

血浆 D-二聚体在临产孕妇分娩前后及分娩方式中的应用研究

杨桂琼, 赖必发, 刘春林, 吴贻敬(南方医科大学附属南海医院检验科, 广东佛山 528200)

【摘要】 目的 评价孕妇分娩前后以及分娩方式体内血浆 D-二聚体水平变化的临床意义。**方法** 收集 184 例临产孕妇和非孕健康对照组 40 例, 将临产孕妇分成自然分娩组($n=83$), 剖宫产组($n=101$); 采用酶免荧光法和凝固法检测孕妇血浆 D-二聚体和纤维蛋白原水平, 评价 D-二聚体与纤维蛋白原的相关性, 并随访其妊娠结局, 行弥散性血管内凝血(DIC)追踪。**结果** 剖宫产组年龄、孕龄、住院天数明显大于自然分娩组; 所有孕妇体内 D-二聚体和纤维蛋白原水平明显高于健康对照组($P<0.01$), 孕妇产后 D-二聚体水平高于分娩前, 而且剖宫产组产后第 1 天 D-二聚体水平也显著高于自然分娩组产后第 1 天($P<0.01$); 临产孕妇中共有 5 例发生产后 DIC, D-二聚体与纤维蛋白原无相关性($P>0.05$)。**结论** 妊娠妇女机体处于高凝状态, 体内血浆 D-二聚体和纤维蛋白原水平明显高于非孕健康人群, 然而对于高危人群应该动态监测 D-二聚体水平, 降低血栓事件的发生。

【关键词】 孕妇; 分娩; 产后; D-二聚体; 纤维蛋白原; 弥散性血管内凝血

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.16.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)16-1988-02

Application of D-dimer in delivery and the mode of delivery in pregnant women YANG Gui-qiong, NAI Bi-fa, LIU Chun-lin, WU Yi-jing (Department of Clinical Laboratory, Affiliated Nanhai Hospital of Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528200, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the changes of plasma levels of D-dimer in delivery and the mode of delivery in pregnant women. **Methods** 184 pregnant women and 40 healthy non-pregnant women were enrolled. According to mode of delivery, pregnant women were divided into vaginal delivery group($n=83$) and cesarean section group($n=101$). Plasma levels of D-dimer and fibrinogen were measured by enzyme-linked immunosorbent assays and Claus method. Correlation between D-dimer and fibrinogen was evaluated and the outcomes were followed up. **Results** There were differences in maternal age, gestational age, hospital stay in vaginal delivery and cesarean section. Compared with the healthy women, D-dimer and fibrinogen levels between pregnant women and healthy non-pregnant women were significantly different ($P<0.01$). D-dimer levels in postpartum were higher than them in delivery, especially in cesarean section ($P<0.01$). Among these patients, 5 of them were diagnosed with DIC, there was no correlation between the D-dimer and fibrinogen concentrations in pregnancy ($P>0.05$). **Conclusion** Pregnant women were in hypercoagulable state, plasma D-dimer and fibrinogen levels are significantly higher than healthy non-pregnant women, but D-dimer testing will be important for reducing the incidence of thromboembolic events in the high-risk population.

【Key words】 pregnant women; delivery; postpartum; D-dimer; fibrinogen; disseminated intravascular coagulation

血浆 D-二聚体常用于深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)与肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的诊断, 健康非孕人群 D-二聚体浓度(<500 ng/mL)可以基本诊断血栓性疾病^[1-3]。然而由于妊娠妇女机体处于生理性高凝状态, 体内许多凝血因子含量发生明显的改变, 按照以往的参考值, 就会造成许多假阳性, 另一方面这一妊娠生理改变也容易诱发产科并发症如产后出血、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)^[4]。据报道妊娠妇女静脉血栓的发病率约 1%, 是非孕妇的 3~4 倍, 尤其是在分娩前后^[5]。许多学者试图建立 D-二聚体在孕妇静脉血栓的诊断阈值, 然而由于其发病率低, 而且检测方法、种族、个体等存在差异, 难以建立统一的标准, 应用前景受到限制^[6-7]。而新近报道, 多中心前瞻性队列研究关于使用 Vidas 酶免荧光法检测 D-二聚体浓度建立诊断孕妇静脉血栓疾病的阈值^[8]。当 D-二聚体浓度临界值为 $1.89 \mu\text{g/mL}$, 敏感度为 93.3%, 特异度为 78.8%, 阴性预测值

