

晚期妊娠合并重度子痫前期患者血栓弹力图特点分析

贾佳¹, 杨巧妮², 赵子房¹, 秦含玉¹, 王秋实², 臧彬¹

(中国医科大学附属盛京医院 1. 重症医学科; 2. 输血科, 沈阳 110004)

摘要 **目的** 与正常晚期妊娠孕妇比较, 分析晚期妊娠合并重度子痫前期患者血栓弹力图(TEG)特点, 及其与凝血各项检查指标的相关性。**方法** 选取本院2012年1月至2014年12月期间收治的诊断妊娠晚期合并重度子痫前期的35例患者, 并采用同期收治的同意行TEG检测的正常晚期妊娠孕妇(43例)作为对照, 2组患者除按照产科或重症医学科诊疗常规进行救治外, 均在入院后、分娩前抽取肘正中静脉血, 行血常规、肝肾功能、弥漫性血管内凝血(DIC)常规、TEG检查, 比较2组各项化验结果及TEG中R、K、CI、 α 角、MA参数差异, 分析TEG各项参数与凝血指标的相关性。**结果** 2组患者年龄等一般数据比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。重度子痫前期患者较正常晚期妊娠患者TEG中R值增大($t = -3.144, P = 0.002$), α 角变小($t = 2.367, P = 0.02$), 凝血综合指数(CI)负值增大($t = 2.495, P = 0.015$); 血常规中血小板水平下降($t = 3.500, P = 0.001$), 凝血酶凝结时间(TT)增大($F = -3.800, P < 0.001$), 血清白蛋白水平下降($t = 6.632, P < 0.001$), 尿素氮水平升高($F = -2.333, P = 0.026$)。凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)同TEG各项参数之间无相关性; TT与R($r = 0.290, P = 0.010$)、CI($r = -0.257, P = 0.023$)及 α 角($r = -0.243, P = 0.032$)相关; 血小板水平与CI($r = 0.383, P = 0.001$)、K($r = -0.409, P < 0.001$)、 α 角($r = 0.375, P = 0.001$)及MA($r = 0.512, P < 0.001$)显著相关。**结论** 晚期妊娠合并重度子痫前期患者总体凝血功能较正常产妇呈现低凝趋势, 传统凝血检查不能表现, 需借助TEG进行协助鉴别。TT及血小板水平可作为判断凝血功能可能异常的初筛指标, 如能早期干预, 可能降低围产期出血及栓塞性疾病发生率。

关键词 血栓弹力图; 重度子痫前期; 晚期妊娠; 凝血功能

中图分类号 R714.7 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2016)12-1105-05

网络出版地址

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.12.011

Characteristics of Thromboelastography in Patients with Advanced Pregnancy Complicated with Severe Preeclampsia

JIA Jia¹, YANG Qiaoni², ZHAO Zifang¹, QIN Hanyu¹, WANG Qiushi², ZANG Bin¹

(1. Department of Critical Care Medicine, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China; 2. Department of Blood Transfusion, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract **Objective** To analysis the characteristics of thromboelastography and coagulation test in patients with advanced pregnancy combined with severe preeclampsia. **Methods** A retrospective single-center study was conducted. 35 patients with advanced pregnancy combined with severe preeclampsia who were admitted to hospital from January 2012 to December 2014 were analyzed compared to 43 third trimester patients without any complication. All the patients were treated based on the routine strategy. Blood sample were taken from the middle elbow vein to test blood cell count, serum biochemistry test, routine coagulation test and thromboelastography. All the results, including R, K, CI, α -angle and MA value, were compared between two groups. Analysis was performed to evaluate the correlation between all parameters of TEG and coagulation test. **Results** There was no statistical significance between two groups in age, prothrombin time and activated partial prothrombin time. In the severe preeclampsia group, the R value of TEG was increased (5.21 ± 1.20 min vs 6.19 ± 1.55 min, $t = -3.144, P = 0.002$), α -angel was decreased ($64.43^\circ \pm 7.90^\circ$ vs $60.37^\circ \pm 7.09^\circ$, $t = 2.367, P = 0.02$), and CI was decreased (0.81 ± 2.27 vs -0.37 ± 1.82 , $t = 2.495, P = 0.015$). In blood cell count test, the platelets count was decreased in severe preeclampsia group [$(217.48 \pm 65.68) \times 10^9/L$ vs $(166.65 \pm 61.39) \times 10^9/L$, $t = 3.500, P = 0.001$]. In routine coagulation test, only thrombin clotting time was increased in severe preeclampsia group (14.59 ± 0.51 s vs 15.28 ± 0.97 s, $F = -3.800, P < 0.001$). In serum biochemistry test, the albumin was decreased in severe preeclampsia group (34.75 ± 3.90 g/L vs 28.77 ± 4.05 g/L, $t = 6.632, P < 0.001$),

