

# 妊娠相关血栓性疾病临床特征及其危险因素分析\*

朱秋昱<sup>1</sup> 陈梦婷<sup>1</sup> 李华萍<sup>1,2\*\*</sup>

(1.上海交通大学附属第六人民医院妇产科,上海 200233; 2.上海市第六人民医院金山分院妇产科,上海 200000)

**【摘要】** 目的: 分析孕产妇发生血栓性疾病的临床特征及其高危因素,为临床诊断及治疗提供借鉴及指导。方法: 选取 2009 年 1 月至 2019 年 12 月上海交通大学附属第六人民医院妇产科收治的 113 例妊娠相关血栓性疾病患者(研究组)以及同期住院分娩的未发生血栓的孕产妇(对照组),单因素、多因素分析血栓形成的危险因素,并对其预测价值评估。结果: 单因素分析显示,分娩方式(剖宫产)、胎膜早破、早产为孕产妇在围生期发生血栓性疾病的高危因素( $P < 0.05$ )。当凝血酶原时间 $> 11.15s$ 、凝血酶时间 $> 16.95s$ 、D-二聚体 $> 2.57mg/L$ 、纤维蛋白原降解产物 $> 10.15mg/L$ 、抗凝血酶Ⅲ活性 $< 89.2%$ 、空腹血糖 $> 4.665mmol/L$ 时,血栓发生风险高( $P < 0.05$ )。多因素分析提示,剖宫产分娩、纤维蛋白原降解产物为血栓发生的独立危险因素。结论: 对于孕期/产后出现下肢肿痛、胸闷、头痛等不适的孕产妇,应尽快明确诊断;对于具有胎膜早破、早产、剖宫产等高危因素的孕产妇,应加强宣教及 VTE 防治;已发生血栓的孕产妇,体内凝血功能处于纤溶亢进状态,血小板、血脂发生相应变化。

**【关键词】** 妊娠期/产后; 血栓性疾病; 高危因素

中图分类号: R714.259 文献标志码: A 文章编号: 1004-7379(2021)08-0597-04

DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2021.08.004

**Clinical characteristics and risk factors of pregnancy-related thrombotic diseases.** Zhu Qi-yu<sup>1</sup>, Chen Mengting<sup>1</sup>, Li Huaping<sup>1,2</sup>. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Jinshan Branch of the Sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200000

**【Abstract】 Objective:** To analyze the clinical features of maternal thrombotic disease and its risk factors and to provide reference and guidance for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** A total of 113 patients with pregnancy-related thrombotic diseases admitted to the Department of Gynecology and Obstetrics of the Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital from January 2009 to December 2019 (study group) and pregnant women without thrombosis who were hospitalized during the same period (control group) were selected. The risk factors of thrombosis were analyzed by univariate analysis and multivariate analysis, and their predictive value was evaluated. **Results:** Mode of delivery (cesarean section), premature rupture of membranes and premature delivery were the high risk factors for the occurrence of thrombotic diseases in the perinatal period ( $P < 0.05$ ). The risk of thrombosis was higher when the PT $> 11.15s$ , TT $> 16.95s$ , D-dimer $> 2.57mg/L$ , FDP $> 10.15mg/L$ , AT III $< 89.2%$  and FBG $> 4.665mmol/L$  ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis indicated that cesarean delivery and fibrinogen degradation products were independent risk factors for thrombosis. **Conclusion:** VTE should be diagnosed as soon as possible for pregnant women with lower limb swelling and pain, chest tightness, headache and other maladaptive symptoms during pregnancy/postpartum. Pregnant women with high risk factors such as premature rupture of membranes, premature delivery and cesarean section should strengthen education and prevention and treatment of VTE. The pregnant

and parturients that have thrombosis ,the coagulation function in vivo is in fibrinolysis hyperactive state ,the platelet ,the blood fat also has the change.

