

• 短篇论著 •

凝血指标及 D-二聚体对早期稽留流产患者的预测价值*

郭婧¹, 魏杏茹¹, 闫薇¹, 高洁凡², 王峰^{3△}1. 保定市妇幼保健院妇科, 河北保定 071000; 2. 沧州市中心医院生殖医学科, 河北沧州 061000;
3. 保定市妇幼保健院检验科, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨凝血指标、D-二聚体对妊娠早期发生稽留流产的预测价值。方法 回顾性选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月保定市妇幼保健院收治的 80 例妊娠早期发生稽留流产的患者作为早期稽留组,另选取该院同期 80 例正常妊娠的孕妇作为正常妊娠组。收集两组临床资料并比较凝血指标[纤维蛋白原(Fbg)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、D-二聚体水平。采用 Logistic 回归分析妊娠早期稽留流产发生的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估凝血指标、D-二聚体对妊娠早期稽留流产发生的预测价值。结果 早期稽留组流产史和吸烟史占比高于正常妊娠组,差异有统计学意义($P < 0.05$);早期稽留组 PT、TT、APTT 及 D-二聚体水平高于正常妊娠组,Fbg 水平低于正常妊娠组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,流产史、吸烟史、Fbg、PT、TT、APTT、D-二聚体都是妊娠早期稽留流产发生的危险因素($P < 0.05$);ROC 曲线分析结果显示,凝血指标 Fbg、PT、TT、APTT 及 D-二聚体预测妊娠早期稽留流产发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.720、0.676、0.736、0.632、0.747,5 项指标联合检测的 AUC 最大,为 0.887。结论 凝血指标和 D-二聚体的表达水平与妇女在妊娠早期稽留流产的发生密切相关,并且联合检测对早期稽留流产发生的预测价值最高。

关键词:早期稽留流产; 危险因素; 凝血指标; D-二聚体**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.024**文章编号:**1673-4130(2024)17-2159-03**中图法分类号:**R714.21**文献标志码:**A

稽留流产是指子宫腔内的胎儿死亡,不能及时自然排出,又被称为过期流产,与胚胎染色体、内分泌、生殖器官等因素都有着密切关系^[1]。如果不能及时地将宫腔内的妊娠组织清除干净,会导致并发症的发生,给孕妇的生命健康和安全带来极大的威胁^[2]。通常认为,稽留流产的时间太长,会引起机体凝血功能异常,从而使临床的治疗变得非常困难^[3]。D-二聚体是一种重要的纤溶标志物,有研究结果显示,孕妇体内具有高表达水平的 D-二聚体可显著提高其不良妊娠结局的风险^[4]。有研究表明,妊娠早期稽留流产的发生与血液中凝血和抗凝血系统失调具有密切关系^[5]。因此,本研究探讨凝血指标、D-二聚体水平对女性在妊娠早期稽留流产发生的预测价值,以期为此类患者的临床诊治和预后评估提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月保定市妇幼保健院(简称本院)收治的 80 例妊娠早期发生稽留流产的患者作为早期稽留组。纳入标准:(1)符合早期稽留流产的临床诊断标准^[6];(2)年龄 20~36 岁;(3)临床资料完整;(4)均首次行孕期检查,且为单胎妊娠;(5)孕周 ≤ 12 周。排除标准:(1)近 3 个月服用过影响研究指标结果的相关药物;(2)存在

心、脑、肝、肾等严重器官功能障碍者;(3)合并阴道炎等妇科炎症性疾病者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)合并生殖器官结构异常者;(6)患有精神疾病且不能配合者;(7)中途退出研究的患者。选取本院同期 80 例正常妊娠的孕妇作为正常妊娠组。本研究经医院医学伦理委员会审批通过,所有受试者及家属了解本研究目的且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集两组临床资料,包括年龄、孕周、孕次、流产史、吸烟史。

1.2.2 凝血指标、D-二聚体水平检测 收集稽留流产患者和正常妊娠女性初次妊娠诊断时静脉血,检测并记录凝血指标主要包括纤维蛋白原(Fbg)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT);采用乳胶凝集法进行 D-二聚体水平检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以例数或百分率 [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析妊娠早期稽留流产发生的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线并计算 ROC 曲线下面积(AUC)评估凝血指标、D-二聚体对

* 基金项目:河北省 2022 年度医学科学研究课题(20220341)。

△ 通信作者, E-mail: fyfuke@163.com。

妊娠早期稽留流产发生的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 早期稽留组患者的流产史和吸烟史占比高于正常妊娠组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者凝血指标、D-二聚体的水平 早期稽留组 PT、TT、APTT 及 D-二聚体水平高于正常妊娠组, Fbg 水平低于正常妊娠组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

