

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 09. 005

# 抗凝血酶Ⅲ对预测性诊断孕产妇脑静脉窦血栓的价值分析\*

毕 瑞<sup>1</sup>, 张 波<sup>2</sup>, 尹建威<sup>3</sup>, 杨 亮<sup>4△</sup>

(榆林市第二医院:1. 妇产科;2. 消化内科;3. 呼吸内二科;4. 神经内二科, 陕西榆林 719051)

**摘 要:** **目的** 探讨血浆抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)对孕产妇脑静脉窦血栓(CVST)的预测性诊断价值。**方法** 以2012年1月至2017年1月在该院接受首次产检的孕产妇137例为研究对象,开展前瞻性随访研究,纳入对象均表现出孕早期首次产检时D-二聚体(D-D) > 4 mg/L 或纤维蛋白原降解产物(FDP) > 4 mg/L。按围产期是否出现 CVST,将其划分为观察组( $n=21$ ,出现 CVST)和对照组( $n=116$ ,未出现 CVST)。检测并对比 2 组血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、D-D、FDP、ATⅢ水平,并测评 ATⅢ与其他指标的相关性,利用受试者工作特征(ROC)曲线分析 ATⅢ对诊断 CVST 的效能,利用 Logistic 回归分析明确 ATⅢ与 CVST 发生的关系。**结果** 观察组 ATⅢ水平明显低于对照组,PT 明显长于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。ATⅢ水平与 PT 呈显著负相关( $r=-0.806, P=0.001$ )。ATⅢ对早期诊断 CVST 有较高价值,ROC 曲线下面积为 0.849,ATⅢ的最佳截断值为 72.8%,此时灵敏度为 0.857,特异度为 0.698。ATⅢ偏低是 CVST 发生的独立危险因素( $OR=2.711, P=0.001$ )。**结论** 孕早期检测 ATⅢ对早期诊断 CVST 有一定价值,建议对孕早期凝血及纤溶功能异常孕产妇同时检测该指标。

**关键词:** 抗凝血酶Ⅲ; 孕产妇; 脑静脉窦血栓

中图法分类号:R714.46

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)09-1232-04

## Value of antithrombin Ⅲ in predicting cerebral venous sinus thrombosis in pregnant women\*

BI Rui<sup>1</sup>, ZHANG Bo<sup>2</sup>, YIN Jianwei<sup>3</sup>, YANG Liang<sup>4△</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Gastroenterology;

3. the Second Department of Respiratory; 4. the Second Department of

Neurology, Yulin Second Hospital of Shaanxi Province, Yulin, Shaanxi 719051, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the predictive value of plasma antithrombin Ⅲ (ATⅢ) in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) in pregnant women. **Methods** A total of 137 pregnant women who received first production inspection in our hospital from January 2012 to January 2017 were involved to carry out prospective follow-up study. These subjects all showed that D-Dimer (D-D) was above 4 mg/L or fibrinogen degradation products (FDP) was above 4 mg/L. According to whether CVST occurred, they were divided into observation group ( $n=21$ , CVST occurred) and control group ( $n=116$ , CVST did not occur). Their platelet count (PLT), prothrombin time (PT), D-D, FDP, ATⅢ were detected and compared, the correlation among ATⅢ and other indexes were analyzed, the predictive value of ATⅢ in the diagnosis of CVST were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve, the relationship between ATⅢ and CVST were analyzed by binary logistic regression. **Results** ATⅢ in the observation group was much lower, and PT was much longer than those in the control group, the differences were statistical significant ( $P<0.05$ ). ATⅢ negatively correlated with PT ( $r=-0.806, P=0.001$ ). ATⅢ had reliable value for early diagnosis of CVST, the area under ROC was 0.849, and the optimal cutoff value of ATⅢ was 72.8%, where the sensitivity was 0.857, and the specificity was 0.698. Low ATⅢ was an independent risk factor for CVST ( $OR=2.711, P=0.001$ ). **Conclusion** The detection of ATⅢ in early pregnancy has certain value for early diagnosis of CVST. It is suggested that for cases with dysfunction of coagulation and fibrinolysis, ATⅢ should be detected at the same time.

