

## • 调查报告 •

## 广州地区妊娠中晚期妇女 AT-Ⅲ 检测参考值范围调查\*

梁绮华, 梁明洁, 顾晓琼

(广州市妇女儿童医疗中心检验科, 广东广州 510623)

**摘要:**目的 对广州地区中晚期妊娠妇女抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)参考值范围的调查,初步探讨 AT-Ⅲ 检测在妊娠妇女中的应用价值。方法 选取健康妊娠妇女 250 例及同期体检的健康非妊娠妇女 118 例,将健康妊娠妇女按孕周分组:孕周 14~27 周组设为中孕组,共 124 例,>27 周组设为晚孕组,共 126 例。将上述各组按年龄再分为小于 29 岁组和大于或等于 29 岁组。收集所有入组人员抗凝静脉血 1.8 mL,检测其血浆 AT-Ⅲ 水平,调查其相应的参考值范围。结果 中孕组、晚孕组及健康对照组血浆 AT-Ⅲ 水平分别为 99.0%(68.1%~117.0%)、92.0%(71.1%~112.0%)、103%(76.0%~127.8%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。<29 岁的中孕组、晚孕组及健康对照组血浆 AT-Ⅲ 水平分别为 96.85%(71.20%~116.85%)、93.60%(70.53%~136.48%)、103.75%(80.68%~139.48%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。≥29 岁的中孕组、晚孕组及健康对照组血浆 AT-Ⅲ 水平分别为 95.47%(77.40%~113.54%)、92.40%(69.20%~113.00%)、102.08%(75.20%~123.80%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。妊娠妇女 AT-Ⅲ 水平在不同孕周间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),应制订不同的参考范围,而同一孕周内不同年龄段妊娠妇女 AT-Ⅲ 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),制订参考范围时可不考虑年龄因素。结论 该研究为广州地区中晚期妊娠妇女人群 AT-Ⅲ 的参考值范围制订提供了一定的参考依据。

**关键词:**妊娠期易栓症; 抗凝血酶Ⅲ; 子痫前期; 参考值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.12.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)12-1590-03

## Survey of reference value ranges for AT-III of women in second and third trimesters in Guangzhou\*

Liang Qihua, Liang Mingjie, Gu Xiaojiong

(Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong 510623, China)

**Abstract:** Objective To discuss the significance of detection of plasma antithrombin-Ⅲ(AT-Ⅲ) in pregnant women, through investigating the reference value ranges for AT-Ⅲ of women in middle term and late pregnancy in Guangzhou. Methods 250 healthy pregnant women and 118 healthy non-pregnant women(control group) were selected as subjects. According the gestational weeks, 250 healthy pregnant women were divided into two groups: second trimester group(124 cases, 14-27 weeks gestation) and third trimester group(126 cases, >27 weeks gestation). The two experimental groups were divided into two age groups: <29 age group and ≥29 age group. 1.8 mL anticoagulant venous blood was collected from each subjects and used for the detection of AT-Ⅲ, and the reference value ranges were investigated. Results The levels of AT-Ⅲ in second trimester group, third trimester group and control group were 99.0%(68.1%-117.0%), 92.0%(71.1%-112.0%) and 103%(76.0%-127.8%), with significant difference( $P<0.05$ ). The AT-Ⅲ levels of women under-29-years old in second trimester group, third trimester group and control group were 96.85%(71.20%-116.85%), 93.60%(70.53%-136.48%) and 103.75%(80.68%-139.48%), with significant difference( $P<0.05$ ). Meanwhile, the AT-Ⅲ levels of women aged 29 years and above in second trimester group, third trimester group and control group were 95.47%(77.40%-113.54%), 92.40%(69.20%-113.00%) and 102.08%(75.20%-123.80%), also with significant difference( $P<0.05$ ). The AT-Ⅲ levels were significantly different between two trimester groups( $P<0.05$ ), but were not different among age groups( $P>0.05$ ). So the gestational factors should be considered when make the AT-Ⅲ reference range, and regardless of age. Conclusion This study provides reference basis for the establishment of AT-Ⅲ reference values of women in second and third trimesters in Guangzhou.

