

# 妊娠妇女出凝血相关指标的影响因素及参考范围\*

徐殿琴<sup>1\*\*</sup>, 冉连会<sup>2</sup>, 杨元<sup>3</sup>, 谭玉洁<sup>2\*\*\*</sup>

(1. 贵州医科大学 微生物与免疫学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 检验中心, 贵州 贵阳 550004; 3. 六盘水市第二人民医院 检验科, 贵州 六盘水 553403)

**[摘要]** 目的: 探讨孕周及年龄因素对妊娠妇女凝血相关指标的影响, 建立正常孕妇不同孕周凝血指标的参考范围。方法: 1 099 例正常妊娠妇女根据孕周分为孕早期、孕中期和孕晚期组, 再根据怀孕年龄分为适龄组(25~29 岁)、中年组(29~35 岁)和高龄组( $\geq 35$  岁), 选择 347 例正常非妊娠妇女作为对照组; 检测各组被检者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白降解产物(FDP)、D-二聚体(D-Dimer)及抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ), 分析孕周及年龄对妊娠期凝血指标的影响, 建立妊娠妇女不同孕周适宜的凝血指标的参考范围。结果: 与对照组相比, 孕妇 PT 和 APTT 值随妊娠进展呈下降趋势, 而 FIB、FDP 和 D-二聚体水平逐渐升高( $P < 0.05$ ), ATⅢ变化不显著( $P > 0.05$ ); 与适龄组相比, 高龄组孕早期孕妇的 PT 及 APTT 值变化显著( $P < 0.05$ ), 而各年龄组孕中期和孕晚期孕妇各凝血指标比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 与目前临床使用的参考范围比较, 本研究中 PT、APTT 及 TT 参考值范围的波动较小, 而 FDP、FIB 及 D-二聚体上限值随妊娠进展逐渐增大。结论: 妊娠妇女的凝血指标主要受孕周影响, 年龄仅对妊娠早期妇女影响较大, 有必要建立不同孕周孕妇的凝血指标的参考范围。

**[关键词]** 妊娠; 孕周; 出血; 止血; 参考范围

**[中图分类号]** R714.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)07-0955-05

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.08.018

## Factors and Range of Coagulation Related Indexes in Pregnant Women

XU Dianqin<sup>1</sup>, RAN Lianhui<sup>2</sup>, YANG Yuan<sup>3</sup>, TAN Yujie<sup>2</sup>

(1. Department of Microbiology and Immunology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Inspection Center, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Liu Panshui Second People's Hospital, Liu Panshui 553403, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effect of gestational age and age factors on coagulation related indexes of pregnant women and establish the reference range of coagulation indexes of normal pregnant women at different gestational weeks. **Methods:** 1099 normal pregnant women were divided into early pregnancy, second trimester and third trimester groups according to gestational age. According to the age of pregnancy, women were divided into appropriate age group (25~29 years old), middle age group (29~35 years old) and older group ( $\geq 35$ ), and 347 normal non-pregnant women were selected as control group. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrin (FIB), thrombin time (TT), fibrin degradation product (FDP), D dimer (D-Dimer) and antithrombin III (ATIII) were detected in the persons of every group. The effects of gestational age and age on coagulation indexes during pregnancy were analyzed, and the suitable reference range of coagulation indexes for pregnant women at different gestational weeks was established. **Results:** Compared with the control group, the PT and APTT values of pregnant women were decreased with the progress of pregnancy,

\*[基金项目] 贵州省科技厅项目[黔科合基础(2016)1121]

\*\* 贵州医科大学 2016 级硕士研究生

\*\*\* 通信作者 E-mail: 943356809@qq.com

网络出版时间: 2019-08-27 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190827.1841.018.html>

while the levels of FIB, FDP and D-dimer were increased gradually ( $P < 0.05$ ) and the change of ATIII was not significant ( $P > 0.05$ ). Compared with the age group, the PT and APTT values of pregnant women in the elderly group changed significantly in the early stage of pregnancy ( $P < 0.05$ ). However, there was no significant difference in coagulation indexes between the second trimester and the third trimester of pregnancy ( $P > 0.05$ ). Compared with the reference range of current clinical use, the reference range of PT, APTT and TT fluctuated little in this study, while the upper limit values of FDP, FIB and D-dimer increased gradually with the progress of pregnancy. **Conclusion:** The coagulation index of pregnant women is mainly affected by gestational weeks, and age only has a great influence on early pregnant women. It is necessary to establish the reference range of coagulation indexes of pregnant women at different gestational weeks.

