

· 论 著 ·

合肥地区正常临产孕妇纤维蛋白原参考值范围的初步建立

陈同庆

(安徽省第二人民医院输血科,安徽合肥 230011)

摘要:目的 初步建立合肥地区正常临产孕妇纤维蛋白原(FIB)的参考值范围并比较其与原参考值的一致性。方法 使用 SysmexCA7000 型全自动血凝分析仪及其原装配套试剂,测定 1 615 例正常临产孕妇 FIB 结果,统计分析 FIB 分布状况,根据分布状况确定参考值范围建立方法,建立参考值范围。将建立的参考值范围与原参考值范围(2.00~4.00 g/L,参照第 3 版《全国临床检验操作规程》)进行一致性检验,计算 *Kappa* 值。结果 FIB 为偏态分布(单样本 K-S 检验 $P=0.001$),参考值范围 $M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$ 为 4.15(2.81~5.40 g/L)。进一步统计结果表明,1 615 例中共有 991 例超过原 FIB 参考值范围,异常率占 61.36%;超过现有参考值范围共 81 例,异常率占 5.02%,现参考值范围异常率大幅度降低。将两个参考值范围进行统计学比较,结果显示 $Kappa=0.015 < 0.4, U=2.225, P < 0.05$,因此可以认为两个参考值范围判断标准的一致性较差,原参考值范围不适合正常临产孕妇人群。结论 原参考值范围不适合正常临产孕妇人群,应单独建立孕妇 FIB 的参考值范围,以提高评价临产孕妇人群个体危险性的准确性。

关键词:参考值范围; 纤维蛋白原; 临产孕妇

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.12.042

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)12-1737-02

The clinical fibrinogen reference range of plasma established for normal parturient women in labor Hefei area

Chen Tongqing

(Department of Blood Transfusion, the Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei, Anhui 230011, China)

Abstract: Objective To establish reference range of fibrinogen (FIB) for normal parturient women in labor in Hefei area and compare it with previous FIB reference. **Methods** FIB of plasma samples for normal parturient women in labor were determined by Sysmex CA7000 automated blood coagulation analyzer and supporting reagent. All the FIB results were statistically analyzed and the reference range of FIB for normal parturient women was established in our laboratory. Consistency checking was applied for the comparison with previous reference from National Clinical Laboratory SOP (2.00~4.00 g/L) and decided by the *Kappa* value. **Results** The single sample K-S test showed that distribution of FIB results for samples was skewed ($P=0.001$). The present FIB reference($P_{2.5} \sim P_{97.5}$) investigated was 4.15(2.81~5.40 g/L). Compared to the previous FIB reference, after using present FIB reference interval the abnormal rate was reduced from 61.36%(991/1 615) to 5.02%(81/1 615). Through the consistency test, we figured out that $Kappa=0.015(<0.40), U=2.25, P < 0.05$ and these two reference intervals were inconsistent in criteria judging. These results showed that two reference intervals had poor judgment standard of consistency, the previous reference range was not suitable for normal parturient women in labor. **Conclusion** The previous FIB reference range was not suitable for normal parturient women in labor and we should establish a new FIB reference range in order to improve the evaluation of the accuracy of the parturient women in labor individual risk.

Key words: reference interval; fibrinogen; parturient women

妊娠是一段特殊的生理过程,妊娠期妇女体内激素水平波动较大,引起机体凝血及纤溶系统中的某些成分出现了一些异常变化,临产孕妇的血液呈生理性高凝状态。妊娠晚期,孕妇体内各种凝血因子均有不同程度的增高,纤维蛋白原(FIB)水平增高尤为明显,甚至诱发弥散性血管内凝血^[1]。正确评估孕妇凝血状态是否异常有赖于可靠的参考值范围,然而,孕妇作为一个特殊的群体,目前临幊上仍然沿用普通人群参考值范围,正常临产前孕妇 FIB 的正常参考值范围究竟是多少,普通人群(一般人群)参考值范围是否合适,目前仍缺乏相关报道。本研究从临幊应用出发,尝试建立合肥地区正常临产孕妇 FIB 的参考值范围,探讨其与原参考值范围的差异,为临幊诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机抽取 2011 年 12 月至 2014 年 10 月来本院产科住院的正常临产孕妇 1 615 例作为研究对象,年龄 18~51 岁,平均 27.3 岁,孕期 37~42 周。排除标准:妊娠期血压大于或等于 140/90 mm Hg,有出血性疾病及血栓性疾病、蛋

