

• 论 著 •

妊娠晚期孕妇 D-二聚体水平异常升高的因素分析^{*}

李昀晖¹, 徐 畅¹, 张 文¹, 王秋实^{2△}

中国医科大学附属盛京医院: 1. 检验科; 2. 输血科, 辽宁沈阳 110000

摘 要: **目的** 探讨引起妊娠晚期孕妇 D-二聚体水平异常升高的病理性及生理性因素。 **方法** 连续纳入 2019 年 1—3 月于该院产科住院并分娩的妊娠晚期孕妇 457 例, 回顾性分析其分娩信息。根据检验项目参考区间制订的相关要求, 分为异常升高组与对照组, 比较两组生理性及病理性资料。 **结果** 健康妊娠晚期孕妇第 95% 位点的 D-二聚体的水平为 1 319 $\mu\text{g/L}$ 。与对照组比较, 异常升高组妊娠期高血压、双胎妊娠、体外受精-胚胎移植术后、复发性流产史的发生率及三酰甘油的水平升高 ($P < 0.05$), 纤维蛋白原水平降低 ($P < 0.05$)。双胎妊娠 ($P < 0.001$, $OR = 5.262$)、复发性流产史 ($P = 0.044$, $OR = 6.115$) 是引起 D-二聚体水平异常升高的独立危险因素。 **结论** 妊娠晚期孕妇 D-二聚体水平应有其特定的参考区间, 临床应重视 D-二聚体水平异常升高孕妇的产前监测, 以进行早期干预, 尽可能避免不良妊娠的发生, 保护母婴健康。

关键词: 妊娠晚期; D-二聚体; 不良妊娠

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.005

中图法分类号: R714.3

文章编号: 1673-4130(2021)01-0021-04

文献标志码: A

Analysis on the factors of abnormal increase of D-dimer level in late pregnancy^{*}

LI Yunhui¹, XU Chang¹, ZHANG Wen¹, WANG Qiushi^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Blood Transfusion, Shengjing Hospital

Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110000, China

Abstract: **Objective** To investigate the pathological and physiological factors of abnormal increase of D-dimer in late pregnancy. **Methods** A total of 457 pregnant women in the third trimester of pregnancy who were hospitalized and delivered in a hospital from January to March in 2019 were enrolled in this study. According to the relevant requirements of the reference interval of the test items, the patients were divided into the abnormal elevation group and the control group, and the physiological and pathological data of the two groups were compared. **Results** The D-dimer level of 95% locus in healthy pregnant women was 1 319 $\mu\text{g/L}$. Compared with the control group, the incidences of gestational hypertension, twin pregnancy, in vitro fertilization embryo transfer, recurrent abortion history, triglyceride level and fibrinogen level in the abnormal elevated group were increased ($P < 0.05$), while the fibrinogen level was decreased ($P < 0.05$). Twin pregnancy ($P < 0.001$, $OR = 5.262$) and recurrent abortion history ($P = 0.044$, $OR = 6.115$) were independent risk factors for abnormal increase of D-dimer level. **Conclusion** The D-dimer in late pregnancy should have its specific reference range. We should pay attention to the prenatal monitoring of pregnant women with abnormal increase of D-dimer level in order to carry out early intervention, avoid the occurrence of adverse pregnancy as far as possible, and protect maternal and infant health.

Key words: late pregnancy; D-dimer; adverse pregnancy

妊娠是一个特殊的生理过程,随着孕周的进展和胎儿的生长发育,孕妇体内凝血、抗凝及纤溶系统等均存在不同程度的改变。D-二聚体是纤维蛋白单体活化交联后,经纤溶酶水解的产物,可作为判断体内高凝状态和血栓形成的重要标志物之一^[1-2],D-二聚体水平异常升高反映了继发性纤溶亢进。为了维持

妊娠期凝血与纤溶系统的动态平衡,机体纤溶活性增加,使孕妇 D-二聚体水平高于非孕女性,且随着孕周的进展逐渐升高^[1]。目前临床应用的 D-二聚体参考区间是根据健康人群建立的,若以此判断孕妇凝血状态,有可能将处于生理状况的孕妇归于病理性妊娠,不利于临床的判断和医疗成本的节约^[3]。本研究检

^{*} 基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2018225088)。

作者简介:李昀晖,女,医师,主要从事妊娠期女性凝血相关研究。△ 通信作者, E-mail: wangqs18@vip.126.com。

本文引用格式:李昀晖,徐畅,张文,等.妊娠晚期孕妇 D-二聚体水平异常升高的因素分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(1):21-24.

