

D-二聚体在妊娠期急性肺栓塞诊断中的研究进展

武免免, 焦光宇*

(中国医科大学附属盛京医院第一呼吸内科, 沈阳 110004)

中图分类号: R593.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)03-0449-05

摘要:急性肺栓塞是妊娠相关恶性死亡的主要原因之一。因担心电离辐射对胎儿的影响, 导致患者对影像学检查的依从性差, 因而临床上更依赖于 D-二聚体对肺栓塞的排除作用。D-二聚体是交联纤维蛋白的特异性降解产物, 是排除急性肺栓塞最重要的初筛指标。由于妊娠期 D-二聚体水平可出现生理性升高, 因此其在妊娠期肺栓塞诊断中的筛查效能存在争议。D-二聚体水平可用于初步评估妊娠期肺栓塞发生的可能性, 了解其在妊娠期升高的机制、不同孕期的变化及肺栓塞的危险因素, 对妊娠期肺栓塞病情的评估及预测具有重要作用。

关键词:妊娠期; 肺栓塞; D-二聚体; 筛查指标; 阈值

Research Progress of D-dimer in Acute Pulmonary Embolism during Pregnancy WU Mianmian, JIAO Guangyu.
(Department of Respiratory Medicine, Shengjing Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract: Acute pulmonary embolism is the leading cause of pregnancy-related maternal death. The concern that the influence of ionizing radiation on the fetus leads to poor compliance with imaging examination, so it is clinically more dependent on the exclusion of D-dimer for the diagnosis of pulmonary embolism. D-dimer is a specific product of fibrin degradation and is used as the most important primary screening index for the exclusion of acute pulmonary embolism. Because of the physiological increase in D-dimer levels during pregnancy, the screening efficacy in the diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy is controversial. D-dimer level can be used to initially assess the possibility of pulmonary embolism during pregnancy. Understanding the mechanism of D-dimer elevation during pregnancy, changes during different pregnancy stages and risk factors for pulmonary embolism, play an important role in the assessment and prediction of the disease.

Key words: Pregnancy; Pulmonary embolism; D-dimer; Screening indicator; Threshold

妊娠期肺栓塞指妊娠期发生的肺栓塞, 可发生于产前、产时以及产后三个时期, 包括症状阳性和症状阴性的肺栓塞^[1]。在发达国家, 妊娠期血栓栓塞的发病率为 1/1 000, 约是普通人群的 10 倍^[2]。肺栓塞是引起妊娠期恶性死亡的首要原因, 分娩后发生风险更高, 尤其是剖宫产术后^[3]。若发现不及时或处理不当, 20%~30% 的患者会死亡^[4]。据报道, 发达国家产妇死亡原因中有 14% 是由急性肺栓塞事件导致的^[5]。因此, 早期诊断肺栓塞具有重要的临床价值。

D-二聚体可作为肺栓塞的初步筛选工具, 具有经济、快速、高敏感性等优点^[6]。D-二聚体诊断急性肺栓塞的灵敏度为 92%~100%, 对于低、中度疑似肺栓塞患者具有较高的阴性预测值, 若 D-二聚体 < 500 μg/L 可基本排除急性肺栓塞^[7]。但 D-二聚体的水平在妊娠期间可发生生理性升高, 使常规诊断截值失去准确性。因此, D-二聚体在妊娠状态急性肺栓塞中的筛查作用存在争议^[8]。现对近年来 D-二聚体在妊娠期急性肺栓塞中的研究进展予以综述, 以期孕产妇肺栓塞的诊断提供思路。

1 急性肺栓塞的发生机制

肺栓塞是由外源性或内源性栓子阻塞肺动脉管腔, 导致血流减少或中断, 引起不同程度的血流动力学和气体交换障碍的临床综合征。肺血栓栓塞症是最常见的急性肺栓塞类型, 栓子大多来自盆腔和

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.03.007

基金项目: 国家自然科学基金(81170068); 辽宁省重点研发攻关项目(2017225009)

