

# 血栓弹力图在子痫前期中的应用价值

张丹玥 综述,程蔚蔚\* 审校

作者单位:200030 上海,上海交通大学医学院国际和平妇幼保健院产科

作者简介:张丹玥,毕业于上海交通大学医学院,硕士,住院医师,主要研究为产科临床及子痫前期

\* 通信作者,E-mail:wwcheng29@sohu.com

【关键词】子痫前期;血栓弹力图;妊娠期凝血功能

【中图分类号】R 714.24<sup>+4</sup>

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)02-026-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.02.08

子痫前期是妊娠最常见的并发症,同时也是影响母婴健康的常见因素之一,其发病和不良妊娠结局与凝血纤溶系统失衡密切相关。血栓弹力图(thromboelastography, TEG)是一种能从整体上动态反映凝血和纤溶过程的分析仪,近年来在产科中的运用逐渐被重视,其在子痫前期的预防、治疗、改善预后等方面均有一定的应用价值,在此一并综述。

## 1 子痫前期的发病机理与凝血系统的变化

### 1.1 子痫前期的发病机理:多因素多通路

1.1.1 内皮受损学说 妊娠期高血压疾病的基本病理生理变化目前认为主要是“全身小血管痉挛—内皮损伤—局部缺血”三部曲。内皮细胞损伤是子痫前期发病的中心环节,母体全身血管内皮功能障碍是子痫前期的基本病理特征。多项研究表明,血管生成因子、抗血管生成因子表达改变可能与子痫前期的发病有关,血管生成因子与抗血管生成因子生理性平衡状态被打破,造成血管内皮细胞功能障碍,出现各组织细胞缺血缺氧,产生子痫前期临床症状<sup>[1-3]</sup>。

1.1.2 氧化应激学说 氧化应激学说是近年在子痫前期病理生理学研究方面的重大进展。该学说认为,胎盘的过度氧化应激可导致绒毛外滋养细胞迁移和侵袭力减弱,进而引起子宫螺旋动脉重铸障碍和胎盘浅着床<sup>[4-5]</sup>以至血管生长不良、内皮功能降低。

1.1.3 免疫学说 免疫因素与子痫前期发生有着密切关系,Th1/Th2 细胞间出现平衡失调,在子痫前期的发病过程中发挥了十分重要的作用。近几年的研究发现了另外两种 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群:CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞(Treg)及 Th17 细胞,这两者在建立及维持母胎之

间的双向免疫耐受中均发挥了重要作用<sup>[6]</sup>。

### 1.2 子痫前期患者凝血系统的变化

1.2.1 子痫前期患者凝血纤溶系统失衡的病因 子痫前期的病理生理导致了凝血系统的变化:内皮细胞损伤后暴露出基底膜和胶原蛋白,启动凝血机制,使促凝血物质升高,而抗凝血物质减少,从而导致凝血系统与纤溶系统失去动态平衡,血管内形成微血栓,造成子宫微循环障碍,引起胎盘缺血缺氧,胎儿血供减少,造成胎儿生长受限甚至畸形和死胎;对于母体则导致各脏器的血流灌注减少,出现高血压、蛋白尿等临床表现。

1.2.2 子痫前期患者凝血相关指标的变化 子痫前期患者凝血相关指标主要变化为:①血小板减少,是子痫前期的典型阳性表现,与疾病进展和严重程度相关,血小板计数 $<190 \times 10^9/L$ 患子痫前期的风险要高出2倍<sup>[7]</sup>。②活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)明显缩短,纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)升高,提示体内高凝状态。③AT-III、蛋白c降低。④D-二聚体升高。有研究表明,当孕妇血浆D-二聚体水平低于0.685 ug/mL时,患者发生子痫前期的可能性较低<sup>[8]</sup>。研究显示,子痫前期患者PT的平均值为 $(9.61 \pm 0.63)s$ ,APTT的平均值为 $(30.48 \pm 3.54)s$ ,TT的平均值为 $(12.85 \pm 1.49)s$ ,FIB的平均值为 $(3.97 \pm 2.11)g/L$ ,与正常孕妇比较差异均有统计学意义<sup>[9]</sup>。