测妊娠晚期孕妇 D-二聚体水平,探讨引起 D-二聚体水平异常升高的生理性及病理性因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续纳入 2019 年 1—3 月于中国医科大学附属盛京医院产科住院并分娩的妊娠晚期孕妇 457 例。纳入标准:(1)孕周≥28 周;(2)分娩信息完整。排除标准:(1)有严重肝、肾系统疾病;(2)不愿配合本研究。根据检验项目参考区间制订的相关要求^[4],以纳入人群中健康孕妇第 95%位点的 D-二聚体的水平作为最佳临界值,>此水平的为异常升高组,≤此水平的为对照组。健康孕妇纳入标准:(1)1 周内未服用影响凝血功能的抗凝药物或抗血小板药物;(2)无获得性或先天性凝血障碍病史;(3)无肝、肾系统疾病;(4)无妊娠相关疾病;(5)无产后出血、新生儿疾病等不良妊娠结局;(6)自然受孕并分娩。排除标准:不愿配合本研究。所有纳入的研究对象均经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 用含 0.2 mL 的枸橼酸钠真空抗凝管采集静脉血 1.8 mL 混匀,3 000×g 离心 10 min,分离出的血浆采用浊度法用于 D-二聚体水平的检测。

1.2.2 观察指标 收集孕妇生理性及病理性资料,生理性资料包括孕周、孕龄、体质量指数(BMI)、孕产

次等。病理性资料包括是否患有妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、前置胎盘(包括边缘性前置胎盘、中央性前置胎盘、凶险性前置胎盘)、复发性流产史、羊水过少等,同时收集纤维蛋白原(FIB)、胆固醇、三酰甘油、血小板等指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;分类变量计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,当所有理论数 $T \geq 5$ 且总样本量 $n \geq 40$,用 Pearson χ^2 检验;当至少一个理论数 $1 < T < 5$ 且 $n < 40$,用校正公式进行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 的资料纳入 Logistic 回归模型进行多因素回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般资料统计 连续纳入 457 例孕妇为研究对象,其中健康妊娠晚期孕妇共 163 例,第 95%位点 D-二聚体的水平为 $1\,319\,\mu\text{g/L}$ 。以 D-二聚体水平 $>1\,319\,\mu\text{g/L}$ 为异常升高组(60 例),D-二聚体 $\leq 1\,319\,\mu\text{g/L}$ 为对照组(397 例)。

2.2 2 组 D-二聚体影响因素的比较 与对照组比较,异常升高组妊娠期高血压、双胎妊娠、体外受精-胚胎移植术后、复发性流产史的发生率及三酰甘油的水平升高;FIB 的水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组 D-二聚体影响因素比较

