

妊娠糖尿病(GDM)患者妊娠期间凝血功能各指标的动态变化及临床意义

刘梦 刘军[△] 黄新梅

(复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科 上海 200240)

【摘要】 目的 探讨妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者孕期凝血功能各参数指标的动态变化及意义。方法 回顾性研究 16 例 GDM 患者和 16 例正常对照(C)组孕妇,记录分析孕 12~16 周和孕 36~40 周的凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)等指标。结果 孕 12~16 周 GDM 组的 PT、APTT、INR 水平显著低于 C 组($P < 0.05$);孕 36~40 周 GDM 组的 FIB 显著高于 C 组($P < 0.05$)。多元线性逐步回归显示:孕 36~40 周凝血功能与孕 24~28 周口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)中 1 h 血糖(1 h blood glucose, 1HBG)呈独立负相关($P < 0.05$)。结论 孕期凝血功能处于动态变化过程,相比于正常妊娠女性,GDM 孕妇处于高凝状态,这种状态可能与其餐后 1HBG 有关。

【关键词】 妊娠糖尿病(GDM); 凝血功能; 高凝

【中图分类号】 R714.256 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.03.022

Dynamic changes and clinical significance of the blood coagulation indices in gestational diabetes mellitus (GDM) patients

LIU Meng, LIU Jun[△], HUANG Xin-mei

(Department of Endocrinology, the Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai 200240, China)

【Abstract】 Objective To explore the dynamic changes and its influences of blood coagulation indices during the pregnancy in gestational diabetes mellitus (GDM) patients. **Methods** Sixteen pregnant women with GDM and 16 time-matched normal pregnant subjects (control group) were included in this study. All the pregnant women were followed the level of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB) in the 12-16 and 36-40 gestational week. **Results** The values of PT, APTT and INR were significantly lower in GDM group compared with control group ($P < 0.05$) in the 12-16 gestational week, and the FIB value was significantly higher ($P < 0.05$) in GDM group compared with control group in 36-40 gestational week. Multiple linear regression showed that 1 h blood glucose (1HBG) concentration of oral glucose tolerance test (OGTT) in 24-28 gestational week had a negative correlation with the blood coagulation in 36-40 gestational week ($P < 0.05$). **Conclusions** The blood coagulation is in a dynamic change during pregnancy, and GDM pregnant women were in a higher hypercoagulable state compared with the normal pregnant women, which maybe associated with 1HBG.

【Key words】 gestational diabetes mellitus (GDM); blood coagulation; hypercoagulability

* This work was supported by the Key Project of the Fifth People's Hospital (2018WYZD04) and Research Fund of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (20164Y0227).

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)指妊娠期间出现的葡萄糖耐量异常,是妊娠期常见的内分泌代谢紊乱疾病之一。我国 GDM 的诊断主要依靠孕 24~28 周行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)^[1]。GDM 可严重危害母体及胎儿,引起各种临床并发症及不良事件。正常妊娠期,尤其是妊娠晚期,胎盘和胎膜含有大量使胎盘表面血液迅速发生凝固的组织凝血活酶,一方面可起到自身保护作用,另一方面也使纤溶活性大大增强,纤维蛋白降解产物同时增加,从而使血液处于高凝状态^[2]。GDM 患者较正常孕产妇存在明显的血小板活化和纤维蛋白溶解活性增强^[3-5]。目前尚缺乏关于妊娠期凝血功能动态变化的报道。本研究采用回顾性分析方法,对 GDM 患者和正常孕产妇在孕 12~16 周和 36~40 周的凝血功能进行检测及分析,探讨不同妊娠期 GDM 患者凝血功能各项指标的变化及其临床意义。

研究方法

研究对象 纳入 2017 年 2—9 月在复旦大学附属上海市第五人民医院分娩的 16 例 GDM 患者,年龄 22~39 岁,平均(28.67±5.02)岁,符合 GDM 诊断标准^[1](孕 24~28 周 OGTT 明确)。排除孕前糖尿病、甲状腺疾病、高血压疾病、心血管疾病、血液系统疾病、长期口服阿司匹林药物以及肝肾功能不全的病例。按产检不同时间分为孕 12~16 周(GDM1 组)和 36~40 周(GDM2 组)。同时设置正常对照组(C 组),纳入孕妇 16 例,年龄 21~40 岁,平均(30.75±5.48)岁,根据产检时间分为孕 12~16 周

