·论 著·

血栓分子标志物与凝血指标在复发性流产患者中的临床应用

高占玺[1],杨 超[2],张 瑞[1],刘 菲[1],邵硕纯[1],史 敏[1*]
(1.河北医科大学第二医院检验科,河北 石家庄 050000;2.河北省石家庄市妇幼保健院检验科,河北 石家庄 050051)

[摘要] **目的** 观察复发性流产(recurrent spontaneous abortion,RSA)患者血栓分子标志物及凝血指标的变化,预测其血栓形成风险,为RSA的早期诊治提供依据。**方法** 将2022年4月—2023年7月在河北省石家庄市妇幼保健院就诊的RSA早孕患者32例作为复发性流产组,常规孕检的孕早期妇女32例作为正常孕早期组,健康非孕期女性40例作为健康未孕组。应用全自动凝血分析仪和免疫分析仪检测各组血液中标志物水平,其中血栓分子标志物包括凝血酶—抗凝血酶复合物(thrombin antithrombin complex,TAT)、纤溶酶-α2纤溶酶抑制物复合物(α2-plasmininhibitor-plasmin complex,PIC)、组织型纤溶酶原激活抑制复合物(tissue-type plasminogen activator-inhibitor complex,tPAI-C)、血栓调节蛋白(thrombomodulin,TM),凝血系统标志物包括凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen,Fib)、凝血酶时间(thrombin time,TT),纤溶系统标志物包括纤溶酶原(plasminogen,PLG)、D-二聚体(D-dimer,D-D),抗凝系统标志物包括抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ,AT-Ⅲ)、蛋白C(protein C,PC)、蛋白S(protein S,PS)。分析各标志物差异,采用多因素Logistic回归分析确定RSA发生的危险因素;应用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线和曲线下面积(area under curves,AUC)计算各标志物的预测价值。**结果** 与健康未孕组比较,正常孕早期组Fib、D-D显著升高,TT、AT-Ⅲ、PC、PS降低($P<0.05$);RSA组Fib、PLG、TAT、tPAI-C显著升高,PT、INR、TT降低($P<0.05$)。与正常孕早期组相比,RSA组AT-Ⅲ、PC、PS、PLG、TAT、tPAI-C水平均明显升高,PT、INR显著降低($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,PT和tPAI-C是RSA发生的独立危险因素。ROC曲线分析结果显示,PT和tPAI-C预测RSA的AUC分别为0.774、0.760,最佳阈值分别为10.65 s、4.05 μg/L,敏感度分别为0.625、0.719,特异度分别为0.781、0.844。PT和tPAI-C两者联合预测模型预测RSA的AUC为0.863,敏感度为0.969,特异度为0.625。**结论** 联合检测PT和tPAI-C对RSA患者血栓形成具有良好的早期预测价值,为临床医生在诊疗中的合理决策提供参考依据。

[关键词] 流产;习惯性;血栓分子标志物;凝血指标 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.04.011
[中图分类号] R714.21 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2026)04-0447-08

Clinical application of thrombotic molecular markers and coagulation parameters in patients with recurrent spontaneous abortion

GAO Zhan-xi[1], YANG Chao[2], ZHANG Rui[1], LIU Fei[1], SHAO Shuo-chun[1], SHI Min[1*]
(1.*Department of Clinical Laboratory*, *the Second Hospital of Hebei Medical University*, *Shijiazhuang* 050000, *China*; 2. *Department of Clinical Laboratory*, *Shijiazhuang Maternity and Child Healthcare Hospital*, *Shijiazhuang* 050051, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe the changes in thrombotic molecular markers and coagulation parameters in patients with recurrent spontaneous abortion (RSA), and to assess their risk of thrombosis, in order to provide the evidence for the early diagnosis and treatment of RSA. **Methods** In total, 32 patients with RSA in early trimester of pregnancy who were treated in Shijiazhuang Maternity and Child Healthcare Hospital from April 2022 to July 2023

[收稿日期]2026-01-07
[基金项目]河北省医学科学研究课题计划项目(20242210)
[作者简介]高占玺(1975-),男,河北永清人,河北医科大学第二医院主治医师,医学学士,从事血液学检验及骨髓形态学研究。
*通信作者。E-mail:27100213@hebmu.edu.cn

