

弥散性血管内凝血新生儿凝血与纤溶的改变及临床意义

甘 明¹, 刘剑荣¹, 廖永强¹, 覃广萍² (江西省萍乡市人民医院: 1. 检验科; 2. 新生儿科 337055)

【摘要】 目的 探讨弥散性血管内凝血(DIC)新生儿凝血与纤溶实验指标的变化及临床意义, 为临床医师早期干预治疗 DIC 新生儿提供具有参考价值的实验室依据。**方法** 用凝固法、凝血酶法(Glauss 法)、乳胶增强免疫透射比浊法、乳胶凝集半定量法分别测定 DIC 组 20 例、早期可疑 DIC 组 25 例和健康对照组 20 例足月新生儿的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、血浆 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。**结果** DIC 新生儿患者组 D-D 和 FDP 显著升高, PT、APTT、TT 均延长, 而 FIB 均显著降低, 各项指标与健康对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在早期可疑 DIC 阶段, D-D 和 FDP 阳性率分别为 84% 和 52%, 而 PT、APTT、TT、FIB 的异常率仅为 44%、32%、24%、20%。**结论** DIC 新生儿存在纤溶, 抗凝系统的激活及凝血因子的损耗, 尤其 D-D、FDP 的变化显著, 是观察新生儿早期 DIC 的重要临床指标。

【关键词】 弥散性血管内凝血; 新生儿; D-二聚体; 纤维蛋白(原)降解产物

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.18.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)18-2277-02

A clinical study for the changes of blood coagulation and fibrinolysis in full-term newborns with DIC GAN Ming¹, LIU Jian-rong¹, LIAO Yong-qiang¹, QIN Guang-ping² (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neonates, Pingxiang People's Hospital, Jiangxi 337055, China)

【Abstract】 Objective To discuss the changes of blood coagulation and fibrinolysis in full-term newborns with DIC and also to provide important laboratory datum for clinical early intervening full-term newborns with DIC. **Methods** The prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(APTT), thrombin Time(TT), the levels of fibrinogen(FIB), D-dimer(D-D), fibrin(ogen) degradation product(FDP) of 20 cases full-term DIC newborns, with 25 cases full-term non-DIC newborns and 20 cases normal full-term newborns were measured by coagulation assay, Glauss assay, immunoturbidimetry, latex agglutination semiquantitative assay. **Results** The level of FIB was lower, but The levels of D-D and FDP were higher, the PT, APTT and TT were longer significantly than those of normal controls, there are statistical significance($P < 0.05$) between DIC full-term newborns and normal controls. In the early questionable stage, the positive rates of D-D and FDP were 84%, 52% respectively, the anomalism rates of PT, APTT, TT, FIB were 44%, 32%, 24%, 20% respectively. **Conclusion** There exists the activation of anticoagulation and fibrinolysis and the wastage of blood coagulation factors in full-term newborns with DIC, especially, the changes of D-D and FDP are significant, they are early and sensitive indices for the diagnosis of newborns DIC.

【Key words】 disseminated intravascular coagulation; full-term new-born; D-Dimer; fibrin(ogen) degradation product

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是在某些致病因素的作用下, 全身小血管内广泛的微血栓形成以及继发性纤溶受抑的一种以凝血-抗凝血和纤溶-抗纤溶失衡为病理特征的临床血栓-出血综合征^[1]; 通常是指已出现出血和(或)多个器官功能障碍的继发性纤溶期^[2], 也是危重新生儿危重急症之一, 它具有病情重、变化迅速、预后凶险、病死率高等特征。因此, 简单、快速和准确的实验诊断方法对于 DIC 新生儿患者早期治疗、阻止病情进展、提高治愈率、降低病死率至关重要。本文对 DIC 新生儿患者血浆 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)以及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)的检测在发病过程中变化进行分析, 并探讨其在 DIC 新生儿实验诊断方面的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2008 年 5 月至 2011 年 8 月新生儿科患者 20 例为 DIC 组, 25 例患者为 DIC 可疑组, 其中本院妇