[**Key words**] gestation; gestational age; bleeding; hemostasis; reference range

妊娠是一个特殊的生理过程,妊娠期妇女血液处于高凝状态<sup>[1]</sup>,这一方面有利于分娩过程中的胎盘剥离、预防围产期大出血,而另一方面增加了血栓发生的风险<sup>[2]</sup>。然而,目前临床上并没有妊娠相关凝血和纤维蛋白溶解动力学的正常参考值,所以凝血和纤维蛋白溶解相关标志物的价值在妊娠期没有被充分利用,这阻碍了临床医生对孕妇止血障碍及血栓性疾病的诊断及监测治疗。尽管对于不同孕周孕产妇机体凝血及纤溶活性指标的变化及其参考区间有相关报道,但是均局限于妊娠某个特定的阶段及少数凝血指标,且检测仪器、试剂和方法不尽一致<sup>[3-4]</sup>。目前,随着二胎政策的开放,高龄孕产妇的比例逐渐上升,但妊娠期间年龄因素对孕妇凝血状态的影响尚不明确。因此,本研究拟探讨孕周及年龄因素对孕妇机体出凝血检测指标的影响以及不同孕周孕妇适用的参考区间。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择2017年1月-2018年8月产检及住院的1 099例妊娠期正常孕妇(妊娠组)及347例非妊娠健康妇女(对照组),排除高血压、糖尿病、病理出血史、血友病、肿瘤、心脏病以及慢性肾病患者<sup>[2,5]</sup>。本研究经医院伦理委员会批准,被检者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组** 根据妊娠期不同分为孕早期组( $\leq 14$ 周)375例、孕中期组(14~28周)395例及孕晚期组( $\geq 28$ 周)329例,再根据纳入对象年龄不同分为适龄(25~29岁)组、中龄(29~35岁)组及高龄( $\geq 35$ 岁)组。

**1.2.2 仪器及检测方法** 检测的凝血指标包括凝

血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白降解产物(FDP)、D二聚体(D-Dimer)及抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)。使用STA-R Evolution自动凝血分析仪,试剂为STAGO公司提供的STA®-Néoplastine® CL Plus、STA®-PTTA、STA®-Fibrinogen、STA®-Thrombin,质控品为该公司提供的STA®-CoagControlN + P。凝血四项检测方法均为凝固法,D-D、FDP、ATⅢ检测方法为免疫比浊法。

### 1.3 统计学处理

利用SPSS 22.0统计软件分析,连续变量以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有数据经箱图将离群值排除后、若呈正态分布,采用 $\bar{x} \pm 1.96s$ 确定参考区间;若为偏态分布,采用百分位数法确定2.5%和97.5%位数的参考限,以此确定参考范围。

## 2 结果

### 2.1 孕周对出凝血指标的影响

随妊娠进展,PT、APTT逐渐缩短;FIB、DD、FDP逐渐增高,TT在孕早期阶段降低,中期后逐渐增高( $P < 0.05$ );而各妊娠期ATⅢ水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 妊娠及年龄因素对出凝血指标的影响

对照组不同年龄段凝血指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与对照组比较,随着妊娠进展,妊娠妇女PT、APTT值逐渐下降,而FIB、FDP及D-二聚体水平逐渐增高( $P < 0.05$ );仅高龄组妊娠早期孕妇的PT及APTT值变化尤为显著( $P < 0.05$ ),而在孕中期和孕晚期各年龄组所有凝血参数比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表 1 孕周对出凝血指标的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 The influence of gestational age on bleeding and coagulation indexes						
指标	对照组( $n=347$ )	孕早期( $n=375$ )	孕中期( $n=395$ )	孕晚期( $n=329$ )	$F$	$P$
PT(s)	12.39 ± 0.58	12.44 ± 0.60	12.18 ± 0.53 <sup>(1)(2)</sup>	12.05 ± 0.73 <sup>(1)(2)(3)</sup>	31.05	0.000
APTT(s)	35.84 ± 2.92	33.09 ± 2.63 <sup>(1)</sup>	32.44 ± 2.68 <sup>(1)(2)</sup>	32.33 ± 2.24 <sup>(1)</sup>	113.85	0.000
FIB(g/L)	3.02 ± 0.44	4.12 ± 0.67 <sup>(1)</sup>	4.35 ± 0.74 <sup>(1)(2)</sup>	4.86 ± 0.83 <sup>(1)</sup>	439.02	0.000
TT(S)	16.75 ± 1.14	15.70 ± 1.05 <sup>(1)</sup>	15.88 ± 1.04 <sup>(1)(2)</sup>	16.52 ± 1.44 <sup>(1)(2)(3)</sup>	66.05	0.000
ATⅢ(%)		98.99 ± 11.89	98.69 ± 9.00	97.23 ± 19.07	0.58	0.562
D-D(mg/L)		0.97 ± 0.43	1.57 ± 0.65 <sup>(2)</sup>	2.42 ± 1.20 <sup>(2)(3)</sup>	229.25	0.000
FDP(mg/L)		2.37 ± 1.13	2.91 ± 1.20 <sup>(2)</sup>	4.91 ± 1.58 <sup>(2)(3)</sup>	105.93	0.000