影响因素	对照组($n=397$)	异常升高组($n=60$)	χ^2/t	P
妊娠期糖尿病[$n(\%)$]	86(21.66)	15(25.00)	0.337	0.561
妊娠期高血压[$n(\%)$]	48(12.09)	13(21.67)	4.132	0.042
甲状腺功能减退[$n(\%)$]	14(3.53)	3(5.00)	0.038	0.844
双胎妊娠[$n(\%)$]	20(5.04)	13(21.67)	21.513	<0.001
子宫肌瘤[$n(\%)$]	47(11.84)	9(15.00)	0.484	0.486
体外受精-胚胎移植术后[$n(\%)$]	22(5.54)	11(18.33)	12.615	<0.001
前置胎盘[$n(\%)$]	24(6.05)	0(0.00)	—	—
子宫颈功能不全[$n(\%)$]	10(2.52)	3(5.00)	0.437	0.509
羊水过少[$n(\%)$]	48(12.09)	2(3.33)	3.253	0.071
风湿免疫疾病[$n(\%)$]	6(1.51)	1(1.67)	0.000	1.000
附件肿物[$n(\%)$]	9(2.27)	1(1.67)	0.000	1.000
多囊卵巢[$n(\%)$]	2(0.50)	1(1.67)	0.033	0.856
血小板减少[$n(\%)$]	6(1.51)	1(1.67)	0.000	1.000
瘢痕子宫[$n(\%)$]	52(13.10)	6(10.00)	0.460	0.498
子宫腺肌症[$n(\%)$]	3(0.76)	1(1.67)	0.000	1.000
复发性流产史[$n(\%)$]	3(0.76)	3(5.00)	4.341	0.037
产前子宫破裂[$n(\%)$]	4(1.01)	0(0.00)	—	—
初产[$n(\%)$]	276(69.52)	44(73.33)	0.361	0.548
血小板($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)	201.83±61.99	193.45±59.22	-1.015	0.313

续表 1 2 组 D-二聚体影响因素比较

影响因素	对照组(<i>n</i> = 397)	异常升高组(<i>n</i> = 60)	χ^2/t	<i>P</i>
FIB($\bar{x} \pm s$, g/L)	4.27 ± 0.52	3.93 ± 0.60	-2.972	0.003
三酰甘油($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.87 ± 1.71	4.61 ± 1.71	3.124	<0.001
胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.58 ± 1.35	6.46 ± 1.32	-0.669	0.504
孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	38.11 ± 3.07	37.95 ± 2.45	-0.375	0.338
孕龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	31.37 ± 4.26	31.90 ± 3.95	0.905	0.366
产次($\bar{x} \pm s$, 次)	0.33 ± 0.02	0.27 ± 0.05	-0.892	0.528
孕次($\bar{x} \pm s$, 次)	2.07 ± 0.26	2.03 ± 0.40	-0.182	0.856
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	28.63 ± 4.37	27.74 ± 4.01	-1.480	0.835

注：—为此项无数据。

2.3 异常升高组的多因素 Logistic 回归分析 单因素分析中,妊娠期高血压、双胎妊娠、体外受精-胚胎移植术后、复发性流产史,以及 FIB、三酰甘油的水平为影响 D-二聚体水平异常升高的因素(*P* < 0.05)。以此 6 个因素作为自变量,D-二聚体为因变量,进一步进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:双胎妊娠(*P* < 0.001,*OR* = 5.262)、复发性流产史(*P* = 0.044,*OR* = 6.115)是引起 D-二聚体水平异常升高的独立危险因素。低水平的 FIB(*P* < 0.001,*OR* = 0.262)是独立保护因素。其中复发性流产史是引起 D-二聚体水平异常升高最重要的影响因素,其次是双胎妊娠与 FIB 的水平。见表 2。

表 2 异常升高组的多因素 Logistic 回归分析					
危险因素	β	<i>SE</i>	Wald/ χ^2	<i>OR</i> (95%置信区间)	<i>P</i>
双胎妊娠	1.661	0.448	13.756	5.262(2.188~12.656)	<0.001
复发性流产史	1.811	0.897	4.075	6.115(1.054~35.467)	0.044
FIB	-1.341	0.307	19.043	0.262(0.143~0.478)	<0.001

3 讨 论

妊娠女性血液呈高凝状态,这一生理改变为产后快速有效的止血提供物质基础。孕妇体内凝血途径的激活,往往伴随着纤溶系统的启动,从而使体内 D-二聚体水平逐渐升高。D-二聚体水平升高的原因主要分为两类,一是凝血与纤溶途径受到影响,如机体的高凝状态、血管内皮细胞的损伤、继发性纤溶亢进等;另一方面是 D-二聚体的排出量下降,如肾功能异常等^[5]。临床一旦忽视 D-二聚体水平异常升高孕妇的筛查,则会增加不良妊娠结局的发生风险。

