

# 妊娠期糖尿病患者血浆 FM, D-Dimer 和 FIB 检测评价 不同治疗方案对凝血功能及不良妊娠结局的影响

董峰<sup>1</sup>, 吕忠兴<sup>2</sup>, 邸平<sup>3</sup> (1. 北京积水潭医院检验科, 北京 100035; 2. 郑州大学第三附属医院检验科, 郑州 450052; 3. 中国人民解放军总医院第一医学中心医学检验科, 北京 100853)

**摘要:** 目的 探讨纤维蛋白单体 (FM)、D-二聚体 (D-Dimer) 以及纤维蛋白原定量 (FIB) 等凝血指标与妊娠期糖尿病 (GDM) 患者不同治疗方案和不良妊娠结局的关系。方法 选取 2021 年 6 月~2022 年 1 月在解放军总医院产科门诊就诊的正常孕晚期女性为正常妊娠组 ( $n=40$ ) 和 GDM 患者 ( $n=74$ ), 其中 50 例通过饮食和运动控制血糖 (GDM 非药物组), 24 例使用胰岛素控制血糖 (GDM 胰岛素组)。采用单因素方差分析和 Kruskal-Wallis  $H$  检验比较三组患者研究指标的差异, 采用 LSD- $t$  检验和 Bonferroni 校正进行两两比较; 并观察不良妊娠结局患者凝血特征。结果 正常妊娠组、GDM 非药物组和 GDM 胰岛素组患者凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和凝血酶时间 (TT) 比较差异均无统计学意义 ( $F=1.051$ ,  $H=4.368$ ,  $F=0.021$ , 均  $P>0.05$ ); FIB ( $4.24\pm 0.66$  g/L,  $4.57\pm 0.71$  g/L,  $4.22\pm 0.58$  g/L), D-Dimer [ $0.32(0.30, 0.45)$  mg/L,  $0.49(0.32, 0.73)$  mg/L,  $0.34(0.21, 0.45)$  mg/L], FM [ $3.44(2.82, 5.08)$  mg/L,  $4.53(3.44, 12.99)$  mg/L,  $4.61(4.10, 6.23)$  mg/L] 比较, 差异均有统计学意义 ( $F=3.847$ ,  $H=9.194$ ,  $8.968$ , 均  $P<0.05$ )。两两比较显示, 正常妊娠组 FIB 和 FM 水平低于 GDM 非药物组 ( $t=2.429$ ,  $U=2.627$ , 均  $P<0.05$ ), GDM 胰岛素组 FIB 和 D-Dimer 水平低于 GDM 非药物组 ( $t=2.102$ ,  $U=2.665$ , 均  $P<0.05$ ), 差异均有统计学意义。正常妊娠组、GDM 非药物组和 GDM 胰岛素组患者 FM 正常率 ( $FM\leq 6.0$  mg/L) 分别为 80.00%, 60.00% 和 78.30%; 高血栓发生风险率 ( $FM\geq 35$  mg/L) 分别为 7.50%, 12.00% 和 4.17%; D-Dimer 正常率 ( $D-Dimer<0.23$  mg/L) 分别为 12.50%, 6.00% 和 20.83%。临床结局方面, 出现不良妊娠结局患者 FM 和 D-Dimer 均高于血栓风险界值。结论 FM, D-Dimer 和 FIB 联合使用可有效反映 GDM 患者不同治疗方案下凝血功能的差异, 具备预测不良妊娠事件的潜力, 且 FM 作为孕期血栓风险标志物的临床价值优于 D-Dimer。

**关键词:** 妊娠期糖尿病; 胰岛素; 妊娠结局; 血液凝固; 纤维蛋白单体

中图分类号: R714.256; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 03-195-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.03.036

## Evaluate the Effects of Different Treatment Schemes on Coagulation Function and Adverse Pregnancy Outcomes with Fibrin Monomer, D-Dimer and FIB in Patients with Gestational Diabetes Mellitus

