

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.03.020

# 血栓弹力图检测在卵巢过度刺激综合征中的应用\*

焦静雅<sup>1</sup> 仲立儒<sup>1</sup> 杨方方<sup>1</sup> 许乃银<sup>1</sup> 王保军<sup>2Δ</sup>

(1 解放军第 105 医院 安徽 合肥 230031; 2 沭阳县中医院 江苏 宿迁 223600)

**摘要 目的:**研究血栓弹力图在卵巢过度刺激综合征(Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)患者血凝块形成评价中的应用及临床意义。**方法:**将 35 例接受胚胎移植治疗后发生 OHSS 患者及 21 例同期治疗未发生 OHSS 患者,进行血栓弹力图(Thromboelastography, TEG)检测,同时收集常规凝血参数(凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)等)。分析 OHSS 患者与对照患者凝血和 TEG 各指标的差异,以及 OHSS 患者治疗前后 TEG 各指标的差异。**结果:**(1)OHSS 患者 PT 时间明显高于对照组,FIB 水平明显低于对照组,但 APTT 时间无明显区别( $P=0.112$ );(2)TEG 检测 OHSS 组的血凝综合指数明显高于对照组( $3.6 \pm 0.7$ ;  $0.8 \pm 0.5$ );(3)治疗后,OHSS 患者血凝综合指数  $2.8 \pm 0.9$ ,较治疗前明显下降( $P<0.01$ )。**结论:**TEG 检测可用于 OHSS 患者凝血功能的评估。

**关键词:**血栓弹力图;卵巢过度刺激综合征;凝血

中图分类号:R711.75 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)03-493-03

## Application of Thromboelastography in Ovarian Hyperstimulation Syndrome\*

JIAO Jing-ya<sup>1</sup>, ZHONG Li-ru<sup>1</sup>, YANG Fang-fang<sup>1</sup>, XU Nai-yin<sup>1</sup>, WANG Bao-jun<sup>2Δ</sup>

(1 The 105th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Hefei, Anhui, 230031, China;

2 Shuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suqian, Jiangsu, 223600, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore application of thromboelastography (TEG) on clot formation evaluation of patients with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). **Methods:** A total of 35 patients with OHSS and 21 patients without OHSS after embryo transfer therapy were received TEG test and conventional coagulation parameters test, including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), etc. The change of conventional coagulation parameters and TEG indicators were analyzed between OHSS and control groups, as well as before and after treatment in OHSS group. **Results:** (1) Comparing with control group, PT time was significantly higher, while FIB levels were significantly lower in OHSS group. However, no significant difference was found on APTT time ( $P=0.112$ ). (2) TEG showed that the coagulation index (CI) of OHSS group was significantly higher than that of control group ( $3.6 \pm 0.7$ ;  $0.8 \pm 0.5$ ). (3) After treatment, the average CI of OHSS group was  $2.8 \pm 0.9$ , which was significantly decreased than admission ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** TEG test might be used for the coagulation function evaluation in OHSS patients, and provided important evidence for prevention, judgment and treatment of thrombosis.

**Key words:** Thromboelastography; Ovarian Hyperstimulation Syndrome; Clotting formation

**Chinese Library Classification(CLC):** R711.75 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2018)03-493-03

### 前言

卵巢过度刺激综合征(Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)是目前体外受孕辅助生育治疗后的主要并发症之一<sup>[1,2]</sup>。近年来,随着辅助生殖技术和促排卵药物的广泛应用,OHSS 的发生呈上升趋势,主要表现为腹腔/胸腔积液,伴局部或全身水肿,引起循环、呼吸等功能障碍,尤其是凝血功能失调造成的血栓形成可危及患者生命。常规的凝血指标,如凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)

等,并不能真正反映出 OHSS 患者凝血功能动态,尤其是已处于高凝状态时<sup>[3,4]</sup>。血栓弹性成像(Thromboelastography, TEG)可通过患者全血样品弹性性质的评估,充分了解纤维蛋白凝块的形成和性质,为患者提供实时监测止血功能<sup>[5]</sup>。最近的研究表明 TEG 的使用可用于肺栓塞创伤患者的风险预测。本项目通过 OHSS 患者的 TEG 指标变化评估其凝血状态。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

经伦理学通过及患者知情同意的前提,选取 2013 年 5 月

\* 基金项目:安徽省科技攻关项目(1604A0802095)