**Key words:** gestational thrombophilia; antithrombin-Ⅲ; preeclampsia; reference values

抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)由肝脏和内皮细胞合成,能抑制凝血酶与多种凝血因子的作用,有很好的抗凝作用。在易形成血栓的状态下,AT-Ⅲ的消耗会增加,其活性会显著降低,因此 AT-Ⅲ 可作为血栓病的诊断项目。

妊娠期易栓症为妊娠期的一类特殊疾病。正常情况下,妊娠 3 个月左右,孕妇的凝血系统由于激素水平、血液流变学等一系列的改变而发生变化,纤维蛋白原升高,大部分凝血因子

水平出现不同程度的上升<sup>[1]</sup>。此时孕妇血液处于生理性的高凝状态,这有利于预防产后出血,但也增加了孕期易栓症的发病率。血栓形成倾向可能损害胎盘的血液循环,与胎盘缺血性相关并发症密切相关<sup>[2-3]</sup>,如先兆子痫、反复流产、胎儿宫内死亡、胎儿生长受限、胎盘早剥等。孕妇通过妊娠期 AT-Ⅲ、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)、活化蛋白 C 抵抗(APC-R)的检测,进行血栓形成倾向的筛查及针对性治疗,可以减少相应的并发症。

\* 基金项目:广州市医药卫生科技项目(20121A011062)。 作者简介:梁绮华,女,副主任技师,主要从事临床检验研究。

目前国内大多数医院只开展 PC、PS 缺乏症的检测,并未将血栓形成倾向检测列入产前必须检测的项目。但对于孕妇这一特殊人群,妊娠并发症患者当中 49%~65%有血栓形成倾向,在健康妊娠孕妇当中的比例只有大约 20%。越来越多的证据表明,血栓形成倾向与不良妊娠结局有关。出于成本-效率因素,美国妇产科医师协会并不推荐对一般人群进行遗传性血栓形成倾向检测,但如能通过研究分析,制订出孕妇人群中的“高风险因素”界限,有选择性地 进行血栓形成倾向检测,对高凝状态进行诊断和预防性药物介入治疗,则可以改善妊娠结局。

目前国内尚无针对妊娠妇女的 AT-Ⅲ检测的参考值范围,一般沿用非妊娠妇女的正常参考值范围。国外也只有少量相关研究表明<sup>[4-6]</sup>,该指标在妊娠期这一特殊的生理变化阶段,明显不同于非妊娠妇女,若用非妊娠妇女的参考值来判断,结果将会毫无价值。因此有必要制订本地区妊娠人群 AT-Ⅲ的参考值范围,为血栓形成倾向”的筛查提供合适的判断标准。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 7~8 月在广州市妇女儿童医疗中心产科做产前检查的健康孕妇 262 例。对入选的孕妇追踪至胎儿分娩,共有 12 例因出现并发症或使用了药物治疗而被剔除,其余 250 例纳入本研究。孕期分组按照《妇产科学》第 7 版<sup>[7]</sup>的标准,中孕组(14~27 孕周)124 例、晚孕组(>27 孕周)126 例;另选取同期在广州市妇女儿童医疗中心妇科体检的健康非妊娠妇女 118 例作为健康对照组。

1.2 分组 中孕组:年龄 22~41 岁,平均 29 岁,孕周 14~27 周,平均孕周 20 周,单胎妊娠;排除以下可能影响的因素,如高血压、糖尿病、肾炎、心脏病、血栓性和出血性个人病史及家族史;伴有妊娠期并发症,如妊娠期糖尿病、胆汁淤积综合征等;近期使用阿司匹林肠溶片、双嘧啶醇胺、肝素等影响凝血功能的药物。晚孕组:年龄 21~39 岁,平均 29 岁,孕周 27 周以上,

平均孕周 34 周,单胎妊娠;排除标准同中孕组。健康对照组:同期体检的健康非妊娠妇女,年龄 20~41 岁,平均 29 岁。又将上述 3 组按年龄分别再分为:≥29 岁组、<29 岁组。

1.3 方法 抽取静脉血,抗凝剂使用选用 0.109 mol/L 枸橼酸盐 1:9 抗凝,采血后 2 h 内离心,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,-80 ℃冰冻保存。检测前一次性复温,37 ℃ 5 min 内完成复溶。AT-Ⅲ检测采用发色底物法,在 STA Compact 全自动血凝仪上完成,采用 STA-Stachrom AT-Ⅲ试剂盒(批号:108290),配套质控品为 Coag control N+P(批号:108263)。参与试验的全自动血凝仪每年校准 1 次、每批次进行定标及室内质控,以确保仪器的准确度及精密 度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计 分析软件进行数据统计学处理。参考范围的确立:以频数统计方法,分别统计中孕组、晚孕组、健康对照组的 标准差(*s*)、均值( $\bar{x}$ ),以中位数及百分位数 $[M(P_{2.5} \sim P_{97.5})]$ 表示参考值范围。孕周及年龄间差异的统计分析:采用方差分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 本地区中晚期妊娠妇女 AT-Ⅲ参考范围的调查 本地区中晚期妊娠妇女 AT-Ⅲ水平较非妊娠妇女呈不同程度的降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),并随孕周的增加而下降。据观察,中孕组的 AT-Ⅲ参考值范围略低于健康对照组( $P<0.05$ ),晚孕组的 AT-Ⅲ参考值明显低于中孕组( $P<0.05$ )。见表 1。

