

凝血功能检测在妊娠期糖尿病孕妇中的意义

罗将来,胡丽娜

(重庆医科大学第二附属医院妇产科 400010)

[摘要] **目的** 比较妊娠期糖尿病(GDM)患者与健康孕妇实验室凝血指标和血栓弹力图(TEG)参数的差异。**方法** 回顾分析 2013 年 6 月至 2014 年 7 月在重庆医科大学附属第二医院产科住院的 GDM 患者 46 例,健康孕妇 49 例,比较其血栓弹力图、血图及凝血检测结果。**结果** GDM 组和对照组的传统凝血项目比较,国际标准化比值、凝血酶原时间差异具有统计学意义($P < 0.05$),而活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、血小板计数差异无统计学意义($P > 0.05$),GDM 组和对照组的 TEG 常用指标比较,发现 R、K、Angle 角、MA、CI 值差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** TEG 较传统凝血功能检查监测 GDM 患者的血栓前状态的进展更敏感,对指导临床早期干预、缓解或延迟并发症,改善母婴结局具有一定意义。

[关键词] 孕妇;糖尿病;血栓弹力图;血小板;凝血象

[中图分类号] R714.25

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)09-1210-03

Significance of blood coagulation function in patients with gestational diabetes mellitus

Luo Jianglei, Hu Lina

(Department of Obstetrics and Gynaecology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To compare the differences of clotting laboratory indices and thromboelastogram (TEG) parameters between pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) and healthy pregnant women. **Methods** The detection results of clotting laboratory indices and TEG in 46 pregnant women with GDM and 49 healthy pregnant women in our hospital from June 2013 to July 2014 were retrospectively analyzed and compared. **Results** In the comparison of the GDM group and the control group, the traditional clotting laboratory indices, INR and PT had statistically significant differences ($P < 0.05$). However, other traditional clotting laboratory indices, like APTT, FIB, PLT showed no statistically significant differences ($P > 0.05$). The common TEG indices of R value, K value, Angle, MA value and CI value were statistically different between the GDM group and control group ($P < 0.05$). **Conclusion** TEG is more sensitive than traditional clotting detection in monitoring the prethrombotic state of pregnant women with GDM and has certain significance for guiding early clinical intervention, alleviating or delaying complications and improving the maternal and infantile outcome.

[Key words] pregnant women; diabetes mellitus; thromboelastogram; platelet; coagulogram

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是产科较常见的妊娠并发症之一,其定义为妊娠前糖代谢正常,妊娠期才出现的糖尿病。近年来,全球 GDM 发病率不断上升,其中以亚洲地区尤为突出^[1]。据我国数据统计,其发病率占妊娠女性总数的 1%~5%,并呈逐年上升趋势^[2]。GDM 对母儿均存在短期及长期危害,主要并发症为:感染、合并妊娠期高血压、羊水过多或者过少、巨大儿或胎儿生长发育受限、新生儿高胆红素血症、新生儿窒息、新生儿低血糖、胎儿宫内窘迫、胎儿宫内感染、新生儿肺炎,增加流产和早产以及剖宫产率等^[3]。近年来研究发现,GDM 患者较健康足月孕妇存在明显的凝血功能异常,其存在的血栓前状态所致血管损伤是合并妊娠期高血压、增加流产和早产等并发症的主要因素^[4]。故而寻找敏感、特异、有效的检查方法来监测 GDM 患者的血栓前状态的进展,对指导临床早期干预、缓解或延迟并发症,改善母婴结局均具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 6 月至 2014 年 7 月在重庆医科大学附属第二医院产科住院的 GDM 患者 46 例(GDM 组),随机抽取同一时期足月健康孕妇 49 例(对照组)。GDM 组纳入标准:(1)根据《妇产科学》第 8 版妊娠期糖尿病诊断标准;(2)

本次孕周大于或等于 37 周;(3)本次妊娠为自然受孕;(4)未服用影响凝血、纤溶活性的药物。GDM 组排除标准:(1)合并妊娠期高血压疾病;(2)合并心、肺、肝、肾及甲状腺功能异常;(3)合并血液系统疾病。对照组纳入标准:(1)本次孕周大于或等于 37 周;(2)本次妊娠为自然受孕;(3)产检未发现妊娠并发症;(4)未服用影响凝血、纤溶活性的药物。

