

- Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 9712.
- [20] Ohno M, Samet sky EA, Younkin LH, et al. BACE1 deficiency rescues memory deficits and cholinergic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neuron, 2004, 41(1): 27.
- [21] Konki M, Malonzo M, Karlsson I, et al. Peripheral blood DNA methylation differences in twin pairs discordant for Alzheimer's disease [J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1): 130.
- [22] Dahl C, Guldberg P. DNA methylation analysis techniques [J]. Biogerontology, 2003, 4: 233.
- [23] Hagemann M. How chromatin changes its shape [J]. Science, 1999, 285(5431): 1200.
- [24] Ng HH, Zhang Y, Hendrich B, et al. MBD2 is a transcriptional repressor belonging to the MeCP1 histone deacetylase complex [J]. Nat Genet, 1999, 23(1): 58.
- [25] McCartney DL, Stevenson AJ, Walker RM, et al. Investigating the relationship between DNA methylation age acceleration and risk factors for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement (Amst.), 2018, 10: 429.
- [26] Nagata K, Mano T, Murayama S, et al. DNA methylation level of the neprilysin promoter in Alzheimer's disease brains [J]. Neurosci Lett, 2018, 670: 8.
- [27] Fransquet PD, Lacaze P, Saffery R, et al. Blood DNA methylation as a potential biomarker of dementia: A systematic review [J]. Alzheimers Demen, 2018, 14(1): 81.

(收稿日期:2021-10-21)

文章编号:1007-4287(2022)04-0480-04

分析不同检测手段对复发性流产的诊断价值

卢雪景,梁建梅,申林林,白娅琴,高金霞,秦丽欣,王亚凡

(石家庄市妇幼保健院 妇产科,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 分析不同检测手段对复发性流产的诊断价值。方法 选择 2020 年 6 月至 2021 年 6 月在石家庄市妇幼保健院接受治疗的非孕状态下 215 例复发性自然流产患者为观察组,根据流产次数分为流产 3 次组 92 例,流产 4 次组 76 例,流产次数 ≥ 5 次组 47 例,同时选取 160 例正常体检的健康未孕育龄期妇女为对照组。分析观察组和对照组血栓弹力图(TEG)参数和血小板相关参数,同时比较观察组不同流产次数组血栓弹力图参数和血小板相关参数。采用 ROC 曲线分析存在统计学差异的指标对复发性流产的诊断价值。结果 观察组血栓弹力图参数 MA 值、CI 值、 α 角高于对照组,K 值、R 值低于对照组($P < 0.05$)。与流产 3 次和 4 次组比较,流产次数 ≥ 5 次组 MA 值升高($P < 0.05$),CI 值、 α 角、K 值、R 值无统计学差异($P > 0.05$)。观察组血小板相关参数血小板分布宽度(PDW)、血小板平均体积(MPV)、血小板聚集率水平上升,血小板压积(PCT)、血小板计数(PLT)水平降低($P < 0.05$)。与流产 3 次和 4 次组比较,流产次数 ≥ 5 次组 PLT 水平下降,MPV 和血小板聚集率上升($P < 0.05$),PCT、PDW 水平无统计学差异($P > 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血栓弹力图 MA 值对复发性流产诊断的灵敏度和特异度较高。结论 复发性流产患者血栓弹力图和血小板异常,其中血栓弹力图 MA 值对复发性流产诊断灵敏度和特异性较高,可作为临床复发性流产的诊断指标。

关键词:复发性流产;诊断价值;血栓弹力图;血小板聚集率**中图分类号:**R446.11 R714.21**文献标识码:**A

Analyze the diagnostic value of different detection methods for recurrent miscarriage LU Xue-jing, LIANG Jian-mei, SHEN Lin-lin, et al. (Obstetric and Gynecology, Shijiazhuang City Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Objective To analyze the diagnostic value of different detection methods for recurrent miscarriage. **Methods** 215 patients with recurrent spontaneous abortion who were treated in our hospital from June 2020 to June 2021 in a non-pregnant state were selected as the observation group, According to the number of abortions, 92 cases were divided into the 3 abortion group, 76 cases in the 4 abortion group, and 47 cases in the abortion frequency ≥ 5 times group. At the same time, 160 healthy non-pregnant women with normal physical examination were selected as the control group. Observe and compare the thromboelastogram (TEG) parameters and platelet-related parameters of the observation group and the control group. Comparison of thromboelastogram parameters and platelet related parameters in the observation group with different times of miscarriage. Use ROC curve to analyze the diagnostic value of statistically different

