

The Test Value of Plasma D-Dimer and Blood Coagulation Function after Pregnancy with Assisted Reproductive Technology

Ke Liang

Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin, Guangxi, 541002, China

Abstract

With the extensive application of assisted reproductive technology (ART), reports of thrombotic complications are increasing, according to the literature ART the incidence of thrombosis after pregnancy is about 0.04. A growing number of studies have shown that, anovulatory drugs increased the activity of coagulation factor VIII, tissue factor, von willebrand factor (VWF), Activation of exogenous coagulation pathway; Antithrombin III, protein S, C and other inhibitory factors synthesis and activity decreased, attenuating the anticoagulant mechanism; plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and tissue plasminogen activator (t-PA) decreased, the fibrinolytic activity increased. These changes can be seen as prethrombotic, the clinical manifestations were shortened prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT), the activity levels of fibrinogen (FIB) and D-dimer (D-D) increased. ART the changes of coagulation function in early, middle and late pregnancy, early warning, propose treatment recommendations.

Keywords

assisted reproduction; pregnancy; prethrombotic state; D-dimer; coagulation function

血浆 D-二聚体及凝血功能四项在辅助生殖技术妊娠后的检验价值

梁柯

广西壮族自治区南溪山医院, 中国·广西 桂林 541002

摘要

随着辅助生殖技术 (ART) 的大量应用, 有关血栓并发症的报道逐渐增加, 文献报道 ART 妊娠后并发血栓形成的发生率约为 0.04%。越来越多的研究表明, 促排卵药物的使用会凝血因子 VIII、组织因子、血管性血友病因子 (VWF) 活性增加, 激活外源性凝血途径; 抗凝血酶原 III、蛋白 S、C 等抑制因子合成与活性下降, 减弱抗凝机制; 纤溶酶原激活物抑制物 (PAI-1) 和组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 减少, 纤溶活性增加。以上变化可表现为血栓前状态, 临床表现为凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶原时间 (APTT) 缩短, 纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D) 活性水平升高。通过动态监测 ART 妊娠后孕早、中、后期的凝血功能变化, 早期预警, 提出治疗建议。

关键词

辅助生殖; 妊娠; 血栓前状态; D-二聚体; 凝血功能

1 引言

在中国, 人类辅助生殖技术 (ART) 给无数不孕家庭带来福音的同时, 也伴随着一些严重并发症的发生。而最严重的莫过于动静脉血栓栓塞和肺栓塞形成, 导致流产, 甚至危及母胎生命。预防血栓关键在于提前评估血栓前状态 (PTS) 风险, 早发现, 早干预。

【作者简介】梁柯 (1983-), 男, 中国广东电白人, 研究生学历, 主管技师, 从事临床检验诊断学、生殖医学实验室等研究。

2 ART 妊娠 PTS 形成病因

人类辅助生殖技术应用中, 促排卵药物用于促进多卵泡同步募集与成熟, 常用药物包括枸橼酸氯米芬、来曲唑及促性腺激素类药物如卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 等, 均有报道血栓形成事件。上述药物引起凝血功能异常的机制主要在于雌、孕激素超生理剂量升高, 导致凝血因子 V III、组织因子、血管性血友病因子 (VWF) 活性增加, 激活外源性凝血途径, 增强促凝血作用; 抗凝血酶 III、蛋白 S、蛋白

C等凝血抑制因子合成与活性下降,减弱抗凝机制;前列腺素(PG)水平升高,增强毛细血管通透性,导致血液浓缩;纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)和组织型纤溶酶原激活物(t-PA)减少,纤溶活性增加。除通过雌孕激素作用外,尿源性及重组FSH等促排卵药物本身可直接引起凝血抑制因子显著减少及血小板功能异常,并且重组FSH对凝血功能的影响可能更显著^[1]。卵巢过度刺激征(OHSS)是ART助孕并发血栓形成的重要因素^[2]。大量文献报道,OHSS、高雌激素水平均可导致凝血因子增多、激活,抗凝物质水平下降、活性降低,血液处于高凝状态^[3]。以上变化可表现为血栓前状态(PTS),表现为部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)缩短,纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)活性水平升高,甚至血栓栓塞危及母体和胎儿生命。2ART妊娠后各期凝血功能变化在妊娠早期,胎盘绒毛膜合体滋养层细胞分泌大量hCG,增加毛细血管通透性,使血液浓度升高,PT、APTT开始出现轻微的缩短。

在妊娠中期,下腔静脉及髂静脉随着子宫逐渐增大回流受阻;孕激素水平升高使平滑肌紧张度降低,减慢血液流速,母体呈高凝状态。随着孕周继续增长,为了避免产后过度出血并促进子宫内膜修复,凝血与纤溶的平衡发生变化:血浆纤维蛋白原、凝血因子、血小板、可溶性纤维蛋白单体、PAI-1水平升高,t-PA活性减弱,血液呈高凝状态。多胎妊娠时hCG水平更高,凝血及纤溶系统失衡加剧、血管内皮损伤、炎症介质释放,导致更严重的凝血功能异常^[2]。