## 2 血栓弹力图的相关参数及其意义

TEG检测系统将检测到的凝血到纤维蛋白溶解过程中的物理信息经电脑软件处理后,形成TEG曲线,进

行定量或定性分析<sup>[10]</sup>。其主要参数包括:① 反应时间(R 值):即血样置入 TEG 开始到第一块纤维蛋白形成所需的时间(min),其反映凝血因子的综合作用。正常参考值为 4~8 min。② 凝血时间(K 值):从 R 值终点至描记图幅变达 20 mm 所需的时间(min),其反映凝血块形成的速率,正常参考值为 1~3 min,其反映 FIB 水平。③ 凝固角( $\alpha$  角):从凝血块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角,与凝血块形成及加固的速率(deg)有关,反映 FIB 活性及部分血小板(PLT)功能。正常参考值为 53~72 deg。④ 最大振幅(MA 值):即 TEG 的最大切应力系数(mm),反映正在形成凝血块的最大强度及凝血块形成的稳定性。主要反映 PLT 数量、质量和纤维蛋白的含量,正常人群参考值为 50~70 mm。⑤ 凝血综合指数(CI 值):反映凝血因子、血小板和 FIB 综合水平等所有变量的整体水平。正常参考值为 -3~3。⑥ 30 min 纤维蛋白溶解率(LY30)、最终纤溶百分比预测值(EPL):均表示凝血块的稳定性,反映纤溶功能。LY30<7.5%、CI>3.0,代表血栓前状态,此时需要抗凝治疗<sup>[11]</sup>。由此可见,TEG 能对凝血块形成的速度、强度稳定性及凝血因子尤其是 FIB、血小板数量和功能、纤维蛋白溶解等因素进行全面评估。

### 3 血栓弹力图在子痫前期中的运用

#### 3.1 血栓弹力图在子痫前期病情监测中的运用

##### 3.1.1 TEG 检测子痫前期凝血状态优于传统凝血指标

传统凝血四项检测中,PT、APTT、TT、FIB 随孕周延长而发生改变,PT 在妊娠后随着孕周增加而缩短;APTT、TT 随孕周延长逐渐缩短,而至孕晚期较孕中期亦有所延长<sup>[12]</sup>。上述改变可能是由于传统凝血四项检查只针对血浆中某些凝血因子含量的检测,而该阶段凝血因子含量并未明显增加而孕妇血容量正在扩增导致凝血因子含量有所稀释所致。机体的凝血过程是极为复杂的,各种促凝成分与抗凝成分彼此相互作用而保持动态的平衡,单独的传统凝血指标只是对凝血过程中的某一成分或阶段的监测,不能有效全面动态地反映子痫前期凝血状态,造成临床上对子痫前期凝血状态的总体预判力不足。

子痫前期患者早期可能表现为血液呈高凝状态,但随着微血栓的形成及血液成分流经小动脉时的破坏,出现溶血、血小板的消耗,其血液可逐渐呈消耗性低凝<sup>[13]</sup>,因此患者就医时往往凝血功能中的高凝与消耗性低凝状态相抵消,结果是 PT、APTT 基本正常,仅血小板显著降低。因而子痫前期的患者其凝血功能表现较正常孕妇紊乱<sup>[14]</sup>,其凝血功能可能存在高凝,也可能存在低凝的状况。因此,临床上不仅应关注各个凝血成分的变化,更重要的是了解机体凝血的“全貌”,而 TEG 反应的正是凝血“全貌”,比传统凝血试验在检测异常凝血方面更敏感<sup>[15-16]</sup>,国内一项实验也证明 TEG 对于低凝的检出率高于传统凝血试验(0.21%)<sup>[17]</sup>,故而考虑其在一定

程度上更优于传统凝血四项。TEG 可准确地反映子痫前期患者凝血功能的变化情况,为检测子痫前期病情提供更为准确、有效、全面的实验与临床依据。

3.1.2 子痫前期患者 TEG 各参数的变化 子痫前期早期呈高凝状态,表现为较正常晚期妊娠患者 TEG 中 R 值增大、 $\alpha$  角变小、CI 负值增大;而当合并 PLT< $100 \times 10^9/L$  时多表现为低凝状态,TEG 表现为 R 值、K 值延长而  $\alpha$  角、MA 值降低、CI 值下降<sup>[18]</sup>。因此 TEG 可准确判断血小板减少及血小板正常的子痫前期患者的凝血状态,能提供全面且较为准确的信息,对判断与处理子痫前期患者的凝血功能状态进而采取相应措施有很大帮助。