注:对照组未检测 ATⅢ、D-D 及 FDP 指标, <sup>(1)</sup>与对照组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup>与孕早期组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(3)</sup>与孕中期组比较,  $P < 0.05$ 。

表 2 妊娠及年龄因素对出凝血指标的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2    Effects of gestation and age on bleeding and coagulation indexes									
指标	妊娠分组	妊娠年龄段及对应样本量						<i>F</i>	<i>P</i>
		25 ~ 29 岁	<i>n</i>	29 ~ 35 岁	<i>n</i>	≥35 岁	<i>n</i>		
PT(s)	对照组	12.44 ± 0.54	136	12.38 ± 0.62	122	12.33 ± 0.56	89	1.03	0.360
	孕早期组	12.53 ± 0.60	188	12.44 ± 0.59	128	12.14 ± 0.52 <sup>(1)(2)(3)</sup>	59	10.07	0.000
	孕中期组	12.21 ± 0.53 <sup>(3)(4)</sup>	185	12.17 ± 0.49 <sup>(3)(4)</sup>	109	12.12 ± 0.56 <sup>(3)</sup>	101	0.95	0.386
	孕晚期组	12.03 ± 0.81 <sup>(3)(4)(5)</sup>	170	12.14 ± 0.71 <sup>(3)(4)</sup>	87	12.00 ± 0.51 <sup>(3)</sup>	72	0.93	0.395
	<i>F</i>	21.87		6.82		5.09			
	<i>P</i>	0.00		0.00		0.00			
APTT(s)	对照组	35.95 ± 3.05	136	35.62 ± 2.37	122	35.97 ± 3.37	89	0.52	0.590
	孕早期组	33.58 ± 2.75 <sup>(3)</sup>	188	32.75 ± 2.29 <sup>(3)</sup>	128	32.32 ± 2.65 <sup>(1)(3)</sup>	59	6.88	0.001
	孕中期组	33.04 ± 2.82 <sup>(3)</sup>	185	32.24 ± 2.58 <sup>(3)</sup>	109	31.53 ± 2.22 <sup>(1)(3)</sup>	101	11.45	0.000
	孕晚期组	32.82 ± 2.81 <sup>(3)(4)</sup>	170	32.75 ± 2.91 <sup>(3)</sup>	87	32.62 ± 2.78 <sup>(3)(5)</sup>	72	0.13	0.882
	<i>F</i>	37.30		44.33		44.70			
	<i>P</i>	0.00		0.00		0.00			
FIB (g/L)	对照组	3.02 ± 0.44	136	2.98 ± 0.42	122	3.07 ± 0.48	89	1.14	0.320
	孕早期组	4.12 ± 0.65 <sup>(3)</sup>	188	4.11 ± 0.69 <sup>(3)</sup>	128	4.14 ± 0.71 <sup>(3)</sup>	59	0.05	0.954
	孕中期组	4.32 ± 0.75 <sup>(3)(4)</sup>	185	4.31 ± 0.77 <sup>(3)(4)</sup>	109	4.45 ± 0.67 <sup>(3)(4)</sup>	101	1.16	0.313
	孕晚期组	4.83 ± 0.80 <sup>(3)(4)(5)</sup>	170	4.85 ± 0.83 <sup>(3)(4)(5)</sup>	87	4.94 ± 0.91 <sup>(3)(4)(5)</sup>	72	0.50	0.610
	<i>F</i>	181.63		144.97		109.07			
	<i>P</i>	0.00		0.00		0.00			
TT(s)	对照组	16.70 ± 1.16	136	16.71 ± 0.99	122	16.88 ± 1.28	89	0.74	0.480
	孕早期组	15.80 ± 1.10 <sup>(3)</sup>	188	15.60 ± 1.00 <sup>(3)</sup>	128	15.63 ± 0.98 <sup>(3)</sup>	59	1.48	0.230
	孕中期组	15.96 ± 1.15 <sup>(3)</sup>	185	15.83 ± 0.99 <sup>(3)</sup>	109	15.79 ± 0.88 <sup>(3)</sup>	101	1.06	0.347
	孕晚期组	16.46 ± 1.33 <sup>(4)(5)</sup>	170	16.57 ± 1.50 <sup>(4)(5)</sup>	87	16.60 ± 1.61 <sup>(4)(5)</sup>	72	0.33	0.717
	<i>F</i>	20.42		28.03		20.04			
	<i>P</i>	0.00		0.00		0.00			
ATⅢ(%)	孕早期组	97.95 ± 13.58	151	100.29 ± 9.79	96	99.67 ± 9.52	45	1.22	0.296
	孕中期组	99.21 ± 9.09	71	99.44 ± 8.19	41	96.59 ± 9.72	32	1.31	0.326
	孕晚期组	99.26 ± 19.90	26	93.91 ± 25.62 <sup>(4)</sup>	19	97.59 ± 12.06	27	0.43	0.651
	<i>F</i>	0.27		2.09		0.89			
	<i>P</i>	0.76		0.127		0.413			
D-D(mg/L)	孕早期组	0.93 ± 0.46	158	0.96 ± 0.45	122	1.06 ± 0.33	67	2.21	0.112
	孕中期组	1.52 ± 0.61 <sup>(4)</sup>	139	1.60 ± 0.68 <sup>(4)</sup>	93	1.65 ± 0.68 <sup>(4)</sup>	73	1.17	0.313
	孕晚期组	2.39 ± 1.17 <sup>(4)(5)</sup>	61	2.60 ± 1.48 <sup>(4)(5)</sup>	56	2.27 ± 0.88 <sup>(4)(5)</sup>	55	1.07	0.344
	<i>F</i>	102.14		75.01		50.89			
	<i>P</i>	0.00		0.00		0.00			
FDP(mg/L)	孕早期组	2.29 ± 1.14	150	2.52 ± 1.15	94	2.29 ± 0.99	45	1.33	0.266
	孕中期组	2.87 ± 1.20 <sup>(4)</sup>	71	2.86 ± 1.13	41	3.07 ± 1.29 <sup>(4)</sup>	31	0.33	0.720
	孕晚期组	4.96 ± 2.20 <sup>(4)(5)</sup>	26	4.99 ± 2.35 <sup>(4)(5)</sup>	18	4.81 ± 1.90 <sup>(4)(5)</sup>	28	0.06	0.945
	<i>F</i>	46.73		25.82		29.05			
	<i>P</i>	0.00		0.00		0.00			