基金项目:河北省医学科学研究计划项目(20191418)

indicators for recurrent miscarriage. **Results** The values of MA value, CI value and α angle of thromboelastogram in the observation group were higher than those in the control group, and the K value and R value were lower than those in the control group ($P < 0.05$); compared with the 3 and 4 abortions group, the number of abortions was ≥ 5 times group. The MA value increased ($P < 0.05$), and the CI value, α angle, K value, and R value were not statistically different ($P > 0.05$). In the observation group, platelet-related parameters platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), platelet aggregation rate increased, and platelet packed product (PCT) and platelet count (PLT) levels decreased ($P < 0.05$); compared with the 3 and 4 abortions group, the PLT level of the abortion ≥ 5 times group decreased, the MPV and platelet aggregation rate increased ($P < 0.05$), and there was no statistical difference in the PCT and PDW levels ($P > 0.05$). ROC curve analysis shows that the MA value of thromboelastogram is more sensitive and specific for the diagnosis of recurrent miscarriage. **Conclusion** Thromboelastogram and platelet abnormalities in patients with recurrent miscarriage, among which thromboelastogram has high sensitivity and specificity for the diagnosis of recurrent miscarriage, and can be used as a clinical diagnostic index for recurrent miscarriage.

Key words: recurrent miscarriage; diagnostic value; thromboelastography; platelet aggregation rate

(Chin J Lab Diagn, 2022, 26:0480)

复发性流产发病原因复杂,早期诊断及预防治疗十分重要^[1]。目前复发性流产尚无明确的诊断标准和特异性检测指标,但该病严重影响患者身心健康^[2]。研究发现复发性流产的发生与血栓前状态密切相关^[3-4]。血栓弹力图能动态监测凝血和纤溶全过程,完整显示各部分之间的相互作用及关系,反映凝血状态,已应用于临床复发性流产的治疗监测中^[5]。与此同时,复发性流产患者常见血小板异常活化,血小板相关参数也被认为是与血栓形成相关的危险因素,血小板在刺激作用下会产生黏附、聚集、释放反应,进而参与血栓的形成,提示血小板相关参数的变化可能作为复发性流产的诊断指标^[6]。本研究系统观察了血栓弹力图和血小板相关参数对复发性流产的诊断价值,以期为临床提供更准确的诊断方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 6 月至 2021 年 6 月在石家庄市妇幼保健院接受治疗的非孕状态下 215 例复发性自然流产患者为观察组,根据流产次数分为流产 3 次组 92 例,流产 4 次组 76 例,流产次数 ≥ 5 次组 47 例。纳入标准:①符合复发性流产诊断标准;②观察组复发性流产患者自然流产次数 ≥ 3 次,且距离最近一次流产时间间隔 6 个月以上;③患者配合医生的问诊及检查。排除标准:①患有其他生殖系统疾病者;②伴有感染性、出血性疾病或血栓史者;③伴有妇科肿瘤疾病者;④近 3 个月内接受抗凝促纤溶药物治疗者。同时选取 160 例正常体检的健康未孕育龄期妇女为对照组。观察组年龄 22-35 岁,平均年龄 (26.7 ± 3.8) 岁,对照组年龄 23-36 岁,平均年龄 (26.5 ± 3.9) 岁,两组比较无统计学差异,具有可比

性。所有患者知情此次研究内容,并签署知情同意书,本研究已通过医院伦理委员会审批同意。

1.2 方法

1.2.1 血栓弹力图指标检测 采集两组患者空腹静脉血 2.7 ml,加入含 0.3 ml 枸橼酸钠的真空抗凝管中,充分混合均匀,备用。采用血栓弹力图分析仪(型号 TEG-5000)进行检测,检测前将制作好备用的样本上下颠倒混合 5-10 次。记录 TEG 参数:凝血反应时间(R)参考值为 2-8 min,凝血时间(K)参考值为 1-3 min,凝固角(α 角)参考值为 53°-72°,最大振幅(MA)参考值为 50-70 mm,综合凝血指数(CI)参考值为 -3-3。

