

• 论 著 •

纤维蛋白单体、D-二聚体等凝血指标检测对产科早期 DIC 诊断的意义

彭和平¹,陈冬莲^{2△},陈晓英³,章青英⁴,董宝荣⁵,曾凡鹏⁶

(1. 吉安市第三人民医院检验科,江西吉安 343000;2. 清远市中医院检验科,广东清远 511500;
 3. 清远市中医院体检中心,广东清远 511500;4. 清远市中医院妇产科,广东清远 511500;
 5. 清远市中医院急诊科,广东清远 511500;6. 清远市中医院重症急救中心,广东清远 511500)

摘要:目的 探讨纤维蛋白单体(FM)、D-二聚体(D-D)等凝血指标检测在诊断产科早期 DIC 诊断中的意义。方法 对 90 例健康的体检妇女(对照组)、270 例正常妊娠的妇女(早、中、晚孕各 90 例)、36 例产科早期 DIC 患者(早期 DIC 组)进行纤维蛋白单体(FM)、D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平的检测。结果 早期 DIC 组 FM、D-D 水平高于对照组和妊娠组各期($P < 0.05$)；晚孕组 PT、APTT 比早、中孕组及对照组明显缩短, FIB 明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PT、APTT、FIB 能反映妊娠晚期血液处于高凝状态, 但不能诊断产科早期 DIC, 对于产科早期 DIC 的诊断, FM、D-D 具有重要价值。

关键词:纤维蛋白单体; D-二聚体; 弥散性血管内凝血; 孕妇

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.030

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)20-2992-03

The Significance of fibrin monomer, D-Dimer and other blood coagulation indicators detection in the early diagnosis of DIC in obstetrics

Peng Heping¹, Chen Donglian^{2△}, Chen Xiaoying³, Zhang Qingying⁴, Dong Baorong⁵, Zeng Fanpeng⁶

(1. Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Ji'an City, Ji'an, Jiangxi 343000, China;
 2. Department of Clinical Laboratory, Qingyuan Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingyuan, Guangdong 511500, China;
 3. Medical Examination Center, Qingyuan Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingyuan, Guangdong 511500, China;
 4. Obstetrics and Gynecology Department, Qingyuan Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingguan, Guangdong 511500, China;
 5. Emergency Department, Qingyuan Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingguan, Guangdong 511500, China;
 6. Critical Care Center, Qingyuan Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingguan, Guangdong 511500, China)

Abstract: Objective To investigate the significance of fibrin monomer(FM), D-Dimer(D-D) and other blood coagulation indicators detection in the early diagnosis of disseminated intravascular coagulation(DIC) in obstetrics. **Methods** 90 healthy women without pregnancy(control group), 270 normal pregnant women including early, mid-, late pregnancy(90 cases for each), 36 early DIC puerperas(early DIC group) were enrolled in the study. FM, D-D, prothrombin time(PT), activated partial coagulation activity(APTT), fibrinogen(FIB) levels were detected for those people. **Results** The levels of D-D and FM in early DIC group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$), and PT, APTT in late pregnant group were significantly shorter than those in early, mid-pregnant group and control group, while FIB was significantly higher, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** PT, APTT and FIB can reflect the high blood coagulation state in the late pregnancy, but can not be used in the diagnosis of early DIC. D-D and FM have important value for the early diagnosis of DIC in obstetrics.

Key words:fibrin monomer; D-dimer; disseminated intravascular coagulation; pregnant women

弥散性血管内凝血(DIC)是一种在多种较严重疾病基础上发生的临床综合征,以弥漫性毛细血管微血栓形成及继发性纤维蛋白溶解亢进为主要病理变化。纤维蛋白降解产物过量,凝血因子被消耗,导致全身出血,微循环衰竭及多脏器功能不全为临床特征,临幊上发病时间极短,且呈现不稳定特征,短时间内若未采取适当的抢救措施,易威胁产妇生命安全。妊娠期间,孕妇血液中的凝血因子逐渐增多,胎盘产生的纤溶酶原激活物、抑制剂也逐渐增多,产科意外时易发生 DIC,特别是当妊娠者患有其他疾病时,凝血状态的改变更易危及产妇与胎儿^[1]。笔者检测了孕妇或产妇纤维蛋白单体(FM)、D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、

