

凝血功能变化在预测妊娠期高血压疾病中的研究进展

陈慧 南延荣^{通讯作者} 贾静

(延安大学附属医院 716000)

摘要: 妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorders of pregnancy, HDP) 是妊娠期特有疾病, 是全球导致妊娠不良结局的主要原因之一。研究指出, 妊娠期高血压疾病患者均存在高凝状态及血栓前状态, 且凝血功能及血栓前状态变化越显著, 病情越重^[1]。因此, 通过孕期监测凝血功能, 预测妊娠期高血压疾病意义重大。本文就不同凝血指标改变在妊娠期高血压疾病中的预测作用在国内外的研究进展进行综述。

关键词: 妊娠期高血压疾病; 凝血指标; 高凝; 血栓前状态

前言: 妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorders of pregnancy, HDP) 是妊娠与血压升高并存的一组疾病, 约占全部妊娠期疾病的 6% ~ 8%, 主要表现为妊娠期出现高血压, 多在妊娠 20 周后出现, 于产后 12 周内恢复正常。根据《妇产科学》第九版妊娠期高血压疾病诊断标准, HDP 分为妊娠期高血压、子痫前期、子痫, 以及慢性高血压并发子痫前期和妊娠合并慢性高血压, 是孕产妇和围生儿病率和死亡率的主要原因, 严重影响母婴健康。其病因复杂, 一直以來未被完全诠释。研究指出, 其病因涉及子宫螺旋小动脉重铸不足、炎症免疫系统过度激活、血管内皮损伤及遗传、代谢等多种因素。其中血管内皮损伤是 HDP 的基本病理变化的中心环节, 一旦血管内皮受损, 机体自身凝血系统很快就被激活, 促凝血因子增加、抗凝血因子减少, 血小板功能亢进, 形成血栓倾向; 同时机体会释放出多种血管活性物质, 与凝血因子共同参与 HDP 的发生, 造成凝血与纤溶系统的失衡, 使 HDP 患者处于血栓前状态, 具有明显血栓形成倾向或出血倾向, 严重者可发生胎盘早剥、产后大出血、DIC 等严重并发症。尽管近年来国内外对 HDP 患者凝血功能或血栓前状态病因病理学的研究已经深入, 但孕妇凝血指标变化对 HDP 的预测作用仍在不断探索中。研究指出, HDP 患者凝血功能指标变化与 HDP 具有紧密关系, 且异常改变越大, 病情严重程度越重, 产妇及新生儿不良妊娠结局发生风险也越高^[2-3]。HDP 病情变化复杂, 至今临床处理方式单一, 加上 HDP 病情发展具有延续性, 不能动态监测, 严重威胁母婴健康与安全。因此, 通过孕期监测凝血功能, 早预防、早预警、早预测及干预 HDP, 将减少 HDP 的发生, 减少母婴损害, 也为 HDP 患者临床诊治提供思路与指导。以下基于国内外最新研究进展, 分析不同凝血指标对 HDP 的预测作用。

1 不同凝血功能指标与妊娠期高血压疾病的关系

1.1 血小板参数与 HDP 关系 血小板参数主要包括血小板平均体积 (MPV)、血小板计数 (PLT)、血小板压积 (PCT)、血小板分布宽度 (PDW)。虽然血小板参数对凝血功能的评估已被广泛报道, 但关于血小板参数与 HDP 之间的关联证据并不一致。林珊珊、张丽芳、沉松英等在一项关于血小板参数和 HDP 的风险倾向评分调整分析中研究得出妊娠 20 周前 Plt 和 PCT 升高均与子痫前期和妊娠期高血压风险升高相关, 而 MPV 升高仅与妊娠期高血压相关^[4]。俞赛、洪开昕等认为妊娠期高血压患者 PLT 水平显著高于子痫前期患者, MPV、PDW 水平显著低于子痫前期患者^[5]。也有学者认为随着病情程度加重, HDP 患者 MPV、PDW 逐渐升高, PLT 逐渐降低。也有报道称 PLT 与 HDP 病情严重程度呈正相关。虽然血小板参数与 HDP 密切相关, 但证据尚不统一。因此, 对于血小板参数与 HDP 之间的关系还有待于通过大量的病例进行全面的分析。

1.2 常规凝血功能指标与 HDP 关系 常规凝血功能指标检测主要包括纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、凝血酶原时间 (prothrombin

