

• 论 著 •

妊娠期凝血筛查 4 项参考区间的建立与分析

孙秋瑾¹, 岳育红^{2#}, 王怡然³, 王清涛^{2△}

(1. 北京市朝阳区妇幼保健院检验科 100021; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院检验科/北京市临床检验中心, 北京 100020; 3. 首都医科大学医学检验系 2012 级本科, 北京 100050)

摘要:目的 建立北京市朝阳区妇幼保健院检验科健康孕早、中、晚孕期凝血功能筛查 4 项的参考区间并进行分析。方法 参考美国临床实验室标准化协会(CLSI)C28-A3 文件, 对就诊于北京市朝阳区妇幼保健院孕妇进行回顾性筛选, 选出符合纳入标准的健康妊娠女性 6 942 名, 同时筛选出健康非妊娠女性 140 名, 采用 SYSMEX CA7000 全自动凝血分析仪及相关配套试剂检测活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原浓度(FIB)、凝血酶时间(TT)的水平, 并建立不同妊娠期: 包括早期(0~12 周)、中期(13~27 周)、晚期(28~40 周)的凝血筛查 4 项的参考区间。**结果** 随着孕早、中、晚期的进展, APTT、PT 水平逐渐下降, 除 APTT 孕中期与对照组比较, 差异无统计学意义外($P=0.982$); 其他 APTT、PT 各期与对照组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 而 FIB 随着孕期的进展则逐渐上升, 各孕期组间以及各孕期与对照组间数据均数两两比较, 差异均有统计学意义($P<0.01$); 而 TT 中孕与晚孕比较, 差异无统计学意义($P=1.000$), 故可以合并中、晚孕参考区间。**结论** 建立各妊娠期凝血筛查项目 PT、APTT、FIB、TT 的参考区间, 有利于正确评价妊娠期凝血功能异常疾病的诊断和治疗。

关键词:妊娠; 凝血筛查; 参考区间

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.009 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)02-0174-03

Establishment and analysis of reference intervals for 4 coagulation parameters in pregnant women

SUN Qiujin¹, YUE Yuhong^{2#}, WANG Yiran³, WANG Qingtao^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Chaoyang Maternal and Child-care Centre, Beijing 100021, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University/Beijing Center for Clinical Laboratory, Beijing 100020, China; 3. Grade 2012, Department of Medical Laboratory, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: **Objective** To establish and analyze the reference intervals for women in the early, middle and late pregnancy about 4 coagulation screening parameters in local hospital. **Methods** Referring to the US Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) C28-A3, we chose 6 942 cases of pregnant women which were fit of the criteria and 140 cases of non-pregnant healthy women. Four coagulation parameters were detected using Sysmex CA7000 automated coagulation analytical instruments and reagents, which were activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), thrombin time (TT), in early (0-12 weeks), medium (13-27 weeks) and late (28-40 weeks) pregnant women. Using those data, we established reference intervals of 4 coagulation parameters in pregnant women in local hospital. **Results** With the progress of the early, middle and late pregnancy, APTT, PT levels decreased gradually. Compared with the control group, in addition to APTT of middle pregnancy, the differences were not statistically significant ($P=0.982$), and other APTT, PT in different periods, the difference had statistical significance ($P<0.05$). However, with the progress of the early, middle and late pregnancy, FIB levels increased gradually, and there were significant differences between each pregnancy group, between each pregnancy and the control group ($P<0.01$). The difference of serum TT between the middle pregnant group and the late pregnant group had no statistical significance ($P=1.000$).

Conclusion The establishment of reference intervals of 4 coagulation parameters in different period of pregnancy is conducive to the diagnosis and treatment of coagulation disorders in pregnancy.

Key words: pregnancy; coagulation screening parameters; reference interval

女性在妊娠期由于血液处于高凝状态, 凝血、抗凝及纤溶系统均有不同程度的改变, 如果仍采用非妊娠期女性的参考区间, 将难以获得准确的诊断信息, 甚至引起误诊和漏诊^[1]。而且由于不同的实验室使用不同的检测系统及检验方法, 故其结果也存在较大的差异。为进一步了解不同孕期凝血机制、功能的变化, 预防并发症的发生, 本文回顾性分析了北京市朝阳区妇幼保健院正常孕妇凝血筛查 4 项检测指标: 活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原浓度(FIB)、凝血酶时间(TT)。同时参考美国临床和实验室标准化协会(CLSI)C28-A3 文件^[2], 以建立实验室不同孕期凝血筛查 4 项的参考区间^[3-4], 为孕产妇出血及血栓性疾病的诊断和预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 健康妊娠组 回顾性筛选 2014 年 1 月至 2015 年 12 月就诊于北京市朝阳区妇幼保健院做孕期凝血功能筛查的孕妇 6 942 名, 收集符合如下纳入标准早、中、晚孕孕妇凝血 4 项的数据^[5]: (1) 经阴道分娩的单胎妊娠女性; (2) 妊娠期血压正常 ($<90/140$ mm Hg); (3) 妊娠期无尿蛋白(尿蛋白定性为阴性或 24 h 尿蛋白定量低于 150 mg 或尿蛋白浓度低于 100 mg/L); (4) 分娩孕周为 37~40 周; (5) 产时出血量不多于 500 mL; (6) 无凝血性疾病及血液系统疾病; (7) 无心、肺、肝、肾疾病史、无精神性疾病; (8) 未服用任何抗凝药物; (9) 近 3 个月没有进行输血或手术; (10) 年龄为 19~44 岁。按照孕分期分

