

· 论著 · 腹部 ·

昆明地区正常孕妇凝血指标参考区间建立及结果分析*

梅泽宣 杨思晶 杨槐丽 姜蕾 石春风 沈云松*

昆明安琪儿妇产医院检验科(云南 昆明 650032)

【摘要】目的 分析妊娠不同阶段凝血功能、D二聚体和抗凝指标变化趋势,为临床诊疗提供参考。**方法** 选取正常妊娠妇女410例和健康育龄未孕妇女108例,将妊娠妇女分为早孕组、中孕组、晚孕组3组,分别检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、D二聚体(DD)、蛋白C(PC)和抗凝血酶-III(AT-III)水平并对结果进行分析。**结果** Fib和D二聚体随妊娠进展而升高,早孕组Fib和D二聚体显著高于未孕组($P<0.01$),妊娠各组间差异有统计学意义($P<0.01$),早孕组APTT、TT、AT-III显著低于未孕组,差异有统计学意义($P<0.01$),APTT、AT-III妊娠期各组差异无统计学意义($P>0.05$),TT中孕组和晚孕组显著低于未孕组和早孕组($P<0.01$),PT早孕组比未孕组轻微延长,差异无统计学意义($P>0.05$),晚孕组显著低于未孕组和早孕组($P<0.01$),PC早孕组比未孕组升高,差异无统计学意义($P>0.05$),中孕组和晚孕组显著高于未孕组和早孕组($P<0.01$)。**结论** 随着孕周的增加,凝血功能逐渐增强,孕妇血液处于高凝状态。

【关键词】 凝血功能;妊娠;D二聚体**【中图分类号】** R271.41**【文献标识码】** A**【基金项目】** 昆明地区不同孕周孕妇凝血分析参考区间建立的研究(2021-11-01-0010)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.12.035

Determination and Analysis of Reference Intervals for Coagulation Parameters During Normal Pregnancy*

MEI Ze-xuan, YANG Si-jing, YANG Huai-li, JIAN Lei, SHI Chun-feng, SHEN Yun-song*.

Department of Clinical Laboratory, Kunming Angel Women's & Children's Hospital, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Abstract: Objective To analyze changes in coagulation function during pregnancy, and offer references for clinical diagnosis and treatment. **Methods** In total, 410 healthy pregnant women and 108 cases of healthy non-pregnant women of childbearing age were included, and the pregnant women were divided into three groups by stages of pregnancy: first trimester, second trimester, and third trimester groups. Levels of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), Fibrinogen (Fib), D-dimer (DD), protein C(PC) and antithrombin-III(AT-III) were measured in both pregnant and non-pregnant subjects, and the results were analyzed. **Results** Fib and D-dimer levels increased with the progression of pregnancy, significantly higher in the first trimester group than in the non-pregnant group and significantly different between the non-pregnant and pregnant subjects (all $P<0.01$). APTT, TT, and AT-III levels were significantly lower in the first trimester group as compared with the non-pregnant subjects (all $P<0.01$). PT was slightly longer in the first trimester group than in the non-pregnant group, suggesting a difference with no statistical significance ($P>0.05$). PT and TT were significantly different between the first trimester and second trimester groups, as well as between the first trimester and third trimester groups ($P<0.01$, respectively), PC was increaser in the first trimester group than in the non-pregnant group, suggesting a difference with no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** Coagulation function as gestational weeks increase.

Keywords: Coagulation Function; Pregnancy; D-dimer

妊娠是女性特殊的生理过程,与未孕妇女相比,孕妇的凝血功能会发生显著变化,主要表现为凝血功能增强,血液处于高凝状态^[1]。同时,妊娠妇女存在静脉淤滞和血管损伤,从而导致妊娠人群发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的风险是非妊娠人群的3~4倍,VTE复发风险是同年龄非妊娠女性的4~6倍^[2],因此,对孕妇出凝血状态进行准确的评估及管理极为重要。由于环境和地理位置等因素的影响,生理指标之间存在差异^[3],虽然已有研究对不同妊娠阶段正常孕妇和未孕妇女的凝血和抗凝指标进行了比较,但多数仅限于凝血功能或孕期某一时段研究^[4],对凝血功能和抗凝蛋白多指标报告较少,本研究通过对正常未孕妇女及正常妊娠妇女的早、中、晚孕的APTT、PT、TT、Fib、AT-III、PC和D二聚体结果分析,为临床预防产科不良事件的发生提供参考。本研究经本院伦理委员会批准。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取昆明安琪儿妇产医院建档的健康孕妇410例为健康妊娠组。

纳入标准:自然受孕;单胎妊娠;年龄18~35周岁;相关资料完整,行出凝血检测。排除标准:双胎或多胎妊娠;有产科并发症;出血性疾病或血栓性疾病史;心血管疾病;自身免疫性疾病史。并选取同组健康育龄未孕女性108名作为未孕对照组。按照《妇产科学》第9版孕组分类标准^[5],将410例健康孕妇分为三个亚组,早孕组(<14 周)135例、中孕组(14~27+6周)135例和晚孕组(≥ 28 周)140例。

