

• 短篇论著 •

高原地区表观健康藏族成人凝血四项正常参考范围的研究^{*}

德吉卓嘎¹, 冶生芳¹, 泽仁曲措¹, 郭 野^{2,△}

1. 西藏自治区人民医院检验科, 西藏拉萨 850000; 2. 中国医学科学院北京协和医院检验科, 北京 100730

摘 要:目的 通过测定西藏表观健康成年体检人群的凝血指标:活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB),建立适于高原人群凝血指标的生物参考区间。方法 使用StagoSTA R Evolution全自动凝血分析仪,检测1 298例西藏表观健康成年体检人群的APTT、PT、TT和FIB四项参数,将所得数据进行统计学处理。结果 藏族人群凝血4项正常参考值为APTT:男29.80~44.46 s;女29.18~42.36 s;PT:男10.70~14.31 s;女10.47~13.95 s;TT:男14.35~18.11 s;女14.15~17.25 s和FIB:男18~40岁1.88~3.86 g/L;大于40岁1.92~4.49 g/L;女18~40岁2.02~4.47 g/L,大于40岁2.19~4.68 g/L。结论 初步建立了西藏地区健康成年藏族人群凝血指标的参考范围,为临床提供更精准的检验结果。

关键词:参考区间; 西藏; 活化部分凝血酶时间; 凝血酶原时间; 凝血酶时间; 纤维蛋白原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.027

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2021)20-2552-03

文献标志码:A

血液凝固是血小板、血浆和血管内皮组织通过一系列复杂、动态的相互作用而形成,在机体止血过程中占重要地位。活化部分凝血激酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB)的测定是一种常见的凝血功能检测方法,是临床患者常规术前止血功能筛查的项目,也是溶栓、抗凝剂治疗的重要监测指标^[1-3]。凝血项目的参考区间是临床医师进行诊断和做出决策的重要依据。目前不少实验室直接使用《全国临床检验操作规程》或仪器说明书上的参考区间。但个体属性差异(如人种、民族、性别、年龄、居住地海拔等)可导致凝血筛查项目的测定结果出现差异。西藏是高原地区,主要人群为藏族。因此建立适合本地区的实验室参考区间具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2015年1月至2019年12月在西藏自治区人民医院(下称本院)体检的本地区健康藏族成人1 298例,经筛选各项实验室及影像学检测指标均未见异常改变。实验分组:根据年龄划分为5个亚组:I组(18~<30岁)、II组(31~<40岁)、III组(41~<50岁)、IV组(51~<60岁)、V组(≥60岁)。

1.2 仪器与试剂 StagoSTA R Evolution全自动凝血仪及其配套分析试剂。该仪器每日按实验室文件要求均进行完成室内质量控制检测,确保所有项目均

在质控后再进行标本检测。

1.3 标本采集 采集研究对象清晨空腹静脉血2 mL,加入含枸橼酸钠的专业抗凝管内,3 000 r/min离心15 min,取血浆在室温下2 h内完成APTT、PT、TT和FIB的检测。

1.4 筛查离群值 参照CLSI C28-A3文件^[4]方法筛查离群值:对凝血4项指标测定结果按数值从小到大排序,将疑似离群值与其相邻值的差值(D)与数据全距(R)相除,D/R值应小于或等于1/3,若D/R>1/3,确定离群值并剔除。

1.5 统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行数据分析,Dixon法检查并剔除离群值后,用P-P图方法对数据进行正态性检验,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较用两独立样本的 t 检验。多组间采用方差分析,组间两两比较用LSD- t 检验。以 $\bar{x} \pm 1.96s$ 方式建立各项的参考区间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 资料分布 在按照CLSI C28-A3文件方法筛查并剔除离群值52例。在1 298例患者中,男812例,女486例;年龄18~85岁,中位年龄48.55岁。经P-P图法检测APTT、PT、TT及FIB的测量值均符合正态分布。

2.2 本研究参考区间与不同来源的参考区间比较

^{*} 基金项目:北京市临床重点专科医学检验科卓越基金项目(ZK201000);西藏自治区自然科学基金组团式援藏医学基金项目(XZ2020ZR-ZY18)。

[△] 通信作者,E-mail:4227582@163.com。

本文引用格式:德吉卓嘎,冶生芳,泽仁曲措,等.高原地区表观健康藏族成人凝血四项正常参考范围的研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(20):2552-2554.