time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、D-二聚体 (D-dimer, D-D)。FIB 可表明机体凝血酶的活性, APTT、PT 主要反映内、外源性凝血系统活性, TT 为纤维蛋白原转变为纤维蛋白时间, D-D 可提示高凝状态, 是机体纤溶亢进的可靠标志物。HDP 发病机制复杂, 同时受很多因素限制, 常规凝血功能指标与 HDP 关系说法略有不同。研究指出, 不同分类 HDP 患者的 APTT、PT、TT、FIB 及 D-D 水平比较, 差异均具有统计学意义。绝大多数研究指出, HDP 患者的 TT、APTT、PT 水平会显著下降, FIB 及 D-D 水平会显著升高。王霞、唐晓慧、张金保等研究指出常规凝血功能指标与 HDP 病情程度有密切关联, FIB 及 D-二聚体水平可作为妊娠高血压早期诊断的血清标志物^[6]。冯耀华等认为妊娠高血压患者的 APTT、PT、TT 均长于轻度及重度子痫前期患者, FIB、D-D 水平均低于轻度及重度子痫前期患者; 轻度子痫前期患者 APTT、PT、TT 均长于重度子痫前期患者, FIB、D-D 水平均低于重度子痫前期患者, 与王霞、唐晓慧、张金保、吴丽霞、陈淑珠等得出的结论基本相符。但也有部分学者认为子痫前期患者在妊娠晚期出现 APTT、TT 和 D-二聚体 (DD) 均增加。说法不一致的原因可能与 HDP 病因的复杂性、孕妇自身复杂的生理变化、以及未对患者的各项指标进行动态评估等因素导致, 因此还需要继续验证。

1.3 血栓弹力图 (Thrombelastogram, TEG) 与 HDP 的关系 TEG 可通过动态观测血液凝固过程整体性的评价患者血小板、凝血因子及纤维蛋白溶解情况, TEG 检测便捷、快速, 可全面提供患者凝血功能特点, 被广泛用于疾病诊断、输血指导及凝血状态监测等^[7]。TEG 检测参数包括 R 值 (凝血时间)、K 值 (凝固时间)、Angle 角、MA 值 (最大振幅)、CI 值 (凝血综合指数)。近年来 TEG 优越性得到了广大学者的认可, 逐渐被应用于临床。关于妊娠期 TEG 也逐渐被报道。王仁存、徐守宁、庞新丰等研究指出, HDP 患者 TEG 指标中 R 值降低, MA、CI 值升高, 且在评价 HDP 的严重程度方面, TEG 中部分指标比较常规凝血指标更敏感。但目前关于血栓弹力图评估 HDP 患者凝血功能改变研究有限, 有关常规凝血指标与 TEG 相关性报道指示, 二者之间存在关系, 但关于二者的一致性及其能否相互替代存在争议。王仁存、徐守宁等认为 TEG 与常规凝血指标均可评估 HDP 类型、治疗效果及妊娠结局, 其中 TEG 评估能力更优^[8]。曾木兰也通过一项病例对照研究对结果进行多元回归分析统计及 pearson 相关系数分析得出 HDP 患者 TEG 参数与常规凝血功能指标存在一定相关性, 但 TEG 与传统凝血指标不能相互替代。TEG 在发现 HDP 的高凝状态及并发 HELLP 综合征时的低凝状态比传统凝血常规更敏感^[9]。也有部分学直接认为二者一致性较弱, 需联合起来评估 HDP。近年来, TEG 逐渐走进临床各大科室, 关于 TEG 的研究也层出不穷, 但关于 TEG 对 HDP 的评估研究尚少, 关

于HDP患者常规凝血指标与TEG各参数一致性及能否相互取代存在争议,仍需我们继续深入研究。而TEG作为一种能够方便、快捷,能全方位动态评估凝血功能的检测手段,值得我们深入研究,或许能为HDP凝血功能异常改变提供新的突破点,为HDP的预测、诊断及控制HDP患者病情发展提供临床思路及指导。

2.各种凝血指标对妊娠期高血压疾病的预测作用

2.1 血小板参数对妊娠期高血压疾病的预测作用 林珊珊、张丽芳等在关于血小板参数和HDP的风险倾向评分调整分析中研究同时得出,在子痫前期预测中,MPV和Plt/MPV比率有望作为诊断参数。Tsfay F、Negash M等在Ayder综合专科医院(ACSH)和Mekelle综合医院(MGH)进行横断面比较研究得出MPV和Plt被确定为重度子痫前期诊断的良好候选者,可用作预测子痫前期的替代生物标志物^[10]。AlSheeha MA, Alaboudi RS等研究得出PC $<248.010 \times 10^3 \mu\text{L}$ 和PC与MPV之比31.2是子痫前期的有效预测因子^[11]。周立娜、张蕾、孙晓娜等认为HDP患者随着病情进展,血小板参数水平的差异会愈加显著,因此检测血小板参数有利于预防HDP,还可抑制病情进展。虽然技术手段不断成熟,但血小板参数检测作为一种快捷、经济的检测手段仍值得继续推崇。

2.2 常规凝血指标对妊娠期高血压疾病的预测 目前为止,常规凝血指标检测在临床中患者接受度较高,具有简单易行且价格适中等优点,是目前各大医院重要的产前检查项目。研究指出,HDP患者机体内D-D及FIB、PT、APTT、TT发生明显改变,血液处于异常高凝状态。王霞、唐晓慧等通过多因素logistic逐步线性回归分析显示,FIB及D-二聚体水平升高是HDP的独立危险因素。盛群英在一项回顾性研究中对HDP患者D-二聚体相关性分析指出,D-二聚体水平越高,与病情严重程度及孕产妇预后呈正相关。目前关于常规凝血指标对HDP预测作用研究尚少,但关于凝血指标对妊娠结局的预测作用研究颇多。许继权在一项病例对照研究中对PT、FIB、APTT和D-D指标进行ROC曲线分析,得出PT、FIB、APTT和D-D在预测HDP产妇产后妊娠结局的敏感度分别为66.45%、87.34%、68.67%、73.78%,特异度分别为81.89%、75.45%、83.78%、84.34%,具有良好的预测价值^[12]。HDP患者机体血液呈高凝状态,通过检测D-D及FIB、PT、APTT、TT能够全面评估凝血功能及纤溶系统,有利于为HDP的预测、有效诊断、及治疗提供指导。

