章莉, 戴云, 等. 正常妊娠妇女血栓弹力图参考范围的建立[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(5):490-493.
- [13] 文有英, 曹顺姣. 子痫前期患者超敏 C-反应蛋白和 D-二聚体检测的临床意义[J]. 中国当代医药, 2011, 18(34):87-88.
- [14] 李三中. 妊娠高血压疾病妇女 D-二聚体及凝血指标检测的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(4):386-387.
- [15] 董晋, 何爱丽, 谭宏伟. 妊高征患者凝血纤溶及血流变学改变及意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19(2):99-100.
- [16] James AH, McIntock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail [J]. Am J Hematol, 2012, 87 Suppl 1:S16-22.
- [17] 罗琳, 赵晓霖. 产后出血的急救措施及原因分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(3):188.
- [18] 张铎, 解建. 剖宫产术前羊水栓塞并发弥散性血管内凝血抢救成功 1 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(5):308.
- [19] 肖莎, 王得玲. 产科急性弥散性血管内凝血 31 例临床分析[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(8):477.
- [20] 程尉新, 林洪远, 盛志勇. 凝血系统紊乱在多器官功能不全综合征发病中的作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(10):632-635.

(收稿日期:2014-08-04) (本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(四)

大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)

盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)

改良经皮扩张气管切开术

(modified percutaneous dilative tracheostomy, MPDT)

乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)

Dulbecco 改良的 Eagle 培养基

(Dulbecco minimum essential medium, DMEM)

3,3'-二氨基联苯胺(3,3'-two amino benzidine, DAB)

异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)

藻红蛋白(phycoerythrin, PE)

多甲藻叶绿素蛋白

(many dinoflagellates percp chlorophyll protein, PerCP)

支气管肺泡灌洗液

(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)

磷酸盐缓冲液(phosphate buffer, PBS)

含吐温 20 的磷酸盐缓冲液

(phosphate buffered saline Tween-20, TBST)

β -肌动蛋白(β -actin)

三磷酸甘油醛脱氢酶

(glyceraldehyde three phosphate dehydrogenase, GAPDH)

四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)

十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

(twelve sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel

electrophoresis, SDS-PAGE)

逆转录-聚合酶链反应

(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)

蛋白质免疫印迹试验(western blot)

酶联免疫吸附试验

(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)

原位末端缺刻标记法

(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)

受试者工作特征曲线

(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)

ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)

重症监护病房(intensive care unit, ICU)

重症医学科(critical care unit, CrCU)

心血管加强医学科(cardiovascular intensive care unit, CVICU)

麻醉后监护单元(post anesthesia care unit, PACU)

远程重症监护病房(electronic intensive care unit, EICU)

危重病医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)

欧洲危重病医学会

(European Society of Critical Care Medicine, ESICM)

拯救脓毒症运动(Surviving Sepsis Campaign, SSC)

欧美联席会议

(American-European Consensus Conference, AECC)

美国心脏协会(American Heart Association, AHA)

美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)

欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)

美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)

美国胸科医师协会

(American College of Chest Physicians, ACCP)

外科感染学会(Surgical Infection Society, SIS)

美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)

美国麻醉医师协会

(American Society of Anesthesiology, ASA)