

• 论 著 •

罗湖区孕期 D-二聚体、FDP 参考区间的建立及在产后出血诊断中的应用*

唐丽姣¹, 陈容文¹, 潘 玲¹, 王智红¹, 张秋萍¹, 徐 怡², 莫红梅^{2△}

1. 广东省深圳市罗湖区妇幼保健院检验科, 广东深圳 518000;

2. 广东省深圳市罗湖区人民医院检验科, 广东深圳 518001

摘要: 目的 初步建立深圳市罗湖区孕妇不同孕期 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)的参考区间, 并探讨动态检测 D-D、FDP 对产后出血的早期预测价值。 **方法** 选取 2018 年 8 月至 2020 年 12 月就诊于深圳市罗湖区妇幼保健院和深圳市罗湖区人民医院做产前检查的健康单胎妊娠妇女 1138 例作为健康妊娠组, 健康孕妇按孕周分为早孕期(<12 周)386 例、中孕期(12~28 周)351 例、晚孕期(>28 周)401 例。选取同期在深圳市罗湖区妇幼保健院体检的 300 例健康非孕妇女作为健康对照组。产后出血组: 凝血异常的产后出血 84 例。采用免疫比浊法检测 D-D、FDP 的水平。用 P_{95} 表示 D-D 和 FDP 参考区间的单侧上限。采用该研究建立的参考区间评估 84 例产后出血患者的 D-D、FDP 水平, 评价参考区间在产后出血早期诊断中的应用效能。 **结果** 孕妇 D-D、FDP 水平随孕期增加而升高, 与孕期呈正相关($r=0.80, 0.77, P<0.05$), 且均明显高于健康对照组($P<0.05$)。孕早期妇女血浆 D-D、FDP 的参考区间分别为 $<1.55 \mu\text{g}/\text{mL}, <4.45 \mu\text{g}/\text{mL}$, 孕中期 D-D、FDP 的参考区间分别为 $<2.53 \mu\text{g}/\text{mL}, <8.75 \mu\text{g}/\text{mL}$, 孕晚期孕妇血浆 D-D、FDP 的参考区间分别为 $<4.35 \mu\text{g}/\text{mL}, <13.61 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。产后出血组晚孕期时的 D-D、FDP 水平均明显高于所建立的晚孕期参考区间($P<0.05$)。 **结论** 初步建立了罗湖区孕妇 D-D、FDP 参考区间, 为临床预测产后出血提供诊断依据。

关键词: D-二聚体; 纤维蛋白降解产物; 参考区间; 产后出血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.015

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2021)21-2623-04

文献标志码: A

Establishment of D-dimer and FDP reference intervals during pregnancy in Luohu district and their application in postpartum hemorrhage diagnosis*

TANG Lijiao¹, CHEN Rongwen¹, PAN Ling¹, WANG Zhihong¹,

ZHANG Qiuping¹, XU Yi², MO Hongmei^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Luohu District Maternal and Child Health Care Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Luohu District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518001, China

Abstract: Objective To preliminarily establish the reference intervals of D-dimer(D-D) and fibrin degradation products(FDP) during different pregnancy stages of pregnant women in Luohu District of Shenzhen City, and to investigate the value of their dynamic detection for early prediction of postpartum hemorrhage.

Methods A total of 1 138 healthy singleton pregnant women undergoing the prenatal examination in Shenzhen Luohu District Maternal and Child Health Care Hospital, and Luohu District People's Hospital were selected as the healthy pregnancy group and divided into the early pregnancy (<12 gestational weeks, 386 cases), middle pregnancy (12~28 gestational weeks, 351 cases) and late pregnancy (>28 gestational weeks, 401 cases), and 300 healthy non-pregnant women undergoing physical examination in Shenzhen Luohu District Maternal and Child Health Care Hospital at the same time were selected as the control group. The postpartum hemorrhage group: 84 cases were postpartum hemorrhage with coagulation abnormality. The levels of D-D and FDP were detected by the immunoturbidimetry method. P_{95} was used to represent the unilateral upper limit of D-D and FDP reference intervals. The reference intervals established by this study was used to evaluate the

* 基金项目: 广东省深圳市罗湖区科技创新局资助项目(LX20190307); 广东省深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201601062)。

作者简介: 唐丽姣, 女, 主管技师, 主要从事临床检验生化研究。 △ 通信作者, E-mail: 437897734@qq.com。

本文引用格式: 唐丽姣, 陈容文, 潘玲, 等. 罗湖区孕期 D-二聚体、FDP 参考区间的建立及在产后出血诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21): 2623-2626.