作者简介:焦静雅(1985-),女,护师,研究方向:围产期护理,电话:0551-65966525, E-mail: 974659374@qq.com

Δ 通讯作者:王保军, E-mail: 35003486@qq.com

(收稿日期:2017-08-12 接受日期:2017-08-31)

至 2016 年 4 月期间在本院妇产科住院接受辅助生殖发生 OHSS 的患者 33 例, 包括原发性不孕 18 例, 继发性不孕 15 例。OHSS 的诊断和疗效依据标准参考相关指南<sup>[3,6]</sup>。患者年龄为 23-39 岁, 中位年龄 28 岁。同时选取同期接受辅助生殖治疗未发生 OHSS 的患者 21 例, 作为对照组, 年龄 24-36 岁, 中位年龄 29 岁。对照组和 OHSS 组均排除前期凝血功能异常。

### 1.2 仪器与试剂

患者 TEG 指标通过 CFMSTM LEPU-8800 血栓弹力图仪检测, 腺苷二磷酸杯及花生四烯酸杯检测试剂盒及血小板聚集功能检测试剂盒均为 CFMSTM 配套试剂盒。

### 1.3 方法

所有患者通过枸橼酸钠真空抗凝采血管, 抽取空腹静脉血。常温下 2000 rpm 离心 15 min 后, 取血浆后测定凝血酶原时

间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)。全血标本通过普通杯检测血凝综合指数 CI。

### 1.4 统计学分析

所有数据采用表示, 应用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析。两组间比较利用 Student-t 检验, 多组间比较利用 one-way ANOVA 方差分析。P<0.05 差异认定有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者血常规及凝血纤溶指标的比较

OHSS 组患者与对照组相比循环血中血小板水平无明显差异(P>0.05), 但白细胞明显升高, 具有统计学差异(P<0.01); 血浆 PT 和 FIB 水平均明显升高, 差异具有统计学意义(P<0.05), APTT 升高不明显, 无统计学差异(P>0.05), 见表 1。

表 1 OHSS 组与对照组患者血常规及凝血纤溶指标的比较

Table 1 Comparison of blood test and coagulation and fibrinolysis in OHSS and control groups

|                                | OHSS        | Control     | P       |
|--------------------------------|-------------|-------------|---------|
| Platelets (10 <sup>9</sup> /L) | 305± 71     | 288± 49     | 0.284   |
| WBC (10 <sup>9</sup> /L)       | 12.8± 3.5   | 7.9± 2.5    | <0.01** |
| PT (second)                    | 11.19± 0.31 | 10.33± 0.24 | 0.035*  |
| APTT (second)                  | 26.22± 2.34 | 25.75± 3.08 | 0.112   |
| FIB (g/L)                      | 4.44± 0.74  | 3.68± 0.41  | <0.01** |

注: \*P<0.05, \*\*P<0.01.

### 2.2 两组患者 TEG 指标的比较

OHSS 组患者与对照组相比 TEG 各指标具有明显差异。凝血开始时间 (R: 4.22± 0.48) 和血凝块出现时间 (K: 1.12± 0.26) 明显早于对照组 (R: 6.95± 0.34; K: 1.68± 0.55); 血凝块形成速率 (α: 78.4± 12.5) 和纤维蛋白凝块强度 (MA: 72.5± 5.9)

明显高于对照组 (α: 71.6± 7.3; MA: 67.4± 6.3); 血凝综合指数 (CI: 3.6± 0.7) 明显高于对照组 (CI: 0.8± 0.5)。但纤维蛋白溶解百分比 (LY30: 3.2± 1.2) 与对照组 (LY30: 2.8± 0.6) 无明显差异 (P>0.05), 见图 1。

