

复发性流产患者凝血功能与流产次数的相关性

杨晓玲, 苏娅别嘉, 陈丹

(昆明医科大学第二附属医院生殖科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 探讨反复多次出现复发性流产患者其凝血功能的变化. **方法** 将收集到的 80 例确诊为复发性流产的患者按照流产次数分成 4 组, 分别为 2 次及 3 次流产史组、4 次流产史组、5 次及以上流产史组. 患者在就诊时抽血送至检验科化验, 并收集患者的凝血功能数据. 对 3 组患者的凝血功能中的凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体共四项指标进行比较. **结果** 2 次及 3 次流产史组的凝血功能明显好于后 2 组, 且随着流产次数增加患者的凝血出现异常的概率会逐步增高, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$). **结论** 患者在 2 次及 3 次流产出现时凝血功能相对稳定, 随着患者流产次数的增加凝血功能越发变得紊乱, 发生血栓前状态的可能性增加.

[关键词] 复发性流产; 流产次数; 凝血功能

[中图分类号] R714.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 12-0088-03

The Correlation between Coagulation Function and Frequency of Abortion in Patients with Recurrent Spontaneous Abortion

YANG Xiao-ling, SU Ya-bie-jia, CHEN Dan

(Dept. of Reproduction, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the change of coagulation function in patients with repeated recurrent spontaneous abortion. **Methods** Eighty patients diagnosed with recurrent spontaneous abortion will be divided into four groups according to the frequency of abortion, including 2nd and 3rd abortion, 4th abortion, 5th and above abortion group. The blood samples of patients were collected and the data of coagulation function were tested. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), and D-dimer of patients were compared among the three groups. **Results** The coagulation function of 2nd and 3rd abortion group was better than the other two groups ($P < 0.05$). With the change of frequency of abortion, the probability of coagulation abnormalities in patients was gradually increased, with statistically significant difference. **Conclusion** The coagulation function in 2nd and 3rd abortion group was relatively stable. With the change of frequency of abortion in patients, the coagulation abnormalities and the probability of pre-thrombotic state might be increased.

[Key words] Recurrent spontaneous abortion; Frequency of abortion; Coagulation function

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指在妊娠 20 周之前发生 2 次或 2 次以上的胎儿丢失 (体重 ≤ 500 g)。RSA 病因较为复杂, 目前多数人认为患者的染色体畸变、血栓前状态、免疫性因素、子宫解剖异常、感染因素、内分泌异常等与 RSA 有关, 另外还有一些患者病因不明, 称为不明原因复发性流产 (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)^[1-3]。其中, 血栓前状

态 (pre-thrombotic state, PTS) 是指妊娠妇女处于生理性血液高凝状态, 当患者凝血、抗凝及纤溶系统功能发生紊乱时, 胎盘形成血栓局部梗死, 则可能导致复发性流产的发生, 严重影响孕产妇及围生儿预后^[4-7]。

1 资料与方法

[基金项目] 云南省科技厅科研基金资助项目 (2012FB162)

[作者简介] 杨晓玲 (1967~), 女, 云南墨江县人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事妇科内分泌及辅助生殖技术工作。

1.1 一般资料

本研究中收集的患者资料均为 2013 年 1 月至 2015 年 1 月在昆明医科大学第二附属医院生殖医学中心就诊的 80 名复发性流产患者, 其诊断均符合 1977 年世界卫生组织 (WHO) 做出的关于复发性流产的定义^[9], 需要排除以下原因引起的复发性流产患者: 超声及宫腔镜证实存在子宫畸形、子宫黏膜下肌瘤和子宫内膜息肉的患者; 有糖尿病、甲状腺疾病等内分泌疾病的患者; 有感染、染色体畸变的患者; 抗心磷脂抗体、抗精子抗体、抗卵巢抗体和抗子宫内膜抗体均阳性的患者; 存在系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的患者。其中 2 次及 3 次流产史组 53 (66.25%) 人、4 次流产史组 16 (20.00%) 人、5 次及以上流产史组 11 (13.75%) 人。

1.2 方法

所有患者在就诊时均采集静脉血, 并送至该院检验科检测所有患者的凝血功能, 包括: 凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体共四项指标。本实验所测凝血功能均采用贝克曼库尔特公司生产的 ACL Top 700 型全自动血凝分析仪, 根据该院诊断标准, PT (10.0 ~ 16.0 s) 和 APTT (20.0 ~ 40.0 s) 的正常值参考区间或者 D-二聚体 (D-二聚体 > 1.0 mg/L), 上诉 (PT < 10.0 s, APTT < 20 s, D-二聚体 > 1.0 mg/L) 任一项出现变化时即符合高凝状态。