作者简介: 孙秋瑾, 女, 技师, 主要从事临床检验研究。 # 共同第一作者: 岳育红, 女, 主管技师, 主要从事临床标准化研究。 △ 通信作者, E-mail: wqt36@163.com.

成几个亚组:孕早期(妊娠 0~12 周)4 337 例,孕中期(妊娠 13~27 周)471 例,孕晚期(28~40 周)2 134 例。

1.1.2 非妊娠期健康组 非妊娠期健康女性 140 例为对照组,纳入标准为:(1)血压正常(<90/140 mm Hg);(2)无尿蛋白(尿蛋白定性为阴性);(3)无凝血性疾疾病及血液系统疾病;(4)无心、肺、肝、肾疾病史,无精神性疾病;(5)未服用任何抗凝药物;(6)近 3 个月没有进行输血或手术;(7)年龄为 19~44 岁。

1.2 试剂与仪器 SYSMEX CA7000 全自动凝血分析仪及其相关配套试剂,具体检验方法严格按照实验室凝血检测标准操作规程执行;凝血仪每年进行校准;选择至少 2 个浓度(正常和异常的)室内质控品,每批次至少进行 1 次室内质控(2 个浓度水平),并保证在控;凝血筛查 4 项参加卫生部临床检验中心的室内质评且成绩合格。

1.3 标本采集 选用 VACUETTE 枸橼酸钠真空采血管(含 0.109 mmol/L 枸橼酸钠 0.3 mL),对研究对象进行静脉采血,采血时为保证采集血量达到要求 2.7 mL(确保抗凝剂与血液的比例为 1:9),应在采集时待管内真空负压耗尽再选择结束;然后颠倒混匀血样 8~10 次,避免血液出现凝块;3 000 r/min,离心 10 min;取无溶血、无脂血抗凝血浆,2 h 内完成检测。

1.4 统计学处理

1.4.1 离群值处理 参考 CLSI C28-A3 文件建议的 Dixon 法^[6](即 D/R 比值)判断离群值,当 D/R≥1/3 时,该值应当作为离群值被剔除。D 是指极大(或极小)值和相邻值之间的绝对差值,而 R 是指包括极值在内的所有值中最大值和最小值

间的差值。

1.4.2 统计学方法 使用 SPSS19.0 统计软件进行分析,参考区间的计算采用百分位法表示,以 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 方式表示 95%CI。95%CI 的制定采用的是非参数法^[6-8]。多组非正态性数据统计,首先选用 Kruskal-Wallis 检验进行总体比较,有差异再用 Dunn post hoc analysis 进行两两比较。选用箱线图反应各妊娠组凝血指标变化趋势及离散情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各妊娠期 APTT、PT、FIB、TT 的参考区间 通过对 6 942 例不同孕期孕妇及 140 例对照组女性凝血结果进行分析,计算出 95%CI。其制订采用非参数法,以 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 方式表示,见表 1。

2.2 对照组与妊娠期各组别的比较及妊娠期各组别间的比较 随着孕早、中、晚期的进展,APTT、PT 数值逐渐下降,除 APTT 孕中期与对照组比较,差异无统计学意义外($P = 0.982$),其他 APTT、PT 各期与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 FIB 随着孕期的进展则逐渐上升,各孕期间以及各孕期与对照组间数据均数的两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);而 TT 中孕与晚孕期比较,差异无统计学意义($P = 1.000$),故可以合并中、晚孕期参考区间为: $M(P_{2.5} \sim P_{97.5}) = 17.20 (15.60 \sim 19.10)$ 。见表 2。

表 1 各妊娠期 APTT、PT、FIB、TT 的参考区间 [$M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$]