纤维蛋白原(FIB)的水平,旨在探讨 FM、D-D 等凝血指标检测在产科 DIC 早期诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2015 年 3 月在江西省吉安市第三人民医院、广东省清远市中医院进行产前检查及住院的 270 例正常妊娠和分娩的孕妇和产妇作为妊娠组,该组人群无妊娠合并症和并发症;同时选取 36 例产科同期住院的早期 DIC 产妇作为早期 DIC 组,年龄 23~41 岁,平均(33±7)岁,其中羊水栓塞 5 例、妊娠高血压综合征 9 例、前置性胎盘 5 例、胎盘早剥 1 例、死胎滞留 3 例、失血性休克 3 例、子宫破裂 2 例、宫颈撕裂 3 例、剖宫产 5 例,所有病例均符合 2012 版 DIC 诊断

标准^[2]。妊娠组孕妇按孕期分类标准^[3]分为 3 个亚组:早孕组(≤ 13 周),90 例,年龄 23~38 岁,平均(32±5)岁;中孕组(14~27 周),90 例,年龄 24~37 岁,平均(30±6)岁;晚孕组(28~40 周),90 例,年龄 23~39 岁,平均(31±5)岁。另外,选取同期于上述医院体检的未合并血液疾病、月经正常的生育期健康非孕妇女作为对照组,90 例,年龄 22~39 岁,平均(30±6)岁。各组间年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 STAcompact 全自动血凝分析仪为法国 Diagnostica Stago 公司产品。TDZ5-WS 台式低速自动平衡离心机由长沙湘智离心机仪器有限公司提供。采用的试剂均为法国 Diagnostica Stago 公司产品。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采集患者静脉血 2.7 mL 于枸橼酸钠抗凝管中,采血后立即轻轻倒转采血管 4~5 次混匀,以 2500×g 离心 15 min 分离血浆并进行 FM、D-D、PT、APTT、FIB 等项目的检测。

1.3.2 标本检测 FM 检测采用免疫比浊法的抗原定量检测,D-D 检测采用免疫比浊法全自动定量检测;PT、APTT 检测采用凝固法;FIB 检测采用 Clauss 法定量检测 FIB;所有操作严格按试剂盒说明书进行检测,并进行室内质量控制。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 FM、D-D 的检测 早期 DIC 组 FM、D-D 高于其余各组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组间 FM、D-D 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	D-D(μg/mL)	FM(μg/mL)
对照组	90	0.43±0.27	4.43±2.42
妊娠组	270	—	—
早孕组	90	0.49±0.29	4.66±2.53
中孕组	90	0.57±0.33*	5.21±2.60*
晚孕组	90	0.66±0.43	6.14±3.67
早期 DIC 组	36	3.49±1.21*	33.53±10.49*

—:无数据;*: $P<0.05$,与晚孕组比较。

表 2 各组间凝血指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)
对照组	90	12.6±3.5*	29.5±5.2*	3.44±0.96*
妊娠组	270	—	—	—
早孕组	90	12.6±3.3*	29.3±4.9*	3.51±0.88*
中孕组	90	12.2±3.2*	29.2±4.7*	3.54±0.86*
晚孕组	90	11.2±4.1	27.6±4.6	3.80±0.89
早期 DIC 组	36	10.5±3.9	25.8±5.0	4.49±3.51

—:无数据;*: $P<0.05$,与晚孕组比较。

2.2 各检测组常规凝血指标的检测 对照组、早孕组、中孕期与晚孕组比较,晚孕组 PT、APTT 缩短,FIB 水平升高,组间比较差

异均有统计学意义($P<0.05$);晚孕组与早期 DIC 组 PT、APTT、FIB 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

3 讨 论

凝血酶对 FIB α 和 β 链 N 末端结构的蛋白水解反应,使 FIB 转化成 FM,FM 反映凝血酶的活性。DIC 表现为微血栓侵入循环系统,这些微血栓是自身反应性纤溶激活后形成的,血浆中 FM 水平升高常见于 DIC 患者,国际血栓与止血委员会(ISTH)已提出了将纤维蛋白相关标志物(FRMS)用于 DIC 的诊断评分系统,FM 对于血栓与出血性疾病的早期诊断及死亡风险的预测具有重要意义。凝血酶作用于 FIB,生成 FM,FM 聚合成纤维蛋白多聚物。活化的 X III 因子和纤维蛋白聚合酶作用,FM 多聚物之间的 D 区相连,再由纤溶酶降解,生成 D-D 和纤维蛋白降解产物(FDP)。FM 是 FIB 释放纤维蛋白肽 A 后的产物,再形成纤维蛋白,所以 D-D 被视为血栓后的标志物,FM 被视为即将发生血栓的标志物。