were recruited as RSA group, 32 women in early trimester of pregnancy who received routine prenatal examination served as the normal early pregnancy group and 40 healthy non-pregnant women during the same period served as healthy non-pregnant control group. The levels of the markers in the blood of each group were measured by using automated blood coagulation analyzer and automated immunoassay system. The thrombotic molecular markers included thrombin antithrombin complex (TAT), α2-plasmininhibitor-plasmin complex (PIC), tissue-type plasminogen activator-inhibitor complex (tPAI-C) and thrombomodulin (TM). Coagulation system markers included prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fib) and thrombin time (TT). Fibrinolytic system biomarkers included plasminogen (PLG) and D-dimer (D-D), and anticoagulation system markers included antithrombin Ⅲ (AT-Ⅲ), protein C (PC) and protein S (PS). The differences of each marker were analyzed. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the risk factors for RSA, and the predictive value of each marker was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves and the area under the curves (AUC). **Results** Fib and D-D were significantly increased, while TT, AT-Ⅲ, PC, and PS were significantly decreased in the normal early pregnancy group compared with healthy non-pregnant control group ($P<0.05$). Fib, PLG, TAT, tPAI-C were significantly increased, while PT, INR and TT were significantly decreased in RSA group compared with healthy non-pregnant control group ($P<0.05$). AT-Ⅲ, PC, PS, PLG, TAT and tPAI-C were significantly increased, while PT and INR were significantly decreased in RSA group compared with the normal early pregnancy group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression showed that PT and tPAI-C were independent risk factors for RSA. ROC curve analysis showed the area under the ROC curve (AUC) of PT and tPAI-C in diagnosing RSA were 0.774 and 0.760, respectively. Meanwhile, the optimal threshold of PT and tPAI-C was 10.65 s and 4.05 μg/L, the sensitivity were 0.625 and 0.719, and the specificity were 0.781 and 0.844, respectively. The AUC of the combined prediction model of PT and tPAI-C for RSA was 0.863, with a sensitivity of 0.969 and a specificity of 0.625. **Conclusion** This study shows that the combined detection of PT and tPAI-C has a good early prediction value for thrombosis in RSA patients, and provides a reference for clinicians to make rational decisions in diagnosis and treatment.

［**Key words**］ abortion; habitual; thrombotic molecular markers; coagulation markers

复发性流产（recurrent spontaneous abortion，RSA）指与同一配偶在妊娠28周前连续发生2次及以上妊娠丢失，生化妊娠也包含在内[1]。发病率1%～5%[2]，发生再次流产的风险随流产次数的增多显著增加[3-4]，严重影响女性生殖健康。血液高凝状态而导致的血栓形成倾向即血栓前状态（prethrombotic state，PTS）被认为是引起RSA等不良妊娠结局的常见原因[2, 5-7]，但目前尚无统一的PTS风险评估指标[1, 6-7]。血栓分子标志物可从多方面评估凝血系统功能，已在弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）[8-9]、静脉血栓栓塞[10-11]、脓毒症[12-13]等疾病中广泛应用，但在评估RSA血栓形成风险的研究较少。本研究通过分析RSA患者孕早期血栓分子标志物与凝血指标的变化，为临床医生在诊疗中的合理决策提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入2022年4月—2023年7月在石家庄市妇幼保健院就诊的RSA早孕患者32例作为RSA组，正常妊娠早期孕妇32例作为正常孕早期组，健康非孕期女性40例作为健康未孕组。

本研究经石家庄市妇幼保健院伦理委员会批准通过（批准文号：202331）。所有参与者均签署知情同意书。

1.1.1 健康未孕组 纳入标准：18～45岁非孕期女性。排除标准：①吸烟史；②有高血压、糖尿病、心脏病、肝病、肾病、内分泌疾病、血液病、肿瘤及免疫系统疾病史；③纳入3个月内服用抗凝或抗血小板药物；④最近有创伤或手术史；⑤反复流产史；⑥诊断明确的抗磷脂综合征和血栓形成患者；⑦血栓或出血病史；⑧有遗传病史；⑨6个月内服用避孕药史；⑩临床资料严重不完整者。

1.1.2 正常孕早期组 纳入标准：18～45岁，孕5～12^{+6}周，单胎妊娠，自然受孕并顺利分娩，孕期无出血或流产征兆，体重增加不超过400 g/周。排除标准：①吸烟史；②怀孕前后有高血压、糖尿病、心脏病、肝病、肾病、内分泌疾病、血液病、肿瘤及免疫系统疾病；③纳入3个月内服用抗凝或抗血小板药物；④最近有创伤或手术史；⑤反复流产史；⑥诊断明确的抗磷脂综合征和血栓形成患者；⑦血栓或出血病史；⑧有遗传病史；⑨临床资料严重不完整者。