**【Key words】** Pregnancy/postpartum; Thrombotic disease; Risk factors

静脉血栓栓塞症 ( venous thromboembolism , VTE) 已成为孕产妇死亡的主要原因之一 ,在少数发达国家已是孕产妇的第一大死因<sup>[1]</sup>。妊娠和产后状态是深静脉血栓形成和肺栓塞的危险因素。妊娠会使女性患 VTE 的风险增加 5~6 倍<sup>[2]</sup> ,产后发病率最高 ,有针对性地处理可以预防妊娠和产后静脉血栓栓塞。对于相关高危因素已有报道 ,然而绝大多数妊娠和产后静脉血栓栓塞发生在没有特定危险因素的女性身上<sup>[3]</sup> ,如何通过凝血功能改变 ,发现高危孕产妇 ,仍未达成共识。本研究通过回顾近 11 年来上海市危重孕产妇抢救中心、上海市第六人民医院收治或转诊的妊娠相关血栓性疾病患者的临床资料 ,探讨其临床特征、高危风险因素及妊娠结局 ,旨在提高对产科相关 VTE 的认识 ,加强对高风险人群的孕期及产后管理和诊治 ,改善母婴预后 ,为临床医生提供借鉴。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2009 年 1 月至 2019 年 12 月上海交通大学附属第六人民医院妇产科收治的妊娠相关血栓性疾病患者 113 例 ,发病时间为确定妊娠至产后 42 天。按 1:1 匹配同期住院分娩的未发生血栓性疾病产妇 113 例作为对照组。

1.2 方法 回顾分析研究对象的一般情况、血栓发生类型、发生时间、妊娠期合并症、血栓发生时的血常规、凝血功能、血脂、空腹血糖等临床检验指标。

1.3 诊断 妊娠相关静脉血栓栓塞患者的诊断除临床表现外 ,还需影像学证据支持进行确诊。下肢静脉血栓:患者经彩色多普勒超声检查后 ,确诊下肢深静脉血栓形成。肺栓塞:患者经肺血管 CTA 检查后 ,确诊为肺栓塞。颅内静脉窦血栓:患者经头颈部增强 CT 或增强 MRI 后 ,确诊为颅内静脉窦血栓。肠系膜静脉血栓:患者经腹部增强 CT 检查后确诊。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件。正态分布的计量资料用  $\bar{x}\pm s$  描述 ,使用 *t* 检验;偏态分布的计量资料以中位数和四分位间距描述表示 ,采用非参数检验;计数资料通过率或构成比描述 ,采用卡方检验;等级资料采用非参数检验。 *P* <

0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 妊娠相关血栓性疾病患者临床特征 同期在我院住院分娩的孕产妇 33069 例 ,发生妊娠相关血栓患者 118 例 ,因失访、实验室指标不全等排除 5 例 ,资料完整者 113 例。下肢深静脉血栓发病率最高 ,共 70 例 (61.9%) ,左下肢 31 例 (27.4%) ,右下肢 27 例 (23.8%) ,双下肢 12 例 (10.6%) ;其中合并肺栓塞者 18 例 (急性肺栓塞 1 例 ,抢救成功) ,合并颅内静脉窦血栓 1 例;主要症状:下肢疼痛或肿胀 59 例 (52.2%) ,腿围增粗 6 例 (5.3%) ,皮肤发热 9 例 (7.9%)。肺栓塞患者 37 例 (32.7%) ,其中左肺 1 例 (0.8%) ,右肺 11 例 (9.7%) ,双肺 25 例 (22.1%) ;主要症状:胸闷气促 16 例 (14.19%) ,胸痛 11 例 (9.7%) ,咳嗽 8 例 (7.1%) ,咯血 7 例 (6.2%)。颅内静脉窦血栓患者 22 例 (19.4%) ,其中横窦 12 例 (10.6%) ,乙状窦 3 例 (2.6%) ,上矢状窦 5 例 (4.4%) ,下矢状窦 1 例 (0.8%) ,直窦 1 例 (0.8%) ;主要症状:头痛 15 例 (13.2%) ,头晕 3 例 (2.6%) ,呕吐 7 例 (6.2%) ,抽搐 4 例 (3.5%) ,感觉障碍 7 例 (6.2%) ,肌力障碍 3 例 (2.6%)。肠系膜静脉血栓 3 例 (2.6%) ,腹痛 2 例 (1.7%) ,恶心呕吐 1 例 (0.8%)。血栓发病时间: ≤孕 12 周 26 例 (23.0%) ,孕 12~28 周 18 例 (15.9%) , ≥孕 28 周 8 例 (7.1%) ;产后 1 周内 40 例 (35.44%) ,产后 1 周~产后 42 天 21 例 (18.6%)。

