

## 复发性自然流产患者血浆D-二聚体、 抗凝血酶Ⅲ和蛋白C检测的临床意义\*

吴剑锋 (佛山市南海区妇幼保健院检验科, 广东佛山 528200)

**摘要:**目的 探讨复发性自然流产(RSA)患者孕早期的D-二聚体(D-Dimer)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)和蛋白C(PC)变化的临床意义。方法 选取150例有RSA病史且早孕的患者作为RSA组,其中根据流产的次数分为RSAⅠ组94例(流产次数2~3次)和RSAⅡ组56例(流产次数≥4次),另外选择100例健康且无流产史的早孕孕妇作为正常早孕组。对上述各组患者进行D-Dimer,AT-Ⅲ和PC的检测和对比分析。结果 RSA组和正常早孕组的D-Dimer,AT-Ⅲ和PC的结果分别为 $1.67 \pm 0.35$  mg/L vs  $0.37 \pm 0.29$  mg/L,  $(84.57 \pm 10.88)\%$  vs  $(99.28 \pm 9.01)\%$  和  $(82.63 \pm 11.32)\%$  vs  $(100.26 \pm 10.61)\%$ ,差异均有统计学意义( $t=8.21, 7.87, 7.97$ , 均  $P<0.01$ );RSAⅡ组和RSAⅠ组上述各参数比较结果分别为 $(1.84 \pm 0.31)$  mg/L vs  $(1.53 \pm 0.37)$  mg/L,  $(80.48 \pm 9.87)\%$  vs  $(88.62 \pm 11.23)\%$  和  $(79.89 \pm 11.64)\%$  vs  $(86.77 \pm 12.78)\%$ ,差异均有统计学意义( $t=3.86, 4.31, 4.50$ , 均  $P<0.05$ )。结论 RSA患者在孕早期血栓形成的风险比正常孕妇高,且与既往的流产次数有一定的相关,D-Dimer,AT-Ⅲ和PC的检测对RSA患者血栓状态的筛查和改善妊娠结局有重要的临床意义。

**关键词:**复发性自然流产;D-二聚体;抗凝血酶Ⅲ;蛋白C

中图分类号:R714.21;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)04-112-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.04.030

## Detection and Analysis of D-Dimer, Antithrombin Ⅲ and Protein C in Patients with Recurrent Spontaneous Abortion

WU Jian-feng (Department of Clinical Laboratory,

Nanhai Maternity and Child Health Care Hospital of Foshan, Guangdong Foshan 528200, China)

**Abstract:** Objective To investigate the changes of D-Dimer (D-Dimer), antithrombin Ⅲ (AT-Ⅲ) and protein C (PC) in the early pregnancy of recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** A total of 100 patients with a history of RSA and early pregnancy patients as RSA group, according to the number of miscarriages were divided into RSA group Ⅰ 64 cases (abortion 2~3 times) and RSA Ⅱ Group 36 cases (abortion more than 4 times), another 100 healthy pregnant and no history of abortion as a normal pregnancy group. Detection and analysis of D-Dimer, AT-Ⅲ and PC in all the above groups were done. **Results** The results of D-Dimer, AT-Ⅲ and PC in group RSA and normal pregnancy group were  $(1.67 \pm 0.35)$  mg/L vs  $(0.37 \pm 0.29)$  mg/L,  $(84.57 \pm 10.88)\%$  vs  $(99.28 \pm 9.01)\%$  and  $(82.63 \pm 11.32)\%$  vs  $(100.26 \pm 10.61)\%$  respectively, and the difference was statistically significant ( $t=8.21, 7.87, 7.97$ , all  $P<0.01$ ). The results of the above parameters in group RSA Ⅱ and RSA Ⅰ were  $(1.84 \pm 0.31)$  mg/L vs  $(1.53 \pm 0.37)$  mg/L,  $(80.48 \pm 9.87)\%$  vs  $(88.62 \pm 11.23)\%$  and  $(79.89 \pm 11.64)\%$  vs  $(86.77 \pm 12.78)\%$  respectively, and the differences were statistically significant ( $t=3.86, 4.31, 4.50$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The risk of thrombosis in RSA patients was higher than that of normal pregnant women in early pregnancy, and had a certain correlation with the number of previous abortions. The detection of D-Dimer, AT-Ⅲ and PC has important parturient value for screening RSA patients and improving pregnancy outcomes.