为 99.4%。其尽管体现了一定的优越性, 但由于地区、种族、个体差异的影响, 其应用价值有待进一步的证实。

然而, 对于孕妇分娩前后以及分娩方式对 D-二聚体浓度的影响国内外报道较少。本次研究中, 选择妊娠晚期孕妇, 并随访妊娠结局, 观察分娩前后以及分娩方式体内 D-二聚体浓度的变化, 并评价 D-二聚体与纤维蛋白原的相关性, 为临床诊断 DIC 或血栓性疾病提供实验数据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集 2010 年 1~10 月在本院产科入院待产的孕妇。排除具有以下一项或一项以上的孕妇: (1) 孕龄小于 36 周; (2) 血栓家族史或血栓性疾病; (3) 恶性肿瘤; (4) 肝、肾、心功能异常; (5) 免疫性疾病如系统性红斑狼疮(SLE)、过敏性紫癜(ITP)等; (6) 妊娠并发症如糖尿病、高血压; (7) 近期使用影响抗凝或纤溶的药物。在本次研究中, 共纳入 186 例孕妇, 年龄(27.3 ± 2.8)岁, 孕龄(38.6 ± 2.1)周, 对上述孕妇随

访妊娠结局、行 DIC 追踪, DIC 诊断依据为第 7 届全国血栓与止血学术会议制定的标准^[9], 并记录孕妇生育史、胎儿数、新生儿体质量、产后出血量以及住院天数。同期选择本院保健科体检非孕妇女 40 例作为健康对照组, 年龄(25.8±2.8)岁, 以上研究对象无肝肾功能异常、血栓性疾病、感染性疾病等。

1.2 标本采集与处理 采集孕妇入院第 1 天和产后第 1 天的肘静脉血 1.8 mL 加入含 0.2 mL 枸橼酸钠(109 mmol/L), 置于真空抗凝管内, 充分混匀, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆待检, 2 h 内完成检测。

1.3 仪器与试剂 D-二聚体检测采用酶免荧光法, 使用法国梅里埃公司 Vidas 仪器及其配套试剂; 纤维蛋白原测定采用凝固法, 试剂由上海太阳生物技术有限公司提供, 检测使用 CA7000 全自动凝血仪。

1.4 统计学处理 正态分布资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布资料用中位数和四分位间距表示。多组间比较采用 *Kruskal-Wallis H* 检验法, 两两比较采用 *Mann-Whitney U* 检验法, 相关分析采用 *Spearman* 法, 以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。以上数据采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。

2 结 果

2.1 孕妇基本资料 共纳入 186 例孕妇, 其中有 2 例因数据丢失而剔除(1 例是由于 B 超检查显示胎儿畸形, 1 例是死胎)。最终有 184 例纳入本研究, 其中 21.2%(39/184) 孕妇有过生育史, 3.8%(7/184) 孕妇是双胎妊娠。经阴道自然分娩 83 例, 剖宫产 101 例。剖宫产组年龄、孕龄、住院天数明显大于自然分娩组, 孕妇一般资料见表 1。

表 1 孕妇基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	自然分娩组(n=83)	剖宫产组(n=101)
年龄(岁)	26.4±3.4	28.0±4.1
孕龄(周)	39.2±1.4	38.3±2.5
产后出血量(mL)	341.0±205	358.0±195.0
新生儿体质量(g)	3 160.0±490	3 138.0±630.0
住院天数(d)	4.1±2.6	7.2±5.3

变化 孕妇体内 D-二聚体和纤维蛋白原水平明显高于健康对照组。孕妇产后 D-二聚体水平高于分娩前, 而且剖宫产组产后第 1 天 D-二聚体水平也同样高于自然分娩组孕妇产后第 1 天。见表 2。

2.3 D-二聚体与纤维蛋白原的相关性分析 D-二聚体与纤维蛋白原无相关性($P > 0.05$)。

2.4 DIC 追踪结果 在本次研究中, 共有 5 例发生产后 DIC(产后出血量均大于 500 mL), 其中 2 例是自然分娩孕妇(病因是胎盘粘连), 3 例是剖宫产孕妇(病因是中央前置胎盘、胎盘早剥、羊水栓塞的各 1 例)。

3 讨 论

健康妊娠妇女机体处于生理性高凝状态, 凝血功能表现异常, 尤其是分娩前后。大量的文献报道, 孕妇体内 D-二聚体和纤维蛋白原水平明显高于非孕健康人群^[4-5]。本研究显示, 不论是孕妇分娩前还是产后第 1 天, 体内 D-二聚体水平都明显高于健康对照组($P < 0.01$)。

