

正常妊娠妇女血栓弹力图参考范围的建立

龚波^a, 章莉^a, 戴云^b, 胡荷宇^a, 李海川^a, 侯雅萍^a, 何虹^c
(上海市长宁区妇幼保健院 a. 检验科, b. 产科, c. 麻醉科, 上海 200051)

[摘要] 目的:利用血栓弹力图(thrombelastography, TEG)评价正常妊娠妇女在妊娠不同时期凝血功能的状态,并探讨其临床意义。方法:对正常未孕妇女 72 例,正常妊娠妇女 231 例,包括早孕 65 例,中孕 68 例,晚孕 98 例,进行 TEG 检测;另对正常未孕及各孕期正常妊娠妇女各 100 例,进行传统凝血功能检测。结果:妊娠期妇女较未孕组反应时间(R 值)、凝血时间(K 值)显著降低($P<0.01$), α 角、最大振幅(MA 值)、凝血综合指数(CI 值)显著升高($P<0.01$)。中孕组及晚孕组 R 值较未孕及早孕组显著缩短($P<0.01$),MA 值显著增加($P<0.01$);K 值随孕周增加而显著降低($P<0.01$)而 α 角则显著升高($P<0.01$),各孕期均有显著差异。中孕期起,CI 值随孕周增大而显著升高($P<0.01$)。不同孕期孕妇较未孕组凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)及血小板(PLT)计数间亦有不同变化。孕晚期 R 值及 MA 值分别与 APTT 及 FIB 呈正相关;K 值、 α 角及 MA 值与 PLT 间均有显著相关性。结论:妊娠妇女各孕期凝血状态有所不同,TEG 可反映妊娠期妇女存在明显的凝血活性增强状态,可作为动态监测孕产妇凝血状态的新方法。

关键词:妊娠; 血栓弹力图; 血栓前状态; 凝血功能

中图分类号: R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-2870(2012)05-0490-04

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2012.05.013

Thrombelastography in healthy pregnant women and its clinical significance GONG Bo^a, ZHANG Li^a, DAI Yun^b, HU He-yu^a, LI Hai-chuan^a, HOU Ya-ping^a, HE Hong^a. a. Department of Clinical Laboratory, b. Department of Obstetrics, c. Department of Anesthesiology, Changning District Maternity Hospital, Shanghai 200051, China

[Abstract] Objective: To assess the coagulation state of healthy pregnant women in different stages of pregnancy by thrombelastography (TEG) and to assess the clinical value of TEG. **Methods** Seventy-two non-pregnant women and 231 pregnant women, in whom 65 were in early pregnancy, 68 in second trimester and 98 in trimester were enrolled in this study. TEG was used to detect changes in blood coagulation state. Other 100 each of pregnancy at different stages and non-pregnant women were tested for PT, APTT, TT, FIB and PLT. **Results** R(reaction time) and K (clotting time) values in pregnant women were significantly lower than that in non-pregnant women, while the α angle (clot formation rate), MA (maximum amplitude) and CI (coagulation index) were significantly higher in pregnant women ($P<0.01$). R and MA values in second trimester and third trimester women were significantly different from that in non-pregnant and early pregnancy women ($P<0.01$). K value decreased with the increase in week of gestation, whereas α angle was in the contrary ($P<0.01$). CI increased significantly with the increase in gestation age ($P<0.01$), except that in early pregnancy and second trimester ($P>0.05$). Compared with non-pregnant women, each of the stages of pregnancy showed differences in PT, APTT, TT, FIB and PLT. In third trimester, there was a positive correlation between R value and APTT, and between M value and FIB. There was a correlation between PLT and K value, and between α angle and MA value. **Conclusions** Normal pregnant women presents a significant hypercoagulable state, and there is a marked increase in procoagulant activity, including higher clotting factor activity, fibrinogen level and platelet function. With the increase in gestational age, the level of these markers increases. TEG is an useful indicator for monitoring the dynamics of maternal coagulation status.