白尿等其他内科疾病或产科合并症,分娩孕周小于等于 37 周或大于等于 42 周。

1.2 标本采集 患者空腹,采用真空血凝采血管(江苏荣业科技有限公司)采集标本 2.0 mL(109 mmol/L 柠檬酸钠抗凝 1:9 抗凝),立即用水平离心机以 3 500 r/min 离心 15 min 后上机检测。

1.3 仪器与试剂 日本 Sysmex 公司 Sysmex CA7000 全自动血凝仪;原装配套试剂、质控血浆及标准人类血浆由 DADE BEHRING 公司生产,严格按照试剂说明书溶解保存试剂。

1.4 检测方法 Sysmex CA-7000 全自动血凝仪采用 Cluss 法检测 FIB。每年定期用配套公司人标准血浆(Standard HumanPlasma)进行校准,以校准后检测系统偏差小于 10% 为校准合格。每日用高、低两个浓度水平质控开始检测,室内质控均在控后,开始检测标本,保证检测检测结果的精密度和准确度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。参考值范围用 95% 区间范围表示。数据正态性检验采用单样本

Kolmogorov-Smirnov 检验,符合正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 确定参考值范围,符合偏态分布的数据采用百分位数法,结果用 $[M(P_{2.5} \sim P_{97.5})]$ 表示。两参考值范围之间的一致性检验采用 McNemar 方法进行 χ^2 检验, $Kappa > 0.75$ 为一致性较好, $Kappa < 0.4$ 为一致性较差。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 参考值范围的确立 本研究结果提示 FIB 为偏态分布(单样本 K-S 检验 $P=0.001$),故采用百分位数法确定其参考值范围为 $2.81 \sim 5.40 \text{ g/L}$ 。

2.2 参考值范围的一致性检验 目前临幊上孕妇 FIB 正常参考值范围仍沿用原 FIB 95% 参考值范围^[2],原 FIB 参考值范围($2.00 \sim 4.00 \text{ g/L}$)适合所有人群。在本次调查 1 615 例正常临幊孕妇中超过原 FIB 参考值范围共 991 例,异常率占 61.36%。新建参考值其异常率为 5.02%。现参考值范围异常率大幅度降低,对两个参考值范围进行一致性比较,结果表明 $Kappa=0.015$ ($Kappa < 0.4$) $U=2.225$, $P < 0.05$,可认为两个参考值范围判断标准的一致性较差,原参考范围异常率过高,不适用正常临幊孕妇人群。结果见表 1。

表 1 原、现用 FIB 参考值范围一致性比较(n)

现用 FIB 参考值范围	原 FIB 参考值范围			合计
	正常	高于	低于	
正常	588	946	0	1 534
高于	0	41	0	41
低于	36	0	4	40
合计	624	987	4	1 615

3 讨 论

FIB 是一种长链状大分子球状蛋白质,人体血液中的 FIB 作为一种凝血因子,正常情况下,其在孕妇体内的合成随着孕周的增加而增多,这种生理的增加是为了减少分娩过程中出血及产后迅速止血^[3]。正常妊娠 3 个月左右时,机体凝血与纤溶系统发生变化,血浆中的 FIB 水平开始升高,最高峰产生于分娩前,浓度可增加至正常的 1.5 倍,妊娠后期的波动范围可由非孕时的平均约 $2 \sim 4 \text{ g/L}$ 增加至 $4 \sim 6 \text{ g/L}$ ^[4],其中约 10% 的 FIB 用于分娩止血消耗。随着妊娠期 FIB 水平的不断升高,血小板和红细胞聚集增加,血液黏度增加,流速减慢,而机体纤溶系统活性相对降低,导致孕妇的血液处于高凝状态甚至血栓前状态,易诱发微血栓形成,机体凝血与纤溶系统失衡是妊娠高血压综合征的重要诱因之一^[5]。血浆中 FIB 水平的升高与血栓性疾病的发生密切相关,研究表明^[6],当血浆 FIB 水平升高至 5 g/L 以上时,血栓形成的危险性可增加 4 倍,诱使产妇血栓性疾病的发生率明显增高。临产前孕妇血液处于高凝状态,在分娩时往往由于诱发因素,如损伤的组织、羊水、组织因子及组织凝血因子等进入循环系统都可能诱发血栓的发生,继而大量凝血因子被消耗,机体凝血、抗凝及纤溶系统之间的动态平衡被打破,最终诱发弥散性血管内凝血,引起母婴死亡^[7]。可见妊娠期间血浆 FIB 水平的生理性适度增高一方面是机体的一种正常防御性反应,是产后止血的重要机制;另一方面过高的 FIB 浓度则会造成血液的高凝状态并引发多种产科并发症,如妊娠高血压综合征、胎盘早剥、胎盘梗死、弥散性血管内凝血、胎儿生长受限、反复流产、早产及死产等。因此,近年来产前 FIB 检测得到了临幊的高度重视,对其测定的准确性也提出了更高的要求。正常临幊孕妇生理性高凝状态时 FIB 是否应该继续延用 $2.00 \sim 4.00 \text{ g/L}$ 的原参考值范围,超过其范围的临幊孕妇 FIB 是否应立即引起临幊医生的警惕,目前国内外尚