产科转入的新生儿科患者 34 例, 新入院或其他医院转入的患者 11 例, 年龄为 0~28 d, 平均年龄 16.4 d。所有病例均符合第七届全国血栓与止血会议制定的诊断标准^[3]。选取本院妇产科同期出生的足月健康新生儿 20 例为健康对照组, 出生后一般情况佳, 无各系统疾病。

1.2 主要试剂和仪器 (1)试剂: PT、APTT、TT、FIB 的试剂均购于武汉中太生物技术有限公司; 血浆 D-D 试剂盒购于上海长岛生物技术有限公司; FDP 试剂盒购自 Diagnostic STA-GO 公司。(2)仪器: 法国 Diagnostic Stago STA Compact 全自动血凝仪。

1.3 方法 (1)标本采集: 以枸橼酸钠(109 mmol/L)与静脉血 1:9 抗凝, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血浆待测。于 2 h 内全部测定完毕。(2)检测方法: 用凝固法检测 PT、APTT、TT, 用凝血酶法(Glauss 法)检测 FIB; 乳胶增强免疫透射比浊法检测血浆 D-D; 乳胶凝集半定量实验检测 FDP; 血小板(PLT)计数按常规方法。所有实验步骤严格按试剂盒和仪器说明书操作。

1.4 统计学处理 计量资料各参数均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验及 Fisher 精确概率法,统计分析在 SPSS13.0 软件上完成。

表 1 各组凝血及纤溶指标含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)	FDP(mg/L)
DIC 组	20	60.3±17.8 ^a	19.2±8.9 ^a	25.2±8.3 ^a	1.07±0.87 ^a	3.53±0.42 ^a	25.6±5.2 ^a
早期可疑 DIC 组	25	46.2±11.6 ^b	15.7±2.8 ^b	23.4±5.3 ^b	1.52±0.93 ^b	1.25±0.83 ^b	17.2±11.2 ^b
健康对照组	20	35.5±5.5	12.5±3.5	17.8±3.5	2.54±1.46	0.38±0.24	6.3±1.6

注:与健康对照组比较或早期可疑 DIC 组比较,^a $P<0.05$;与健康对照组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 各组凝血及纤溶指标阳性率比较[$n(\%)$]

指标	异常标准	DIC 组	早期可疑 DIC 组
APTT	延长大于 10 s	12(60)	8(32)
PT	延长大于 3 s	15(75)	11(44)
TT	延长大于 3 s	12(60)	6(24)
FIB	<1.5 g/L	11(55)	5(20)
D-D	>0.5 mg/L	20(100)	21(84)
FDP	>10 mg/L	20(100)	13(52)
PLT	<100×10 ⁹ /L	15(75)	12(48)

3 讨 论

DIC 的主要特征是在某些致病因素作用下,血液凝固机制被激活,毛细血管或小动、静脉内形成广泛的微血栓。由于凝血过程加速,消耗了大量的凝血因子和血小板,并激活纤维蛋白溶解系统,引起继发性纤维蛋白溶解亢进,从而导致广泛性出血、循环障碍、栓塞和溶血等一系列临床表现。