Key words: Pregnancy; Thrombelastography; Prothrombotic state; Coagulation

正常妊娠妇女体内的凝血状态会发生一系列改变,包括凝血因子增加、天然抗凝物质减少及纤溶活性降低等^[1]。这种改变可有效减少产妇分娩时出血的危险,但亦增加了血栓形成的风险。如何有

效地监测孕产妇凝血功能,以防发生产科并发症,确保产妇生命安全的极为重要的。血栓弹力图(thrombelastography, TEG)是一种能从整体上动态反映凝血和纤溶过程的分析仪,其能对血凝块形成的速度、强度稳定性及凝血因子尤其是纤维蛋白

通讯作者:何虹 E-mail:hehongpy@yahoo.com.cn

原、血小板数量和功能、纤维蛋白溶解等因素进行全面评估^[2]。目前,已在弥散性血管内凝血(DIC)、肝移植及体外循环患者的凝血功能动态检测中取得了肯定的效果^[3-5],而其在产科领域研究甚少^[6]。本研究探讨 TEG 各参数在正常妊娠不同孕期中的变化及其与常规凝血四项试验各指标间的相关性,拟为临床提供良好的监测手段。

资料与方法

一、TEG 图检测

选取 2011 年 1 月至 2012 年 2 月在我院正常产检的孕产妇 231 名,平均年龄(30±6)岁,其中早孕(<12 周)65 名,中孕(13 周~27 周)68 名,晚孕(28 周~分娩前)98 名;另选取正常未孕体检妇女 72 例作为对照,平均年龄(30±7)岁,均无肝肾、血液及其他疾病史,未使用影响止凝血功能的药物,且追踪至产后并未发生产后出血等并发症。

所有研究对象均空腹取肘静脉血 1.8 mL,置于含 109 mmol/L 枸橼酸钠 0.2 mL 的真空抗凝管(9:1)内,轻轻颠倒混匀 5~10 次。检测严格按照说明书操作。取 1 mL 枸橼酸钠抗凝全血,加入 1%高岭土激活剂,轻柔颠倒混匀 5 次,静置 5 min;取 340 μL 移入已加 0.2 mmol/L 氯化钙 20 μL 的样品杯中,使用血栓弹力图分析仪(美国,Haemostate 公司)进行检测。观察以下 TEG 各参数。①反应时间(R 值):即血样置入 TEG 开始到第一块纤维蛋白形成所需的时间(min),其反映凝血因子的综合作用,正常参考值为 5~10 min。②凝血时间(K 值):从 R 时间终点至描记图幅变达 20 mm 所需的时间(min),其反映凝血块形成的速率,正常参考值为 1~3 min。③α角:从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的类角,类角与 K 值相关,可反映血凝块形成及加固的速率(deg),K 值与 α 角反映纤维蛋白原活性及部分血小板(PLT)功能,正常参考值为 53~72 deg。④最大振幅(MA 值):即 TEG 的最大切应力系数(mm),反映正在形成血凝块的最大强度及血凝块形成的稳定性,主要反映 PLT 数量、质量和纤维蛋白的含量,正常人群参考值为 50~70 mm。⑤凝血综合指数(CI 值):反映凝血因子、血小板和纤维蛋白原综合水平等所有变量的整体水平,正常参考值为-3~3。TEG 检测于采血后 2 h 内完成。

二、凝血功能检测与 PLT 计数

选择同期于我院正常产检的孕产妇 300 名,平

均年龄(29±3)岁,其中早孕、中孕、晚孕组各 100 名;另选正常未孕对照妇女 100 名,平均年龄(29±2)岁,所有研究对象均无肝肾、血液和其他疾病史,未使用影响止凝血功能药物,且追踪至产后并未发生产后出血等并发症。PLT 计数取静脉血 2 mL,置于 EDTA-K₂ 真空抗凝管中,轻轻颠倒混匀 3~6 次,采用 XT2000 全自动五分类血液分析仪(日本, Sysmex 公司)进行分析。凝血功能检测,取静脉血 1.8 mL,置于含 109 mmol/L 枸橼酸钠 0.2 mL 的真空抗凝管(9:1)内,轻轻颠倒混匀 5~10 次,采用 STA-compact 全自动血凝分析仪(法国, Stago 公司)进行 PT、APTT、TT 与 Fib 检测。

三、TEG 与传统凝血功能及 PLT 相关性检测

正常妊娠孕产妇 83 名,平均孕周 36 周,抽取静脉血 5 mL,其中 1 mL 用于 PLT 计数,2 mL 用于凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)检测,2 mL 用于 TEG 检测,检测方法同前。

四、统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件包对数据进行统计分析,均值组间比较采用 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、正常未孕与妊娠妇女各孕期 TEG 结果