DONG Feng<sup>1</sup>, LÜ Zhong-xing<sup>2</sup>, DI Ping<sup>3</sup> (1. Department of Medical Laboratory Center, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 2. Department of Medical Laboratory Center, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 3. Department of Medical Laboratory Center, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship between fibrin monomer (FM), D-Dimer, Fibrinogen (FIB) and other coagulation index among different treatment schemes and adverse pregnancy outcomes in patients with Gestational Diabetes Mellitus (GDM). **Methods** From June 2021 to January 2022, a total of 114 women from the Obstetric Clinic of PLA General Hospital were selected as study subjects, including 40 women with normal pregnancy in the third trimester (normal pregnancy group), 50 patients control their blood glucose through diet and exercise (GDM-non-drug group), and 24 patients control their blood glucose with insulin (GDM-insulin group). One-way ANOVA and Kruskal-Wallis  $H$  tests were used to compare the differences of research indicators among the three groups. Furthermore, LSD- $t$  test and Bonferroni correction for pairwise comparison were counted. The coagulation characteristics of patients with adverse pregnancy outcomes were observed. **Results** There was no statistically significant difference in prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and activated partial thromboplastin time (APTT) among the normal pregnancy group, GDM non-drug group and GDM insulin group ( $F=1.051$ ,

基金项目: 北京积水潭科研基金 [QN202217]。

作者简介: 董峰 (1988-), 女, 博士 (在读), 主管技师, 研究方向: 炎症与凝血, E-mail: dongfeng301@foxmail.com。

通讯作者: 邸平 (1981-), 女, 硕士, 副主任技师, 研究方向: 出血性疾病的实验诊断, E-mail: xdd\_0609@163.com。

$H=4.368$ ,  $F=0.021$ , all  $P>0.05$ ). However, FIB ( $4.24 \pm 0.66$  g/L,  $4.57 \pm 0.71$  g/L,  $4.22 \pm 0.58$  g/L), D-Dimer [ $0.32(0.30, 0.45)$  mg/L,  $0.49(0.32, 0.73)$  mg/L,  $0.34(0.21, 0.45)$  mg/L] and FM [ $3.44(2.82, 5.08)$  mg/L,  $4.53(3.44, 12.99)$  mg/L,  $4.61(4.10, 6.23)$  mg/L], the differences were statistically significant ( $F=3.847$ ,  $H=9.194$ ,  $8.968$ , all  $P<0.05$ ). The pairwise comparison showed that FIB and FM in the normal pregnancy group were lower than those in the GDM-non-drug group ( $t=2.429$ ,  $U=2.627$ , all  $P<0.05$ ), FIB and DD in GDM-insulin group were lower than those in GDM-non-drug group ( $t=2.102$ ,  $U=2.665$ , all  $P<0.05$ ), and the differences were statistically significant, respectively. Among normal pregnancy group, GDM-non-drug group and GDM-insulin group, the rates of normal FM ( $FM \leq 6.0$  mg/L) were 80.00%, 60.00% and 78.30%, the high risk of thrombosis ( $FM \geq 35$  mg/L) were 7.50%, 12.00% and 4.17%, and the normal rates of D-Dimer ( $D-Dimer < 0.23$  mg/L) were 12.50%, 6.00% and 20.83%, respectively. In terms of clinical outcomes, FM and D-Dimer displayed the higher levels than the respective thrombosis threshold values in patients with adverse pregnancy outcomes. **Conclusion** FM combined with D-Dimer and FIB could effectively reflect the difference of coagulation function of GDM patients under different treatment schemes, and has the potential to predict adverse pregnancy events. The clinical value of FM as a risk marker of pregnancy thrombosis is better than D-Dimer.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus; insulin; pregnancy outcome; blood coagulation; fibrin monomer

