

复发性流产患者凝血相关指标的改变与易栓症发生的相关性^{*}

刘劲松, 赖晓霏[△] (重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

【摘要】 目的 探讨凝血、抗凝血指标和血小板等有关指标的改变与复发性流产发生的意义。**方法** 选择 30 例正常足月妊娠妇女和 50 例复发性流产疾病患者,对活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)和抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)以及血小板计数(PLT)进行检测和统计分析。**结果** 复发性流产疾病组与正常足月妊娠组相比,PT、APTT、FIB、ATⅢ、PLT、TT 差异均无统计学意义($P>0.05$);D-二聚体两组差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 联合检测凝血、抗凝血指标说明复发性流产疾病孕妇比正常孕妇具有更高的凝血状态,有血栓形成倾向。

【关键词】 复发性流产疾病; 凝血功能; 易栓症
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.23.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)23-3097-02

The relationship between coagulation function and thrombophilia in patients with recurrent miscarriage^{*} LIU Jin-song, LAI Xiao-fei[△] (Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the coagulation function and thrombosis in patients with recurrent spontaneous abortion(RSA). **Methods** The prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(APTT), thrombin time(TT), fibrinogen(FIB), antithrombin Ⅲ(ATⅢ), platelet count(PLT) were tested and analyzed in 30 normal pregnant women in the third trimester and 50 pregnant women with RSA. **Results** Compared with the normal pregnant women, the levels of PT, APTT, FIB, ATⅢ, PLT, TT in the pregnant women with spontaneous abortion disorders was no significant differences($P>0.05$), D-dimer has significant differences($P<0.05$). **Conclusion** There are thrombophilia in pregnant women with spontaneous abortion disorders.

【Key words】 recurrent spontaneous abortion; coagulation function; thrombosis

复发性流产(RSA)指有 2 次或 2 次以上连续自然流产。发生率约占育龄妇女的 1%~3%。目前已确定的 RSA 危险因素包括胚胎染色体异常、孕妇内分泌异常、生殖器官畸形、生殖道感染、生殖道局部或全身免疫异常等^[1]。近来,国内外均有报道认为 RSA 患者具有血栓形成的倾向,这种持续的血栓形成倾向即高凝状态称为易栓症^[2]。这种高凝状态对于凝血和纤溶系统的功能会造成一定影响,使凝血、抗凝和纤溶系统的相关指标会发生改变。对于超过 2 次以上妊娠失败的患者,其有显著增加的遗传性或获得性血栓的发生率^[3]。本研究通过对 50 例 RSA 患者(病例组)和 30 例正常足月的孕妇(对照组)的凝血、抗凝血及血小板等指标进行分析比较,探讨凝血、抗凝和纤溶系统指标的改变对 RSA 患者发生易栓症的意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2013 年 1 月在本院住院的 RSA 患者 50 例作为病例组,平均年龄 27 岁,平均孕周 38 周,严格按照《妇产科学》诊断及分类标准。选择在本院住院

正常足月孕妇 30 例作为对照组,平均年龄 24 岁,平均孕周 37 周。排除出血性疾病及近期有服用影响凝血功能药物的孕妇。

1.2 标本采集 对照组要求在抽血前 2 周内不能服用对凝血、抗凝以及血小板系统有影响的任何药物。抗凝管采用 BD 公司生产的凝血试管,以 0.13 mmol/L 枸橼酸钠(1:9)抗凝。采用 Sysmex 全自动血凝分析仪 CA7000 检测凝血及纤溶 6 项相关指标,活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、D-二聚体(D-D),Sysmex 全自动血球仪 XE-2100 检测血小板计数(PLT)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件,多组间均数比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

病例组与对照组比较,PT、APTT、PLT、FIB、TT、ATⅢ 差异无统计学意义($P>0.05$);D-D 在病例组增高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 正常足月妊娠组、复发性流产组凝血指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)	TT(s)	PLT($\times 10^9/L$)	ATⅢ(%)	D-D(mg/L)
对照组	30	25.6 $\pm$ 2.1	11.1 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.6	16.6 $\pm$ 1.6	206.0 $\pm$ 0.6	104.0 $\pm$ 17.3	0.2 $\pm$ 0.2
病例组	50	26.8 $\pm$ 3.3	10.9 $\pm$ 0.8	3.7 $\pm$ 0.7	17.5 $\pm$ 2.2	206.0 $\pm$ 0.6	103.0 $\pm$ 18.2	0.5 $\pm$ 0.2

3 讨 论

RSA 原因复杂,目前具体原因不是很清楚,因此临床上对于 RSA 的预防还比较困难。在妊娠过程中,母体和胎儿之间

存在着复杂的关系,因此如果适合胚胎生长发育微环境的平衡遭到破坏,就可能导致流产等不良妊娠结局出现。研究表明,很多易栓症的病理机制与 RSA 的转归相似,主要表现为易栓