*通信作者 E-mail: jiaogy@sj-hospital.org

下肢深静脉,血栓尾部漂浮在血流中,静脉血流量增加(用力大便、长期卧床后突然活动)或静脉内压发生急剧变化等可造成血栓脱落,脱落的血栓迅速通过大静脉和右心,阻塞肺动脉及其分支,导致肺循环阻力增加和肺动脉高压。早期机体通过 Frank-Starling 机制和神经体液机制的代偿作用暂时稳定体循环血压。当失代偿后,先后出现右心功能不全和左心回心血量减少,造成机体血流动力学不稳定。通气/血流比失调、心排血量减少及因右心房压力增加而出现卵圆孔再开放等导致严重的呼吸功能障碍。急性肺栓塞临床表现复杂,缺乏特异性,有些患者可以突然出现低血压、休克甚至猝死,但有些患者可完全无症状^[9-10]。因此,早发现、早治疗可控制急性肺栓塞恶化,改善病情,甚至完全恢复血液灌注;反之极易进展为心源性猝死,严重威胁患者生命。

2 影响妊娠期栓塞的危险因素

导致血液高凝状态、静脉血流瘀滞、血管壁损伤(即 Virchow 三联征)的因素均是影响静脉血栓形成的危险因素^[11]。孕产妇血液中凝血因子、纤维蛋白原以及纤溶酶原激活物抑制剂水平的升高可使血液处于高凝状态;孕晚期体内雌孕激素水平发生变化,通过影响肝脏功能加重临产妇女的血液高凝状态^[12]。妊娠期胎盘产生大量孕酮使静脉平滑肌松弛,增大的子宫压迫盆腔、下肢静脉等使静脉血流缓慢。分娩过程中的机械损伤等易导致盆腔血管内皮受损,从而形成静脉血栓。孕产妇的特殊生理状态使血液高凝、静脉血流瘀滞、血管壁损伤三大危险因素贯穿于妊娠的任何阶段,妊娠期女性发生肺栓塞的风险较普通人群明显升高。因此,及时、准确地诊断妊娠期肺栓塞至关重要。肺栓塞指南对妊娠期急性肺栓塞的诊断无特殊调整,诊断的金标准仍是 CT 肺动脉造影和(或)肺通气/灌注扫描^[7]。但对于孕产妇而言,影像学检查会大大增加医疗风险,导致不必要的辐射暴露,患者多不愿接受。D-二聚体作为急性肺栓塞排除诊断中的主要指标广泛用于普通人群,但对妊娠期妇女的作用存在争议。

3 D-二聚体与妊娠期急性肺栓塞

3.1 D-二聚体的形成

D-二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,是纤维蛋白原活化后形成的交联纤维蛋白经水解产生的一种特异性降解产物,在临床工作中常被用作近期血栓形成的标志物^[13]。

急性血栓形成时,凝血系统激活,凝血酶作用于纤维蛋白原使其分解掉纤维蛋白肽 A 和肽 B,进而转化为纤维蛋白单体。纤维蛋白单体通过聚集作用以非共价键结合的方式形成纤维蛋白聚合体,这种聚合体在 XⅢ α 和钙离子的参与下,使相邻纤维蛋白链形成 ϵ -赖氨酸交联,形成稳定的交联纤维蛋白多聚体,并结合多种血细胞,最终形成血栓。同时,纤溶系统也被激活,纤溶酶对纤维蛋白聚合体发挥作用,释放出 X、Y、D、E 等碎片,因为 γ 链的交联,形成了 7 链相连的两个 D 片段,即 D-二聚体碎片。D-二聚体的半衰期为 8 h,分子量比较大,检测其水平可反映纤溶、凝血过程的变化,并在一定程度上提示血栓形成和溶解状态,因此可作为体内血栓形成的无创性检测指标^[14]。生理状态下,2%~3% 的血浆纤维蛋白原转变为纤维蛋白后发生降解,故在正常健康人体内也可检测出少量 D-二聚体^[15]。

3.2 D-二聚体在妊娠不同时期的变化

早期研究认为,随着孕程的变化孕妇 D-二聚体的水平也发生了变化^[16]。研究证实,妊娠女性 D-二聚体的水平高于同龄非妊娠女性,且随着孕周的增加,D-二聚体的水平呈上升趋势^[17-18]。

