

• 论 著 •

外周血凝血相关因子水平与不明原因反复自然流产的关系*

李光梅¹, 邓舒静², 苏 瑜²

(广东省吴川市妇幼保健院:1. 检验科;2. 妇产科 524500)

摘要:目的 对比观察 78 例不明原因反复自然流产患者外周血抗凝血因子(AT-Ⅲ、TAT)及凝血相关因子(F1+2、PAI-1)水平情况。方法 选取排除遗传、感染、性激素、解剖因素的反复自然流产患者 78 例作为反复自然流产组,选取同期门诊行无痛人流的妊娠 40~45 d 早孕患者 50 例为非正常妊娠组,另选取同期门诊行宫内节育器放置术 1~2 次正常生育史非孕期正常妇女 50 例为正常未孕组,抽取所有研究对象外周血,采用 ELISA 检查患者外周血 F1+2、TAT、PAI-1 水平,采用发色底物法测定 AT-Ⅲ水平,观察比较 3 组间及反复自然流产组不同流产次数患者检查结果的差异。结果 反复自然流产组 AT-Ⅲ水平低于非正常妊娠组及正常未孕组,TAT 水平高于非正常妊娠组及正常未孕组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。反复自然流产组 F1+2、PAI-1 水平高于非正常妊娠组及正常未孕组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。反复自然流产组患者随着流产次数增加,AT-Ⅲ水平下降,TAT、F1+2、PAI-1 水平上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 反复自然流产组患者随着流产次数增加,反复自然流产妇女血清 AT-Ⅲ水平下降而 TAT、F1+2 和 PAI-1 水平升高。不明原因反复自然流产患者外周血凝血相关因子水平有明显异常,患者血液处于高凝状态,妊娠后胎盘微血管易发生血栓,对反复自然流产患者外周血凝血相关因子进行检测能够为针对性抗凝治疗,恢复患者生育功能提供相关依据。

关键词:反复自然流产; 抗凝血因子; 凝血相关因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)12-1614-03

The relationship between peripheral blood coagulation factor and unexplained recurrent spontaneous abortion*

LI Guangmei¹, DENG Shujing², SU Yu²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Hospital of Wuchuan City of Guangdong Province, Wuchuan, Guangdong 524500, China)

Abstract: Objective To observed the effect of 78 patients with unexplained recurrent spontaneous abortion patients peripheral blood anti coagulation factor (AT-Ⅲ, TAT) and coagulation factors (F1+2, PAI-1) level. **Methods** A total of exclusion genetic, infection, sex hormone, anatomical factors in patients with recurrent spontaneous abortion 78 cases as recurrent spontaneous abortion group, selected the same period outpatient painless abortion of pregnancy 40-45 d pregnancy patients 50 cases as unnormal pregnancy group, selected patient over the same period the palace IUD placement of 1-2 times the normal reproductive history non normal pregnancy women 50 cases as normal non pregnant group, peripheral blood was drawn, enzyme linked immunosorbent assay method were used to examine the patients week blood F1+2, tat, PAI-1 levels, chromogenic substrate method was used for the determination of AT-Ⅲ levels, the results were compared among the three groups and recurrent spontaneous abortion group. **Results** The repeated levels of AT-Ⅲ in recurrent spontaneous abortion group was lower than unnormal pregnancy group and normal non pregnant group, TAT levels were significantly higher than those of unnormal pregnancy group and normal non pregnant group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The F1+2, PAI-1 levels in recurrent spontaneous abortion group were higher than that of unnormal pregnancy group and normal non pregnant group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Recurrent spontaneous abortion group with the increase in the number of abortions, AT-Ⅲ levels declined, TAT and F1+2, PAI-1 level increased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Recurrent spontaneous abortion serum levels decline in AT-Ⅲ women, increased TAT, F1+2 and PAI-1 levels, with the increase in the number of abortions showed the same changes. Unexplained recurrent spontaneous abortion patients peripheral blood coagulation related factors have obvious abnormality, blood in hypercoagulable state, after pregnancy placental microvascular prone to thrombosis, peripheral blood coagulation of patients with recurrent spontaneous abortion related factors were tested for the therapy of anti coagulation and restore reproductive function in patients and to provide evidence.