(C1 组)和孕 36~40 周(C2 组)。进行回顾性分析。

检测指标 在孕 12~16 周或 36~40 周,所有被检者禁食 12 h 后,于次日晨 8 点采空腹静脉血。取 2.0 mL 加入含有枸橼酸钠(109 mmol/L,抗凝剂:全血=1:9)的真空管内,混匀,分析检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB),所有样本均在 2 h 内完成检测。采用凝固法检测 PT、APTT、TT、FIB,仪器为 CS5100 全自动凝血分析仪(德国西门子公司)。国际标准化比值(international normalized ratio, INR)计算:INR = (患者 PT/正常 PT)^{ISI}, ISI 是国际敏感指数。

统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。凝血功能各指标的正态分布首先采用 Shapiro-Wilk 检验(S-W 检验),并以 $\bar{x} \pm s$ 或平均值(最小值~最大值)来表示。根据 S-W 检验结果,两组间比较采用独立样本 *t* 检验或者 Mann-Whitney U 检验。随访前后采用配对 *t* 检验,相关分析采用 Pearson 检验或者 Spearman 检验以及多元线性逐步回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

研究结果 GDM 组和 C 组一般临床特征比较:GDM 组基础收缩压($P = 0.006$)、舒张压($P = 0.027$)、餐后 1 h 血糖(1 h blood glucose, 1HBG) ($P < 0.001$)、2 h 血糖(2HBG) ($P = 0.004$)、产后出血量(称重法测量) ($P = 0.032$)均显著高于 C 组,两组在年龄、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、新生儿体重的差异无统计学意义(表 1)。

表 1 正常对照组与 GDM 组相关资料的比较

Tab 1 Comparison of the baseline data between control and GDM group

($\bar{x} \pm s$)

Group	Case (n)	Age (y)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FBG (mmol/L)	1HBG (mmol/L)	2HBG (mmol/L)	Amount of bloodloss during delivery (mL)	Neonatal weight (g)
Control	16	28.67±5.00	113.78±12.10	72 (60-85)	4.24±0.38	6.31±1.70	5.40±1.57	436 (200-950)	3 306±592
GDM	16	30.75±5.48	126.31±8.39 ⁽¹⁾	79 (70-90) ⁽¹⁾	4.96±1.10	10.73±2.15 ⁽¹⁾	8.26±2.48 ⁽¹⁾	276 (200-500) ⁽¹⁾	3 521±377

SBP; Systolic blood pressure; DBP; Diastolic blood pressure; FBG; Fasting blood glucose; 1HBG; 1 h blood glucose; 2HBG; 2 h blood glucose. vs. control group, ⁽¹⁾ $P < 0.05$.

不同妊娠期 GDM 组和 C 组凝血功能指标参数的比较:孕 12~16 周 GDM 组(GDM1 组)的凝血功能指标 PT($P = 0.011$)、APTT($P < 0.001$)和 INR ($P = 0.006$)均显著低于 C1 组,两组 TT 和 FIB 的差异无统计学意义;孕 36~40 周 GDM2 组 FIB

($P = 0.007$)显著高于 C2 组(表 2)。

GDM 组和 C 组不同妊娠期凝血功能的比较: C2 组 PT($P = 0.008$)和 APTT($P = 0.049$)均显著低于 C1 组, GDM2 组 APTT($P = 0.003$)和 FIB ($P = 0.006$)均显著高于 GDM1 组($P < 0.05$,表 2)。

表 2 正常对照组与 GDM 组凝血功能各参数指标的比较

Tab 2 Comparison of the blood coagulation index between control group and GDM group

($\bar{x} \pm s$)

Group	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	FIB(g/L)	INR
C1 ($n = 16$)	11.71 ± 0.40	27.93 ± 2.36	17.08 ± 0.73	3.40 ± 0.73	1.02 ± 0.03
C2 ($n = 16$)	10.82 ± 0.57 ⁽¹⁾	25.47 ± 2.20 ⁽¹⁾	16.92 ± 0.54	3.54 ± 0.26	0.90 ± 0.15
GDM1 ($n = 16$)	11.09 ± 0.44 ⁽¹⁾	23.75 ± 1.53 ⁽¹⁾	17.12 ± 0.71	3.59 ± 0.49	0.96 ± 0.04 ⁽¹⁾
GDM2 ($n = 16$)	11.09 ± 0.42	26.06 ± 2.21 ⁽²⁾	16.92 ± 1.14	4.24 ± 0.67 ⁽²⁾⁽³⁾	0.96 ± 0.04

vs. C1 group, ⁽¹⁾ $P < 0.05$; vs. GDM1 group, ⁽²⁾ $P < 0.05$; vs. C2 group, ⁽³⁾ $P < 0.05$.

