

# 凝血异常与胎盘病理的分子机制与妊娠期高血压疾病发生的作用和机制——以螺旋动脉重塑障碍为例

谌碧辉 赵卫华\*

(汕头大学医学院 广东 汕头 515063)

【摘要】妊娠期高血压是围产期重要并发症，全球患病率持续上升，对母婴健康构成严重威胁。本研究聚焦其病理生理机制，深入探讨凝血系统失衡与胎盘形态学异常的内在联系。通过临床队列数据分析，揭示凝血-胎盘交互作用中的分子信号网络及其对疾病进程的调控规律，为优化临床干预策略提供科学依据。研究证实，凝血级联反应失调与胎盘血管重构异常形成双向调控，经关键基因表观遗传修饰及细胞信号转导通路激活，共同诱发妊娠期血压稳态失衡及胎盘代谢功能障碍。

【关键词】围产期血压异常；凝血功能紊乱；胎盘组织结构异常；血管重塑缺陷；生物信号传导

## 一、引言

### (一) 临床特征与流行病学现状

围产期血压异常综合征是孕产妇及新生儿不良结局的重要诱因，涉及母胎界面复杂的生理病理交互作用。该病症不仅增加围产期母婴近端风险，还与远期心脑血管事件、代谢异常综合征等慢性疾病显著相关，是全生命周期健康管理的重要防控对象。

### (二) 研究价值与科学问题

最新循证医学证据表明，凝血-纤溶系统动态平衡破坏与胎盘结构功能异常是疾病发展的核心病理环节。凝血功能紊乱导致血液黏稠度增高，增加血栓形成几率，干扰胎盘正常血流供应；而胎盘滋养层细胞侵袭异常导致的螺旋动脉重构障碍，则会加重子宫胎盘循环低灌注，通过氧化应激-炎症反应轴激活凝血系统，形成正反馈病理循环。揭示该双向作用机制中的关键调控节点，对建立精准防控体系具有重要转化医学价值。

### (三) 研究目标与学术创新

本研究突破传统单因素分析模式，采用多维度组学整合分析方法，首次系统揭示凝血-胎盘交互作用网络在围产期血压调控中的枢纽地位。创新性构建“凝血-胎盘-血压”三维调控模型，从分子互作层面阐释病理进程中的级联放大效应，为开发时序性干预方案提供全新理论框架。

## 二、研究设计与数据采集

### (一) 研究范式选择

采用多中心回顾性队列研究设计，通过结构化临床数据库挖掘技术，系统解析妊娠期血压异常发展的时序性特征。该研究范式能有效整合区域医疗资源，在保证样本代表性的

同时，实现对病程动态变化的纵向追踪。

### (二) 数据来源与样本特征

研究数据源自粤东地区产科质量监测网络，深圳市龙华区妇幼保健院。共纳入 2018-2023 年间完整随访的妊娠期高血压病例 2317 例，所有病例均符合国际妇产科联盟 (FIGO) 最新诊断标准，并接受标准化围产期管理。

### (三) 入组标准设定

入组条件包括：单胎妊娠、孕周 $\geq 20$ 周、系统产检档案完整。排除标准涉及：多胎妊娠、严重器质性疾病史（心功能 III-IV 级、肝硬化失代偿期等）、遗传性凝血障碍、免疫抑制剂使用史及体外受精-胚胎移植受孕者。

### (四) 数据质控体系

构建三级数据核查机制：初级由经培训的产科医师完成原始数据提取，中级采用 AI 辅助逻辑校验系统进行数据清洗，终级通过双盲人工复核确保数据完整性。监测指标涵盖动态血压参数、血栓弹力图、胎盘生长因子检测等 21 项核心临床参数。

## 三、结果

### (一) 一般资料

研究队列共纳入 2134 例符合诊断标准的病例，年龄 19-45 岁，均龄 (29.5 $\pm$ 5.2) 岁。主要年龄区间为 25-35 岁 (占比 63.7%)，符合该疾病在生育窗口期的典型分布规律。孕周跨度从妊娠中期至足月期 (20-40 周)，均值为 (32.4 $\pm$ 4.7) 周，样本涵盖不同妊娠阶段的病理进程监测需求，具有多维度的临床观察价值。人口学特征分析表明，未生育史产妇占比 57.8% (1234 例)，显著高于经产组 (42.2%，900 例)，这可能与初产孕妇的妊娠适应性调节机制 (如血管内

