

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.005

孕晚期纤维蛋白单体与 D-二聚体水平对妊娠并发症的预测价值*

白 欢¹, 褚天运², 汪建茹², 唐 宁^{1△}

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北武汉 430030;

2. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院检验科, 湖北襄阳 441000

摘 要:目的 评估孕晚期纤维蛋白单体(FM)与 D-二聚体(D-D)水平对妊娠并发症的预测价值。

方法 纳入 2019 年 7—8 月及 2020 年 6—7 月于华中科技大学同济医学院附属同济医院围产医学科住院并诊断存在妊娠并发症的 98 例孕晚期孕妇作为研究组, 随机选取同期年龄匹配且无妊娠并发症的 80 例健康孕晚期孕妇作为对照组。比较两组孕妇 FM 与 D-D 水平, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 FM、D-D 对孕晚期孕妇妊娠并发症的预测效能, 采用 Logistic 回归分析 FM 及 D-D 水平升高是否为妊娠并发症发生的危险因素。**结果** 与对照组比较, 研究组 FM、D-D 水平均升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, FM、D-D 水平升高均为孕晚期孕妇发生妊娠并发症的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, FM、D-D 预测妊娠并发症的曲线下面积分别为 0.769 和 0.698, 最佳截断值分别为 6.020 $\mu\text{g/mL}$ 和 1.465 $\mu\text{g/mL}$, 灵敏度分别为 59.2% 和 63.3%, 特异度分别为 86.9% 和 67.3%。**结论** 孕晚期合并妊娠并发症的孕妇 FM、D-D 水平升高。FM 可用于预测孕晚期孕妇妊娠并发症的发生风险, 帮助临床早期识别妊娠并发症, 从而改善孕妇预后。

关键词: 纤维蛋白单体; D-二聚体; 妊娠并发症; 孕晚期**中图分类号:** R714.2**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2022)02-0160-03

Predictive value of fibrin monomer and D-dimer levels in the late trimester
of pregnancy for pregnancy complications*

BAI Huan¹, CHU Tianyun², WANG Jianru², TANG Ning^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xiangyang No. 1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the predictive value of fibrin monomer (FM) and D-dimer (D-D) levels in the late trimester of pregnancy for pregnancy complications. **Methods** Include 98 pregnant women in the late trimester of pregnancy who were hospitalized in the Perinatal Medicine Department of Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from July to August 2019 and June to July 2020 and diagnosed with pregnancy complications as the research group. At the same time, 80 healthy pregnant women in the late trimester of pregnancy who were age-matched and had no pregnancy complications were randomly selected as the control group. Compared the FM and D-D levels of the two groups of pregnant women. Used receiver operating characteristic (ROC) curve to evaluate the predictive efficiency of FM and D-D on pregnancy complications of pregnant women in the late trimester of pregnancy. Logistic regression was used to analyze whether the elevated levels of FM and D-D were the risk factors of pregnancy complications. **Results** Compared with the control group, the FM and D-D levels in the research group increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that elevated levels of FM and D-D were risk factors for pregnancy complications of pregnant women in the late trimester of pregnancy ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the areas under the curve for FM and D-D to predict pregnancy complications were 0.769 and 0.698 respectively, the cut-off values were 6.020 $\mu\text{g/mL}$ and 1.465 $\mu\text{g/mL}$ respectively, the sensitivities were 59.2% and 63.3% respectively, and the specificities were

* 基金项目: 国家发展和改革委员会科技攻关项目(2019X000G121)。

作者简介: 白欢, 男, 主管技师, 主要从事血检与止血临床检验相关研究。△ 通信作者, E-mail: tonyjesus@126.com。

本文引用格式: 白欢, 褚天运, 汪建茹, 等. 孕晚期纤维蛋白单体与 D-二聚体水平对妊娠并发症的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19

86.9% and 67.3% respectively. **Conclusion** The FM and D-D levels of pregnant women with pregnancy complications in the late trimester of pregnancy elevate. FM could be used to predict the risk of pregnancy complications of pregnant women in the late trimester of pregnancy, help early identification, and thereby improve the prognosis of pregnant women.

Key words: fibrin monomer; D-dimer; pregnancy complications; late trimester of pregnancy