2.2 妊娠相关血栓性疾病危险因素单因素分析 单因素分析发现 ,胎膜早破、早产、剖宫产是孕产妇在围生期发生血栓性疾病的高危因素 (*P* < 0.05) ,见表 1。血小板升高 ,凝血酶原时间、凝血酶时间延长 ,D-二聚体、纤维蛋白原降解产物升高 ,抗凝血酶 III 活性降低 ,空腹血糖升高 ,高密度脂蛋白下降可能为孕产妇发生血栓性疾病的危险因素 (*P* < 0.05) ,见表 2。

表 1 血栓组与对照组人口统计学和临床情况比较 [*n* (%) ]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	发病时 BMI	高血压	糖尿病	辅助生殖技术	胎膜早破	产后出血	早产	剖宫产
血栓组	113	30.54±4.97	26.08±4.47	3(2.8)	19(16.8)	8(7.1)	24(21.4)	10(9.2)	11(9.7)	65(58.0)
对照组	113	29.82±4.50	26.18±3.36	1(0.9)	9(8.3)	6(5.3)	12(10.7)	5(4.5)	2(1.8)	46(41.1)
<i>P</i>		0.261*	0.261*	0.363**	0.069**	0.784**	0.044**	0.189**	0.019**	0.016**

\* *t* 检验 ,\*\* Fisher 精确检验

表 2 血栓组与对照组血清学指标比较

指标	血栓组( n=113)	对照组( n=113)	P
血小板( 10 <sup>9</sup> /L)	221.50( 169.50~267.75)	201.00( 159.00~237.00)	0.01
纤维蛋白原( g/L)	3.36( 2.82~3.90)	3.49( 3.00~4.13)	0.178
凝血酶原时间( s)	11.50( 10.95~12.35)	10.80( 10.20~11.30)	<0.001
部分凝血活酶时间( s)	27.20( 24.55~31.90)	26.60( 25.00~29.60)	0.316
凝血酶时间( s)	17.00( 16.20~17.80)	16.50( 15.90~17.10)	0.004
D-二聚体( mg/L)	6.24( 2.64~9.57)	1.36( 0.68~2.17)	<0.001
纤维蛋白原降解产物( mg/L)	16.20( 8.00~29.60)	4.55( 2.48~7.32)	<0.001
抗凝血酶Ⅲ活性( %)	87.55( 78.12~93.75)	91.70( 82.92~98.38)	0.022
空腹血糖( mmol/L)	4.80( 4.39~5.10)	4.53( 4.28~4.91)	0.013
总胆固醇( mmol/L)	5.37( 4.67~6.27)	5.92( 4.92~6.69)	0.053
甘油三酯( mmol/L)	2.07( 1.40~2.87)	2.33( 1.50~3.04)	0.206
低密度脂蛋白( mmol/L)	2.86( 2.21~3.58)	3.08( 2.32~3.71)	0.344
高密度脂蛋白( mmol/L)	1.52±0.41	1.77±0.39	<0.001

2.3 妊娠相关血栓性疾病危险因素多因素分析  
logistic 回归模型分析结果显示 ,剖宫产分娩、纤维蛋白原降解产物可能为妊娠相关血栓性疾病发生的独立危险因素( P<0.05) ,见表 3。