1.2 方法

1.2.1 血小板计数检测 清晨平静及空腹状态下,用采血器采集静脉血 2 mL,将血液样本放入含有乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)的抗凝管内,充分摇匀后备用,使用 Sysmex XT-1800i 全自动血细胞分析仪进行血液样本的血常规检测。

1.2.2 凝血 5 项检测 清晨平静及空腹状态下,用采血器取肘静脉血 1.8 mL,将血液样本放于真空抗凝管内混匀(抗凝剂与静脉血比例为 1:9),以 3 000 r/min 的速度充分离心 15 min,在 2 h 内完成分离血浆的凝血功能检测。凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)以秒表示,国际正常比率(INR)=PTR=患者 PT(s)/健康人 PT(s)。试剂血浆凝血酶原时间(PT),活化部分凝血活酶时间(APTT),TT 及纤维蛋白原(FIB)4 项指标试剂、质控物标准品均由 Instrument Laboratory 提供。

1.2.3 血栓弹力图(TEG)检测 清晨平静及空腹状态下,采集前臂肘静脉血 1.8 mL,将血液样本置于硅化玻璃管内真空混匀(管内含 0.2 mL 枸橼酸钠 109 mmol/L),取 1 mL 混好的血样放入高岭土激活剂瓶内,轻柔颠倒混匀 5 次,取 340 μ L 移入已加 0.2 mmol/L 氯化钙 20 μ L 的测试杯中,选择“Criticd Kaolin”样品类型,升起杯架,将 Lever 杆移至 Test 位置开始检测,样本于采血后 2 h 内严格按照说明书完成测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 数据包处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GDM 组和对照组的一般情况比较 结果显示两组间年龄、身高、体质量、BMI 差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

2.2 GDM 组和对照组的传统凝血项目比较 INR、PT 值均有不同程度上升且差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 APTT、FIB、血小板(PLT)差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 妊娠期糖尿病组和对照组的一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	身高 (cm)	体质量 (kg)	BMI (kg/m ²)
GDM 组	46	32.50 \pm 4.92	158.57 \pm 5.11	69.29 \pm 9.57	27.60 \pm 4.06
对照组	49	31.24 \pm 4.51	157.65 \pm 4.44	68.17 \pm 9.05	27.42 \pm 3.40
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 妊娠期糖尿病组和对照组的 TEG 常用指标比较 R、K、Angle、MA、CI 值差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 妊娠期糖尿病和对照组的传统凝血项目比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	INR	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
GDM 组	46	0.89 \pm 0.06	12.27 \pm 0.62	31.74 \pm 3.03	5.17 \pm 0.81	175.59 \pm 41.17
对照组	49	0.91 \pm 0.05	12.02 \pm 0.54	31.93 \pm 1.84	4.90 \pm 0.88	171.86 \pm 51.39
<i>P</i>		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 妊娠期糖尿病组和对照组 TEG 常用指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	R(min)	K(min)	Angle($^\circ$)	MA(min)	CI
GDM 组	46	5.89 \pm 0.063	1.63 \pm 0.24	72.74 \pm 2.07	67.21 \pm 3.81	1.63 \pm 0.67
对照组	49	5.65 \pm 0.056	1.29 \pm 0.04	74.93 \pm 2.14	71.90 \pm 3.88	2.86 \pm 0.39
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

3.1 GDM 患者的凝血异常 妊娠时由于血流减慢、凝血因子(凝血因子 VI 和 VIII、血管性血友病因子)及纤维蛋白原增加、天然抗凝物质(蛋白 S)减少、纤溶活性降低等因素促使血液呈高凝状态。然而,在妊娠期血液稀释、组织因子通道抑制剂(tissue factor-pathway inhibitor, TFPI)的增加、PLT 常减少等因素使血液低凝^[5-6]。Cerneca 等^[7]及 Uchikova 等^[8]的研究表明妊娠时凝血系统及纤溶系统均呈激活状态,这种改变使凝血处于平衡状态,从而维持和保护正常妊娠。现在根据大量研究发现正常妊娠晚期时血液往往呈现高凝状态^[9-11],这种改变可减少产妇分娩时和分娩后出血的风险。凝血酶激活的纤溶抑制剂(TAFI)是一种在肝脏合成的羧肽酶原,其通过去除部分降解的纤维蛋白中所含的羧基末端赖氨酸残基来抑制纤溶。有研究发现,GDM 患者血液中 TAFI 抗原水平明显低于健康孕妇。低水平 TAFI 抗原将导致 TAFI 水平上升,使其纤溶能力下降,引起血栓前状态^[12-13]。有研究发现,GDM 患者较健康孕妇存在明显的血小板活化和纤维蛋白溶解活性均增强以及血管内皮损伤^[7]。以上研究均指出,GDM 患者与健康孕妇相比,进一步增加了血栓形成及血栓性疾病的发生风险^[14-15]。血液的高凝状态导致疾病进一步发展,疾病的发展又导致凝血与纤溶系统间的动态平衡受到破坏,最终使胎儿死亡风险增加,孕妇发生弥散性血管内凝血(DIC)甚至死亡^[16]。