基金项目: 辽宁省自然科学基金(201102293); 辽宁省省直医院改革重点科室临床诊疗能力建设

项目(LNCCC-D13-2015)

作者简介: 贾佳(1982-), 男, 主治医师, 博士研究生。

通信作者: 臧彬, E-mail: zangb@sj-hospital.org

收稿日期: 2016-04-17

网络出版时间:

while serum urea nitrogen was increased (2.78 ± 0.87 mmol/L vs 5.98 ± 8.07 mmol/L, $F = -2.333$, $P = 0.026$). In correlation analysis, thrombin clotting time had relationship between R ($r = 0.290$, $P = 0.010$), CI ($r = -0.257$, $P = 0.023$) and α -angle ($r = -0.243$, $P = 0.032$). Platelets count correlated with CI ($r = 0.383$, $P = 0.001$), K ($r = -0.409$, $P < 0.001$), α -angle ($r = 0.375$, $P = 0.001$) and MA ($r = 0.512$, $P < 0.001$). **Conclusion** For those who suffered from severe preeclampsia patients with advanced pregnancy, low coagulation function occurs in most of the patients compared to those patients without any complications. Thromboelastography may be helpful for those who have high risk factors, especially with low platelets count and increased thrombin clotting time, so as to reduce the incidence of bleeding or thromboembolic diseases.

Keywords thromboelastography; severe preeclampsia; late pregnancy; coagulation function

妊娠期高血压是重症产科中常见疾病,尤其是重度子痫前期及子痫的患者起病急、病情发展迅速,常导致脑血管意外、胎盘早剥、产后出血、急性肾损伤等,严重危害母婴安全,是围产期致死性疾病之一。近些年来其发病率有缓慢上升趋势^[1]。子痫及重度子痫前期患者由于存在全身小动脉痉挛,常导致肝脏供血不足和血小板消耗,引起围产期出血、栓塞等凝血功能紊乱相关疾病,因此目前医疗上普遍认为应常规监测孕产妇凝血功能以指导治疗。传统监测凝血功能的检查存在缺陷,只反映凝血过程的一部分信息,不能完整反映整个凝血过程。血栓弹力图(thromboelastography, TEG)是监测整个凝血过程的分析仪,能够完整监测从凝血开始至凝血因子瀑布样激活、血小板及纤维蛋白聚集及最后纤维蛋白溶解的全过程,因此可能有助于全面评估孕产妇围产期的凝血功能。本研究对妊娠晚期合并重度子痫前期患者进行TEG检测及传统凝血功能、血液细胞计数及生化检查,比较各项指标的相关性,以期了解重度子痫前期患者与正常孕产妇围产期凝血状态,分析TEG与凝血各项检查指标的相关性,以便能够更好监测围产期的凝血功能。

1 材料与方法

1.1 临床资料及分组

选取2012年1月至2014年12月期间入住中国医科大学附属盛京医院的晚期妊娠(36周以后)、行TEG检测的患者,所有患者均知情同意。实验组:诊断为重度子痫前期的患者,诊断标准参照2014年澳大利亚及新西兰产科学会制定的“SOMANZ”治疗指南^[2]及中华医学会妇产科分会妊娠期高血压疾病组制订的2012年版妊娠期高血压疾病诊治指南^[3],即在妊娠期高血压患者中至少符合以下1条,包括:(1)血压持续升高:收缩压 ≥ 160 mmHg和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg;(2)尿蛋白 ≥ 2.0 g/24 h或随机尿蛋白