表 3 妊娠相关血栓性疾病危险因素的多因素分析

	回归系数	标准误差	Wald	显著性	OR( 95%CI)
剖宫产	-5.665	2.817	4.044	0.044	0.003( 0~0.866)
纤维蛋白原降解产物	0.784	0.352	4.967	0.026	2.189( 1.099~4.361)

2.4 有统计学意义的血清学指标对血栓栓塞预测价值分析 根据单因素及多因素分析结果 ,将有统计学意义的检验指标进行 ROC 曲线绘制 ,ROC 曲线见图 1。各指标的截断值、AUC、灵敏度、特异度见表 4 其中纤维蛋白原降解产物及 D-二聚体的 AUC 均大于 0.8 ,D-二聚体的敏感度和特异度较其他血清学指标高。

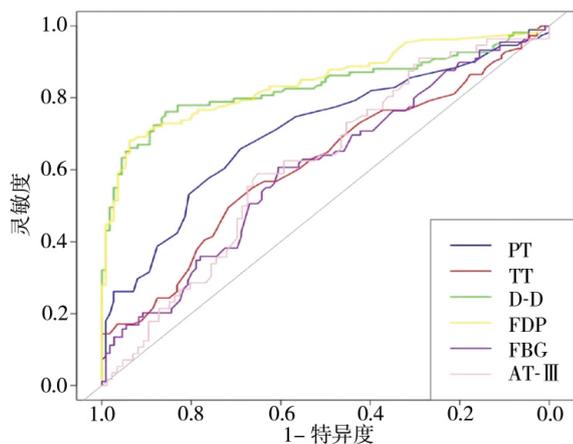


图 1 各血清学指标 ROC 曲线

表 4 各血清学指标对血栓形成的预测价值

预测因素	截断值	AUC	灵敏度	特异度	P
凝血酶原时间	11.15	0.705( 0.636~0.774)	0.658	0.69	<0.001
凝血酶时间	16.95	0.612( 0.538~0.686)	0.55	0.664	0.004
D-二聚体	2.57	0.831( 0.773~0.889)	0.761	0.857	<0.001
纤维蛋白原降解产物	10.15	0.845( 0.791~0.898)	0.682	0.938	<0.001
空腹血糖	4.665	0.602( 0.523~0.682)	0.607	0.606	0.013
抗凝血酶Ⅲ活性	89.2	0.614( 0.520~0.707)	0.589	0.651	0.022

### 3 讨论

VTE 已成为孕产妇死亡的主要原因之一 ,主要表现为深静脉血栓形成( deep venous thrombosis , DVT) 或肺栓塞( pulmonary embolism ,PE)。近年来 ,脑静脉血栓形成( cerebral venous thrombosis ,CVT) 的发病率逐年升高。本研究分析了 11 年来我院孕产妇妊娠相关静脉血栓的发病情况 ,发生率为 3% ,略高于西方国家( 1.84%~2.28%) [4-5]。这与我院为上海市危重孕产妇抢救中心 ,会诊转诊的疑难危重患者多 ,接诊的疾病谱差异有关。本研究发现 ,血栓主要发生于产后 1 周内 ,可能与孕产妇分娩后组织血管损伤、促凝因子增加导致凝血功能增强有关 [6]。国外报道 ,围生期血栓栓塞主要发生在分娩前后和产后立即 ,约有三分之一的妊娠相关深静脉血栓和一半的妊娠相关肺栓塞发生在分娩后 [7]。本研究发现 ,孕早期和孕中期血栓栓塞发病较多 ,从发病机理分析 ,可能与遗传因素、易栓症有关。因此在孕期及产后进行血栓评估具有重要的临床意义。对于出现下肢疼痛或肿胀、胸闷气促、不明原因头痛的患者 ,应引起警惕 ,及时完善相关检查 ,及时发现血栓形成 ,避免病情进展。通过危险因素分析发现 ,早产、剖宫产、胎膜早破患者发生血栓性疾病的危险增高 ,可能与卧床时间变长、活动减少有关;多因素分析证明剖宫产为血栓发生的独立危险因素 ,剖宫产术后患者凝血功能发生变化 ,可能与疾病的发生有关。如能严格控制剖宫产率 ,可有效降低妊娠期血栓疾病的发生。

