

低危妊娠女性孕晚期 D-二聚体和纤维蛋白原的参考值范围及意义

郑园园 徐晓敏 张 翔 王叶平

摘 要 **目的** 建立低危妊娠女性孕晚期 D-二聚体和纤维蛋白原的参考区间,并探讨其临床意义。**方法** 搜集 2013 年 1 月~2016 年 6 月在温州市人民医院住院分娩的健康产妇共 21788 例(28~42 周),分别统计其分娩前 1 周内的血浆 D-二聚体和纤维蛋白原浓度,分析其与年龄、孕周的关系。D-二聚体参考区间采用百分位数(P95)表示参考区间的单侧上限,纤维蛋白原参考区间采用双侧百分位数法表示(P2.5~P97.5)。并以此评估 618 例产后出血和 5 例围生期静脉血栓的病例。**结果** 孕晚期女性 D-二聚体随着孕周增加而逐渐上升($r=0.07, P=0.000$)而纤维蛋白原浓度水平随孕周逐渐下降($r=-0.09, P=0.000$)。D-二聚体和纤维蛋白原浓度水平与女性分娩年龄呈正相关(r 分别为 0.05 和 0.02, $P=0.000$)。孕晚期女性血浆 D-二聚体参考区间为 $\leq 3.16\text{mg/L}$,纤维蛋白原参考区间为 3.23~6.06g/L。高于此 D-二聚体参考区间或低于此纤维蛋白原参考区间的病例中,产后出血的比例明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。评估的 5 例围生期静脉血栓病例,4 例阳性。**结论** 建立低危妊娠女性孕晚期 D-二聚体和纤维蛋白原的参考值范围,指导临床医生正确认识孕晚期 D-二聚体升高对孕产妇的意义,对预防产后出血及围生期静脉血栓具有指导意义。

关键词 孕妇 D-二聚体 纤维蛋白原 参考值

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.10.041

Initial Establishment of D-dimer and Fibrinogen Reference Range and Its Clinical Significance in Low Risk Pregnant Women during Third Trimester. Zheng Yuanyuan, Xu Xiaomin, Zhang Xiang, et al. Department of Obstetrics & Gynecology, Wenzhou People's Hospital, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To establish D-dimer and fibrinogen reference range in Low risk pregnant women during third trimester, and explore its clinical significance. **Methods** D-dimer and fibrinogen levels were measured in 21788 pregnant women (gestational age 28-42 weeks) from January 2013 to June 2016 in Wenzhou People's Hospital. D-dimer and fibrinogen were measured antepartum (less than one week before delivery). The normal reference intervals (one tails) of D-dimer reference range were established by using 95% percentile method, while fibrinogen were defined as 2.5% - 97.5%. We analyzed the clinical significance of the reference range for predicting the postpartum hemorrhage. And the results of 5 patients were used to validate the established normal values. **Results** D-dimer increased physiologically with gestational age in late pregnancy ($r=0.07, P=0.000$), while fibrinogen decreased with gestational age ($r=-0.09, P=0.000$). The levels of D-dimer and fibrinogen had a positive correlation with the age of the pregnant women. Reference intervals of D-dimer and fibrinogen at late pregnancy in healthy pregnant women were as following: the D-dimer levels were $\leq 3.16\text{mg/L}$, the fibrinogen levels were 3.23-6.06g/L. The incidence rate of postpartum hemorrhage was higher in group with abnormal D-dimer and fibrinogen. And four of five patients with venous thrombosis showed positive results with the D-dimer normal value. **Conclusion** The establishment of reference intervals for D-dimer and fibrinogen in late pregnancy will help to distinguish abnormal D-dimer and fibrinogen in late pregnancy, which will improve the use of the value of D-dimer and fibrinogen in pregnancy and the D-dimer. The fibrinogen levels in the third trimester could be helpful to predict postpartum hemorrhage, and venous thrombosis.

