

• 临床检验研究论著 •

临产孕妇血浆 D-二聚体水平对产后 DIC 的预测价值

郑君¹, 张春花², 林森³

(1. 淮安市妇幼保健院检验科; 2. 淮安市妇幼保健院产科; 3. 淮安市第二人民医院检验科, 江苏淮安 223002)

摘要: 目的 探讨血浆 D-二聚体(D-D)水平对产后出血所致弥漫性血管内凝血(DIC)的预测价值。方法 选择正常足月(孕周不低于 37 周)的临产孕妇 156 例作为临产组, 并按分娩方式分为顺产组($n=102$)和剖宫产组($n=44$)。临产组中, 将产后 24 h 内出血量大于 500 mL 的 18 例产妇作为产后出血组。选择 12 例 DIC 产妇作为 DIC 组, 同期健康的非妊娠妇女 92 例作为对照组。检测产后 24 h 出血总量, 采用 STA-Compact 全自动血凝分析仪检测血浆 D-D 质量浓度。血浆 D-D 对产后 DIC 的预测效能评价采用非参数受试者工作特征(ROC)分析。结果 血浆 D-D 质量浓度由低到高依次为对照组、临产组、产后出血组、DIC 组, 两两比较, 差异有统计学意义($P<0.01$)。顺产组与剖宫产组产妇血浆 D-D 质量浓度分别为 1.12~1.81 mg/L(平均 1.33 mg/L)、1.07~2.27 mg/L(平均 1.37 mg/L), 二者差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组、临产组妇女血浆 D-D 质量浓度的 95% 参考范围分别为: <0.45 mg/L(95%CI: 0.30~0.48)、<2.75 mg/L(95%CI: 2.00~3.00)。临产组产妇产前血浆 D-D 质量浓度与产后出血量无明显相关性($r=0.319, P=0.170$), 而二者在产后出血组、DIC 组产妇中呈中等相关(r 分别为 0.470、0.643, P 分别为 0.048、0.024)。产前血浆 D-D 质量浓度对产后 DIC 的预测效能显示, 其 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.849(95%CI: 0.715~0.983); 临界值不低于 3.0 mg/L 时, 可获预测最佳敏感性(91.7%)及特异性(66.7%)。结论 D-D 水平对产后出血所致 DIC 具有较好的预测价值, 但应制定专门的参考范围。

关键词: 弥漫性血管内凝血; 产后出血; 预测; D-二聚体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.009

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2014)10-1253-03

The predictive value of plasma D-dimer level of pregnant women in labor for postpartum DIC

Zheng Jun¹, Zhang Chunhua², Lin Sen³

(1. Department of Clinical Laboratory, Huai'an Maternity & Infant Health Hospital; 2. Department of Obstetrics, Huai'an Maternity & Infant Health Hospital; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Huai'an, Huai'an, Jiangsu 223002, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of plasma D-dimer(D-D) level of pregnant women for postpartum hemorrhage caused disseminated or diffuse intravascular coagulation(DIC). **Methods** 156 pregnant women in labor with normal full term pregnancy(not less than 37 weeks of gestational period) were served as labor group which was subdivided into natural labor group($n=102$) and caesarean section group($n=44$) according to the mode of delivery. In labor group, 18 puerperas suffering hemorrhage greater than 500 mL within 24 h postpartum were served as postpartum hemorrhage group and 12 puerperas with DIC as DIC group. 92 healthy non-pregnant women in the corresponding period were served as control group. The total volume of 24 h postpartum hemorrhage was detected and the plasma D-D concentration was measured by STA-Compact Automatic Coagulation Analyzer. Non-parametric receiver operator characteristic(ROC) analysis was employed to evaluate the predictive performance of plasma D-D for postpartum DIC. **Results** Groups with plasma D-D from low to high concentration were the control group, labor group, postpartum hemorrhage group and DIC group, successively, and pairwise comparison showed the differences had statistical significance($P<0.01$). The mass concentration of plasma D-D of puerperas in natural labor group and caesarean section group were 1.12~1.81 mg/L(average 1.33 mg/L) and 1.07~2.27 mg/L(average 1.37 mg/L), respectively, showing no statistically significant difference($P>0.05$). The 95% reference ranges of plasma D-D mass concentration of women in the control group and labor group were <0.45 mg/L(95%CI: 0.30~0.48) and <2.75 mg/L(95%CI: 2.00~3.00), respectively. In labor group, the antenatal plasma D-D mass concentration showed no obviously correlation with the postpartum hemorrhage volume($r=0.319, P=0.170$), while they demonstrated medium correlation in postpartum hemorrhage group and DIC group($r=0.470, 0.643, P=0.048, 0.024$, respectively). The ROC area under the curve(AUC) of prediction of antenatal plasma D-D mass concentration for postpartum DIC were 0.849(95%CI: 0.715~0.983). When cut off value was not less than 3.0 mg/L, the best sensitivity(91.7%) and specificity(66.7%) were obtained. **Conclusion** D-D level has good predictive value for postpartum DIC, however, its specific reference range should be formulated.