妊娠被认为是一种血栓形成状态 ,由于静脉瘀滞、凝血因子增加、活动减少导致血栓形成倾向 ,高凝状态可在分娩时减少出血。目前对于妊娠期血栓性疾病的危险因素已有一定的认识 ,但孕产妇发生血栓性疾病时的凝血功能、血常规、血脂等指标的变化还未有普遍的共识 [8]。本研究对此进行了分析探讨 ,血栓是由凝血因子增加、抗凝成分减少、纤溶活性降低导致 ,但血栓形成后会引纤溶功能亢进、凝血功能减弱、抗凝活性增强。孕产妇发生血栓后处于纤溶功能亢进状态 ,根据预测模型 ,患者出现凝血酶原时间>11.15s ,凝血酶时间>16.95s ,D-二聚体>2.57mg/L ,纤维蛋白原降解产物>10.15mg/L ,抗凝血酶Ⅲ活性<89.2% ,血栓发生的风险明显增加。D-二聚体是纤溶酶降解纤维蛋白时产生的衍生物 ,其升高代表凝血活性增强和继发性纤溶亢进 ,在子痫前期、感染、恶性肿瘤和术后状态下也会升高。D-二聚体升高提示血栓发生的特异性不高 [9] ,但仍需对 D-

二聚体升高的患者提高警惕,尤其是较早孕期指标升高 2~3 倍以上者<sup>[10]</sup>。一般认为,非孕期妇女 D-二聚体 >0.5mg/L 为异常<sup>[11]</sup>,但妊娠期高凝状态,妊娠期妇女本身可能出现 D-二聚体升高。本研究通过预测模型得到 D-二聚体为 2.57mg/L 时,特异度为 0.857,敏感度为 0.761,具有良好的预测价值。D-二聚体受发病时间的影响,血栓发生后 24h 内 D-二聚体水平明显升高,24h 后则逐渐降低<sup>[12]</sup>,因此临床怀疑发生血栓时,血标本应尽快送检,以提高结果敏感性。

血小板在动脉血栓形成中的作用已得到充分证实,新的证据支持血小板也参与静脉血栓栓塞起始的形成。研究表明,在癌症患者中血小板增多和血小板活化是静脉血栓栓塞的预测性标记物<sup>[13]</sup>。妊娠期血栓患者的血小板增加可能与血小板激活有关<sup>[14]</sup>。目前孕产妇发生血栓时的血小板变化仍未有充分的研究,值得进行深入研究。本研究发现,血栓性疾病患者空腹血糖较正常孕产妇轻度升高,升高幅度并不明显,预测分析显示空腹血糖 >4.665mmol/L 时,血栓风险增加,血糖升高可能与血栓发生后导致的炎症、应激反应有关,同时高血糖还会导致内皮功能障碍,从而加重血栓形成<sup>[15-16]</sup>。在妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)的管理中,空腹血糖 >5.6mmol/L 才会引起医务人员重视,因此临床中轻度血糖升高但未诊断 GDM 的患者也应重视。国外研究发现,深静脉血栓形成和肺栓塞患者高密度脂蛋白水平明显降低,高密度脂蛋白在静脉血栓形成中可作为血小板和凝血功能的调节因子,调节内外凝血途径的功能<sup>[17]</sup>。高密度脂蛋白还可通过抗炎和抗氧化作用改善内皮功能,预防血栓形成<sup>[18]</sup>,其降低对于血栓发生的预防作用减低。除了对具有危险因素孕产妇加强管理外,对凝血功能、血糖、血脂、血小板指标发生改变的孕产妇也需提高警惕。