$\geq (++)$;(3)持续性头痛、视觉障碍或其他脑神经症状;(4)持续性上腹部疼痛等肝包膜下血肿或肝破裂症状;(5)肝酶异常:血丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)或天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平升高;(6)肾功能异常:少尿(24 h尿量 < 400 mL或每小时尿量 < 17 mL)或血肌酐 > 106 μ mol/L;(7)低蛋白血症伴腹水或胸水;(8)血液系统异常:血小板计数呈持续性下降并低于 100×10^9 /L;血管内溶血、贫血、黄疸或血乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平升高;(9)心力衰竭、肺水肿;(10)胎儿生长受限或羊水过少;(11)孕34周前发病。轻度子痫前期、子痫及妊娠合并慢性高血压的患者不符合本实验入选标准。对照组:非妊娠期高血压的健康足月初产妇。排除标准:满足以下任意1条均排除实验组或对照组,包括高龄产妇(年龄 > 40 岁),多胎妊娠,合并慢性器官功能不全、妊娠期急性脂肪肝、血液系统疾病、合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、应用抗凝或抗血小板药物、脾功能亢进及其他干扰凝血功能疾病的患者。

1.2 标本采集

患者入院后,除常规产科检查外,均经肘正中静脉留取静脉血,送医院综合检验科行血常规、凝血五项、肝肾功生化检查,所有仪器及试剂均通过质控。同时留取2.7 mL静脉血,枸橼酸抗凝,送检TEG(仪器为美国唯美血液技术公司HAEMONETICS TEG®5000型血栓弹力图仪)。记录反应时间(R)、 α 角、K值,最大振幅(maximum amplitude, MA)及凝血综合指数(coagulation index, CI)。

1.3 统计学分析

利用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采取独立样本 t 检验,相关性检查采取Pearson相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

最终 78 例患者入组,重度子痫前期患者 35 例(实验组),正常妊娠患者 43 例(对照组),2 组患者年龄分别为(31.80±5.35)岁和(32.25±5.88)岁,差异无统计学意义($P=0.724$)。

2.1 2组患者血常规、肝肾功生化检查比较

结果显示,实验组与对照组比较,血小板计数下降,白蛋白计数降低,血清尿素氮水平升高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。其余各项检查 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 2组患者传统凝血参数比较

表 1 2组患者血细胞计数及生化指标比较
Tab.1 Comparison of blood cell count and biochemistry results between two groups

Group	<i>n</i>	HB(g/L)	WBC(1×10 ⁹ /L)	NEUTRO(%)	PLT(1×10 ⁹ /L)
Control	43	126.06±24.63	9.61±3.45	68.73±14.95	217.48±65.68
Experiment	35	122.77±29.45	10.22±6.00	67.21±17.85	166.65±61.39
<i>t</i>		0.529	-0.562	0.410	3.500
<i>P</i>		0.599	0.576	0.683	0.001

Group	ALB(g/L)	ALT(U/L)	TBIL(μmol/L)	UREA(μmol/L)
Control	34.75±3.90	11.23±7.87	7.49±2.23	2.78±0.87
Experiment	28.77±4.05	33.03±65.64	7.72±8.11	5.98±8.07
<i>t/F</i>	6.632	-1.953	-0.178	-2.333
<i>P</i>	<0.001	0.059	0.859	0.026

HB, hemoglobin; WBC, white blood cell; NEUTRO, neutrophil; PLT, platelets; ALB, albumin; ALT, glutamic - pyruvic transaminase; TBIL, total bilirubin; UREA, urea nitrogen.

实验组仅凝血酶凝结时间(thrombin clotting time,TT)较对照组下降($P<0.001$),其余凝血指标 2

组差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 2组患者 TEG 各项参数比较

表 2 2组患者传统凝血参数比较
Tab.2 Comparison of traditional blood coagulation function between two groups

Group	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	DD(μg/mL)	FIB(g/L)
Control	43	10.86±0.66	27.77±4.75	14.59±0.51	0.64±0.62	4.09±0.78
Experiment	35	10.63±1.35	29.26±3.50	15.28±0.97	1.72±3.71	4.51±3.75
<i>t</i>		0.918	-1.546	-3.800	-1.712	-0.714
<i>P</i>		0.363	0.126	<0.001	0.096	0.477

PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastic time; TT, thrombin clotting time; DD, D-dimer; FIB, fibrinogen.