如何预防、降低孕妇产后 DIC 以及静脉血栓事情的发生一直是临床医生关注的焦点。正常情况下, 妊娠妇女体内的凝血、抗凝、纤溶系统处于动态平衡之中。这种生理性变化一方面为产后迅速止血提供条件, 而又增加了产后出血、DIC、血栓事情发生的风险。本研究通过随访妊娠结局, 将研究对象分为自然分娩组和剖宫产组。在孕妇的基本资料中, 年龄、孕周、住院天数两组间差异有统计学意义, 而产后出血量、新生儿体质量差异无统计学意义, 可能由于这次纳入的研究对象剖宫产孕妇比例大占 54.9%(101/184), 而且有生育史的孕妇占 21.2%(39/184), 患者恢复时间较长; 另一方面为了促使胎儿发育完全, 剖宫产术都选择在足月才进行。然而值得注意的是, 孕妇在产后第 1 天 D-二聚体水平显著高于分娩前, 而且剖宫产组产后也同样高于自然分娩组($P < 0.01$), 提示剖宫产组更易发生血栓事情。因此, 有学者建议, 对于孕妇剖宫产术后应该给予低相对分子质量肝素进行治疗, 预防血栓事件的发生^[10-12]。但也有作者认为, 人工辅助自然分娩特别是徒手清除胎盘的孕妇也应该给予低相对分子质量的肝素预防用药^[13]。

在本次研究中, 有 2.7%(5/184) 孕妇发生了产后 DIC。其中胎盘粘连 2 例, 中央前置胎盘 1 例, 胎盘早剥 1 例, 羊水栓塞 1 例。5 例患者在分娩时或分娩后都伴随着 D-二聚体水平的升高以及纤维蛋白原的降低。其中 1 例自然分娩的孕妇由于分娩后胎盘粘连不能自行排除引起产后大出血($> 1 500$ mL), 急查 D-二聚体 10 000 ng/mL、纤维蛋白原 0.8 g/L, 在取出胎盘后, 8 h 后分别为 8 632.12 ng/mL、1.2 g/L, 产后第 1 天复查 6 536.32 ng/mL、2.1 g/L, 产后第 3 天分别为 3 256.12 ng/mL、3.0 g/L。血浆 D-二聚体是继发性纤溶和血栓形成的标志物, 由于 DIC 的形成消耗大量的凝血因子, 导致纤维蛋白原的减少; 另一方面, 由于纤溶活性亢进, 容易引起大出血。从以上的数据提示, 一般情况下 D-二聚体浓度升高伴随纤维蛋白原的减少是产后出血或 DIC 形成的高危因素。因此, 本研究评价了 D-二聚体与纤维蛋白原的相关性, 但未发现两者存在相关性($P > 0.05$), 与 Kline 等^[6]报道基本一致。而更应该看到的是, 由于产后出血后果严重, 积极去除病因, 动态监测 D-二聚体水平更有助于指导医生治疗以及评估患者病情的变化。

总之, 孕妇体内凝血功能异常, 在分娩前要积极评估孕妇发生血栓事情的风险, 充分考虑孕妇的年龄、(下转第 1992 页)

表 2 孕妇分娩前后 D-二聚体和纤维蛋白原水平比较[M(P25-P75)]

时间	D-二聚体(ng/mL)	纤维蛋白原(g/L)
入院第 1 天		
自然分娩组(n=83)	1 400.0(1 090.3~2 105.0) ^a	3.9(3.4~4.5) ^a
剖宫产组(n=101)	1 558.9(1 163.6~2 045.0) ^a	3.8(3.4~4.3) ^a
产后第 1 天		
自然分娩组(n=72)	2 350.0(1 272.5~2 832.6) ^{abc}	—
剖宫产组(n=84)	2 996.1(2 123.5~4 226.3) ^{abcd}	—
健康对照组(n=40)	238.4(156.9~341.4)	3.2(2.8~3.6)
H 值	96.58	26.15
P 值	<0.01	<0.01

注:与健康对照组比较, ^a $P < 0.01$;与自然分娩组入院第 1 天比较, ^b $P < 0.01$;与剖宫产组入院第 1 天比较, ^c $P < 0.01$;与自然分娩组产后第 1 天比较, ^d $P < 0.01$, —表示无数据。