level of D-D and FDP in 84 cases of postpartum hemorrhage, and the application of the reference intervals in the early diagnosis of postpartum hemorrhage was evaluated. **Results** The levels of D-D and FDP showed the increasing trend with the increase of gestation period, and had a positive correlation with the pregnant period ($r=0.80, 0.77, P<0.05$), moreover which were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The reference intervals of plasma D-D and FDP were $<1.55 \mu\text{g}/\text{mL}$ and $<4.45 \mu\text{g}/\text{mL}$ in early pregnant women, $<2.53 \mu\text{g}/\text{mL}$ and $<8.75 \mu\text{g}/\text{mL}$ in middle pregnant women, and $<4.35 \mu\text{g}/\text{mL}$ and $<13.61 \mu\text{g}/\text{mL}$ in late pregnant women, respectively. The levels of D-D and FDP of the late pregnancy of the postpartum hemorrhage group were significantly higher than the reference intervals of the late pregnant women ($P<0.05$). **Conclusion** The reference intervals of D-D and FDP are preliminarily established for pregnant women in Luohu District, which provides a diagnostic basis for clinical prediction of postpartum hemorrhage.

Key words: D-dimer; fibrin degradation products; reference interval; postpartum hemorrhage

血浆 D-二聚体 (D-D) 与纤维蛋白降解产物 (FDP) 是血栓形成和纤溶系统激活的分子标志物, 也是止凝血检验中重要的、常用的检测项目, 对临床诊断血栓形成和溶解血栓有重要应用价值^[1]。妊娠期间血液生理性高凝状态, 将改变孕妇机体内凝血、纤溶系统, 为产后快速止血提供条件, 预防产后大出血, 但易受羊水栓塞、宫内感染、胎盘残留等因素的影响, 导致凝血功能异常, 产后出血风险增加^[2]。相关研究发现, 血液的高凝状态是导致围生期下肢深静脉血栓发生的主要原因之一^[3]。产后出血是围生期最常见且非常严重的并发症之一, 静脉栓塞的发生率略低于产后出血, 但静脉栓塞的病死率非常高^[4]。妊娠期血液高凝状态, 而 D-D 常规的临界值并不适用于孕妇。孕妇血浆 D-D、FDP 水平相比非孕女性升高, 同时也受地域、饮食、检测方法等影响, 因此必须建立适用于本地的参考区间^[5]。本研究拟建立罗湖区孕妇不同孕期 D-D 和 FDP 的参考区间, 并分析和探讨其对妊娠期产后出血的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 8 月至 2020 年 12 月就诊于深圳市罗湖区人民医院和深圳市罗湖区妇幼保健院做产前检查的健康单胎妊娠妇女 1 138 例作为健康妊娠组。按照《妇产科学》第 7 版孕期分类标准, 健康孕妇按孕周分为早孕期(<12 周)386 例、中孕期(12~28 周)351 例及晚孕期(>28 周)401 例。并按年龄分为<35 岁及≥35 岁年龄组, 进一步分析年龄对凝血功能的影响。健康孕妇纳入标准: 单胎活产, 无孕期合并症及并发症, 无血液系统疾病; 无肝、心、肾疾病; 抽血前 1 周未服用影响凝血指标水平的药物等。选取同期在深圳市罗湖区妇幼保健院体检的 300 例健康非孕妇女作为健康对照组。产后出血组: 回顾性收集同期在深圳市罗湖区妇幼保健院分娩的凝血异常的产后出血 84 例, 评价参考区间在产后出血早期诊断中的应用。产后出血诊断标准参照文献[6], 即胎儿娩出后 24 h 内, 阴道分娩者出血量超

过 500 mL, 剖宫产分娩者出血量超过 1 000 mL。所有研究对象的年龄 17~40 岁。本研究经深圳市罗湖区妇幼保健院和深圳市罗湖区人民医院伦理委员会审查同意, 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和检测 所有研究对象空腹采集静脉血 2.7 mL, 加入内含 0.3 mL 3.8% 枸橼酸钠的抗凝管中(静脉血与抗凝剂比例为 9:1), 颠倒混匀 20 次, 3 000 r/min 离心 15 min, 分离血浆, 2 h 内完成检测。使用 Sysmex CS 2100i 全自动凝血分析仪及配套试剂和质控物, 采用免疫比浊法检测血浆中的 D-D 和 FDP。