**Key words:** antithrombin Ⅲ; pregnant women; cerebral venous sinus thrombosis

孕产妇脑静脉窦血栓(CVST)虽较少见,但因临床表现复杂,早期诊断困难,即便目前影像学技术及

\* 基金项目:陕西省医学科技攻关计划项目(201405107)。

作者简介:毕瑞,女,主治医师,主要从事产科疾病相关研究。 △ 通信作者, E-mail: 827118513@qq.com。

治疗水平有明显提升,患者病死率仍高达 5%~30%,存活者也可能出现肢体活动及认知功能障碍等后遗症,影响生活质量<sup>[1]</sup>。目前研究多认为明确 CVST 发生的高危因素,采取针对性干预措施有助于提升患者预后,且有报道指出凝血及纤溶功能紊乱,尤其是纤维蛋白原降解产物(FDP)、D-二聚体(D-D)升高可能是 CVST 的高危因素<sup>[2]</sup>。抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)对凝血酶有一定抑制作用,其能够通过与传统凝血及纤溶指标不同的角度反映患者凝血功能<sup>[3]</sup>,可能也有助于预测 CVST 的发生,但目前针对性探讨其对 CVST 诊断作用的研究尚少。本研究纳入 137 例存在 CVST 高危风险的孕产妇,进一步探讨了 ATⅢ对早期诊断该疾病的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2012 年 1 月至 2017 年 1 月于本院住院分娩的 137 例孕产妇进行前瞻性随访研究,本研究已获得本院伦理委员会批准,纳入患者及其家属均知情且签署同意书。纳入标准:病历资料完整;首次产检时发现 D-D>4 mg/L 或 FDP>4 mg/L,并同时开展 ATⅢ监测;单胎。排除标准:年龄<18 岁;孕前存在原发性癫痫、颅内感染等神经系统疾病。失访标准:因 CVST 以外的因素导致人工终止妊娠;自主要求退出研究者。对所有孕产妇持续随访,参考《中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南》<sup>[4]</sup>确诊 CVST,并将 CVST 患者纳入观察组,其他研究对象纳入对照组。观察组 21 例,妊娠年龄 18~45 岁,平均(32.0±8.2)岁;孕末期发病 4 例,其中 1 例口服避孕药,1 例妊娠高血压综合征,2 例直接诱因不明;产褥期发病 17 例,其中产后 2 d 发病 1 例,产后 6 d 发病 1 例,产后 1~2 周发病 15 例;伴糖尿病 4 例,高血压 5 例;症状表现:意识不清伴抽搐 5 例,步态不稳 2 例,肢体偏瘫 3 例,明显头痛 19 例。对照组 116 例,

妊娠年龄 18~44 岁,平均(31.7±8.1)岁;其中 3 例口服避孕药,7 例妊娠高血压综合征,伴糖尿病 17 例,伴高血压 21 例。2 组研究对象年龄、基础疾病情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法 所有研究对象在妊娠 12 周产检时,采用酶联免疫吸附试验检测血浆 ATⅢ水平,相关试剂盒由上海信然生物技术有限公司生产。同时,统计 12 周产检时血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、D-D、FDP 水平,对比 2 组上述指标的差异,分析首次产检时血浆 ATⅢ水平对早期诊断 CVST 的价值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间对比采用独立样本  $t$  检验,血浆 ATⅢ水平与其他指标的相关性分析采用 Pearson 相关法,血浆 ATⅢ对早期诊断 CVST 的效能应用受试者工作特征(ROC)曲线评估, CVST 发生的独立危险因素应用 Logistic 回归分析评估。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 诊断、治疗及转归 观察组 21 例患者血栓形成部位:乙状窦 15 例次,横窦 14 例次,矢状窦 8 例次,大静脉 2 例次,海绵窦 1 例次。由于 12 周产检时已将此部分纳为重点关注对象,因此在出现相关症状时立即开展 CT、MRI 等诊断方案,确诊疾病。确诊后立即开展抗凝治疗,包括应用肝素钠、接触性溶栓、全身静脉溶栓等,并开展对症治疗。经治疗后 1 例死亡,5 例遗留偏瘫、失语、癫痫等后遗症,15 例痊愈无后遗症。

2.2 2 组研究对象各检测指标水平对比 观察组 ATⅢ水平明显更低,PT 明显更长,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2 组研究对象 PLT、D-D、FDP 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组研究对象各检测指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | ATⅢ(%)   | PT(s)    | PLT( $\times 10^9/L$ ) | D-D(mg/L) | FDP(mg/L) |
|----------|----------|----------|----------|------------------------|-----------|-----------|
| 观察组      | 21       | 64.9±7.8 | 17.8±1.4 | 187.8±83.5             | 4.8±0.9   | 5.1±1.3   |
| 对照组      | 116      | 77.1±7.9 | 14.6±1.5 | 192.4±93.2             | 4.5±1.1   | 5.3±1.1   |
| <i>t</i> |          | 6.524    | 9.083    | 0.211                  | 1.179     | 0.745     |
| <i>P</i> |          | 0.000    | 0.000    | 0.833                  | 0.240     | 0.458     |

