

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210716.1703.008.html\(2021-07-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210716.1703.008.html(2021-07-19))

易栓症标志物对妊娠晚期血栓性疾病诊断价值*

王鑫,李小兰,李文娟,安冬梅[△]

(重庆市黔江中心医院产科 409000)

[摘要] **目的** 探讨易栓症标志物(蛋白 C、蛋白 S 活性、血浆抗凝血酶Ⅲ及 D-二聚体)在妊娠期血栓性疾病患者中的价值。**方法** 选择 2017 年 2 月至 2020 年 7 月该院 73 例妊娠晚期血栓性疾病孕妇作为病例组,选取同期 73 例健康孕妇作为对照组。比较两组蛋白 C、血浆抗凝血酶Ⅲ活性等实验室指标,以 logistic 回归分析判断各因素对妊娠晚期血栓性疾病的综合作用,以受试者工作特征(ROC)曲线判断各指标对妊娠晚期血栓性疾病的预测价值。**结果** 多因素结果显示蛋白 C 活性升高($OR=0.723,95\%CI=0.536\sim 0.973$)、血浆抗凝血酶Ⅲ活性升高($OR=0.748,95\%CI=0.564\sim 0.991$)及蛋白 S 活性升高($OR=0.701,95\%CI=0.507\sim 0.969$)为妊娠晚期血栓性疾病的保护性因素,D-二聚体水平升高($OR=1.435,95\%CI=1.022\sim 2.014$)为妊娠晚期血栓性疾病的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示:蛋白 C 活性、血浆抗凝血酶Ⅲ活性、蛋白 S 活性及 D-二聚体对妊娠晚期血栓性疾病预测的截断值分别为 85.78%、99.29%、86.72%、595.86 $\mu\text{g/L}$, 四者联合诊断诊断效能高于各指标单独检测($P<0.05$)。**结论** 易栓症标志物有助于妊娠晚期血栓性疾病的预测。

[关键词] 蛋白 C;蛋白 S;血浆抗凝血酶Ⅲ;D-二聚体;妊娠晚期血栓性疾病;预测价值**[中图分类号]** R714.25**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3136-04

Diagnostic value of thrombosis markers for thrombotic diseases in late pregnancy*

WANG Xin, LI Xiaolan, LI Wenjuan, AN Dongmei[△]

(Department of Gastroenterology QianJiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of thrombus-prone markers (protein C, protein S activity, plasma antithrombin Ⅲ and D-dimer) in patients with thrombotic diseases during pregnancy. **Methods** From February 2017 to July 2020, 73 pregnant women with thrombotic diseases in late pregnancy were selected as the case group, and 73 healthy pregnant women during the same period were selected as the control group. Compared protein C, plasma antithrombin Ⅲ activity and other laboratory indicators of the two groups, used logistic regression analysis to determine the comprehensive effects of various factors on thrombotic diseases in late pregnancy, and used receiver operating characteristic (ROC) curve to determine the prediction of each indicator on thrombotic diseases in late pregnancy value. **Results** Multivariate results showed that increased protein C activity ($OR=0.723,95\%CI=0.536-0.973$), increased plasma antithrombin Ⅲ activity ($OR=0.748,95\%CI=0.564-0.991$), and increased protein S activity ($OR=0.701,95\%CI=0.507-0.969$) were the protective factors, while increased D-dimer level ($OR=1.435,95\%CI=1.022-2.014$) was the risk factor for thrombotic diseases in late pregnancy ($P<0.05$). ROC analysis results showed that the cut-off values of protein C activity, plasma antithrombin Ⅲ activity, protein S activity, and D-dimer for the prediction of thrombotic diseases in late pregnancy was 85.78%, 99.29%, 86.72%, and 595.86 $\mu\text{g/L}$, respectively. The diagnostic efficiency of the combined diagnosis of the four was higher than that of the individual indicators ($P<0.05$). **Conclusion** Thrombosis markers help predict thrombotic diseases in the third trimester of pregnancy.