1.1.3 RSA组　纳入标准：18～45岁，孕5～12^{+6}周，与同一伴侣在妊娠28周前连续发生≥2次妊娠丢失，包括生化妊娠[1]，本次妊娠为单胎妊娠且自然受孕。排除标准：①吸烟史；②怀孕前后有高血压、糖尿病、心脏病、肝病、肾病、内分泌疾病、血液病、肿瘤及免疫系统疾病；③诊断明确的抗磷脂综合征和血栓形成患者；④纳入3个月内服用抗凝或抗血小板药物；⑤最近有创伤或手术史；⑥有遗传病史；⑦染色体或基因异常（胚胎染色体异常、夫妇染色体异常及基因异常者）；⑧解剖结构异常（子宫解剖结构异常和宫颈机能缺陷者）；⑨内分泌因素异常（甲状腺功能失调、高催乳素血症、黄体功能缺陷、多囊卵巢综合征等）[1]；⑩感染因素（伴有菌血症或病毒血症的严重感染）；⑪男方因素（指能导致胚胎染色体或基因异常的男子精子的基因或染色体异常）；⑫其他因素（心理或环境因素及不良生活习惯等）；⑬临床资料严重不完整者。

1.2 标本采集　隔夜空腹采集静脉血置于含0.109 mol/L枸橼酸盐的一次性真空采血管（双管）中，抗凝剂与血液比例为1∶9，缓慢颠倒混匀，于1 500×g离心15 min，所有标本无溶血及乳糜血。采集1 h内先进行凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、纤维蛋白原（fibrinogen，Fib）、凝血酶时间（thrombin time，TT）、D-二聚体（D-dimer，D-D）检测，并将剩余血浆置于-80 ℃冰箱快速保存。血浆冷冻最长不超过6个月。冷冻标本置于40 ℃恒温水浴箱快速复溶后进行剩余项目检测。

1.3 仪器、试剂与检测指标　应用CS-5100全自动凝血分析仪（日本Sysmex公司）及其配套试剂检测PT、APTT、Fib、TT、D-D，其中PT、APTT、Fib、TT采用凝固法，D-D采用免疫比浊法；应用ACL TOP750全自动凝血分析仪（美国Instrumentation Laboratory公司）及其配套试剂检测抗凝血酶Ⅲ（antithrombin Ⅲ，AT-Ⅲ）、蛋白C（protein C，PC）、蛋白S（protein S，PS）、纤溶酶原（plasminogen，PLG），其中AT-Ⅲ、PC、PLG采用发色底物法，PS采用凝固法；应用HISCL 5000全自动免疫分析仪（日本Sysmex公司）及其配套试剂检测凝血酶—抗凝血酶复合物（thrombin antithrombin complex，TAT）、纤溶酶-α2纤溶酶抑制物复合物（α2-plasmininhibitor-plasmin complex，PIC）、组织型纤溶酶原激活抑制复合物（tissue-type plasminogen activator-inhibitor complex，tPAI-C）、血栓调节蛋白（thrombomodulin，TM），均为化学发光免疫分析法。严格按照仪器和试剂说明书要求进行操作，每日按要求进行质控，保证质控结果在控。

血栓分子标志物包括TAT、PIC、tPAI-C、TM。凝血系统标志物包括PT、INR、APTT、Fib、TT；纤溶系统标志物包括PLG、D-D；抗凝血系统标志物包括AT-Ⅲ、PC和PS。

1.4 统计学方法　应用SPSS 25.0统计软件分析数据。用Kolmogorov-Smirnov法对计量资料进行正态性检验，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，比较采用单因素方差分析和LSD-t检验，非正态分布的计量资料以［M（QR）］表示，比较采用Kruskal-Wallis H检验和Mann-Whitney U检验。采用多因素Logistic回归分析确定RSA发生的危险因素。应用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线和曲线下面积（area under curves，AUC）计算各标志物的预测价值，以约登指数最大值作为临界值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 RSA组、正常孕早期组与健康未孕组一般资料比较　3组间年龄、BMI差异均无统计学意义（$P>0.05$）；RSA组与正常孕早期组孕周比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；RSA组孕次及妊娠丢失次数明显多于健康未孕组和正常孕早期组（$P<0.05$）。正常孕早期组均正常分娩，RSA组22例正常分娩，10例妊娠丢失。见表1。

2.2 RSA组、正常孕早期组与健康未孕组凝血系统指标比较　与健康未孕组比较，正常孕早期组Fib显著升高，TT明显降低，RSA组Fib明显升高，PT、INR、TT降低；与正常孕早期组比较，RSA组PT和INR显著降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表2。

2.3 RSA组、正常孕早期组与健康未孕组抗凝及纤溶系统指标比较　与健康未孕组比较，正常孕早期组AT-Ⅲ、PC、PS明显降低，D-D明显升高，RSA组PLG显著升高；与正常孕早期组比较，RSA组AT-Ⅲ、PC、PS、PLG水平显著升高，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表3。