2.3 ATⅢ与其他指标的相关性评分 经 Pearson 相关分析,ATⅢ水平与 PT 呈显著负相关( $r=-0.806$ ,  $P=0.001$ ),线性拟合曲线见图 1。ATⅢ水平与 PLT 呈弱正相关( $r=0.201$ ,  $P=0.033$ ),但不具备临床意义。ATⅢ水平与 D-D、FDP 均无显著相关性( $r=-0.187$ ,  $P>0.05$ )。

2.4 ATⅢ对早期诊断 CVST 的效能分析 ATⅢ对早期诊断 CVST 的 ROC 曲线见图 2,其曲线下面积

为 0.849 (标准误为 0.044,  $P=0.001$ , 95%  $CI=0.762\sim 0.935$ ),ATⅢ的最佳截断值为 72.8%,此时灵敏度为 0.857,特异度为 0.698,约登指数为 0.555。

2.5 CVST 发生的多因素回归分析 纳入 ATⅢ( $\geq 72.8\%$  赋值 0,  $<72.8\%$  赋值 1)及 PT、PLT、D-D、FDP( $\geq$ 中位数赋值 1,  $<$ 中位数赋值 0)为自变量,以是否发生 CVST(是赋值 1,否赋值 0)为因变量,经 Logistic 回归分析,显示仅 ATⅢ偏低是 CVST 发生

的独立危险因素 ( $OR = 2.711, P = 0.001, 95\% CI = 2.100 \sim 5.331$ )。

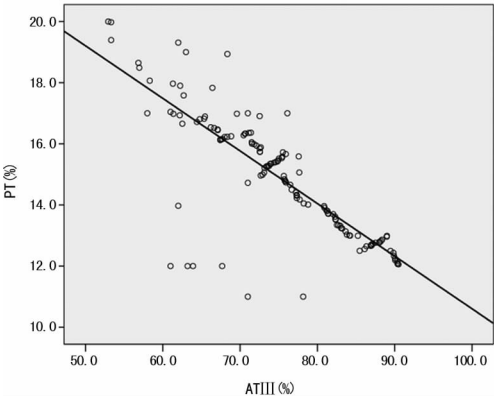


图 1 ATⅢ与 PT 相关性的线性拟合曲线

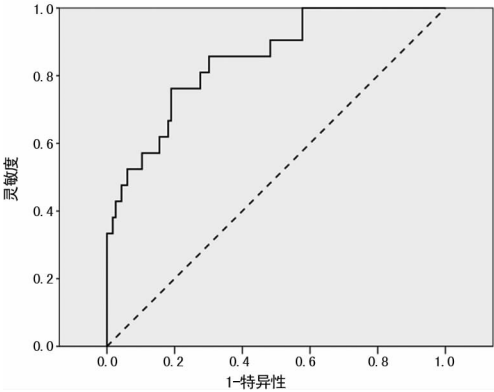


图 2 ATⅢ对早期诊断 CVST 的 ROC 曲线

3 讨 论

CVST 是特殊的缺血性脑血管病类型,发病率占所有脑卒中的 0.5%~1.0%<sup>[5]</sup>,在妊娠及产褥期孕产妇中发病率则相对较高,且主要发病于妊娠晚期及产褥期,黄启涛等<sup>[6]</sup>开展大样本回顾性研究,显示孕产妇 CVST 的发生率约为 0.48%,近年国家二胎政策开放,孕产妇 CVST 的发病率可能增加,探寻可靠的检测指标对早期预测诊断该疾病有一定临床意义。目前研究多认为孕产妇 CVST 发病率较高的原因包括<sup>[7]</sup>:妊娠后期血液处于高凝状态、妊娠呕吐及分娩失血促进血栓形成。另外,子宫、阴道等器官静脉直接与颅内静脉及静脉窦相互沟通,来自盆腔及周边系统的细菌或血栓随血液逆流至颅内静脉系统,也会增加该病发病率<sup>[8]</sup>。