3.1.3 TEG 指导子痫前期干预措施实施 子痫前期早期因高凝状态而发生胎盘早剥、胎儿生长受限等风险增加,因此,应在镇静、解痉、降压、利尿的基础上,适当加用抗凝治疗。我国妊娠期高血压疾病诊治指南(2015 版)推荐<sup>[19]</sup>,对存在子痫前期高危因素者,可在妊娠早中期开始服用小剂量阿司匹林(50~100 mg),维持到孕 28 周。联合应用阿司匹林与低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)可增强抗凝效果,用于严重高凝状态者,使用过程中可联合 TEG 及传统凝血指标指导以严密监测凝血功能,警惕出血风险<sup>[20]</sup>。

多项研究表明,TEG 指标不同的妊娠时期存在显著差异<sup>[21-22]</sup>;与未孕比较,早孕期各指标无明显差异,中、晚孕期 R 值下降,MA 值和 CI 值上升;与早孕期比较,中、晚孕期 R 值缩短,MA 值和 CI 值上升。说明妊娠过程中,妊娠早期凝血过程无明显变化,即中、晚孕期凝血启动时间缩短,形成的凝血块强度增加,凝血过程亢进<sup>[23]</sup>。

故而考虑,对于存在子痫前期高危因素的孕妇,可在早孕期即开始进行 TEG 检测,并定期监测以进行病情及抗凝药物疗效的评估;对于正常待产孕妇也可在中晚孕期开始进行 TEG 的检测,以便及早发现异常凝血情况与子痫前期等合并症的发生。

#### 3.2 血栓弹力图在子痫前期产后的运用

3.2.1 TEG 可用于监测及指导治疗子痫前期所致的产后出血 为了减少出血后治疗的延迟,可常规安置床旁 TEG 用于判断出血是外科原因还是凝血功能障碍所引起,从而决定止血方式的选择及血液成分的补充<sup>[24]</sup>。大出血时失血量超过 1L 应复查 TEG,此时若 TEG 指标下降,则需根据以下指标进行成分输血:R 值>7 min 时可予以输注新鲜冷冻血浆(fresh frozen plasma, FFP),MA 值<54 mm 时可予以血小板输注, $\alpha$  角<32° 时予以 FIB 或冷沉淀输注,LY30>7.5% 时予以抑肽酶输注。输毕还应再次复查 TEG 以了解机体凝血功能是否纠正。Charbit 等<sup>[25]</sup>研究报道 TEG 指导的红细胞、FFP、血小板的 1:1:1 输注有可能减少子痫前期患者术前和术后的输血需求,协助指导术中抗纤溶药物及凝血因子替代物的应用,同时降低患者病死率。

3.2.2 TEG 可用于预测及指导治疗子痫前期相关的产后血栓形成 妊娠期深静脉血栓栓塞症 (vein thromboembolism, VTE) 的发生率为 0.76‰~1.72‰, 是非妊娠的 4 倍, 而子痫前期患者发生 VTE 的概率比正常妊娠高约 5 倍<sup>[26]</sup>。Douglas 等<sup>[27]</sup>运用 TEG 技术进行的一项双盲前瞻性研究发现: 术后 MA 值 >68 mm 的患者 VTE 的发生率与 MA 值 ≤68 mm 的患者比较差异有统计学意义 ( $P=0.0157$ ), 且术后 VTE 发生率随着 MA 值的增加而增加。故而考虑 MA 值 ≥68 mm 时, 患者术后发生血栓的风险将明显增加, 此类产妇必要时需积极抗凝治疗。因此, 应用 TEG 预测血栓形成, 早期积极进行血栓预防, 并监测抗凝药物的疗效, 长远来说可能会使子痫前期患者受益更多。

综上所述, 子痫前期患者凝血系统与纤溶系统失去动态平衡, 而 TEG 正是一种动态分析机体整体凝血功能的监测方法, 较传统凝血检测更为敏感。单用传统凝血检测不能表明其严重程度, 需借助 TEG 结果进行监测才有可能正确评估子痫前期患者的凝血功能, 在早孕期即开始进行 TEG 检测, 尽早采取措施进行干预, 及时进行评估, 阻止病情进展; 产后也需尽早进行 TEG 检测, 以最大程度降低围产期出血及栓塞性疾病的发生率, 减少母胎不良事件发生的风险。而孕期 TEG 参数的具体数值及针对各类孕产妇进行 TEG 检测的时机仍需大量大样本研究的支持, 在产科其他疾病中的运用价值也有待进一步相关临床观察及考证。