Key words: disseminated intravascular coagulation; postpartum hemorrhage; forecasting; D-dimer

产后出血是产科的严重并发症之一, 至今仍居中国产妇死亡原因的首位^[1], 也是导致弥漫性血管内凝血(disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC)的主要原因^[2]。在妊娠及分娩期, 正常妇女体内的凝血、抗凝和纤维蛋白溶解功能均

发生明显改变, 血液中凝血酶、凝血因子和纤维蛋白原水平增加, 抗凝及纤维蛋白溶解功能减弱, 血液呈高凝状态, 这一生理变化为产后快速、有效止血提供了物质基础; 若产妇在分娩中或产后出现大量出血、凝血和纤维蛋白溶解功能失衡所致的高

凝状态加重,将引起微循环障碍,极易导致 DIC,甚至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。研究证实,血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)水平随着孕周的增加而逐渐上升,显著高于非妊娠人群,并于产后 4 周回落至非妊娠水平,反映妊娠期继发纤维蛋白溶解功能的代偿性增强^[3]。鉴于现有 D-D 检测试剂盒提供的参考范围并不适用于孕、产妇,因此,D-D 检测在产科中的应用价值有待考证。本研究拟对临产孕妇血浆 D-D 水平建立参考范围,并探讨其对产后出血所致 DIC 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2010 年 7 月至 2011 年 6 月正常足月(孕周不低于 37 周)的临产孕妇 156 例作为临产组,年龄 22~37 岁。纳入标准:(1)采用全国产后出血防治协作组拟定的“产后出血预测评分表”进行评分^[4],总分和单项评分均小于 3 分;(2)随访产妇至胎儿正常分娩;(3)采集血样本时未阴道流液。排除标准:(1)妊娠高血压综合征、妊娠期糖尿病、凝血功能障碍以及其他影响凝血功能的患者;(2)难产与阴道助产者。临产组按分娩方式分为顺产组($n=102$)和剖宫产组($n=44$)2 个亚组。临产组中,将产后 24 h 内出血量大于 500 mL 的 18 例产妇作为产后出血组,年龄 23~35 岁,随访至胎儿正常分娩,无 DIC 发生,且排除宫缩乏力和胎盘不完全剥离、胎盘嵌顿、胎盘植入等因素。选择 2008 年 7 月至 2011 年 6 月本院产科的 12 例 DIC 产妇作为 DIC 组,年龄 25~37 岁,均按第 7 届全国血栓与止血学术会议制定的 DIC 诊断标准确诊^[5],产后 24 h 出血量均大于 800 mL,血样本均为临产前采集,所有病例经对症治疗后,症状缓解或治愈出院。选择同期门诊体检正常的非妊娠妇女 92 例作为对照组,年龄 20~35 岁,于月经第 20~26 天采血^[6]。排除标准:(1)免疫性疾病、甲状腺功能减退的患者;(2)正在服用可能影响凝血、纤维蛋白溶解功能的药物;(3)血栓史、异常流产史、1 个月内手术或外伤史、半年内输血史等可能影响出、凝血功能的因素。