1.2.2 建立参考区间 比较早孕期、中孕期、晚孕期健康孕妇及健康对照组标本 D-D、FDP 检测结果的差异, 观察两指标与孕期的相关性; 参考区间的建立参照行业标准 WS-T 402-2012《临床实验室检验项目参考区间的制定》执行, 用 P_{95} 表示 D-D 和 FDP 参考区间的单侧上限。回顾性收集产后出血患者早、中、晚孕期的 D-D、FDP 水平, 采用本研究建立的参考区间评估 84 例产后出血患者的 D-D、FDP 水平, 评价参考区间在产后出血早期诊断中的应用。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 描述, 数据两组间比较采用独立样本的 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用独立样本 Kruskal-Wallis H 检验。采用 Spearman 相关分析 D-D 和 FDP 水平与孕期的相关性; 采用 ROC 曲线分析 D-D、FDP 水平在产后出血的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康妊娠组及健康对照组 D-D、FDP 水平 健康妊娠组不同年龄、不同孕期孕妇 D-D、FDP 检测结果见表 1。相同孕期不同年龄组间孕妇 D-D、FDP 水平的差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 相同年龄不同孕期间孕妇 D-D、FDP 水平差异有统计学意义 ($P<$

0.05)。健康妊娠组中早、中、晚孕期孕妇 D-D、FDP 水平均明显高于健康对照组, 差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。孕妇 D-D、FDP 水平与孕期呈正相关 ($r = 0.80, 0.77, P < 0.05$)。

表 1 健康妊娠组及健康对照组 D-D、FDP 水平比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, $\mu\text{g}/\text{mL}$]

组别	n	<35 岁			≥35 岁		
		n	D-D	FDP	n	D-D	FDP
健康妊娠组							
早孕期	386	284	0.28(0.19~0.52)*	1.00(0.60~1.60)*	102	0.30(0.18~0.54)*	0.90(0.60~1.60)*
中孕期	351	258	0.82(0.50~1.30)*	2.50(1.40~4.00)*	93	0.84(0.48~1.58)*	2.65(1.60~4.60)*
晚孕期	401	310	2.01(1.32~2.70)*	5.20(3.60~7.30)*	91	2.16(1.46~3.18)*	5.60(3.60~8.00)*
健康对照组	300	176	0.19(0.12~0.36)	0.72(0.25~1.56)	124	0.24(0.16~0.46)	0.69(0.30~1.45)
P			<0.05	<0.05		<0.05	<0.05

注: 与健康对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 不同孕期孕妇 D-D、FDP 参考区间 由于健康妊娠组相同孕期不同年龄组间 D-D 和 FDP 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 故不区分年龄亚组, 用 P_{95} 表示不同孕期 D-D 和 FDP 参考区间的单侧上限, 结果见表 2。

表 2 不同孕期孕妇 D-D、FDP 的参考区间 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

孕期	n	D-D		FDP	
		最小值~最大值	P_{95}	最小值~最大值	P_{95}
早孕期	386	0.09~7.58	1.55	0.20~20.40	4.45
中孕期	351	0.16~5.90	2.53	0.20~14.50	8.75
晚孕期	401	0.32~10.64	4.35	0.70~25.5	13.61

2.3 D-D、FDP 水平在产后出血诊断效能

2.3.1 产后出血组检测结果 见表 3。产后出血组在早、中孕期的 D-D、FDP 水平与所建参考区间相比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。产后出血组晚孕期 D-D 中位数为 $3.80 \mu\text{g}/\text{mL}$, P_{95} 为 $9.35 \mu\text{g}/\text{mL}$, 明显高于所建立的晚孕期参考区间, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 产后出血组晚孕期 FDP 中位数为 $10.65 \mu\text{g}/\text{mL}$, P_{95} 为 $16.12 \mu\text{g}/\text{mL}$, 明显高于所建立的晚孕期参考区间, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 产后出血组不同孕期 D-D、FDP 检测

结果 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, $\mu\text{g}/\text{mL}$]

孕期	n	D-D	FDP
早孕期	84	0.30(0.20~0.60)	1.10(0.70~1.70)
中孕期	84	0.76(0.43~1.36)	2.40(1.90~3.60)
晚孕期	84	3.80(2.51~4.75)	10.65(7.60~13.05)

