

Genet, 2010, 78(2):139-148.

[7] YAO H, CHEN X, LIN L, et al. The spectrum of α - and β -thalassemia mutations of the Li people in Hannan Province of China[J]. Blood Cells Mol Dis, 2014, 53(1-2):16-20.

[8] ZHANG J, ZHU B S, HE J, et al. The spectrum of α - and β -thalassemia mutations in Yunnan Province of South-western China[J]. Hemoglobin, 2012, 36(5):464-473.

[9] 刘冬霞, 刘玉线, 黄美琼, 等. 广东省清远地区地中海贫血基因分型情况分析[J]. 中国医药科学, 2013, 3(11):93-95.

[10] 李秋燕, 蔡钦泉, 莫红梅. α -地中海贫血患者血液学表型和基因型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(21):3006-3008.

[11] 唐燕青, 陈秋莉, 陈碧艳, 等. 15 969 例轻型 α 地中海贫血的基因型和血液学分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(1):59.

[12] CHAO Y H, WU K H, WU H P, et al. Clinical features

• 短篇论著 •

and molecular analysis of Hb H disease in Taiwan[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:271070.

[13] HIGGS D R. The molecular basis of alpha-thalassemia [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3(7):a011718.

[14] 章梁君, 陈章鑫, 钟辉秀. 四川自贡地区缺铁性贫血和 β 地中海贫血鉴别诊断公式的应用[J]. 检验医学, 2017, 32(9):796-800.

[15] 欧阳红梅, 高玉红, 杨必清, 等. 云南少数民族地区新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因型研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(30):3902.

[16] 靳旺杰, 李莉艳, 钟梅, 等. 102 例罕见珠蛋白生成障碍性贫血基因突变测序分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(15):2019.

[17] 唐海深, 万志丹, 张艳芳, 等. 2 例未知基因型地中海贫血的产前诊断[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(2):65.

(收稿日期:2019-05-03 修回日期:2019-09-25)

临产妊娠期肝内胆汁淤积症患者凝血功能分析

邱智枫¹, 张杰良^{1△}, 黄雪珍¹

(1. 南方医科大学附属小榄医院检验科, 广东中山 528415)

摘要:目的 探讨临产妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者凝血功能的改变。方法 选择该院 2018 年 10 月至 2019 年 3 月待产的 66 例 ICP 患者(43 例轻度、23 例重度)和 44 例同期对照的临产孕妇作为研究对象, 进行血浆抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、活化部分的凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)及相关指标的凝血项目分析。结果 重度 ICP 组与对照组比较, PT 延长, 差异有统计学意义($P<0.05$), 轻度 ICP 组则未见明显延长; 对照组、轻度 ICP 组、重度 ICP 组的 TT 呈现趋势性延长, 差异有统计学意义($P>0.05$); 3 组间其他凝血指标(ATⅢ、APTT、FIB、D-D、PT%和国际标准化比值), 差异无统计学意义($P<0.05$)。结论 临产 ICP 患者 TT 延长, 重度者 PT 延长, 应密切关注其凝血功能的改变, 避免产中或产后出血。

关键词:妊娠期肝内胆汁淤积症; 凝血功能; 凝血酶原时间; 凝血酶时间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.028 **中图法分类号:**R446.1; R714.255

文章编号:1673-4130(2020)01-0117-03 **文献标识码:**B

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是继病毒性肝炎之后, 孕妇中第二常见的肝脏疾病^[1], 不同地区的发病率不同, 南美洲的发病率最高, 为 9.20%~15.60%, 欧洲 0.10%~0.20%, 中国的发病率约为 1.22%^[2-3]。ICP 绝大部分表现为总胆汁酸(TBA)增高, 其与围产期不良结局、早产、胎儿窘迫和宫内胎儿猝死的风险增加有关, 而孕妇的结局通常是良性的, 但也有研究表明, ICP 可能导致产后出血或血栓事件的发生率增加, 在发展中国家, 产科出血是导致孕产妇死亡的重要原因^[4], 目前对于 ICP 孕妇产前凝血功能改变的报道较少, 本文将对临床孕妇的凝血指标进行比较, 主要检

测抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、活化部分的凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)及计算相应的凝血酶原时间百分比(PT%)和国际标准化比值(INR), 探讨临产 ICP 患者的凝血功能情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 10 月 1 日至 2019 年 3 月 31 日于本院分娩的 66 例妊娠期肝内胆汁淤积症患者纳入病例组, 其中, 43 例为轻度 ICP, 年龄 18~40 岁, 平均(28.8±4.8)岁; 23 例为重度 ICP, 年龄 23~42 岁, 平均(31.0±5.5)岁; 并随机选择同期的 44 例正

△ 通信作者, E-mail:3437999073@qq.com。
本文引用格式:邱智枫, 张杰良, 黄雪珍. 临产妊娠期肝内胆汁淤积症患者凝血功能分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1):117-119.

常待产孕妇作为对照组,年龄 20~45 岁,平均(30.3±5.5)岁。3 组患者年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 参照 2015 年(最新)发布的《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》^[5]符合以下即可诊断为 ICP:孕妇空腹血清 TBA 水平升高 $\geq 10\text{ }\mu\text{mol/L}$,伴或不伴皮肤瘙痒、黄疸等症状;血清 TBA 水平在正常范围内,但有其他原因无法解释的肝酶或总胆红素水平升高,且产后瘙痒消失,肝功能恢复。严重程度的判断则主要根据 TBA 水平及临床症状,血清 TBA 为 10~40 $\mu\text{mol/L}$,以皮肤瘙痒为主,无明显其他症状为轻度 ICP,血清 TBA $\geq 40\text{ }\mu\text{mol/L}$,临床症状严重为重度 ICP。

1.2.2 排除标准 心脏、消化、泌尿等重要系统功能异常者;近期内服用过影响凝血功能药物者;病例资料不完整者。

1.3 仪器与试剂 采集各组孕妇分娩前的空腹肘静脉血 2.0 mL,于含有枸橼酸钠的真空采血管中,立即颠倒混匀,待充分抗凝后,使用 Sysmex CS5100 全自动凝血分析仪及配套试剂进行凝血项目检测。

1.4 统计学处理 用 SPSS17.0 统计软件进行分析,服从正态分布的连续变量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 组间比较采用方差分析,不服从正态分布则用四分位数间距表示 $[M(P_{25}\sim P_{75})]$,K Independent Sample Test 多组秩和检验进行统计;计数资料用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组临产孕妇基本情况及 TBA 比较 经统计分析,3 组临产孕妇初产、经产构成比差异无统计学意义;3 组孕周差异无统计学意义;TBA 随着严重程度增加而升高,差异有统计学意义($P<0.01$);对照组没有例数出现皮肤瘙痒症状,轻、重度 ICP 均有部分患者出现皮肤瘙痒,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.2 3 组临产孕妇凝血功能比较 与对照组相比,轻度 ICP 临产孕妇 PT 未见明显延长,而重度 ICP 组 PT 延长($P=0.029$);与对照组相比,轻度 ICP、重度 ICP 临产孕妇的 TT 均有不同程度的延长,且呈趋势性,差异有统计学意义($P<0.01$);3 组临产孕妇 ATⅢ、APTT、FIB、D-D 和 PT%、INR 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 3 组基本情况比较

组别	<i>n</i>	经产妇[<i>n</i> (%)]	孕周[周, <i>M</i> ($P_{25}\sim P_{75}$)]	TBA[$\mu\text{mol/L}$, <i>M</i> ($P_{25}\sim P_{75}$)]	皮肤瘙痒[<i>n</i> (%)]
对照组	44	24(55.0)	38.6(37.6~39.6)	3.1(2.0~4.1)	0(0.0)
轻度 ICP	43	23(53.0)	38.9(38~39.3)	20.0(10.6~28.0)	8(17.0)
重度 ICP	23	18(78.0)	37.9(36.7~38.7)	55.9(46.5~68.2)	5(22.0)
<i>P</i>		4.431,0.109	5.466,0.065	88.143,0.0001	9.969,0.007