1.2 产后出血量计算方法^[7] 生产时采用容积法及面积法,产后用称质量法检测产后 24 h 出血总量。

1.3 D-D 检测 用含 0.2 mL 枸橼酸钠(0.109 mol/L)的抗凝真空采血管采集静脉血 1.8 mL,充分混匀,避免产生泡沫,在采集后 30 min 内离心分离血浆(室温 3 000 r/min 离心 10 min),2 h 内完成上机检测。采用 STA-Compact 全自动血凝分析仪(法国 Stago 公司)及其配套 STA-Liatest™ D-D 试剂盒,基于免疫散射比浊法检测血浆 D-D 质量浓度。试剂盒正常人群参考范围: $<0.5 \text{ mg/L}$ 。

1.4 统计学处理 采用 STATA SE 9.2 软件进行统计学分析,采用 Shapiro-Wilk 正态性检验考察计量资料的分布情况,偏态资料以中位数和四分位区间表示,第 95 百分位数值表示 95% 参考范围的单侧上限值,以 90% 置信水准精确二项式法估计其置信区间(confidence interval, CI)。组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,等级相关采用 Spearman's 秩相关分析,指标诊断性能评价采用非参数受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血浆 D-D 质量浓度 临产组、产后出血组、DIC 组及对照组受检者血浆 D-D 质量浓度均呈正偏态分布($P<0.05$),与年龄无关;血浆 D-D 质量浓度由低到高依次为对照组、临产组、产后出血组、DIC 组,两两比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。顺产组与剖宫产组产妇血浆 D-D 质量浓度分别为

1.12~1.81 mg/L(平均 1.33 mg/L)、1.07~2.27 mg/L(平均 1.37 mg/L),二者差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组、临产组妇女血浆 D-D 质量浓度的 95% 参考范围分别为: $<0.45 \text{ mg/L}$ (95%CI: 0.30~0.48)、 $<2.75 \text{ mg/L}$ (95%CI: 2.00~3.00)。以试剂盒提供的参考范围($<0.5 \text{ mg/L}$)为血浆 D-D 临界(cut off, CO)值,临产组、产后出血组、DIC 组产妇均异常;以临产组产妇血浆 D-D 质量浓度的 95% 参考范围($<2.75 \text{ mg/L}$)作为血浆 D-D 质量浓度 CO 值,则产后出血组、DIC 组产妇的异常率分别为 38.9%、100.0%。

2.2 血浆 D-D 质量浓度与产后出血量的关系 临产组产妇产前血浆 D-D 质量浓度与产后出血量无明显相关性($r=0.319, P=0.170$),而二者在产后出血组、DIC 组产妇中呈中等相关(r 分别为 0.470、0.643, P 分别为 0.048、0.024),见表 1。

表 1 血浆 D-D 质量浓度与产后出血量的相关性

组别	<i>n</i>	血浆 D-D(mg/L)	产后出血量(mL)	<i>r</i>	<i>P</i>
临产组	156	1.33(1.02~1.78)	302(265~330)	0.319	0.170
产后出血组	18	2.47(2.05~3.23)	600(560~660)	0.470	0.048
DIC 组	12	5.25(3.62~7.27)	920(840~970)	0.643	0.024

2.3 血浆 D-D 质量浓度对产后 DIC 的预测评估 以非参数 ROC 分析,产前血浆 D-D 质量浓度对产后 DIC 预测的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.849(95% CI: 0.715~0.983);CO 值不低于 3.0 mg/L 时,可获预测最佳敏感性(91.7%)及特异性(66.7%),见图 1。