Key words Pregnant women; D-dimer; Fibrinogen; Reference values

妊娠期女性的血液处于高凝状态,各组凝血因子及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)增加,同时纤溶系统的活性也相应的增加,这种变化随着孕周的增加而加

剧,以利于孕期清除子宫螺旋动脉和静脉窦内的血栓及产后胎盘剥离面的止血。因此,妊娠期凝血与纤溶之间处于一种较高水平的动态平衡,但这样的生理性变化也增加了孕妇患血栓栓塞性疾病的风险,而这种变化一旦失衡,还会增加其发生产后出血的概率^[1]。

作者单位:325000 温州市人民医院

通讯作者:王叶平,电子信箱:yayawyp@sina.com

D-二聚体是纤维蛋白原在凝血因子作用下产生的交联纤维蛋白经纤溶酶降解作用后产生的一种特异度降解产物,作为一个敏感的评估体内高凝状态和继发纤溶激活的指标,对于排除静脉血栓性疾病具有高度的敏感度和阴性预测价值。而纤维蛋白原的降低则是孕产妇是否发生严重产后出血的危险因素之一^[2]。目前各试剂商提供的参考区间仅针对健康非孕人群,使得 D-二聚体和纤维蛋白检测在妊娠期的应用受到极大限制。因此针对不同生理阶段、不同检测方法应建立不同参考区间。

本研究通过建立低危妊娠女性孕晚期 D-二聚体和纤维蛋白原浓度的参考区间,分析 D-二聚体和纤维蛋白原浓度异常女性产时临床表征及相关性,有助于低危妊娠女性产后出血的预测及妊娠期血栓性疾病的诊断。

材料与方法

1. 研究对象:搜集 2013 年 1 月~2016 年 6 月在笔者医院住院分娩低危健康妊娠女性共 21788 例,年龄 27.66 ± 4.50 岁。按分娩孕周分为 28~42 周组。纳入排除标准^[3]:(1)自然怀孕的单胎妊娠,且孕周 ≥ 28 周;(2)排除以下可能会引起凝血功能异常的情况:①高血压、糖尿病、甲状腺功能异常;②产前出血如,胎盘早剥、前置胎盘;③长期卧床保胎,宫颈机能不全;④凝血功能异常疾病及血液系统疾病,或服用可能影响凝血、纤溶系统的药物;⑤近 30 天内感染、发热、手术史;⑥既往异常流产史或胎儿发育异常史,血栓性疾病史或家族史,心脑血管、肝脏、肾脏及自身免疫性疾病史。

对照组选取同期在笔者医院正常体检的育龄非妊娠健康女性 488 例,年龄 27.72 ± 5.22 岁。入选标

准:心脏、肝脏、肾脏功能正常,无高血压、糖尿病,无凝血功能异常及血液系统疾病,口服避孕药或影响凝血功能药物及月经期者除外。本研究经温州市人民医院(温州市妇幼保健院)医学伦理委员会审查同意,所有受检者均知情同意。

2. 方法:采用含 0.109mol/L 的枸橼酸钠抗凝的真空管抽取受检人群静脉血 1.8ml,3000r/min 离心 10min,所有样本均在采血后 2h 内检测完毕。通过比浊法检测 D-二聚体的浓度,Von-Clauss 法检测纤维蛋白原浓度。具体检测方法参照法国 STAGO STA-R 全自动立式血凝分析仪操作流程,试剂由法国 STAGO 公司原装进口。

3. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。正态性检验采用单样本 $k-s$ 检验。偏态分布以中位数及百分位数[M(P25~P75)]表示,多组之间比较采用多个独立样本比较的秩和检验(Mann-Whitney U)。D-二聚体浓度采用百分位数(P95)表示参考区间的单侧上限,纤维蛋白原浓度采用双侧百分位数法表示(P2.5~P97.5)^[4]。计数资料采用 Pearson χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 孕晚期与非孕期女性 D-二聚体和纤维蛋白原浓度比较:孕晚期女性与非孕期女性 D-二聚体和纤维蛋白原浓度分布如图 1 所示。孕晚期女性 D-二聚体浓度水平为 1.63(1.23, 2.16)mg/L,非孕期女性为 0.33(0.25, 0.43)mg/L,两组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。孕晚期女性纤维蛋白原浓度水平为 4.51(4.06, 5.01)g/L,而非孕期女性为 2.73(2.38, 3.13)g/L,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