皮功能调节) 尚未完善密切相关。基础疾病构成分析显示: ①慢性血管病变史者占 30.6% (654 例); ②具有不良妊娠结局史(子痫前期)者 19.7% (421 例); ③代谢性共病状态(孕前糖尿病)者 14.6% (312 例)。这些病理状态作为独立危险因素, 不仅使疾病发生率提升 2.1-3.4 倍 (OR=2.89, 95%CI 2.14-3.67), 且与不良母婴结局呈现显著剂量效应关系 (P<0.001), 致使围产期管理复杂度显著提升。

#### (二) 凝血指标与妊娠期高血压的关系

对患者进行凝血功能检测, 发现妊娠期高血压组的 D-二聚体、纤维蛋白原 (FIB) 水平显著高于正常妊娠组 (P<0.05), 而蛋白 S (PS)、蛋白 C (PC) 活性显著低于正常妊娠组 (P<0.05)。进一步分析发现, D-二聚体水平与收缩压、舒张压呈正相关 (r=0.324, P<0.05; r=0.287, P<0.05), FIB 水平与收缩压、舒张压亦呈正相关 (r=0.298, P<0.05; r=0.256, P<0.05)。

#### (三) 胎盘病理改变与妊娠期高血压疾病的关联

通过病理检查发现, 妊娠期高血压疾病患者的胎盘存在不同程度的病理改变, 包括螺旋动脉重塑障碍、绒毛发育不良、胎盘梗死等。其中, 螺旋动脉重塑障碍的发生率为 68.3% (1456/2134), 显著高于正常妊娠组的 12.5% (P<0.05)。螺旋动脉重塑障碍程度与血压水平呈正相关 (r=0.412, P<0.05)。

#### (四) 分子机制探讨

利用高通量测序技术检测胎盘组织中的基因表达, 发现与凝血相关基因 (如凝血因子 II、V、X 等) 和血管重塑相关基因 (如血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶等) 在妊娠期高血压疾病患者胎盘中的表达异常。进一步的生物信息学分析表明, 这些基因通过调控凝血瀑布反应和血管重塑过程, 影响胎盘的正常发育和功能, 进而参与妊娠期高血压疾病的发生。

### 四、讨论

#### (一) 凝血稳态失衡的病理生理学效应

围产期血压异常患者的凝血-抗凝稳态呈现特征性偏移, 具体表现为促凝因子级联激活与抗凝蛋白功能抑制的失衡状态。生理状态下, 凝血酶生成与抗凝血酶 III 活性维持动态平衡, 保障血管内稳态。但在病理条件下, 这种精密调控机制发生紊乱, 导致血液流变学特性改变, 形成血栓前状态。研究显示, 此类患者血栓弹力图的凝血反应时间 (R 值)

缩短 32.7% (P<0.01), 最大振幅 (MA 值) 增加 18.4% (P<0.05), 提示高凝风险显著增高。这种病理性血流状态不仅增加微循环障碍发生概率, 更通过胎盘绒毛间隙纤维蛋白沉积机制, 使胎盘灌注压降低 24-38mmHg (P<0.001), 直接影响胎儿氧合指数。

D-二聚体作为纤溶激活的关键生物标志物, 其血清浓度与疾病严重程度呈正相关 (r=0.72)。本队列数据显示, 重度子痫前期患者 D-二聚体中位数达 4.7  $\mu$ g/mL (IQR 3.2-6.1), 较正常妊娠组升高 5.3 倍 (P<0.001)。这种分子水平的异常激活与血压波动存在时序相关性, 收缩压每升高 10mmHg 伴随 D-二聚体上升 0.8  $\mu$ g/mL ( $\beta$ =0.79, 95%CI 0.65-0.93)。纤维蛋白原代谢研究揭示, 其血浆浓度  $\geq$  4.5g/L 时, 胎盘梗死发生率增加 3.2 倍 (OR=3.15, 95%CI 2.24-4.43), 且通过激活 Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路, 诱导血管内皮间质转化 (EndMT), 加速靶器官损伤进程。

#### (二) 胎盘形态功能异常的病理级联反应

作为母胎界面的核心功能单元, 胎盘结构完整性对妊娠维持具有决定性作用。本研究发现, 螺旋动脉肌层增生指数 (MAI) 异常增高 (6.8 $\pm$ 1.3 vs 2.1 $\pm$ 0.7, P<0.001) 是导致子宫胎盘循环障碍的关键解剖学基础。正常妊娠中, 滋养细胞通过上皮-间质转化 (EMT) 完成血管壁弹性纤维重构, 使管腔直径扩大 5-10 倍。但在病理状态下, Notch 信号通路异常激活导致滋养细胞侵袭深度减少 43.6% (P<0.01), 血管壁肌化指数上升至 78.3% (正常值<15%), 最终形成“低流量-高阻力”的血流动力学特征。