[Key words] protein C; protein S; plasma antithrombin Ⅲ; D-dimer; thrombotic diseases in late pregnancy; predictive value

孕期妇女因激素水平改变、纤维蛋白原水平升高等原因而使孕妇处于高凝状态,此类改变可为分娩后

的胎盘剥离面及裂伤的出血提供预防性止血保护,但同时也为动静脉血栓的形成提供了便利条件^[1-2]。以

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020FYYX197)。

作者简介:王鑫(1989—),主治医师,硕士,主要从事妊娠期并发症早期诊

治研究。△ 通信作者,E-mail:mengfan19620319@163.com。

往产后大出血是围生期妇女死亡的首要原因,近年研究显示随着各国对产后出血的高度重视使得该病的死亡率有所下降,目前静脉血栓栓塞症在部分发达国家已成为产妇死亡的首要原因,因此,对于妊娠期血栓性疾病的早期诊断具有重要的意义^[3]。妊娠期血栓中有 20% 为动脉血栓,其余 80% 为静脉血栓,静脉血栓以下肢及盆腔血栓常见,对于该病的诊断,目前仍以彩色多普勒超声等影像学检查为主,但影像学检查具有一定的滞后性,不利于该病的早诊断、早治疗^[4-5]。蛋白 C、蛋白 S 活性、血浆抗凝血酶Ⅲ及 D-二聚体为临床常用的易栓症筛查标志物,多项研究证实上述指标可用于预测易栓症,但对于妊娠期妇女这一特殊人群是否适用,目前尚无定论^[6]。因此,本研究旨在通过分析易栓标志物在妊娠期血栓性疾病患者中的价值,以期对妊娠期血栓性疾病患者的早期诊断提供新的思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2020 年 7 月本院就诊的 73 例妊娠晚期血栓性疾病孕妇作为病例组。纳入标准:(1)经血管彩超确诊下肢深静脉血栓形成或肺动脉 CT 造影检查确诊为肺动脉栓塞;(2)单胎妊娠,孕周在 28 周及以上;(3)孕妇神志清醒,智力正常,可配合进行相关检查;(4)研究对象均已获知情同意。排除标准:(1)慢性肝、肾疾病患者;(2)妊娠期高血压患者;(3)妊娠期糖尿病患者;(4)年龄在 35 岁以上者;(5)在孕 28 周内被检出血栓性疾病者。观察组年龄 21~33 岁,平均(28.02±4.75)岁;BMI 21.35~29.62 kg/m²,平均(24.73±4.02)kg/m²;孕次 1~3 次,平均(1.75±0.49)次;孕周 29~36 周,平均(32.08±2.09)周;产次 0~2 次,平均(1.10±0.25)

次。以年龄(±5)岁、孕周(±2)周进行 1:1 配比,选取同期 73 例健康孕妇作为对照组,年龄 23~34 岁,平均(27.95±4.92)岁;BMI 21.09~29.27 kg/m²,平均(25.03±4.11)kg/m²;孕周 28~35 周,平均(32.17±2.11)周;孕次 1~3 次,平均(1.83±0.52)次;产次 0~2 次,平均(1.05±0.28)次。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

病例组在确诊妊娠期血栓症但未接受抗凝治疗前采血,对照组则在入组时抽取空腹外周静脉血 6 mL。采用法国 STA-R 全自动凝血仪,蛋白 C 及血浆抗凝血酶Ⅲ活性采用发色底物法检测,蛋白 S 活性采用凝固法检测,试剂均为仪器专用配套试剂。以美国贝克曼库尔特公司生产的 DM2000 型全自动血细胞分析仪对白细胞计数、血红蛋白水平及血小板计数进行检测,采用美国贝克曼库尔特公司的 AU480 型全自动生化分析仪对患者总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇及 D-二聚体水平。比较两组各实验室检查指标,并判断各指标对妊娠晚期血栓性疾病的综合作用。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;多因素分析采用 logistic 回归分析法,以受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠晚期血栓性疾病的单因素分析