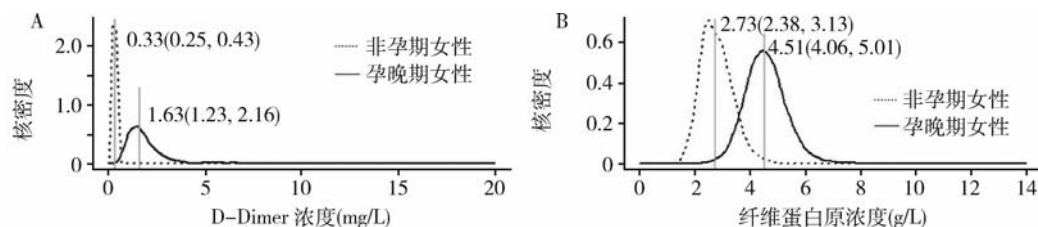


图 1 孕晚期女性与非孕期女性 D-二聚体和纤维蛋白原浓度分布

A. D-二聚体; B. 纤维蛋白原

2. 分娩孕周与 D-二聚体和纤维蛋白原浓度相关性:不同分娩孕周 D-二聚体和纤维蛋白原浓度分布如图 2。孕晚期女性产前 D-二聚体随着分娩孕周相对稳定升高($P = 0.000$)。纤维蛋白原浓度水平

随分娩孕周相对稳定下降($r = 0.09, P = 0.000$)。

3. 女性年龄与孕晚期 D-二聚体和纤维蛋白原浓度相关性:不同年龄孕晚期女性 D-二聚体和纤维蛋白原浓度分布如图 3。孕晚期女性 D-二聚体和纤维

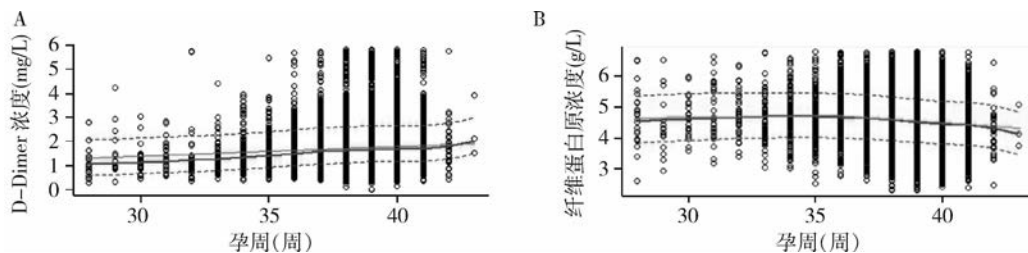


图2 不同分娩孕周D-二聚体和纤维蛋白原浓度分布

A. D-二聚体; B. 纤维蛋白原

蛋白原浓度均随年龄升高而上升($P=0.000$)。

4. 低危妊娠女性孕晚期血浆D-二聚体和纤维蛋白原参考区间:低危妊娠女性孕晚期女性血浆D-二聚体P95单侧上限为3.16mg/L。纤维蛋白原P2.5~P97.5双侧参考区间为3.23~6.06g/L。

5. D-二聚体和纤维蛋白原浓度异常的临床参考价值:统计所有低危妊娠女性的妊娠结局,共有618例发生产后出血,其中D-二聚体超出本研究参考区间的患者和D-二聚体未超出参考区间的患者中,发生产后出血的比例分别为4.9%和2.7%,差异有统计学意义($Pearson \chi^2=17.866, P<0.05$)。因为产后出血与纤维蛋白的降低有关^[5],故取纤维蛋白原参考值范围的下线3.23g/L为界限, $<3.23g/L$ 的患者和纤维蛋白原 $\geq 3.23g/L$ 的患者比较,两者发生产后出血的比例为5.47%和2.89%,差异有统计学意义($Pearson \chi^2=8.888, P<0.05$)。

D-二聚体超出本研究参考区间的患者和D-二聚体未超出参考区间的患者中,其胎儿窘迫的发生率、羊水过少的发生率,及新生儿出生评分,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有低危妊娠女性中,有2例发生妊娠期静脉血栓,这2例患者分别发病于36周和38周,均出现不同程度的下肢胀痛,B超确诊存在静脉血栓,其D-二聚体水平分别为 $>20mg/L$ 、 $4.82mg/L$,均大于参考值范围;无漏诊病例。有3例发生产褥期的静脉血栓,均发生于产后3天内,其孕晚期D-二聚体水平分别为 $3.90mg/L$ 、 $8.26mg/L$ 、 $0.94mg/L$,其中有2例大于参考值范围。