实验组患者较对照组 R 值增高,α 角变小,差异均具有统计学意义($P<0.05$);K 值、MA 值组间差异没有统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 TEG 参数与凝血各项检查指标的相关性

2 组患者资料汇总后经 Pearson 相关性分析,结果显示,凝血指标中 PT、APTT 与 TEG 各项参数之间无相关性,TT 与 R、CI 及 α 角呈不同程度相关(均 $P<0.05$);血小板水平与 CI、K、α 角及 MA 相关(均

表 3 2组患者 TEG 各项参数比较
Tab.3 Comparison of parameters of thromboelastography between two groups

Group	<i>n</i>	R(min)	K(min)	α(°)	MA(mm)	CI
Control	43	5.21±1.20	1.97±1.33	64.43±7.90	64.11±7.24	0.81±2.27
Experiment	35	6.19±1.55	2.26±0.70	60.37±7.09	63.05±5.70	-0.37±1.82
<i>t</i>		-3.144	-1.158	2.367	0.708	2.495
<i>P</i>		0.002	0.250	0.020	0.481	0.015

CI, coagulation index(normal range: -3 to 3); MA, maximum amplitude (normal range: 50 to 70 mm).

$P < 0.01$), 纤维蛋白原水平同 MA 值、 α 角相关(均 $P < 0.05$)。见表4。

表4 TEG 参数与凝血各项检查指标的相关性分析(r)
Tab.4 Pearson correlation coefficient of thromboelastography parameters and routine coagulation test parameters (r)

Item	PLT	PT	APTT	TT	FIB
CI	0.383 ¹⁾	0.014	0.025	-0.257 ²⁾	0.200
R	-0.031	0.056	0.105	0.290 ¹⁾	-0.038
K	-0.409 ¹⁾	-0.091	-0.125	0.104	-0.141
α	0.375 ¹⁾	0.065	0.098	-0.243 ²⁾	0.224 ²⁾
MA	0.512 ¹⁾	0.018	0.058	-0.123	0.254 ²⁾

1) $P < 0.01$; 2) $P < 0.05$.

3 讨论

病理产科是重症医学科非常重要的一类疾病。临床上常见的病理产科包括产后出血、羊水栓塞、妊娠高血压疾病、妊娠期脂肪肝、HELLP综合征及各种栓塞性疾病等。其中大部分疾病存在凝血功能紊乱,基于妊娠的生理学改变,本身正常妊娠的妇女凝血功能即较普通人群有变化,总体上呈高凝状态,因此对于围产期妇女,尤其是入住重症医学科的危重产妇,凝血功能的监测非常重要。由于重度子痫前期患者大部分孕周偏小,且由于病情需要多选择剖宫产终止妊娠,手术本身对凝血功能亦有影响,因此本实验为减少偏倚,均选取术前患者的各项结果进行比较。尽管重度子痫前期产妇应用硫酸镁治疗,但实验^[4]表明,硫酸镁对传统凝血功能无影响,不会影响结果的准确性和可信性。

传统凝血功能监测的指标包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT),活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)等,虽然敏感性较高,但都只反映凝血过程最初部分的状态,不能够很好反映整个血栓形成过程、血栓形成强度及纤溶过程,因此具有很多缺陷。妊娠期高血压患者,尤其是重度子痫前期患者其病理学改变为全身的小动脉痉挛,凝血功能紊乱的病理生理学机制在于全身内皮细胞损伤导致的凝血功能异常激活,其发病机制与弥漫性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation, DIC)类似,早期可能表现为血液呈高凝状态,PT、APTT均显著缩短,但随着微血栓的形成及血液成分流经小动脉时的破坏,出现溶血、血小板的消耗,其血液可逐渐呈消耗性低凝,因此患者就医时往往凝血功能中的高凝与消耗性低凝状态相抵消,结果是PT、APTT基本正常,仅血小板显著