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指女性在妊娠期间首次发生或发现的任何程度的血糖升高。全球约 16.8% 的孕妇在妊娠期内存在高血糖情况, 其中 84% 为 GDM<sup>[1]</sup>。GDM 患者可发生子痫前期、羊水过多、产后出血以及巨大胎儿、胎儿畸形、死胎等多种并发症和不良妊娠结局<sup>[1-2]</sup>。GDM 女性在孕期表现出比健康孕妇更高的血栓形成倾向, 这可能是发生不良妊娠结局的重要原因<sup>[3]</sup>。通过凝血功能评价 GDM 患者的治疗反应以及预测不良妊娠结局已成为目前研究的关注点。D-二聚体 (D-Dimer) 是临床常用的静脉血栓风险阴性排除指标, 然而在正常孕晚期女性中一直保持较高水平且个体差异性较大, 用于妊娠血栓风险判断面临着很多挑战<sup>[4-5]</sup>。纤维蛋白单体 (fibrin monomer, FM) 作为静脉血栓栓塞的新一代标志物, 形成过程早于 D-Dimer, 能更灵敏地反映凝血酶生成和凝血激活, 在血栓风险预警中具有优势<sup>[4]</sup>, 但国内鲜有关于 FM 评价 GDM 孕妇凝血功能的报道。饮食和运动控制与胰岛素治疗是 GDM 患者目前最常用的两种治疗方案, 控制血糖可以改善凝血功能, 胰岛素治疗可以降低血栓风险<sup>[6]</sup>, 但是这两种治疗方案对 GDM 患者凝血功能的影响目前研究较少。本研究拟探讨 FM 等凝血指标在 GDM 不同治疗方案患者中的差异, 分析凝血功能和妊娠结局的关系, 为 GDM 患者治疗监测和风险评估提供更多的依据。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 6 月 ~ 2022 年 1 月于解放军总医院产科门诊就诊的正常孕晚期女性 40 例 (正常妊娠组), GDM 患者 74 例, 其中 24 例患者使用胰岛素控制血糖 (GDM 胰岛素组), 50 例患者通过饮食和运动控制血糖 (GDM 非药物组)。GDM 诊断标准依据 2019 年美国糖尿病协会 (ADA) 发布的 GDM 指南: 所有未确诊的孕妇在妊娠 24 ~ 28 周期间接受 75g 口服葡萄糖耐量试

验; 诊断阈值为空腹血糖 5.1 mmol/L、1h 血糖 10.0 mmol/L、2h 血糖 8.5 mmol/L<sup>[7]</sup>。排除标准: 复发性流产 ( $\geq 3$  次流产史)、先兆子痫/子痫病史等以及使用对糖代谢和凝血系统有影响的药物, 如降糖药、阿司匹林、肝素等。正常妊娠组、GDM 非药物组和 GDM 胰岛素组孕妇的年龄 ( $31.34 \pm 3.96$ ,  $31.68 \pm 4.25$ ,  $31.25 \pm 3.82$ ) 岁、孕周 ( $34.56 \pm 2.13$ ,  $34.25 \pm 2.42$ ,  $34.31 \pm 2.08$ ) 周和体重指数 (BMI) ( $24.35 \pm 3.23$ ,  $25.22 \pm 2.82$ ,  $25.61 \pm 2.74$ )  $\text{kg/m}^2$  比较差异均无统计学意义 ( $F=0.123$ ,  $1.618$ ,  $0.222$ , 均  $P>0.05$ )。本研究所有程序均符合医学伦理学标准, 获得医院伦理委员会批准。

1.2 仪器和试剂 Top700 全自动凝血分析仪及原厂配套试剂 (美国 Werfen 公司), STA-R 全自动凝血分析仪及原厂配套试剂 (法国 Stago 公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 样本采集: 晨起空腹采集静脉血 3ml, 枸橼酸钠抗凝, 室温条件下, 2 500g 离心 15min, 分离血浆样品至冻存管中,  $-80^\circ\text{C}$  下保存。其中, GDM 患者在确诊并治疗平均 8 周 (7 周 +6 天 ~ 8 周 +3 天) 后采集血样。