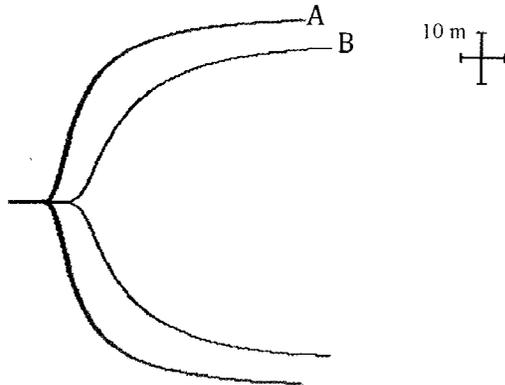
由表 1 可见,妊娠组较未孕组 R、K 值降低,α角及 MA、CI 值升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。早孕组 K 值较未孕组明显降低($P<0.01$),α角、CI 值明显升高($P<0.01$),而 R、MA 值无统计学差异($P>0.05$);中孕组及晚孕组较未孕组 R、K 值降低,α角及 MA、CI 值升高,差异均有统计学意义($P<0.01$);中孕组较早孕组 K 值显著降低($P<0.01$),α角显著升高($P<0.01$),而 R、MA、CI 值均无统计学差异($P>0.05$);晚孕组较早孕组各参数均有显著差异($P<0.01$);晚孕组较中孕组 K 值显著降低($P<0.01$),α角、CI 值显著升高($P<0.01$),而 R、MA 值差异无统计学意义($P>0.05$)。

妊娠期妇女凝血综合指数 CI 平均为 (0.07±0.10),显著高于正常未孕妇女 (-1.08±2.06) ($P<0.01$)。除早孕组与中孕组 CI 值无统计学差异外,中孕期起,CI 值均随孕周增大而显著升高 ($P<0.01$)。TEG 的图形显示妊娠期妇女(图 1A)较未孕妇女(图 1B)为高凝状态。

表 1 未孕组与妊娠组妇女 TEG 结果 ($\bar{x}\pm s$)

TEG 参数	R 值(min)	K 值(min)	α 角(deg)	MA 值(mm)	CI 值
未孕组(n=72)	7.66±1.88 (2.7~13.3)	2.27±0.58 (1.2~3.5)	61.5±5.57 (47.6~73.2)	61.4±4.91 (50.5~72.0)	-1.08±2.06 (-6.1~3.9)
妊娠组(n=231)	6.73±1.24 ^{a)} (3.3~11.7)	1.83±0.45 ^{a)} (1.1~3.7)	67.4±5.08 ^{a)} (45.0~76.3)	66.0±4.94 ^{a)} (49.7~75.7)	0.07±0.10 ^{a)} (-5.6~3.7)
早孕组(n=65)	7.06±1.53 (3.4~11.7)	2.04±0.52 ^{a)} (1.1~3.7)	64.9±6.32 ^{a)} (45.0~74.8)	63.0±5.53 (49.7~75.7)	-0.71±2.04 ^{a)} (-5.6~3.7)
中孕组(n=68)	6.78±1.59 ^{a)} (3.3~9.9)	1.85±0.37 ^{a,b)} (1.2~3.4)	67.8±4.10 ^{a,b)} (53.4~76.1)	66.7±3.51 ^{a)} (54.8~74.6)	-0.17±1.29 ^{a)} (-3.5~3.3)
晚孕组(n=98)	6.48±0.93 ^{a,b)} (3.5~9.6)	1.69±0.38 ^{a,b,c)} (1.1~3.3)	69.3±4.03 ^{a,b,c)} (53.1~76.3)	67.5±4.51 ^{a,b)} (56.6~77.7)	0.71±1.20 ^{a,b,c)} (-1.7~2.9)

a): 与未孕组比较, $P<0.01$; b): 与早孕组比较, $P<0.01$; c): 与中孕组比较, $P<0.01$



A: 正常妊娠妇女; B: 正常未孕妇女

图 1 正常妊娠期妇女与未孕妇女 TEG 图形比较

二、正常未孕与妊娠组妇女各孕期凝血四项指标与 PLT 计数比较

早孕组 PT、TT、FIB, 中孕组 APTT、TT、FIB 及晚孕组凝血四项参数均与未孕组间有显著差异 ($P<0.01$), 而 PLT 计数则无统计学差异。中孕组 APTT、TT 以及晚孕组 PT、APTT 较早孕组明显缩短 ($P<0.01$), FIB 明显升高 ($P<0.01$), PLT 明显降低 ($P<0.05$, $P<0.01$); 晚孕组与中孕组相比, PT 显著缩短 ($P<0.01$), APTT、TT 显著延长 ($P<0.01$), FIB、PLT 则无统计学改变 ($P>0.05$) (见表 2)。