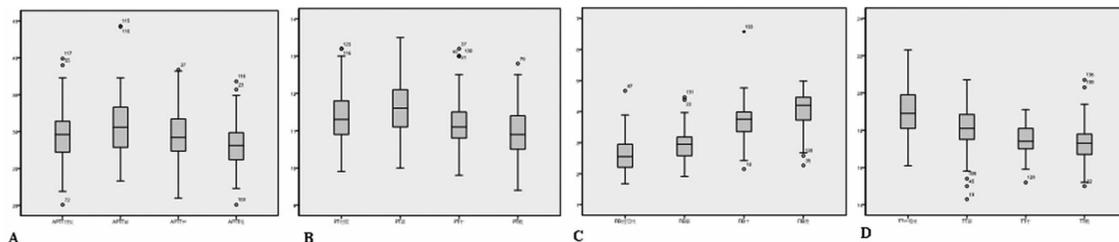
组别	n	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)	TT(s)
对照组	140	29.60 (23.23~36.51)	11.30 (10.06~12.95)	2.55 (1.79~3.76)	18.90 (16.35~21.74)
早孕组	4 337	30.30 (23.60~37.30)	11.42 (10.21~12.95)	3.09 (2.00~4.39)	17.90 (15.90~20.00)
中孕组	471	29.20 (23.20~36.00)	11.09 (9.99~12.58)	3.71 (2.57~4.65)	17.30 (15.70~19.10)
晚孕组	2 134	27.90 (22.70~34.20)	10.93 (9.90~12.24)	4.13 (2.96~4.87)	17.20 (15.60~19.30)
厂家 ^a	—	21.10~36.50	9.80~12.10	1.80~3.50	14.00~21.00

注:^a表示未采用 $M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$ 表示;—表示此项无数据。

表 2 对照组与妊娠期各组别的比较及妊娠期各组别间的比较(P)

统计学检验	对比	APTT	PT	FIB	TT
Kruskal-wallisanalysis		0.000	0.000	0.000	0.000
Dunn post hoc analysis	N vs. W1	0.014	0.000	0.000	0.000
	N vs. W2	0.982	0.002	0.000	0.000
	N vs. W3	0.013	0.000	0.000	0.000
	W1 vs. W2	0.031	0.000	0.000	0.000
	W1 vs. W3	0.000	0.000	0.000	0.000
	W2 vs. W3	0.002	0.033	0.000	1.000
ANOVA(组间)		0.000	0.000	0.000	0.000

注:N 为对照组;W1 为早孕组(0~12 周);W2 为中孕组(13~27 周);W3 为晚孕组(28~40 周)。



注:A 为 APTT 变量箱线图;B 为 PT 变量箱线图;C 为 FIB 变量箱线图;D 为 TT 变量箱线图。

图 1 对照组及各妊娠组箱线图

2.3 对照组及各妊娠组凝血指标变化趋势及离散情况 箱线

图更直观反映了本试验妊娠早、中、晚凝血 4 项指标变化趋势

及离散情况,见图 1。

3 讨 论

近年来,凝血、抗凝及纤溶系统的变化在孕产妇中的应用价值越来越受到临床重视^[9]。妊娠是一种特殊的生理过程,因胎儿生长发育和分娩的生理需求,此时机体内的各项生理指标均发生一定程度的改变,以利于胎儿的生长和娩出。特别是在妊娠晚期,体内的凝血功能增强,抗凝功能减弱,纤溶功能减弱,致使妊娠晚期妇女体内出现高凝状态,因此,对于孕妇这个特殊群体再使用正常非孕妇女性或男性的参考区间已不合适。故建立正常健康孕妇不同妊娠期凝血筛查 4 项的参考区间迫在眉睫。

凝血筛查 4 项是出血性及血栓性疾病筛查的常规检验项目。PT 是外源性凝血系统较为敏感的筛选指标,可反映血浆中凝血因子 II、V、VII、X 水平;APTT 是内源性凝血系统较为敏感的筛选指标,可反映血浆中凝血因子 VIII、IX、XI、XII 水平;FIB 是内、外源性凝血途径的最终通路,主要用于纤溶筛查^[10],在妊娠期 FIB 可由 2~4 g/L 增至 4~6 g/L;TT 是检测待测标本是否有循环抗凝物质的试验,其长短反映血浆纤维蛋白原量或质的异常程度。

本研究结果显示,随着孕期进程,PT、APTT 逐渐缩短,FIB 则显著升高,提示妊娠末期高凝状态易形成血栓^[9],应高度关注。本研究结果表明,孕早期孕妇的凝血系统和纤溶系统发生变化,血浆纤维蛋白原的水平逐渐增加,大部分凝血因子增多,可溶性纤维蛋白单体水平增加,纤溶酶源激活物活性下降而其抑制物水平升高,血液呈高凝状态。这种生理变化随着孕妇孕周的增加而加剧,适度高凝是一种生理性保护措施。其有利于维持纤维蛋白沉积于动脉、子宫壁和胎盘绒毛间,有助于维持胎盘的完整性以及剥离而形成血栓,有利于分娩过程中和产后迅速止血,有效防止大出血。