1.3.2 检测: 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、纤维蛋白原定量 (fibrinogen, FIB) 和 D-二聚体定量 (D-Dimer) 采用 Top700 全自动凝血分析仪及原厂配套试剂检测。FM 采用 STA-R 全自动凝血分析仪及原厂配套试剂检测。检测均严格按照厂家操作说明进行, 所有项目均使用原厂校准品和质控品, 检测期间质控良好。

1.3.3 项目结果参考区间: PT 9.4 ~ 12.5s, APTT 25.1 ~ 36.5s, TT 10.3 ~ 16.6s, FIB 2 ~ 4g/L, D-Dimer  $< 0.23$  mg/L,  $FM \leq 6.0$  mg/L 为正常参考区间,  $FM \geq 35$  mg/L 为深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT)

高风险界值<sup>[8]</sup>。

1.3.4 患者随访：患者随访至产后42天，观察是否有不良妊娠事件，记录事件类型。

1.4 统计学分析 采用SPSS 27.0软件进行统计分析。符合正态分布的连续变量采用均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示，三组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-*t*检验；偏态分布连续变量采用中位数和四分位数[M(Q1, Q3)]表示，两独立样本秩和检验采用Mann-Whitney *U*检验，三组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验，事后两两比较采用Bonferroni校正*P*值得出结论。*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

表1 三组患者凝血指标差异分析 [ $(\bar{x}\pm s)$ , M(Q1, Q3)]

项目	正常妊娠组 (n=40)	GDM非药物组 (n=50)	GDM胰岛素组 (n=24)	F/H	P值
PT(s)	10.43 $\pm$ 0.45	10.56 $\pm$ 0.59	10.59 $\pm$ 0.50	1.051	0.353
APTT(s)	26.20(25.40,27.00)	26.85(25.50,28.60)	26.25(25.53,26.85)	4.368	0.113
TT(s)	13.16 $\pm$ 0.69	13.12 $\pm$ 0.85	13.14 $\pm$ 0.91	0.021	0.979
FIB (g/L)	4.24 $\pm$ 0.66	4.57 $\pm$ 0.71	4.22 $\pm$ 0.58	3.847	0.024
FM (mg/L)	3.44(2.82,5.08)	4.53 (3.44,12.99)	4.61 (4.10,6.23)	8.968	0.011
D-Dimer (mg/L)	0.32(0.30,0.45)	0.49 (0.32,0.73)	0.34 (0.21,0.45)	9.194	0.010

注：PT, TT, FIB 采用单因素方差分析；APTT, FM, D-dimer 采用kruskal-wallis *H*检验。

2.2 研究对象FM与D-Dimer的分布变化 依据FM的正常参考范围(FM $\leq$ 6.0 mg/L)和FM的DVT高风险界值(FM $\geq$ 35 mg/L)判断FM的分布变化，正常妊娠组的FM正常率为80.00%，DVT高风险率为7.50%；GDM非药物组的FM正常率为60.00%，DVT高风险率为12.00%；GDM胰岛

2.1 三组凝血检测指标水平比较 见表1。正常妊娠组、GDM非药物组和GDM胰岛素组PT, APTT和TT结果差异均无统计学意义(均*P*>0.05)，然而FIB, FM和D-Dimer差异均有统计学意义(均*P*<0.05)。两两比较显示，正常妊娠组的FIB和FM水平低于GDM非药物治疗组(*t*=-2.429, *P*=0.017; *U*=-2.627, *P*=0.026)，正常妊娠组FM水平低于GDM胰岛素治疗组(*U*=-2.514, *P*=0.036)，且差异均有统计学意义(均*P*<0.05)；GDM胰岛素治疗组FIB和D-Dimer水平低于GDM非药物治疗组，差异均有统计学意义(*t*=2.102, *P*=0.038; *U*=2.665, *P*=0.023)。

素治疗组的FM正常率为70.83%，DVT高风险率为4.17%，见图1A。依据D-Dimer的正常参考范围(D-Dimer<0.23mg/L)判断D-Dimer的分布变化，正常妊娠组的D-Dimer正常率为12.50%，GDM非药物组为6.00%，GDM胰岛素治疗组为20.83%，见图1B。