本研究中健康妊娠晚期孕妇第 95%位点的 D-二聚体的水平为 1 319 μg/L,与国内外研究结果一致^[2,6],即妊娠晚期孕妇 D-二聚体的水平是正常未孕女性的 4~5 倍(正常未孕女性第 95%位点的 D-二聚体的水平为 224 μg/L)。若以传统的 D-二聚体水平最佳临界值(500 μg/L)诊断孕妇血栓栓塞性疾病,可能导致结果的假阳性率偏高。因此,临床常规使用的 D-二聚体参考区间不适用于妊娠晚期孕妇。本研究

发现妊娠期高血压、双胎妊娠、体外受精-胚胎移植术后、复发性流产史、三酰甘油及 FIB 与 D-二聚体水平异常升高有关(*P* < 0.05)。多因素 Logistic 回归分析结果显示:双胎妊娠(*OR* = 5.262)、复发性流产史(*OR* = 6.115)是引起 D-二聚体水平异常升高的独立危险因素。

与单胎妊娠孕妇比较,妊娠晚期双胎孕妇凝血和纤溶状态更为亢进^[7-8],表现为 D-二聚体水平升高,FIB 水平降低。双胎平均血容量较单胎多,加上胎盘重量和体积的增加,使得胎盘中凝血酶的活性增强^[7],FIB 在凝血酶的作用下形成不溶性纤维蛋白单体,此时,纤溶活性增强,D-二聚体水平异常升高。

复发性流产史是引起 D-二聚体水平异常升高的另一个独立危险因素。既往研究表明,有复发性流产史的孕妇本身即为产科高危人群,多次流产和流产刮宫的病史是胎盘增生的高风险因素,引起胎盘功能不良^[9]。此外复发性流产的患者具有异常的免疫细胞功能和细胞数量,导致子宫螺旋动脉异常重建,血流阻力增大,血管内皮细胞功能发生障碍。刘劲松等^[10]研究发现复发性流产患者凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间缩短,FIB、D-二聚体水平升高,抗凝血酶水平降低,这些结果表明上述病理性因素激活凝血系统,导致微血栓形成,纤溶系统随之也被启动,机体处于高凝易栓状态。研究指出血栓前状态是导致复发性流产的重要指标,且 D-二聚体水平越高,患者再次流产的风险就越大^[11]。

有研究表明,妊娠期高血压患者的 D-二聚体水平升高,且升高的幅度与疾病的严重程度有关^[12-13]。妊娠期高血压与全身小动脉痉挛及血管内皮细胞功能损伤有关。血管内皮细胞无法被替代,子宫动脉血流受阻,出现胎盘缺血和绒毛坏死等症状。脱落的滋养叶碎片进入血液循环,并不断被溶解,释放大量的凝血酶,引起 D-二聚体水平升高。此外,D-二聚体水平升高可能与妊娠期高血压患者肾功能异常导致其排出量下降有关。

体外受精-胚胎移植术后孕妇 D-二聚体水平的升

高,可能与自身患有的不孕疾病如多囊卵巢综合征等有关^[14],多囊卵巢综合征是一种内分泌代谢异常疾病,多合并血糖与血脂的紊乱,易引发机体血管内皮细胞损伤。其次,还可能与治疗过程中的医疗干预有关^[15],包括大剂量促排卵药物造成凝血和纤溶系统的异常。接受胚胎移植的孕妇与自然受孕的孕妇比较,发生不良妊娠的风险明显增加^[16]。提示未来在辅助生殖工作中,应加强孕妇产前监护及管理,关注孕妇胎盘的功能,尤其是有复发性流产史的孕妇。

妊娠期孕妇体内雌、孕激素水平升高,肝脂酶活性增加,妊娠晚期三酰甘油水平升高,在脂肪酶的作用下分解为甘油和脂肪酸,游离的脂肪酸可能损伤血管内皮细胞,产生炎症反应,激活凝血途径,导致 D-二聚体水平升高。