降低,部分文献^[5]证实可溶性内皮抑素、内皮素1可呈显著增高。因此,妊娠期高血压患者,尤其是重度子痫前期的患者,其凝血功能表现较正常孕妇更为紊乱,存在凝血系统的异常激活,凝血因子的消耗与血小板的减少,不同时间段的患者群体其结果可能差异较大^[6-7],其凝血功能可能存在高凝,也可能存在低凝的状况。对于正常妊娠产妇,随着孕期的增加,TEG呈高凝和低纤溶改变^[8],有研究^[9]表明妊娠期高血压的患者呈类似的改变,即TEG结果中的R值、K值减少,而 α 角和MA值增加,这虽与本实验的结果大相径庭,但仔细分析其实验数据,表明其患者群体血小板水平未出现明显下降,其妊娠期高血压严重程度不如本实验患者群体,这可能是造成结果与本研究不相同的原因。临床经验表明,重度子痫前期的患者,其围产期大出血的概率较正常产妇明显增高,这也验证了本研究对于重度子痫前期患者较正常妊娠产妇凝血机能降低的论断。既往有文献^[10]认为TEG不能预测血小板水平正常的子痫前期患者凝血功能改变,其敏感性不如血小板功能监测仪,结果与本研究不一致,分析其原因,可能是由于本研究样本较小所致,但所有研究均发现对于重度子痫前期患者,血小板水平随着病情严重程度加重而下降,因此认为对于血小板水平相对正常的患者,其凝血功能变化可能不是十分明显,而对于血小板水平呈严重下降的患者,其综合凝血功能会呈显著的低凝状态,而这可以反映在TEG同血小板计数及功能相关的K值及MA值上^[11]。本研究证实患者CI同血小板计数呈负相关,血小板水平越低,血液越呈低凝状态,而血小板计数指标简单易得,因此,可将血小板计数作为重度子痫前期患者围产期发生大出血的独立危险因素,对于此类患者应更加严密关注凝血功能的变化。

本研究选择的患者群体为正常妊娠及重度子痫前期患者,并没有选取轻度子痫前期的患者,是因为病情差异越大,凝血功能紊乱差异的程度就越明显。但尽管如此,对于传统凝血指标的监测仍显示2组PT、APTT、纤维蛋白原含量等参数差异不明显,说明传统的凝血指标并不能很好监测凝血功能。从结果可以看出,传统凝血指标中反应栓塞性疾病的D二聚体、纤维蛋白原等参数组间比较没有统计学差异,但D二聚体在重度子痫前期患者有增高趋势,而且数据离散程度明显较正常妊娠增大,提示妊娠期高血压疾病中,随着病情的加重,患者间存在继发性纤溶亢进的程度差异也随之增加,尽管差异没有统计学意义,但临床上仍有指导意义,而且有理由相信在接受手术终止妊娠后,患者的血栓形成及纤溶程度会进一步增大,对于此类患者在终止妊娠病情稳定后,应及早干预凝血功能,以减少围产期致死性栓塞性疾病的发生。

综上所述,重度子痫前期患者的凝血功能紊乱,单纯凝血五项检查不能表明其严重程度,需借助TEG结果进行监测,才有可能正确评估其凝血功能,最大程度降低围产期出血及栓塞性疾病的发生率,减少产妇不良事件发生的风险。血小板计数有望作为判断凝血功能低下的初筛指标。

参考文献:

- [1] 于曼,张建华,张华. 妊娠期高血压疾病的临床流行病学分析[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(7): 581-585. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2012.07.023.
- [2] LOWE SA, BOWYER L, LUST K, et al. The SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2015, 55(1): 11-16. DOI: 10.1111/ajo.12253.
- [3] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2012版)[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(6): 476-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2012.06.018.
- [4] SABZI F, FARAJI R. The effect of magnesium sulfate on post off-pump coronary artery bypass grafting bleeding [J]. Indian Heart, 2016, 68(3): 349-354. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.08.023.
- [5] 张立军,韩玉环,韩玉植. 早发型重度子痫前期合并器官功能障碍患者可溶性内皮抑素、内皮素-1与凝血功能的变化及意义[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(6): 371-374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.06.015.
- [6] WANG W, WANG AM, HUANG XQ, et al. Thromboelastography in women with pathological pregnancies: a preliminary study [J]. Chin Med Sci J, 2014, 29(1): 63-64.
- [7] 翟宏,续薇. 重度子痫前期实验室指标的检测和临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(1): 117-118. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2013.01.041.
- [8] KARLSSON O, SPORRONG T, HILLARP A, et al. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy [J]. Anesth Analg, 2012, 115(4): 890-898. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182652a33.
- [9] 许志平,崔玉静,吴铁军. 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[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(10): 752-754. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.018.
- [10] DAVIES JR1, FERNANDO R, HALLWORTH SP. Hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: an assessment using the platelet function analyzer (PFA-100) and thromboelastograph [J]. Anesth Analg, 2007, 104(2): 416-420. DOI: 10.1213/01.ane.0000253510.00213.05.
- [11] 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.

(编辑 武玉欣)