

• 综 述 •

易栓症不良妊娠患者的发病机制和血液学变化

张秀玲, 杨 春 综述, 姜晓峰[△] 审校

哈尔滨医科大学附属第四医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150028

摘 要:在妊娠过程中,母体的凝血、抗凝及纤溶系统会发生改变,使母体处于高凝状态,而高凝状态过强将导致易栓症的发生。易栓症引起患者胎盘循环不足,营养减少,继而发生不良妊娠结局。因患者处于高凝状态,故凝血系统可增强,进而导致抗凝和纤溶系统功能也进一步增强,但当抗凝或纤溶系统功能减弱时也可间接导致易栓症的形成。该文总结了国内外文献中关于遗传性易栓症及获得性易栓症引起的不良妊娠结局的机制和检测指标,希望能为临床易栓症的诊断及不良妊娠结局的治疗提供更全面帮助,以便早期对易栓症进行干预,减少不良妊娠结局的发生。

关键词:易栓症; 不良妊娠结局; 血液学指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.022

中图法分类号:R714.25

文章编号:1673-4130(2022)15-1894-06

文献标志码:A

Pathogenesis and hematological changes in patients with thrombophilia in adverse pregnancy

ZHANG Xiuling, YANG Chun, JIANG Xiaofeng[△]

Department of Clinical Laboratory, the Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang 150028, China

Abstract: During pregnancy, the mother's coagulation, anticoagulation and fibrinolysis systems will change, leaving the mother in a hypercoagulable state, and over strong of this state will lead to the occurrence of thrombophilia. Thrombophilias cause insufficient placental circulation, reduced nutrition, and adverse pregnancy outcomes. Because the patient is in a hypercoagulable state, the coagulation system can be enhanced, which will further enhance the function of the anticoagulation and fibrinolysis systems. However, when the function of the anticoagulation or fibrinolysis system is weakened, it can also indirectly lead to the formation of thromboembolism. This article summarizes the domestic and foreign literature on the mechanism and detection indicators of adverse pregnancy outcomes caused by hereditary thrombophilia and acquired thrombophilia, hoping to provide more comprehensive help for the diagnosis of clinical thrombophilia and the treatment of adverse pregnancy outcomes, so it can intervene thrombophilia in early time, and reduce the occurrence of adverse pregnancy outcomes.

Key words: thrombophilia; adverse pregnancy outcome; indices of hematology

易栓症是指由于抗凝蛋白、纤溶蛋白等遗传性缺陷或因存在获得性血栓形成危险因素而易发生血栓栓塞的一类疾病,包括遗传性易栓症和获得性易栓症^[1]。妊娠女性易栓症会导致胎盘异常和损伤,在妊娠早期易栓症可导致复发性流产(RSA),在晚期则与先兆子痫(PE)和胎儿生长受限(FGR)等不良妊娠结局相关。研究发现在不良妊娠结局中有 49%~65% 的患者有易栓症^[2]。因此,应用一些实验室相关指标早期发现或预测易栓症的发生风险,指导临床进行抗凝治疗,可改善孕产妇及胎儿的结局。

1 易栓症的病因

1.1 遗传性易栓症

1.1.1 凝血因子(F)V 莱顿突变 FV 莱顿突变是最常见的导致遗传性易栓症的原因,是由核苷酸 1 691 位点的 FV 基因突变,致氨基酸 506 位点的精氨酸变成谷氨酰胺^[3],使得活化蛋白 C(PC)对 FV 失活,灭活 FV 速度较正常慢 10 倍,导致 FV 在循环中存在时间更长,不能辅助活化 PC 灭活 FⅧ,导致高凝状态和血栓形成的遗传易感性^[4]。

1.1.2 凝血酶原基因点突变 凝血酶原基因点突变 G20210A 是 FⅡ 核苷酸 20 210 位点的鸟嘌呤替代腺嘌呤^[3]。正常情况下, FⅡ 通过将纤维蛋白原(Fib)转化为纤维蛋白,刺激血小板聚集,活化 FV、FⅧ、FⅨ 和 PC 来发挥凝血作用^[4]。G20210A 可以增加凝血

[△] 通信作者, E-mail: jiangxiaofeng12359@163.com。

酶原,进而增加凝血酶,同时使活化 PC 对 FV 灭活减少,最终导致高凝状态^[5]。

1.1.3 PC 和蛋白 S(PS)缺乏 PC 和 PS 均是维生素 K 依赖的天然抗凝物,两者相互作用。在游离 PS 存在时,通过凝血酶的活化,PC 可灭活 FV 和 FⅧ,抑制凝血酶原转化为凝血酶以及 Fibrin 转化为纤维蛋白,从而抑制 FX 的活化^[4]。除此之外,PS 还可以直接抑制凝血酶原,也可与组织因子途径抑制物共同作用来抑制活化的 FX^[5]。故当 PC 和(或)PS 缺乏时凝血功能会有所增强,进而导致高凝状态。