**Keywords:** recurrent spontaneous abortion; D-Dimer; antithrombin Ⅲ; protein C

复发性自然流产(RSA)是指连续发生两次及以上低于20孕周的妊娠物或胎儿的丢失(体重<500 g),是育龄期妇女常见的疾病,发生率约为1%~5%<sup>[1]</sup>,且RSA患者再次妊娠发生自然流产的机率可达70%~80%<sup>[2]</sup>。RSA的病因十分复杂,包括染色体异常、内分泌功能异常、子宫结构异常、血栓前状态、环境异常等。已有研究表明<sup>[3]</sup>,大部分RSA患者体内存在抗凝与纤溶系统失衡所造成的异常的高凝状态,引起子宫胎盘血流状态的改变,

局部组织易反复形成微血栓,严重影响胎儿与母体的物质交换,最终导致胚胎发育不良或流产。本文通过监测RSA早孕患者D-二聚体(D-Dimer)水平,抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)和蛋白C(PC)活性,反映RSA患者抗凝和纤溶系统的变化情况,为临床诊断和治疗提供实验室依据。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选取于2017年1~12月在南海区妇幼保健院生殖健康科就诊的RSA早孕患

\* 作者简介:吴剑锋(1984—),男,大学本科,医学检验主管技师,主要从事出凝血方面研究,E-mail:9093361@qq.com。

者150例作为RSA组,所有患者经检查已排除遗传、感染、生殖器官异常、内分泌因素引起的流产,年龄25~40岁,平均年龄 $29.2 \pm 3.1$ 岁;另根据流产次数把RSA组分为两个亚组:RSA I组94例(流产次数2~3次,平均年龄 $28.5 \pm 2.8$ 岁)和RSA II组56例(流产次数 $\geq 4$ 次,平均年龄 $29.9 \pm 3.5$ 岁)。选取同期在产科产检正常并无流产史的早孕孕妇100例作为正常早孕组,孕周9~13周,年龄20~40岁,平均年龄 $29.5 \pm 4.0$ 岁。上述各组平均年龄无显著差异( $t=0.33, P>0.05$ ),无内外妇科并发症和血栓相关疾病,未使用抗凝和促纤溶药物,具有可比性。

1.2 试剂和仪器 所有检测项目均采用法国STAGO STA-R全自动血凝仪进行检测,使用STAGO公司原厂耗材和试剂,该系统经性能评价符合要求,卫生部和省临检中心室间质评成绩优良。

1.3 方法 抽取受检者空腹坐位静脉血1.8 ml,与0.32 mg/dl枸橼酸钠抗凝剂按9:1的比例立即颠倒混匀,充分抗凝后以3 000 r/min离心10 min,测定时保证质控处于在控状态,于1 h内完成D-Dimer水平,AT-III和PC活性检测。

1.4 统计学分析 实验数据采用SPSS 18.0统计分析软件进行分析,数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )来表达,多个样本均数间的比较先进行方差齐性的检验,然后采用 $t$ 检验比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 RSA组与正常早孕组比较 见表1。RSA组D-Dimer水平显著高于正常早孕组,差异有统计学意义( $t=8.21, P<0.01$ ),而AT-III和PC活性显著低于正常早孕组,差异均有统计学意义( $t=7.87, 7.97$ , 均 $P<0.01$ )。

表1 RSA组与正常早孕组D-Dimer水平及AT-III和PC活性比较( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	RSA组	正常早孕组	$t$	$P$
D-Dimer(mg/L)	$1.67 \pm 0.35$	$0.37 \pm 0.29$	8.21	$<0.01$
AT-III(%)	$84.57 \pm 10.88$	$99.28 \pm 9.01$	7.87	$<0.01$
PC(%)	$82.63 \pm 11.32$	$100.26 \pm 10.61$	7.97	$<0.01$

2.2 RSA I组与RSA II组比较 见表2。RSA II组D-Dimer水平高于RSA I组,差异有统计学意义( $t=3.86$ , 均 $P<0.05$ ),而AT-III和PC活性低

于RSA I组,差异均有统计学意义( $t=4.31, 4.50$ , 均 $P<0.05$ )。

表2 RSA I组与RSA II组D-Dimer水平及AT-III和PC活性比较( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	RSA I组	RSA II组	$t$	$P$
D-Dimer(mg/L)	$1.53 \pm 0.37$	$1.84 \pm 0.31$	3.86	$<0.05$
AT-III(%)	$88.62 \pm 11.23$	$80.48 \pm 9.87$	4.31	$<0.05$
PC(%)	$86.77 \pm 12.78$	$79.89 \pm 11.64$	4.50	$<0.05$