Kline 等^[19]对 50 例健康女性孕前,妊娠早(孕 12 周)、中(孕 24 周)、晚(孕 36 周)期以及产后 4 周进行了连续 D-二聚体监测,结果显示,孕前(0.43 mg/L)、妊娠早(0.58 mg/L)、中(0.83 mg/L)、后(1.2 mg/L)期以及产后 4 周(0.61 mg/L)D-二聚体的水平随着孕周的增加逐渐升高,产后逐渐下降。以 D-二聚体为 0.5 mg/L 作为阈值发现,孕前,孕早、中、晚及产后 4 周 D-二聚体检测值处于正常临界值范围的孕产妇的比例分别为 79% (38/48)、50% (16/32)、22% (7/31)、0% 和 69%。韦仕喻等^[20]的研究也得出了类似的结论,D-二聚体的阴性率由早孕期的 90% (27/30)降至后期的 3.3% (1/30)。此时,如果继续使用 D-二聚体为 0.5 mg/L 作为截值将会导致误诊率的升高。此外,随着孕程的进展,孕妇会表现出许多与肺栓塞相似的症状和体征,如呼吸困难、胸闷、气短及低氧等,此时健康妊娠女性易被误诊为肺栓塞,进而导致不必要的辐射暴露和抗凝治疗。Wang 等^[21]在扩大样本后同样证实,D-二聚体的水平随着孕周的延长而明显升高,产后 42 d D-二聚体的水平恢复正常。研究还发现,剖宫产术后第 2、

3 天产妇 D-二聚体的水平明显高于阴道分娩者,但这种差异在产后 42 d 消失。徐冬等^[22]的研究结果与之一致。剖宫产手术时由于应激、手术等因素使产妇 D-二聚体的水平较自然分娩者增加得更为明显,但随着时间的延长,这种差异会逐渐缩小。因此,临床上需要结合产妇的生产方式综合考虑,以免造成误诊或漏诊。Wang 等^[21]经过研究最后将第一、第二及第三孕期 D-二聚体的阈值分别调整为 0.66、2.29、3.12 mg/L,阈值明显高于常规诊断阈值。产前 D-二聚体的这种变化趋势可能是胎盘正常发育过程中持续的凝血与纤溶作用导致的。

既往研究发现,生产胎数也影响着 D-二聚体的水平。Nishii 等^[23]的研究显示,单胎妊娠在第一和第三孕期中 D-二聚体的水平分别为 (1.1 ± 1.0) mg/L 和 (2.2 ± 1.6) mg/L,双胎妊娠为 (1.1 ± 0.7) mg/L 和 (3.7 ± 2.5) mg/L。该研究表明,双胎妊娠的孕妇 D-二聚体的水平升高较单胎妊娠明显,原因可能与妊娠期胎盘产生的激素水平及体内凝血因子的差异有关。

以上研究均证实,妊娠期 D-二聚体的水平较非妊娠期高,且随着孕周的增加呈上升趋势,产后逐渐下降。因此,正常成年人 D-二聚体的参考值不适用于妊娠期女性,需要调整。虽然有大量研究给出了妊娠期 D-二聚体参考值的范围,但不同研究得出的结果也不相同,这可能与地域人群、检验方法不同有关。目前尚无适用于我国妊娠期血浆 D-二聚体正常值参考范围的指南。因此针对妊娠女性的生理特点,获取 D-二聚体正常值的参考范围对于妊娠期肺栓塞的排除具有重要意义。

3.3 D-二聚体在妊娠中升高的机制

3.3.1 微小血栓形成 妊娠过程中胎盘和胎儿附着面不断产生滋养细胞、小碎片等,其中一部分会进入循环系统,在肺循环过程中激活凝血系统并释放凝血酶,从而引起微小血管内的凝血反应,导致微小血栓形成^[24];当机体发生凝血时,凝血酶会作用于纤维蛋白,并将纤维蛋白转化为交联纤维蛋白,继发性纤溶系统激活以消除血管内微小血栓,从而导致体内 D-二聚体的水平呈阶梯性升高^[25]。

3.3.2 纤维蛋白原水平和活性的升高 在妊娠过程中,为使孕妇在产后能有效快速止血,妊娠期女性体内凝血因子水平明显升高,活性增强,而这些生理

性改变使血液处于高凝状态。机体为了维持凝血与纤溶的动态平衡,纤溶活性会增加,导致大量的纤维蛋白被降解,从而引起孕产妇体内血浆 D-二聚体的水平明显高于非妊娠人群^[8]。