讨 论

1. 建立低危妊娠妇女晚孕期D-二聚体和纤维蛋白原参考值范围的必要性:依据比浊法试剂盒提供的D-二聚体诊断正常值范围为 $<0.5mg/L$,纤维蛋白原正常值范围2~4g/L,本研究中,604例健康非妊娠女性中,有455例(75.3%)D-二聚体和545例(90.2%)纤维蛋白原处于正常范围;而21788例晚

孕期妇女中,只有86例(0.39%)的D-二聚体和4977例(22.8%)的纤维蛋白原处于正常范围。因此妊娠期女性的D-二聚体和纤维蛋白原不能够参照非妊娠期的诊断标准,而应该建立妊娠期特有的标准。

血浆纤维蛋白原(Fib)是人体内含量最高、分子量最大的凝血因子,除了作为凝血因子直接参与凝血过程外,纤维蛋白原还可介导血小板聚集反应。D-二聚体是纤维蛋白原经纤溶酶降解作用后产生的一种特异性降解产物。血浆纤维蛋白原及D-二聚体水平的变化与应激、动脉血栓形成及弥散性血管内凝血(DIC)等病理过程关系密切。

妊娠是一个正常生理过程,妊娠期各组凝血因子及纤维蛋白原增加,同时纤溶系统的活性也相应的增加,使得凝血与纤溶之间处于一种较高水平的动态平衡,这种动态平衡利于孕期清除子宫螺旋动脉和静脉窦内的血栓及产后胎盘剥离面的止血。因此妊娠期血浆纤维蛋白原及D-二聚体水平高于非妊娠女性。

妊娠期D-二聚体和纤维蛋白原的检测可以作为评估妊娠期凝血功能的一种方法,对妊娠期静脉血栓性疾病的诊断有重要的意义。目前国际上尚未确立公认孕产妇D-二聚体的疾病界定值,这是一项需要巨大人力、物力的工作,且不同人种、不同检验方法、不同实验室都会有不同的界定值。要建立起符合孕产妇的界定值,笔者首先建立起温州地区低危妊娠女性血D-二聚体和纤维蛋白原的参考区间,虽然这不能对相关疾病做出最终诊断,但是至少可以为其阴性排除作用的发挥提供一些数据支持。

目前,D-二聚体的检测方法有很多,D-二聚体检测使用的表达单位也有多种,毫克/毫升(mg/ml)、纳克/毫升(ng/ml)及纤维蛋白原等量单位(FEU)等,且每种商品化的D-二聚体分析体系都有自己的参考值范围,给诊断和治疗带来困惑^[6]。本研究用比浊法测定分析了温州地区健康女性围生期D-二聚体及纤维蛋白原的水平,建立了低危妊娠女性晚孕

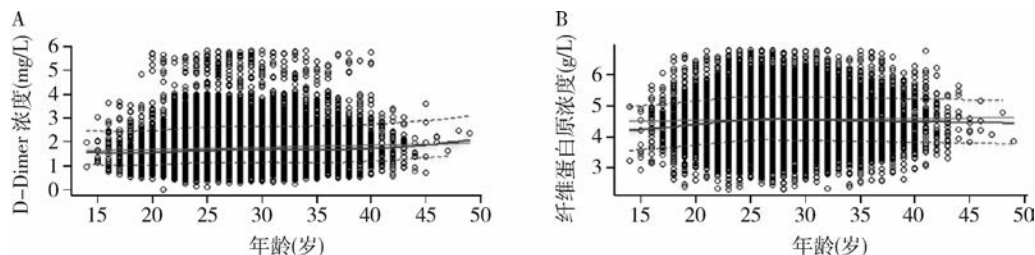


图3 不同年龄孕晚期女性 D-二聚体和纤维蛋白原浓度分布

A. D-二聚体; B. 纤维蛋白原

期 D-二聚体和纤维蛋白原参考值。为今后建立起完整的温州地区妊娠期 D-二聚体和纤维蛋白原参考值提供了参考依据。

2. 孕周及年龄对 D-二聚体的变化的影响: Kovac 等^[7]的研究指出,早、中、晚孕期 D-二聚体检测值处于正常界定值范围内的孕妇比例分别为 84%、33% 和 1%,即随着孕周的增加,处于界值范围内的孕妇比例逐渐降低。这与笔者的研究结果基本符合。Murphy 等^[8]的研究指出,D-二聚体随着孕周增加而增加。本次研究中,妊娠期女性的血浆 D-二聚体浓度与孕周呈正相关,变化趋势与 Murphy 等^[8]报道一致。与以往报道相比,本研究对于围生期孕妇 D-二聚体水平与年龄的关系进行了相关性分析,结果发现,D-二聚体随着年龄的增加而升高,提示年龄也是影响妊娠期 D-二聚体水平的因素之一。