Key words: recurrent spontaneous abortion; anti coagulation factor; coagulation related factors

反复自然流产是指孕龄妇女连续 3 次及 3 次以上 12 周妊娠以内自然流产的情况,给患者带来了巨大的经济压力和心理压力^[1]。反复自然流产发病原因较为复杂,包括遗传、解剖、内

分泌异常等多种病因。近年来有研究表明,不明原因的反复自然流产与患者底蜕膜、胎盘绒毛、脐带血管内血栓形成有一定的关系,凝血系统及抗凝系统紊乱可导致胎盘组织内血栓形成

* 基金项目:广东省湛江市 2015 年度科技计划资助项目(20150618)。

作者简介:李光梅,女,副主任检验师,主要从事妇幼检验方面的研究。

及纤维蛋白沉积,导致流产、宫内生长发育迟缓、先兆子痫等病理妊娠发生,这些在经过抗凝治疗后部分患者可恢复正常妊娠^[2-3]。本文对比分析了 78 例不明原因反复自然流产患者外周血抗凝因子(AT-Ⅲ、TAT)和凝血相关因子(F1+2、PAI-1)水平情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 8 月本院门诊就诊的反复自然流产患者 78 例作为反复自然流产组,所有患者自然流产次数为 3~7 次,经外周血染色体检查、阴道分泌物检查、血液 Torch 检查、B 超及宫腔镜检查,排除遗传、感染、性激素、解剖因素导致的反复自然流产原因。患者年龄 23~32 岁,平均(28.6±3.1)岁。选取同期门诊行无痛人流的妊娠 40~45 d 早孕患者 50 例为非正常妊娠组,年龄 22~33 岁,平均(27.9±3.2)岁。另选取同期门诊行宫内节育器放置术 1~2 次正常生育史非孕期正常妇女 50 例为正常未孕组,年龄 24~35 岁,平均(29.0±3.3)岁。3 组研究对象入选前 2 个月内未应用促纤溶药物及抗凝药物治疗,对本次研究内容知情了解并签署知情同意书。3 组研究对象年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检查方法 3 组研究对象均抽取清晨空腹前臂肘静脉血

25 mL,加入无菌含枸橼酸钠抗凝试管中,摇匀,离心 10 min,收集上清液,采用 ELISA 检测患者外周血 F1+2、TAT、PAI-1 水平,采用发色底物法测定 AT-Ⅲ 水平。人 F1+2 ELISA 检测试剂盒由福建慧嘉生物技术有限公司提供,AT-Ⅲ 发色底物法测定试剂盒由上海希森美康医用电子有限公司提供,TAT ELISA 检测试剂盒由英国 Abcam 公司提供,PAI-1 ELISA 检测试剂盒由上海太阳生物技术有限公司提供。操作严格按照试剂盒要求规范操作。

1.3 观察指标 观察比较 3 组研究对象 AT-Ⅲ、TAT、F1+2、PAI-1 水平差异情况。观察比较反复自然流产组患者不同流产次数相关检测指标的差异。

1.4 统计学处理 数据均用 SPSS17.0 统计分析软件包进行处理。计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 AT-Ⅲ、TAT、F1+2、PAI-1 水平比较 见表 1。反复自然流产组 AT-Ⅲ 水平低于非正常妊娠组及正常未孕组,TAT 水平高于非正常妊娠组及正常未孕组,F1+2、PAI-1 水平高于非正常妊娠组及正常未孕组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 3 组研究对象 AT-Ⅲ、TAT、F1+2、PAI-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	AT-Ⅲ(mg/L)	TAT(ng/mL)	F1+2(mg/L)	PAI-1(ng/mL)
反复自然流产组	78	253.61±53.21	4.13±0.43	136.85±8.52	9.25±0.93
非正常妊娠组	50	304.23±50.63*	2.42±0.47*	39.24±5.32*	5.71±0.47*
正常未孕组	50	291.34±51.72*	2.33±0.40*	38.63±5.13*	5.63±0.51*
<i>F</i>		4.138	5.154	7.852	6.351
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与反复自然流产组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 反复自然流产组不同流产次数患者检查结果比较 见表 2。由表 2 可见,随着流产次数的增加,患者 AT-Ⅲ 水平下降,TAT、F1+2、PAI-1 水平上升,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 反复自然流产组不同流产次数患者 AT-Ⅲ、TAT、F1+2、PAI-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