1.2 标本采集 采集含有0.3mL枸橼酸钠抗凝剂的静脉血共3.0mL,室温1500×g离心15分钟,血浆血小板计数小于 $10\times 10^9/L$ ^[6]。

1.3 方法 仪器为Sysmex CS 5100 全自动血凝仪。APPT、

【第一作者】梅泽宣,男,副主任检验师,主要研究方向:实验室质量管理。E-mail: 695638926@qq.com

【通讯作者】沈云松,女,主任检验师,主要研究方向:免疫学。E-mail:1687238256@qq.com

PT、TT采用凝固法，D二聚体采用免疫比浊法，AT-III和PC采用发色底物法，Fib采用Clauss法，PC、APTT、PT、TT、Fib、D二聚体采用配套的试剂、校准品和质控品，AT-III采用武汉中泰生物技术有限公司的试剂和校准品。

1.4 统计学方法 使用SPSS 22.0统计软件进行数据处理，离群值剔除采用Dixon法，Kolmogorov Smirnov方法对各凝血指标进行正态性检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。APTT、PT、TT、Fib、PC和AT-III的参考区间采用双侧百分位数法，以P2.5~P97.5表示，D二聚体采用单侧百分位数法，以P95表示。

2 结果

2.1 各组临床资料 各组年龄和孕龄(周)，见表1。

2.2 早孕组和未孕组比较 APTT、TT和AT-III显著下降，差异有统计学意义($P<0.01$)，D二聚体和Fib显著增加，差异有统计学意义($P<0.01$)，PT早孕组轻微延长，差异无统计学意义($P>0.05$)，PC早孕组轻微升高，差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 妊娠组各组比较 Fib和D二聚体随孕周增加而升高，且各组间差异均具有统计学意义($P<0.01$)，APTT、PT、TT、AT-III随周的增加而缩短，PC中孕组和晚孕组显著高于早孕组($P<0.01$)，见图1。

表1 研究对象一般信息

组别	n	年龄(岁)	孕龄(周)
未孕组	108	29(26~33)	/
早孕组	135	31(28~33)	11.2(9.4~12.2)
中孕组	135	30(27~32)	26.1(25.6~27.0)
晚孕组	140	30(27~33)	37.6(29.3~38.0)
H	/	2.88	/
P	/	0.41	/

注：年龄和孕龄用[M(P25~P75)]表示，各组间年龄比较采用Kruskal-Wallis检验，检验结果用P表示，/表示无数据。

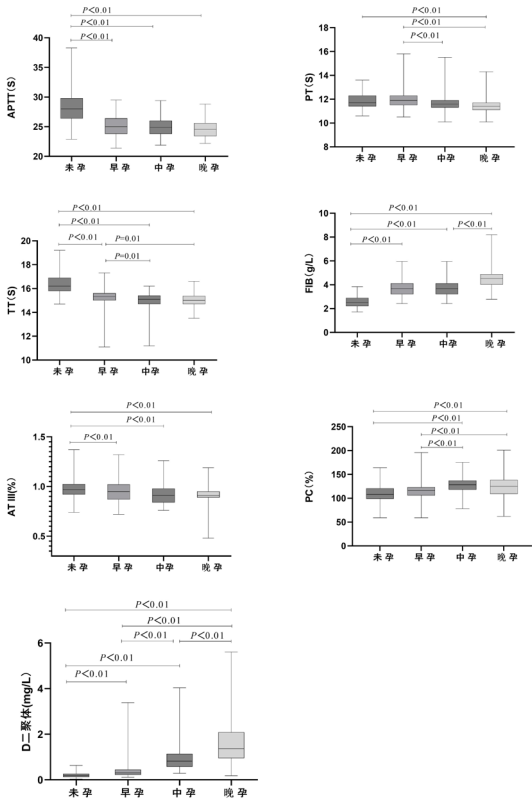


图1 反映各组APTT、PT、TT、Fib、AT-III、PC和D二聚体的变量箱线图；矩形框中的上中下三条线分别表示变量值的第75、50、25百分位数；上下截止横线分别表示最大值和最小值。

2.4 参考区间建立和验证 采用美国临床实验室标准化协会(clinical laboratory standard institute, CLSI)C28 A3文件推荐^[7]，使用大于120例样本非参数法建立本实验室妊娠不同阶段凝血和抗凝血指标特异性参考区间，见表2。

表2 APTT、PT、TT、Fib、AT-III、PC、D二聚体参考区间

项目	早孕组	中孕组	晚孕组
APTT(S)	25.00(21.96~29.10)	24.90(22.28~29.22)	24.55(22.55~28.29)
PT(S)	11.90(10.68~14.30)	11.60(10.68~13.88)	11.40(10.40~12.80)
TT(S)	15.30(14.08~16.60)	15.10(12.56~16.06)	15.00(13.95~16.19)
FIB(g/L)	3.66(2.55~5.02)	3.88(2.76~5.40)	4.52(3.04~5.95)
AT-III(%)	94.50(77.72~114.92)	91.40(76.10~110.00)	91.30(65.24~112.89)
PC(%)	115.94(89.40~152.80)	128.22(88.00~167.00)	125.00(86.73~180.95)
DD(mg/L)	0.30(<1.00)	0.82(<2.26)	1.36(<3.29)