3.2 传统凝血功能检测指标 目前用于评估患者凝血状态的传统实验室指标有 PLT、PT、APTT、FIB、INR 在传统的凝血功能指标中,APTT 和 PT 分别是检测内、外源性凝血系统的

筛查指标。研究显示,当 APTT 和 PT 出现下降时,表示血液处于高凝状态并存在血栓形成倾向^[17]。而 FIB 作为一种不对称的大分子急性时相反应蛋白,是血栓形成的主要原因之一,也是血浆中含量最高的凝血因子,其浓度上升时提示凝血功能亢进^[4,11]。有研究显示,当出现血栓前状态时,APTT、PT 下降而 FIB 升高^[18-19]。而在本研究中,APTT、FIB、PLT 指标在 GDM 组和对照组中差异均无统计学意义($P > 0.05$),该结果显示,GDM 组与对照组相比,不存在凝血功能改变。

3.3 TEG 凝血指标检测 在以上凝血系统指标的检测中,传统的凝血检测未能检出 GDM 患者较健康孕妇存在凝血功能异常。而在在 GDM 组 TEG 指标中,Angle、MA、CI 与对照组相比明显升高,R、K 值与对照组相比明显缩短。R 值代表凝血启动反应时间;K 值代表凝血所需时间,受内源性凝血系统活性、纤维蛋白原功能和血小板等因素调控,以纤维蛋白原的功能调控为主;Angle 角提示纤维蛋白原水平变化;MA 值代表血凝块形成的最大强度及血凝块形成的稳定性,反映血小板情况;CI 值代表血溶指数,反映凝血综合状态。Angle 角增大,提示纤维蛋白原水平升高,MA 值增大,提示血小板聚集功能增强,CI 值上升提示高凝状态。R 值下降,提示促凝因子上升,高凝状态;K 值降低,提示纤维蛋白原水平升高。上述结果显示:GDM 患者体内凝血活性增强,与健康足月孕妇相比,处于明显的血栓前状态,具有更高的血栓风险。已有研究证实,当血栓前状态时,Angle、MA、CI 明显升高,R、K 明显下降^[17]。

3.4 TEG 在 GDM 患者中的应用 传统凝血功能指标虽在广泛使用,但其在临床使用中,存在一定缺陷。例如:血小板计

数只能提供血小板的浓度,不能评估血小板功能。PT 和 APTT 不能明显反映出健康孕妇的高凝状态^[18],均只涉及离体血浆凝血级联反应中的部分步骤。所有的传统实验室指标均不能提供血块形成的动力改变,血块的强度及凝血成分的交互作用和纤维蛋白溶解,与此同时需在专业实验室进行检测,因此得出结果需要耗费大量时间^[19]。综上所述,传统实验室指标都不能很好地反映孕妇的凝血状态,因此迫切需要能对凝血状态进行全面、动态、快速评估的新的检测指标。

本研究发现,TEG 不仅能反映出凝血块的稳定性,凝血块的形成和溶解的动态信息,且与传统凝血指标相比具有更高的敏感性;传统的凝血功能检测反映了凝血过程中的一个部分,不足以描述整个过程中的变化,且存在敏感性不足的缺陷。因为 TEG 能综合反映细胞和血浆对凝血系统的影响,且具有更高的敏感性。所以 TEG 比传统凝血功能检测在 GDM 患者的凝血检测中,对早期评估其风险,改善母婴结局,具有明显的优势。

3.5 TEG 在临床使用中存在的缺陷 因为机体的凝血机制是从血小板聚集黏附在损伤的血管内皮细胞上开始的,而 TEG 无法检测到该活动的动态变化。所以 TEG 暂不能用于检测血管内皮和血小板异常所导致的小血小板功能障碍^[20]。此外,对血样的待检时间的控制通常为 2 h 以内,但血液可能在更短的时间内已发生变化。故其在临床的使用中仍存在缺陷以待改进。