2.4 RSA组、正常孕早期组与健康未孕组血栓分子标志物比较　RSA组TAT、tPAI-C水平明显高于健康未孕组和正常孕早期组，差异有统计学意

义（$P<0.05$），见表4。

表1　RSA组、正常孕早期组及健康未孕组研究对象一般资料比较

Table 1　Comparison of general data between RSA group, normal early pregnancy group and healthy non-pregnant control group

组别	例数	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	BMI（$\bar{x}\pm s$）	孕周［$M(QR)$，周］	孕次［$M(QR)$，次］	产次［$M(QR)$，次］	妊娠丢失次数［$M(QR)$，次］
健康未孕组	40	31.03±4.87	23.39±4.72	—	2(2)	1(1)	0(0)
正常孕早期组	32	28.88±5.28	24.69±5.05	6(3)	2(2)	1(1)*	0(0)
RSA组	32	31.88±5.50	23.18±3.32	7(3)	4(2)*#	0(1)*	2(1)*#
$F/U/H$值		2.860	1.097	0.186	41.553	38.437	98.030
P值		0.062	0.338	0.852	<0.001	<0.001	<0.001

*P值<0.05与健康未孕组比较　#P值<0.05与正常孕早期组比较（Mann-Whitney U检验）

表2　RSA组、正常孕早期组及健康未孕组凝血系统指标比较

Table 2　Comparison of coagulation markers between RSA group, normal early pregnancy group and healthy non-pregnant control group

［$M(QR)$］

组别	例数	PT(s)	INR	APTT(s)	Fib(g/L)	TT(s)
健康未孕组	40	11.05(1.28)	0.96(0.12)	26.65(3.25)	2.38(0.66)	17.00(0.78)
正常孕早期组	32	11.20(0.80)	0.97(0.07)	27.25(3.42)	2.73(0.82)*	16.50(0.97)*
RSA组	32	10.55(0.65)*#	0.92(0.07)*#	26.70(0.73)	2.77(0.68)*	16.65(0.80)*
H值		14.383	15.490	1.051	12.327	14.371
P值		0.001	<0.001	0.591	0.002	0.001

*P值<0.05与健康未孕组比较　#P值<0.05与正常孕早期组比较（Mann-Whitney U检验）

表3　RSA组、正常孕早期组及健康未孕组抗凝及纤溶系统指标比较

Table 3　Comparison of anticoagulation and fibrinolytic markers between RSA group, normal early pregnancy group and healthy non-pregnant control group

［$M(QR)$］

组别	例数	AT-Ⅲ(%)	PC(%)	PS(%)	PLG(%)	D-D(mg/L)
健康未孕组	40	100.87(15.92)	108.43(19.44)	72.80(18.01)	97.42(12.12)	0.15(0.10)
正常孕早期组	32	89.54(20.94)*	88.86(17.87)*	51.09(23.28)*	97.63(18.38)	0.24(0.19)*
RSA组	32	101.07(13.93)#	104.70(32.24)#	65.95(37.06)#	107.20(17.44)*#	0.18(0.11)
H值		11.286	21.794	20.742	13.594	11.594
P值		0.004	<0.001	<0.001	0.001	0.003

*P值<0.05与健康未孕组比较　#P值<0.05与正常孕早期组比较（Mann-Whitney U检验）

表4　RSA组、正常孕早期组及健康未孕组血栓分子标志物水平比较

Table 4　Comparison of thrombotic molecular markers between RSA group, normal early pregnancy group and healthy non-pregnant control group

［$M(QR)$］

组别	例数	TAT(μg/L)	PIC(mg/L)	tPAI-C(μg/L)	TM(TU/mL)
健康未孕组	40	1.25(1.70)	0.43(0.19)	4.05(2.77)	6.65(1.90)
正常孕早期组	32	1.45(1.65)	0.44(0.18)	3.35(1.68)	6.30(1.45)
RSA组	32	3.94(6.23)*#	0.48(0.31)	5.25(3.00)*#	6.50(3.13)
H值		17.969	0.937	13.257	0.108
P值		<0.001	0.626	0.001	0.947

*P值<0.05与健康未孕组比较　#P值<0.05与正常孕早期组比较（Mann-Whitney U检验）

2.5　RSA血栓形成的危险因素分析　以血栓形成（否=0，是=1）为因变量，以PT、INR、AT-Ⅲ、PC、PS、PLG、TAT、tPAI-C（均为连续变量）为自变量，进行单因素Logistic回归分析，结果显示，PT、AT-Ⅲ、PC、PS、PLG、TAT、tPAI-C均是RSA形成血栓的潜在危险因素（$P<$

0.05），见表5。将这些自变量进行多因素Logistic回归分析，结果显示，PT降低和tPAI-C升高是RSA血栓形成的独立危险因素（$P<0.05$），见表6。

