

• 临床检验研究论著 •

## 凝血纤溶指标在卵巢过度刺激综合征中的临床应用分析\*

徐学静, 夏永泉, 张 葵<sup>△</sup>

(南京大学医学院附属鼓楼医院检验科, 江苏南京 210008)

**摘要:**目的 探讨凝血纤溶指标在卵巢过度刺激综合征(OHSS)患者中的改变,为临床治疗提供依据。方法 选取 64 例接受体外受精-胚胎移植(IVF-ET) 治疗后发生 OHSS 患者和 40 例同期治疗未发生 OHSS 患者作为对照,收集血浆检测血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体水平,采用 *t* 检验分析 OHSS 患者与对照者凝血纤溶指标的差异,以及治疗前后血浆 FIB 和 D-二聚体活性差异。结果 OHSS 患者与对照组比较,PT 和 TT 时间延长,APTT 时间缩短,均在正常参考范围内。FIB 和 D-二聚体含量增高,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。OHSS 患者治疗后血浆 FIB 和 D-二聚体水平较治疗前下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 血浆凝血纤溶指标用于评估 OHSS 患者的凝血功能,为临床治疗及预后判断提供重要依据。

**关键词:**血栓形成; 纤维蛋白纤维蛋白原降解物; 卵巢过度刺激综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)10-1219-02

## Clinical application of coagulation fibrinolysis index in patient with ovarian hyperstimulation syndrome\*

Xu Xuejing, Xia Yongquan, Zhang Kui<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

**Abstract: Objective** To investigate coagulation fibrinolysis index in the patients with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), and to explore the clinical value. **Methods** 64 patients undergoing invitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) were developed OHSS and 40 patients as control group who didn't undergoing OHSS in the same period were analyzed. Plasma samples were collected, and the levels of plasma PT, APTT, TT, FIB and D-dimer were measured and analyzed by *t* test. **Results** Compared with control group, PT and TT were longer, but APTT was shorten. Their levels were lied in the reference limit. The levels of FIB and D-dimer of the OHSS patients were higher than control group ( $P < 0.05$ ), but their levels were decreased after the treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Evaluation of the blood coagulation and fibrinolysis function may be important for predicting prognosis and therapeutic effect for OHSS patients.

**Key words:** thrombosis; fibrin fibrinogen degradation products; ovarian hyperstimulation syndrome

近年来,随着辅助生殖技术和促排卵药物的广泛应用,增加了卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生的频率。OHSS 是一种医源性疾病,轻度表现为恶心、呕吐、腹胀、气急,严重者可发生腹水、胸水,引起呼吸、循环、凝血功能障碍,尤其是血栓形成可危及患者生命<sup>[1]</sup>。本文通过检测 OHSS 患者凝血和纤溶系统的改变,旨在分析其在 OHSS 发病过程中意义,为临床治疗及预后判断提供依据,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2010 年 7 月至 2012 年 6 月期间本院妇产科住院治疗 OHSS 患者 64 例,其中原发不孕 34 例,继发不孕 30 例。诊断及疗效判断标准参照文献<sup>[2]</sup>。患者年龄为 22~41 岁,平均年龄 30.3 岁。随机选取同期行 IVF-ET 未发生 OHSS 的患者 40 例为非 OHSS 对照组,年龄 20~38 岁,平均年龄 29.8 岁。对照组和实验组患者移植前均排除凝血纤溶指标的异常。

**1.2 仪器与试剂** 采用日本 Sysmex CA-7000 全自动血凝仪,APTT、TT、PT、FIB 和 D-二聚体检测试剂盒以及质控品均购自德国 Dade Behring 公司。

**1.3 方法** 早晨空腹抽取静脉血,真空采血管 3.8%枸橼酸钠 1:9 抗凝,3 000 r/min 离心 15 min,取血浆待测。按照试剂盒说明书采用凝固法测定血浆 APTT、TT 和 PT,免疫比浊法检测 FIB 和 D-二聚体。

**1.4 统计学处理** 实验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,SPSS 17.0 统计软件进行 *t* 检验统计学分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** OHSS 患者与对照组比较,血浆 PT、FIB 和 D-二聚体升高,TT 下降,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。APTT 升高不明显,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2** OHSS 患者治疗前后血浆纤维蛋白原和 D-二聚体检测比较,治疗后 FIB 与 D-二聚体都有明显下降,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

\* 基金项目:南京市医学科技发展资金资助项目(QYK11163)。

作者简介:徐学静,女,检验技师,主要从事临床血液学检验研究。 <sup>△</sup>

通讯作者, E-mail: zkangkui@yahoo.com.cn。

表 1 OHSS 患者与对照组血浆凝血纤溶指标比较(̄±s)

