

四川宜宾地区不同孕期妇女血浆可溶性纤维蛋白单体复合物水平参考范围的建立

龙 琴, 石安惠, 黄佳蓉 (宜宾市妇幼保健院, 四川宜宾 644000)

摘要: 目的 探究四川宜宾地区不同孕期健康孕妇血浆可溶性纤维蛋白单体复合物 (soluble fibrin monomer complex, SFMC) 水平的变化, 建立不同孕期 SFMC 的参考范围。方法 选取 2021 年 05 月~2022 年 01 月在宜宾市妇幼保健院就诊的 377 例健康孕妇及 120 例健康体检者作为研究对象, 分为孕早期、孕中期、孕晚期和对照组四组。采用胶乳免疫比浊法检测其血浆 SFMC 和 D-二聚体 (D-D) 水平, 建立各组 SFMC 的参考范围, 同时对二者进行相关性分析。结果 对照组、孕早期组、孕中期组和孕晚期组 SFMC 的参考范围分别为 $<7.3 \mu\text{g/ml}$, $<18.4 \mu\text{g/ml}$, $<20.4 \mu\text{g/ml}$ 和 $<58.5 \mu\text{g/ml}$, 组间比较, 差异具有统计学意义 ($F=55.989$, $P<0.001$), 且随着孕期的增长, 血浆 SFMC 水平呈上升趋势。受试者血浆 SFMC 水平与 D-D 水平呈正相关 ($r^2=0.4688$)。结论 孕妇血浆 SFMC 水平随孕期的增加明显上升, 正常人群的参考范围不能满足各妊娠期妇女的静脉血栓风险评估。初步建立了孕早期、孕中期和孕晚期妇女血浆 SFMC 的参考范围, 对孕妇静脉血栓栓塞预防监测具有重要的临床意义。

关键词: 可溶性纤维蛋白单体复合物; 妊娠; 参考范围; 四川宜宾地区

中图分类号: R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 01-166-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.031

Establishment of Reference Ranges for Plasma Soluble Fibrin Monomer Complex Level at Different Gestational Periods of Women in Yibin Area of Sichuan

LONG Qin, SHI Anhui, HUANG Jiarong

(Yibin Maternal and Child Health Care Hospital, Sichuan Yibin 644000, China)

Abstract: Objective To explore the changes in plasma soluble fibrin monomer complex (SFMC) levels at different gestation periods of healthy women in Yibin area of Sichuan and establish reference ranges for SFMC at different gestational stages. **Methods** A total of 377 healthy pregnant women and 120 health examinees who received antenatal examination in Yibin Maternal and Child Health Care Hospital from May 2021 to January 2022 were enrolled in this study and grouped into the early pregnant group, the second trimester group, the late pregnant group and control group. The plasma SFMC and D-dimer (D-D) of all groups were detected using the latex immunoturbidimetry and reference ranges of SFMC were established for each group. Meanwhile, the correlation between SFMC and D-D was analyzed at the same time. **Results** The reference ranges of SFMC in the control group, the early pregnant group, the second trimester group and the late pregnant group were $<7.3 \mu\text{g/ml}$, $<18.4 \mu\text{g/ml}$, $<20.4 \mu\text{g/ml}$ and $<58.5 \mu\text{g/ml}$, respectively. The difference between groups was statistically significant ($F=55.989$, $P<0.001$), and the plasma SFMC levels showed an upward trend as pregnancy progressed. The SFMC level in plasma was positively correlated with the D-D level ($r^2=0.4688$). **Conclusion** The plasma SFMC levels in pregnant women significantly increased with the progression of pregnancy, and the reference range of the normal population cannot meet the risk assessment of venous thrombosis in pregnant women. This study preliminary established reference ranges for plasma SFMC in women at different gestation periods, which has important clinical significance for monitoring and preventing venous thromboembolism in pregnant population.