表5　单因素回归分析结果

Table 5　Results of univariate regression analysis

指标	回归系数	标准误	Wald χ^2值	P值	OR值	95%CI
PT	-2.181	0.626	12.155	<0.001	0.113	0.033～0.385
AT-Ⅲ	0.067	0.025	6.864	0.009	1.069	1.017～1.123
PC	0.062	0.019	10.269	0.001	1.064	1.024～1.105
PS	0.033	0.013	6.574	0.010	1.034	1.008～1.060
PLG	0.054	0.022	6.191	0.013	1.056	1.012～1.102
TAT	0.419	0.145	8.335	0.004	1.521	1.144～2.021
tPAI-C	0.556	0.173	10.369	0.001	1.745	1.243～2.448

表6　多因素回归分析结果

Table 6　Results of multivariate regression analysis

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2值	P值	OR值	95%CI
PT	-2.115	0.817	6.706	0.010	0.121	0.024～0.598
tPAI-C	0.558	0.258	4.695	0.030	1.747	1.055～2.895

2.6　PT、tPAI-C水平对RSA血栓形成风险的预测价值　将PT、tPAI-C纳入ROC曲线分析（图1），结果显示，PT预测RSA血栓形成风险的AUC为0.774（95%CI：0.662～0.887，$P<0.001$），取最佳阈值为10.65 s时，敏感度为0.625，特异度为0.781。tPAI-C预测RSA血栓形成风险的AUC为0.760（95%CI：0.636～0.883，$P<0.001$），取最佳阈值为4.05 g/L时，敏感度为0.719，特异度为0.844。PT和tPAI-C两者联合预测模型预测RSA血栓形成风险的AUC为0.863（95%CI：0.774～0.951，$P<0.001$），敏感度为0.969，特异度为0.625。

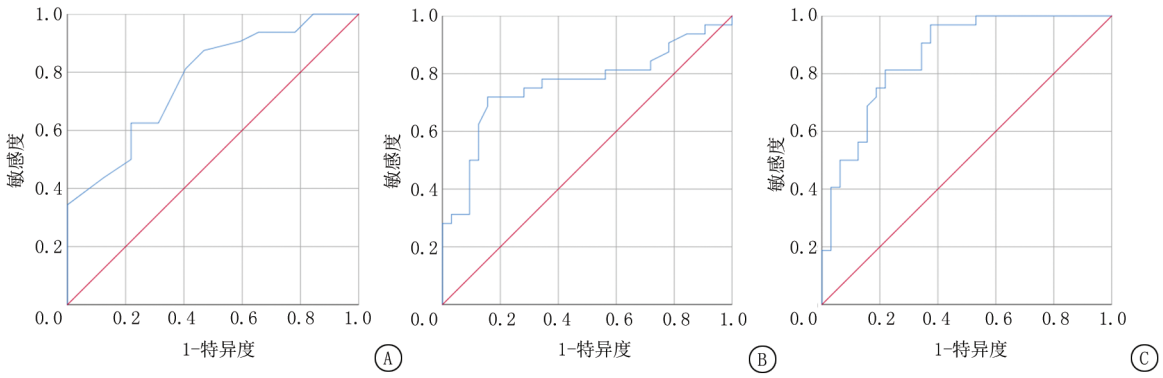

图1　PT、tPAI-C及联合预测RSA的ROC曲线

A. PT；B. tPAI-C；C. PT和tPAI-C联合

Figure 1　ROC curves of PT and tPAI-C alone and in combination for predicting RSA

3　讨　论

在RSA患者中，约66%的个体可检测出至少一种凝血功能相关指标异常[5]，孕期PTS的精准检测与风险预测对RSA患者至关重要。目前认为PTS是血栓形成的风险因素[14]，会加重妊娠期的生理性高凝状态，使胎盘绒毛、蜕膜和子宫螺旋动脉局部形成微血栓，进而胎盘的微血管梗阻、供血供氧不足，最终导致胚胎或胎儿发育不良、发生死胎等不良妊娠结局[15-16]。PTS是导致RSA的最常见的病因之一[17-18]，因此早期发现PTS对RSA患者的早期诊断具有重要的临床意义。本研究将正常孕妇、RSA孕早期妇女及非妊娠健康女性进行比较，分析血栓分子标志物及凝血指标的变化趋势，发现联合检测PT和tPAI-C对RSA患者的血栓形成具有良好的早期预测价值，为临床早期诊治提供了依据。