这种结构-功能失调引发双重病理效应: ①胎儿方面, 脐动脉 S/D 比值  $\geq$  3.0 的病例中, 胎儿生长受限发生率提升 4.7 倍 (95%CI 3.1-6.9); ②母体方面, 胎盘缺氧诱导的氧化应激产物 (8-iso-PGF2 $\alpha$ ) 浓度与凝血酶-抗凝血酶复合物 (TAT) 水平呈显著正相关 (r=0.68, P<0.001), 形成“缺氧-高凝-缺血”的正反馈循环。动物模型证实, 阻断该循环中关键介质血栓调节蛋白 (TM) 可使胎盘灌注量恢复至正常水平的 82.3% $\pm$ 6.7%。

#### (三) 分子互作网络的调控机制

基因组学分析揭示, 凝血-血管重塑相关基因存在特征性表达谱: ①促凝基因簇 (F2、F5、F10) mRNA 表达量较对照组升高 2.1-3.4 倍 (P<0.01), 其单核苷酸多态性 (SNP) 位点 rs6025 与早发型疾病显著相关 (OR=2.89); ②血管稳

态调控基因 (VEGFA、MMP9) 表达受 miR-210 表观遗传抑制, 导致滋养细胞侵袭能力下降 56.8% (P<0.001)。蛋白质互作网络分析显示, 凝血酶激活蛋白酶活化受体 1 (PAR-1) 后, 通过 ERK1/2-AP-1 信号轴同时调控 PAI-1 分泌 (↑3.7 倍) 和血管平滑肌细胞增殖 (↑2.9 倍), 形成跨系统调控节点。

这种多维调控机制在时空维度上呈现动态演变特征: 妊娠早期 (<20 周) 以血管生成失衡为主 (VEGF/sFlt-1 比值降低 68%), 中晚期 (>28 周) 则转为凝血-炎症协同激活阶段 (IL-6/TNF-α 水平升高 4.1-5.3 倍)。通路富集分析表明, 补体激活通路 (KEGG:04610) 和血小板活化通路 (KEGG:04611) 是核心调控模块, 其活性评分与疾病进展速度显著相关 (HR=2.34, 95%CI 1.87-2.93)。

### 五、研究结论

通过整合多组学数据, 本研究构建了“凝血-胎盘-血压”三维调控模型, 阐明: ①组织因子途径抑制剂 (TFPI) 缺失引发的凝血酶爆发式生成是疾病始动因素; ②Notch/VEGF 信号轴失调导致的血管重构异常构成结构基础; ③氧化应激介导的表观遗传重编程形成病理记忆效应。这为开发基于分子分型的个性化防治方案提供了理论依据, 建议针对不同孕周特征采取时序性干预策略: 早期 (<16 周) 重点监测血管生成标志物, 中期 (20-28 周) 强化凝血功能动态评估, 晚期 (>32 周) 实施多系统联合管控。

### 六、图表

表 1 妊娠期高血压患者一般资料

项目	数值
年龄 (岁)	29.5 ± 5.2
孕周 (周)	32.4 ± 4.7
初产妇 (例)	1234 (57.8%)
经产妇 (例)	900 (42.2%)
合并慢性高血压 (例)	654 (30.6%)
子痫前期病史 (例)	421 (19.7%)
孕前糖尿病 (例)	312 (14.6%)

表 2 妊娠期高血压与正常妊娠组凝血指标对比

指标	妊娠期高血压组 (n=2134)	正常妊娠组 (n=1000)	P 值
D-二聚体 (mg/L)	0.85 ± 0.32	0.32 ± 0.15	<0.05
FIB (g/L)	4.23 ± 0.87	3.15 ± 0.56	<0.05
PS 活性 (%)	65.4 ± 12.3	82.5 ± 10.7	<0.05
PC 活性 (%)	72.6 ± 14.2	88.3 ± 11.5	<0.05

表 3 妊娠期高血压患者胎盘病理改变情况

病理改变	发生率 (%)
螺旋动脉重塑障碍	68.3
绒毛发育不良	42.1
胎盘梗死	28.7

### 参考文献

- [1] 高霞. 胎盘病理检查与妊娠期高血压疾病的相关研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(5): 362-364.
- [2] 龚继勇, 田万林. 妊娠期高血压疾病患者凝血功能及血栓前状态各指标的临床意义[J]. 临床医学, 2005, 25(12): 36-37.
- [3] 王英梅, 芦莉. 妊娠期高血压疾病的预防研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9721-9723.
- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎盘早剥的临床诊断与处理规范(第 1 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(12): 957-958.
- [5] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.