Keywords: soluble fibrin monomer complex; pregnancy; reference range; Yibin area of Sichuan

可溶性纤维蛋白单体复合物 (soluble fibrin monomer complex, SFMC) 是纤维蛋白原转变为纤维蛋白的中间体, 是凝血酶水解纤维蛋白原使后者失去纤维肽 A 和纤维肽 B 而产生的^[1]。有研究认

为 SFMC 作为凝血酶活性的标志物, 血浆中高水平的 SFMC 被认为是正在进行血管内凝血的指标^[2], 并有可能比其他凝血标志物 (PT, APTT, FDP, D-D 等) 更早的预测血栓形成事件^[3]。但是对于血浆

基金项目: 宜宾市卫生健康委员会科研项目 (编号: 2020YW117): 妊娠期 D-二聚体与可溶性纤维蛋白的参考范围建立。

作者简介: 龙琴 (1982-), 女, 硕士研究生, 副主任技师, 研究方向: 临床医学检验, E-mail: 1079413533@qq.com。

SFMC水平在不同人群中的分布检出情况目前报道较少。不同孕期妇女血浆SFMC水平的参考范围目前未检索到。本研究旨在建立不同孕期血浆SFMC参考范围,探索血浆SFMC水平与D-D水平的相关性,为本地区临床诊疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取2021年05月~2022年01月宜宾市妇幼保健院就诊的397例健康孕妇及120例健康体检者为研究对象,年龄17~44岁。将受试者分为健康对照组、孕早期组($\leq 13^{+6}$ 周)、孕中期组(14~27⁺⁶周)和孕晚期组(≥ 28 周)共四组。确保每组纳入不少于120例受试者,以保证参考范围的90%置信区间。受试者排除有以下任何可能影响检测结果的因素:静脉血栓栓塞病史或家族史的患者;有高血压、恶性肿瘤、肝肾疾病、心血管疾病患者;服用影响凝血及纤溶系统药物的患者。本研究经医院伦理委员会认可,实验过程中所用的样本均已获得受试者知情同意。

1.2 仪器与试剂 所有检测均在日本SEKISUI公司的CP3000全自动凝血分析仪完成,试剂均为日本SEKISUI公司配套试剂,试剂批号分别为:SFMC检测试剂盒(121RJR),SFMC校准品(201RBS),SFMC质控品(202RCS);D-二聚体检测试剂盒(845RCS),D-二聚体校准品(824RDR),D-二聚体质控品(901RCS)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:采集受试者3.2g/dl枸橼酸钠抗凝血液样本1.8ml,混匀后1500g离心15min,取血浆样本保存于-80℃备用。

1.3.2 检测前:将样本37℃水浴5min,溶解后10min内上机检测。实验操作严格按仪器及试剂说明书进行,每次检测标本前使用低值、高值两个水平的质控品进行检测,确保检测精密度和可靠性。

1.3.3 参考范围建立:在临床应用中,低于参考范围下限的SFMC结果无意义,故仅计算SFMC单侧参考范围,以第95百分位数来表示参考范围的上限值,用Excel软件中的PERCENTILE函数计算 P_{95} 。离群值按照Dixon(即D/R比值)判断,即当 $D/R \geq 1/3$ 时,该值应当作为离群值被剔除。D是指极大(或极小)值和相邻值之间的绝对差值,而R是指包括极值在内的所有值中最大值和最小值间的差值。

1.4 统计学分析 应用SPSS, Medcalc, Excel软件进行数据统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验,判断资料分布情况。经正态性检验SFMC呈偏态分布,以中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示。组间比较采用单因素方差分析。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组血浆SFMC水平比较及参考范围的建立 本研究初步选择了517例受试者,在回顾所有受试者临床资料后,排除1例宫外孕史的受试者,2例存在分析前误差(脂血)的受试者,4例检测结果为离群值的受试者及13例重复入组的受试者,最终纳入497例符合标准的受试者,年龄 27.6 ± 4.9 岁。组间比较,受试者年龄差异无统计学意义($F=1.801, P>0.05$)。

见表1。各实验组血浆SFMC的参考范围分别为: $<7.3 \mu\text{g/ml}$ (对照组), $<18.4 \mu\text{g/ml}$ (孕早期), $<20.4 \mu\text{g/ml}$ (孕中期)和 $<58.5 \mu\text{g/ml}$ (孕晚期),组间比较差异具有统计学意义($F=55.989, P < 0.001$);同时不同孕期组间比较差异也具有统计学意义($F=38.120, P < 0.001$)。