1.2.2 血小板相关参数检测 采集两组患者空腹静脉血 3 ml,采用血细胞分析仪(BC-6900)进行分析,血小板检测参数包括:血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、血小板压积(PCT)、血小板聚集率。

1.3 统计学方法

采用 SPSS22.0 进行数据分析,计量资料采用均数土标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行 *t* 检验,3 组间比较行 *F* 检验,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价相关参数对复发性流产的诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组血栓弹力图参数比较

与对照组比较,观察组血栓弹力图参数 MA 值、CI 值、 α 角高于对照组,K 值、R 值低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同流产次数组血栓弹力图参数比较

观察组中不同流产次数组血栓弹力图分析显示,与流产 3 次和 4 次组比较,流产次数 ≥ 5 次组

MA 值升高($P<0.05$), CI 值、 α 角、K 值、R 值无统计学差异($P>0.05$)。见表 2。

2.3 观察组和对照组血小板相关参数比较

与对照组比较,观察组血小板相关参数 PDW、MPV 水平和血小板聚集率上升,PCT、PLT 水平降低($P<0.05$)。见表 3。

表 1 观察组和对照组血栓弹力图参数比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | R 值(min) | K 值(min) | $\alpha(^{\circ})$ | MA 值(mm) | CI 值 |
|------------|----------|-----------|-----------|--------------------|------------|-----------|
| 观察组 | 215 | 3.71±0.33 | 1.49±0.16 | 82.25±8.11 | 71.98±7.34 | 4.35±0.41 |
| 对照组 | 160 | 5.51±0.50 | 2.68±0.26 | 73.24±7.55 | 66.25±6.31 | 3.57±0.32 |
| <i>t</i> 值 | | 44.027 | 53.726 | 12.039 | 11.101 | 22.262 |
| <i>P</i> 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表 2 不同流产次数组血栓弹力图参数比较($\bar{x}\pm s$)

| 流产次数 | <i>n</i> | R 值(min) | K 值(min) | $\alpha(^{\circ})$ | MA 值(mm) | CI 值 |
|------------|----------|-----------|-----------|--------------------|------------|-----------|
| 3 次 | 92 | 3.82±0.35 | 1.51±0.15 | 80.56±8.25 | 68.84±6.82 | 4.26±0.42 |
| 4 次 | 76 | 3.69±0.33 | 1.49±0.13 | 81.65±8.19 | 71.43±7.13 | 4.35±0.41 |
| ≥5 次组 | 47 | 3.61±0.32 | 1.48±0.14 | 85.43±8.51 | 75.67±7.52 | 4.43±0.43 |
| <i>F</i> 值 | | 2.965 | 1.462 | 2.656 | 5.342 | 2.105 |
| <i>P</i> 值 | | 0.056 | 0.235 | 0.076 | 0.006 | 0.140 |

表 3 观察组和对照组血小板相关参数比较

| 组别 | <i>n</i> | PLT($\times 10^9/L$) | MPV(fL) | PDW(%) | PCT(%) | 血小板聚集率(%) |
|------------|----------|------------------------|------------|------------|-----------|------------|
| 观察组 | 215 | 187.96±47.54 | 12.12±1.32 | 17.57±0.45 | 0.20±0.03 | 57.62±4.15 |
| 对照组 | 160 | 225.63±51.48 | 10.35±1.31 | 16.34±0.37 | 0.31±0.02 | 46.37±4.21 |
| <i>t</i> 值 | | 7.325 | 12.884 | 28.198 | 40.200 | 25.804 |
| <i>P</i> 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表 4 不同流产次数组血小板相关参数比较

| 流产次数 | <i>n</i> | PLT($\times 10^9/L$) | MPV(fL) | PDW(%) | PCT(%) | 血小板聚集率(%) |
|------------|----------|------------------------|------------|------------|-----------|------------|
| 3 次 | 92 | 194.36±54.61 | 12.05±1.32 | 17.43±0.46 | 0.25±0.02 | 55.25±4.47 |
| 4 次 | 76 | 186.69±53.26 | 12.58±1.35 | 17.65±0.46 | 0.23±0.02 | 58.14±4.52 |
| ≥5 次组 | 47 | 165.46±46.75 | 14.03±1.39 | 18.03±0.52 | 0.22±0.02 | 62.74±4.71 |
| <i>F</i> 值 | | 4.536 | 3834 | 1.574 | 2.645 | 5.638 |
| <i>P</i> 值 | | 0.000 | 0.042 | 0.251 | 0.630 | 0.000 |