注：D二聚体以M(P95)表示参考区间上限；APTT、PT、TT、FIB、AT-III、PC参考区间以M(P2.5~P97.5)表示。

3 讨论

本研究发现，APTT、PT、TT随妊娠进展而缩短，Fib随

妊娠进展而显著升高，研究结果说明随着妊娠进展孕妇凝血功能逐渐增强，这与一些研究结果一致^[8]。D二聚体随着妊娠进

展而升高,说明孕妇体内存在纤溶亢进,钱蓓蓓等研究也证实,纤溶酶原活性随着妊娠进展而升高^[9]。AT-III是人体内最重要的抗凝蛋白,本研究结果与WANG W等^[8]报道一致,原因可能与孕妇处于高凝状态的凝血机制有关,肝脏减少对AT-III的产生,从而使AT-III的活性降低^[10]。PC是人体内除了AT-III之外重要的抗凝蛋白,但同属抗凝蛋白的PC在妊娠期间整体呈上升趋势,文献报道妊娠小于12周PC每天增长0.21%,且随着孕周的增长可显著增加^[11],PC活性的增加可能是为了中和母胎界面的凝血酶生成,以维持正常妊娠^[12],但也有学者认为PC在妊娠期间呈逐步下降趋势抗凝功能相对减弱^[1]。徐殿琴等研究认为孕妇机体抗凝系统没有被激活,是通过凝血系统和纤溶系统来维持动态平衡^[13]。

本研究参考区间与张启迪等^[14]和樊凤娇等^[15]参考区间数值并不完全一致,但基本趋势相同,这种差异可能因为地域分布、检测方法和研究方法不同有关。值得一提的是,已有诸多指南和专家共识将D二聚体作为VTE阴性排除的指标^[16],但指南推荐的cut-off值并不适用于孕妇,因此建立符合本地不同孕周妊娠妇女凝血和抗凝血参考区间意义重大。

综上所述,早孕组D二聚体和FIB已经显著升高,随着孕周的增加,凝血功能和纤溶功能逐步增强,而抗凝功能则需进一步研究。

参考文献

- [1] Cui C, Yang S, Zhang J, et al. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy[J]. *Thrombosis Research*, 2017, 156: 82.
- [2] 叶圣龙, 王永清. 妊娠相关静脉血栓栓塞症的预防和治疗[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(3): 6.
- [3] Ho P, Ng C, Rigano J, et al. Significant age, race and gender differences in global coagulation assays parameters in the normal population[J]. *Thrombosis Research*, 2017, 154: 80-83.
- [4] 郑园园, 徐晓敏, 张翔, 等. 低危妊娠女性孕晚期D二聚体和纤维蛋白原的参考值范围及意义[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(10): 5.

- [5] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学(第9版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 43-45. WS/T 359-2011, 血浆凝固实验血液标本的采集及处理指南[S].
- [6] 中华医学会检验医学分会, 北京整合医学学会血栓与止血分会, 吴俊, 等. 常规血浆凝固实验质量保证专家共识[J]. *临床检验杂志*, 2023, 41(1): 5.
- [7] CLSI Document C28-A3c: 2008. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. 3rd ed[S]. Wayne, PA, 2008: 28-61.
- [8] Wang W, Long K, Deng F, et al. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(4): e23724 [2021-11-29].
- [9] 钱蓓蓓, 陶佳莹, 毛佩敏, 等. 不同孕期孕妇蛋白C, 蛋白S, 纤溶酶原变化及其临床意义[J]. *检验医学*, 2022, 37(9): 3.
- [10] 於王骥, 陈兆军, 袁园, 等. 健康妇女孕期抗凝指标的变化[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(9): 3.
- [11] Said J M, Ignjatovic V, Monagle P T, et al. Altered reference ranges for protein C and protein S during early pregnancy: Implications for the diagnosis of protein C and protein S deficiency during pregnancy[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(5): 984-988.
- [12] Fu M, Liu J, Xing J, et al. Reference intervals for coagulation parameters in non-pregnant and pregnant women[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 1519.
- [13] 徐殿琴, 冉连会, 杨元, 等. 妊娠妇女出凝血相关指标的影响因素及参考范围[J]. *贵阳医学院学报*, 2019.
- [14] 张启迪, 魏玉梅, 刘兴会, 等. 凝血功能随孕周及年龄的变化及其参考值[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(10): 6.
- [15] 樊凤娇, 宋睿, 吴秉毅, 等. 孕组凝血功能参考区间的建立及在静脉栓塞和产后出血中的运用[J]. *广东医学*, 2019, 40(2): 6.
- [16] 刘铠宾, 杨异, 李辉, 等. 胸部创伤静脉血栓栓塞症诊治及预防中国专家共识(2022版)[J]. *中华创伤杂志*, 2022, 38(7): 581-591.

(收稿日期: 2023-11-24)

(校对编辑: 韩敏求)