

Clinical Value of Four Coagulation Functions and D-dimer after Assisted Reproductive Technology Pregnancy

Ke Liang

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

Abstract

Objective: With the use of assisted reproductive technology (ART), the literature reports of thrombotic complications increase year by year, and the incidence of complicated thrombosis after ART pregnancy is about 0.05%. More and more studies show that the use of ovulation induction drugs activates exogenous coagulation pathway, the synthesis and activity of antithrombin, proteogen S and C, and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and tissue plasminogen activator (t-PA) increase fibrinolytic activity. The above changes can be manifested in the prothrombotic state, with clinical corresponding manifestations of shortened prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT), thrombin time (TT), and increased activity levels of fibrinogen (FIB) and D-dimer (D-D). Early warning by dynamic monitoring of coagulation changes after ART pregnancy. **Methods:** 120 pregnant women from May 2019 to December 2022 and 120 natural pregnant women were randomly selected during the same period, which were divided into experimental group and control group, and the coagulation and fibrinolysis function of the 3 groups were examined, and their clinical application value was analyzed. **Results:** Compared with the APTT, TT, and PT groups ($P>0.05$), the D-dimer and FIB groups ($P<0.05$), significantly higher between ART and natural gestation groups, and the increasing trend in ART groups was statistically significant ($P<0.05$); the ART and natural gestation groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with natural pregnant women, the blood hypercoagulation state of pregnant women pregnant with ART is more significant. Considering its clinical medication, surgical factors and age, clinical medical staff need to pay attention to it, so as to ensure the safety of mother and baby.

Keywords

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

辅助生殖技术妊娠后凝血功能四项及 D-二聚体的临床价值

梁柯

广西壮族自治区南溪山医院, 中国·广西桂林 541002

摘要

目的: 随着辅助生殖技术 (ART) 的使用, 血栓并发症的文献报道逐年增加, ART妊娠后并发血栓的发生率约为0.05%。越来越多的研究表明, 促排卵药物的使用会使得凝血因子Ⅷ、血管组织因子、血管性血友病因子活性增加等因素激活外源性凝血途径; 而抗凝血酶原Ⅲ、蛋白酶原S、C等抑制因子的合成与活性下降, 相应的会抵抗人体抗凝机制。同时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) 的减少, 导致纤溶活性增加。以上变化可表现为血栓前状态, 临床相应的表现为凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶原时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT) 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妊娠后孕期的凝血功能变化, 早期预警。**方法:** 将2019年5月—2022年12月期间363例随机抽取的120例经ART妊娠的孕妇和在此期间随机选取的120例自然妊娠女性, 并同期选取非妊娠健康女性120例作为研究对象, 将其分为实验组与对照组, 检查3组女性凝血和纤溶功能, 分析其临床应用价值。**结果:** 三组受试者APTT、TT及PT指标相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而D-二聚体与FIB指标三组相比, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), ART妊娠组与自然妊娠组指标均明显提升, 且ART妊娠组上升趋势更大, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); ART妊娠组与自然妊娠组孕周相比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:** 相较于自然妊娠孕产妇, 经ART妊娠孕产妇的血液高凝状态更显著, 考虑与其临床用药、手术因素和年龄有关, 需临床医护人员加以重视, 从而保障母婴安全。

关键词

辅助生殖; 妊娠; 血栓前状态; 凝血功能; D-二聚体

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2019年5月—2022年12月期间363例随机抽取的120例经ART妊娠的孕妇和在此期间随机选取的120例自然妊娠女性, 并同期选取非妊娠健康女性120例作为研究对象, 设为实验组和对照组。

1.1.1 入组标准

- ①入组孕产妇均为头位妊娠; ②入组年龄 ≥ 18 岁;
- ③产妇产周超过36周, 并足月活产; ④受试者对本次实验知情, 并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准