健康人血液中仅有微量 FM,难以检出,在血液中检测出 FM 提示凝血酶生成,导致 FIB 向纤维蛋白转换,继而引起继发性纤溶的初发阶段,是早期 DIC 血液凝固亢进的指标,FM 在检测非显性 DIC 代偿早期阶段方面是一个有用的标志物。DIC 早期诊断时,FM 比 D-D 具有更好的监测效果^[4]。本研究显示,早期 DIC 组 FM 水平为(33.53±10.49) $\mu\text{g}/\text{mL}$,明显高于对照组和各期妊娠组($P<0.05$)。这提示,随着孕月的增加,体内处于高凝状态,发生产科 DIC 时,机体凝血亢进,FM 是反映机体高凝状态的一个指标,也是早期诊断产科 DIC 的敏感指标。

D-D 是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种特异性降解产物,用于诊断 DIC 时,其特异度和阳性预测值可达 100%,故被视为 DIC 诊断的首选分子标志物^[5]。D-D 在正常人体血浆中水平很低,其升高表明体内有凝血和纤溶系统的双重激活,可作为体内血栓形成的重要指标之一^[6],是鉴别原发性和继发性纤溶的重要指标。D-D 作为一种敏感性非常高的临床检验项目,被广泛应用于临床。

正常妊娠的孕妇处于相对高凝及继发性纤溶增强状态,这一生理变化为产后快速有效止血提供了物质基础,但容易导致 DIC 的发生^[7]。在一些妊娠晚期孕妇血浆 D-D 水平可达到 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[8],D-D 是继发性纤溶亢进的特异性指标^[9],本研究显示,早期 DIC 组 D-D 水平为(3.49±1.21) $\mu\text{g}/\text{mL}$,浓度随着孕期的增加而升高,高于对照组、早孕期、中孕期和晚孕期孕妇,因此产前检测 D-D 的水平对孕妇的病情监测具有重要意义。

本研究显示,早孕组和中孕组 PT、APTT、FIB 与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。这说明早孕组、中孕组的凝血酶水平与对照组处于同一水平,随着孕期的增加,特别是妊娠后期,孕妇体内凝血因子的合成加速,活性增高,凝血酶生成增多,即血液生理性处于高凝状态时,血浆 FIB 可由 300 mg/dL 上升到 600 mg/dL^[10],FIB 是提示机体高凝状态的一项重要指标,晚孕期妇女 FIB 水平接近非孕时的 2 倍^[11]。本研究表明,晚孕组 PT、APTT 较中孕组、早孕组及对照组明显缩短,FIB 明显升高。这提示 PT、APTT、FIB 能反映晚孕期孕妇体内的高凝状态,但早期 DIC 组与晚孕组比较 PT、APTT、FIB 无明显变化。在 DIC 早期,FIB 升高,(下转第 2996 页)

传,提倡多份血培养。本研究显示,肠杆菌科细菌主要由单份血培养阳性检出,因此对肠杆菌科细菌引起的血流感染,单份血培养通常不会造成阳性标本漏检。有研究表明,血培养中分离出金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌及其他肠杆菌科、铜绿假单胞菌和白色假丝酵母菌时大部分是真正的菌血症(>90.0%);分离到棒杆菌属、芽孢杆菌属和疮孢丙酸杆菌则很少是真正的菌血症(<5.0%);最难鉴别的分离菌是酿脓链球菌、肠球菌属和凝固酶阴性葡萄球菌,分别有38.0%、78.0%和15.0%引起真正的菌血症^[6]。目前,本院比较确定的血流感染仍以肠杆菌科细菌的检出为主。

血培养检出率低和污染问题在微生物学检验中非常棘手,对血培养真、假阳性的鉴别暂时还没有一个“金标准”。除严格把握采血指征,还应尽可能做到标准采血,增加血培养送检份数来提高检出率、降低污染率。有研究认为血培养阳性报告时间(TTP)能间接反映血流感染中的带菌量,进而判断感染的可能性^[11]。同时,血清降钙素原水平可以作为判断血流感染的一项指标,并能在一定程度上预测感染的程度及结局^[12]。建议临床在鉴别血培养阳性结果是否为污染菌造成时,应结合血培养TTP、血清降钙素原水平和临床症状等综合考虑。

