

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)24-0104-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.24.022



低分子肝素干预下妊娠期血液高凝状态患者 D -二聚体水平与妊娠结局相关性分析*

范琳君^{1,2}, 吴丹娜^{3△}

(1. 海南医科大学药学院, 海南 海口 571199; 2. 黑龙江中医药大学附属第四医院, 黑龙江 哈尔滨 150070;
3. 海南医科大学附属海南医院, 海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨低分子肝素干预下妊娠期血液高凝状态患者 D -二聚体水平与妊娠结局的相关性, 以及不良妊娠发生的独立影响因素。方法 选取医院2018年1月至2024年12月收治的妊娠期血液高凝状态患者472例, 按妊娠结局的不同分为正常妊娠组(369例)和不良妊娠组(103例)。两组患者均予低分子肝素干预, 收集患者就诊期间的一般资料及实验室指标, 并分别检测患者孕早期(<14 周)、孕中期($14\sim27$ 周)、孕晚期(≥ 28 周)的血浆 D -二聚体水平。比较两组患者不同孕期 D -二聚体水平, 并应用单因素和多因素 Logistic 回归分析评估不良妊娠发生的危险因素。结果 472例患者随着孕周增加血浆中 D -二聚体水平呈升高趋势。两组患者孕早期、孕中期 D -二聚体水平无显著差异($P>0.05$), 但不良妊娠组患者孕晚期 D -二聚体水平显著高于正常妊娠组($P<0.05$)。单因素与多因素 Logistic 回归分析表明, 流产次数($OR=1.70$)、凝血酶原时间($OR=0.08$)、国际标准化比值($OR=0.53$)、孕晚期 D -二聚水平($OR=1.98$)均是患者出现不良妊娠结局的独立影响因素($P<0.05$)。结论 低分子肝素干预期间, 妊娠期血液高凝状态患者的孕晚期 D -二聚体水平与妊娠结局相关, 因此, 动态监测孕晚期 D -二聚体水平, 结合既往流产史和凝血功能评估, 对优化妊娠期管理策略, 继而改善妊娠结局具有重要意义。

关键词: 妊娠期; 血液高凝状态; 低分子肝素; D -二聚体; 妊娠结局; 危险因素; 相关性分析

Correlation Analysis Between D -Dimer Levels and Pregnancy Outcomes in Patients with Gestational Hypercoagulable State Under Low-Molecular-Weight Heparin Intervention

FAN Linjun^{1,2}, WU Danna³

(1. School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 571199; 2. The Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China 150070; 3. Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the correlation between D -dimer levels and pregnancy outcomes in patients with gestational hypercoagulable state under low-molecular-weight heparin (LMWH) intervention, as well as the independent influencing factors for adverse pregnancy outcomes. **Methods** A total of 472 patients with gestational hypercoagulable state admitted to the hospital from January 2018 to December 2024 were selected and divided into the normal pregnancy group (369 cases) and the abnormal pregnancy group (103 cases) according to pregnancy outcomes. All patients received LMWH intervention. General data and laboratory indicators during hospitalization were collected, and plasma D -dimer levels were detected in the first trimester (<14 weeks), second trimester ($14\sim27$ weeks), and third trimester (≥ 28 weeks), respectively. D -dimer levels in different trimesters were compared between the two groups, and univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to evaluate the risk factors for adverse pregnancy outcomes. **Results** Among the 472 patients, plasma D -dimer levels showed an increasing trend with the progression of gestational weeks. There were no significant differences in D -dimer levels between the two groups in the first and second trimesters ($P>0.05$), but the D -dimer level in the third trimester of the abnormal pregnancy group was significantly higher than that in the normal pregnancy group ($P<0.05$). Univariate and multivariate Logistic regression analyses indicated that the number of miscarriages ($OR=1.70$), prothrombin time ($OR=0.08$), international normalized ratio ($OR=0.53$), and third-trimester D -dimer level ($OR=1.98$) were independent influencing factors for adverse pregnancy outcomes ($P<0.05$). **Conclusion** During LMWH intervention, the third trimester D -dimer level is correlated with pregnancy outcomes in patients with gestational hypercoagulable state. Therefore, dynamic monitoring of third trimester D -dimer levels, combined with the assessment of previous miscarriage history and coagulation function, is of great significance for optimizing gestational management strategies and improving pregnancy outcomes.