2.3 TEG对妊娠期高血压疾病的预测作用 虽然TEG已广泛应用于输血指导及凝血状态监测等其它领域,但关于TEG对HDP的预测作用目前研究尚少。因此,对于TEG参数对HDP预测作用的尚无统一说法。研究指出,HDP患者R值、K值水平降低,Angle角、MA值水平升高,说明TEG参数对HDP的发生及进展均有较好的区分作用。陈雪梅等研究指出TEG能有效识别凝血状态,能有效监测HDP病情进展,对减少母婴并发症具有重要意义,CI值是重度子痫前期的早期监测指标,其最佳诊断点分别为 >25.84 和 $<-0.6^{[13]}$ 。王存仁等认为, $R<3\text{min}$ 、 $MA>70\text{mm}$ 、 $D-D \geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 是HDP孕妇发生不良妊娠结局的独立危险因素($OR>1, P<0.05$),并得出TEG可评估HDP类型、治疗效果及妊娠结局,较常规凝血指标,TEG评估能力更强。TEG检测具有动态监测凝血功能全过程的优点,目前研究有限,针对不同分类提早、准确预测HDP是展望,是HDP防治的研究思路及重中之重。

3.结语:HDP是产科严重并发症,目前临床治疗手段有限,加上HDP的病情发展为一个动态过程,若能早预警、早预防、早预测及早诊断,将减少HDP发生、抑制HDP患者病情发展,从而促进母婴健康与安全。综上所述,不同凝血功能指标变化与HDP密切相关,关于不同凝血指标对HDP的预测作用也是近年来研究的重点。相信联合各项凝血指标,将为不同HDP患者探索出一种简单易行的预测指标,为HDP的诊治及病因的探索提供新思路。相信随着技术手段的不断成熟,能够快速、准确预测HDP指日可待。

参考文献

- [1]李胜彦,徐亚利.妊娠期高血压疾病患者高凝状态及血栓前状态特征分析[J].血栓与止血学,2021,27(5):830-832.
- [2]黄慧芳,戴伟,林晓梅,等.凝血指标与妊娠期高血压病程及妊娠结局的关系研究[J].西藏医药,2021,42(5):26-27.
- [3]黄慧芳,戴伟,林晓梅,等.凝血指标与妊娠期高血压病程及妊娠结局的关系研究[J].西藏医药,2021,42(5):26-27.
- [4]Lin S, Zhang L, Shen S, Wei D, Lu J, Chen X, Chen Q, Xia X, Xiu Q. Platelet parameters and risk of hypertension disorders of pregnancy: a propensity score adjusted analysis. Platelets.2022May19;33(4):543-550.doi:10.1080/09537104.2021.1945569. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34223796.
- [5]俞赛,洪开听,徐海耿,等.血小板参数对妊娠高血压的诊断价值及对妊娠结局的影响[J].中国妇产科临床杂志,2022,23(3):305-306.
- [6]王霞,唐晓慧,张金保.血清凝血指标表达水平与妊娠期高血压疾病的相关性[J].中国计划生育学杂志,2022,30(6):1340-1343.
- [7]何纲,杨秀琴.常规凝血检测和血栓弹力图在评价产科出血患者凝血功能中的对比研究[J].血栓与止血学,2022,28(3):367-369.
- [8]王仁存,徐守宁,庞新丰,等.血栓弹力图与凝血功能指标对妊娠期高血压疾病诊断及妊娠结局评估价值[J].中国计划生育学杂志,2022,30(2):406-410.
- [9]曾木兰.妊娠高血压疾病与正常孕妇血栓弹力图的比较分析[D].广州医科大学,2021.
- [10]Tsfay F, Negash M, Alemu J, Yahya M, Teklu G, Yibrah M, Asfaw T, Tsegaye A. Role of platelet parameters in early detection and prediction of severity of preeclampsia: A comparative cross-sectional study at Ayder comprehensive specialized and Mekelle general hospitals, Mekelle, Tigray, Ethiopia. PLoS One.2019Nov21;14(11):e0225536.doi:10.1371/journal.pone.0225536.PMID:31751422;PMCID:PMC6874061.
- [11]AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. Vasc Health Risk Manag. 2016 Nov 21;12:477-480. doi: 10.2147/VHRM.S120944. PMID: 27920548; PMCID: PMC5123587.
- [12]许继权. PT、FIB、APTT和D-D检查对妊高症患者的妊娠结局预测价值[J].航空航天医学杂志,2022,33(1):64-66.
- [13]陈雪梅.血栓弹力图在妊娠期高血压疾病中的变化趋势及意义[D].成都医学院,2020.