血液高凝状态是 CVST 的危险因素之一,孙成梅等<sup>[9]</sup>报道显示 D-D 及纤维蛋白原升高是该疾病发生的危险因素,但该研究是对已确诊 CVST 患者的回顾性分析,虽然说明 D-D 等指标能够在开展影像学检查之前辅助诊断 CVST,但仍无法说明凝血功能指标对早期预测性诊断 CVST 的价值。迪丽努尔等<sup>[10]</sup>探讨了孕产妇 D-D、FDP 等凝血及纤溶功能指标的变化趋势,指出分娩前孕产妇 D-D 及 FDP 水平均明显升高,提示在妊娠晚期高凝状态较普遍,且由于上述指标的正

常区间已明显高于普通人,因此,在妊娠晚期进一步对 D-D、FDP 等划分危险区间欠缺临床意义。袁恩武等<sup>[11]</sup>则指出妊娠期间凝血及纤溶功能指标的变化具备一定的规律性,并给出了妊娠早期 D-D、FDP 的正常参考区间,分别为 0.00~4.11、0.00~3.99 mg/L,这为本研究奠定了基础。本研究纳入对象在首次产检时即出现 D-D>4 mg/L 或 FDP>4 mg/L,参考前述研究,说明纳入对象是随访发生 CVST 的高危人群,但本研究显示,仅 21 例患者出现 CVST,说明依靠 D-D 和 FDP 可能仍不能有效反映孕妇的凝血及纤溶功能。

本研究引入血浆 ATⅢ这一指标,首先发现在观察组中该指标明显低于对照组,提示该指标可能对预测 CVST 有一定价值,这与邓群英等<sup>[12]</sup>报道相符。本研究同时发现 ATⅢ水平与 PLT、D-D、FBP 等均无显著相关,或相关性较弱,不具备临床意义,这说明该指标与其他指标对凝血的影响机制不同,因此能够作为传统凝血功能指标的补充。许燕京等<sup>[13]</sup>对脓毒症并发弥散性血管内凝血的研究也有类似结果。ROC 曲线显示该指标能够有效预测未来 CVST 的发生,表明该指标对早期预测性诊断 CVST 有较高价值。ATⅢ主要作用于血液中其他具备丝氨酸为中心的活化凝血因子,如因子Ⅱa、Ⅶ等,对蛋白酶也有抑制作用,是重要的抗凝物质,其水平下降可导致血栓形成<sup>[14]</sup>,早期发现该指标水平过低,可能预示孕产妇未来出现 CVST 的风险提升,本研究直接证实 ATⅢ偏低是 CVST 发生的独立危险因素 ( $OR = 2.711, P = 0.001$ )。

本研究 21 例患者经及时诊治后,仅出现 1 例死亡,但 5 例患者残留各种后遗症,其疗效与白琳等<sup>[15]</sup>报道结果接近,提示目前仍难以有效控制该疾病,临床仍需要对疾病重点预防,故对妊娠早期常规检出凝血及纤溶功能异常对象,建议进一步检测该指标,以更好地指导预防 CVST。

综上所述,ATⅢ对早期预测性诊断孕产妇 CVST 有一定价值,值得关注。

参考文献

[1] 孟利军,孟胜君,黄捷,等.孕产妇颅内静脉窦血栓形成临床分析[J].河北医药,2014,36(1):35-37.

[2] GUNES H N,COKAL B G,GULER S K,et al. Clinical associations,biological risk factors and outcomes of cerebral venous sinus thrombosis[J].J Int Med Res,2016,44(6):1454-1461.

[3] KURODA S,TASHIRO H,KOBAYASHI T,et al. Administration of antithrombin Ⅲ attenuates posthepatectomy liver failure in hepatocellular carcinoma[J].Dig Surg,2015,32(3):173-180.

[4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组卒中诊治指南编写组.中国颅内静脉系统血栓形成诊断和(下转第 1238 页)

株菌中可能存在针对碳青霉烯类抗菌药物的外排泵从而导致菌株耐药。

LEE 等<sup>[9]</sup>研究发现对于产 ESBLs 的肺炎克雷伯菌只缺失一种膜孔蛋白不会引起碳青霉烯耐药,而产 AmpC 酶的肺炎克雷伯菌缺失一种或者两种膜孔蛋白均可导致碳青霉烯耐药或者中介。编号 2368、2875、3050 的菌株 SDS-PAGE 结果显示 OmpK36 缺失,且同时表达 AmpC 酶,提示这 3 株菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药是由 AmpC 酶过度表达合并外膜孔蛋白 OmpK36 的丢失,以及外排泵高表达共同作用导致的。其余 8 株不产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌的耐药机制主要为外排泵的高表达所致。