新生儿 DIC 绝大多数为急性、全身性,且多为严重型。一般可分为 3 期,(1)高凝期:大量凝血因子依次激活,血管内可反复有微血栓形成。此期持续时间短暂,无出血表现,不易发现,也可因血液呈高凝状态而抽血时血液易凝固或拔针后不出血而发现。(2)低凝期:血中凝血因子不断消耗,又缺乏合成和补充,以致血液转入低凝状态,血液不易凝固而致消化道等器官出血或穿刺注射部位出血不止。(3)继发纤溶亢进期:体内凝血与抗凝血间的平衡严重紊乱,FIB 大量消耗,纤溶活性增强,微血栓重新溶解,在坏死组织基础上发生广泛、严重、持续地出血。临床上这三期经常交叉存在,不易截然分开。有时临床医生在患儿出现广泛的出血倾向时才考虑 DIC,而此时已是低凝期。事实上,在抢救新生儿时如出现采血困难或一采血就凝固,就应注意有无 DIC 的可能。新生儿因生理性纤溶活性不足,能典型进入继发纤溶亢进期相对不多,多在低凝期死亡。轻症有时诊断困难,重症可于 1~2 d 死亡。因此实验室检查是确诊新生儿 DIC 的重要依据,根据本实验结果显示 PT、APTT、TT 等在 DIC 新生儿患者中出现较高的阳性率,阳性率分别为 75%、60%、60%。并且随着病情的好转而接近或恢复正常,但在早期或可疑 DIC 时其敏感性不高,阳性率分别只有 44%、32%、24%。而 FIB 和 PLT 的阳性率分别为 55% 和 75%,在早期或可疑 DIC 新生儿患者中只有 20% 和 48%,但由于诸多因素影响 FIB 及 PLT 的降低,因此动态观察 PLT 的变化,对于早发现和及时诊断重症患者并发 DIC 具有较大的价值^[4]。

通过本组数据观察在新生儿 DIC 的患者中阳性率均高达 100%,在早期新生儿 DIC 的患者中阳性率分别为 84% 和 52%。D-D 的形成机制是在血液凝固过程中,纤维蛋白单体或中间聚合体在 XⅢ 的作用下,形成交联蛋白,后者进一步受纤

2 结 果

DIC 组与早期可疑 DIC 组和健康对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),各指标检查结果及阳性率见表 1、2。

溶酶作用下发生降解,形成 D-D^[5]。故 D-D 与血液凝固、纤溶均有内在联系,是 DIC 早期特异性分子标志物,为凝血功能早期灵敏指标^[6]。于 1994 年被列入我国 DIC 的诊断标准之一^[7]。有研究者对临床疑诊 DIC 患者进行 PLT、FIB、FDP 和 D-D 测定,其中 D-D 最能正确反映体内凝血酶和纤溶酶活性,并指出当血浆 D-D 水平大于 1.5 mg/L 时,对 DIC 有较高的诊断价值。这方面的文献报道较多,如有研究者在列举 DIC 实验诊断中,将血浆 D-D 测定排在首位。在凝血和纤溶系统诸多实验中,当发生 DIC 时血浆 D-D 含量均表现增高;D-D 实验敏感率为 94%,特异性为 80%,阳性预测率为 100%;且其测定对 DIC 的病情观察、判断疗效及预后有一定的价值^[8]。有研究者指出,当单项实验指标明显异常或诊断有疑难时可加做定量实验,如血浆 D-D 定量测定。本实验通过血浆 D-D 测定 DIC 新生儿组与健康对照组差异有统计学意义($P<0.05$),其结果与大量文献报道一致。因此血浆 D-D 测定可以作为体内血栓形成的无创性检测指标之一。

FDP 是反映血循环中纤维蛋白(原)在纤溶酶作用下所生成的 X(x)、Y(y)、D(d)、E(e)碎片的含量,它反映的是纤溶系统激活和 FDP 生成。DIC 时 FDP 随着纤维蛋白溶解(继发纤溶)在血中浓度增加,所以测定 FDP 即可知道血栓的存在。FDP 经过中间产物 X 组分、Y 组分,最后降解生成 D 组分、E 组分,而 D 组分和 E 组分也可因不同分解过程出现不同产物,也有来源于第Ⅷ因子架桥形成的稳定型纤维蛋白等分子结构的不同物质,一起测定这些组分,就能了解 DIC 时凝固系统和纤溶系统的活性状态^[9]。FDP 测定虽较敏感,但 FDP 作为纤维蛋白及纤维蛋白降解产物,对原发性及继发性纤溶无鉴别意义。与 FDP 相比,血浆 D-D 升高,反映了体内过多的血栓形成,排除了 FIB 降解产物的干扰,且随病情的加重升高而更加明显,因而突出了血浆 D-D 在早期确诊 DIC 时的临床意义。FDP 由于操作繁杂,人为因素影响大,假阳性高,有研究表明虽敏感性高,但特异性低。反之,D-D 虽敏感性低,但特异性高,并且 D-D 增高亦非 DIC 的特异性实验,在成人深静脉血栓、心肌梗死、肺栓塞及外科手术后等均可增高。此时可以联合 PT、APTT、PLT、FDP 等异常及基础疾病进行鉴别。FDP 与 D-D 两者配合,可提高 DIC 诊断的特异度和敏感度^[10]。