PT、INR、APTT、Fib、TT是临床常见的

凝血系统标志物。D-D是交联纤维蛋白经纤溶系统降解后形成的一种特异性产物，其水平升高可提示体内存在血液高凝状态及继发性纤溶亢进。PLG在激活剂的作用下形成纤溶酶，是体内降解纤维蛋白、纤维蛋白原的关键酶。孙孟甜等[19]研究发现，RSA患者与正常孕妇PT、APTT差异无统计学意义。刘丹等[20]研究显示，RSA患者再次怀孕后Fib、D-D水平差异无统计学意义。本研究结果显示，RSA组较正常孕早期组PT和INR均显著降低，PLG水平明显升高（$P<0.05$），APTT、Fib、TT、D-D均无明显变化，提示RSA在早孕期即出现高凝状态，应引起重视。而最新研究认为TT是RSA的独立风险预测因素[21]。不同研究之间各指标的变化不同，可能与检测仪器及方法、地域分布不同有关。

AT-Ⅲ、PC、PS是机体的三大抗凝蛋白，三者活性降低均可导致体内抗凝功能减弱[22-23]。抗凝蛋白水平与流产之间的关系尚不统一，有研究认为AT-Ⅲ缺陷可增加小于28周胎儿的流产风险，但PC、PS与早期流产风险的关系尚不清楚[24]。RSA患者再次怀孕时AT-Ⅲ、PC、PS水平均变化不一[20, 25-30]。本研究结果显示，RSA组较正常孕早期AT-Ⅲ、PC、PS均显著升高，可能的解释是RSA患者早期妊娠抗凝系统代偿增加，有助于维持凝血与抗凝的平衡，但后期可能会减低，导致妊娠丢失。

凝血系统的核心是凝血酶形成，凝血酶半衰期很短，无法直接测定。其生成后部分很快被抗凝血酶1∶1结合形成TAT，TAT的半衰期为3～15 min可以被检测。TAT是直接反映凝血酶生成的重要标志物，进而可较早提示凝血系统激活[9]。PIC是纤溶酶及其生理抑制剂α2-纤溶酶抑制物（α2-plasmin inhibitor，α2-AP）以1∶1结合形成的复合物，在正常人体内含量很少，其水平升高提示纤溶酶被激活，可辅助临床进行抗纤溶治疗[31]。tPAI-C是组织型纤溶酶原激活物（tissue plasminogen activator，t-PA）和纤溶酶原激活物抑制剂1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）以1∶1结合形成的复合物。在纤维蛋白存在下，t-PA将PLG转变为纤溶酶，降解纤维蛋白原、纤维蛋白。PAI-1是一种血管内皮型抑制剂，通过与t-PA结合使其失活，抑制纤溶系统进程。tPAI-C的形成不仅提示纤维蛋白溶解受到抑制，还与内皮损伤有关。tPAI-C还被用作预测DIC及血栓相关疾病患者发生器官功能衰竭和临床预后的指标[11]。TM是一种跨膜糖蛋白，表达于血管内皮细胞表面并发挥重要功能，其在内皮受损时可释放至血液中，因此可作为评估血管内皮损伤或修复状态的生物标志物。TM在血管内皮表面与凝血酶结合形成复合物，降低凝血酶的促凝活性，并借助活化蛋白C系统发挥抗凝作用，在维持血管内皮抗凝特性和稳定性方面发挥着重要作用[32-34]。

TAT、PIC、tPAI-C、TM血栓分子标志物在临床中的应用越来越广泛，如脓毒症[35-36]、心血管疾病[37-38]等，在妇产方面尤其是RSA患者中的变化报道较少。有报道[19, 39-40]认为，RSA孕期TAT水平也会升高。不同程度的妊娠高血压患者的tPAI-C水平持续且显著升高，表明纤维蛋白溶解障碍随着妊娠期高血压的严重程度而加重[41]。还有研究[26, 38]显示，RSA患者内皮细胞受损，导致t-PA合成减少，PAI水平显著升高，t-PA与PAI-1平衡失调导致PTS的发生。刘伟靓等[42]研究同样发现，RSA患者流产前t-PA显著降低，PAI-1水平升高，并认为RSA的发生与纤溶系统有关。由于tPAI-C比PAI-1更易于检测，tPAI-C在RSA中的应用逐渐得到重视[43-44]。本研究结果显示，与健康未孕组比较，正常孕早期组TAT、PIC、tPAI-C、TM各指标均无明显变化；而RSA组较健康未孕组及正常孕早期组TAT、tPAI-C水平均显著升高（$P<0.05$），提示RSA患者妊娠时促凝异常增强、纤溶活性受抑。当胎盘微血栓生成时，纤溶系统无法及时清除，进而引起胎儿缺血缺氧死亡，发生自然流产。