流产次数	<i>n</i>	AT-Ⅲ(mg/L)	TAT(ng/mL)	F1+2(mg/L)	PAI-1(ng/mL)
3 次	41	263.50±50.82	2.87±0.42	103.52±6.42	7.62±0.82
4 次	23	234.20±52.51	4.25±0.46	151.82±7.86	10.52±0.85
≥5 次	14	201.60±56.31	5.32±0.48	186.62±10.18	13.21±1.13
<i>F</i>		5.156	7.681	4.352	9.152
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

反复自然流产是指孕龄妇女连续发生 3 次及 3 次以上流产的情况,国际上也有将 2 次及 2 次以上流产列入习惯性流产,也称为反复自然流产。反复自然流产是妊娠期常见并发症之一,国外有统计表明,在适龄女性中其发生率在 0.4%~1.0%^[4]。反复自然流产的病因涉及方面较多,目前已确定,其

病因与遗传、免疫、感染、内分泌等多种因素有关,但仍有 40%~80% 的反复自然流产患者无法确定病因^[5]。近年来国内外学者对不明原因反复自然流产患者血液高凝状态的研究较为关注,已提出对反复自然流产患者增加实验室筛查凝血及抗凝情况,并给予改善性治疗方案^[6-7]。凝血、抗凝、纤溶在反复自然流产患者中失去动态平衡,如凝血因子水平的增高或活化,抗凝因子的减少或结构异常,可导致胎盘组织内血栓形成和纤维蛋白沉积,妊娠期孕妇的这种高凝状态可导致母胎界面血管和微血管内血栓发生,从而导致流产、宫内生长发育迟缓、先兆子痫等病理妊娠发生。

妊娠期孕妇血液处于高凝状态的主要原因包括促凝因子水平增高,抗凝物质水平降低和纤维蛋白溶解减少,这些变化可能与遗传有关,也可能与自身免疫有关。其高凝状态可通过相关标志物的检测判断其高凝状态程度,为减少反复自然流产的危险因素提供依据。其中 F1+2 为凝血酶原氨基端释放的凝血酶原片段,是凝血酶原激活特异性分子标志物,在早期诊断高凝状态较为敏感^[8]。本研究结果显示,78 例无明显原因反复自然流产患者 F1+2 水平显著高于非正常妊娠组及正常未孕组,且流产次数越多,F1+2 水平越高,提示 F1+2 水平增高表现了凝血酶过度激活和凝血功能过度增强,高凝状态下,孕妇流产概率有所增加。

AT-Ⅲ 是血浆生理移植植物中的重要抗凝物质,由血管内皮

细胞、肝脏、巨噬细胞合成,正常情况下,AT-III 能够与肝素相结合,抑制凝血酶、纤溶酶及多种凝血因子的活性,防止血栓形成。当内皮细胞受损时,局部 AT-III 合成减少,同时由于凝血酶大量生成。AT-III 将被大量消耗,从而出现外周血中 AT-III 水平下降^[9-10]。TAT 即是凝血-纤溶系统激活后凝血酶和 AT-III 以 1:1 比例结合所形成的复合物,其敏感地反映了体内凝血酶的生成。当体内 TAT 水平出现增高时,表现出机体的凝血系统被激活。本研究结果显示,无明显原因反复自然流产患者 AT-III 水平显著低于非正常妊娠组及正常未孕组,且流产次数越多,AT-III 水平越低,而反复自然流产组患者 TAT 水平显著高于非正常妊娠组及正常未孕组,且流产次数越多,TAT 水平越高。由此提示在反复自然流产孕妇可能存在一定程度的血管内皮细胞受损的情况发生,且当高凝状态下凝血酶水平增高,AT-III 被大量消耗生成 TAT,机体凝血系统过度激活。