2.2 年龄对 AT-Ⅲ水平的影响 不同孕期组 AT-Ⅲ水平差异有统计学意义( $P<0.05$ ),同一孕期组内不同年龄段孕妇 AT-Ⅲ水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。提示年龄因素不对结果产生影响,制订参考值范围时可不再考虑年龄因素。

表 1 AT-Ⅲ在各组别妊娠妇女人群中的参考值范围(%)

组别	<i>n</i>	$\bar{x}$	<i>M</i>	<i>s</i>	$\bar{x}-2s$	$\bar{x}+2s$	$M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$
中孕组	124	98.05*▲	99.00	11.621	74.808	121.292	99.00(68.05~116.98)
晚孕组	126	91.55*	92.00	10.018	71.514	111.586	92.00(71.05~112.98)
健康对照组	118	102.09	103.00	12.008	78.074	126.106	103.00(76.03~127.08)

\*: $P<0.05$ ,与健康对照组比较;▲: $P<0.05$ ,与晚孕组比较。

表 2 不同孕期组内不同年龄段妊娠妇女 AT-Ⅲ水平的比较

组别	<29 岁组		≥29 岁组		<i>F</i>	<i>P</i>
	<i>n</i>	AT-Ⅲ $[M(P_{2.5} \sim P_{97.5}),\%]$	<i>n</i>	AT-Ⅲ $[M(P_{2.5} \sim P_{97.5}),\%]$		
中孕组	65	96.00(71.20~116.85)*	59	95.47(77.40~113.54)*	1.219	>0.05
晚孕组	63	93.50(70.53~136.48)*★	63	92.00(69.20~113.00)*★	1.724	>0.05
健康对照组	65	105.00(80.68~139.48)	53	103.00(75.20~123.80)	0.489	>0.05

\*: $P<0.05$ ,与健康对照组比较;★: $P<0.05$ ,与中孕组比较。

2.3 妊娠相关疾病患者 AT-Ⅲ的检测结果 本研究期间,共收集 4 例妊娠相关疾病患者标本,均为孕周 35~39 周的晚期妊娠妇女,其中 2 例慢性高血压合并重度子痫前期、1 例轻度子痫前期合并妊娠期糖尿病、1 例妊娠高血压,其 AT-Ⅲ水平

检测结果分别为 68%、64%、57%、56%;4 例患者的 AT-Ⅲ检测结果均在本研究所调查的相应组别的参考范围内,提示以本研究提供的参考范围进行判断,4 例患者的 AT-Ⅲ检测结果均具参考价值。

3 讨 论

相比于健康未孕妇女,中晚期妊娠妇女血液处于高凝状态,由于高活性的凝血因子与 AT-Ⅲ结合形成复合物,AT-Ⅲ被消耗而降低,因此,AT-Ⅲ水平较未孕妇女低。现有的 AT-Ⅲ疾病界定值不适合孕妇人群。本研究所用的试剂盒提供的 AT-Ⅲ参考范围为 80%~120%,对于健康孕妇人群,特别是中晚期妊娠妇女将有相当一部分生理水平值被划入病理值中。如没有专用于孕妇人群的疾病界定值,AT-Ⅲ水平的检测在孕妇中的应用价值将难以实现。

本研究对广州地区中晚期妊娠妇女 AT-Ⅲ水平的参考范围进行了调查,初步建立了 95%的参考区间,从研究结果可见,妊娠妇女的 AT-Ⅲ水平随孕周增加而逐渐降低,且不受年龄因素的影响,与其他易栓症的诊断指标相比参考范围较窄,需密切关注其变化发展,如 AT-Ⅲ下降至 70%以下,则有发生血栓的危险<sup>[8]</sup>。