参考文献

- [1] See LL. Bloodstream infection in children[J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6(3 Suppl):S42-44.
- [2] Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997[J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(3):595-607.
- [3] 陶黎黎,胡必杰,周春妹,等.3 644瓶阳性血培养病原菌分析及双

(上接第2993页)

PT、APTT缩短与正常孕妇生理性高凝状态难以界定,容易被忽视^[12],PT、APTT、FIB不能用来作为早期DIC的诊断指标,说明这些常规凝血指标在早期DIC诊断中意义不大。

总之,PT、APTT、FIB是正常妊娠过程中高凝状态的反应,对于早期发现孕妇DIC无明显价值,而D-D随着孕期的增加而升高,而通过检测FM有助于孕妇在DIC早期被发现及进行干预,对临床孕妇DIC诊断和治疗具有重要意义。联合检测孕妇血浆FM和D-D水平,能更有效地预测和早期发现DIC。

参考文献

- [1] 田宇,马梦影,徐妍妍,等.孕产妇产前凝血四项、D-二聚体和血小板的检测分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(16):2156-2158.
- [2] 谢幸.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2012.
- [3] 胡豫.2012版弥漫性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识解读[J].临床血液学杂志,2013,26(3):149-150.
- [4] 张鹏,汤荣华.纤维蛋白单体及其在DIC等疾病诊断监测方面的临床意义[J].国际检验医学杂志,2013,34(18):2433-2435.
- [5] 鄢卫星,吴茅,刘建栋.常规凝血纤溶实验指标在DIC诊断中的应用[J].临床检验杂志,2007,25(3):225-226.

份血培养意义评价[J].中华医院感染学杂志,2010(2):258-261.

- [4] 贾淑梅.临床医院感染管理与控制[M].西安:第四军医大学出版社,2005:25.
- [5] Vandijck DM, Depaemelaere M, Labeau SO, et al. Daily cost of antimicrobial therapy in patients with Intensive Care Unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31(2):161-165.
- [6] 王坚韧,汤瑾,庄亦晖,等.双套血培养对提高血流感染检出率和鉴别污染的评价[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(6):440-442.
- [7] 徐修礼,杨春龙,樊新,等.血培养标本中病原菌分布及其耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(10):1456-1459.
- [8] 王进,肖永红.2006-2007年Mohnarin血流感染病原菌构成及耐药性[J].中华医院感染学杂志,2008,18(9):1238-1242.
- [9] Richter SS, Beekmann SE, Croco JL, et al. Minimizing the workup of blood culture contaminants: implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm[J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(7):2437-2444.
- [10] Suetens C, Morales I, Savey A, et al. European surveillance of ICU-acquired infections (HELCIS-ICU): methods and main results[J]. J Hosp Infect, 2007, 65(Suppl 2):171-173.
- [11] Haimi-Cohen Y, Vellozzi EM, Rubin LG. Initial concentration of Staphylococcus epidermidis in simulated pediatric blood cultures correlates with time to positive results with the automated, continuously monitored BACTEC blood culture system[J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(3):898-901.
- [12] Hattori T, Nishiyama H, Kato H, et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 141(1):43-51.

(收稿日期:2015-07-11)

-
- [6] Moresco RN, Júnior RH, Cláudio Rosa Vargas L, et al. Association between plasma levels of D-dimer and fibrinogen/fibrin degradation products(FDP) for exclusion of thromboembolic disorders[J]. J Thromb Thrombolysis, 2006, 21(2):199-202.
 - [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] 元淑巧,杨银芳,胥敏敏,等.血浆D-二聚体及纤维蛋白(原)降解产物检测的临床意义[J].解放军医学院学报,2014,35(9):896-898.
 - [9] 解学龙,曾梅. DD、FDP 和 AT-III 联合检测对 DIC 实验诊断及治疗监测的价值[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(1):134.
 - [10] 娄峻,王永利.血浆 FIB、FDP 及 D-二聚体在妊娠期高血压疾病的临床应用[J].中国妇幼保健,2012,27(11):1744-1745.
 - [11] 严宏.妊娠产妇不同孕期凝血4项指标检测分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(13):1660-1661.
 - [12] 廖丹,陈丽萍,刘付明军,等.D-二聚体、纤维蛋白原、部分凝血活酶时间、血小板计数联合测定在产科 DIC 早期诊断中的临床价值研究[J].中国妇幼卫生杂志,2014,5(1):59-60.

(收稿日期:2015-06-02)