3. 新参考值范围的临床意义:一直以来,不管是国内还是国外,产后出血都是孕产妇的主要死亡原因之一,有研究提示晚孕期检测 D-二聚体的升高及纤维蛋白原的降低对孕妇产后出血有一定的预测价值^[9]。根据本研究制定的新的参考值范围,低危妊娠妇女中 D-二聚体和纤维蛋白原异常值者的产后出血率高于正常范围者,提示在低危妊娠的管理中,对于伴有 D-二聚体异常升高或者纤维蛋白原异常降低的患者,需要更加注意产后出血的预防并做好充分的治疗准备。

有研究表明孕妇静脉血栓性疾病的发生率为 0.76%~1.72%,约为非孕期女性的 4 倍。妊娠期静脉血栓性疾病可表现为腿部水肿、呼吸短促等,而这些与妊娠期生理性改变难以区别,增加了妊娠期静脉血栓性疾病的诊断难度^[10]。本研究制定的参考值范围明显大于试剂盒提供的非妊娠期界定值,但从本研究看,2 例妊娠期静脉血栓患者均没有发生漏诊。当然,本研究中低危妊娠合并静脉血栓的阳性例数太少,要获得 D-二聚体对妊娠期静脉血栓的疾病界定

值,还需要大样本的研究。

孕晚期出现 D-二聚体异常升高会显著增加孕期妇女的焦虑情绪,回顾本研究中低危妊娠并且出现 D-二聚体高于参考值的晚孕期妇女,单纯的 D-二聚体升高,并没有增加其羊水过少的发生率、胎儿窘迫的发生率及新生儿窒息率。

4. 本研究与以往的研究不同之处:与以往的相关研究对比,本研究是纳入例数最多的回顾性研究,并且遵循了严格的纳入与排除标准。李帅等^[11]的研究中,入组孕妇数为 701 例。迟林等的研究中,入组孕妇数为 1065 例,少于本研究的例数。而且在李帅等^[11]的研究中,其年龄分组采用了 30 岁为界,得出结论,同一孕周组内不同年龄段孕妇 D-二聚体水平差异均无统计学意义。本研究对不同年龄划分,结果证明随着年龄增加,D-二聚体逐渐升高。由此可以推测,年龄对妊娠期 D-二聚体的变化存在这不可忽视的影响作用。

迟林等的研究中指出,孕中、晚期血浆纤维蛋白原浓度与孕龄呈正相关,而我们的大样本研究发现,血浆纤维蛋白原的浓度并非随着孕周增加而增加。迟林等的研究是将整个孕期分为早孕期、中孕期、晚孕期 3 个阶段来分析得出的结论,而本研究将晚孕期各个孕周的纤维蛋白值与孕周做相关分析,结果发现晚孕期随着孕周的增加,纤维蛋白原反而呈下降趋势。推测在妊娠期虽然纤维蛋白原在整体上随着孕周的增加而增加,但到晚孕后期,因为继发性纤溶也随着孕周的增加进一步增强,导致纤维蛋白原分解增加,当到达某孕周后,继发性纤溶增强抵消了纤维蛋白原含量的增加,就导致了晚孕期纤维蛋白原反而与孕周呈负相关的现象

笔者研究也存在一定的局限性,没有进行前瞻性研究,没有搜集到孕妇早孕期、中孕期及产后的相关数据,如果要建立起温州地区妊娠女性的 D-二聚体和纤维蛋白原参考值,需要完成大样本的前瞻性研

究,这也是笔者下一步需要做的研究内容。

从现有的文献及资料来看,D-二聚体对妊娠期血栓栓塞性疾病的诊断意义尚不明确,笔者此次研究的目的在于建立起围生期不同年龄女性血浆D-二聚体及纤维蛋白原浓度的正常参考范围,并希望这些参考值范围将对妊娠期健康管理产生一定的临床价值。而要制定妊娠期血栓栓塞性疾病的诊断界值,仍需要多中心的前瞻性的研究。