Key words: gestation; hypercoagulable state; low-molecular-weight heparin; D -dimer; pregnancy outcome; risk factor; correlation analysis

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目[22A200003]; 海南省卫生健康科技创新联合项目[WSJK2025MS145]; 海南省高等学校教学改革研究项目[Hnjg2025-93]。

第一作者: 范琳君, 女, 硕士研究生, 主管中药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)339056368@qq.com。

△通信作者: 吴丹娜, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)wudannachangchang@163.com。

女性妊娠期间体内的生理变化会导致凝血系统处于高凝状态,导致血栓形成的风险显著增加,危及母婴健康^[1]。 D -二聚体是血液高凝状态的重要指标,其水平升高与潜在的血栓形成风险相关。临床对于存在易栓症或免疫系统疾病的孕产妇,常需进行抗凝治疗,以降低妊娠期并发症和不良妊娠结局的风险。根据《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》^[2],低分子肝素被推荐为孕产妇抗凝治疗的首选药物,尤其对复发性流产并血栓前状态的患者,其临床应用普遍^[2]。研究表明,随着孕周增加,孕妇血浆中的 D -二聚体水平通常会出现生理性升高的现象,甚至高于参考值上限水平^[3]。而 D -二聚体的异常升高与多种不良妊娠结局相关,包括产后出血、血栓形成风险增加及胎儿生长受限等^[4]。目前对妊娠期高凝状态采取低分子肝素干预下 D -二聚体与妊娠结局的相关性研究较少^[5]。鉴于此,本研究中拟开展相应探讨,并识别不良妊娠结局的潜在危险因素,为临床实践提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:妊娠期;存在血栓形成倾向疾病(易栓症、抗磷脂综合征、未分化结缔组织病、系统性红斑狼疮)^[5];夫妇双方均无染色体异常或其他家族遗传病史;彩超检查未见胎儿生殖器官畸形情况;无支原体或衣原体感染。本研究经医院医学伦理委员会审批(批件号:医伦研[2024]741号)。

排除标准:合并心、肝、肾等器质性疾病;生殖器官器质性疾病或生殖器官畸形;妊娠期应用甾体类激素药物。

病例选择:选取医院2018年1月至2024年12月收治的妊娠期血液高凝状态患者472例。按妊娠结局的不同分为正常妊娠组(369例)和不良妊娠组(103例)。

1.2 方法

资料收集:收集患者一般资料,包括年龄、民族、体质指数(BMI),以及流产次数、血液检测指标等。

低分子肝素干预:患者均予依诺肝素钠注射液(山东新时代药业有限公司,国药准字H20223252,规格为每支0.4 mL:4 000 AXaIU)干预。根据孕周情况给药,孕早期(<14周)每次4 000 IU;孕中期(14~<28周),维持4 000 IU,或根据个体情况调整至6 000 IU;孕晚期($\geq$ 28周)维持6 000 IU;均每日1次。

1.3 观察指标

实验室指标:采集患者干预后的空腹肘静脉血4 mL,置含枸橼酸钠的离心管中,3 000 r/min离心(离心半径10 cm)15 min(下同),取血浆。采用全自动五分类血液分析仪检测血浆血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、血小板计数(PLT);采用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBiL)、直接胆红素(DBiL)、

间接胆红素(IBiL)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;采用全自动血凝分析仪检测凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。分别抽取各孕期患者空腹静脉血4 mL,同法取血浆,应用全自动血凝分析仪及 D -二聚体检测试剂盒和质控品,检测血浆 D -二聚体水平。指标参考值范围见表1。

表1 实验室指标参考值范围

Tab. 1 Reference ranges of laboratory indicators

指标	范围	指标	范围
Hb	110~150 g/L(女性)	TC	3.0~5.7 mmol/L
HCT	37%~48%(女性)	TG	0~2.25 mmol/L
PLT	(100~300) $\times 10^9$ /L	LDL-C	2.6~4.1 mmol/L
ALT	9~50 U/L	PT	11~14 s
TBiL	0~21 μ mol/L	INR	0.8~1.5
DBiL	0~8 μ mol/L	TT	12~16 s
IBiL	0~13 μ mol/L	Fib	2~4 g/L
Cr	44~133 μ mol/L	APTT	25~37 s
UA	208~428 μ mol/L	D -二聚体	$\leq$ 0.5 mg/L