两组蛋白 C 活性、血浆抗凝血酶Ⅲ活性、蛋白 S 活性、总胆固醇、D-二聚体比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 妊娠晚期血栓性疾病的单因素分析($n=73, \bar{x}\pm s$)

项目	对照组	病例组	t	P
蛋白 C 活性(%)	99.02±21.07	85.17±18.17	4.250	<0.001
血浆抗凝血酶Ⅲ活性(%)	103.17±24.08	95.72±18.25	2.107	0.037
蛋白 S 活性(%)	97.62±20.11	83.26±14.21	4.983	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.42±1.17	6.55±1.09	-0.695	0.488
血红蛋白水平(g/L)	130.27±14.88	135.09±22.14	-1.544	0.125
血小板计数($\times 10^9/L$)	221.04±49.73	229.85±52.15	-1.045	0.298
总胆固醇(mmol/L)	1.04±0.25	1.24±0.22	-5.131	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	4.19±1.39	4.27±1.44	-0.342	0.733
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.92±0.53	1.87±0.49	0.592	0.555
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.02±0.15	1.06±0.22	-1.284	0.201
D-二聚体($\mu g/L$)	392.04±95.32	715.28±108.55	-19.118	<0.001

2.2 妊娠晚期血栓性疾病的多因素分析

以差异有统计学意义的单因素作为自变量,妊娠

晚期血栓性疾病发生情况作为因变量行多因素 logistic 回归分析,自变量均为连续型变量,均按原值进入

回归,因变量赋值:0=无妊娠晚期血栓性疾病,1=有妊娠晚期血栓性疾病。结果显示:蛋白 C 活性升高、血浆抗凝血酶Ⅲ活性升高及蛋白 S 活性升高为妊娠晚期血栓性疾病的保护性因素,D-二聚体水平升高为妊娠晚期血栓性疾病的危险因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 妊娠晚期血栓性疾病的多因素分析

项目	β	S.E	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
蛋白 C 活性	-0.325	0.152	4.572	0.014	0.723	0.536	0.973
血浆抗凝血酶Ⅲ活性	-0.291	0.144	4.084	0.029	0.748	0.564	0.991
蛋白 S 活性	-0.355	0.165	4.629	0.007	0.701	0.507	0.969
总胆固醇	0.277	0.162	2.924	0.072	1.319	0.960	1.812
D-二聚体	0.361	0.173	4.354	0.018	1.435	1.022	2.014

表 3 ROC 曲线分析结果

项目	截断值	AUC	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
蛋白 C 活性	85.78%	0.650	0.562~0.739	0.002	72.6	56.2
血浆抗凝血酶Ⅲ活性	99.29%	0.599	0.505~0.693	0.039	60.3	69.9
蛋白 S 活性	86.72%	0.796	0.721~0.872	<0.001	78.1	78.3
D-二聚体	595.86 $\mu\text{g/L}$	0.803	0.726~0.880	<0.001	82.2	83.6
联合诊断	—	0.879	0.814~0.943	<0.001	89.0	56.2

