

妇产科疾病研究专题

血栓弹力图在评估重度子痫前期患者中的价值

王辉辉¹, 刘可琢¹, 潘兆萍¹, 施旭婷²

(1. 江苏省常州市妇幼保健院/南京医科大学常州医学中心 产科, 江苏 常州, 213000;
2. 南京医科大学附属常州第二人民医院 产科, 江苏 常州, 213000)

摘要: **目的** 探讨血栓弹力图(TEG)在评估重度子痫前期(PE)患者中的价值。**方法** 选取2021年1月—2022年1月常州市妇幼保健院收治的66例重度PE患者为重度PE组,另选取健康孕晚期孕妇152例作为对照组。将重度PE患者分为阿司匹林组32例(给予小剂量阿司匹林治疗)和低分子肝素(LMWH)组34例(给予LMWH治疗)。比较各组治疗前后凝血功能相关参数[血小板(PLT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)]、TEG参数[反应时间(R值)、凝血时间(K值)、α角、最大凝块强度(MA值)、凝血综合指数(CI值)]以及新生儿结局和产妇产后预后。**结果** 与对照组比较,重度PE组PLT降低,D-D升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,重度PE组K值、R值降低,CI值、MA值增大,差异有统计学意义($P<0.05$)。阿司匹林组治疗后TEG参数中的CI值下降,差异有统计学意义($P<0.05$);LMWH组治疗后D-D降低,K值、R值增大,CI值下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与阿司匹林组比较,LMWH组胎儿生长受限、产后出血发生例数均较少,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** TEG联合传统的凝血常规检验能更好地指导临床医生对血栓前状态进行治疗,并可作为评价阿司匹林、LMWH等抗凝药物改善重度PE血栓前状态的重要方法;LMWH改善重度PE患者的高凝状态效果优于小剂量阿司匹林。

关键词: 血栓弹力图;凝血功能;子痫前期;低分子肝素;阿司匹林;血小板

中图分类号: R 714.24; R 364.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)14-075-04 DOI: 10.7619/jcmp.20220924

Value of thrombelastography in evaluation of patients with severe preeclampsia

WANG Huihui¹, LIU Kezhao¹, PAN Zhaoping¹, SHI Xuting²

(1. Department of Obstetrics, Changzhou City Maternal and Child Health Care Hospital in Jiangsu Province, Changzhou Medical Center of Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu, 213000;
2. Department of Obstetrics, Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu, 213000)

Abstract: **Objective** To explore the value of thromboelastography (TEG) in the evaluation of patients with severe preeclampsia (PE). **Methods** A total of 66 patients with severe PE from January 2021 to January 2022 in the Changzhou City Maternal and Child Health Care Hospital were selected as severe PE group, and 152 healthy pregnant women in the third trimester were selected as control group. Severe PE patients were divided into aspirin group (32 cases, treated with low-dose aspirin) and low molecular weight heparin (LMWH) group (34 cases, treated with LMWH). Before and after treatment, the coagulation-related function parameters[platelet (PLT), fibrinogen (FIB), thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), D-Dimer (D-D)], TEG parameters[response time (R value), coagulation time (K value), α angle, maximum clot intensity (MA value), comprehensive index for coagulation (CI value)], neonatal outcome and maternal prognosis were compared between different groups. **Results** Compared with the control group, PLT decreased and D-D increased significantly in the severe PE group ($P<0.05$). Compared with the control group, K value and R value in the severe PE group decreased significantly, while CI value and MA value increased significantly ($P<0.05$). After treatment, CI value of TEG parameters decreased significantly in the aspirin group ($P<0.05$); in the LMWH group, D-D and CI value

decreased significantly, while K value and R value increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the aspirin group, the cases with fetal growth restriction and postpartum hemorrhage were significantly less in the LMWH group ($P < 0.05$). **Conclusion** TEG combined with conventional coagulation test can better guide clinicians to treat patients in prethrombotic state, and can be used as an important method to evaluate the improvement of prethrombotic state of severe PE by anticoagulants such as aspirin and LMWH. LMWH is superior to low-dose aspirin in improving hypercoagulable state in patients with severe PE.