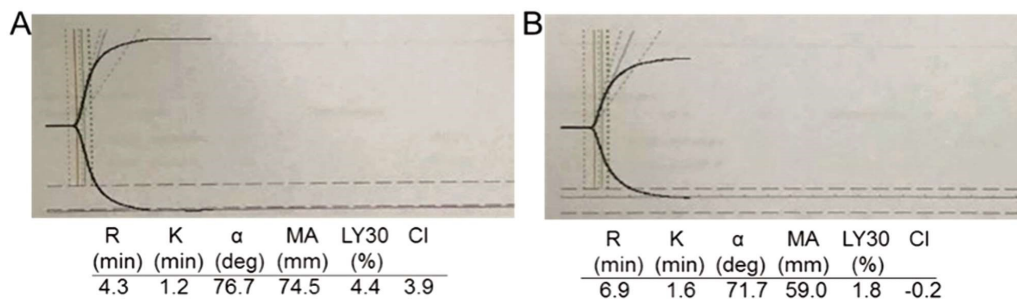


图 1 OHSS 组 (A) 和对照组 (B) 患者的 TEG 检测

Fig.1 Representative thromboelastogram in OHSS (A) and control (B) groups

### 2.3 OHSS 患者治疗前、后凝血纤溶指标、TEG 指标的变化

如表 2 所示, OHSS 患者治疗后血浆 PT (25.47± 1.97) 和 FIB (3.28± 0.57) 较治疗前明显降低。TEG 各指标也明显改善。凝血开始时间和血凝块出现时间增加 (R: 6.08± 0.95; K: 1.43± 0.24); 血凝块形成速率和纤维蛋白凝块强度明显降低 (α: 74.8± 11.7; MA: 67.7± 6.8); 血凝综合指数明显降低 (CI: 2.8± 0.6), 见图 2。

## 3 讨论

TEG 对全血样品中血凝块形成过程的检测特点, 其各参数

变化对 OHSS 患者凝血状态可提供全面的评估。本文通过 TEG 检测对 OHSS 患者凝血状态进行评估, 结果显示 TEG 各指标中, LY30 指标在 OHSS 和对照组均处于正常水平, 但 R、K、α 和 MA 在严重 OHSS 患者中均明显改变。同时。严重 OHSS 患者的 CI 值处于高凝状态范围内, 高于 Harnett 等在卵母细胞检出时测定的 CI 范围。这些结果提示对 OHSS 患者进行 TEG 检测对评价其凝血状态和血栓预防都具有重要意义。

有研究报道发现严重 OHSS 患者血浆中 V 因子, 血管性血友病因子, 组织因子, 以及纤溶酶 - 抗纤溶酶复合物等水平明显增加, 而组织因子抑制剂明显降低<sup>[7,8]</sup>。血常规检查也确认

OHSS 患者循环中血小板,纤维蛋白原和 WBC 明显增加<sup>[9]</sup>。但对于总体凝血功能的临床检查很少被报道。关于体外受精辅助受孕治疗的前瞻性研究显示,OHSS 患者的血液凝固时间和血

块形成时间都减少了<sup>[10,11]</sup>。我们的研究结果显示,严重 OHSS 患者组血凝块形成的各阶段指标都提示其处于高凝状态。

表 2 OHSS 患者治疗前后 TEG 指标的变化

Table 2 Change of TEG indexes in OHSS patients before and after treatment

|               | Before      | After       | P       |
|---------------|-------------|-------------|---------|
| R time (min)  | 4.22± 0.48  | 6.08± 0.95  | <0.01** |
| K time (min)  | 1.12± 0.26  | 1.43± 0.24  | <0.01** |
| α (degree)    | 78.4± 12.5  | 74.8± 11.7  | 0.035*  |
| MA (mm)       | 72.5± 5.9   | 67.7± 6.8   | 0.041*  |
| LY30 (%)      | 3.2± 1.2    | 2.8± 0.6    | 0.179   |
| CI (AU)       | 3.6± 0.7    | 2.8± 0.9    | <0.01** |
| PT (second)   | 11.19± 0.31 | 10.98± 0.74 | 0.027*  |
| APTT (second) | 26.22± 2.34 | 25.47± 1.97 | 0.158   |
| FIB (g/L)     | 4.44± 0.74  | 3.28± 0.57  | <0.01** |

注: \*P<0.05, \*\*P<0.01.

TEG 检测中 MA 参数是由血小板功能和纤维蛋白原决定,并通过测量最大血凝块强度获取的<sup>[12]</sup>。危重患者凝血状态的临床研究表明,MA 是评估血栓栓塞风险的最佳诊断指标,超过 65 至 70 mm 的 MA 可能是发生血栓栓塞事件的风险预测因子<sup>[13-15]</sup>。由于大部分严重 OHSS 患者的 MA 超过正常范围,因此,血凝块强度的增加可能是重度 OHSS 患者发生血栓栓塞的主要发病机制<sup>[16]</sup>。尽管本研究中 OHSS 患者没有发生血栓栓塞并发症,但严重 OHSS 患者的 MA 已超过血栓栓塞风险的临界值。