由于新生儿各种凝血因子生理性减低、纤溶作用生理性增强等特点,加上取血困难,新生儿 DIC 诊断有其特殊性^[11]。由于新生儿纤溶活性的特点,通常不宜以一次的 D-D 检测结果作为依据。有报道危重新生儿死亡组血浆 D-D 较治愈组血浆 D-D 明显增强^[12]。由于 D-D 阳性的结果常随新生儿日龄和病情变化而发生增减,需连续监测其变化,以免误诊或在紧急处理时矫正过旺,造成过度治疗。

国内学者研究结果提示,有宫内缺血、(下转第 2280 页)

达阳性率与健康对照组水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 3 组血清 SCCA 和铁蛋白的检测阳性率[n(%)]			
组别	n	SCCA	铁蛋白
健康对照组	45	1(2.2)	2(4.4)
良性肿瘤组	35	2(5.7)	3(8.6)
宫颈癌组	83	56(67.5) ^{ab}	38(45.8) ^{ab}

注:与健康对照组相比,^a $P<0.05$;与良性肿瘤组相比,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

SCCA 是一组属于丝氨酸/半胱氨酸抑制物家族的糖蛋白^[2]。SCCA 由 Suzuke 等^[3]于鳞状细胞癌组织中分离出来,作为鳞状细胞癌的肿瘤标志物,可对宫颈癌、肺癌、食道癌等疾病进行检测。宫颈癌治疗前血清中 SCCA 水平检测可以作为早期预后指标,并筛选出的高危患者进行辅助治疗^[4]。铁蛋白是另一种蛋白类的肿瘤标记物,与卵巢癌密切相关,在宫颈癌中也有所表达。后期宫颈癌和复发的宫颈癌往往累及卵巢,可能与铁蛋白升高有关。因宫颈癌早期多无特异症状,诊断较为困难,CT 等影像学诊断对于早期宫颈癌的检出率偏低;而且,不同组织学类型的宫颈癌对于治疗手段的敏感程度及预后的差别较大。因此,采用血清学手段对于早期宫颈癌进行筛选及诊断尤为重要。多数的恶性肿瘤表达特异性抗原或者抗体,对其检测有助于肿瘤的早期诊断^[5]。

本研究中发现,在宫颈癌患者血清 SCCA 和铁蛋白表达水平均升高,而宫颈良性肿瘤患者血清 SCCA 和铁蛋白表达水平则无明显变化,两组相比差异有统计学意义($P<0.05$),说明两种细胞因子有助于对宫颈癌的血清学诊断。宫颈癌患者血清 SCCA 和铁蛋白的阳性率均显著高于健康对照组和良性肿瘤组。SCCA 和铁蛋白与其他肿瘤标志物一样,随着其水平的升高,常表明患者病情的恶化^[6]。本研究也显示了 SCCA 和铁蛋白水平高低随宫颈癌临床病情发展,其阳性率也随之升高,

提示两项标志物有助于评估患者宫颈癌的病情变化监测^[7]。综上所述,血清 SCCA 和铁蛋白作为重要的肿瘤标志物,是影响宫颈癌预后的一个重要因素,在监测宫颈癌的发生和评价疗效等方面具有重要价值,肿瘤标志物浓度的变化对于临床医生评估患者的病情变化有较大帮助。检测 SCCA 和铁蛋白血清浓度对宫颈癌的诊断及预后有明显的辅助价值,并可显著提高诊断的敏感性,为患者的治疗提供可靠的依据。

参考文献

[1] 雷君,张彤. 5 种肿瘤标志物在宫颈癌检测中的信息提示和临床应用[J]. 新疆医科大学学报,2005,28(2):165-167.