Key words: thromboelastography; coagulation function; preeclampsia; low molecular weight heparin; aspirin; platelet

子痫前期(PE)是指妊娠 20 周后出现的以高血压、蛋白尿、血液高凝状态等为主的妊娠期特发疾病,发病率为 5% ~ 8%,是导致围产儿死亡和孕产妇并发症的主要原因之一^[1-2]。PE 与凝血及纤维蛋白溶解(纤溶)失衡密切相关,既往临床多通过检测传统凝血功能指标来反映产妇的子痫前期特征,但传统方法难以及时、准确地反映凝血全过程,异常因素易被忽视,进而影响治疗效果。血栓弹力图(TEG)是一种能动态分析机体凝血功能的有效方法,具有完整评判凝血、纤溶全过程的优势^[3]。目前 TEG 已在心血管科、血液科、肿瘤科中广泛应用^[4-5],但有关 TEG 与 PE 的临床研究仍较少。本研究分析 66 例重度 PE 产妇 TEG 的特征表现,并根据 TEG 的检测参数分组给予重度 PE 患者阿司匹林、低分子肝素(LMWH)治疗,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2022 年 1 月常州市妇幼保健院收治的 66 例重度 PE 患者为重度 PE 组,另选取 152 例健康孕晚期孕妇作为对照组。重度 PE 诊断标准参考《妇产科学(第 9 版)》^[6]中相关内容。纳入标准:孕周 > 20 周的单胎妊娠且确诊为重度 PE 者。排除标准:妊娠时合并心血管疾病、血液系统疾病、内分泌系统疾病、免疫系统疾病、多胎妊娠者。本研究获得常州市妇幼保健院伦理委员会批准,所有患者知情同意。重度 PE 组患者中,合并心包积液、肝肾功能损害、胎儿生长受限、低蛋白血症者依次为 5、4、7、9 例。2 组年龄、体质量指数、24 h 尿蛋白定量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄/岁	孕周/周	产次/次	体质量指数/(kg/m^2)	24 h 尿蛋白定量/g
对照组	152	26.20 $\pm$ 2.63*	35.18 $\pm$ 3.21	1.40 $\pm$ 0.56	20.20 $\pm$ 3.27*	0.10 $\pm$ 0.07*
重度 PE 组	66	29.30 $\pm$ 2.12	33.97 $\pm$ 3.14	1.80 $\pm$ 0.64	23.80 $\pm$ 3.42	2.48 $\pm$ 0.21

与重度 PE 组比较, * $P < 0.05$ 。

1.2 方法

所有产妇入院后在未使用硫酸镁、静脉降压药物的情况下抽取肘静脉血,进行血常规检测、凝血功能检测、TEG 检查。将重度 PE 患者分为阿司匹林组 32 例和 LMWH 组 34 例,阿司匹林组给予口服小剂量阿司匹林治疗,100 mg/d,治疗 5 ~ 7 d; LMWH 组给予皮下注射 LMWH 治疗,4 000 U/次,1 次/d,治疗 3 ~ 7 d。

1.3 观察指标

比较 2 组治疗前及治疗后各项参数,包括血小板(PLT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、反应时间(R 值)、凝

血时间(K 值)、 α 角、最大凝块强度(MA 值)、凝血综合指数(CI 值)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以[$n(\%)$]表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与重度 PE 组治疗前凝血功能相关指数比较

与对照组比较,重度 PE 组 PLT 降低, D-D 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 对照组与重度 PE 组治疗前凝血功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	D-D/(mg/L)	FIB/(g/L)	TT/s	PT/s	APTT/s	PLT/($\times 10^9$ /L)
对照组	152	0.40 ± 0.11	3.88 ± 0.68	16.62 ± 2.01	10.64 ± 1.17	24.01 ± 2.98	196.67 ± 38.76
重度 PE 组	66	0.70 ± 0.21*	4.36 ± 0.86	17.38 ± 2.12	11.01 ± 0.89	29.85 ± 3.66	107.77 ± 21.62*

D-D: D-二聚体; FIB: 纤维蛋白原; TT: 凝血酶时间; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; PLT: 血小板。
与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 对照组与重度 PE 组治疗前 TEG 参数比较
与对照组比较, 重度 PE 组 K 值、 R 值降低, CI 值、 MA 值增大, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 阿司匹林组及 LMWH 组治疗前后
凝血功能、TEG 相关参数比较
阿司匹林组治疗后 TEG 参数中的 CI 值下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); LMWH 组治

疗后 D-D 降低, K 值、 R 值增大, CI 值下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 阿司匹林组与 LMWH 组治疗后孕产妇、
新生儿结局相关参数比较
与阿司匹林组比较, LMWH 组胎儿生长受限、产后出血发生例数均较少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 对照组与重度 PE 组治疗前 TEG 参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	K 值/min	R 值/min	MA 值/min	CI 值	α 角/ $^{\circ}$
对照组	152	1.40 ± 0.44	4.79 ± 1.11	65.88 ± 5.38	2.32 ± 0.28	66.76 ± 10.97
重度 PE 组	66	1.13 ± 0.35*	3.88 ± 1.13*	70.75 ± 9.76*	3.82 ± 0.36*	67.86 ± 6.88