2.5 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,血栓弹力图 MA 值对复发性流产诊断的灵敏度和特异度较高。见表 5。

表 5 各指标诊断复发性流产 ROC 分析参数

| 指标 | 最佳 临界值 | AUC | (95%CI) | 灵敏度 | 特异度 |
|--------|-----------|-------|-------------|-------|-------|
| MA 值 | 68.45 | 0.929 | 0.904-0.955 | 91.2% | 85.9% |
| MPV | 12.43 | 0.849 | 0.812-0.887 | 82.8% | 78.7% |
| PLT | 328.75 | 0.807 | 0.763-0.852 | 84.5% | 69.3% |
| 血小板聚集率 | 57.21 | 0.773 | 0.720-0.826 | 79.4% | 71.7% |

2.4 不同流产次数组血小板相关参数比较

观察组中不同流产次数组血小板相关参数分析显示,与流产 3 次和 4 次组比较,流产次数≥5 次组 PLT 水平下降,MPV 和血小板聚集率上升($P<0.05$),PCT、PDW 水平无统计学差异($P>0.05$)。见表 4。

表 3 观察组和对照组血小板相关参数比较

| 组别 | <i>n</i> | PLT($\times 10^9/L$) | MPV(fL) | PDW(%) | PCT(%) | 血小板聚集率(%) |
|------------|----------|------------------------|------------|------------|-----------|------------|
| 观察组 | 215 | 187.96±47.54 | 12.12±1.32 | 17.57±0.45 | 0.20±0.03 | 57.62±4.15 |
| 对照组 | 160 | 225.63±51.48 | 10.35±1.31 | 16.34±0.37 | 0.31±0.02 | 46.37±4.21 |
| <i>t</i> 值 | | 7.325 | 12.884 | 28.198 | 40.200 | 25.804 |
| <i>P</i> 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

3 讨论

复发性流产发病原因复杂,部分患者血管内皮细胞,凝血功能等存在异常,进而导致怀孕后机体处于血栓前状态或形成血栓,影响胎盘血氧供给,引起流产^[7-8]。流产的发生对孕妇及其家庭均产生较大影响,若不查明原因耽误治疗时机,将严重影响患者身心健康。准确全面评估患者复发性流产的原因对预防及治疗具有重要意义,其中部分患者处于高凝状态,提示凝血功能可能是重要指标,反映机体的血流状态,但传统凝血功能检测手段仅可反应某一时

间段内患者的凝血功能,不能时时监测血流变化,具有一定的局限性^[9-10]。血栓弹力图可对机体凝血状态进行综合评价,准确辨别诊断凝血异常类型,可实现全程实时监测^[11]。

血栓弹力图检测结果显示,观察组和对照组 CI >3 时血液均呈现高凝状态,原因可能是孕期体内凝血系统和纤溶系统处于动态平衡状态,机体形成生理性高凝状态保护机制。但观察组 K 值、R 值降低,MA 值、α 角升高反映出观察组反复流产患者血栓弹力图指标均出现异常,凝血系列平衡状态被打破,呈现异常状态。进一步分析不同流产次数患者显示,与流产 3 次和 4 次组比较,流产次数 ≥5 次组 MA 值升高($P<0.05$),CI 值、α 角、K 值、R 值无统计学差异,说明 MA 值越高流产发生的可能性越大,可能是血小板功能极度异常,导致胎盘微血管循环功能异常,引起胎盘血流灌注减少,造成胚胎因缺血停止发育,发生流产^[12]。