凝血激活在各种妊娠并发症的发生、发展过程中都扮演了重要角色,可间接反映凝血激活的常用指标如 D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)等与妊娠并发症的相关性已有报道^[1-2]。纤维蛋白单体(FM)水平是直接反映凝血激活较为特异的生物标志物^[3],已有文献报道 FM 水平在健康孕妇的妊娠时期多保持在正常范围内^[4],而在子痫前期、弥散性血管内凝血(DIC)、静脉血栓等妊娠并发症患者中水平升高,其预测妊娠并发症的特异性较好。从机制上分析,FM 应当比其他反映凝血激活的间接指标,如 D-D、PT 在妊娠并发症的预测中价值更高,但目前相关临床研究较少,基于此,本研究通过检测妊娠并发症发生率最高的孕晚期(孕 28~40 周)女性的 FM 水平^[5],并跟踪随访至产后出院,以了解 FM 对妊娠并发症的预测价值,并将其与另一项反映凝血激活的间接标志物 D-D 进行比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2019 年 7—8 月及 2020 年 6—7 月于华中科技大学同济医学院附属同济医院围产医学科住院并诊断存在妊娠并发症的 98 例孕晚期孕妇作为研究组,年龄 18~43 岁,平均(32.1±4.9)岁;妊娠并发症包括妊娠期糖尿病 36 例,妊娠期高血压/子痫前期 30 例,前置胎盘 30 例,妊娠期肝内胆汁淤积症 8 例,流产/死胎 8 例,胎盘早剥 3 例,妊娠合并血小板减少 3 例,静脉血栓栓塞 2 例,抗磷脂抗体综合征 2 例,DIC 1 例。随机选取同期年龄匹配且无妊娠并发症的 80 例健康孕晚期孕妇作为对照组,平均年龄(31.8±4.8)岁。排除标准:年龄<18 岁者;孕前即确诊患有原发性高血压、糖尿病、心脏病、慢性肾病、慢性肝病者;因胎儿染色体异常、发育畸形终止妊娠者。本研究经华中科技大学同济医学院附属同济医院医学伦理委员会审批,并豁免研究对象或直系亲属签署知情同意书。

1.2 研究方法 收集入院时枸橼酸钠抗凝全血,取血浆于-20℃冷冻保存,分批次集中检测。采用 STA-R MAX 全自动血凝仪(法国 Stago 公司)检测 D-D 及 FM 水平,其中 D-D 检测试剂由法国 Stago 公司原装配套试剂盒,FM 检测试剂购自北京九强生物技术股份有限公司,D-D 与 FM 均采用免疫比浊法检测。FM 及 D-D 检测前均需执行室内质控,质控在控方可用于临床标本检测,FM 及 D-D 质控品均为法国 Stago 公司生产。由试剂盒生产厂商提供并由实验室验证确定的 FM 及 D-D 参考区间:FM<6.0 μg/mL,

D-D<0.5 μg/mL;检测限:FM 为 5.0~150.0 μg/mL,D-D 为 0.22~21.00 μg/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行预测价值评估;采用 Logistic 回归进行危险因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 FM 及 D-D 水平比较 与对照组比较,研究组 FM、D-D 水平均升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 FM 和 D-D 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, μg/mL]

组别	<i>n</i>	FM	D-D
研究组	98	6.75(5.00, 24.11)	1.68(1.08, 3.33)
对照组	80	5.00(5.00, 5.10)	1.17(0.78, 1.57)
<i>Z</i>		-6.540	-4.544
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 孕晚期孕妇发生妊娠并发症的危险因素分析 Logistic 回归分析结果显示,FM、D-D 水平升高均为孕晚期孕妇发生妊娠并发症的危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 Logistic 回归分析结果

项目	OR	95%CI	<i>P</i>
FM	15.121	6.311~36.234	<0.001
D-D	4.019	2.140~7.548	<0.001

2.3 FM、D-D 对妊娠并发症的预测效能 ROC 曲线分析结果显示,FM、D-D 预测妊娠并发症的曲线下面积(AUC)分别为 0.769(95%CI:0.700~0.839)和 0.698(95%CI:0.622~0.774),最佳截断值分别为 6.020 μg/mL 和 1.465 μg/mL,灵敏度分别为 59.2%和 63.3%,特异度分别为 86.9%和 67.3%。见表 3、图 1。

表 3 FM、D-D 对妊娠并发症的预测效能

指标	最佳截断值 (μg/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
FM	6.020	59.2	86.9	89.2	64.6
D-D	1.465	63.3	67.3	72.1	60.9

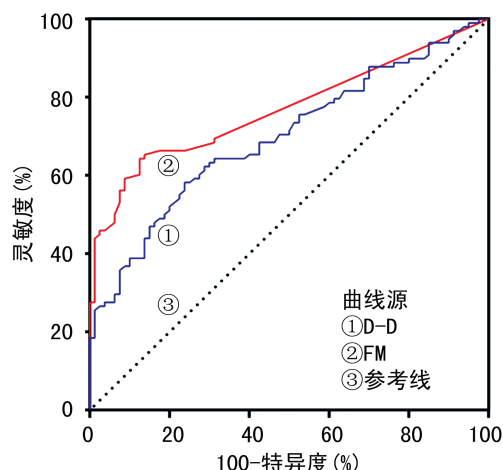


图1 FM、D-D 预测妊娠并发症的 ROC 曲线

3 讨 论

FM 是由凝血酶从纤维蛋白原分子中切割纤维蛋白肽 A 和 B 而形成,而 D-D 则是进一步经凝血因子Ⅻ(交联纤维蛋白)和纤溶酶(溶解交联的纤维蛋白)作用后形成^[6]。因此 FM 可以更直观和早期反映凝血酶的生成,而 D-D 则更多反映继发性纤溶^[1]。妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、流产、死胎、静脉血栓等是较为常见的孕晚期并发症,上述疾病的发生与孕妇年龄、情绪、饮食结构、所接触的外部环境等都有关系,且可能严重影响母体和胎儿健康,因此对此类疾病的早期筛查和及时干预极为重要。凝血激活在各种妊娠并发症的发生、发展过程中都扮演了重要角色,可间接反映凝血激活的常用指标,如 D-D、PT 等,可作为妊娠并发症的潜在预测指标^[1-2]。本文旨在探讨孕晚期反映凝血激活的直接标志物 FM 及反映凝血激活的间接标志物 D-D 对妊娠并发症的预测价值。