本研究 4 项凝血指标参考区间、Stago 公司提供的参考区间及文献参考区间^[8]列举如下,在不区分年龄和性别条件下,高原地区凝血 4 项指标和 Stago 公司及非高原地区参考范围不尽相同,见表 1。

2.3 不同年龄组结果凝血 4 项指标比较 在 1 298 例患者中,Ⅰ组(18~<30 岁)254 例、Ⅱ组(31~<40 岁)291 例、Ⅲ组(41~<50 岁)305 例、Ⅳ组(51~<60 岁)271 例、Ⅴ组(≥60 岁)177 例。各年龄组间比较,APTT、PT、TT 未提示差异。FIB 检测值在不同年龄组间,Ⅲ组较Ⅰ组 FIB 偏高,差异有统计学意义($P<0.05$);Ⅳ组、Ⅴ组较Ⅰ组、Ⅱ组、Ⅲ组 FIB 偏高,差异

有统计学意义($P<0.05$)。各年龄组间比较结果见表 2。

表 1 凝血 4 项指标的参考区间

项目	高原地区 参考区间	Stago 公司 参考区间	非高原地区 参考区间
APTT(s)	29.45~43.80	28.00~44.00	26.00~42.00
PT(s)	10.60~12.40	11.50~14.00	8.60~12.00
TT(s)	14.19~17.88	14.00~21.00	11.70~16.70
FIB(g/L)	2.00~4.53	2.00~4.00	1.95~4.65

表 2 1 298 例表观健康藏族成人按年龄组统计 APTT、PT、TT、FIB 值($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
Ⅰ组	254	37.50±3.71	12.82±0.89	15.97±0.79	2.91±0.51
Ⅱ组	291	37.22±3.89	12.65±0.92	15.88±0.98	3.12±0.53
Ⅲ组	305	36.63±3.62	12.68±0.92	15.97±0.93	3.25±0.64 [*]
Ⅳ组	271	36.83±3.67	12.74±0.89	16.04±0.95	3.33±0.66 ^{*#△}
Ⅴ组	177	37.01±3.32	12.82±0.64	16.10±0.92	3.43±0.64 ^{*#△}

注:各年龄组样本均数比较,vs. Ⅰ组^{*} $P<0.05$;vs. Ⅱ组[#] $P<0.05$;vs. Ⅲ组[△] $P<0.05$ 。

2.4 不同性别间凝血 4 项指标比较 在 1 298 例患者中男 812 例,女 486 例;两性间 APTT、PT、TT 及 FIB 比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 1 298 例表观健康藏族成人按性别统计 APTT、PT、TT、FIB 值($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
男性	812	37.13±3.74	12.51±0.92	16.23±0.96	3.19±0.66
女性	486	35.77±3.36 [*]	12.21±0.89 [*]	15.70±0.79 [*]	3.40±0.60 [*]

注:与男性比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.5 成年人 APTT、PT、TT 和 FIB 的参考区间 经 P-P 图法检测 APTT、PT、TT 及 FIB 的测量值符合正态分布,以 $\bar{x}\pm 1.96s$ 方式建立各项目的参考区间。本研究提示本地区藏族成年人人群在不同年龄组的 FIB 及不同性别的 APTT、PT、TT 和 FIB 存在差异,故 1 298 例表观健康藏族成人 95%可信区间(CI)的正常参考区间见表 4。

表 4 1 298 例表观健康藏族成人凝血 4 项指标的参考区间

项目	95%CI($\bar{x}\pm 1.96s$)
APTT($\bar{x}\pm s, s$)	
男	29.80~44.46
女	29.18~42.36
PT(s)	
男	10.70~14.31
女	10.47~13.95
TT(s)	
男	14.35~18.11

续表 4 1 298 例表观健康藏族成人凝血 4 项指标的参考区间

项目	95%CI($\bar{x}\pm 1.96s$)
女	14.15~17.25
FIB(g/L)	
男	
18~40 岁	1.88~3.86
>40 岁	1.92~4.49
女	
18~40 岁	2.02~4.47
>40 岁	2.19~4.68

3 讨 论

凝血功能 4 项检查是指导抗凝药物监测、术前检查、止血功能障碍、溶栓治疗的必要检查项目,对凝血机制相关疾病的诊断和治疗意义重大^[5]。缺氧时机体可出现红细胞增多、血黏滞度增加、血小板黏附性及Ⅷ因子相关抗原增加,同时缺氧时血管内皮细胞受损,均可导致凝血功能改变^[6-7]。平原人群进入高原环境后,机体会出现血液黏滞性和凝固性增加而处于高黏、高凝状态^[8]。西藏是青藏高原的主体,占国土面积的 1/6,是我国藏族人群的主要聚集地,有全球最多的世居高原藏族,高海拔低氧分压的环境造就了世居高原的藏族人群较平原地区人群有更强的适应高海拔环境的能力^[9]。文献报道^[10],在高原红细胞增多症患者 FIB、APTT 和 TT 均发生不同程度的改变,PT 变化不明显。探讨世居西藏的藏族人群的凝血功能指标,建立本实验室的凝血指标正常参考范围具有