3 讨论 复发性自然流产(RSA)患者在排除了遗传、感染、生殖器官异常、内分泌等原因后,一个重要的原因就是反复的血栓形成或有形成的倾向<sup>[4]</sup>。凝血、抗凝和纤溶系统是一个互相制约又互相依赖的复杂体系,正常生理情况下维持着动态平衡。当某些因素导致凝血或抗凝因子的质和量发生异常改变时,就会导致凝血和抗凝系统的紊乱失衡,凝血功能的异常增高使机体处于高凝状态,微血栓形成增加的同时又会导致继发性的纤溶亢进<sup>[5]</sup>,此时各种血液学指标都会产生变化。目前,对于RSA患者的这种血栓前状态的筛查指标在医学界尚无统一标准,本研究采用D-Dimer水平、AT-III和PC活性联合检测的方式反映患者抗凝和纤溶系统的变化状态,来预测和评估RSA患者的血栓前状态,指导临床合理用药。

D-Dimer是交联纤维蛋白特异的降解产物,其水平的升高与血液的高凝状态和纤溶亢进有关<sup>[6]</sup>。血管内血栓形成后在各种纤溶因子的相互作用下发生降解,D-Dimer就会升高,D-Dimer的检测可以作为静脉血栓和妊娠并发症的预测指标<sup>[7]</sup>。妊娠期间D-Dimer会出现生理性的升高,并随着孕周的增加而升高,但在早孕阶段一般仅轻微升高或处于正常范围<sup>[8]</sup>,D-Dimer在孕早期异常的升高可能提示有血栓形成的倾向,与不良妊娠结局有关。本文研究结果显示,RSA患者的D-Dimer水平显著高于正常早孕组( $P<0.01$ ),且根据RSA I组与RSA II组的比较结果表明,随着流产次数的增多,D-Dimer水平也会随之升高。究其原因,可能是RSA早孕患者一方面处于妊娠的生理性高凝状态,另一方面由于血管内皮细胞的破坏,内、外凝血

途径频繁激活,产生大量的凝血酶,引发血管内微血栓的形成,继而导致纤溶亢进,D-Dimer水平升高。

AT-Ⅲ和PC是人体抗凝系统的重要组成部分,参与体内抗凝功能和纤溶系统与凝血系统的动态平衡。抗凝蛋白的缺陷会导致凝血-抗凝机制或纤溶活性失衡,子宫螺旋动脉或绒毛血管微血栓形成,导致胎盘灌注不良甚至梗死,从而发生RSA等不良妊娠。AT-Ⅲ是肝素依赖的丝氨酸蛋白酶抑制剂,能与含丝氨酸的多种凝血因子、凝血酶和纤溶酶1:1进行结合使其失活,维持血凝平衡和防止血栓形成;而PC在有 $\text{Ca}^{2+}$ 存在的环境下转化为活化状态,灭活因子Ⅴ和因子Ⅷ发挥抗凝作用<sup>[9]</sup>。AT-Ⅲ和PC活性的下降会增加血栓形成和流产的风险,有研究指出<sup>[10]</sup>,妊娠期间AT-Ⅲ和PC活性维持在一个稳定水平,能较好地维持凝血和抗凝平衡,两者活性不足的孕妇发生早中期流产的风险会增加2~5倍。本文研究结果提示,RSA患者的AT-Ⅲ和PC活性低于正常早孕组( $P<0.05$ ),且根据RSAⅠ组与RSAⅡ组的比较结果表明,随着流产次数的增多,AT-Ⅲ和PC活性也会随之下降。我们认为其原因是,处于血栓前状态的RSA孕妇由于内、外凝血途径的激活和自身生理性高凝的影响,凝血和抗凝系统处于失衡状态,凝血相对亢进,大量的凝血酶产生,将会消耗大量的AT-Ⅲ和PC,当两者活性下降到一定程度后,子宫内部分血管就会形成大量微血栓,形成胎盘纤维沉着、胎盘梗死灶,引起胎盘缺血缺氧,导致反复流产的发生<sup>[11]</sup>。