表 2 3 组凝血功能比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	ATⅢ(%)	APTT(s)	FIB(g/L)	TT(s)	D-D(pg/mL)	PT(s)	PT%	INR
对照组	85.5±10.3	24.8(22.9~26.3)	4.10±0.79	16.9±0.5	1 002(733~1 335)	10.7±0.4	113.8±8.1	0.94(0.91~0.94)
轻度 ICP	86.6±14.0	24.9(23.0~27.6)	4.12±0.81	17.5±1.3	1 100(762~1 662)	10.9±0.6	110.5±10.5	0.95(0.92~0.96)
重度 ICP	85.2±15.9	25.3(23.5~27.6)	4.08±1.03	18.0±1.8	949(679~1 856)	11.0±0.8	108.7±13.5	0.95(0.90~0.99)
<i>P</i> ₁	-0.405,0.687	0.277,0.599	-0.093,0.926	-2.352,0.021*	0.051,0.822	-1.602,0.112	1.500,0.137	3.977,0.050
<i>P</i> ₂	0.066,0.947	2.249,0.325	0.125,0.901	-3.436,0.001*	0.075,0.963	-2.218,0.029*	1.093,0.056	4.727,0.094
<i>P</i> ₃	0.402,0.689	0.926,0.336	0.202,0.841	-1.470,0.144	0.046,0.830	-0.880,0.381	0.678,0.499	0.138,0.710

注:1、2 分别为对照组与轻度 ICP 组、重度 ICP 组比较,3 为轻度 ICP 组与重度 ICP 组比较,* 为 $P<0.05$

3 讨 论

ICP 多发生妊娠中晚期发生,主要表现为血清 TBA 升高,部分患者伴有肝功能异常、皮肤瘙痒、黄疸等。由于 TBA 升高为诊断 ICP 的重要标准之一,并以 40 $\mu\text{mol/L}$ 为界限进行轻、重度分级,因此 3 组 TBA 差异有统计学意义($P<0.01$);对照组患者未见皮肤瘙痒,轻、重度 ICP 组部分孕妇出现不同程度的皮肤瘙痒,常见部位为腹部和四肢,且夜间加重,重度

ICP 患者中,最早出现皮肤瘙痒者为妊娠 3 个月时,皮肤瘙痒是 ICP 的特征性表现,由于胆管内大量的胆汁淤积,引起肠肝循环障碍,皮下胆酸聚积,刺激皮肤感觉神经末梢,导致皮肤瘙痒^[6],因此,对于孕期任何时期出现的不明原因的皮肤瘙痒,均该引起重视,警惕 ICP 的发生,必要时进行胆汁酸检查,适当使用熊去氧胆酸能有效、安全地改善 ICP 患者的瘙痒症状和肝功能,并可降低 ICP 患者中母亲和胎儿的不良结局发