综上所述,妊娠期监测D-二聚体和纤维蛋白原水平变化有着重要的临床意义,针对孕妇的D-二聚体和纤维蛋白原平特异性参考值区间的建立应符合孕期生理变化,能够为临床准确评估围生期D-二聚体和纤维蛋白原水平异常提供科学的参考依据,对孕妇出血性及血栓性疾病的预防及诊断有重要的临床意义。

参考文献

- 刘小华,程蔚蔚. 孕晚期部分凝血及纤溶指标的检测对低危产妇产后出血的预测价值[J]. 检验医学, 2013,28(6):492-495
- Wikkelsø AJ. The role of fibrinogen and haemostatic assessment in postpartum haemorrhage: preparations for a randomised controlled trial[J]. Dan Med J,2015,62(4): B5055
- Kline JA, Williams GW, Hernandez - Nino J. D - dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed[J]. Clin Chem, 2005, 51(5): 825 - 829
- 王鸿利,周新,洪秀华. 现代实验诊断学[M]. 北京:世纪图书出版公司,2007:275
- 陈宜斌,朱贵明. 血小板、血红蛋白、血浆纤维蛋白原及D二聚体联合检测对产后出血的预测价值[J]. 血栓与止血学, 2015,21(1):22-24
- 关小勇,李雪丽. D二聚体检测方法现状及其在孕产期研究进展[J]. 血栓与止血学, 2015,21(2):125-128
- Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, *et al.* The use of D - dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 148(1): 27 - 30
- Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, *et al.* Gestation - specific D - dimer reference ranges: a cross - sectional study[J]. BJOG, 2015, 122(3): 395 - 400
- Cortet M, Deneux - Tharaux C, Dupont C, *et al.* Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial[J]. Br J Anaesth, 2012, 108(6): 984 - 989
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, *et al.* Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(6): 844S - 886S
- 李帅,吕时铭,汤杰英. 浙江地区汉族孕产妇D-二聚体参考区间的建立及应用[J]. 中华检验医学杂志. 2011, 34(7): 580 - 585
- (收稿日期:2017-01-04)
- (修回日期:2017-01-13)
- (上接第161页)
- Denoyelle C, Vasse M, Beaudoux JL, *et al.* Cerivastatin, an inhibitor of HMG - CoA reductase, inhibits the signaling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines; an in vitro study[J]. Carcinogenesis, 2001, 22(8):1139 - 1148
- Fritz G, Just I, kanina B. Rho GTPases are over - expressed in human tumors[J]. Int J Cancer, 1999, 81(5):682 - 687
- Akiko H, Tsutomu L, Wang C, *et al.* Up - regulation of small GTPases, RhoA and RhoC, is associated with tumor progression in ovarian carcinoma[J]. Laboratory Invest, 2003, 83(6):6861 - 6870
- 张俊波,石杯银,刘良发. RhoC及其效应分子ROCK2在人喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(12):73-76
- Hunter KW, Crawford NP, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis[J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(Suppl 1):S2
- Balic M, Lin H, Young L, *et al.* Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(19):5615 - 5621
- Qiu B, Zhang D, Tao J, *et al.* Human brain glioma stem cells are more invasive than their differentiated progeny cells in vitro[J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(1):130 - 134
- Liu Y, Lu R, Gu J, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 1A1 up - regulates stem cell markers in benzo[a]pyrene - induced malignant transformation of BEAS - 2B cells[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 45:241 - 250
- Tomita H, Tanaka K, Tanaka T, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 1A1 in stem cells and cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(10):11018 - 11032
- Li T, Su Y, Mei Y, *et al.* ALDH1A1 is a marker for malignant prostate stem cells and predictor of prostate cancer patients' outcome[J]. Lab Invest, 2010,90(2):234 - 244
- Xu J, Müller S, Nannapaneni S, *et al.* Comparison of quantum dot technology with conventional immunohistochemistry in examining aldehyde dehydrogenase 1A1 as a potential biomarker for lymph node metastasis of head and neck cancer[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(11): 1682 - 1691
- Balic M, Lin H, Young L, *et al.* Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(19): 5615 - 5621
- (收稿日期:2016-08-22)
- (修回日期:2016-09-30)