表1 不同实验组年龄及血浆SFMC水平比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	SFMC ($\mu\text{g/ml}$)		
			最小值~最大值	M ($P_{25} \sim P_{75}$)	P_{95}
对照组	120	28.9 ± 5.3	0.4 ~ 9.5	5.5(3.3 ~ 6.4)	7.3
孕早期	128	27.6 ± 5.0	1.6 ~ 33.7	7.1(4.9 ~ 10.3)	18.4
孕中期	128	26.9 ± 4.5	3.9 ~ 36.3	10.1(7.8 ~ 13.0)	20.4
孕晚期	121	28.4 ± 5.1	3.7 ~ 94.8	13.7(10.0 ~ 19.7)	58.5

2.2 血浆SFMC水平与孕周的相关性分析 见图1。随着孕周的增加,孕妇血浆SFMC水平逐渐上升。在孕早期至孕中期检测值整体的增长趋势较缓,但进入孕晚期后开始明显提升,特别是在孕34周后显著升高。

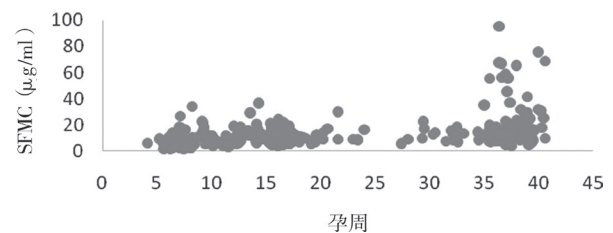


图1 孕妇血浆SFMC水平与孕周的相关性分析

2.3 孕妇血浆SFMC水平与其D-D相关性分析 见图2。本研究中受试者血浆D-D水平与SFMC水平呈正相关,计算线性回归方程,显示出两个项目具有一定的相关性($r^2=0.4688$)。

3 讨论

妊娠期为女性特殊时期,表现为生理性高凝状态,抗凝系统功能和纤溶活性降低,血小板功能活化,血液瘀滞,血管损伤,子宫增大压迫下腔静脉和盆腔静脉,妊娠期和产后活动能力下降等,这些复杂的生理变化导致其处于血栓前状态,容易发生静脉血栓栓塞症(VTE)^[4],发生风险与非孕妇女相

比大约增加了5倍^[5],而同时VTE也是女性妊娠和产后死亡的主要原因^[6]。因此,在妊娠期间进行早期评估、筛查和识别VTE具有重要的意义^[7-8]。

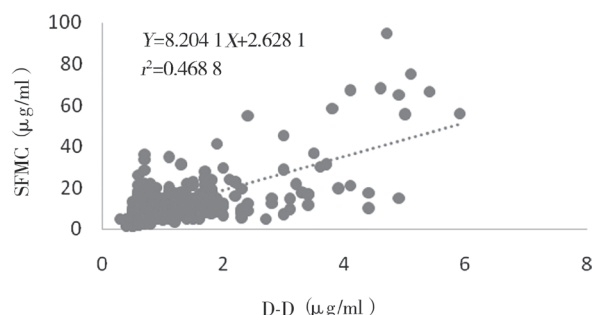


图2 受试者血浆D-二聚体水平与SFMC水平相关性分析

可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)在凝血早期即可形成,国外相关研究表明SFMC在预测发病风险上优于D-D检测,已被建议作为VTE的新检测标志物^[9],用于VTE的预防监测。由于SFMC检测试剂在国内目前暂无厂家上市,国内有关SFMC的研究报道较少,有研究显示,SFMC在部分冠心病、子痫前期、恶性肿瘤患者中表达增加^[1,10-12],而孕妇群体血浆SFMC水平暂无相关的报道。本次研究SFMC检测试剂盒(免疫比浊法)所建立的妊娠期妇女各阶段SFMC参考范围,为临床预测妊娠期VTE提供了较为可靠的实验室参考指标。