然而当某些诱因存在时,机体可由高凝状态迅速转化为低凝状态,此时由于大量凝血因子的消耗,可引起妊娠高血压综合征及诱发纤溶的发生、胎盘早剥、弥散性血管内凝血(DIC)^[11]和产后血栓等多种产科并发症,严重威胁孕产妇、胎儿的安全^[5]。因此,建立孕妇不同孕期常规凝血试验参考区间,密切观察孕妇产前凝血 4 项指标,了解其凝血与纤溶功能的变化,有助于病情的监测,防止产科出血及血栓性疾病,对提高分娩安全、保护母婴健康具有重要意义。

参考文献

[1] 邓群英,张宏. 妊娠期女性血浆抗凝血酶 III 和 D-二聚体

(上接第 173 页)

- [3] Fernandez-Cruz E. Elimination of syngeneic sarcomas in rats by a subsets of T lymphocytes [J]. JEXP Med, 2015, 152: 823.
- [4] Voena C, Chiarle R. Advances in cancer immunology and cancer immunotherapy [J]. Discovery Med, 2016, 21 (114): 125-133.
- [5] 立彦,傅雷,杜艳丽. 肿瘤病人细胞免疫功能状态及临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(3): 330-332.
- [6] 安云庆. 医学免疫学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 84-109.
- [7] 陆焯,童剑萍. 视网膜母细胞瘤的发生机制及诊断和治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016 24(6): 1007-1014.
- [8] Zaks TZ, Chappell DB, Rosenberg SA, et al. Fas-mediated suicide of tumor reactive T cell following activation by specific tumor selective rescue by escape inhibition[J].

参考区间的建立[J]. 检验医学与临床杂志, 2016, 13(3): 341-346.

- [2] CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. Approved Guided line. Third Edition[S]. Wayne, PA: CLSI CA3-C28, 2008.
- [3] Lippi G, Tripodi A, Simundic AM, et al. International survey on D-Dimer test reporting: a call for standardization [J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(3): 287-293.
- [4] 周文宾,谢波,陆红,等. 凝血检测参考区间的验证与分析[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(5): 42-45.
- [5] 刘慧英. 正常孕妇不同孕期及产后常规凝血功能检测指标参考区间调查[J]. 河北医学, 2012, 18(9): 1253-1255.
- [6] 陈锐,鲁燕飞,周志兰,等. ACL-TOP700 血凝仪凝血 4 项正常参考区间的建立[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36 (8): 1088-1089.
- [7] Zhang GM, Guo XX, Zhu BL, et al. Establishing reference intervals of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for apparently healthy elderly [J]. Clin Lab, 2016, 62 (1/2): 135-140.
- [8] Bakan E1, Polat H, Ozarda Y, Ozturk N, et al. A reference interval study for common biochemical analytes in Eastern Turkey: a comparison of a reference population with laboratory data mining [J]. Biochem Med, 2016, 26(2): 210-223.
- [9] 李帅,吕时铭,汤杰英. 浙江地区汉族孕产妇 D-二聚体参考区间的建立及应用. 中华检验医学杂志, 2011, 34(7): 580-585.
- [10] 闫宏斌,郑善鑫,郝晓柯,等. SYSMEX CS5100 血凝分析仪性能评估及凝血六项参考区间的调整[J]. 检验医学, 2014, 29(9): 964-968.
- [11] Clifford SM, Bunker AM, Jacobsen JR, et al. Age and gender specific pediatric reference intervals for aldolase, amylase, ceruloplasmin, creatine kinase, pancreatic amylase, prealbumin and uric acid [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(9/10): 788-789.

(收稿日期: 2016-08-23 修回日期: 2016-10-29)

Immunol, 2009, 162(6): 3273-3279.

- [9] 李光辉,彭燕一. RNA 干扰技术在视网膜膜疾病治疗中的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(5): 901-904.
- [10] Noble F, Mellows T, et al. Tumor infiltrating lymphocytes correlate with improved survival in patients with oesophageal adenocarcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 31: 1-9.
- [11] 周晋华. 流式细胞术分析不同分期的恶性肿瘤外周血 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. 临床肿瘤杂志, 2009, 7(14): 619-621.
- [12] Baumann MH, Milson TJ, Patrick CW, et al. Correlation of circulating natural killer cell count with prognosis in large cell lymphoma[J]. Cancer, 2010, 57: 2309.

(收稿日期: 2016-08-17 修回日期: 2016-10-23)