三、TEG 参数与凝血四项、PLT 计数间相关性

83 例正常妊娠孕妇 TEG 与传统凝血功能各检测指标的相关性分析由表 3 可见, 妊娠期妇女 TEG 的 K 值与 PLT 呈负相关 ($P<0.05$), α 角、MA 值与 PLT 呈正相关 ($P<0.05$, $P<0.01$); R 值与 APTT 呈正

相关 ($P<0.05$); MA 值与 FIB 呈正相关 ($P<0.01$); 而妊娠期妇女 TEG 参数与 PT 及 TT 间无相关性。

表 3 TEG 与传统凝血功能的相关性

	PT	APTT	TT	FIB	PLT
R 值	0.024	0.253 ^{a)}	0.076	-0.160	-0.067
K 值	0.092	-0.157	-0.118	-0.108	-0.289 ^{a)}
α 值	-0.181	0.025	0.076	0.087	0.266 ^{a)}
MA 值	-0.184	0.112	0.069	0.336 ^{b)}	0.456 ^{b)}

a): $P<0.05$, b): $P<0.01$

讨 论

正常妊娠期血液的高凝状态是维持和保护正常妊娠的重要因素之一^[7], 但同时也是引发各种产科并发症的潜在危险, 特别是孕期中如合并妊娠高血压综合征、胎盘早剥、羊水栓塞、产后出血等病理因素, 则因血液的高凝状态更趋于严重, 使凝血与纤溶系统间的动态平衡受到破坏, 可发生凝血功能障碍, 而易导致 DIC 等严重并发症, 危及生命^[8]。TEG 对整体凝血功能具有良好的监测作用, 目前已广泛应用于各种外科手术、输血及 ICU 等, 国外产科领域已有应用^[9], 而我国产科的应用研究甚少。

本研究通过检测孕产妇及正常未孕妇女 TEG 各项指标, 结果显示妊娠期妇女较未孕组 R、K 值显著降低, α 角、MA 值显著升高, 即 TEG 的图形显示妊娠期妇女为高凝状态, 与国外报道一致^[9]。进一步分析各孕期 TEG 的结果, 显示早孕组与未孕组间 R 值无统计学差异, 而中孕组及晚孕组 R 值显

表 2 未孕组与妊娠组妇女凝血结果 ($\bar{x}\pm s$)

分组	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
未孕组(n=100)	12.5±0.65 (11.4~5.0)	34.9±4.30 (26.8~43.7)	16.3±0.90 (14.5~18.3)	3.0±0.54 (2.03~4.74)	214.0±51.4 (97~346)
早孕组(n=100)	13.1±0.86 ^{b)} (10.3~15.3)	35.8±3.71 (28.0~44.2)	15.6±0.83 ^{b)} (14.0~18.1)	3.4±0.63 ^{b)} (2.15~5.44)	217.9±47.1 (133~359)
中孕组(n=100)	12.7±1.07 (11.3~16.2)	30.9±2.41 ^{b,c)} (27.1~36.9)	14.8±0.79 ^{b,c)} (13.0~17.1)	5.1±0.91 ^{b,c)} (3.6~7.5)	200.2±45.0 ^{a,c)} (92~330)
晚孕组(n=100)	12.1±0.55 ^{b,c,d)} (11.0~13.7)	33.1±2.52 ^{b,c,d)} (25.0~38.2)	15.4±0.93 ^{b,d)} (14.0~18.2)	5.0±0.72 ^{b,c)} (3.1~6.5)	191.7±47.6 ^{b,c)} (99~289)