FIB 是唯一一种能表明凝血系统被激活的常规凝血试验指标,但多种机制可能影响纤维蛋白网络组织和结构,如纤维蛋白质量和整合素的结合位点,可增加纤维蛋白网络密度和抗裂解性。研究发现大多数严重 OHSS 患者的 FIB 水平并未高于正常参考范围(4.7 g/L),但却有代表高凝状态的 CI 指征。同时 OHSS 治疗后是否因子纤维蛋白溶解系统改变目前还未确定,有报道指出治疗后 FIB 减少<sup>[17]</sup>,但也有报道表明 FIB 明显增加<sup>[18]</sup>。因此,如果我们评估血栓形成的风险仅基于纤维蛋白原水平,大多数严重 OHSS 的患者将被忽视。

本研究的限制性在于未将 TEG 各指标与雌二醇等临床参数进行了相关性分析,以及未纳入轻度 OHSS 患者。大样本的深入研究以建立 TEG 各指标为基础的血栓栓塞风险评估模型对于严重 OHSS 患者的血栓预防及急性期止血将提供重要的临床指导。

#### 参考文献(References)

- [1] Mutlu MF, Aslan K, Guler I, et al. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature[J]. J Obstet Gynaecol, 2017, 37(5): 547-549
- [2] Tang H, Mourad S, Zhai SD, et al. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 11: CD008605

- [3] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address Aao, Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline [J]. Fertil Steril, 2016, 106(7): 1634-1647
- [4] Kwik M, Maxwell E. Pathophysiology, treatment and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2016, 28(4): 236-241
- [5] Adler M, Ivic S, Bodmer NS, et al. Thromboelastometry and Thrombelastography Analysis under Normal Physiological Conditions - Systematic Review[J]. Transfus Med Hemother, 2017, 44(2): 78-83
- [6] Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician [J]. Fertil Steril, 2010, 94(2): 389-400
- [7] Ogawa S, Minakami H, Araki S, et al. A rise of the serum level of von Willebrand factor occurs before clinical manifestation of the severe form of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. J Assist Reprod Genet, 2001, 18(2): 114-119
- [8] Rogolino A, Coccia ME, Fedi S, et al. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2003, 14(3): 277-282
- [9] Levin I, Gamzu R, Hasson Y, et al. Increased erythrocyte aggregation in ovarian hyperstimulation syndrome: a possible contributing factor in the pathophysiology of this disease [J]. Hum Reprod, 2004, 19(5): 1076-1080
- [10] Biron C, Galtier-Dereure F, Rabesandratana H, et al. Hemostasis parameters during ovarian stimulation for in vitro fertilization: results of a prospective study[J]. Fertil Steril, 1997, 67(1): 104-109
- [11] Curvers J, Nap AW, Thomassen MC, et al. Effect of in vitro fertilization treatment and subsequent pregnancy on the protein C pathway[J]. Br J Haematol, 2001, 115(2): 400-407

(下转第 513 页)