K 值: 凝血时间; R 值: 反应时间; MA 值: 最大凝块强度; CI 值: 凝血综合指数。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 阿司匹林组及 LMWH 组治疗前后凝血功能、TEG 相关参数比较($\bar{x} \pm s$)

指标	阿司匹林组($n = 32$)		LMWH 组($n = 34$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
D-D/(mg/L)	0.80 ± 0.32	0.70 ± 0.68	0.70 ± 0.21	0.50 ± 0.11*
FIB/(g/L)	4.65 ± 0.78	4.45 ± 0.67	4.36 ± 0.86	4.16 ± 0.56
TT/s	16.98 ± 1.89	17.03 ± 1.74	17.38 ± 2.12	16.71 ± 0.58
PT/s	11.68 ± 0.39	12.02 ± 0.41	11.01 ± 0.89	10.21 ± 0.91
APTT/s	28.79 ± 3.55	29.30 ± 3.62	29.85 ± 3.66	26.31 ± 2.27
PLT/($\times 10^9$ /L)	113.00 ± 20.78	106.00 ± 18.98	107.77 ± 21.62	109.83 ± 21.01
K 值/min	1.27 ± 0.24	1.30 ± 0.31	1.13 ± 0.35	1.35 ± 0.48*
R 值/min	3.73 ± 1.35	3.89 ± 1.28	3.88 ± 1.13	4.77 ± 1.21*
MA 值/min	69.88 ± 8.97	70.16 ± 7.73	70.75 ± 9.76	67.75 ± 9.35
CI 值	3.79 ± 0.43	2.98 ± 0.51*	3.82 ± 0.36	2.67 ± 0.37*
α 角/ $^{\circ}$	65.89 ± 8.32	66.73 ± 7.35	67.86 ± 6.88	66.25 ± 5.60

D-D: D-二聚体; FIB: 纤维蛋白原; TT: 凝血酶时间; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; PLT: 血小板;
 K 值: 凝血时间; R 值: 反应时间; MA 值: 最大凝块强度; CI 值: 凝血综合指数; LMWH: 低分子肝素。与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 阿司匹林组与 LMWH 组治疗后孕产妇、新生儿结局相关参数比较

组别	<i>n</i>	羊水过少	胎儿生长受限	胎儿窘迫	转新生儿重症监护病房	剖宫产	产后出血
阿司匹林组	32	3	8	2	5	29	8
LMWH 组	34	1	2*	1	1	24	3*

LMWH: 低分子肝素。与阿司匹林组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

PE 的发病机制涉及多因素、多通路, 其中凝血系统的变化是由病理生理变化导致的^[7], 血管内皮细胞受损后, 凝血机制启动, 导致纤溶、凝血系统失衡, 病理性高凝状态及微血栓形成, 子宫发生微循环障碍, 胎盘缺血缺氧, 可导致胎儿生长受限、畸形甚至死胎等, 也可导致母体各脏器血流灌

注减少而出现高血压、蛋白尿等临床表现。因此, 重视重度 PE 患者的异常凝血功能筛查及早期治疗是改善妊娠结局的关键^[8]。

传统凝血指标中, PLT 常用来判断患者有无出血倾向; PT 是反映外源性凝血异常的指标; APTT 是内源性凝血指标, APTT 延长提示体内存在内源性凝血途径障碍; FIB 是有凝血作用的蛋白质; D-D 反映纤维蛋白溶解情况; TT 是反映纤

维蛋白溶解、凝血及抗凝的指标。本研究发现重度 PE 患者 PLT 显著降低, D-D 显著升高, 与国外学者^[9]报道一致。TEG 是模拟人体内环境中凝血与纤溶的一系列过程, 是描记凝血动态的过程曲线, 仅需少量血液便可监测各凝血成分之间的相互作用、血凝块和纤维蛋白溶解全过程, 从而全面反映患者的凝血状况。TEG 中 R 值能反映凝血因子功能, 数值减小提示活性增强, 正常参考值为 4~8 min; K 值反映 FIB 水平, 数值升高提示 FIB 水平降低, 正常参考值为 1~3 min; α 角数值增大提示 FIB 水平升高, 正常参考值为 53~72°; CI 值反映综合凝血指数^[10], >3 提示高凝; MA 值反映纤维蛋白含量和 PLT 数量, 数值升高提示血小板聚集功能增强。本研究发现重度 PE 患者 K 值、 R 值显著降低, CI 值、 MA 值显著增大, 与许志平等^[11]研究结果一致。