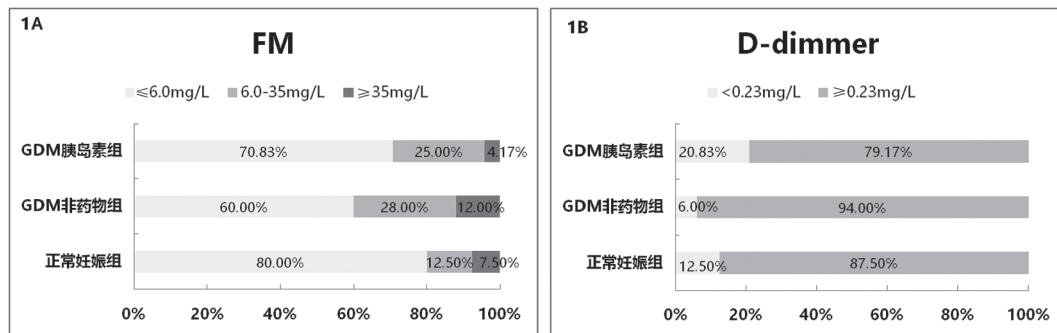


图1 FM和D-Dimer在正常妊娠女性和GDM患者中的分布

2.3 不良妊娠结局患者的纤维蛋白相关标志物特征 见表2。在妊娠结局随访中，1例正常妊娠患者和1例GDM胰岛素治疗患者发生早产，2例GDM非药物治疗患者分娩巨大儿，4例患者D-Dimer均高于正常参考范围，FM均高于DVT高风险界值。与未发生不良妊娠结局的患者相比，发生不良妊娠结局患者的D-Dimer[0.40(0.29, 0.54) mg/L vs 5.03 (4.00, 7.57) mg/L]和FM[4.37 (3.28,

7.32) mg/L vs 89.88 (87.76, 114.23) mg/L]水平升高，差异均有统计学意义(*Z*=-3.349, -3.394, 均*P*<0.001)。

## 3 讨论

饮食与运动控制、胰岛素治疗是目前GDM患者最主要的两种治疗方案<sup>[9]</sup>。关于胰岛素作用机制的研究目前主要关注其对血糖水平的影响<sup>[10]</sup>，凝血因素涉及较少。本研究中正正常孕晚期女性和GDM



患者间 PT, APTT 和 TT 差异均无统计学意义, 与 GORAR 等<sup>[11]</sup>报道一致。传统的血液凝固时间试验(如 PT, APTT)仅反映血液凝固起始阶段机体 5% 的凝血酶生成情况, 对高凝状态不敏感, 这可能是导致不同组别间差异无统计学意义的重要原因之一。FIB 作为凝血功能的最重要的执行者, 其含量及其代谢产物与血栓风险密切相关。FIB 升高提示凝血活性增加及血栓风险升高<sup>[12]</sup>。本研究与 SIENNICKA 等<sup>[13]</sup>的结果都证实 GDM 患者存在 FIB 升高的现象, 并且胰岛素对 GDM 患者的凝血异常活化有纠正作用。

表 2 不良妊娠结局患者纤维蛋白相关标志物特征

孕周(周+天)	不良结局	患者分组	D-Dimer (mg/L)	FM (mg/L)
36+1	早产	正常妊娠组	9.52	138.00
36+3	巨大儿	GDM 非药物组	4.45	89.30
35+6	巨大儿	GDM 非药物组	5.61	90.45
34+2	早产	GDM 胰岛素组	3.55	86.21

在临床工作中, D-Dimer 具有极高的静脉栓塞阴性预测价值<sup>[14]</sup>, 可有效减少血管加压超声等不必要的影像学检查, 减轻医疗负担。但是 D-Dimer 在炎症、肿瘤、妊娠等多种情况下均会升高<sup>[15]</sup>, 在孕晚期通常处于较高水平<sup>[16]</sup>, 本研究同样显示在正常妊娠期间 D-Dimer 的高异常水平分布。虽然胰岛素治疗可显著降低 GDM 患者 D-Dimer 水平, 但是异常率仍高达 79.17%, 大大限制了 D-Dimer 在妊娠女性中的临床应用。