综上所述,RSA患者的高凝状态和继发纤溶程度比正常孕妇显著升高,血栓形成的风险高,若不能及早诊断和治疗将会增加流产、死产的风险。本文研究结果提示D-Dimer,AT-Ⅲ和PC可作为监测RSA血栓前状态的重要指标,有利于对RSA患者进行筛查,并为RSA流产原因提供参考,对指导临床用药和改善妊娠结局有重要临床意义。

#### 参考文献:

- [1] 马韵,郑梅玲.不明原因复发性流产发病机制研究进展[J/CD].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2016,12(2):237-240.  
Ma Y,Zheng ML. Research progress of pathogenesis of unexplained recurrent spontaneous abortion[J/CD]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics(Electronic Edition),2016,12(2):237-240.
- [2] Wu M,Liu P,Cheng L. Galectin-1 reduction and changes in T regulatory cells may play crucial roles in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(2):1973-1978.
- [3] 渠莉,夏天.血栓前状态与复发性自然流产相关性的研究进展[J].中国生育健康杂志,2015,26(5):476-477,484.
- [4] Qu L,Xia T. Research progress on the relationship between pre thrombotic state and recurrent spontaneous abortion[J]. Chinese Journal of Reproductive Health,2015,26(5):476-477,484.
- [5] 王美,赵龙,周冒秀,等.血栓弹力图、血栓前状态与早期复发性流产的关系[J].现代妇产科进展,2015,24(11):855-857.  
Wang M,Zhao L,Zhou MX,et al. Relationship between thrombelastogram and prethrombotic state and early recurrent spontaneous abortion[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology,2015,24(11):855-857.
- [6] 任小胖,刘梅梅,刘丽,等.复发性流产病因的研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(4):137-138,47.  
Ren XP,Liu MM,Liu L,et al. Research advances in the etiology of recurrent spontaneous abortion[J]. Chinese Journal of Birth Health and Heredity,2014,22(4):137-138,47.
- [7] 康丹阳,杨巧妮,乔宠.应用血栓弹力图监测不同流产次数的复发性流产患者凝血功能变化情况[J].中国计划生育与妇产科,2017,9(2):22-25.  
Kang DY,Yang QN,Qiao C. Application of thrombelastography to monitor the changes of coagulation function in patients of recurrent spontaneous abortion in different times[J]. Chinese Journal of Family Planning and Gynecology,2017,9(2):22-25.
- [8] Korteweg FJ,Folkeringa N,Brouwer JL,et al. Fetal-loss in women with hereditary thrombophilic defects and con comitance of other thrombophilic defects: a retrospective family study[J]. BJOG,2012,119(4):422-430.
- [9] Buseri FI,Jeremiah ZA,Kalio FG. Influence of pregnancy and gestation period on some coagulation parameters among Nigerian antenatal women[J]. Res J Med Sci,2008,2(6):275-281.
- [10] 董晓梅,杜晓钟,赵翠生,等.血栓形成倾向与反复自然流产的研究进展[J].检验医学与临床,2013,10(2):197-200.  
Dong XM,Du XZ,Zhao CS,et al. Research progress of thrombosis tendency and recurrent spontaneous abortion[J]. Laboratory Medicine and Clinic,2013,10(2):197-200.
- [11] 宋丽洁,崔娟红,王铮辉,等.血栓前状态分子标志物对中国汉族妇女复发性流产的影响[J].中国卫生检验杂志,2013,23(18):3546-3548.  
Song LJ,Cui JH,Wang ZH,et al. Analysis of correlation between prethrombotic state molecular markers and the occurrence of recurrent spontaneous abortion in Chinese Han population[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology,2013,23(18):3546-3548.
- [12] 谭燕,陆琳琳,伍达锋,等.早期复发性流产患者D-二聚体及抗凝血酶Ⅲ活性的检测及分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(21):3136-3137.  
Tan Y,Lu LL,Wu DF,et al. Detection and analysis of D-dimer and antithrombin III activity in patients with early recurrent spontaneous abortion[J]. Journal of Qiqihar University of Medicine,2015,36(21):3136-3137.

收稿日期:2018-04-19

修回日期:2018-05-23