

凝血功能、血栓前状态及炎症反应指标 在妊娠期高血压疾病中的变化与临床意义

侯标疏

(呼和浩特市第一医院医学检验科, 内蒙古 呼和浩特 010030)

摘要: **目的** 探讨凝血功能、血栓前状态及炎症反应指标在妊娠期高血压疾病患者中的变化情况与临床意义, 为防治该病的发生、发展提供依据。**方法** 回顾性分析 2019 年 5 月至 2020 年 10 月呼和浩特市第一医院收治的 100 例妊娠期高血压疾病患者的临床资料, 根据疾病严重程度分为妊娠期高血压组 (34 例), 轻度子痫前期组 (36 例), 重度子痫前期组 (30 例), 另回顾性分析 120 例同期进行正常产检的妊娠晚期孕妇的临床资料作为健康参照组。对比 4 组研究对象入院后的凝血功能、血栓前状态、炎症反应相关指标水平变化, 并采用 Pearson 相关性分析法分析各指标之间的相关性。**结果** 与健康参照组比, 妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组患者凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 水平均显著缩短, 而血浆纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D)、血管性假性血友病因子 (VWF) 及血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP) 水平均显著升高, 且组间两两比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 血清 PT、APTT 与 IL-6、TNF- α 、CRP、VWF 均呈负相关, D-D、FIB 与 IL-6、TNF- α 、CRP、VWF 均呈正相关 (均 $P < 0.05$)。**结论** 妊娠期高血压疾病患者凝血功能、血栓前状态及炎症反应指标异常, 且各指标均具有明显的相关性, 临床监测上述指标有助于判定、评估妊娠期高血压疾病患者的病情, 以降低产妇不良妊娠结局的风险, 保障母婴安全健康。

关键词: 妊娠期高血压; 凝血功能; 炎症反应; 血栓前状态; Pearson 相关性

中图分类号: R714.24+6

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.12.0121.03

妊娠期高血压疾病发病原因与机制尚不明确, 可能与子宫-胎盘结构发育异常、炎症免疫过激及遗传等因素有关, 临床表现为血压升高, 部分患者可伴有蛋白尿, 是导致孕产妇和围产儿患病与死亡的重要原因之一^[1]。研究发现, 凝血功能、血栓前状态及炎症反应与妊娠期高血压疾病发生、发展密切相关, 正常孕妇的凝血激活属于孕期的一种保护机制, 能有效维持胎盘的完整性, 利于止血, 若出现凝血与抗凝、纤溶机制的改变, 血管内皮细胞损伤与血小板的激活等, 可导致妊娠期高血压疾病患者处于高凝状态, 进一步升高患者的血压水平^[2]; 而血栓前状态是由多种因素引起的止血、凝血及抗凝系统失调的一个病理过程, 具有促进血栓形成的作用, 血管性假性血友病因子 (VWF) 作为血栓前状态的一项常见指标, 主要是由内皮细胞合成, 其水平升高多见于血管内皮损伤与高凝状态疾病, 可加大妊娠不良预后风险^[3]。此外, 妊娠期高血压可影响绒毛外滋养细胞功能, 导致血管内皮细胞损伤, 进而导致胎盘缺血、缺氧, 从而释放出众多炎性因子, 造成母体多器官多功能的损伤^[4]。基于此, 本研究旨在探讨凝血功能、血栓前状态及炎症反应指标在妊娠期高血压疾病患者中的变化及临床意义, 为防治该病的发生、发展提供依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 5 月至 2020 年 10