—:无数据。

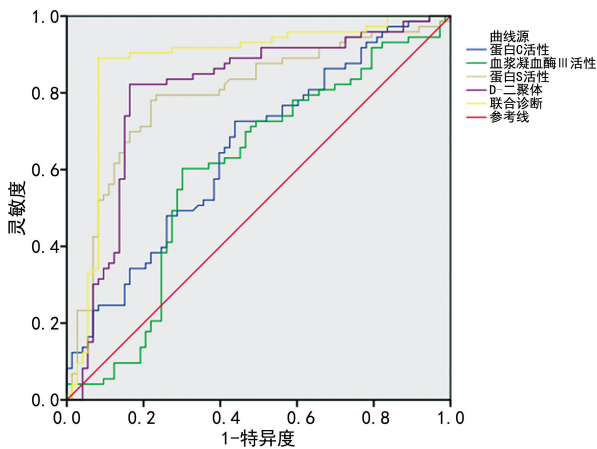


图 1 ROC 曲线分析结果

3 讨论

在健康人群中,纤溶系统与凝血系统长期处于动态平衡状态,凝血及止血过程均是通过此平衡而实现^[7]。当出现血流瘀滞、血液处在高凝状态或血管内皮损伤时可引起血栓形成,对于妊娠期妇女而言除上述因素外,母体为适应分娩的需要也可导致机体而处于高凝状态,再加上胎儿在妊娠晚期体重骤升使子宫对于母体下肢循环的压迫加剧而使下肢静脉血流速度骤降,同时孕妇活动量较日常大为下降,在上述众多因素综合作用下导致妊娠晚期血栓性疾病的发生风险明显升高^[8-9]。血栓栓塞性疾病发病急骤,若得

2.3 ROC 曲线分析

蛋白 C 活性、血浆抗凝血酶Ⅲ活性、蛋白 S 活性及 D-二聚体四者联合诊断对妊娠晚期血栓性疾病预测的曲线下面积(AUC)高于各指标单独检测($P < 0.05$),见图 1、表 3。

不到及时有效的治疗可引起猝死,因此,对于妊娠期血栓性疾病的预测具有重要的意义,虽然影像学检查为妊娠期血栓性疾病诊断的金标准,但具有一定的滞后性,对于妊娠期血栓性疾病的预测价值有限^[10-11]。

国外有研究认为产妇年龄大于 35 岁、产次大于 3 次为妊娠晚期血栓性疾病的危险因素^[12],本研究却显示两组年龄、产次、BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),原因可能与本次研究在排除标准设置时将年龄大于 35 岁的产妇排除,产次方面则与本次纳入研究患者产次大于 3 次者较少有关。本研究通过单因素基础上多因素 logistic 回归分析结果显示:蛋白 C 活性升高、血浆抗凝血酶Ⅲ活性升高及蛋白 S 活性升高为妊娠晚期血栓性疾病的保护性因素,D-二聚体水平升高为妊娠晚期血栓性疾病的危险因素($P < 0.05$)。D-二聚体系纤维蛋白单体经活化因子Ⅻ交联后再经纤溶酶水解所产生的降解物,已被证实其定量检测可反映药物溶栓效果及新血栓形成的诊断与筛选^[13],本研究结果显示在孕妇这一特殊人群体内 D-二聚体水平升高,同样可引起患者血栓性疾病风险增加。妊娠期妇女在妊娠过程中可产生微体碎片,此碎片可经血液循环进入肺部,在肺循环中激活凝血系统释放凝血酶而引起血管内凝血,同时凝血酶可对纤维蛋白作用,并将纤维蛋白转化为交联蛋白,纤维系统被激活后可形成多种纤维蛋白降解产物而使血管内