临床资料	早期稽留组 ($n=80$)	正常妊娠组 ($n=80$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	27.25±2.15	26.84±3.21	0.949	0.344
孕周(周)	5.82±1.14	6.04±1.06	1.264	0.208
孕次(次)	2.06±1.44	2.57±1.26	2.384	0.018
流产史	65(81.25)	8(10.00)	81.852	<0.001
吸烟史	50(62.50)	28(35.00)	12.108	<0.001

表 2 两组凝血指标、D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	凝血 4 项				D-二聚体 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
		Fbg(g/L)	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	
早期稽留组	80	2.65±0.64	11.48±1.72	22.52±4.24	31.68±3.46	10.61±3.12
正常妊娠组	80	3.36±0.45	9.15±1.46	18.06±2.16	27.51±4.15	1.93±0.38
t		8.117	9.237	8.383	4.903	38.930
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001

2.3 早期稽留流产发生的危险因素分析 以流产史、吸烟史、Fbg、PT、TT、APTT、D-二聚体为自变量,妊娠早期稽留流产的发生情况为因变量(发生=1,未发生=0),采用多因素 Logistic 回归分析早期稽留流产发生的危险因素,结果显示,流产史、吸烟史、Fbg、PT、TT、APTT、D-二聚体均是妊娠早期稽留流产发生的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析早期稽留流产发生的危险因素

因素	β	SE	OR	95%CI	P
流产史	0.292	0.120	1.339	1.013~1.624	0.015
吸烟史	0.362	0.110	1.436	1.175~1.807	0.001
Fbg	2.695	0.785	14.802	3.175~69.009	0.001
PT	1.703	0.459	5.492	2.234~13.498	<0.001
TT	2.759	0.817	15.782	3.182~78.276	0.001
APTT	0.235	0.102	1.265	1.036~1.545	0.021
D-二聚体	0.860	0.371	2.363	1.469~6.280	0.020

2.4 凝血指标、D-二聚体对早期稽留流产发生的预测价值 ROC 曲线分析结果显示, D-二聚体与凝血指标 Fbg、PT、TT、APTT 预测早期稽留流产发生的 AUC 分别为 0.747、0.720、0.676、0.736、0.632, 5 项联合检测的 AUC 最大,为 0.887。见表 4。

表 4 凝血指标、D-二聚体对早期稽留流产发生的预测价值

指标	AUC	准确度 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	cut-off 值
Fbg	0.720	65.0	77.5	52.5	2.95 g/L
PT	0.676	60.6	40.0	81.2	11.19 s

续表 4 凝血指标、D-二聚体对早期稽留流产发生的预测价值

指标	AUC	准确度 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	cut-off 值
TT	0.736	73.8	70.0	77.5	15.25 s
APTT	0.632	58.8	42.5	75.0	30.08 s
D-二聚体	0.747	73.8	66.3	81.2	0.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$
5 项联合	0.887	82.5	81.3	83.7	—

注:—表示此项无数据。

3 讨论

近年来,伴随着环境问题的日益严重,以及越来越多的电离辐射,使得女性的生育健康问题变得更加严重,导致稽留流产的发生率相应上升^[7]。稽留流产是发生在妊娠早期的一种特殊的流产类型,发生率在 5%~20%,呈上升的趋势^[8]。妊娠期感染、胚胎染色体异常及不良习惯等是导致该病的主要原因^[9]。有研究显示,在妊娠早期时,胚胎染色体异常是导致自然流产的最重要原因^[10]。临床上,以刮宫术、药物引产为主进行治疗时,因患者病情被耽搁太长时间,造成稽留在宫腔中的妊娠组织出现机化,可能对临床疗效造成严重影响^[11]。如果不能得到及时诊断和处理,很容易导致凝血功能障碍、宫腔粘连等并发症的发生,对孕妇的生命健康安全造成严重的威胁^[12]。因此,深入分析妊娠早期稽留流产发生的风险因素有利于降低早期稽留流产的发生率。