- ①妊娠期间具有胎儿发育异常史者; ②伴有子宫-胎

盘功能不良或子痫前期的患者；③合并全身免疫性疾病、甲状腺功能减退等；④孕期服用影响纤溶功能及机体凝血的药物，如肝素、阿司匹林等。

1.2 方法

对所有受试者，抽取其晨起空腹静脉血（1.8mL），使用枸橼酸钠抗凝，采集血液标本 1h 内离心，3000r/min，离心 10min，分离血浆。使用全自动血凝分析仪（CS-5100 型，日本希森美康 Sysmex）进行分析，操作严格遵循说明书开展，使用凝固法分析其凝血功能四项，并使用免疫比浊法对 D-二聚体进行检测。

1.3 观察指标

详细记录三组受试者的凝血功能四项（PT、APTT、FIB、TT）与 D-二聚体指标，并进行组间比对。

1.4 统计学处理

使用 SPSS22.0 对所得数据进行分析处理，计数资料以

百分比表示，卡方检验计量资料用（±s）表示，t 检验以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

ART 妊娠孕产妇年龄高于自然妊娠组与对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），但 ART 妊娠组与自然妊娠组平均孕周相比差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。详见表 1。

2.2 凝血功能与 D-二聚体指标

三组受试者 PT、APTT 及 TT 指标相比，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），而 D-二聚体与 FIB 指标三组相比，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），ART 妊娠组与自然妊娠组指标均明显提升，且 ART 妊娠组上升趋势更大，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），详见表 2。

表 1 一般资料组间比对（±s）

组别	例数	平均年龄（岁）	平均孕周（周）
对照组	120	30.27 ± 2.20*	—
自然妊娠组	120	27.41 ± 2.17*	38.22 ± 1.78
ART 妊娠组	120	33.46 ± 2.01	38.45 ± 1.71
<i>F/t</i>		656.200	0.705
<i>P</i>		0.000	0.415

注：* 表示与 ART 妊娠组相比，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

表 2 凝血功能与 D-二聚体指标组间比对（±s）

组别	例数	D-二聚体（mg/L）	TT（s）	APTT（s）	FIB（g/L）	PT（s）
对照组	120	1.72 ± 0.42*	16.04 ± 3.07	31.74 ± 3.90	2.40 ± 0.56*	10.30 ± 0.75
自然妊娠组	120	6.02 ± 1.47*	15.85 ± 3.98	31.11 ± 3.81	3.74 ± 0.93*	10.20 ± 0.69
ART 妊娠组	120	8.41 ± 2.36	15.60 ± 4.21	30.96 ± 4.00	4.31 ± 0.64	10.19 ± 0.74
<i>F</i>		975.520	1.150	2.730	612.150	2.460
<i>P</i>		0.000	0.318	0.066	0.000	0.085

注：* 表示与 ART 妊娠组相比，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

3 讨论

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^[1]。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^[2]。

妊娠时，血液生理性稀释，但却又呈现一种高凝状态。

【课题项目】广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题（项目编号：Z20201438）。

【作者简介】梁柯（1983-），男，中国广东电白人，在职硕士，副主任技师，从事临床检验诊断学、生殖医学实验室研究。

除 FXI 和 FX III 外凝血因子的活性大多增高。FIB 浓度逐渐增高，可达 4~6g/L，表明妊娠时，存在易于发生血管内凝血的基础。而妊娠后期，PLT 的生理性降低，又在一定程度上促进了血栓形成^[3]。同时，ART 应用过程中，不可避免地使用促排卵药物，促进多卵泡的募集与成熟。其中常用药物包含克罗米芬、尿促性素、绒促性素等，及促性腺激素类药物如卵泡刺激素（FSH）、黄体生成素（LH）等，此类药物均有文献报道血栓形成事件的发生^[4]。此类药物引起凝血功能异常、纤溶亢进的机制可能主要来源于雌、孕激素超生理剂量的异常升高，从而导致凝血因子、组织相关因子、血管性血友病因子的活性增加，从而激活外源性凝血途径，导致凝血功能增强；抗凝血酶 III、蛋白 S 等凝血抑制因子合成下降，减弱机体抗凝机制；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^[5]。此外伴随着雌、孕激素的大量使用也会使得毛细