血栓更清晰地显示出来,因此,在妊娠期妇女 D-二聚体水平明显升高且随着其水平的升高,机体血栓性疾病的发生风险增加^[14-15]。蛋白 C 是由肝脏合成的维生素 K 依赖血浆丝氨酸蛋白酶原,其可通过抑制凝血因子 VIIa 或 Va 而抑制血液凝固^[16]。蛋白 S 为肝脏合成的维生素 K 依赖的非酶性血浆蛋白,主要通过消除 Xa 对凝血因子 Va、IXa、VIIIa 的保护作用而促进蛋白 C 抗凝活性的发挥^[17]。血浆抗凝血酶 III 为血浆中主要的血栓抑制因子,可使活化的凝血因子被灭活而防止血管内表面血栓形成^[18]。在妊娠血栓性疾病发生时可使内、外源性凝血途径被激活而生成凝血酶,消耗血浆抗凝血酶 III,使其活性下降^[19]。同时,组织因子的释放可活化凝血酶,在蛋白 S 的参与下加速活化蛋白 C,使抗凝物质大量被消耗而使蛋白 S 及蛋白 C 水平下降,因此,可通过检测上述指标而预测妊娠血栓性疾病的发生^[20]。ROC 曲线分析结果显示,蛋白 C 活性、血浆抗凝血酶 III 活性、蛋白 S 活性及 D-二聚体四者联合诊断(指联合检测 D-二聚体高于截断值或蛋白 C 活性、血浆抗凝血酶 III 活性、蛋白 S 活性其中 1 个指标低于截断值即判断为妊娠晚期血栓性疾病)对妊娠晚期血栓性疾病预测的 AUC 高于各指标单独检测,可能与联合检测时可由不同指标综合反映机体状况,有利于提高孕妇妊娠晚期血栓性疾病的风险预测准确率。因此,临床上可通过对上述指标进行动态监测以预测妊娠晚期血栓性疾病,对于监测结果显示风险较高的孕妇应加强孕期管理,并指导孕妇进行合理的饮食及运动,必要时给予药物治疗,并注意定期进行孕期检查加强对上述指标的检测,以期最大限度地改善患者的预后^[1]。

综上所述,蛋白 C 活性、血浆抗凝血酶 III 活性、蛋白 S 活性及 D-二聚体为妊娠晚期血栓性疾病的独立性危险因素,四者联合诊断联合诊断可有助于妊娠晚期血栓性疾病的预测。

参考文献

- [1] 王晨,杨慧霞. 2018 年美国妇产科医师学会关于“妊娠期血栓栓塞症”的新推荐[J]. 中华围产医学杂志,2019,22(2):139-140.
- [2] SUN M, LIU C, ZHAO N, et al. Predictive value of platelet aggregation rate in postpartum deep venous thrombosis and its possible mechanism[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5215-5220.
- [3] 蔺莉,王静. 重视高危因素,规范管理,合理诊治妊娠期血栓栓塞性疾病:《2018 ACOG 实践简报:妊娠期血栓栓塞症的临床管理指南》解读[J]. 中国全科医学,2018,21(30):3659-3664.
- [4] 陈奕,朱燕. 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症的诊断与治疗[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(9): 635-639.
- [5] 颜露春,范可心,叶蔚,等. 妊娠期合并静脉血栓栓塞性疾病的危险因素及临床特点分析[J]. 中国计划生育和妇产科,2017,4(9):34-37.
- [6] SAHA M, MCDANIEL J K, ZHENG X L. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(10): 1889-1900.
- [7] ASSAB T A, RAVEH-BRAWER D, ABRAMOWITZ J, et al. The Predictive value of thromboelastogram in the evaluation of patients with suspected acute venous thromboembolism[J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(3): 272-278.
- [8] SHEEN J J, HARAMATI L B, NATENZON A, et al. Performance of low-dose perfusion scintigraphy and CT pulmonary angiography for pulmonary embolism in pregnancy [J]. *Chest*, 2018, 153(1): 152-160.
- [9] PESHKOVA A D, SAFIULLINA S I, EVTU-GINA N G, et al. Premorbid hemostasis in women with a history of pregnancy loss [J]. *Thromb Haemostasis*, 2019, 119(12): 1994-2004.
- [10] SHET A S, WUN T. How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease [J]. *Blood*, 2018, 132(17): 1761-1769.
- [11] KRUGER P C, EIKELBOOM J W, DOUKETIS J D, et al. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management [J]. *Med J Australia*, 2019, 210(11): 516-524.
- [12] VAN DER POL L M, MAIRUHU A T A, TROMEUR C, et al. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism [J]. *Blood Rev*, 2017, 31(2): 31-36.
- [13] SUGIURA-OGASAWARA M, EBARA T, MATSUKI T, et al. Endometriosis and recurrent pregnancy loss as new risk factors for venous thromboembolism during pregnancy and postpartum: the JECS Birth Cohort [J]. *Thromb Haemostasis*, 2019, 119(4): 606-617.
- [14] DE CAROLIS S, TABACCO S, RIZZO F, et al. Antiphospholipid syndrome: an update on risk factors for pregnancy outcome [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(10): 956-966. (下转第 3145 页)