FM 是纤维蛋白原在凝血酶的作用下被切割掉肽链 A 和 B 后形成的产物。FM 在活化 XIII 因子和钙离子的作用下, 进一步形成交联纤维蛋白, 之后被纤溶酶溶解生成 D-Dimer 等降解产物。在凝血活化过程中, FM 生成不仅早于 D-Dimer, 并且在不同生理病理条件下的变化也不同于 D-Dimer。在静脉血栓、急性心肌梗死、缺血性脑卒中等疾病中, FM 的特异度优于 D-Dimer, 在非显性弥散性血管内凝血中 FM 显著升高, 但是 D-Dimer 升高不明显。值得注意的是, FM 在整个孕期保持较为稳定的水平, 并且既往研究证实 FM 升高与孕晚期妊娠并发症密切相关<sup>[17]</sup>。本研究中, 80% 的正常孕晚期女性 FM 水平处于正常范围内, 与文献报道一致<sup>[8]</sup>。并且, 胰岛素呈现出降低 GDM 患者的 FM 异常占比的趋势。在妊娠结局方面, 我们观测到 4 例患者出现不良事件, 其 FM 和 D-Dimer 水平均远高于血栓排除诊断的临界值, 初步印证了其具备预测不良妊娠事件的潜力, 并且 FM 在孕期相对稳定, 作为孕期血栓风险标志物的临床价值优于 D-Dimer。

正常妊娠女性机体处于高凝状态, 孕期胎盘分泌多种胰岛素拮抗激素, 可以影响凝血功能与凝血因子表达<sup>[18]</sup>, 此外, 妊娠期糖尿病患者存在血糖升高、同型半胱氨酸升高等病理状态<sup>[19]</sup>, 会诱导内皮细胞的损伤、促进微血管病变、增强血小板活化<sup>[20]</sup>, 加剧高凝倾向。因此, GDM 患者不同治疗方案下凝血功能的变化和不良妊娠风险评估具有非常重要的临床意义。microRNA 等指标需要专用的实验设备和技术平台, 检测方法成熟度不高, 而 FM 等凝血功能指标不仅可以及时有效地反映不同病理状态下的凝血倾向, 而且可在现有的全自动凝血分析仪上快速开展, 在成本和便利性上优势较大<sup>[21]</sup>。

本研究仍有一些局限性, 如样本量较小, 随访时间短, 以及缺乏妊娠期血栓病人纳入, 因此后续还需要大样本量和长时间的随访进行临床验证。综上所述, FM, D-Dimer 和 FIB 联合使用可以有效反映出妊娠期糖尿病患者不同治疗方案下凝血功能的差异, 具备预测不良妊娠事件的潜力, 且 FM 作为孕期血栓风险标志物的临床价值优于 D-Dimer。

#### 参考文献:

- [1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2022[J]. Diabetes Care, 2022, 45(Suppl 1): S232-S243.
- [2] YE Wenrui, LUO Cong, HUANG Jing, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2022, 377: e067946.
- [3] HU Zhiying, TIAN Yaping, LI Jia, et al. Coagulation index and pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus[J]. Clinical Laboratory, 2021, 67(1): 48-54.
- [4] KRISTOFFERSEN A H, PETERSEN P H, BJØRGE L, et al. Concentration of fibrin monomer in pregnancy and during the postpartum period[J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2019, 56(6): 692-700.
- [5] SEKIYA A, HAYASHI T, KADOHIRA Y, et al. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy[J]. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2017, 23(7): 844-850.
- [6] LI Xiaoling, WEBER N C, COHN D M, et al. Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(11): 2419.
- [7] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019[J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1): S13-S28.