综上所述,对于有早产、剖宫产、胎膜早破的患者,要加强其血栓预防的宣教。如患者出现凝血功能变化,如 D-二聚体升高或高密度脂蛋白降低,需加强警惕,对于出现症状的患者及时完善影像学检查,尽早明确诊断,以免贻误治疗时机。

#### 参 考 文 献

- [1] Say L,Chou D,Gemmill A,et al.Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis [J].Lancet Global Health,2014,2(6):e323-e333
- [2] Croles FN,Nasserinejad K,Divekar JJ,et al.Pregnancy, thrombophilia and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis [J].BMJ, 2017,359:j4452
- [3] Sultan AA,West J,Grainge MJ,et al.Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study [J].BMJ,2016,355:i6253
- [4] Galambosi PJ,Gissler M,Kaaja RJ,et al.Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population based cohort-study [J].Acta Obstet Gynecol Scand,2017,96(7):852-861
- [5] Sultan AA,West J,Tata LJ,et al.Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study [J].Br J Haematol,2012,156(3):366-373
- [6] McLean K.Venous thromboembolism and stroke in pregnancy [J].Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2016,2016(1):243-250
- [7] McLean K,James AH.Diagnosis and management of VTE in pregnancy [J].Clin Obstet Gynecol,2018,61(2):206-218
- [8] Kolettis D,Craig S.Thromboprophylaxis in pregnancy [J].Obstet Gynecol Clin North Am,2018,45(2):389-402
- [9] 肖欢,高洁,金艳荣,等.妊娠期血栓前状态孕妇凝血功能的变化分析 [J].首都医科大学学报,2016,3(37):382-384
- [10] Goodacre S,Horspool K,Nelson-Piercy C,et al.The DiPEP study: an observational study of the diagnostic accuracy of clinical assessment,D-dimer and chest x-ray for suspected pulmonary embolism in pregnancy and postpartum [J].BJOG,2019,126(3):383-392
- [11] Rahiminejad M,Rastogi A,Prabhudesai S,et al.Evaluating the use of a negative D-dimer and modified low wells score in excluding above knee deep venous thrombosis in an outpatient population, assessing need for diagnostic ultrasound [J].Isrn Radiol,2014,2014:1-5
- [12] Giannoudis PV,Soucacos PN.An update on venous thromboembolism in trauma,orthopaedic and reconstructive surgery [J].Curr Vascular Pharmacol,2011,9(1):1-2
- [13] Zhu N,Shu H,Jiang W,et al.Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in nonvalvular atrial fibrillation stroke and large artery atherosclerosis stroke [J].Medicine (Baltimore),2020,99(28):e21044
- [14] Suzuki-Inoue K.Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin [J].Blood,2019,134(22):1912-1918
- [15] Wu Y,Zhou L,Yao M,et al.Elevated fasting blood glucose is predictive of the severity and poor outcome in nondiabetic patients with cerebral venous thrombosis [J].Neurol Sci,2020,417:117017
- [16] Johansson M,Lind M,Jansson JH,et al.Fasting plasma glucose,oral glucose tolerance test, and the risk of first-time venous thromboembolism.A report from the VEINS cohort study [J].Thromb Res,2018,165:86-94
- [17] Gao B,Xiao J,Zhang M,et al.High-density lipoprotein cholesterol for the prediction of mortality in cirrhosis with portal vein thrombosis: a retrospective study [J].Lipids Health Dis,2019,18(1):79
- [18] Zhu X,Yao Y,Yao C,et al.Predictive value of lymphocyte to monocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein ratio for acute deep vein thrombosis after total joint arthroplasty: a retrospective study [J].Orthop Surg Res,2018,13(1):211

(收稿日期 2021-03-03)

第一作者简介:朱秋昱(1994-),男,上海交通大学附属第六人民医院妇产科硕士研究生。主要研究方向:妊娠并发症、合并症。