目前关于RSA流产风险预测研究大多涉及年龄、妊娠丢失次数[45-46]、孕前狼疮抗凝物、抗凝蛋白等[47-48]，每次妊娠机体状态可能存在差异，故妊娠早期也应加强监测。本研究全面分析再次妊娠时机体凝血状态，提示PT及tPAI-C联合检测对RSA的血栓形成风险有较好的早期预测价值，可以作为RSA早期诊断的特异性分子标志物，希望可以为RSA的预测提供新的思路和补充。本研究的局限性在于其设计为单中心临床试验，纳入的样本数量有限，可能会导致偏倚的发生。后续将增加病例数进行更大规模的多中心研究加以佐证。

[参考文献]

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组,复发性流产诊治专家共识编写组.复发性流产诊治专家共识(2022)[J].中华妇产科杂志,2022,57(9):653-667.

[2] 自然流产诊治中国专家共识编写组.自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(11):1082-1090.

[3] Patel K, Pirie D, Heazell AEP, et al. Subsequent pregnancy outcomes after second trimester miscarriage or termination for medical/fetal reason: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2024, 103(3):413-422.

[4] van Gils AL, Koorn I, Jonker JG, et al. Subsequent risk of preterm birth after second-trimester medical termination of pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2025, 233(5): 485.e1-485.e13.

[5] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组.复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识[J].中华生殖与避孕杂志,2021,41(10):861-875.

[6] Quenby S, Booth K, Hiller L, et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): An international open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2023, 402(10395):54-61.

[7] Mitić G, Novakov Mikić A, Povazan L, et al. Thromboprophylaxis implementation during pregnancy in women with recurrent foetal losses and thrombophilia[J]. Med Pregl, 2011, 64(9/10):471-475.

[8] Gong F, Zheng X, Zhao S, et al. Disseminated intravascular coagulation: Cause, molecular mechanism, diagnosis, and therapy[J]. MedComm (2020), 2025, 6(2):e70058.

[9] Mei H, Jiang Y, Luo L, et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study[J]. Thromb Res, 2019, 173: 20-26.

[10] 代炼,陈莉,封彦楠,等.凝血相关指标在评估危重症患者静脉血栓栓塞风险中的应用[J].西部医学,2024,36(6):866-870.

[11] Zhou K, Zhang J, Zheng ZR, et al. Diagnostic and prognostic value of TAT, PIC, TM, and t-PAIC in malignant tumor patients with venous thrombosis [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26:1076029620971041.

[12] Li Y, Li H, Wang Y, et al. Potential biomarkers for early diagnosis, evaluation, and prognosis of sepsis-induced coagulopathy [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2023, 29: 10760296231195089.

[13] 魏捷,张东梅,吕菁君,等.119例脓毒症凝血、抗凝和纤溶功能的临床研究[J].中华急诊医学杂志,2018,27(8):905-911.

[14] 李凡,乔宠.复发性流产患者易栓症的筛查[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(11):1054-1057.

[15] Lian X, Pan Z, Xia F, et al. Analysis of the guidance and predictive value of uterine artery flow parameters in patients with recurrent spontaneous abortion [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2023, 49(3):803-811.

[16] Tian Y, Fu Z, Lan H, et al. Chinese traditional herbs enhanced the clinical efficacy of low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion complicated with thrombophilia[J]. Heliyon, 2023, 9(2):e13120.

[17] Tang C, Hu W. The role of Th17 and Treg cells in normal pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA): New insights into immune mechanisms [J]. Placenta, 2023, 142:18-26.

[18] 李聪聪,赵爱民.高凝状态对复发性流产的影响和处理[J].实用妇产科杂志,2022,38(4):244-247.

[19] 孙孟甜,裴依菲.凝血-纤溶系统指标与复发性流产的相关性分析[J].临床心身疾病杂志,2022,28(1):44-47,62.

[20] 刘丹,伍曼玉,黄新颜,等.复发性流产史患者妊娠早期检测血栓前状态指标的意义[J].中国医刊,2022,57(9):1020-1023.

[21] Li M, Zhou R, Yu D, et al. A nomogram and risk stratification to predict subsequent pregnancy loss in patients with recurrent pregnancy loss[J]. Hum Reprod, 2024, 39(10):2221-2232.

[22] 卜雪瑞,僧雪雁.复发性流产患者血浆AT-Ⅲ、蛋白C、蛋白S活性水平变化及预测价值研究[J].临床研究,2023,31(2):4-7.

[23] 夏梦,杨鸿云,杨锦云.血D-D、AT-Ⅲ、FDP及凝血4项预测复发性流产患者血栓前状态发生价值[J].中国计划生育学杂志,2025,33(5):1145-1149.