生率^[7]。

PT 主要是反映外源性凝血系统功能,预示着肝脏短期内的合成能力,特别是合成维生素 K 依赖性凝血因子^[8]。PT 延长主要见于先天性凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ减少及纤维蛋白原缺乏、获得性凝血因子缺乏,如弥散性血管内凝血(DIC)、原发性纤溶亢进、阻塞性黄疸、维生素 K 缺乏、血循环中抗凝物质增多等。本研究发现,轻度 ICP 组临产孕妇 PT 未见明显延长,而重度 ICP 组则 PT 延长,而 APTT 和 FIB 差异无统计学意义,与王敏^[9]的结果相同,说明重度 ICP 临产孕妇凝血功能出现异常,可能会引起产内和产后出血,应重视重度 ICP 患者的凝血功能。PT 延长可能是因为 ICP 患者会脂肪吸收不良引起脂肪泻,这可能会影响维生素 K 的吸收,持续性重度胆汁淤积引起的吸收不良可能导致维生素 K 缺乏,最终凝血功能受损^[10]。《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》中也提到,部分 ICP 孕妇会出现维生素 K 相关的凝血因子缺乏,导致产后出血的风险增加。而临产孕妇是否需要检测或者适量补充维生素 K,以预防产内和产后出血有待更多的临床数据进行验证。在国外,有研究认为 ICP 患者即使出现明显肝损伤迹象,都还没有凝血功能异常^[11],而在国内的报告则认为凝血功能异常的发生率高达 20%^[12],多表现为 PT 延长,本研究中临产 ICP 孕妇 PT 也是延长的,这些结果不同的原因,尚不清楚,有可能是因为 ICP 的诊断存在差异或者是地域差异。值得一提的是,在国内外文献中,ICP 患者 APTT 均未见明显改变^[13-14],这与本次研究的结果一致。研究中发现临产 ICP 孕妇 TT 延长,且重度 ICP 者延长更明显,TT 主要反映血浆中肝素类抗凝物的存在情况,这是由于 ICP 患者肝功能受损,生成分解肝素的酶类减少,血浆中类肝素抗凝物水平升高^[15],因此,表现为 TT 延长。

ICP 临产孕妇凝血功能发生改变,TT 延长,重度者还会 PT 延长,应密切关注临产 ICP 孕妇的凝血功能,避免产中或产后出血。

参考文献

[1] DELEON A, OLIVEIRA G S D, KALAYIL M, et al. The incidence of coagulopathy in pregnant patients with intrahepatic cholestasis; should we delay or avoid neuraxial analgesia[J]. J Clin Anesth, 2014, 26(8): 623-627.

[2] SEBIHA O, YASIN C, VELI O O, et al. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(23): 7134-7141.

[3] LUO X L, ZHANG W Y. Obstetrical disease spectrum in China: an epidemiological study of 111,767 cases in 2011[J]. Chin Med J(eng), 2015, 128(9): 1137-1146.

[4] GÜNAYDIN B, MERIH B, MELIS A, et al. Retrospective analysis of maternal, fet al, and neonatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy at Gazi University[J]. Turk J Med Sci, 2017, 47(2): 583-586.

[5] 陈鹏, 刘兴会, 吴琳. 妊娠期肝内胆汁淤积症指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(2): 103-5.

[6] 李洁. 乙型肝炎病毒感染对妊娠期肝内胆汁淤积症的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(1): 59-60.

[7] KONG X, KONG Y, ZHANG F, et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study)[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(40): e4949.

[8] KLOEK J J, LEVI M, HEGER M, et al. Cholestasis enhances liver ischemia/reperfusion-induced coagulation activation in rats[J]. Hepatol Res, 2010, 40(2): 204-215.

[9] 王敏. 妊娠期肝内胆汁淤积症血小板及凝血指标对妊娠结局影响[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(3): 98-100.

[10] MARIA M, ALI A, MICHAEL A, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy[J]. Case Reports in Obstetrics and Gynecology, 2017, 2017: 1-3.

[11] LISMAN T, BERNAL W. Hemostatic issues in pregnancy-induced liver disease[J]. Thromb Res, 2017, 151(suppl_S1): 78-81.

[12] 李亚欣, 邵勇. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇凝血功能障碍研究进展[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(13): 1985-1987.

[13] 汪道文, 梁肖云, 梁绮华, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症血小板参数及凝血纤溶指标与妊娠结局的关系[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(5): 736-737.

[14] 王淑丽. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血液流变学、凝血功能改变对妊娠结局的影响[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(18): 101-103.

[15] 侯小霞, 刘坦, 杜世杰. 肝硬化患者凝血四项及 D-二聚体检测的临床意义[J]. 中国实用医药, 2016, 11(23): 733-734.

(收稿日期: 2019-05-15 修回日期: 2019-09-16)