综上所述,碳青霉烯酶尤其是肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶的产生是本院肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要原因,其次为外排泵高表达。同时也发现,2014 年分离 CRKP 菌株中存在多种耐药机制的协同作用:高产 AmpC 酶,外排泵高表达,外膜蛋白缺失。

## 参考文献

- [1] GIANNELLA M, TRECARICHI E M, GIACOBBE D R, et al. Effect of combination therapy containing a high dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae bloodstream infection[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(2): 244-248.
- [2] POIREL L, DORTET L, BERNABEU S, et al. Genetic features of blaNDM-1-positive Enterobacteriaceae [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(11): 5403-5407.
- [3] DALLENNÉ C, DA COSTA A, DECRÉ D, et al. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacte-

riaceae[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(3): 490-495.

- [4] WEI Z Q, DU X X, YU Y S, et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a Klebsiella pneumoniae isolate from China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(2): 763-765.
- [5] YU W, ZHOU K, GUO L, et al. In vitro pharmacokinetics/pharmacodynamics evaluation of fosfomycin combined with amikacin or colistin against KPC2-producing Klebsiella pneumoniae[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 16(7): 246.
- [6] PAVEZ M, VIEIRA C, DE ARAUJO M R, et al. Molecular mechanisms of membrane impermeability in clinical isolates of Enterobacteriaceae exposed to imipenem selective pressure[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(1): 78-85.
- [7] LIN M F, LIN Y Y, TU C C, et al. Distribution of different efflux pump genes in clinical isolates of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii and their correlation with antimicrobial resistance. [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50(2): 224-231.
- [8] DIAS V C, RESENDE J A, BASTOS A N, et al. Epidemiological, physiological, and molecular characteristics of a brazilian collection of carbapenem-resistant acinetobacter baumannii and pseudomonas aeruginosa[J]. Microb Drug Resist, 2017, 22: 13753-13763.
- [9] LEE K, YONG D, CHOI Y S, et al. Reduced imipenem susceptibility in Klebsiella pneumoniae clinical isolates with plasmid-mediated CMY-2 and DHA-1 beta-lactamases co-mediated by porin loss[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 29(2): 201-206.

(收稿日期: 2017-12-06 修回日期: 2018-01-28)

(上接第 1234 页)

- 治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(11): 818-823.
- [5] FERRO J M, CANHÃO P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16(9): 523.
- [6] 黄启涛, 钟梅, 王晨虹, 等. 广东省不同地域孕产妇围生期栓塞性疾病流行病学调查[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(4): 413-417.
- [7] 孟利军, 孟胜君, 黄捷, 等. 孕产妇颅内静脉窦血栓形成的临床特点及治疗变化[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(20): 2249-2250.
- [8] NIE Q, GUO P, GE J, et al. Cerebral venous sinus thrombosis with cerebral hemorrhage during early pregnancy [J]. Neurosciences (Riyadh), 2015, 20(1): 48-51.
- [9] 孙成梅, 孙华娟, 居克举, 等. 孕产妇颅内静脉窦血栓形成的危险因素及预防[J]. 江苏医药, 2014, 40(4): 468-470.
- [10] 迪丽努尔, 卡米拉, 阿尔孜古丽·木塔力甫. 分娩前孕妇产浆 D 二聚体与 FDP 联合检测的临床意义[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(4): 424-425.

- [11] 袁恩武, 张玉璐, 娄小凤, 等. 正常孕妇不同孕期 D-二聚体和纤维蛋白降解产物参考区间调查[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(18): 2934-2936.
- [12] 邓群英, 张宏. 妊娠期女性血浆抗凝血酶Ⅲ和 D-二聚体参考区间的建立[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(3): 341-343.
- [13] 许燕京, 朱然, 孙旖旎, 等. 抗凝血酶Ⅲ对脓毒症 DIC 的早期诊断价值: 附 445 例患者的回顾性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(2): 127-132.
- [14] KIM K A, LIM Y Y, KIM S H, et al. Bioequivalence of two intravenous formulations of antithrombin Ⅲ: a two-way crossover study in healthy Korean subjects[J]. Clin Ther, 2013, 35(11): 1752-1761.
- [15] 白琳, 代允义, 李志强, 等. 孕产妇合并颅内静脉窦血栓形成的临床特征及治疗对策[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(7): 12-15.

(收稿日期: 2017-12-04 修回日期: 2018-01-26)