PAI-1 是纤溶酶原激活抑制物 PAI 的一种存在形式,主要存在于内皮细胞中,为丝氨酸蛋白酶抑制物,其与纤溶酶的形成和纤溶作用的实现及细胞外其他蛋白酶的形成为密切的关系。PAI-1 能够通过和灭活纤溶酶原激活物的结合,使 PA 失去活性,导致纤溶系统受到抑制。妊娠期母胎界面血管网络的双向物质交换中,血流灌注依赖于凝血与纤溶间的平衡,当这种平衡被打破,则可能导致胎盘床血流不畅,出现胎儿供血、供氧不足,从而引发流产^[11]。本文结果显示,不明原因反复自然流产患者 PAI-1 水平显著高于非正常妊娠组及正常未孕组,且流产次数越多,PAI-1 水平越高。由此提示在反复自然流产患者体内纤溶系统出现一定变化,胎盘床局部的 PAI-1 水平增高,能直接导致胎盘床组织出现血栓形成倾向。当胎盘床微血栓形成时纤维蛋白发生沉积,导致胎盘床梗死灶发生,最终导致胚胎缺血缺氧死亡,引发自然流产。

综上所述,本文通过对比观察分析 78 例不明原因反复自然流产患者外周血 AT-III、TAT、F1+2、PAI-1 水平情况可以看出,不明原因反复自然流产患者外周血凝血相关因子水平有明显异常,患者血液处于高凝状态,妊娠后胎盘微血管易发生血栓,对反复自然流产患者外周血凝血相关因子进行检测能够为针对性抗凝治疗,恢复患者生育功能提供相关依据。

参考文献

[1] 张腾飞. 血清甲状腺自身抗体的变化及其在反复自然流

(上接第 1613 页)

[11] 王辰,杜敏杰,曹大德,等. 慢性肺炎性心脏病急性发作期肺细小动脉血栓形成的病理观察[J]. 中华医学杂志, 2007,77(2):123-125.
 [12] 钱俊峰,金元虹. AECOPD 患者血浆 Fbg 与 D-D 检测的意义[J]. 放射免疫学杂志,2009,22(7):165.
 [13] 龙仕居,陈忠仁. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期与缓解期痰液及血清 IL-6、IL-8、TNF-α 表达水平的差异及其临床意义[J]. 重庆医学,2012,41(19):1970-1972.
 [14] 吴晓莲. 肺部疾病患者血浆 D-二聚体水平的变化及意义[J]. 临床肺科杂志,2007,22(12):1168.
 [15] Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory bio-

产患者中的检测意义[J]. 中国妇幼保健,2013,28(4): 672-673.
 [2] 马会改. 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.
 [3] Dendrinou S, Deliveliotou A, Anastasiou A, et al. Role of coagulation factor XII in unexplained recurrent abortions in the Greek population[J]. J Reprod Med, 2014, 59(1/2):56-62.
 [4] Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, et al. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(1): 126-131.
 [5] 肖碧如,薛向阳,胡飞红,等. 微小 RNA 155 在不明原因复发性流产患者绒毛组织中的表达变化及其调控机制[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(2):130-134.
 [6] 洪展桐,张琳,周绮娟,等. 凝血功能指标检测对妊娠期高血压疾病的临床价值分析[J]. 检验医学与临床,2015,12(14):1992-1993.
 [7] Sun C, Zhang YY, Tang CL, et al. Chemokine CCL28 induces apoptosis of decidual stromal cells via binding CCR3/CCR10 in human spontaneous abortion[J]. Mol Hum Reprod, 2013, 19(10):676-686.
 [8] 李健,王珩,毕兵,等. 血糖波动对 2 型糖尿病患者凝血功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(18):5139-5141.
 [9] 梁绮华,梁明洁,顾晓琼. 广州地区妊娠中晚期妇女 AT-III 检测参考值范围调查[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(12):1590-1592.
 [10] 欧伟明,张金凤,黄润忠,等. 早产儿支气管肺发育不良的高危因素及与 PAI-1 的关系[J]. 实用医学杂志,2014,43(18):2952-2954.
 [11] 路妍妍,金海燕,田耕. 自然流产患者蜕膜组织中 CXCR4 的表达及意义[J]. 海南医学,2015,9(13):1892-1893.

(收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-02-24)

markers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(10):982-988.
 [16] 陈建强. COPD 急性加重期纤维蛋白原和 D-二聚体水平与预后的关系研究[J]. 中国全科医学,2014,17(24): 2794-2796.
 [17] Celli BR, Locantore N, Yates J. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(10):1065-1072.

(收稿日期:2015-12-21 修回日期:2016-02-22)