2.3.2 ROC 曲线分析 将产后出血组 D-D 结果绘制成 ROC 曲线, 其预测产后出血的曲线下面积 (AUC) 为 0.809, 最佳临界值为 $4.005 \mu\text{g}/\text{mL}$, 此时灵敏度为 0.821, 特异度为 0.718。FDP 预测产后出血的 AUC 为 0.780, 最佳临界值为 $12.65 \mu\text{g}/\text{mL}$, 此

时灵敏度为 0.810, 特异度为 0.648。见图 1。

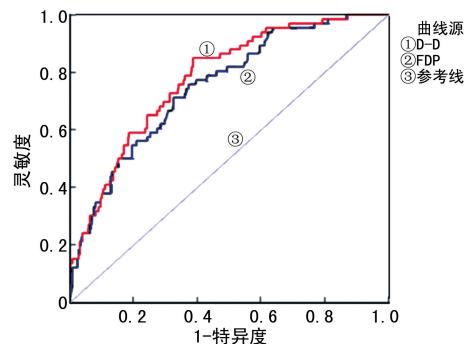


图 1 D-D、FDP 预测产后出血的 ROC 曲线分析

3 讨 论

3.1 罗湖区孕妇不同孕期 D-D、FDP 水平变化及参考区间的建立 由于孕妇妊娠期特殊的生理过程导致凝血系统增强, 抗凝及纤溶系统减弱, 使得孕妇血液处于高凝状态^[7]。血液高凝状态在一定程度上也增加了并发症发生风险, 易引发弥散性血管内凝血和血栓栓塞性疾病等凝血异常情况^[8]。D-D 是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下形成的降解产物, FDP 则是纤维蛋白原和纤维蛋白在纤溶酶作用下共同的降解产物^[9]。显然健康人群的参考区间并不适用于孕妇, 这给临床造成很大的困扰。临床科室也多次向本科室反映需建立适用自身的参考区间。孕期 D-D、FDP 参考区间水平仍无统一标准, 罗湖区孕妇都来自全国各地, 受地域、饮食等各方面因素影响较大。因此必须建立适用罗湖区孕妇的参考区间。本研究相关分析显示, 孕妇 D-D、FDP 水平随孕期增加有上升趋势, 孕晚期升高更加明显, 呈正相关 ($r = 0.80, 0.77, P < 0.05$)。健康妊娠组不同孕期孕妇 D-D、FDP 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 早、中、晚孕期 D-D、FDP 水平明显高于健康对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 健康妊娠组中 <35 岁组、 ≥ 35 岁组之间 D-D、FDP 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。早、中、晚孕期孕妇 D-D 参考区间分别为 $1.55, \leq 2.53, \leq 4.35 \mu\text{g}/\text{mL}$, FDP 参考区间为 $4.45, 8.75, 13.61 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

4.45、≤8.75、≤13.61 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

3.2 晚孕期 D-D、FDP 水平在产后出血预测中的价值 本研究发现,随着孕期增加孕妇体内 D-D 水平也随之增加,FDP 水平也同步上升,此时孕妇血液的状态还伴随着继发性纤溶^[10]。孕妇产前体内的 D-D 和 FDP 水平异常增高代表了机体纤溶系统的活力水平升高,同时会导致孕妇凝血功能的下降和增加出血的风险^[11]。产后出血是产科最为严重并发症之一,是导致产妇死亡的主要原因之一^[12]。本研究结果显示产后出血组孕妇在早、中孕期的 D-D、FDP 水平与所建立的参考区间相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$),晚孕期 D-D、FDP 水平高于所建立的参考区间($P < 0.05$)。说明分娩前 D-D、FDP 水平就开始升高。临床有必要尽早干预,预防产后出血的发生。产后出血引发继发性纤溶亢进,D-D、FDP 水平异常升高^[13]。本研究发现,在判断产后出血的 ROC 曲线分析中,D-D 的最佳临界值为 4.005 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC 为 0.809,FDP 的最佳临界值为 12.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC 为 0.780,对产后出血有较好的预测价值。本研究收集产后出血组整个孕期(早、中、晚)D-D、FDP 水平,结果显示随着孕期的增加,D-D 和 FDP 水平也随之升高。本研究初步建立 D-D、FDP 的参考区间,对预测产后出血有一定的参考价值。