妊娠结局:随访患者至分娩或流产,统计自然流产、早产(<37周)、胎儿窒息、低出生体重儿(<2 500 g)、巨大儿(体质量>4 500 g)、胎膜早破、异位妊娠等不良妊娠结局发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件学分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;以妊娠结局(正常=0,不良=1)为因变量,将单因素中差异有统计学意义的指标($P < 0.05$)及不同孕期 D -二聚体水平作为自变量(异常=0,正常=1)纳入多因素Logistic回归分析,分析引发不良妊娠的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同孕期 D -二聚体水平

两组患者孕早期和孕中期 D -二聚体水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但不良妊娠组患者孕晚期 D -二聚体水平显著高于正常妊娠组($P < 0.05$)。详见表2。

表2 两组患者不同孕期 D -二聚体水平比较

Tab. 2 Comparison of D -dimer levels in different trimesters

between the two groups

组别	孕早期	孕中期	孕晚期
正常妊娠组($n = 369$)	0.71 $\pm$ 0.82	1.45 $\pm$ 1.40	2.07 $\pm$ 1.37
不良妊娠组($n = 103$)	0.86 $\pm$ 0.69	1.72 $\pm$ 1.22	2.96 $\pm$ 1.89
t 值	-1.72	-1.74	-4.47
P 值	0.086	0.082	<0.001

2.2 影响因素分析

单因素分析结果显示,两组患者流产次数、PT、INR 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。多因素分析结果显示,流产次数、PT、INR、孕晚期 $D - 二聚体$ 水平是患者不良妊娠结局发生的独立影响因素($P < 0.05$)。详见表 4。

表 3 单因素分析结果($\bar{X} \pm s$)
Tab. 3 Results of univariate analysis ($\bar{X} \pm s$)

项目	正常妊娠组($n = 369$)	不良妊娠组($n = 103$)	t 值	P 值
年龄(岁)	32.85 ± 4.29	33.59 ± 5.03	-1.49	0.137
BMI(kg/m ²)	25.77 ± 3.32	25.62 ± 3.70	0.41	0.684
流产次数(次)	1.59 ± 1.29	2.35 ± 1.38	-5.19	<0.001
Hb(g/L)	116.62 ± 13.49	117.45 ± 13.79	-0.55	0.585
HCT	0.35 ± 0.04	0.35 ± 0.04	-0.19	0.848
PLT($\times 10^9/L$)	223.37 ± 60.36	213.89 ± 65.88	1.38	0.168
ALT(U/L)	13.25 ± 10.22	13.50 ± 7.30	-0.23	0.816
TBiL($\mu\text{mol/L}$)	5.26 ± 2.40	4.98 ± 2.92	0.99	0.32
DBiL($\mu\text{mol/L}$)	2.25 ± 0.72	2.16 ± 0.82	1.02	0.309
IBiL($\mu\text{mol/L}$)	3.02 ± 2.06	2.82 ± 2.41	0.84	0.403
Cr($\mu\text{mol/L}$)	46.36 ± 10.58	46.59 ± 15.35	-0.18	0.861
UA($\mu\text{mol/L}$)	309.17 ± 77.51	313.32 ± 102.51	-0.45	0.656
TC(mmol/L)	5.74 ± 1.26	5.84 ± 1.32	-0.64	0.524
TG(mmol/L)	2.57 ± 1.38	2.67 ± 1.43	-0.66	0.509
LDL-C(mmol/L)	2.73 ± 0.88	2.76 ± 0.89	-0.34	0.736
PT(s)	11.16 ± 1.01	9.26 ± 0.92	17.28	<0.001
INR	0.91 ± 0.07	0.80 ± 0.07	13.47	<0.001
TT(s)	15.28 ± 1.12	15.36 ± 1.92	-0.42	0.675
Fib(g/L)	4.55 ± 0.92	4.73 ± 1.08	-1.72	0.085
APTT(s)	30.12 ± 4.58	30.52 ± 4.68	-0.77	0.441