MPV、PLT 是常见血栓性疾病的危险因素,血栓的形成会引发纤溶异常,释放大量的血小板,导致血管活性因子水平升高,血小板加速聚集,形成血栓^[13-14]。有研究发现,MPV、PLT 参数可以作为血小板参与止凝血的评价指标,且与多种血栓类疾病的发生密切相关^[15]。本研究发现,与正常对照组比较,观察组血小板相关参数 PDW、MPV 水平和血小板聚集率上升,PCT、PLT 水平降低,提示反复流产患者血小板功能异常。在此基础上进一步分析不同流产次数患者血小板参数显示,与流产 3 次和 4 次组比较,流产次数 ≥5 次组 PLT 水平下降,MPV 和血小板聚集率上升($P<0.05$),表明可将 PCT、MPV、血小板聚集率作为反复性流产的诊断指标。

以血栓弹力图 MA 值、血小板参数 PCT、MPV、血小板聚集率为指标观察对复发性流产的诊断,ROC 曲线结果显示,MA 值对复发性流产诊断的灵敏度和特异性较高。综上,复发性流产患者血栓弹力图和血小板均存在异常,可作为复发性流产的检测指标,同时可将血栓弹力图中 MA 值作为复发性流产的诊断指标,以提高复发性流产的诊断,及时进行干预。

作者简介:卢雪景(1985-),女,硕士,主治医师,主要研究方向:妇科肿瘤,复发性流产。

参考文献:

- [1]胡倩,张哲慧,王博雅,等.复发性流产患者体质指数、胰岛素水平与糖代谢状态的特征研究[J].安徽医科大学学报,2021,56(11):1798.
- [2]郭冀丹,李巧平,宫敏.复发性流产孕妇的焦虑、抑郁状况与社会支持、家庭功能的关系[J].海南医学,2020,31(20):2651.
- [3]国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组.复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识[J].中华生殖与避孕杂志,2021,10(10):861.
- [4]Piazza G, Grandone E. Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Recurrent Pregnancy Loss: A Call for Pragmatism in the Face of Unknowns[J]. Semin Reprod Med, 2021, 39(5-6):167.
- [5]李贤见,易宏,黄裕林,等.复发性流产与血栓弹力图及血小板参数的相关性分析[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(6):634.
- [6]马寅美,刘磊,王起来,等.APS 复发性流产患者血小板的活化及其对内皮细胞的影响[J].中国免疫学杂志,2019,35(19):2396.
- [7]高山凤,姚佳,巫丽,等.复发性流产患者外周血 T 淋巴细胞免疫功能、相关因子表达和凝血功能变化[J].临床误诊误治,2019,29(12):82.
- [8]徐晓冬,高云,曲冬颖.复发性流产患者绒毛组织中血小板源性生长因子 BB、诱导型一氧化氮合酶表达水平及与血管新生相关性[J].临床军医杂志,2021,49(7):747.
- [9]Fang P, Cai D, Du L, et al. Relationship Between Polymorphism of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Gene +1040C/T and a Cohort of Chinese Women With Recurrent Spontaneous Abortion[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2021, 27:10760296211029720.
- [10]沈翠娟,李倩,牛丽娜,等.凝血功能联合胎儿脐血流监测在妊娠期高血压疾病中的应用价值[J].血栓与止血学,2021,27(2):309.
- [11]Wang P, Yang H, Wang G, et al. Predictive value of thromboelastography parameters combined with antithrombin III and D-Dimer in patients with recurrent spontaneous abortion[J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 82(4):e13165.
- [12]曾木兰,郭晓燕.妊娠期高血压患者凝血指标及血栓弹力图指标的变化及其临床意义[J].中南医学科学杂志,2021,49(6):710.
- [13]Andreeva T, Komsa-Penkova R, Langari A, et al. Morphometric and Nanomechanical Features of Platelets from Women with Early Pregnancy Loss Provide New Evidence of the Impact of Inherited Thrombophilia[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15):7788.
- [14]徐斌,吴楠,刘壮,等.下肢深静脉血栓形成患者外周血单核细胞、中性粒细胞、血小板计数变化及其临床意义分析[J].实用心脑肺血管病杂志,2017,25(1):98.
- [15]姚明凯.D-二聚体、MPV 联合 TEG 对下肢骨折患者术前深静脉血栓形成的预测价值[D].长春:吉林大学,2019.

(收稿日期:2021-09-23)