3.3.3 妊娠期间特殊的生理变化 一方面,随着胎龄的增加,血浆纤维蛋白原和血清 D-二聚体的水平会升高;另一方面,子痫前期、胎盘早剥等妊娠期并发症会导致血清 D-二聚体的水平升高^[26-27]。子痫前期属于妊娠期高血压疾病之一,多发生于妊娠 20 周后,病理表现为全身小血管痉挛,血液浓缩,胎盘血供不足,血管内皮受损,凝血系统激活,微血栓形成,D-二聚体的水平升高。妊娠期高血压合并胎盘早剥时 D-二聚体增高得更为显著。胎盘早剥时,胎盘剥离面的滋养叶细胞和损伤的蜕膜碎片入血,其含有的高浓度组织凝血活酶等在肺循环过程中被溶解,并迅速激活凝血系统,其后继发纤溶系统启动,产生“瀑布学说”效应,随之大量 D-二聚体产生。

4 D-二聚体排除妊娠期肺栓塞的研究

急性肺栓塞的许多症状与怀孕期间发生的生理变化相似,因此诊断上更加困难。CT 肺动脉造影等影像学检查仍是临床上诊断肺栓塞的金标准,但影像学检查的致癌、致畸作用限制了在妊娠期肺栓塞中的应用。D-二聚体是肺栓塞疑诊相关检查的首选指标,但常规 D-二聚体的阈值对特殊人群缺乏特异性,尤其是在妊娠期肺栓塞的诊断中,虽然有学者研究了 D-二聚体在特殊人群中的诊断效能。

Damodaram 等^[28]对 37 例疑似肺栓塞孕妇进行研究,以通气/血流比为金标准,将 D-二聚体的诊断截值定为 500 μ g/L,结果发现,D-二聚体作为妊娠期疑似肺栓塞排除指标的灵敏度和特异性分别为 73% 和 15%,阴性似然比为 1.8。该研究认为,D-二聚体诊断妊娠期肺栓塞的灵敏度和特异性较低,且阴性似然较高,认为常规 D-二聚体截值不适合用于妊娠期肺栓塞的诊断。Grossman 等^[29]也指出,妊娠期排除急性肺栓塞形成时,常规 D-二聚体阈值(500 μ g/L)几乎没有意义。徐冬等^[22]对发生血栓栓塞性疾病的孕产妇的 D-二聚体进行研究发现,产后 48 h 内 D-二聚体为 6.89 ~ 19.89 mg/L,平均 13.66 mg/L,均高于健康孕产妇的水平,不推荐将常规 D-二聚体的参考范围(≤ 500 μ g/L)用于妊娠期妇女的血栓筛查。该研究还指出,对于孕期、产褥早期无血栓栓塞

性疾病表现且无高危因素的妇女,不推荐常规筛查 D-二聚体^[22]。

也有研究认为,D-二聚体阴性可排除妊娠期肺栓塞^[3]。有研究对 93 例妊娠期疑似肺栓塞患者的 D-二聚体水平进行检测,结果发现,D-二聚体诊断妊娠期疑似肺栓塞的灵敏度和特异度分别为 100% 和 42%,而阴性似然比为 0^[30]。此外,在确诊的肺栓塞患者中 D-二聚体的水平均高于 500 μg/L,具有较高的灵敏度^[30],提示 D-二聚体可作为诊断妊娠期肺栓塞的重要筛查工具。上述研究结果存在差异可能与样本量选取、种族差异、检测方法及未对孕周进行分期有关。

除此之外,为提高 D-二聚体诊断妊娠期疑似肺栓塞的效能,有学者尝试联合检测 D-二聚体与其他指标。Parilla 等^[13]将妊娠期 D-二聚体的水平与改良的 Wells 评分评估为“不太可能”相结合,以评估联合检测对妊娠期肺栓塞的排除价值,结果发现,D-二聚体联合改良的 Wells 评分排除孕产妇肺栓塞的灵敏度为 100%,特异度为 73.8%,阳性预测值为 60.7%,阴性预测值为 100%。表明正常的 D-二聚体值与临床可能性为“不太可能”的肺栓塞组相结合的假设可以安全地排除急性肺栓塞,从而避免进一步的影像学检查。