月呼和浩特市第一医院收治的 100 例妊娠期高血压疾病患者的临床资料, 根据疾病严重程度分为妊娠期高血压组 (34 例), 轻度子痫前期组 (36 例), 重度子痫前期组 (30 例), 另回顾性分析 120 例同期进行正常产检的妊娠晚期孕妇的临床资料作为健康参照组。健康参照组研究对象年龄 22~40 岁, 平均 (30.84 \pm 4.18) 岁; 孕周 30~37 周; 平均 (35.73 \pm 0.53) 周。妊娠期高血压组患者年龄 21~40 岁, 平均 (31.16 \pm 4.05) 岁; 孕周 31~37 周; 平均 (35.76 \pm 0.41) 周。轻度子痫前期组患者年龄 20~43 岁, 平均 (31.06 \pm 5.12) 岁; 孕周 30~37 周; 平均 (35.68 \pm 0.50) 周。重度子痫前期组患者年龄 22~42 岁, 平均 (31.16 \pm 3.15) 岁; 孕周 30~36 周; 平均 (35.73 \pm 0.44) 周。4 组研究对象一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可行组间对比。纳入标准: 妊娠期高血压疾病患者均符合《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015)》^[5] 中的相关诊断标准者; 检查前 2 周内未使用影响检查结果的药物者; 临床资料完整者等。排除标准: 伴有癫痫、脑炎及糖尿病者; 合并心、肝、肾等重要器官严重损害者; 伴有原发性脏器疾病者等。本研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 检测方法 所有研究对象入院后, 采集其空腹静

脉血 6 mL, 一部分血液抗凝处理后, 离心 (3 000 r/min) 15 min 后取血浆, 采用全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D) 水平, 采用酶联免疫吸附实验法检测血浆 VWF 水平。取剩余血液离心 (3 000 r/min) 15 min 后取血清, 采用酶联免疫吸附实验法检测血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP) 水平。

1.2.2 分组方法 将 100 例妊娠期高血压疾病患者分为妊娠期高血压组 (34 例): 血压 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 且为妊娠期首次出现, 并于产后 12 周恢复正常, 尿蛋白 -, 可伴有上腹部不适或血小板减少; 轻度子痫前期组 (36 例): 血压 $\geq 140/90$ mmHg, 孕 20 周后首次出现, 尿蛋白 + 或 ≥ 300 mg/24 h, 且可伴有上腹部不适或头痛; 重度子痫前期组 (30 例): 血压 $\geq 160/110$ mmHg, 尿蛋白 ++ 或 ≥ 2.0 g/24 h, 血肌酐 >106 μ mol/L, 血小板计数 $<100 \times 10^9$ /L, 乳酸脱氢酶升高, 持续上腹不适及头痛或存在其他脑神经、视觉障碍^[5]。

1.3 观察指标 ①对比 4 组研究对象的凝血功能与血栓前状态指标水平。②对比 4 组研究对象的炎症反应相关因子指标水平。③采用 Pearson 相关性分析法分析凝血功能与血栓前状态、炎症反应指标之间的相关性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用重复测量方差分析; 采用 Pearson 相关性分析法分

析各指标之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能与血栓前状态指标 与健康参照组比, 妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组患者 PT、APTT 水平均显著缩短, 而血浆 FIB、D-D、VWF 水平均显著升高, 且组间两两比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 炎症反应指标 与健康参照组比, 妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组患者血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平均显著升高, 且组间两两比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 相关性分析 经 Pearson 相关性分析法分析, 血浆 PT、APTT 与 IL-6、TNF- α 、CRP、VWF 均呈负相关, D-D、FIB 与 IL-6、TNF- α 、CRP、VWF 均呈正相关, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

表 3 凝血功能与血栓前状态及炎症反应指标的相关性

指标	PT(s)		APTT(s)		D-D(mg/L)		FIB(g/L)	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-6(pg/mL)	-0.797	<0.05	-0.853	<0.05	0.630	<0.05	0.548	<0.05
TNF- α (pg/L)	-0.580	<0.05	-0.727	<0.05	0.791	<0.05	0.860	<0.05
CRP(mg/L)	-0.812	<0.05	-0.715	<0.05	0.673	<0.05	0.731	<0.05
VWF(%)	-0.702	<0.05	-0.632	<0.05	0.840	<0.05	0.873	<0.05