1.3 统计学方法

采用 Excel 2003 录入, 用 SPSS 统计软件进行统计分析, 率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发性流产患者凝血功能的变化

2 次及 3 次流产史组、4 次流产史组、5 次及以上流产史组的出现活化部分凝血活酶时间 (APTT) 降低的人数各组分别达到 11.32% (6/53)、31.25% (5/16)、36.36% (4/11)。凝血酶原时间 (PT) 降低的人数各组分别达到 11.32% (6/53)、31.25% (5/16)、36.36% (4/11)。D-二聚体高于 1.0 mg/L 的人数各组分别达到 13.21% (7/53)、31.25% (5/16)、36.36% (4/11)。但 3 组患者间 APTT、PT、D-二聚体的差异均无统计学意义 (c 值分别为 5.80、5.80、4.63, $P > 0.05$), 见表 1。2 次及 3 次流产史组纤维蛋白原有 30.19% (16/80) 的患者升高, 4 次流产史组和 5 次及以上流产史组纤维蛋白原分别有 62.50% (10/16)、72.73 (8/11) 的患者升高, 且 3 组间的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.02$, $P < 0.01$)。

2.2 复发性流产患者高凝状态的变化

2 次及 3 次流产史组、4 次流产史组、5 次及以上流产史组有无高凝状态见表 2。2 次及 3 次流产史组、4 次流产史组、5 次及以上流产史组出现高凝状态的患者分别 7 人 (13.21%)、7 人 (43.75%)、5 人 (45.45%), 且 3 组间的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.65$, $P < 0.01$), 见表 2。

3 讨论

复发性流产病因多种, 机制十分复杂。其中, 血栓前状态与复发性流产关系密切, 其可导致胎盘血管形成微血栓, 从而引起胎盘血液循环功能障

表 1 复发性流产患者凝血功能的流产次数间比较 [n (%)]

Tab. 1 Comparison of coagulation function in patients with recurrent spontaneous abortion [n (%)]

凝血功能	2 次及 3 次流产史 (n = 53)	4 次流产史 (n = 16)	5 次及以上流产史 (n = 11)	合计 (n = 80)	χ^2	P
APTT < 20 s	6(11.32)	5(31.25)	4(36.36)	15(18.75)	5.80	> 0.05
PT < 10 s	6(11.32)	5(31.25)	4(36.36)	15(18.75)	10.02	> 0.05
FIB > 4 g/L	16(30.19)	10(62.50)	8(72.73)	34(42.50)	5.80	< 0.01
D-二聚体 > 1.0 mg/L	7(13.21)	5(31.25)	4(36.36)	16(20.00)	4.63	> 0.05

表 2 复发性流产患者高凝状态的流产次数间比较 [n (%)]

Tab. 2 Comparison of the high coagulation state in patients with recurrent spontaneous abortion [n (%)]

高凝状态	2 次及 3 次流产史 (n = 53)	4 次流产史 (n = 16)	5 次及以上流产史 (n = 11)	合计 (n = 80)	χ^2	P
有	7(13.21)	7(43.75)	5(45.45)	19(23.75)	9.65	< 0.01
无	46(86.76)	9(56.25)	6(54.55)	61(76.25)		

碍,使胎盘处于缺血、缺氧的状态,最终导致流产的发生.然而血栓的形成与体内的凝血系统密切相关^[9,10].

凝血系统通过体内一系列复杂的反应,最终使凝血和抗凝机制在体内达到一个平衡.当各种原因引起的凝血因子增高或被活化和抗凝因子减少,最终使凝血和抗凝机制紊乱,从而在体内发生高凝状态,及血栓前状态.而凝血功能中所检测的 APTT、PT、FIB 和 D-二聚体分别反映了内源性凝血因子、外源性凝血因子、纤维蛋白原的含量及纤维蛋白溶解功能,当凝血系统发生紊乱时凝血因子增高,凝血功能中 APTT 或 PT 会随之而减少.因此,凝血功能中的 APTT、PT 缩短和 D-二聚体升高能反映患者是否处于高凝状态.