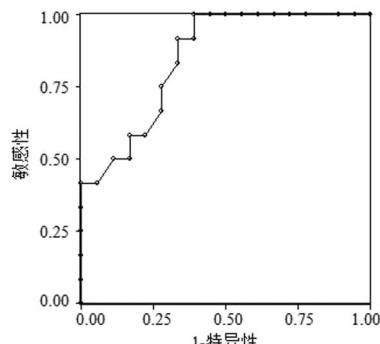


图 1 血浆 D-D 质量浓度预测产后出血患者 DIC 的 ROC 分析

3 讨 论

妊娠期妇女在生产中及生产后面临较高的出血风险,而整个妊娠期间,尤其在产后,因血流状态改变、血管损伤、纤维蛋白溶解功能障碍所致血液高凝状态,更易引发静脉血栓。在此状态下,血凝活化标志物凝血酶原片段(F1+2)和 D-D 水平的显著升高提示,即使是无并发症的正常妊娠,机体凝血系统处于激活状态,同时还有纤维蛋白溶解功能的提高^[8],这对产后恶露的排出是有利的^[9];但另一方面,如继发纤维蛋白溶解功能亢进,则成为引发产后大出血的重要因素。

D-D 是交联纤维蛋白特异性降解产物,D-D 水平升高是 DIC 诊断标准中的一项重要内容^[6]。Wada 等^[10]的研究显示,D-D 在 DIC 前状态即明显升高。近年来,D-D 在孕、产妇人群中的应用价值已经受到临床重视,这是因为静脉血栓和 DIC 在孕、产妇中不仅发生率高,而且危害十分严重,寻找灵敏、可靠、低创伤的实验室诊断指标具有重要意义^[11]。遗憾的是,大多数诊断性研究将孕、产妇排除在外,使 D-D 在孕、产妇中的应用价值未得到明确^[12]。目前,多数研究已证实孕、产妇血浆

D-D 水平较非孕人群高,但要将其应用于临床诊断还涉及诸多问题。笔者在临床实践中发现,只有高危妊娠的产妇才选择性地检测 D-D;此外,还有相当比例的孕、产妇未建卡,因此临产妇的入院检查为疾病的诊断提供了契机,这是选择临产孕妇为本次研究对象的主要原因。

本研究结果显示,对照组、临产组、产后出血组、DIC 组妇女血浆 D-D 质量浓度依次递增,反映了 D-D 在不同生理和病理状态下的变化趋势。在临产组,符合剖宫产手术指征者并非与出、凝血功能障碍有关,故可以解释不同的分娩方式并不影响产妇产前 D-D 水平,年龄也与 D-D 水平无关,这样,在正常临产孕妇中建立 D-D 浓度的参考范围具有可行性。

多数研究表明,D-D 水平与产后出血及其严重程度有关,但尚未见对二者进行定量的相关分析报道。本研究中临产组产妇血浆 D-D 质量浓度与产后出血量无明显相关性,而二者在产后出血组及 DIC 组中呈中等相关。由于产后出血组对象在被纳入研究时已排除了宫缩乏力和胎盘因素,使相关分析能客观地体现 D-D 与血管损伤及出、凝血功能间的直接联系,即 D-D 检测能被用于区别产后出血这一病理改变。因此,为临产孕妇的血浆 D-D 建立参考范围具有重要的临床意义。

产后出血导致的产科 DIC 有别于内科 DIC,因前者多存在较大创面,病因去除相对容易,所以积极治疗原发病以阻断内、外源性促凝物质的来源,是预防和终止产科 DIC 的关键^[13]。产后出血所致 DIC 的患者,其出血量是病情危急的一个表征,大量凝血因子消耗、凝血与纤维蛋白溶解功能失衡是 DIC 原因所在,而 D-D 在作为继发性纤维蛋白溶解特异指标的同时,也反映了凝血功能的强度。因此,可能通过设定 CO 值对 DIC 进行诊断。因 D-D 检测方法、报告形式及研究人群各不相同,直接将不同研究报道的 CO 值进行比较并无实际意义。本研究 ROC 分析显示,血浆 D-D 质量浓度预测产后 DIC 的敏感性及特异性分别为 91.7%、66.7%,初步显示了 D-D 对产后 DIC 具有一定的预测价值。Chan 等^[12]采用 D-D 5 种检测系统对孕妇深静脉血栓的诊断性能进行了评估,获得的最佳敏感性与特异性分别为 93.3%、75.6%,较本研究结果高。