与正常早期妊娠女性相比,早期稽留流产患者体内凝血、抗凝和纤溶功能发生明显变化,且高凝状态变化显著,容易引发弥散性血管内凝血等^[13],进而导

致胎儿发育不良,甚至死亡。本研究结果显示,早期稽留组患者的流产史和吸烟史占比显著高于正常妊娠组,表明具有流产史和吸烟史的早期妊娠女性严重影响胎儿的发育,更易发生稽留流产。因此,对于此类患者及时进行干预,有助于改善其妊娠不良结局情况。本研究中,早期稽留组患者的 PT、TT、APTT 及 D-二聚体表达水平高于正常妊娠组,与文献[14]的研究结果一致。而 D-二聚体是一种可用于检测血清中纤维蛋白交联降解的分子标志物。关于凝血指标的分析,出现在这种情况的原因可能是:稽留流产是由多种因素引起的,并不是全部患者均存在异常的高凝状态。同时,稽留流产组织发生变性坏死后,会释放出组织因子,进而激活凝血通路,消耗凝血物质,使凝血时间延长。因此推测,早期妊娠女性的体内尽管处于高凝状态,但其仍然属于生理代偿期,在稽留流产患者胎儿死亡后,这种生理改变就会消失。因此,早期稽留组患者 Fbg 水平显著低于正常妊娠组^[15]。多因素 Logistic 回归分析结果显示,流产史、吸烟史、Fbg、PT、TT、APTT、D-二聚体都是妊娠早期稽留流产发生的危险因素。结合上述分析结果,早期妊娠的检查及干预可降低妊娠早期发生稽留流产的发生率。ROC 曲线结果显示,D-二聚体与凝血指标 Fbg、PT、TT、APTT 联合检测的 AUC 最大,为 0.887,5 项联合对妊娠早期发生稽留流产的预测价值最高。

综上所述,妊娠早期发生稽留流产的因素较多。凝血指标、D-二聚体水平与妊娠早期稽留流产的发生密切相关,为临床的诊治及预后提供一定的参考依据。但是,本研究具有一定的局限性,一方面,本研究纳入的早期妊娠稽留流产的患者样本量相对较少,需要扩大样本量,深入研究和验证;另一方面,影响凝血指标、D-二聚体水平的因素有很多,可能存在未考虑到的因素,不能排除其他因素对研究结果的影响。因此,还需深入探索相关实验室指标的表达意义,进一步验证并构建更加准确的预测模型。

参考文献

[1] LIU T, MA Y, YIN Q, et al. Association of β -arrestin1 and p53-Mdm2 signaling in the development of missed abortion[J]. *Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(5): 1675-1685.

[2] XIE J, ZHOU X, FANG L, et al. Evaluation of diagnosis and prognosis with anti-mullerian hormone level in early missed abortion[J]. *Transl Res*, 2021, 13(5): 5350-5355.

[3] 王爱华, 杨奕梅, 孙宇, 等. 血浆 PDW、D-二聚体、纤维蛋白原在妊娠期高血压患者产后出血中的预测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(20): 2531-2535.

[4] MANDLEBE B, ORUNDAMI O I, LYNCH L A, et al.

Maternal thrombin generation and D-dimer levels in obesity and pregnancy: results from the maternal thrombin generation in obesity and pregnancy (MaTOPs) study [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2021, 32(6): 394-400.

[5] CHEN D, WANG J, LIU H, et al. Coagulation status in women with a history of missed abortion[J]. *Reprod Sci*, 2024, 31(2): 480-487.

[6] 郑峥, 顾向应, 刘欣燕, 等. 早期妊娠稽留流产治疗专家共识[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(1): 70-73.

[7] OZDEN TOKALIOGLU E, TURGUT E, GULEN YI-LDIZ E, et al. Comparison of VEGF-A levels in women with threatened abortion, early pregnancy loss and uncomplicated healthy pregnancies[J]. *Cytokine*, 2023, 170: 156343.

[8] YANG Y, WU J, WANG X, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 as a potential biomarker for missed abortion in humans[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(4): 1040-1049.

[9] NASRALLA A, LAING B, TURNER S R. The use of fibrinolytic therapy for parapneumonic effusion in pregnancy: a case report and a review[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2021, 16(1): 236.

[10] XIA Z, ZHOU R, LI Y, et al. Reproductive outcomes in couples with sporadic miscarriage after embryonic chromosomal microarray analysis[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 837-848.

[11] OUCHI N, TAKESHITA T, KASANO S, et al. Maternal cell contamination in embryonic chromosome analysis of missed abortions [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(7): 1641-1647.

[12] GONG G, YIN C, HUANG Y, et al. A survey of influencing factors of missed abortion during the two-child peak period. [J] *Obstet Gynaecol*, 2021, 41(6): 977-980.

[13] CHEN X, TAO C, WANG J, et al. Meta-analysis of therapeutic efficacy and effects of integrated traditional Chinese and Western medicine on coagulation and fibrinolysis system in patients with threatened abortion and polycystic ovary syndrome[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(5): 2768-2778.

[14] THAKUR S, SHARMA V, KAUR D, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism as a conjoint regulator of coagulation, fibrinolytic, and RAAS pathway in infertility and associated pregnancy complications[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2022, 2022: 1695769.

[15] 邵平. 低相对分子质量肝素抗凝治疗妊娠期 D 二聚体异常升高的临床疗效[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(1): 21-2225.