5 小 结

妊娠期肺栓塞的发病率、病死率高,诊断过程中更需注重对孕妇和胎儿的保护,因此 D-二聚体在妊娠期急性肺栓塞排除诊断中的作用显得更加重要。多项研究已经证明 D-二聚体的水平随着孕期的增加而逐渐升高,目前尚无不同妊娠阶段 D-二聚体正常值参考范围及疑似肺栓塞 D-二聚体筛查临界值的相关指南。有学者倾向于适度提高孕产妇 D-二聚体阈值,在保证高灵敏度的基础上通过提高检出的特异性来增加诊断的效能,但是不同孕期用于排除肺栓塞的临界值尚未确定,对于妊娠期肺栓塞的诊断仍然缺乏有力的证据。基于妊娠期肺栓塞 D-二聚体的诊断阈值需要进行更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Elliott CG. Evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy[J]. J Thorac Imaging,2012,27(1):3-4.
- [2] Simcox LE, Ormsher L, Tower C, et al. Pulmonary thromboembolism in pregnancy: Diagnosis and management[J]. Breathe (Sheff),2015,11(4):282-289.
- [3] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Corrigendum to: 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J,2015,36(39):2642.
- [4] 黄启涛,钟梅,王晨虹,等. 广东省不同地域孕产妇围生期栓塞性疾病流行病学调查[J]. 中华流行病学杂志,2012,33(4):413-417.
- [5] Guimicheva B, Czuprynska J, Arya R. The prevention of pregnancy-related venous thromboembolism [J]. Br J Haematol, 2015, 168(2):163-174.
- [6] 叶昕,杨京华,王增智,等. 根据肾功能调整 D-二聚体界值在肺栓塞诊断中的价值[J]. 中华医学杂志,2015,95(30):2433-2436.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.
- [8] Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. D-dimer testing in pregnant patients: Towards determining the next level in the diagnosis of deep vein thrombosis [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(5):1004-1011.
- [9] Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism [J]. Am J Respir Crit Care Med,1999,159(3):864-871.
- [10] Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (Multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry) [J]. J Am Coll Cardiol,2011,57(6):700-706.
- [11] 陆芸,马宝通,郭若霖,等. 骨科创伤患者深静脉血栓危险因素的研究[J]. 中华骨科杂志,2007,27(9):693-698.
- [12] 王秋桐,安洁,安跃震,等. 不同孕期妇女血浆中 D-二聚体及凝血四项变化的临床意义[J]. 实验与检验医学,2015,33(2):207-209.
- [13] Parilla BV, Fournogerakis R, Archer A, et al. Diagnosing Pulmonary Embolism in Pregnancy: Are biomarkers and clinical predictive models useful? [J]. AJP Rep,2016,6(2):e160-164.
- [14] Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimer) in the course of ageing[J]. Gerontology,1995,41(3):159-165.
- [15] 尤立蕊,唐梅. D-二聚体的临床应用价值[J]. 医学综述,2015,21(16):2965-2967.
- [16] Giavarina D, Mezzena G, Dorizzi RM, et al. Reference interval of D-dimer in pregnant women [J]. Clin Biochem,2001,34(4):331-333.
- [17] Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, et al. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 148(1):27-30.