血管通透性增强,血液浓缩,增加血栓生成的可能性^[6]。雌、孕激素的异常导致的凝血功能变化外,一些促排卵药物也可直接导致血小板功能下降或异常及凝血抑制因子的减少,在实际应用中,卵泡刺激素对凝血功能的影响可能表现得更为明显。ART助孕过程中所导致卵巢过度刺激征(OHSS)是可能并发血栓形成的重要原因^[7]。大量文献报道,OHSS、高雌激素水平均可引起凝血因子活性增强,从而导致凝血功能异常,血液处于高凝状态^[8]。此时可表现为血栓前状态(PTS),PT、APTT时间缩短,FIB浓度增高、D-二聚体(D-D)水平升高,溶栓功能亢进表现,严重时出现血栓栓塞危及母体和胎儿生命。ART妊娠早期,胎盘滋养层细胞会大量分泌hCG,从而导致毛细血管通透性增加,血液浓度升高,凝血因子激活,PT、APTT开始出现轻微的缩短^[9]。随着孕周继续增长,孕晚期,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^[10]。而在ART助孕过程中,为提高受孕成功率,有时会同时植入两个囊胚。而同时多胎妊娠也会带来更严重的血栓风险,hCG水平更高,凝血及纤溶系统失衡加剧,导致更严重的凝血功能异常。此外,人工授精、穿刺取卵、胚胎移植等操作会损伤到血管内皮细胞^[11],刺激机体激活凝血途径,导致局部组织微血栓形成^[12]。已有大量研究表明,在整个孕周期、产褥期,凝血功能的异常和纤溶平衡系统的失调可增加胎儿的活产率及母体的死亡率^[13]。

本次研究中,我们对三类人群进行了凝血功能四项以及D-二聚体的检测。研究显示,三组受试者PT、APTT及TT凝血指标相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),而ART妊娠组孕产妇D-二聚体与FIB指标三组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。D-二聚体、FIB两项指标ART妊娠组与自然妊娠组指标均明显提升,且ART妊娠组上升趋势更大,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步说明ART妊娠组孕产妇的较正常妊娠组的血液高凝状态更为显著。除此之外,本次实验未能对ART妊娠的孕产妇的各激素水平的变化和正常妊娠的孕产妇的各激素水平的变化差异对凝血功能、D-二聚体的影响进行进一步的讨论。本次研究中ART妊娠组孕产妇年龄高于自然妊娠组与对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),考虑自然妊娠组与ART妊娠组孕产妇的年龄差异,需进一步对其进行探讨,针对不同年龄阶段对孕产妇体内D-二聚体及凝血功能进行评估,明确其与年龄增长的关系。

4 结语

ART助孕技术孕期及产褥过程并发血栓是一个发生率较低,但可能引起致残、致死严重后果的并发症^[14]。因此,我们应根据ART孕产妇形成血栓前状态的风险,做出评估,做好血栓并发症的预防。通过动态监测妊娠各时期的凝血功

能四项、血浆D-二聚体水平,可以及时掌握ART妊娠孕妇产血液的凝血改变,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] 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(4):424-425.
- [2] 陈本海.中期孕妇凝血功能检测结果分析[J].吉林医学,2016,37(5):1080-1081.
- [3] 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.
- [4] 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(4):293-298.
- [5] 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(6):1564-1569.
- [6] 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(1):51-53.
- [7] 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.
- [8] 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(3):277-282.
- [9] 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.
- [10] 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(6):535-537.
- [11] Tsikouras P, Christoforidou A, Bothou A, et al. 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(1):169.
- [12] 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(9):660-663.
- [13] 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(5):445-446+448.
- [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(4):274-276.