重要临床意义。

法国 StagoSTA R 系列全自动凝血仪是目前较先进的凝血功能检测仪器,采用了磁珠凝固法原理,该方法不适用光学系统,不受溶血、黄疸、脂血等对测定结果的影响,抗干扰力强,保证了结果的可靠性^[11]。本研究使用的是 StagoSTA R Evolution 全自动血凝仪及其配套试剂,确定的西藏世居藏族表观健康的成年的正常参考值范围:APTT 29.45~43.80 s、PT 10.60~12.40 s、TT 14.19~17.88 s、FIB 2.00~4.53 g/L,与目前本院使用的参考范围^[12-14]有差异。这也证明了建立本地区实验室凝血指标生物参考区间的必要性。

本研究显示,本地区世居藏族成人 PT、APTT、TT 的正常参考范围的上限均低于我国目前大多数地区使用的参考值。PT 是使用凝血酶将纤维蛋白原转化为不溶性纤维蛋白的时间,用于反映机体外源性凝血系统状况的有效指标;APTT 是内源途径凝血系统较为敏感和常用的筛选指标。TT 是在凝血酶的作用下将纤维蛋白凝聚成牢固凝块的时间,是一种衡量纤维蛋白聚合能力的方法。APTT、PT、TT 的降低表明机体处于一种高凝状态。FIB 是肝脏合成的一种糖蛋白,在血液凝固过程中可转换为纤维蛋白,其在血浆中的浓度为 2.00~4.00 g/L,血浆中 FIB 水平升高则提示凝血功能增强。机体血液呈高凝状态参与了许多血栓性相关疾病的发生。在高原地区与血栓相关疾病的相关研究^[15]结果与本研究一致,高原地区患者凝血功能障碍更加明显,血栓疾病发病率高,病情严重。

文献报道^[14],传统凝血功能检测发现高龄者较低龄者 FIB 水平升高,呈现相对高凝状态。本研究结果,青壮年人群(I~II)组与中老年人群(III~V)组相比,本地区青壮年人群 FIB 水平低,差异有统计学意义,与文献报道结果一致^[14]。本研究还提示男性与女性人群比较,男性 APTT、PT、TT 较女性延长,FIB 水平减低,差异有统计学意义($P<0.05$)。藏族是居住海拔最高、适应历史最长的高原世居人群,从整体、器官、细胞和分子层面上已建立起完善的氧传送和氧利用系统,从而在世界高原人群中获得最佳高原适应性。世居高原地区藏族、汉族冠状动脉慢血流现象患者 PT、D-二聚体、平均红细胞体积、红细胞分布宽度存在差异^[15],建立本地的实验室参考区间尤为重要。

综上所述,检测结果正常与否是辅助临床诊疗的重要依据,而正确适用的生物参考区间则是判断检测结果正常与否的重要依据,不正确适用的参考区间,给患者会造成一定的伤害。因此各个实验室应建立针对本地区本实验室仪器的合适的参考区间具有重

要的意义。

参考文献

- [1] 赵晖,王玉,吕虹,等.缺血性脑卒中溶栓患者出凝血变化规律的探讨[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(9):1069-1073.
- [2] LARSEN J B, HVAS A M. Predictive value of whole blood and plasma coagulation tests for intra- and postoperative bleeding risk: a systematic review [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(7):772-805.
- [3] VAN DER POLL T, HERWALD H. The coagulation system and its function in early immune defense [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(4):640-648.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline: C28-A3 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [5] 陈锐,鲁燕飞,周志兰,等. ACL-TOP700 凝血仪凝血 4 项正常参考区间的建立 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(8):1088-1089.
- [6] AKUNOV A, SYDYKOV A, TOKTASH T, et al. Hemoglobin changes after long-term intermittent work at high altitude [J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1552.
- [7] 王卓亚,崔森.高原低氧环境下血小板变化的研究现状 [J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2020, 41(2):130-133.
- [8] 赵锋仓,王萍,景蕴华,等.平原汉族与移居高原返回平原汉族人群血液流变学指标分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(18):2474-2475.
- [9] BEALL C M. Detecting natural selection in high altitude human populations [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2007, 158(2/3):161-171.
- [10] 石泉贵,冯东方,陈芳芳,等.高原红细胞增多症患者凝血指标的变化观察 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(10):1385-1386.
- [11] 杨兴.法国 StagoSTA R MAX 全自动血凝分析仪性能评价 [J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(1):33-35.
- [12] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程 [M]. 3 版.南京:东南大学出版社, 2006:1020-1021.
- [13] 赵昆,向巴曲西,容文辉.西藏高原地区重度子痫前期患者血小板和凝血指标变化分析及临床意义 [J]. 吉林医学, 2017, 38(12):2217-2219.
- [14] HUMA A, SHAHIDA M, MARIA A, et al. Coagulation factors and antithrombin levels in young and elderly subjects in Pakistani population [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, 23(8):745-750.
- [15] 邓勇,马晓峰,王红,曹建东,等.世居高原地区藏族、汉族冠状动脉慢血流现象患者凝血功能指标、红细胞相关指标及胆红素差异的病例对照研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 3(28):51-55.