目前,将现行 DIC 诊断标准中的“血浆 D-D 水平超过正常值 4 倍以上”作为异常实验室指标,并不适于产妇人群。虽然本研究的研究对象例数较少,所获得的参考范围或 CO 值还有待临床进一步验证,但为 D-D 在产科中的应用提供了有价值

的参考依据。

参考文献

- [1] 王平. 产科 DIC56 例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(1): 42-44.
- [2] Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(2): 268-271.
- [3] 蒋琰瑛, 黄勇勇. 产后出血的预测和预防[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1994, 10(3): 179-180.
- [4] Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA [J]. Thromb Res, 1995, 78(5): 399-405.
- [5] 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.
- [6] Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA [J]. Thromb Res, 1995, 78(5): 399-405.
- [7] 陈拉妮, 黄春容, 谭惠民, 等. 6124 例产后出血相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(9): 1118-1120.
- [8] Hoke M, Kyrle PA, Philipp K, et al. Prospective evaluation of coagulation activation in pregnant women receiving low-molecular weight heparin[J]. Thromb Haemost, 2004, 91(5): 935-940.
- [9] 王鸿利, 费冲, 邵慧珍, 等. 正常孕妇产前和产后抗凝和纤维蛋白溶解变化的研究[J]. 上海医学, 1992, 15(5): 267-270.
- [10] Wada H, Sakuragawa N, Mori Y, et al. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation[J]. Am J Hematol, 1999, 60(4): 273-278.
- [11] James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194(5): 1311-1315.
- [12] 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.
- [13] 孙阳, 杨茵, 赵月明. 产后出血中相关凝血功能指标监测的研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(29): 4103-4105.

(收稿日期: 2013-12-26)

(上接第 1252 页)

参考文献

- [1] Leja M, Wex T, Malfertheiner P. Markers for gastric cancer pre-malignant lesions: where do we go[J]. Dig Dis, 2012, 30(3): 268-276.
- [2] Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2010, 119(3): 203-208.
- [3] Chu S, Schubert ML. Gastric secretion[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28(6): 587-593.
- [4] 钟南山. 新的一年,任重道远[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(1): 4-5.
- [5] 杨林生, 李海蓉, 李永华, 等. 医学地理和环境健康研究的主要领域与进展[J]. 地理科学进展, 2010, 29(1): 31-44.
- [6] 于翠英. 关于统一检验医学正常参考值的一点建议[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(9): 585-586.
- [7] 付明生, 潘淑贤, 许兰涛, 等. 血清胃蛋白酶原对胃癌的诊断价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(5): 420-422.

- [8] 李广平. 探讨结节性胃炎、萎缩性胃炎与血清胃蛋白酶原的关系[J]. 中国保健营养, 2012, 22(7): 1850-1851.
- [9] 郑奎城, 林曙光, 李晓庆, 等. 血清 PG 和 G-17 及幽门螺杆菌抗体表达与胃癌发病率相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(1): 24-27.
- [10] Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh M, et al. Accuracy and cut-off values of pepsinogens I, II and gastrin 17 for diagnosis of gastric fundic atrophy: influence of gastritis[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26957.
- [11] 万佳蔚, 胡仁静, 严子禾. 无锡地区健康人群胃蛋白酶原参考范围的建立[J]. 职业与健康, 2010, 26(21): 2426-2427.
- [12] 朱岚, 黄懿, 张珏, 等. 不同人群胃蛋白酶原水平检测分析[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(10): 1216-1217.
- [13] 汪欣, 赵素萍, 吴旋, 等. 血清胃蛋白酶原 ELISA 法检测参考范围探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(18): 2284-2285.

(收稿日期: 2014-02-21)