注:对照组未检测 ATⅢ、D-D 及 FDP 指标, <sup>(1)</sup>与 25 ~ 29 岁比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup>与 29 ~ 35 岁组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(3)</sup>与对照组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(4)</sup>与孕早期组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(5)</sup>与孕中期组比较,  $P < 0.05$ 。

2.3 不同孕周凝血指标参考区间的建立

与目前临床使用的参考范围比较,本研究 PT、APTT 及 TT 参考值范围的波动较小,而 FDP、FIB 及 D-二聚体上限值随妊娠进展逐渐增大。见表 3。

表 3 不同孕周出凝血指标参考区间  
Tab.3 Reference interval of coagulation indexes at different gestational weeks

指标	<i>n</i>	参考范围	现用的参考区间
PT(s)			10.0 ~ 15.0
孕早期	367	11.40 ~ 13.60	
孕中期	393	11.30 ~ 13.30	
孕晚期	328	11.10 ~ 13.30	
APTT(s)			28.0 ~ 44.0
孕早期	374	28.70 ~ 39.30	
孕中期	394	28.30 ~ 39.00	
孕晚期	327	29.30 ~ 39.30	
FIB(g/L)			2.00 ~ 4.00
孕早期	373	2.86 ~ 5.59	
孕中期	391	3.15 ~ 6.07	
孕晚期	329	3.35 ~ 6.67	
TT(s)			14.0 ~ 22.0
孕早期	368	14.00 ~ 17.80	
孕中期	393	14.30 ~ 18.00	
孕晚期	328	14.40 ~ 19.90	
ATⅢ(%)			80.0 ~ 120.0
孕早期	291	82.00 ~ 119.00	
孕中期	144	82.00 ~ 117.00	
孕晚期	71	72.00 ~ 126.00	
D-D(mg/L)			0.00 ~ 1.00
孕早期	340	0.24 ~ 1.75	
孕中期	303	0.64 ~ 3.37	
孕晚期	170	0.97 ~ 5.74	
FDP(mg/L)			0.00 ~ 5.00
孕早期	287	0.58 ~ 4.64	
孕中期	143	0.62 ~ 5.00	
孕晚期	73	1.02 ~ 10.71	