- [34] Bian W, Li D, Lian Q, *et al.* Fabrication of a bio-inspired beta-tricalcium phosphate/collagen scaffold based on ceramic stereolithography and gel casting for osteochondral tissue engineering [J]. *Rapid Prototyping J*, 2012, 18: 68-80.
- [35] Drury JL, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering; scaffold design variables and applications [J]. *Biomaterials*, 2003, 24(24): 4337-4351.
- [36] Guarino V, Gloria A, Raucci MG, *et al.* Hydrogel-based platforms for the regeneration of osteochondral tissue and intervertebral disc [J]. *Polymers*, 2012, 4(3): 1590-1612.
- [37] Munoz-Pinto DJ, McMahon RE, Kanzelberger MA, *et al.* Inorganic-organic hybrid scaffolds for osteochondral regeneration [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 94(1): 112-121.
- [38] Li H, Lu A, Tang Y, *et al.* The superior regenerative potential of muscle-derived stem cells for articular cartilage repair is attributed to high cell survival and chondrogenic potential [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2016, 3: 16065.
- [39] Zhao X, Han Y, Li J, *et al.* BMP-2 immobilized PLGA/hydroxyapatite fibrous scaffold via polydopamine stimulates osteoblast growth [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78: 658-666.
- [40] An G, Zhang WB, Ma DK, *et al.* Influence of VEGF/BMP-2 on the proliferation and osteogenic differentiation of rat bone mesenchymal stem cells on PLGA/gelatin composite scaffold [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(10): 2316-2328.
- [41] Pérez RA, Won JE, Knowles JC, *et al.* Naturally and synthetic smart composite biomaterials for tissue regeneration [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(4): 471-496.
- [42] Chen FM, Zhang M, Wu ZF. Toward delivery of multiple growth factors in tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(24): 6279-6308.
- [43] Sohler J, Vlught TJ, Cabrol N, *et al.* Dual release of proteins from porous polymeric scaffolds [J]. *J Control Release*, 2006(1/2), 111: 95-106.
- [44] Mehta M, Schmidt-Bleek K, Duda GN, *et al.* Biomaterial delivery of morphogens to mimic the natural healing cascade in bone [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(12): 1257-1276.
- [45] Wang X, Wenk E, Zhang X, *et al.* Growth factor gradients via microsphere delivery in biopolymer scaffolds for osteochondral tissue engineering [J]. *J Control Release*, 2009, 134(2): 81-90.
- [46] Orth P, Kaul G, Cucchiari M, *et al.* Transplanted articular chondrocytes co-overexpressing IGF-I and FGF-2 stimulate cartilage repair in vivo [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2011, 19(12): 2119-2130.
- [47] Chen J, Chen H, Li P, *et al.* Simultaneous regeneration of articular cartilage and subchondral bone in vivo using MSCs induced by a spatially controlled gene delivery system in bilayered integrated scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(21): 4793-4805.

收稿日期: 2018-10-12 修回日期: 2018-12-25 编辑: 辛欣

(上接第 452 页)

- [18] Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, *et al.* Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: A systematic review [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(10): 1942-1950.
- [19] Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: New diagnostic thresholds are needed [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(5): 825-829.
- [20] 韦仕喻, 孙蕾, 李健, 等. 妊娠期 D-二聚体的变化特征及临界值建立 [J]. *现代检验医学杂志*, 2012, 27(4): 104-105.
- [21] Wang M, Lu S, Li S, *et al.* Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer [J]. *Clin Chim Acta*, 2013(425): 176-180.
- [22] 徐冬, 蔡淑萍, 徐静薇, 等. 孕期及产褥早期妇女血浆 D-二聚体水平的变化 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(9): 666-671.
- [23] Nishii A, Noda Y, Nemoto R, *et al.* Evaluation of D-dimer during pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009, 35(4): 689-693.
- [24] 朱希红. 血浆 D-D 与 FDP 检测对妊娠高血压综合征的临床意义 [J/CD]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2015, 2(5): 38-39.
- [25] 田宇, 马梦影, 徐妍妍, 等. 孕产妇产前凝血四项、D-二聚体和血小板的检测分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(16): 2156-2158.
- [26] 罗远材. 血清 D-二聚体测定对诊断胎盘早剥的应用价值 [J]. *现代妇产科进展*, 2006, 15(1): 70-71.
- [27] 韩华, 戴宁兰, 柏学民, 等. 血浆 D-二聚体对子痫前期胎盘早剥检测的临床意义 [J]. *宁夏医学杂志*, 2014, 36(7): 591-592.
- [28] Damodaram M, Kaladindi M, Luckit J, *et al.* D-dimer as a screening test for venous thromboembolism in pregnancy: Is it of any use? [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2009, 29(2): 101-103.
- [29] Grossman KB, Arya R, Peixoto AB, *et al.* Maternal and pregnancy characteristics affect plasma fibrin monomer complexes and D-dimer reference ranges for venous thromboembolism in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(4): 466. e1-8.
- [30] Choi H, Krishnamoorthy D. The diagnostic utility of D-dimer and other clinical variables in pregnant and post-partum patients with suspected acute pulmonary embolism [J]. *Int J Emerg Med*, 2018, 11(1): 10.

收稿日期: 2018-07-31 修回日期: 2018-12-24 编辑: 辛欣