## 【参考文献】

- [1] 秦英. 子痫前期患者外周血和胎盘组织中 vWF、TSP-1 的表达及其相关性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [2] 刘晓夏. Dll4/Notch4-ephrin-B2 调控血管内皮祖细胞改善胎盘血管内皮损伤的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [3] 王会平. IFI16 在子痫前期胎盘组织和血清中的表达及与子痫前期发病的相关性 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [4] Kimura C, Watanabe K, Iwasaki A, et al. The severity of hypoxic changes and oxidative DNA damage in the placenta of early-onset preeclamptic women and fetal growth restriction [J]. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, 2013, 26(5): 491-496.
- [5] 孟然, 杨孜, 王海玲, 等. 早发重度子痫前期、HELLP 综合征及抗磷脂综合征对胎盘滋养细胞 LCHAD 基因甲基化的影响及其与基因 mRNA 表达相关性的研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(4): 270-278.
- [6] 李巍, 王晓艳, 石玉芬. TH17/Treg 细胞免疫平衡在子痫前期发病中的调节作用研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(1): 48-49.
- [7] Doğan K, Guraslan H, Senturk M B, et al. Can platelet count and platelet indices predict the risk and the prognosis of preeclampsia? [J]. *Hypertension in Pregnancy*, 2015, 34(4): 434-442.
- [8] 靳桂香. D 二聚体在子痫前期患者血浆水平的变化及与血脂水平的相关性 [D]. 青岛: 青岛大学, 2015.
- [9] 李悦. 妊娠期高血压疾病相关危险因素及母婴结局的临床分析 [D]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [10] Pottecher J, Huet O, Degos V, et al. In vitro plasma-induced endothelial oxidative stress and circulating markers of endothelial

- dysfunction in preeclampsia: an observational study [J]. *Hypertension in Pregnancy*, 2009, 28(2): 212-223.
- [11] 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.
- [12] 姜志凤, 宗玮芳, 徐叶, 等. 不同妊娠期正常孕妇及产科早期 DIC 患者 PT、APTT、TT、FIB、D-D、FM 变化的探讨 [J]. *检验医学*, 2011, 26(2): 111-113.
- [13] 易宗平. 血栓弹力图用于产科围术期出凝血监测的研究进展 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(20): 3120-3123.
- [14] Wang Wei, Wang Aiming, Huang Xinqiang, et al. Thromboelastography in women with pathological pregnancies: a preliminary study [J]. *Chinese Medical Sciences Journal*, 2014, 29(1): 63-64.
- [15] Orozco A F, Jorgez C J, Ramos-Perez W D, et al. Placental release of distinct DNA-associated micro-particles into maternal circulation: reflective of gestation time and preeclampsia [J]. *Placenta*, 2009, 30(10): 891-897.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Ahmad A, Kohli M, Malik A, et al. Role of thromboelastography versus coagulation screen as a safety predictor in pre-eclampsia/eclampsia patients undergoing lower-segment caesarean section in regional anaesthesia [J]. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 2016, 66(S1): 340-346.
- [19] 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]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10): 721-728.
- [20] 熊薇. 子痫前期抗凝治疗安全性和有效性的循证评价 [J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(9): 662-664.
- [21] 许亚莉, 万春晶, 王宝燕. 血栓弹力图及常规凝血检测对妊娠期妇女凝血状态的评价 [J]. *临床血液学杂志: 输血与检验版*, 2016, 29(5): 781-784.
- [22] 王新会, 杜鹃, 王秋实. 妊娠期血栓弹力图各项指标变化趋势 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30(4): 293-296.
- [23] 朱洁, 张玉泉, 朱天峰, 等. 正常孕期凝血功能和血栓弹力图参考值界定研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(7): 778-783.
- [24] Welsh K J, Padilla A, Dasgupta A, et al. Thromboelastography is a suboptimal test for determination of the underlying cause of bleeding associated with cardiopulmonary bypass and may not predict a hypercoagulable state [J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2014, 142(4): 492-497.
- [25] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007, 5(2): 266-273.
- [26] Zhou Yi-qing, Wu Qing-yu. Corin in natriuretic peptide processing and hypertension [J]. *Current Hypertension Reports*, 2014, 16(2): 415.
- [27] Mccrath D J, Cerboni E, Frumento R J, et al. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2005, 100(6): 1576-1583.