传统凝血相关参数虽能反映重度 PE 产妇凝血的部分状态, 但不能诠释血栓形成、纤溶全过程^[12], 而 TEG 能反映机体“全貌”, 在检测凝血异常方面更为敏感^[13]。研究^[14]证明 TEG 对于低凝的检出率更高, 故而考虑其在一定程度上优于传统凝血功能。阿司匹林通过减少血小板中血栓素的生成来抑制血小板聚集, 进而发挥抗凝作用。LMWH 可通过拮抗凝血酶、抑制凝血因子起到抗凝^[15]、纠正高凝状态等作用, 且较少引发血小板减少症^[16], 并可改善胎儿缺氧状态, 减少围产儿的死亡^[17]。本研究 66 例重度 PE 患者治疗前 D-D 升高, 提示机体纤溶活性增高, 说明重度 PE 患者血液呈高凝状态; 治疗前 R 值降低、 CI 值升高, 反映重度 PE 患者血液呈高凝状态。阿司匹林组治疗后 TEG 参数中的 CI 值下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); LMWH 组治疗后 D-D 降低, K 值、 R 值增大, CI 值下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 上述结果说明 LMWH 较小剂量阿司匹林在改善重度 PE 患者的高凝状态方面效果更好, 能有效降低血栓风险。与阿司匹林组比较, LMWH 组胎儿生长受限、产后出血发生例数均较少, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 考虑与 LMWH 治疗后改善重度 PE 患者的微循环和高凝状态效果好有关。COPPELL J A 等^[18]研究发现, TEG 中的 R 值能敏感反映血液中极低浓度 LMWH 的存在。

综上所述, TEG 联合传统的凝血常规检验能更好地指导临床医生对血栓前状态进行治疗, 并可作为评价阿司匹林、LMWH 等抗凝药物改善重

度 PE 血栓前状态的重要方法; LMWH 改善重度 PE 患者的高凝状态效果优于小剂量阿司匹林。

参考文献

- [1] 郭晗, 张云聪, 杨硕, 等. 子痫前期发病机制的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(6): 439-443.
- [2] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(3): 161-169.
- [3] OTHMAN M, KAUR H. Thromboelastography (teg)[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1646: 533-543.
- [4] WALKER C B, MOORE E E, KAM A, et al. Clot activators do not expedite the time to predict massive transfusion in trauma patients analyzed with tissue plasminogen activator thromboelastography[J]. Surgery, 2019, 166(3): 408-415.
- [5] 于立妍, 王华亭, 宋辉, 等. H 型高血压患者颈动脉粥样硬化程度与血栓弹力图及危险因素的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(12): 1163-1168.
- [6] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 83-91.
- [7] 刘怀昌, 肖磊, 徐智立, 等. 妊娠期高血压疾病对孕妇动脉弹性和血管内皮功能的影响[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(4): 372-375.
- [8] 王伽略, 杨孜. 子痫前期并发凝血机制障碍监测及处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(12): 886-890.
- [9] LIU J F, WANG N, CHEN Y J, et al. Thromboelastography coagulation index may be a predictor of venous thromboembolism in gynecological oncology patients[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(1): 202-210.
- [10] 陈迅, 何虹, 章莉. 重度子痫前期产妇产前凝血弹力图变化[J]. 医学临床研究, 2018, 35(2): 344-346.
- [11] 许志平, 崔玉静, 吴铁军. 血栓弹力图在监测妊娠高血压综合征患者凝血机制中的应用[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(10): 752-754.
- [12] 徐畅, 李昀晖, 张文, 等. 子痫前期患者凝血功能变化检测指标及其防治[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(2): 113-116.
- [13] 马品. 血栓弹力图和凝血四项评价患者凝血功能对比[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(16): 148-149.
- [14] 甘玮玮, 林小晶, 原敏, 等. 围生期孕妇血栓弹力图(TEG)的应用价值[J]. 中外医疗, 2018, 37(10): 190-191, 194.
- [15] BEILIN Y, ARNOLD I, HOSSAIN S. Evaluation of the platelet function analyzer (PFA-100®) vs. the thromboelastogram (TEG) in the parturient[J]. Int J Obstet Anesth, 2006, 15(1): 7-12.
- [16] 张展, 王金铭, 石瑛, 等. 低分子肝素联合硫酸镁治疗早产型重度子痫前期疗效评价的 meta 分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(3): 148-155, 159.
- [17] SEKIYA A, HAYASHI T, KADOHIRA Y, et al. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(7): 844-850.
- [18] COPPELL J A, THALHEIMER U, ZAMBRUNI A, et al. The effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thromboelastogram (TEG): an in-vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays[J]. Blood Coagulation Fibrinolysis, 2006, 17(2): 97-104.

(本文编辑: 梁琥)