AT-Ⅲ属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族,主要抑制凝血酶的活性,通过与肝素作用发挥其强大的抗凝和抗血栓形成作用。当 AT-Ⅲ不足以拮抗凝血酶活性时。则导致血栓形成。子痫前期患者于妊娠 20~24 周起与对应的健康妊娠妇女 AT-Ⅲ相比已明显降低,患者体内这种病理生理紊乱状态如继续发展,必然超出抗凝系统的代谢能力,而最终形成血栓。有报道提出当 AT-Ⅲ水平低于 50%时,可作为诊断血栓性疾病的依据。当发生子痫前期时,由于孕妇血管内皮损伤,激活外源性凝血途径,使凝血活酶生成,也消耗了大量的 AT-Ⅲ,从而激活凝血系统,血管内形成微血栓,导致子痫前期患者慢性弥散性血管内凝血、各脏器的血流灌注减少,故子痫前期患者血浆 AT-Ⅲ明显降低,且其降低幅度与病情严重程度呈正比。

从 4 例妊娠相关疾病患者的检测结果来看,均低于本研究的参考范围,具有一定的鉴别意义。但毕竟由于收集标本的时间较短,所获得的病例数太少,要获得该参考范围准确的诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值等指标尚需大量数据支持。

综上所述,妊娠期血液处于高凝状态且具血栓形成倾向,其血栓前状态与重度子痫前期等疾病密切相关,AT-Ⅲ等相关指标异常可预示妊娠并发症发生,对存在高风险因素的人群进

行筛查监控,并提前运用抗凝治疗改善高凝状态,可有效防止病情的进展。本研究为本地区中晚期妊娠妇女人群 AT-Ⅲ的检测范围提供了一定的参考依据,提高了 AT-Ⅲ检测在孕妇人群中的应用价值。但研究中妊娠相关疾病病例收集例数毕竟太少,有待后续进一步扩大、补充,为预测妊娠期血栓形成倾向提供诊断临界值,并为减少不良妊娠结局提供筛查策略,使妊娠期 AT-Ⅲ检测更具有可行性和临床价值。

参考文献

[1] 向琪,刘敏涓. 血栓形成倾向与妊娠并发症[J]. 血栓与止血学, 2008,14(6):282-284.

[2] Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism[J]. Gynecol Obstet Invest, 2010, 69(4):233-238.

[3] Grandone E, Tomaiuolo M, Colaizzo D, et al. Role of thrombophilia in adverse obstetric outcomes and their prevention using antithrombotic therapy[J]. Semin Thromb Hemost, 2009, 35(7): 630-643.

[4] Said JM, Ignjatovic V, Monagle PT, et al. Altered reference ranges for protein C and protein S during early pregnancy: Implications for the diagnosis of protein C and protein S deficiency during pregnancy[J]. Thromb Haemost, 2010, 103(5):984-988.

[5] Wickström K, Edelstam G, Löwbeer CH, et al. Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-trimester pregnancy[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2003, 64(1):31-40.

[6] Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Repr Biol, 2005, 119(2):185-188.

[7] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:39.

[8] Larciprete G, Gioia S, Angelucci PA, et al. Single inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2007, 33(4):423-430.

(收稿日期:2014-01-28)

(上接第 1589 页)

北京:人民卫生出版社, 2012:38-70.

[2] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(3): 720-732.

[3] 甘华葵, 丁燕, 袁平宗, 等. 内江市 20~60 岁机关从业人员空腹血糖受损及相关因素横断面的调查研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(3):18-20.

[4] 李文峰, 张振林, 邱彩云, 等. 某地区健康体检人群血脂水平调查[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(15):1732-1733.

[5] 肖亚雄, 彭宇生, 王鹏. 某市 3 262 例公务员血脂异常调查研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8):891-893.

[6] 徐利华, 毕熹, 焦柳英, 等. 某高校教师健康体检血糖结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(15):1765-1766.

[7] 王翠兰. 山西大同地区健康人群血脂水平调查与分析[J]. 实用医技杂志, 2010, 17(3):220-222.

[8] 郭雪, 甘雨, 王娜. 746 例健康体检血脂状况分析[J]. 牡丹江医学院学报, 2010, 31(1):56-57.

[9] 张纯. 中老年知识分子高尿酸血症与高血压, 高血脂, 高血糖的相关性调查[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(3):274.

[10] 向红丁, 吴纬. 1996 年全国糖尿病流行病学特点基线调查报告[J]. 中国糖尿病杂志, 1998, 6(3):131-133.

(收稿日期:2014-02-11)