3 讨论

妊娠期高血压疾病作为孕产妇一种常见疾病, 目前临床的有效治疗手段较为有限, 加上妊娠期间对药物使用的

表 1 4 组研究对象凝血功能与血栓前状态指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)	VWF(%)
健康参照组	120	14.55 \pm 1.67	33.95 \pm 1.99	2.98 \pm 0.78	0.70 \pm 0.11	83.44 \pm 6.54
妊娠期高血压组	34	12.13 \pm 0.78*	29.13 \pm 1.48*	5.45 \pm 0.58*	0.75 \pm 0.12*	128.79 \pm 11.54*
轻度子痫前期组	36	11.27 \pm 1.33*#	27.14 \pm 1.12*#	6.13 \pm 0.47*#	0.81 \pm 0.13*#	139.83 \pm 10.19*#
重度子痫前期组	30	9.55 \pm 1.17*# Δ	25.95 \pm 1.99*# Δ	7.08 \pm 0.78*# Δ	0.89 \pm 0.11*# Δ	147.16 \pm 11.33*# Δ
F 值		123.574	252.684	398.356	25.625	724.761
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与健康参照组比, * $P < 0.05$; 与妊娠期高血压组比, # $P < 0.05$; 与轻度子痫前期组比, $\Delta P < 0.05$ 。PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原; D-D: D-二聚体。

表 2 4 组研究对象炎症反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/L)	CRP(mg/L)
健康参照组	120	83.95 \pm 7.77	8.13 \pm 1.89	3.83 \pm 0.54
妊娠期高血压组	34	124.55 \pm 11.67*	18.46 \pm 1.33*	5.95 \pm 1.99*
轻度子痫前期组	36	177.98 \pm 12.56*#	25.76 \pm 1.94*#	8.35 \pm 1.16*#
重度子痫前期组	30	191.13 \pm 10.78*# Δ	28.43 \pm 1.77*# Δ	9.54 \pm 1.12*# Δ
F 值		1 503.176	1 592.685	323.116
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: 与健康参照组比, * $P < 0.05$; 与妊娠期高血压组比, # $P < 0.05$; 与轻度子痫前期组比, $\Delta P < 0.05$ 。IL-6: 白细胞介素-6; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; CRP: C-反应蛋白。

局限性,导致疾病控制的效果尚不理想,因此,若早期可以对妊娠期高血压患者进行有效诊断、识别,利于该病的病情控制。

凝血激活现象是孕期一种生理性保护机制,可维持胎盘的完整性,有利于机体止血,但若机体凝血激活过度即为高凝,但若这种高凝状态持续处于较高水平,且失去了动态平衡,则可导致妊娠期或分娩期出现血栓,引起弥漫性血管内凝血,增加不良妊娠结局的发生风险。而研究表明,妊娠期高血压患者多由于全身小动脉痉挛收缩,造成大量凝血活酶被释放,从而出现凝血功能紊乱^[6]。血浆 PT、APTT、FIB、D-D 为常见的凝血功能指标,其中 PT 可反映外源性凝血系统是否正常;APTT 可反映内源性凝血系统是否正常;FIB 与凝血酶活性相关,也是血栓形成的重要因素;D-D 是继发性纤溶激活的特异性标志物,其水平上升是体内高凝状态与纤溶亢进的重要分子标志物^[7]。本研究通过观察以上指标发现,与健康参照组比,妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组患者 PT、APTT 均显著缩短,而血浆 FIB、D-D 水平均显著升高,证明了妊娠期高血压疾病患者的凝血功能出现异常,而不同疾病类型组间两两比较,差异均有统计学意义,则进一步提示了妊娠期高血压疾病患者随病情进展,血液高凝状态日趋严重,说明凝血功能指标的变化可用来判断妊娠期高血压疾病的病情程度。血管内皮细胞受损是血栓形成的条件,而血浆 VWF 为常见的血栓前状态指标,可反映机体血管高凝状态与血管内皮损伤程度,其在内皮损伤后会被大量释放,可促进血小板黏附与聚集,加快血栓形成^[8]。而血管内皮功能紊乱同样也是妊娠期高血压疾病的发病机理之一,可导致患者血管内皮增厚,血压升高。因此,本研究通过观察 4 组研究对象的 VWF 水平发现,与健康参照组比,妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组患者血浆 VWF 水平均显著升高,且组间两两比较,差异均有统计学意义,提示了相较于健康孕产妇,患有妊娠期高血压疾病的患者血栓前状态更为明显,且随疾病发展的严重程度,该种状态会更加严重。