与未孕组比较, a): $P<0.05$, b): $P<0.01$; c): 与早孕组比较, $P<0.01$; d): 与中孕组比较, $P<0.01$

著缩短, R 值反映的是凝血启动过程中凝血因子的综合作用, 主要受凝血因子的影响, 高凝时缩短, 这与妊娠后孕妇体内凝血因子水平从孕中期开始逐渐增加有关。K 值与 α 角在妊娠的不同孕期中分别表现为逐渐降低和逐渐升高, 且均有显著差异, 其主要反映纤维蛋白原的含量, 表明在整个妊娠阶段纤维蛋白原水平不断上升。MA 值在早孕期间无明显改变, 之后随着孕期延长而增大, 中孕到晚孕亦无统计学差异, 提示妊娠期孕产妇 PLT 功能从孕中期开始逐渐增强。早孕期妇女 CI 已较未孕组显著增大, 而早孕组与中孕组无统计学差异, 中孕期后 CI 值又随孕周延长而显著增大。由此可见, 为防止分娩时过度出血的发生, 在妊娠早期, 体内凝血系统已开始发生微妙的变化, 纤维蛋白原随孕周延长而显著增高, 在妊娠中期至晚期不断加强, 凝血因子水平与 PLT 功能从孕中期开始明显升高, 表现出明显的高凝改变, 并最终达到一个新的平衡。妊娠期妇女 TEG 结果与 Thornton 等^[1]对于妊娠期凝血功能改变的描述完全一致, 说明 TEG 各项参数的变化符合妊娠晚期孕妇的凝血系统改变, 可用于妊娠时凝血状态的监测。

传统凝血四项检测中, PT、APTT、TT、FIB 也随孕周延长而发生改变, PT 反映外源性凝血途径, 妊娠后随着孕周增加而缩短; APTT 反映内源性凝血途径, TT 反映纤维蛋白原的转化, APTT 与 TT 随孕周延长逐渐缩短, 而至孕晚期较孕中期亦有所延长, 结果与文献报道一致^[10]。上述改变可能是由于传统凝血四项检查只针对血浆中某些凝血因子含量的检测, 而该阶段凝血因子含量并未明显增加而孕妇血容量正在扩增导致凝血因子含量有所稀释所致。PLT 检测亦发现, 从孕中期开始 PLT 比未孕组及孕早期显著降低, 这可能与妊娠期间血容量增加及在晚孕期间破坏增多有关^[11]。本研究发现妊娠妇女 TEG 的 R 值与 MA 值分别与 APTT 及 FIB 呈正相关; PLT 与 K 值、 α 角及 MA 值间均有显著相关性, 与文献报道的 MA 值大小与 PLT 数量及功能密切相关一致^[12-13]。本研究结果表明, TEG 能发挥传统凝血四项在妊娠妇女凝血监测中的作用。本文 TEG 各参数与传统凝血四项的研究多集中在晚孕组, 而未孕、早孕、中孕妇女 TEG 与传统凝血四项的相关性有待更多病例的进一步探讨。

总之, TEG 可准确地反映妊娠妇女凝血功能的变化情况, 且 TEG 反应的是凝血“全貌”, 在一定程

度上更优于传统凝血四项, 其有望为妊娠期妇女产前、产时、产后出血的预测及孕产妇凝血功能的监测提供更为准确的实验依据。

[参考文献]

- [1] Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2010, 24(3): 339-352.
- [2] Scarpelini S, Rhind SG, Nascimento B, et al. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers[J]. Braz J Med Biol Res, 2009, 42(12): 1210-1217.
- [3] Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, et al. Thrombelastography in the surgical patient[J]. Minerva Anestesiol, 2010, 76(2): 131-137.
- [4] 肖菲, 金晓东, 魏永刚, 等. 血栓弹力图在诊断 DIC 中的价值探讨[J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39(3): 521-522.
- [5] 刘克玄, 陈淑琴, 杨广, 等. 围肾移植术期凝血弹性图的变化[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2004, 25(B07): 286-288.
- [6] 普翠芬, 刘建, 娄世锋, 等. 血栓弹力图在诊断妊娠合并血小板减少症中的应用[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(13): 1471-1472.
- [7] Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2003, 16(2): 153-168.
- [8] 英国血液学标准化委员会. 弥散性血管内凝血诊断指南[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9(3): 222-224.
- [9] Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women[J]. Anesth Analg, 1997, 85(1): 94-98.
- [10] 姜志凤, 宗玮芳, 徐叶. 不同妊娠期正常孕妇及产科早期 DIC 患者 PT、APTT、TT、FIB、D-D、FM 变化的探讨[J]. 检验医学, 2011, 26(2): 111-113.
- [11] Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, et al. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold [J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(1): 29-33.
- [12] Beilin Y, Arnold I, Hossain S. Evaluation of the platelet function analyzer (PFA-100) vs. the thromboelastogram (TEG) in the parturient [J]. Int J Obstet Anesth, 2006, 15(1): 7-12.
- [13] Harnett MJ, Hepner DL, Datta S, et al. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography[J]. Anaesthesia, 2005, 60(11): 1068-1072.

(收稿日期: 2012-07-19)

(本文编辑: 褚敬申)