注:*n* 为每组去掉离群值后的样本数。

3 讨论

出凝血检测指标对评估止血障碍、体内凝血因子变化、血液中是否有抗凝物质、弥散性血管内凝血及血栓性疾病等都有重要的临床意义。APTT、PT 分别反映机体内、外源性凝血途径;FIB 是肝脏合成的一种糖蛋白,是内外源性凝血途径的共同通路;TT 的水平反映血液中纤维蛋白原转化为纤维蛋白的能力及是否含有肝素类抗凝物质<sup>[6-7]</sup>。D-D

是在纤溶酶水解交联纤维蛋白时产生的特异性降解产物,其水平的高低特异性反映机体内继发性纤溶的活性强度,是一种反映纤溶活性的理想指标,可作为体内纤溶亢进的标志物之一<sup>[8-9]</sup>,对血栓前状态及血栓性疾病的诊断、治疗及预后判断有重要的临床意义。

生理状态下,机体的凝血、抗凝血以及纤溶系统相互作用以维持其动态平衡。然而,妊娠期妇女有其特殊的生理过程,其血液呈高凝状态<sup>[1,10]</sup>。此生理改变增加了孕产妇发生止血障碍和血栓性疾病的风险,其发生率是非妊娠妇女的 4 ~ 5 倍<sup>[11]</sup>。因此有必要对各妊娠期孕妇的凝血功能进行动态检测,以对孕妇止血障碍及血栓性疾病的诊断提供临床依据。

本研究数据结果显示,随着妊娠进展,孕产妇凝血及纤溶活性呈不同程度增强,抗凝活性无变化。有类似的研究证实,正常妊娠期妇女随孕期的延长,血浆处于高凝状态<sup>[12-13]</sup>。妊娠妇女血液呈现不同程度高凝,可为产后出血快速止血提供有利条件。有研究显示,D-D 及 FDP 水平随妊娠进展呈不同程度的增高<sup>[9,14]</sup>,与本研究结论相一致,其增高机制可能是为了维持凝血及纤溶系统的动态平衡而继发性的纤溶亢进,这有利于清除由于高凝引起的子宫螺旋动脉和静脉窦内血栓,加速子宫内膜再生和修复,从而避免血栓性疾病发生<sup>[11,15]</sup>。但是,过度高凝可能会增加血栓性疾病的风险,除了 FIB、D-D 及 FDP 之外<sup>[16]</sup>,也有有研究表明 PT、APTT 的缩短预示着血栓事件风险增高<sup>[17]</sup>。妊娠期孕产妇的 PT、APTT 缩短也是妊娠不良结局的一个危险因素。因此有必要建立妊娠相关凝血参考范围以便对不同妊娠期孕妇血栓与止血功能进行动态监测。各组间 ATⅢ水平无明显改变,说明孕产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。

女性最佳生育年龄在 25 ~ 29 岁<sup>[18]</sup>,以后随着妊娠年龄的增长,在孕期、分娩时出现妊娠并发症及并发症的风险增高,导致早产、死胎以及畸形儿等<sup>[19-21]</sup>。目前,随着二胎政策的开放,高龄孕产妇的比例逐渐上升<sup>[18]</sup>。因此,有必要探讨年龄因素对孕妇凝血功能的影响。本研究数据显示,早期妊娠阶段,高龄孕妇组的 PT 及 APTT 比中龄组及适龄组低。有研究表明高龄孕妇较适龄孕妇早孕时