- lateral lymph node dissection after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(21):2877-2888.
- [6] HU Y H, WEI J W, CHANG H, et al. The high pCR rate of sandwich neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer may translate into a better long-term survival benefit: 5-year outcome of a phase II clinical trial[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:4363-4369.
- [7] ZHU J, LIU A, SUN X, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by ugt1a1 status in patients with locally advanced rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36):4231-4239.
- [8] 彭海花, 王成涛, 余昕, 等. 局部晚期直肠癌术前同期放化疗达 pCR 者预后分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(10):1079-1082.
- [9] KIM T G, PARK W, CHOI D H, et al. Factors associated with lateral pelvic recurrence after curative resection following neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2014, 29(2):193-200.
- [10] OGURA A, KONISHI T, CUNNINGHAM C, et al. Neoadjuvant (Chemo) radiotherapy with total mesorectal excision only is not sufficient to prevent lateral local recurrence in enlarged nodes: results of the multicenter lateral node study of patients with low cT3/4 rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(1):33-43.
- [11] ATEF Y, KOEDAM T W, OOSTENDORP S E V, et al. Lateral pelvic lymph node metastases in rectal cancer: a systematic review [J]. *World J Surg*, 2019, 43(12):3198-3206.
- [12] KIM M J, HUR B Y, LEE E S, et al. Prediction of lateral pelvic lymph node metastasis in patients with locally advanced rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy: focus on MR imaging findings [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195815.
- [13] AKIYOSHI T, TODA S, TOMINAGA T, et al. Prognostic impact of residual lateral lymph node metastasis after neoadjuvant (chemo) radiotherapy in patients with advanced low rectal cancer [J]. *BJS Open*, 2019, 3(6):822-829.
- (收稿日期:2020-12-29 修回日期:2021-04-21)
-
- (上接第 3139 页)
- [15] KAMOLRATANAPIBOON K, TANTANATE C. Inappropriate use of D-dimer and impact on the test characteristics for deep vein thrombosis exclusion [J]. *Scand J Clin Lab Inv*, 2019, 79(6):431-436.
- [16] TIMP J F, BRAEKKAN S K, LIJFERING W M, et al. Prediction of recurrent venous thrombosis in all patients with a first venous thrombotic event: the Leiden Thrombosis Recurrence Risk Prediction model (L-TRRiP) [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(10):e1002883.
- [17] TRAN H A, GIBBS H, MERRIMAN E, et al. New guidelines from the thrombosis and haemostasis society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism [J]. *Med J Australia*, 2019, 210(5):227-235.
- [18] SHI J, YE J, ZHUANG X, et al. Application value of Caprini risk assessment model and elevated tumor-specific D-dimer level in predicting postoperative venous thromboembolism for patients undergoing surgery of gynecologic malignancies [J]. *J Obst Gynaecol Res*, 2019, 45(3):657-664.
- [19] DEMETRIO PABLO R, MUÑOZ P, et al. Thrombocytopenia as a thrombotic risk factor in patients with antiphospholipid antibodies without disease criteria [J]. *Med Clin (Barc)*, 2017, 148(9):394-400.
- [20] CHEN Y, LIN L. Potential value of coagulation parameters for suggesting preeclampsia during the third trimester of pregnancy [J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(1):39-43.
- (收稿日期:2020-12-23 修回日期:2021-04-11)