综上所述,健康孕妇 D-D、FDP 水平随孕期升高而升高,孕晚期升高更为明显,须单独建立适合本实验室的参考区间。本研究初步建立罗湖区孕妇 D-D、FDP 参考区间,为临床预测产后出血提供诊断依据。D-D、FDP 的影响因素较多,加之本研究产后出血病例数有限,对预测产后出血只能作为参考,其准确性仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 付阳,金亚雄,刘玉梅,等.凝血标志物在危重症血栓性疾病患者诊断中的应用及与炎性因子的相关性研究[J].中国实验血液学杂志,2017,25(6):1776-1780.
- [2] 郭欣,吴丽丽,申微,等.高龄孕产妇围生期血脂代谢与凝血功能指标的变化及对妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(21):5231-5233.
- [3] 黄俊强,熊元元,李威,等.凝血功能异常与颅脑外伤患者伤情严重程度及预后的关系[J].临床神经外科杂志,2017,14(2):145-148.
- [4] 解肖,付妮娜.血浆 D 二聚体在妊娠期妇女中的表达及对静脉血栓栓塞和产后出血的预测价值[J].血栓与止血学,2020,26(4):639-640.
- [5] 刘定华,周红艳,何祺,等.1 848 名重庆地区汉族女性晚孕期血浆 D-二聚体水平的调查研究[J].重庆医学,2019,48(3):506-507.
- [6] MAVRIDES E, ALLARD S, CHANDRAHARAN E, et al. Prevention and management of postpartum haemorrhage: green-top guideline No. 52 [J]. BJOG, 2016, 124(5):e106-e149.
- [7] 樊凤娇,吴秉毅,杨辉,等.孕期 D-Dimer、FIB 参考区间的建立及在静脉栓塞和产后出血的运用[J].实用医学杂志,2018,34(22):3736-3740.
- [8] 梁骑,邓健康,郭晓兰,等.妊娠不同时期孕妇血浆凝血四项、FDP、D-二聚体和 AT-Ⅲ 的变化及临床意义[J].中国临床研究,2019,32(1):75-77.
- [9] 毛佩敏,钱蓓蓓,刘晓艳.孕妇 D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物及抗凝血酶参考区间的建立[J].检验医学,2017,32(6):471-473.
- [10] 冉颜,白华,巩丽颖.不同孕期孕妇血浆 D-D 水平改变对凝血及纤溶系统的影响研究[J].中国实用医药,2020,15(15):68-70.
- [11] 曹黎娜,石岩.PT、APTT、TT、纤维蛋白原、纤维蛋白原降解产物与 D-二聚体对产后出血的临床预警价值比较[J].航空航天医学杂志,2018,29(6):651-653.
- [12] 王晓虹.凝血功能四项与 FDP 及 D-Dimer 检测在产后出血诊断中的临床应用分析[J].当代医学,2019,25(22):136-138.
- [13] 樊凤娇,宋睿,吴秉毅,等.孕期凝血功能参考区间的建立及在静脉栓塞和产后出血中的运用[J].广东医学,2019,40(2):250-255.

(收稿日期:2021-01-03 修回日期:2021-06-29)

(上接第 2622 页)

- [16] 吴定昌,黄超林,肖婷.血清 TGAb、TPOAb 检测在自身免疫性甲状腺疾病诊断中临床意义[J].检验医学与临床,2013,10(19):2530-2531.
- [17] 梁修珍,刘芳,糜晓梅,等.3 种血清标志物检测在桥本甲状腺炎中的诊断探讨[J].检验医学与临床,2016,13(15):2092-2094.
- [18] 马倩倩,梁秋华,孙琳,等.桥本氏甲状腺炎患者外周血中 CD4⁺CD45RO⁺记忆性 T 细胞的表达及意义[J].中国免疫学杂志,2016,32(10):1527-1531.
- [19] GONG Q, LI X, GONG Q, et al. Hashimoto's thyroiditis could be secondary to vitiligo: the possibility of antigen crossover and oxidative stress between the two diseases

[J]. Arch Dermatol Res, 2016, 308(4):277-281.

- [20] 朱旭东.桥本氏甲状腺炎患者血清 TPOAb、TgAb 水平与病情的相关性分析[J].检验医学,2018,33(10):903-906.
- [21] 王超杰,刘甜甜,刘琪,等.基于 Logistic 回归及 ROC 曲线的糖尿病视网膜病变的血液指标危险因素分析[J].中医眼科杂志,2020,30(8):548-553.
- [22] 张美微,侯丽辉,李妍.基于 Logistic 回归分析及 ROC 曲线评估 LAP 对 PCOS 糖代谢状态的预测价值[J].医学研究杂志,2020,49(3):56-60.

(收稿日期:2021-01-11 修回日期:2021-07-17)