本次研究所建立的各孕期参考范围与正常对照组参考范围差别较大。在孕晚期受试者中,有95%的受试者超过正常对照组参考范围,最高者可达正常对照组参考范围上限的10倍以上,说明临床十分有必要建立孕妇人群的血浆SFMC参考范围。本次研究的受试者中有4例多胎妊娠,其中孕早期1例,孕晚期3例,由于多胎妊娠受试者转院等原因,虽未能完整收集到该人群孕早期、孕中期、孕晚期相关临床资料,但多胎妊娠例数少,占总受试例数比例很小(0.8%),初步认为不会对本次孕妇人群血浆SFMC参考范围的建立造成显著影响。在参考区间验证中,每组随机抽取20例进行验证,均落在各组参考范围之内。新建立的参考范围显示血浆中SFMC水平随孕期的增长而增高,由于当前没有SFMC妊娠期参考范围建立的相关研究,本研究为孕妇SFMC检测提供了一个全新的临床参考,这也是本次研究价值所在。

本研究中,孕早期、孕中期、孕晚期各阶段的SFMC水平逐渐升高,在孕晚期达到最高,与对照组比较,差异有显著统计学意义($P<0.001$),因此,对孕妇进行SFMC检测并观察其变化具有一定的诊断及研究价值,而这些变化可能与孕妇VTE及其他妊娠疾病的发生有一定关联性。同时,受试者血

浆D-D水平与SFMC水平呈正相关($r^2=0.4688$)。研究发现,在SFMC呈低值D-D呈高值的区域($SFMC \leq 20.0 \mu\text{g/ml}$, $D-D \geq 3.0 \mu\text{g/ml}$)内,10例完全来自于孕晚期组;而在D-D呈低值SFMC呈高值的区域($SFMC \geq 20.0 \mu\text{g/ml}$, $D-D \leq 3.0 \mu\text{g/ml}$)内,28例样本中,5例属于孕早期组,8例属于孕中期组,15例属于孕晚期组。相较仅D-D高值的数据,SFMC高值的数据在各组中均有一定分布,可以推测在妊娠期中D-D与SFMC水平拥有不同的发展趋势。因此,二者联合检测更能为临床提供可靠信息,提高母婴安全。

综上所述,本研究初步建立了宜宾地区健康孕妇血浆SFMC的参考范围,且与正常对照组有明显差异。因此,采用正常人群的血浆SFMC参考范围用于妊娠期妇女的静脉血栓风险评价可能存在较大的误差。本研究妊娠期各阶段血浆SFMC参考范围的建立在孕妇VTE预防监测上具有重要的临床意义。本研究的局限性在于:由于研究经费限制本研究未能另选人群进行参考范围验证,后续本课题组将继续深入研究,以完善验证。

参考文献:

- [1] 易婷婷,罗光成,郭斌,等.恶性肿瘤患者血浆SFMC水平及临床意义[J].检验医学与临床,2018,15(14):2043-2045,2048.
YI Tingting, LUO Guangcheng, GUO Bin, et al. Plasma level of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex elevates in patients with malignant tumor [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2018, 15(14): 2043-2045, 2048.
- [2] HAYASHI H, SHIMIZU A, KUBOTA K, et al. Asymptomatic venous thromboembolism after hepatobiliary-pancreatic surgery: early detection using D-Dimer and soluble fibrin monomer complex levels[J]. Annals of Gastroenterological Surgery, 2022, 6(1): 109-118.
- [3] KOGA S. A novel molecular marker for thrombus formation and life prognosis-clinical usefulness of measurement of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex (SFMC) [J]. Rinsho Byori the Japanese Journal of Clinical Pathology, 2004, 52(4): 355-361.
- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组.妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症预防和诊治专家共识[J].中华妇产科杂志,2021,56(4):236-243.
Obstetric Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Experts consensus on prevention and treatment of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2021, 56(4): 236-243.
- [5] MARSHALL A L. Diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolism in pregnancy [J].