表 4 多因素分析结果
Tab. 4 Results of multivariate analysis

变量	β	SE	Wald	P 值	OR(95%CI)
常数项	-2.80	0.29	-9.71	<0.001	0.06(0.03,0.11)
流产次数	0.53	0.19	2.82	0.005	1.70(1.18,2.47)
PT	-2.52	0.41	-6.15	<0.001	0.08(0.04,0.18)
INR	-0.64	0.30	-2.17	0.030	0.53(0.29,0.94)
孕晚期 $D - 二聚体$ 水平	0.68	0.14	4.72	<0.001	1.98(1.49,2.63)

3 讨论

妊娠期血液高凝状态对孕妇和胎儿均有较大负面影响,易引发早产、死胎等不良妊娠结局,甚至严重威胁孕妇的生命^[6]。本研究中正常妊娠患者占比明显高于不良妊娠患者,说明低分子肝素干预效果较好,因为,低分子肝素能抑制凝血酶相关因子,减少纤维蛋白形成,防止胎盘微血栓,通过调节母体的凝血-纤溶平衡,改善胎盘灌注。此外,低分子肝素还具有抗炎、促血管生成、免疫调节等效应,直接影响胎盘发育,通过抑

制典型促炎因子生成,减少血管内皮损伤,降低子痫前期风险,维持胎盘血管正常形成。本研究中,正常妊娠组与不良妊娠组患者孕早期、孕中期 $D - 二聚体$ 水平无显著差异,原因主要为孕早期和孕中期凝血系统的激活程度较轻,生理性高凝状态尚未达到峰值,且不良妊娠结局的病理过程可能尚未通过 $D - 二聚体$ 水平体现。但不良妊娠组患者孕晚期 $D - 二聚体$ 水平显著高于正常妊娠组,反映凝血系统过度激活与微血栓形成可能参与不良妊娠结局的终末环节。因此,对于妊娠期血液高凝状态患者,因动态监测孕晚期 $D - 二聚体$ 水平,根据检测结果合理调整低分子肝素的使用,以预防不良妊娠结局发生^[7]。

多因素 Logistic 回归分析显示,流产次数、PT、INR、孕晚期 $D - 二聚体$ 水平均是导致妊娠期血液高凝状态患者发生不良妊娠结局的独立影响因素。其中流产风险与母体的凝血状态密切相关,尤其是在高凝状态下,胎盘的血流供应受到影响,导致胎儿发育不良或流产。而高凝状态导致微血栓形成,妨碍胎盘正常功能,增加妊娠并发症的风险^[8]。因此,临床医师应高度关注该类患者流产史。妊娠期 $D - 二聚体$ 异常升高,则反映潜在的高凝状态,增加不良妊娠结局的风险^[9]。研究表明, $D - 二聚体$ 水平的升高与胎盘功能不全、胎儿生长受限及流产等不良妊娠结局密切相关^[10]。因此,定期监测 $D - 二聚体$ 水平对于识别高风险妊娠至关重要。PT 和 INR 作为重要的临床指标,二者异常多提示凝血因子缺乏、肝功能障碍或抗凝药物的过量使用,均易导致妊娠期并发症(如妊娠高血压、胎盘早剥等)的发生^[11]。特别是 PT 异常,意味着凝血系统的紊乱,增加了孕妇出血的风险,威胁母婴生命安全。临床在制订相关治疗方案时应综合评估以上因素,以降低不良妊娠发生率^[12-15]。

综上所述,妊娠期血液高凝状态患者孕晚期 $D - 二聚体$ 水平与不良妊娠结局显著相关。此外,流产次数、PT、INR 及孕晚期 $D - 二聚体$ 水平均为不良妊娠结局的独立危险因素。因此,定期监测患者孕期 $D - 二聚体$ 水平对评估妊娠风险和优化妊娠管理具有重要意义。但本研究仅探讨低分子肝素干预,针对患者制订个体化治疗方案。此外,研究还存在样本量小和随访时间短等局限。未来还需进一步开展抗凝药物使用的最佳剂量研究,以及建立更具特异性的检测指标,提高妊娠期管理效果和改善妊娠结局。

参考文献

[1] 夏 璵,蒋利萍. 围生期生殖道感染对孕产妇血液高凝状态,妊娠结局的影响及干预[J]. 中国卫生检验杂志,2022, 32(11):1350-1353.
[2] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