本研究发现 D-二聚体水平异常升高组 FIB 水平低于对照组($P < 0.05$)。FIB 是凝血系统的中心蛋白质,在凝血酶的作用下形成不溶性纤维蛋白单体,D-二聚体是纤维蛋白单体活化交联后,经纤溶酶水解的产物。所以,D-二聚体水平异常升高的孕妇 FIB 水平呈现消耗性降低。此外,FIB 水平持续降低是产后出血预后不佳的标志之一。FIB < 2.0 g/L 对严重产后出血的阳性预测价值为 100%^[17]。因此,应加强 D-二聚体水平异常升高孕妇的产前监测,关注产后出血的风险。

综上所述,妊娠期高血压、双胞胎妊娠、体外受精-胚胎移植术后、复发性流产史等病理性因素使妊娠晚期孕妇 D-二聚体水平异常升高,临床应制订针对妊娠晚期孕妇的参考区间用于产前监测。本研究建议加强妊娠晚期 D-二聚体水平 $> 1\ 319\ \mu\text{g/L}$ 孕妇的管理,关注 FIB 水平持续降低导致产后出血的风险,以进行早期干预,尽可能避免不良妊娠的发生,保护母婴健康。

参考文献

- [1] CUI C, YANG S, ZHANG J, et al. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy[J]. *Thromb Res*, 2017, 156: 82-86.
- [2] MURPHY N, BROADHURST D I, KHASHAN A S, et al. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study[J]. *BJOG*, 2015, 122(3): 395-400.
- [3] ANTONY K M, MANSOURI R, ARNDT M, et al. Establishing thromboelastography with platelet-function analyzer reference ranges and other measures in healthy term pregnant women[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(6): 545-554.
- [4] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间[J]. *中国卫生标准管理*, 2013, 4(1): 17-21.
- [5] 郭冰杰, 杨彩梅. 血浆中 D-dimer 在正常妊娠及妊娠高血压疾病孕妇中的表达差异[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(1): 48-51.
- [6] 申南, 范玲. 妊娠晚期 D-二聚体异常升高与不良妊娠结局关系的研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(3): 204-206.
- [7] HAYASHI M, FUKASAWA I, INABA N. Thrombin-antithrombin complex and alpha-plasmin inhibitor-plasmin complex levels in singleton and twin pregnancies[J]. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(10): 1244-1249.
- [8] YAMADA T, MORIKAWA M, YAMADA T, et al. Fibrinogen levels in the late stage of twin pregnancy[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(2): 318-321.
- [9] YANG J, WANG Y, WANG X, et al. Adverse pregnancy outcomes of patients with history of first-trimester recurrent spontaneous abortion[J]. 2017: 4359424.
- [10] 刘劲松, 赖晓霏. 复发性流产患者凝血相关指标的改变与易栓症发生的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(23): 3097-3098.
- [11] 李洁. 2016 年中国“复发性流产诊治的专家共识”与 2017 年欧洲“复发性流产诊治指南”的解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(11): 822-825.
- [12] KIM S J, AHN H J, PARK J Y, et al. The clinical significance of D-dimer concentrations in patients with gestational hypertensive disorders according to the severity[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2017, 60(6): 542-548.
- [13] WILKERSON R G, OGUNBODEDE A C. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2019, 37(2): 301-316.
- [14] 朱志英, 丁旭锋, 马年娣, 等. 多囊卵巢综合症孕妇 D-二聚体、C 反应蛋白、血糖变化及其意义[J/CD]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2018, 5(36): 186-188.
- [15] ZHU L, ZHANG Y, LIU Y, et al. Maternal and live-birth outcomes of pregnancies following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35141.
- [16] KOUHKAN A, KHAMSEH M E, PIRJANI R, et al. Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies conceived via assisted reproductive technology complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 495.
- [17] GILLISSEN A, VAN-DEN-AKKER T, CARAM D C, et al. Coagulation parameters during the course of severe postpartum hemorrhage: anationwide retrospective cohort study[J]. *Blood Advances*, 2018, 2(19): 2433-2442.

(收稿日期: 2020-05-11 修回日期: 2020-09-03)