本研究中,在统计 2 次及 3 次流产史组、4 次流产史组和 5 次及以上流产史组 3 组中各出现高凝状态患者的人数时,发现 2 次及 3 次流产史组中发生高凝状态有 7 人(单纯 D-二聚体升高 1 人, D-二聚体升高和 APTT、PT 缩短 6 人),4 次流产史组中有 7 人(单纯 D-二聚体升高 1 人, APTT 和 PT 缩短 2 人, D-二聚体升高和 APTT 缩短 1 人, D-二聚体升高和 PT 缩短 1 人, D-二聚体升高和 APTT、PT 缩短 2 人),5 次及以上流产史组中有 5 人(单纯 D-二聚体升高 1 人, APTT 和 PT 缩短 1 人, D-二聚体升高和 APTT、PT 缩短 3 人).全部患者中单纯出现 D-二聚体高凝状态者 3 人(3.75%), D-二聚体升高和 APTT、PT 缩短同时出现的高凝状态者 16 人(20.00%),高凝状态者总数占 23.75%(19/80),这与徐亮的研究具有相似性单纯 D-二聚体高凝状态者 1.82%(1/55)、高凝状态者总数 27.27%(15/55)^[11]. APTT、PT 降低和 D-二聚体增高单独出现时,并不能完整的体现所有患者是否处于高凝状态.并且随着流产次数的增加,患者出现高凝状态的可能性逐渐增高.

复发性流产患者反复出现流产后凝血系统处于紊乱状态,凝血因子增加、纤维蛋白原增高,纤维蛋白原通过肝脏合成,纤维蛋白原可作为凝血因子 I 直接参与体内凝血过程^[12],同时纤维蛋白原也能反映患者体内的血液粘稠情况.本研究中发现,2 次及 3 次流产史组、4 次流产史组和 5 次及以上流产史组纤维蛋白原含量在 3 组中出现了不同程度的升高($\chi^2=10.02$, $P<0.01$),分别达到了 30.19%(16/80)、62.50%(10/16)、72.73%(8/11),并且随着流产次数的增加,纤维蛋白原含量升高的患者人数增加,说明凝血功能随着流产次数的增加出现异常的可能性增加.本研究中,发现 2 次及 3 次复发性流产流产史组中纤维蛋白的变化和高凝状态出现

(30.19%、13.21%)均好于后 2 组的患者,说明在复发性流产发生的早期患者发生凝血功能紊乱和高凝状态的可能性较低.

综上所述,复发性流产患者处于妊娠的特殊生理变化期,加之复发性流产患者受到体内多种因素的影响,使的体内的凝血系统处于紊乱状态,患者容易出现高凝状态.并且随着流产次数的增加,反复多次出现流产的患者发生高凝状态的可能更高,当患者凝血、抗凝及纤溶系统功能发生紊乱时,多次出现复发性流产的患者胎盘更易形成血栓,而导致局部梗死.且在复发性流产发生的早期出现凝血功能紊乱和高凝状态的可能性较低,可以预想在通过早期干预患者凝血功能,可能会为复发性流产患者提供良好的预后.

[参考文献]

- [1] 曹轶磊,赵爱民.高凝状态的习惯性流产的病因机制[J].中国妇幼保健,2014,29(10):1630-1633.
- [2] REY E,KAHN S R,DAVID M,et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis [J]. Lancet, 2003,361(9361):901-908.
- [3] BRENNER B. Inherited thrombophilia and fetal loss[J]. Curr Opin Hematol, 2000,7(5):290-295.
- [4] CHECK J H. The use of heparin for preventing miscarriage [J]. Am J Reprod Immunol, 2012,67(4):326-333.
- [5] 祝丽琼,陈慧,杜碧君,等.血栓前状态标志物F1+2、TAT、AT-III、D-Dimer对早期复发性流产的预测价值[J].中山大学学报(医学科学版),2010,31(4):476-481.
- [6] WANG Y,SUN N,CHENG Z,et al. Optimal time to use low molecular weight heparin on prethrombotic state of rat chronic obstructive pulmonary disease model[J]. Chin Med J (Engl), 2014,127(3):518-521.
- [7] RAZIEL A,KORNBERG Y,FRIEDLER S,et al. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss[J]. Am J Reprod Immunol. 2001. 45(2):65-71.
- [8] 林其德.复发性流产免疫学诊断和治疗共识[J].生殖医学杂志,2008,17(1):4-5.
- [9] 马会改,佐满珍,郑文斐.血栓形成的危险因素在反复自然流产中的研究进展[J].实用医学杂志,2013,29(10):1697-1699.
- [10] 王慧娟,李增彦.肝素联合阿司匹林治疗不明原因复发性流产的疗效观察[J].国际妇产科学杂志,2014,41(2):207-208,210.
- [11] 徐亮,林其德,汪希鹏,等.个体化免疫抑制-抗凝疗法在抗心磷脂抗体阳性复发性流产患者治疗中的应用[J].中国实用妇科与产科杂志,2006,22(09):666-668.
- [12] WARMUTH M,MAD P,WILD C. Systematic review of the efficacy and safety of fibrinogen concentrate substitution in adults[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2012,56(5):539-548.

(2015-09-13 收稿)