血清  $\beta$ -HCG 和 PRGE 浓度均偏低<sup>[22]</sup>,也有研究表明高龄妊娠妇女存在血液高凝状态,多与胰岛素抵抗有关<sup>[23]</sup>;这表明高龄孕妇在早期妊娠阶段 PT、APTT 水平比适龄组缩短可能是受激素的影响以及胰岛素抵抗而使血液呈高凝状态。而在孕中晚期各年龄组凝血功能指标比较差异无统计学意义,说明高龄因素仅仅对早期妊娠阶段有一定影响。

目前临床使用的凝血指标参考范围并非是基于妊娠妇女人群建立的,本研究结果进一步证明它不适用于妊娠妇女,为保障母亲和胎儿安全,建立和使用妊娠期相关出凝血参考范围的工作已迫在眉睫。

综上,与临床目前使用的参考范围比较,本研究中妊娠期间 PT、APTT 及 TT 的参考范围上限缩小,但波动不大;而 FIB、DD 范围的上限随妊娠进展逐渐变大;而 FDP 参考区间在晚期妊娠阶段相对变大。国外也有相似的研究表明,FIB、DD 及 FDP 的参考区间随妊娠进展不断变化<sup>[24]</sup>。因此,针对每个妊娠期建立出凝血指标参考区间对孕产妇出血或血栓性疾病的诊治有重要的临床意义。

4 参考文献

[1] LIU J, YUAN E, LEE L. Gestational age-specific reference intervals for routine haemostatic assays during normal pregnancy [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2012, 413(2): 258 – 261.

[2] 赵秀萍. 妊娠晚期孕妇检测凝血四项、FDP、D-二聚体的临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(5): 941 – 913.

[3] SZECSI P B, JORGENSEN M, KLAJNBARD A, et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy [J]. *Thrombosis and haemostasis*, 2010, 103(4): 718 – 727.

[4] 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]. *International Journal of Clinical Chemistry*, 2013, 42(5): 176 – 180.

[5] GROSSMAN K B, ARYA R, PEIXOTO A B, et al. Maternal and pregnancy characteristics affect plasma fibrin monomer complexes and D-dimer reference ranges for venous thromboembolism in pregnancy [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016, 215(4): 466 – 468.

[6] 李健茹, 刘光明, 陈世豪. 临产孕妇 D-二聚体与 4 项凝血指标的变化及其临床意义 [J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(3): 309 – 310.

[7] CUI C, YANG S, ZHANG J, et al. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy [J]. *Thrombosis Research*, 2017, 15(6): 82 – 86.

[8] 王延群, 丁志功, 姚飞, 等. 高敏 D-二聚体及凝血四项检测在妊娠晚期的临床应用 [J]. *实用医药杂志*, 2016, 33(10): 880 – 882.

[9] WANG Y, GAO J, DU J. D-dimer concentration outliers are not rare in at-term pregnant women [J]. *Clinical Biochemistry*, 2016, 49(9): 688 – 691.

[10] JIN Y, LU J, JIN H, et al. Reference intervals for biochemical, haemostatic and haematological parameters in healthy Chinese women during early and late pregnancy [J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2018, 56(6): 973-979.

[11] VANDERPOL L M, MAIRUHU A T, TROMEUR C, et al. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism [J]. *Blood Reviews*, 2017, 31(2): 31 – 36.

[12] 辜少玲, 高坎坎, 庞舒尹, 等. 正常妊娠妇女不同孕期凝血指标变化及其临床意义探讨 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(9): 1236 – 1238.

[13] 赵曼丽. 高龄孕产妇与适龄孕产妇围生期血液学检验指标变化及妊娠结局对比分析 [J]. *当代医学*, 2018, 24(20): 162 – 164.

[14] REGER B, PETERFALVI A, LITTER I, et al. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women [J]. *Thrombosis Research*, 2013, 131(4): 183 – 187.

[15] 姜科飞. 孕妇凝血功能参考范围变化的统计分析 [J]. *中国农村卫生事业管理*, 2012, 32(5): 518.

[16] 利小斌, 利燕波, 彭堪广, 等. 孕产妇 D-二聚体增高与其风险性的相关研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2016(8): 1101 – 1103.

[17] ZAKAIN A, OHIRA T, WHITE R, et al. Activated partial thromboplastin time and risk of future venous thromboembolism [J]. *The American Journal of Medicine*, 2008, 121(3): 231 – 238.

[18] 赵捷, 冯玲. 高龄孕妇的孕期管理 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(1): 96 – 99.

[19] HSIEH T T, LIOU J D, HSU J J, et al. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population [J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 2010, 148(1): 21 – 26.

(下转第 964 页)