[2] 吴向陇,姜缨,李明众,等. 宫颈鳞状细胞癌患者血清鳞状细胞癌抗原变化的临床意义[J]. 陕西肿瘤医学,2000,8(2):72-74.

[3] Suzuke Y, Nakano T, Ohno T, et al. Serum CYFRA 21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2000,126(3):332-336.

[4] 闻凤芹. 宫颈癌早期诊断方法的进展[J]. 河北医药,2006,28(1):55.

[5] 应漂漂,王茂峰. 联合 CEA、SCCA、CYFRA21-1 三项肿瘤标志物诊断非小细胞肺癌的临床应用价值[J]. 实验与检验医学,2009,27(6):591.

[6] 孙海燕. 血清鳞状细胞癌抗原在宫颈鳞状细胞癌中的变化及意义[J]. 肿瘤学杂志,2001,7(4):228-230.

[7] 刘晓玲,车少敏,王文,等. 血清 SCC 与宫颈癌生物学行为中的相关性及其临床意义[J]. 西安交通大学学报:医学版,2004,25(6):576-577.

(收稿日期:2012-04-13)

(上接第 2278 页)

缺氧的高危新生儿,出生后更应严密监护血压、心功能和筛查 DIC,这对及早发现心血管功能障碍并发 DIC,防止微血栓栓塞器官组织至关重要。在对窒息足月新生儿、早产儿的止血状态进行比较时,研究发现,窒息早产儿的 PLT、FIB 均明显下降,血浆 D-D 有所升高。提示窒息早产儿更容易发生 DIC,且倾向于 DIC 的低凝期。

综上所述,对 DIC 新生儿使用 D-D 等敏感性和特异性高的分子标志物以及 APTT、PT、TT、FIB、PLT 和 FDP 的检测对及早诊断新生儿 DIC 有其特殊的临床意义,并对其存在的止血状态进行早期干预,有望减轻 DIC 新生儿器官损伤,改善预后条件,提高 DIC 新生儿的治愈率,降低病死率。

参考文献

[1] 王岩,苏萍. 新生儿弥散性血管内的早期诊断及治疗进展[J]. 中国新生儿科杂志,2009,24(4):247.

[2] Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. Thromb Haemost,2001,86(5):1327-1330.

[3] 中华医学会血液分会血栓与止血组,第七届全国血栓与止血学术会议制定的四项诊断参考标准[J]. 中华血液学

杂志,2000,21(3):165-168.

[4] Acka S, HajiMichael P, de Medonca A, et al. Time course of platelet counts in critically ill patients[J]. Crit Care Med,2002,30(4):753-756.

[5] 林列坤,关广雄,李惠芳,等. D-二聚体定量检测及在 DIC 诊断中的作用[J]. 实用医技杂志,2005,12(3):548-549.

[6] 盛明华. 危重新生儿血清 D-二聚体的测定及超小剂量肝素的应用[J]. 小儿急救医学,2002,9(4):221.

[7] 许秀华. 产妇 DIC 中凝血与纤溶系统水平临床分析[J]. 中国临床实用医学,2010,4(4):14-15.

[8] 毕道濯,赵建刚. 窒息新生儿血浆 D-二聚体变化的研究[J]. 天津医科大学学报,2006,12(1):49.

[9] 贺石林. DIC 的发病机制与诊治研究的进展[J]. 湖南医学,2000,17(5):349.

[10] 胡波,王珂. 血浆 D-二聚体及 FDP 检测在 DIC 诊断中的意义[J]. 重庆医学,2004,33(11):1666-1668.

[11] 邝文英,王豫黔,朱小瑜,等. 早产儿 D-二聚体和纤溶酶原的动态变化研究[J]. 中国新生儿科杂志,2006,21(3):136.

[12] 叶中绿,王优,徐军发,等. 窒息新生儿抗凝和纤溶的改变及临床意义[J]. 小儿急救医学,2004,11(3):156-158.

(收稿日期:2012-02-20)