2.2 D-二聚体及纤维蛋白原在分娩前后及分娩方式中的水平

群性活跃程度相符合。因此,除了选用敏感的药物外,加强相关知识的普及更加重要。Uu 感染阳性率明显高于 Mh 阳性率,这是由于女性下生殖道中存在 Uu 正常寄生的情况,Uu 在女性下生殖道是一种条件致病菌。通过 Uu 和 Mh 药物敏感性试验结果发现四环素类的美满霉素、强力霉素,大环内酯类的克拉霉素、交沙霉素敏感性较高,与国内其他医院报道过的药物敏感性试验结果基本一致,而氟喹诺酮类药物的耐药性远远高于国内平均水平。通过随访部分患者发现,氟喹诺酮类药物易于在各类医疗机构购买,滥用率较高,可能与此类药物明显耐药有一定关系,而强力霉素和美满霉素为半合成四环素类药物,普及于临床时间相对较晚,且此类药物患者一般情况不易购买,使用率较低,敏感性高。Mh 感染以及 Uu 合并 Mh 感染后耐药性明显增强,可能由于 Mh 能与患者体内的 IgG 结合所引发机体免疫反应有关。通过随访部分患者,了解到人流术后、原发性不孕、重度宫颈糜烂等患者取分泌物培养阳性率明显高于同龄女性,增加了治疗的难度。本研究结果显示,目前,本地区人群中患者已经对强力霉素和美满霉素耐药,应当引起临床医师的高度重视,注意合理使用抗菌药物。此外,Uu 和 Mh 半定量计数结果大于 10^4 CCU,说明处于感染状态的危险性较高,支原体培养的结果是否具有临床意义,需要结合临床症状和半定量计数结果来判断。

参考文献

- [1] Pannekoek Y, Trunm JW, Bleker OP, et al. Cytokine concentrations in seminal from subfertile men are not indicative of the presence of ureaplasma urealyticum or myco-

plasma hominis in the lower genital tract[J]. J Med Microbiol, 2000, 49(8): 697-700.

- [2] Samra Z, Soffer Y, Pansky M. Prevalence of genital chlamydia and mycoplasma infection in couples attending a male infertility clinic[J]. Eur J Epidemiol, 1994, 10(1): 69-73.
- [3] Hill GB. Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora[J]. Ann Periodontol, 1998, 3(1): 222-232.
- [4] Bauriaud R, Seror C, Lareng MB, et al. Sensibillite in vitro aux antibiotiques des mycoplasmes genitiaux isoles a Toulouse[J]. Path Biol, 1992, 40(5): 479-482.
- [5] Bebear C, de Barbeyrac B, Bernet C, et al. Methodes d'exploration des infections a mycoplasmes[J]. Ann Biol Clin, 1989, 47(7): 415-420.
- [6] Fiacco V, Miller MJ, Carney E, et al. Comparison of media for isolation of ureaplasma urealyticum and genital mycoplasma species[J]. J Clin Microbiol, 1984, 20(5): 862-865.
- [7] 陆德源. 医学微生物学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2001:194-195.
- [8] Rylander M, Hallander HO. In vitro comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and a new macrolide CP 62993, against mycoplasma pneumoniae, mycoplasma hominis and ureaplasma urealyticum[J]. Scand J Infect Dis, 1988, 53: 12-17.

(收稿日期:2012-02-23)

(上接第 1989 页)

孕周、有无并发症、分娩方式的选择,积极早期干预治疗。另外,对于高危人群应该动态监测血浆 D-二聚体水平,避免不良事件的发生。

参考文献

- [1] Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2004, 140(8): 589-602.
- [2] van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managin suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography[J]. JAMA, 2006, 295(2): 172-179.
- [3] de Moerloose P, Palareti G, Aguilar C, et al. A multicenter evaluation of a new quantitative highly sensitive Ddimer assay for exclusion of venous thromboembolism [J]. Thromb Haemost, 2008, 100(3): 505-512.
- [4] 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.
- [5] Chan WS, Chunilal S, Lee A, et al. A red blood cell agglutination D-dimer test for the exclusion of DVT in pregnancy: a prospective cohort study[J]. Ann Intern Med, 2007, 147(3): 165-170.
- [6] Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer con-

centrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed[J]. Clin Chem, 2005, 51(5): 825-829.

- [7] 姜志凤, 宗玮芳, 徐叶, 等. 不同妊娠期正常孕妇及产科早期 DIC 患者 PT、APTT、TT、FIB、D-D、FM 变化的探讨[J]. 检验医学, 2011, 26(2): 111-113.
- [8] Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next level in the diagnosis of deep vein thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(5): 1004-1011.
- [9] 第七届全国血栓与止血学术会议制定的几项诊断参考标准[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(3): 165-168.
- [10] Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy[J]. Chest, 2001, 119(Suppl 1): S122-131.
- [11] Greer IA. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy[J]. Clin Chest Med, 2003, 24(1): 123-137.
- [12] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy[J]. N Engl J Med, 2006, 355(17): 1780-1789.
- [13] Epiney M, Boehlen F, Boulvain M. D-dimer levels during delivery and the postpartum [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(2): 268-271.

(收稿日期:2012-02-19)