妊娠晚期PT、APTT时间缩短,FIB含量较非孕妇女增加50%以上。D-D明显增高。ART获得妊娠后具有其自身特点,在ART治疗过程中需大量应用促排卵药物,对患者的凝血功能产生一定的影响^[3]。此外,人工授精、胚胎移植等操作损伤了血管内皮功能而导致血液高凝状态,导致局部组织微血栓形成,引起胚胎缺血、缺氧,胎盘纤维发生沉着梗死,进而引起种植失败、流产等不良妊娠结局^[4]。已有大量研究表明,在妊娠、分娩和产褥期,母体的凝血和纤溶系统出现显著改变^[5]。而异常的凝血和纤溶系统可增加母体和胎儿的死亡率^[6]。

3 ART妊娠检测血浆D-二聚体、凝血功能四项的必要性

研究^[7-8]发现,对分娩前孕妇联合检测凝血功能四项、

血浆D-二聚体(D-D)能及时了解体孕妇体内的凝血及纤溶情况,有助于预防血栓形成及产后并发症。目前,凝血功能四项是临床最常用的判断出血性疾病的诊断指标^[9],APTT主要反映内源性凝血是否正常;PT主要反映外源性凝血是否正常;TT反映纤维蛋白转变为纤维蛋白原过程中,纤维蛋白原是否异常,纤溶或其降解产物及异常抗凝物质是否增多。作为凝血活化标志物,FIB在血液凝固中发挥重要作用,其在凝血酶作用下转化为纤维蛋白单体,并形成纤维网,从而包绕血液有形成分,形成血栓^[10]。D-D是交联纤维蛋白经水解后的特异性降解产物,随着孕期的增加而逐渐升高,可作为血栓继发性纤溶的敏感指标^[11]。

4 结语

ART助孕并发血栓是一个发生率低,但可引起致残、致死严重后果的并发症,应根据患者血栓形成的风险,做好血栓并发症的预防工作^[14]。通过动态监测各妊娠期的血浆D-D、凝血功能四项,可以及时掌握ART妊娠孕妇血液的凝血改变,从而有效地评估PTS的风险。早发现,早干预,为进一步的溶栓治疗以及监测预后提供数据基础,对于保障母胎安全有着重要的临床意义。

参考文献

- [1] Bar J,Orvieto R,Lahav J,et al.Effect of urinary versus recombinant follicle-stimulating hormone on platelet function and other hemostatic variables in controlled ovarian hyper stimulation [J]. Fertil Steril,2004,82(06):1564-1569.
- [2] 郭艺红,孙莹璞.控制性卵巢刺激与凝血功能[J].实用妇产科杂志,2019,35(5):337-340.
- [3] 高媛,乔宠.低分子肝素治疗复发性流产对肝功能的影响[J].中国医科大学学报,2016(06):535-537.
- [4] Tsikouras P,Christoforidou A,Bothou A,etal. Overcoming heparin resistance in pregnant women with anti thrombin deficiency: a case report and review of the literature[J].Journal of Medical Case Reports,2018,12(01):169.
- [5] 陈海生,于胜泳,王宏,等.老年伴有高同型半胱氨酸血症高血压与不稳定型心绞痛的相关性研究[J].中国医师进修杂志,2015,38(09):660-663.
- [6] 张铁梅,樊昕,徐秀英,等.血Hcy同型半胱氨酸水平对原发性高血压患者血压变异性和动脉硬化影响的研究[J].中国医药导

- 刊,2015,17(05):445-446+448.
- [7] 迪丽努尔,卡米拉,阿尔孜古丽·木塔力甫.分娩前孕妇血浆D二聚体与FDP联合检测的临床意义[J].血栓与止血学,2016,22(04):424-425.
- [8] 陈本海.中期孕妇凝血功能检测结果分析[J].吉林医学,2016,37(05):1080-1081.
- [9] 彭强.妊娠晚期凝血功能指标检测的变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2016,37(9):1254-1255.
- [10] Ducloy-Bouthors AS, Mignon A, Huissoud C, et al. Fibrinogen concentrate as a treatment for postpartum haemorrhage-induced coagulopathy: A study protocol for a randomised multicentre controlled trial. The fibrinogen in haemorrhage of DELivery (FIDEL) trial [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016(04):293-298.
- [11] 景阳,丁萌,肖艳平,等.相关静脉血栓栓塞症的D二聚体变化特征及临界值研究[J].血栓与止血学,2018(01):51-53.
- [12] Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(2):12103.
- [13] Rogolino A, Coccia ME, Fedi S, et al. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyper stimulation syndrome: possible association with clinical outcome [J]. *Blood Coagulation Fibrinolysis*, 2003, 14(03):277-282.
- [14] 张惠红,郭艺红,苏迎春.辅助生殖技术并发血栓形成5例分析[J].中国计划生育学杂志,2014,22(04):274-276.