(下转第 203 页)

- 505.
- [15] 全小玲, 张连文. 中青年人群非酒精性脂肪肝病现状及影响因素分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2021, 39(1): 70-72.
- TONG Xiaoling, ZHANG Lianwen. Analysis of nonalcoholic fatty liver disease and its influencing factors in young and middle-aged population[J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 2021, 39(1): 70-72.
- [16] 宋燕, 邵冬华, 何美琳, 等. PNPLA3 基因多态性与非酒精性脂肪性肝病关系的初步探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 5-9.
- SONG Yan, SHAO Donghua, HE Meilin, et al. Preliminary discussion of the relationship between PNPLA3 polymorphism and NAFLD[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4): 5-9.
- 收稿日期: 2022-11-27  
修回日期: 2023-02-10
- 
- (上接第198页)
- [8] KAWAMURA M, FUKUDA N, SUZUKI A, et al. Use of fibrin monomer complex for screening for venous thromboembolism in the late pregnancy and post-partum period[J]. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2014, 40(3): 700-704.
- [9] FORD H L, CHAMPION I, WAN Anna, et al. Predictors for insulin use in gestational diabetes mellitus[J]. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, 2022, 272: 177-181.
- [10] SUBIABRE M, SILVA L, TOLEDO F, et al. Insulin therapy and its consequences for the mother, foetus, and newborn in gestational diabetes mellitus[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2018, 1864(9): 2949-2956.
- [11] GORAR S, ALIOGLU B, ADEMOGLU E, et al. Is there a tendency for thrombosis in gestational diabetes mellitus?[J]. Journal of Laboratory Physicians, 2016, 8(2): 101-105.
- [12] 孔令英, 杨慧霞, 魏玉梅. 正常孕妇早、晚孕期凝血指标变化[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(12): 867-871.
- KONG Lingying, YANG Huixia, WEI Yumei. Variations of coagulation biochemical markers in normal pregnant women in early and late pregnancy[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2019, 22(12): 867-871.
- [13] SIENNICKA A, KŁYSZ M, CHEŁSTOWSKI K, et al. Reference values of D-Dimers and fibrinogen in the course of physiological pregnancy: the potential impact of selected risk factors-A pilot study[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3192350.
- [14] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECATTINI C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. European Respiratory Journal, 2019, 54(3): 1901647.
- [15] JOHNSON E D, SCHELL J C, RODGERS G M. The D-Dimer assay[J]. American Journal of Hematology, 2019, 94(7): 833-839.
- [16] GUTIÉRREZ GARCÍA I, PÉREZ CAÑADAS P, MARTÍNEZ URIARTE J, et al. D-Dimer during pregnancy: establishing trimester-specific reference intervals[J]. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2018, 78(6): 439-442.
- [17] REFAAI M A, RILEY P, MARDOVINA T, et al. The clinical significance of fibrin monomers[J]. Thrombosis and Haemostasis, 2018, 118(11): 1856-1866.
- [18] LALLUKKA S, LUUKKONEN P K, ZHOU You, et al. Obesity/insulin resistance rather than liver fat increases coagulation factor activities and expression in humans[J]. Thrombosis and Haemostasis, 2017, 117(2): 286-294.
- [19] 吴曼莉, 赵敏, 袁媛. 妊娠期高血糖患者血浆同型半胱氨酸水平和脐动脉血流参数改变的相关性[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 96-98, 103.
- WU Manli, ZHAO Min, YUAN Yuan. Correlation analysis of homocysteine and changes in umbilical arterial with color doppler ultrasound with gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 96-98, 103.
- [20] JENNY L, MELMER A, LAIMER M, et al. Diabetes affects endothelial cell function and alters fibrin clot formation in a microvascular flow model: A pilot study[J]. Diabetes & Vascular Disease Research, 2020, 17(1): 1479164120903044.
- [21] 周青, 秦智娟, 马宗丽. 妊娠期糖尿病患者血清 miR-450a-5p 和 CREB 表达水平及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 102-106.
- ZHOU Qing, QIN Zhijuan, MA Zongli. Expression levels and clinical significance of serum miR-450a-5p and CREB in patients with gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 102-106.
- 收稿日期: 2022-10-12  
修回日期: 2023-02-10