- Postgraduate Medicine, 2014, 126(7): 25-34.
- [6] EWINS K, NÍ AINLE F. VTE risk assessment in pregnancy [J]. Research and Practice Thrombosis and Haemostasis, 2020, 4(2): 183-192.
- [7] ADELBORG K, LARSEN J B, HVAS A M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management[J]. British Journal of Haematology, 2021, 192(5): 803-818.
- [8] DEVIS P, KNUUTTINEN M G. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management[J]. Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 2017, 7(Suppl 3): S309-S319.
- [9] TAKESHIMA M, ISHIKAWA H, OGASAWARA M, et al. The usefulness of the combination of D-Dimer and soluble fibrin monomer complex for diagnosis of venous thromboembolism in psychiatric practice: a prospective study[J]. Vascular Health and Risk Management, 2021, 17: 239-246.
- [10] 热孜万古丽·阿布都拉, 宋雪, 阿地拉·阿布里孜. 血液透析患者血浆纤维蛋白单体检测对发生冠心病的诊断意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 124-125, 146.
- REZIWGULI Abudula, SONG Xue, ADILA Abulizi. Clinical significance of detection fibrin monomer in hemodialysis patients to coronary heart disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 124-125, 146.
- [11] 简维雄, 黄献平, 郑景辉, 等. 冠心病心脉阻证 F^{1+2} 、SFMC 的检测分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(10): 705-707.
- JIAN Weixiong, HUANG Xianping, ZHENG Jinghui, et al. Detection and analysis of F^{1+2} and SFMC in patients with heart-blood stasis syndrome of coronary heart disease [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2012, 35(10): 705-707.
- [12] 王硕石, 钟梅, 廖义鸿. SFMC 在子痫前期患者血清中的表达及其临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(17): 2487-2489.
- WANG Shuoshi, ZHONG Mei, LIAO Yihong. Expression and clinical significance of SFMC in the serum of patients with preeclampsia[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2021, 18(17): 2487-2489.
- 收稿日期: 2023-06-24
修回日期: 2023-09-25

(上接第 122 页)

- [10] 蔡莎, 朱春晖, 戴书明, 等. 儿童肺炎链球菌脑膜炎死亡危险因素分析 [J]. 中国临床研究, 2023, 36(2): 286-289, 294.
- CAI Sha, ZHU Chunhui, DAI Shuming, et al. Risk factors of mortality for children with *Streptococcus pneumoniae* meningitis [J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2023, 36(2): 286-289, 294.
- [11] 雷磊, 李倩, 贾虎. 19A-ST320 肺炎链球菌引起儿童急性中耳炎的实验室及临床特征分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 62-65.
- LEI Lei, LI Qian, JIA Hu. Analysis of laboratory and clinical characteristics of children with acute otitis media by *Streptococcus pneumoniae* 19A-ST320 [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 62-65.
- [12] JEFFERSON T, FERRONI E, CURTALE F, et al. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old[J]. Lancet Infectious Diseases, 2006, 6(7): 405-410.
- [13] CHEN Kaile, ZHANG Xiyan, SHAN Wei, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* and potential impact of pneumococcal conjugate vaccines in China: A systematic review and meta-analysis[J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2018, 14(6): 1453-1463.
- [14] SUAYA J A, FLETCHER M A, GEORGALIS L, et al. Identification of *Streptococcus pneumoniae* in hospital-acquired pneumonia in adults [J]. Journal of Hospital Infection, 2021, 108: 146-157.
- [15] MARQUART M E. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: Cutting to the chase on proteases[J]. Virulence, 2021, 12(1): 766-787.
- [16] MOHANTY S, FEEMSTER K, YU K C, et al. Trends in *Streptococcus pneumoniae* antimicrobial resistance in US children: a multicenter evaluation[J]. Open Forum Infectious Diseases, 2023, 10(3): ofad098.
- [17] 李志, 刘钢, 赵保玲, 等. 儿童侵袭性肺炎链球菌病的临床特点与分离株耐药性分析 [J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(5): 17-22.
- LI Zhi, LIU Gang, ZHAO Baoling, et al. Clinical characteristics of invasive *Pneumococcal* disease in children and analysis of drug resistance of isolates[J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2022, 19(5): 17-22.
- 收稿日期: 2023-06-26
修回日期: 2023-10-01

欢迎来稿

欢迎订阅