无研究报道。

参考值范围也称为正常值范围,是指绝大多数“健康人”的某指标值范围。这里的“绝大多数”可以是 90%、95%、99% 等,最常用的是 95%^[8]。参考值范围制定所针对的“健康人”不是指健康人,而是指排除了影响所研究指标的疾病和有关因素的同质人群。参考值范围的单、双侧选择取决于一个指标是否过大、过小均属异常。随机抽取一个大样本后,若指标服从正态分布,即采用正态分布法确定其参考值范围。如果指标服从偏态分布,就采用百分位数法。本研究中 FIB 为偏态分布,故采用百分位数法确定其参考值范围为 4.15 ($2.81 \sim 5.40 \text{ g/L}$)。通过严格筛选,本次共调查正常临幊孕妇 1 615 例,使用原(一般人群)FIB 的参考值范围,其异常率占 61.36%。新建参考值其异常率为 5.02%,参考新参考范围大大降低了误诊率。

参考值范围的建立需要严格的检验标准,如何保证每一例数据的准确性是本研究数据处理的重点。标本放置时间、试剂在试剂仓放置时间都会对测定结果产生影响。有研究表明,当缓冲液试剂(OVB)在仪器试剂仓开盖后超过 2 h, FIB 测定结果呈下降趋势^[9],而标本放置超过 2 h 也会造成测定结果偏低^[10]。本研究数据来源时间跨度较长,日常工作中很难做到每一例标本都及时检验并及时更换试剂,这些因素对测定结果都会产生较大影响。为了减少上述因素带来的偏差,在数据选取时只选择标本及时检验的数据,并且及时更换试剂(2 h 内),从标本采集到完成检测时间在 2 h 内的检测结果。所有操作均由专业检验技师操作完成,排除周末、节假日非专业操作人员的数据。以此确保本研究调查数据的来源准确、可靠、可信。同时,本研究也存在一定的不足之处,由于纳入样本量有限及研究对象存在地区差异,所建参考值范围可能与实际参考范围存在一定偏差,因此还有待于进一步大规模筛查及临床后期验证和评价。

综上所述,使用原 FIB 参考值范围给临幊带来较高的误诊率,建立新的参考值范围对协助临幊医师判断孕妇的凝血状态以及降低围产期血栓性并发症的发病率有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 279-281.
- [2] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜, 等. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 215.
- [3] 王晓琴. 临产孕妇凝血四项检测与临床意义 [J]. 中外健康文摘, 2013, 10(20): 411-412.
- [4] 韦景勇, 覃远江, 韦刚. 孕妇正常分娩前后凝血指标的变化及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(8): 38-39.
- [5] 谢华. 妊娠高血压患者体内凝血纤溶状态的变化及其临床意义 [J]. 中外医疗, 2013, 31(13): 52-53.
- [6] 杨莉, 李家增. 纤维蛋白原与血栓性疾病 [J]. 中华血液学杂志, 1999, 20(3): 163.
- [7] 张爱民, 常艳敏, 苏秀香. 临产孕妇凝血功能的变化及其临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(22): 3076-3077.
- [8] 方积乾, 孙振球. 卫生统计学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 59-60.
- [9] 陈同庆, 李振兴. Sysmex CA7000 血凝仪试剂仓试剂放置时间对凝血四项检测结果的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(6): 1721-1727.
- [10] 王蓓丽, 郭玮, 潘柏申. 室温放置时间对血凝四项检测结果的影响 [J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(7): 595-597.