本研究结果显示,与对照组比较,研究组 FM、D-D 水平均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),证实了凝血激活存在于有妊娠并发症的孕晚期孕妇中。且 Logistic 回归分析结果显示,D-D、FM 水平升高是孕晚期孕妇发生妊娠并发症的危险因素($P < 0.05$),提示凝血激活与孕晚期孕妇妊娠并发症的发生有关。既往已有研究表明,D-D 水平在大多数合并妊娠并发症的孕妇中均明显升高,但由于孕妇本身血液处于高凝状态,D-D 基础水平偏高,故其对于各类妊娠并发症的诊断特异性可能会受到影响^[7-9]。本研究中,D-D 预测妊娠并发症的最佳截断值为 $1.465 \mu\text{g/mL}$,远高于健康人的参考阈值($0.5 \mu\text{g/mL}$),灵敏度虽较 FM 略有提高(63.3% vs. 59.2%),但特异度较低,实际应用价值有限。FM 在既往研究中已被证实可在整个妊娠期间均保持相对稳定的水平^[4],本研究中对照组孕妇 FM 水平为 $5.00(5.00 \sim 5.10) \mu\text{g/mL}$,所纳入的大部分孕妇 FM 水平在参考区间($< 6.0 \mu\text{g/mL}$)内,考虑 FM 的参考区间可直接应用于孕妇。本研究 ROC 曲线分析结果显示,FM 预测孕晚期孕妇妊娠并发症

的 AUC 为 0.769,具有较高的预测价值,可用于筛选出妊娠并发症高危人群,且其最佳截断值为 $6.020 \mu\text{g/mL}$,接近于 FM 的参考阈值,提示可直接应用 FM 的参考阈值来作为预测妊娠并发症的最佳截断值。

本研究初步探讨了 FM 水平与孕晚期孕妇妊娠并发症的关系,但如何在妊娠女性中应用这一标志物,及其可否作为妊娠并发症鉴别诊断的指标,仍有待进一步的研究。本研究的局限性包括:所纳入样本量较少,可能仅覆盖了部分妊娠并发症;同时,所纳入孕妇可能存在选择偏倚,仍有待多中心大样本量的前瞻性研究进一步验证 FM 的预测价值;单独检测 FM 对妊娠并发症的诊断效能仍然不够理想,后期可考虑将其与多项指标联合用于诊断。

综上所述,孕晚期存在妊娠并发症的孕妇 FM、D-D 水平升高。FM 可用于预测孕晚期孕妇妊娠并发症的发生风险,帮助临床早期识别,从而改善孕妇预后。

参考文献

- [1] VAN DER POL L M, MAIRUHU A T A, TROMEUR C, et al. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism [J]. Blood Rev, 2017, 31(2): 31-36.
- [2] ZHANG G M, ZHANG W, ZHANG G M. Age-specific reference intervals for PT, APTT, fibrinogen and thrombin time for parturient women [J]. Thromb Haemost, 2019, 119(6): 894-898.
- [3] REFAAI M A, RILEY P, MARDOVINA T, et al. The clinical significance of fibrin monomers [J]. Thromb Haemost, 2018, 118(11): 1856-1866.
- [4] KRISTOFFERSEN A H, PETERSEN P H, BJØRGE L, et al. Concentration of fibrin monomer in pregnancy and during the postpartum period [J]. Ann Clin Biochem, 2019, 56(6): 692-700.
- [5] SIMCOX L E, ORMESHER L, TOWER C, et al. Thrombophilia and pregnancy complications [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(12): 28418-28428.
- [6] WADA H, SAKURAGAWA N. Are fibrin-related markers useful for the diagnosis of thrombosis? [J]. Semin Thromb Hemost, 2008, 34(1): 33-38.
- [7] 李琴, 张驰, 费阳, 等. 抗凝血酶和 D-二聚体预测孕晚期妊娠并发症的价值 [J]. 检验医学, 2018, 33(10): 920-923.
- [8] GUNTUPALLI K K, KARNAD D R, BANDI V, et al. Critical illness in pregnancy, part II: common medical conditions complicating pregnancy and puerperium [J]. Chest, 2015, 148(5): 1333-1345.
- [9] GARCÍA I G, CAÑADAS P P, URIARTE J M, et al. D-dimer during pregnancy: establishing trimester-specific reference intervals [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2018, 78(6): 439-442.