- [17] 陈军霞, 张霞, 刘金玲, 等. 舒血宁注射液临床应用研究进展 [J]. 中国药物评价, 2015, 32(5): 297-301  
Chen Jun-xia, Zhang Xia, Liu Jin-ling, et al. Progress on Clinical Application of Shuxuening Injection[J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2015, 32(5): 297-301
- [18] 谭迪, 吴嘉瑞, 刘施, 等. 基于 Meta 分析的舒血宁注射液治疗脑梗死临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(8): 492-498  
Tan Di, Wu Jia-rui, Liu Shi, et al. Meta-analysis of Efficacy of Shuxuening Injection in the Treatment of Cerebral Infarction [J]. Chin J Pharmacoevidemiol, 2016, 25(8): 492-498
- [19] 李娜, 陈景红, 赵景茹, 等. 舒血宁注射液对缺血性脑卒中患者血液流变学及生化指标的影响[J]. 中国药业, 2016, 25(4): 62-64  
Li Na, Chen Jing-hong, Zhao Jing-ru, et al. Effect of Shuxuening Injection on Hemorheological and Biochemical Indexes in Patients with Ischemic Stroke[J]. China Pharmaceuticals, 2016, 25(4): 62-64
- [20] 李丽萍. 舒血宁注射液治疗急性脑梗死疗效探讨 [J]. 中外医疗, 2016, 02: 156-158  
Li Li-ping. Curative Effect Observation on Shuxuening Injection in Treatment of Acute Cerebral Infarction[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2016, 02: 156-158
- [21] Unal I, Gursay-Ozdemir Y, Bolay H, et al. Chronic daily administration of selegiline and EGB 761 increases brain's resistance to ischemia in mice[J]. Brain Res, 2001, 917(2): 174-181
- [22] 付琳琳, 张宏卫, 付双杏, 等. 舒血宁联合奥扎格雷钠注射液对脑梗死患者血清 SF、CRP 及 HIF-1 $\alpha$  的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 5(36): 160-162  
Fu Lin-lin, Zhang Hong-wei, Fu Shuang-xing, et al. Effect of Shuxuening injection combined with ozagrel sodium on serum SF, CRP and HIF-1 $\alpha$  in cerebral infarction [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2016, 5(36): 160-162
- [23] 王惠荣, 李蕾. 舒血宁注射液对急性脑梗死患者凝血功能和血液流变学的影响[J]. 新中医, 2014, 46(8): 40-42  
Wang Hui-ning, Li Lei. The Effects of Shuxuening Injection on Coagulation Function and Blood Rheology in Patients with Acute Cerebral Infarction[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2014, 46(8): 40-42
- [24] 介毓. 脑蛋白水解物联合舒血宁治疗老年痴呆疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 20(1): 178-179  
Jie Yu. Clinical Observation on the treatment of Dementia Patients with the Combination of Brain Protein Hydrolyzate and Shuxuening Injection[J]. China Prac Med, 2014, 20(1): 178-179
- [25] 邓湘俊, 黄夏梦, 左长京, 等. 脑蛋白水解物治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 11(36): 200-204  
Deng Xiang-jun, Huang Xia-meng, Zuo Chang-jing, et al. Research progress of cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2016, 11(36): 200-204
- [26] 施红伶, 王家谱, 张梅, 等. 脑蛋白水解物治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(7): 108-109  
Shi Hong-ling, Wang Jia-pu, Zhang Mei, et al. Efficacy of brain protein hydrolysate in the treatment of cognitive impairment after stroke [J]. World Latest Medicine Information (Electronic Version), 2016, 16(7): 108-109
- [27] Wang Z C, Jiang J Y, Song J C. Establishment of bacterial endotoxins test for cerebroprotein hydrolysate injection [J]. Food Drug, 2012, 14(01): 45-47
- [28] Sharma HS, Muresanu DF, Sharma A. Alzheimer's disease: cerebrolysin and nanotechnology as a therapeutic strategy [J]. Neurodegener Dis Manag, 2016, 6(6): 453-456
- [29] 余燕, 梁蔚阳, 邓锋, 等. 脑蛋白水解物对神经细胞损伤修复活力测定方法的研究[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(6): 704-707  
Yu Yan, Liang Wei-yang, Deng Feng, et al. Study of the Activity Determination of Cerebroprotein Hydrolysate on Nerve Cell Damage[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2016, 33(6): 704-707
- [30] 温世斌, 刘国军, 夏金花, 等. 脑蛋白水解物注射液对缺血再灌注大鼠的神经保护作用研究 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20(3): 176-179  
Wen Shi-bin, Liu Guo-jun, Xia Jin-hua, et al. The research on neuroprotective effect of Cerebrotein Hydrolysate Injection on cerebral ischemia reperfusion injury in rats[J]. Chin J Neuroimmunol & Neurol, 2013, 20(3): 176-179

(上接第 495 页)

- [12] Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ, et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography [J]. Transl Res, 2009, 154(1): 34-39
- [13] Cotton BA, Minei KM, Radwan ZA, et al. Admission rapid thrombelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6): 1470-1475; discussion 1475-1477
- [14] McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, et al. Thrombelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction [J]. Anesth Analg, 2005, 100(6): 1576-1583
- [15] Dai Y, Lee A, Critchley LA, et al. Does thrombelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature[J]. Anesth Analg, 2009, 108(3): 734-742
- [16] Zohav E, Almog B, Cohen A, et al. A New Perspective on the Risk of Hypercoagulopathy in Ovarian Hyperstimulation Syndrome Using Thrombelastography[J]. Reprod Sci, 2017: 1933719117697257
- [17] Rice VC, Richard-Davis G, Saleh AA, et al. Fibrinolytic parameters in women undergoing ovulation induction [J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 169(6): 1549-1553
- [18] Westerlund E, Henriksson P, Wallen H, et al. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis [J]. Thromb Res, 2012, 130(4): 649-653