^{*} 基金项目:国家临床重点专科建设项目经费资助(财社[2010]305 号)。[△] 通讯作者,E-mail:XF224234@163.com。

症患者其发生流产概率明显增高^[4]。正常妊娠足月孕妇相比正常妇女,更常伴有生理性高凝状态,这种状态利于产妇产后子宫收缩和止血,是机体的一种自我保护机制^[5]。近年来有较多学者认为,RSA 的妇女比一般正常足月妊娠具有更为明显的高凝现象,并伴有血栓形成倾向。这种高凝状态可以引起凝血功能的异常增高和纤溶功能的异常降低,因此发生血栓的可能性更大。本研究针对临床常见的凝血、抗凝和纤溶指标进行检测,比较 RSA 妇女与正常足月孕妇的相关指标,进一步证实 RSA 妇女中凝血异常的表现。凝血指标 PT 和 APTT 是反映凝血系统较为敏感和常用的筛选试验;TT 反映血浆中 FIB 在凝血酶的作用下变为纤维蛋白所需的时间,主要反映血液中含有肝素类抗凝物质;FIB 是血浆黏滞度的主要决定因素,在血小板的聚集过程中起重要作用,其含量增高,促进血栓形成;ATⅢ是人体重要的抗凝物质,主要作用是抑制或灭活凝血因子及纤溶酶、血小板聚集;D-D 是纤维蛋白单体经活化因子Ⅻ交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物。D-D 血浆中水平增高说明存在继发性纤溶过程。在本研究中,PT、APTT 在病例组均较对照组缩短,而 FIB、D-D 含量病例组高于对照组,ATⅢ在病例组明显低于对照组,这些结果表明复发性流产组患者相对于正常晚孕组存在更加明显的高凝易栓状态。如果血液高凝状态在 RSA 患者体内持续存在并发展,就会导致 RSA 患者比正常妊娠足月妇女具有更高的发生血栓的危险性,最终导致不良妊娠发生。有报道称 RSA 患者底蜕膜、胎盘绒毛及脐带血管内血栓形成,可能是促使流产发生的关键因素之一^[6]。对 RSA 患者的抗凝、凝血和血小板研究,最初可能受启发于对抗磷脂综合征患者的治疗^[7]。大量研究结果表明,抗心磷脂抗体能结合并激活血管内皮细胞,干扰正常的凝血途径,导致血栓形成影响胎盘灌注,胎盘组织病理学表现为小血栓形成^[8]。

综上所述,与正常足月孕妇相比,RSA 患者体内存在明显的高凝状态。抗凝缺陷所致的血栓形成倾向增加了胎盘血栓形成的危险性,因此妊娠期血液处于高凝状态与流产风险的增加密切相关^[9]。近年来,抗凝缺陷导致的血栓形成倾向与不良妊娠结局之间的关联已引起人们的广泛关注。对抗凝系统缺陷的相应诊断和治疗的研究也成为热点。Krabbendam 等^[10]对 76 例易栓症妇女给予小剂量阿司匹林和低分子肝素治疗发现,27 例怀孕成功 20 例(74.1%)。因此,对不明原因

的 RSA 患者应进行相应的凝血、抗凝和纤溶指标的筛查,根据此指标及早进行干预治疗,对于改善胎儿预后意义重大。

参考文献

- [1] Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein platelet defects: a review and update [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2005, 11(1): 1-13.
- [2] Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion [J]. Hum Reprod, 2008, 23(2): 278-284.
- [3] Raziel A, Kornberg Y, Friedler S, et al. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss [J]. Am J Reprod Immunol, 2001, 45(2): 65-71.
- [4] 蔡秀娟, 郑梅玲. 易栓症和原因不明习惯性流产 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(7): 125-126.
- [5] 唐淑稳. 妊娠期血液高凝并发症的研究进展 [J]. 医学综述, 2007, 13(1): 60-61.
- [6] 董雪梅, 杜晓钟. 血栓形成倾向与反复自然流产的研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2013, 10(2): 197-200.
- [7] 马慧英, 王琰. 西宁地区 123 例复发性流产患者相关抗体检测与分析 [J]. 检验医学与临床, 2013, 10(4): 473-474.
- [8] 孙朋, 董雪梅, 杜晓钟, 等. 反复自然流产患者检测抗心磷脂抗体及 IgA 抗 β_2 -GPI 的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(2): 134-135.
- [9] 董雪梅, 林晓娟, 杜晓钟. 抗凝蛋白缺陷与反复自然流产的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19): 2372-2373.
- [10] Kovalevsky G, G racia CR, Berlin JA, et al. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a metaanalysis [J] Arch Intern Med, 2004, 164(5): 558-563.

(收稿日期: 2013-05-27 修回日期: 2013-07-29)

(上接第 3094 页)

- [2] 徐凌, 蔡柏蔷. 浅析 2006 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议修订版 [J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(3): 161-165.
- [3] Zeni F, Viallon A, Assicot M, et al. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis [J]. Clin Inters Care, 1994, 5(suppl 2): 89-98.
- [4] Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care [J]. Arch Intern Med, 2008, 168(18): 2000-2007.
- [5] 徐建华, 舒畅, 王导新. 血清降钙素原、C-反应蛋白对社区获得性肺炎患者病情评估的临床研究 [J]. 重庆医学, 2012, 41(14): 1377-1378.
- [6] 陈社安, 李炜焯, 麦爱芬, 等. 定量检测降钙素原在危重患者感染的诊断及预后判断中的临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8(4): 416-417.
- [7] Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, et al. Tschaikowsky

K; Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications [J]. Intensive Care Med, 2002, 28(8): 1094-1102.

- [8] Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, et al. Ertel W; Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients [J]. Crit Care Med, 2000, 28(4): 950-957.
- [9] Martin C, Boisson C, Haccoun M, et al. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor- α and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock and severe trauma [J]. Crit Care Med, 1997, 25(11): 1813-1819.
- [10] Sauerland S, Hensler T, Bouillon B, et al. Plasma levels of procalcitonin and neopterin in multiple trauma patients with or without brain injury [J]. J Neurotrauma, 2003, 20(10): 953-960.

(收稿日期: 2013-05-02 修回日期: 2013-07-05)