凝血功能各参数指标与孕 24~28 周 OGTT 血糖的 Spearman 相关性分析:孕 36~40 周时 FIB 水平与 1HBG 呈显著正相关($r = 0.445$, $P = 0.012$)。

影响凝血功能参数危险因素的多元线性逐步回归分析:以孕 36~40 周凝血功能 PT、APTT、TT、INR 和 FIB 为因变量,以年龄、基础收缩压、基础舒张压、FBG、1HBG 和 2HBG 为自变量,多元线性逐步回归分析提示,1HBG 是影响孕 36~40 周 FIB 水平的独立危险因素($B = 0.163$, $SE = 0.050$, $\beta = 0.776$, $P = 0.003$),回归方程: $Y(\text{FIB}) = 4.279 + 0.163X(1\text{HBG})$ 。

讨论 妊娠是育龄期女性正常生理过程,机体会发生一系列的生理或病理性改变。由于妊娠妇女体内雌激素水平的变化,导致血清雌、孕激素水平逐步升高,进一步带来妊娠过程中血容量以及凝血功能的变化^[6]。研究显示妊娠期血液处于高凝状态,凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X 增加,仅凝血因子 XI 及 XIII 降低。妊娠期血小板可有轻度减少。对于凝血功能指标,妊娠晚期 PT、APTT 可轻度缩短^[7-8],表明血液处于高凝状态,而血浆纤维蛋白原含量比非孕妇增加约 50%^[8]。由于纤维蛋白原是肝脏合成的多功能非免疫性高分子糖蛋白,其增高一方面导致血液中的蛋白质含量增高,血液黏稠度增加,另一方面可诱导红细胞及血小板凝集,从而抑制纤溶反应,增加血液高凝状态^[4]。正是由于孕期血液处于高凝状态,产后胎盘剥离面血管内迅速形成血栓,成为预防产后出血的重要机制^[9]。

GDM 可对血管的内皮细胞与抗凝系统造成损伤,激活血小板及血液的凝固系统,使患者的血液处理高凝状态,从而增加血栓形成的风险^[10]。GDM 患者较健康孕妇存在明显的血小板活化和纤维蛋白

溶解活性增强以及血管内皮损伤^[3-5],从而进一步增加血栓形成及血栓性疾病的发生风险。

在我国孕妇建卡时间一般为孕 3~4 个月,所以孕期的第一批数据主要来源于孕 12~16 周结果,故本研究主要搜集孕 12~16 周和孕 36~40 周的凝血功能数据。研究结果显示,GDM 患者孕 12~16 周 PT($P = 0.011$)、APTT($P = 0.000$)、INR ($P = 0.006$)显著低于 C1 组,孕晚期时 FIB($P = 0.007$)升高^[11],说明孕 12~16 周 GDM 患者血液处于更高凝状态^[12],与 Gumus 等^[13]报道相一致,而这种高凝状态使得 GDM 患者的血栓形成风险增加^[14]。另一方面,正常孕产妇孕 36~40 周的 PT($P = 0.008$)、APTT($P = 0.049$)显著低于孕 12~16 周的水平,FIB 则无明显差异,表明凝血功能在怀孕期间处于动态变化的过程,孕晚期血液处于轻度高凝状态,从生理上更有利于减少分娩出血;而对于 GDM 孕妇,孕 36~40 周的 APTT($P = 0.003$)、FIB($P = 0.006$)显著高于孕 12~16 周的水平,提示 GDM 患者随着病程进展,孕晚期分娩出血及血栓形成的风险均有所增加。

本研究还发现,在所有相关危险因素中,不同孕周的凝血功能与血糖水平密切相关。其中,1HBG 是影响孕 36~40 周凝血功能指标 FIB 最主要的危险因素。石祖亮等^[15]曾报道糖化血红蛋白与凝血功能指标中 FIB 呈正相关;劳一平等^[6]研究显示胰岛素抵抗可能是凝血功能障碍的重要原因之一。正由于 GDM 孕妇血液处于高凝状态,促进了糖尿病进展及各种并发症的发生^[16]。因此,早期血糖干预、早期血糖达标对于减少 GDM 患者的凝血功能异常可能具有重要意义。

(下转第 426 页)