3.6 本研究的局限性 现有的 TEG 参考范围均来自健康未孕人群,而缺乏对健康孕妇的参考范围。目前国内外均已开始研究建立适用于健康孕妇的 TEG 参考标准,但尚无明确结果可用于临床。通过健康孕妇的 TEG 参考标准的建立,对进一步界定 GDM 患者临床干预的 TEG 参考值具有重要意义。

目前虽已证实通过 TEG 可以更敏感地发现 GDM 患者存在血栓前状态,但尚无资料证实 GDM 患者的异常凝血功能开始发生改变的准确时期。其早期筛查是否对改善结局更有价值,尚不知晓。本研究的样本均来自足月待产的 GDM 患者,缺乏对其余孕期 GDM 患者的调查,且样本量较小,对于进一步认识 TEG 在 GDM 患者的临床使用中的意义还有很大的研究空间。笔者希望对通过对 GDM 患者 TEG 指标的监测来了解凝血功能的动态改变,并在恰当时机给予临床干预,来缓解或延迟并发症,改善母婴结局,让更多患者从此项检测中受益。

参考文献

- [1] Jesmin S, Akter S, Akashi H, et al. Screening for gestational diabetes mellitus and its prevalence in Bangladesh [J]. *Dia Res Clin Pract*, 2014, 103(1): 57-62.
- [2] Yang H, Wei Y, Gao X, et al. Risk factors for gestational diabetes mellitus in Chinese women: a prospective study of 16,286 pregnant women in China [J]. *Dia Med*, 2009, 26(11): 1099-1104.
- [3] 肖苑玲, 潘石蕾, 陈炜, 等. 妊娠期糖尿病与妊娠并发症的相关性 [J]. *广东医学*, 2012, 33(23): 3575-3576.
- [4] 刘宝瑛, 简奕葵, 钟梅, 等. 妊娠晚期糖尿病孕妇凝血功能指标检测的临床意义 [J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(1): 35-37.
- [5] Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy [J]. *Best*

- Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2010, 24(3): 339-352.
- [6] Polak F, Kolnikova I, Lips M, et al. New recommendations for thromboelastography reference ranges for pregnant women [J]. *Thromb Res*, 2011, 128(4): e14-e17.
- [7] Cerneca F, Ricci G, Simeone R, et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1997, 73(1): 31-36.
- [8] Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 119(2): 185-188.
- [9] Maiello M, Torella M, Caserta L, et al. Hypercoagulability during pregnancy: evidences for a thrombophilic state [J]. *Minerva Ginecol*, 2006, 58(5): 417-422.
- [10] Borrelli AL, De Lucia D, Bernacchi M, et al. Haemocoagulative modifications correlated with pregnancy [J]. *Minerva Ginecol*, 2006, 58(4): 315-322.
- [11] Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women [J]. *Anesth Analg*, 1997, 85(1): 94-98.
- [12] Tan JY. Thrombophilia in pregnancy [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2002, 31(3): 328-334.
- [13] Martinelli I. Thromboembolism in women [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32(7): 709-715.
- [14] 龚波, 章莉, 戴云, 等. 正常妊娠妇女血栓弹力图参考范围的建立 [J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(5): 490-493.
- [15] Akinci B, Celtik A, Yener F, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels are not associated with glucose intolerance and subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(6): E224-230.
- [16] Liu BY, Jian YL, Zhong M, et al. Value of coagulation function and fibrinolytic system assessment in patients with gestational diabetes mellitus [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2007, 27(1): 35-37.
- [17] Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(5): 1366-1375.
- [18] Abrams CS1, Ellison N, Budzynski AZ, et al. Direct detection of activated platelets and platelet-derived microparticles in humans [J]. *Blood*, 1990, 75(1): 128-138.
- [19] Nagata KI, Tsuji T, Todoroki N, et al. Activated platelets induce superoxide anion release by monocytes and neutrophils through P-selectin (CD62) [J]. *J Immunol*, 1993, 151(6): 3267-3273.
- [20] Orlikowski CE, Rocke DA, Murray WB, et al. Thromboelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. [J]. *Br J Anaesth*, 1996, 77(2): 157-161.