研究显示,自早孕期起,机体就处于一种氧化应激状态,但与正常妊娠者对比,妊娠期高血压疾病患者脂质过氧化反应和抗脂质过氧化之间的平衡被破坏,因此表现出更明显的氧化应激状态^[9]。而氧化应激反应所激发的毒性效应最终可导致中性粒细胞浸润和多种蛋白酶释放,介导炎症细胞因子与炎症反应水平增加,导致血管内皮功能发生障碍,全身小血管痉挛,血压升高^[10]。本研究选取了血清 IL-6、TNF- α 、CRP 3 项炎症因子来进行考察,结果显示,与健康参照组比,妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组患者血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平均显著升

高,说明炎症反应相关指标与妊娠期高血压病情严重程度呈正相关。此外,本研究通过 Pearson 相关性分析法分析显示,血清 PT、APTT 与 IL-6、TNF- α 、CRP、VWF 均呈负相关,D-D、FIB 与 IL-6、TNF- α 、CRP、VWF 均呈正相关,提示凝血功能、血栓前状态与炎症反应指标均具有明显的相关性。凝血功能、血栓前状态与炎症反应均为妊娠期高血压疾病发病及进展的主要病理机制,并与病情严重程度密切相关,因此可作为评估、诊断妊娠期高血压疾病患者病情的重要指标,临床也可针对相关指标的变化对患者进行针对性治疗。

综上,妊娠期高血压疾病患者凝血功能、血栓前状态及炎症反应指标异常,且各指标均具有明显的相关性,临床监测上述指标有助于判定、评估妊娠期高血压疾病患者的病情,以降低产妇不良妊娠结局的风险,保障母婴安全健康。

参考文献

- [1] 杨怡珂,漆洪波.美国妇产科医师学会(ACOG)“妊娠期高血压和子痫前期指南 2019 版”要点解读(第一部分)[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(8): 895-899.
- [2] 周夏青,刘雪琴,赵琳.凝血功能指标对诊断妊娠期高血压疾病血栓前状态的临床意义[J].中国现代医生,2021,59(23): 56-59.
- [3] 秦秀云,贾晶.妊娠期高血压疾病患者凝血功能指标、血栓前状态指标水平变化及意义[J].山东医药,2018,58(21): 72-74.
- [4] 江欣.妊娠高血压综合征患者血流变学、凝血功能、炎症因子指标的变化[J].菏泽医学专科学校学报,2019,31(4): 4-6.
- [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(2015)[J].中华妇产科杂志,2015,50(10): 721-728.
- [6] HALDARR B, BARUI G. Study of coagulation profile and platelet indices in pregnancy induced hypertension with special reference to preeclamptic and eclamptic patients[J]. Int J Med Sci, 2020, 8(3): 1114.
- [7] 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.
- [8] 胡艳君,李晓庆,蒋树芬,等.正常妊娠和妊娠期高血压疾病血管性血友病因子的表达与意义[J].血栓与止血学,2018,24(3): 402-404,406.
- [9] 龙海燕,黄鹤.妊娠期糖尿病孕妇并发妊娠期高血压疾病的血清 CRP、IL-6、TNF- α 、HCY 及血脂代谢分析[J].中国妇幼保健,2016,31(4): 730-731.
- [10] 王家美.妊娠期高血压疾病与炎症因子的相关性研究[J].河北医药,2015,37(19): 2977-2978.