[24] Wen Y, He H, Zhao K. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis[J]. J Assist Reprod Genet, 2023, 40(7):1533-1558.

[25] 马东晓.小剂量低分子肝素治疗对提升自身免疫性习惯性流产患者分娩成功率的作用[J].母婴世界,2023,(21):85-87.

[26] 施选性,孙月玲,李俊华,等.习惯性流产与血栓前状态的实验研究[J].中国优生与遗传杂志,2003,21(5):77-78.

[27] 郭丹丹,王平平.D-二聚体、易栓四项与血栓弹力图对复发性流产的诊断价值[J].中国医学工程,2024,32(6):27-32.

[28] 庞苗苗,谭雯,韩华,等.早期复发性流产患者血浆D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ、蛋白C、蛋白S活性变化及分析[J].临床军医杂志,2017,45(9):908-910.

[29] 启兰.妊娠早期先兆流产孕妇凝血功能及血小板水平分析[J].青海医药杂志,2024,54(4):13-16.

[30] 胡婷,王敏,曾静,等.妊娠早期先兆流产患者生殖激素、血栓前状态标志物及凝血相关因子水平检测及意义[J].海南医学院学报,2018,24(16):1510-1512,1516.

[31] Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, et al. Venous thromboembolism in hospitalized patients receiving chemotherapy for malignancies at Japanese community hospital: Prospective observational study [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 351.

[32] Pryzdial ELG, Leatherdale A, Conway EM. Coagulation and complement: Key innate defense participants in a seamless web[J]. Front Immunol, 2022, 13:918775.

[33] Giri H, Biswas I, Rezaie AR. Thrombomodulin regulates PTEN/AKT signaling axis in endothelial cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(2):352-365.

[34] Giri H, Biswas I, Rezaie AR. Thrombomodulin: A multifunctional receptor modulating the endothelial quiescence [J]. J Thromb Haemost, 2024, 22(4):905-914.

[35] 崔海玲,徐晓艳.凝血新型分子标志物对脓毒血症合并弥散

性血管内凝血的早期诊断及预后评估价值[J].医学检验与临床,2024,35(9):20-23,50.

[36] 钟林翠,宋晓敏,吴骏,等.脓毒症性心肌病患者血浆凝血酶-抗凝血酶复合物水平的临床意义[J].中华检验医学杂志,2022,45(10):1070-1075.

[37] 傅秋玲.血清组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物、脉压、脉压指数与冠心病及冠脉病变程度的相关性分析[J].心血管病防治知识,2023,13(5):28-31.

[38] 刘雅静,耿汉科.组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)在冠心病患者中表达变化及与预后相关性分析[J].中国医药导刊,2019,21(3):133-136.

[39] Zhang R, Wang XM, Jiang CY, et al. A retrospective cohort analysis of plasma TAT level trends and adverse pregnancy outcomes in early pregnancy patients with newly diagnosed VTE[J]. Thromb J,2025,23(1):48.

[40] 陈婵.不明原因反复自然流产患者外周血抗凝血因子、凝血相关因子水平及临床意义[J].中国卫生检验杂志,2019,29(13):1591-1594.

[41] Sun Q, Lu Y, Zhong J, et al. A retrospective case-control study on the diagnostic values of hemostatic markers in hypertensive disorder of pregnancy[J]. Lab Med,2023,54(4):392-399.

[42] 刘伟靓,姚丽,曹士红,等.复发性自然流产患者血栓标志物及其诊断界限值的研究[J].中国计划生育和妇产科,2017,9(11):24-27.

[43] Xiao H, Yu W, Li L, et al. Trimester-specific reference intervals of hemostasis biomarkers for healthy pregnancy[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2023,83(6):379-383.

[44] Wu Y, Qiao Y, Zhang Y, et al. Trimester-specific reference intervals of TAT, TM, tPAI-C and PIC for healthy Chinese pregnant women[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(1): 368-374.

[45] Nielsen JR, Kolte AM, Bliddal S, et al. Evaluating risk factors in recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and its impact on live birth outcomes[J]. J Reprod Immunol, 2024, 165:104297.

[46] Bashiri A, Giliutin M, Ziedenberg H, et al. A proposed prognostic prediction tool for a live birth among women with recurrent pregnancy loss[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022,35(19):3736-3742.

[47] Wang B, Li Q, Li C, et al. The trends of changes in monitoring indicators related to the risk of recurrent spontaneous abortion [J]. Medicine (Baltimore),2025,104(31):e43604.

[48] Dai YF, Lin LZ, Lin N, et al. APA scoring system: A novel predictive model based on risk factors of pregnancy loss for recurrent spontaneous abortion patients [J]. J Obstet Gynaecol,2022,42(6):2069-2074.

(本文编辑:赵丽洁)