组别	PT (s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体(mg/L)
对照组	10.96±0.54	25.83±2.84	16.78±2.08	3.59±0.76	0.16±0.10
OHSS 组	11.46±0.74*	26.62±3.61	14.84±1.52*	4.07±0.72*	0.54±0.35*

\*: P<0.05, 与对照组比较。

表 2 OHSS 患者治疗前后 FIB 和 D-二聚体比较(̄±s)

组别	FIB(g/L)	D-二聚体(mg/L)
治疗前	4.07±0.72	0.54±0.35
治疗后	3.60±0.68	0.29±0.14

### 3 讨 论

OHSS 是促排卵治疗过程中常见的一种医源性并发症,发病机制尚未完全阐明。促排卵药物的使用,引起过多的卵泡生长发育、分泌过多的雌激素,造成血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素、血管内皮钙粘蛋白、白细胞介素(IL-1, IL-2 和 IL-6)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统以及肿瘤坏死因子(TNF)等多因素引起病理生理改变<sup>[3-4]</sup>。

OHSS 临床以支持治疗为主,避免发生严重的并发症<sup>[5]</sup>。轻度 OHSS 患者临床上无需特殊治疗,中、重度 OHSS 患者血容量降低、血管通透性增加、血液浓缩呈高凝状态,容易形成血栓,诱发患者发生心肌梗死、脑梗死,甚至死亡<sup>[6]</sup>。临床常采用 PT 作为外源性凝血系统异常的首选指标,APTT 反映内源性凝血系统异常状况,TT 是测定纤维蛋白原转为纤维蛋白的时间。患者血浆 PT、APTT 和 TT 水平较对照组有所改变,但是都在参考范围内,提示可能通过监测患者血浆 PT、APTT 和 TT 反映 OHSS 患者的凝血功能是不够的,可能与这些指标对高凝状态的检测敏感度较低有关。这方面的工作今后还需加大样本量进行深入评估。

血栓形成是 OHSS 最严重并发症,造成体内凝血和纤溶功能紊乱<sup>[7]</sup>。Fleming 等<sup>[8]</sup>报道 2 例罕见的继发于 OHSS 颈内静脉血栓。凝血造成 FIB 消耗增加,促进体内 FIB 合成引起血浆 FIB 含量升高。血栓形成造成继发性纤溶亢进,血浆 D-二聚体含量增加,因此血浆 FIB 和 D-二聚体监测可以提示临床及时纠正血液浓缩高凝状态。OHSS 患者治疗后 FIB 和 D-二聚体降低,提示动态检测患者血浆 FIB 和 D-二聚体可为临床及时治疗提供重要的依据,尤其是 D-二聚体的改变。D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物,是继发性纤溶的特异分子标志,当 D-二聚体升高时应考虑微血栓形成可能<sup>[9]</sup>。本研究结果显示 OHSS 患者在治疗前 D-二聚体量显著增高,说明 OHSS 患者在治疗前可能发生微血栓形成,在这种检测结果的提示下,可予以低分子肝素钙-皮下注射治疗或服用低分子右旋糖酐等预防血液浓缩及血栓形成<sup>[10]</sup>。

总而言之,血浆凝血和纤溶系统的改变尤其是 FIB 和 D-二聚体与 OHSS 患者血栓形成及发展密切相关,可以作为检测患者血栓形成的重要分子标志,动态监测变化有助于病情判断,疗效观察及预后判断,具有很重要的临床实用价值。

### 参考文献

- [1] Zivi E, Simon A, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome: definition, incidence, and classification [J]. *Semin Reprod Med*, 2010, 28(6): 441-447.
- [2] Golan A, Ron-el R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 1989, 44(6): 430-440.
- [3] AVECILLAS JF, FALCONE T, ARROLIGA AC. Ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Crit Care Clin*, 2004, 20(4): 679-695.
- [4] Cerrillo M, Pacheco A, Rodríguez S, et al. Effect of GnRH agonist and hCG treatment on VEGF, angiopoietin-2, and VE-cadherin: trying to explain the link to ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(27): 2517-2519.
- [5] Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) [J]. *Hum Reprod Update*, 2003, 9(1): 77-96.
- [6] Chan WS, Dixon ME. The “ART” of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications [J]. *Thromb Res*, 2008, 121(6): 713-726.
- [7] Westerlund E, Henriksson P, Wallén H, et al. Detection of a pro-coagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(4): 649-653.
- [8] Fleming T, Sacks G, Nasser J. Internal jugular vein thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2012, 52(1): 87-90.
- [9] Lippi G, Cervellin G, Franchini M, et al. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30(4): 459-471.
- [10] Endo T, Kitajima Y, Hayashi T, et al. Low-molecular-weight dextran infusion is more effective for the treatment of hemoconcentration due to severe ovarian hyperstimulation syndrome than human albumin infusion [J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(5): 1449-1451.

(收稿日期: 2012-12-20)

欢迎投稿

欢迎订阅