1.1.4 抗凝血酶(AT)Ⅲ缺乏 AT 在肝脏和内皮细胞合成,主要通过抑制凝血酶发挥作用,可以抑制活化的凝血酶将 Fibrin 转化为纤维蛋白,也可以抑制 FIX、FX、FXI、FXII 的活化及组织因子与活化的 FⅦ 结合^[6]。ATⅢ 缺乏包括抗原水平和活性的降低,是遗传性易栓症中最容易形成血栓的。

1.1.5 遗传性高同型半胱氨酸血症 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因突变是最常见的导致遗传性高同型半胱氨酸血症的原因。同型半胱氨酸(HCY)可以被甲基化形成蛋氨酸,然后转化为 S-腺苷甲硫氨酸,这是主要的细胞甲基供体^[7]。MTHFR C677T 和 MTHFR A1298C 使 HCY 增高,造成血管内皮损伤,破坏凝血和纤溶系统,导致高凝状态^[8]。

1.2 获得性易栓症

1.2.1 抗磷脂综合征(APS) APS 是一种以动/静脉血栓和(或)产科并发症为特征的自身免疫性疾病,以抗心磷脂抗体(ACA)、狼疮抗凝物(LA)和(或)抗 β_2 糖蛋白 1 抗体($\alpha\beta_2$ GP1)等抗磷脂抗体(APL)持续存在为特征。APL 可以活化在出、凝血过程中起重要作用的内皮细胞、单核细胞和血小板,而且可以抑制纤溶和 PC 途径^[9]。APL 与 β_2 糖蛋白 1(β_2 GP1)形成复合物,可诱导其活化,启动凝血过程。 $\alpha\beta_2$ GP1 与血小板表面的糖蛋白 Ib 结合可以促进血小板的活化和聚集^[10]。与 β_2 GP1 结合可破坏结合在磷脂酰丝氨酸表面的膜联蛋白 V,暴露出促凝的磷脂酰丝氨酸,形成血栓^[11]。

1.2.2 获得性高同型半胱氨酸血症 HCY 由蛋氨酸去甲基化形成,叶酸、维生素 B₆、B₁₂ 缺乏,甲状腺功能减低,慢性肾衰竭,炎症性肠病,类风湿关节炎,器官移植以及一些生理因素,如高龄、吸烟、运动减少等均可导致获得性高同型半胱氨酸血症^[12]。

2 易栓症导致不良妊娠结局的病理机制

RSA、PE、FGR 均是胎盘介导的不良妊娠结局,胎盘是在母体和胎儿中间输送营养和氧气的内分泌器官,对胎儿的生长发育至关重要,其病理改变可以反映胎儿的状态^[13]。完整的胎盘血管内皮具有抗凝

特性,它通过释放一氧化氮来减弱血管平滑肌对激动剂的反应。受损或活化的内皮细胞会分泌促凝物质,导致血管壁血流受损和高凝状态^[14],进而导致 RSA。血管内皮损伤还可导致纤维蛋白沉积,血管痉挛和血小板活化,导致 PE,同时释放更多的活性因子,对血小板的黏附和聚集能力造成影响^[15]。当胎盘滋养层侵袭过浅时,易形成对血流具有高抵抗力的区域,使血流变慢,血栓形成,绒毛间隙的营养减少,导致 FGR^[16]。

3 不良妊娠结局患者的血液学特征

3.1 止血系统的变化

3.1.1 血小板数量和功能 血小板在止血和血栓形成中都起着重要作用,血小板功能的准确测量对于怀疑为遗传性或获得性凝血功能障碍的患者至关重要^[17]。在血栓形成过程中需要消耗大量的血小板。美国妇产科医师学会指南^[18]指出,大约 20% 的 PE 患者血小板计数 $<150 \times 10^9/L$ 。TESFAY 等^[19]也发现当 cut-off 值为 $233 \times 10^9/L$ 时,血小板计数可以区分正常妊娠和 PE 患者,灵敏度为 70.9%,特异度为 83.9%。一项 Meta 分析发现 PE 患者的血小板活化功能更强,聚集功能则减低或不变^[20],而其黏附功能还没有研究。THEILEN 等^[21]也发现反映血小板活化功能的血小板因子 4 的水平与胎盘介导的不良妊娠结局,尤其是 PE 的严重程度正相关。BURKE 等^[22]发现 PE 和 FGR 孕妇的自发性血小板聚集功能减低。

3.1.2 血小板相关参数 PE 患者胎盘滋养层侵袭性缺陷引起血管内皮损伤导致血小板活化,血小板消耗增加,从而导致骨髓产生更多更大的幼稚血小板,使血小板的相关参数如平均血小板体积(MPV)增加。大量研究表明 MPV 可作为预测 PE 的标志物^[19,23-25]。TESFAY 等^[19]认为用 MPV 预测 PE 时受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.85,当 cut-off 值为 9.45 fL 时灵敏度和特异度分别为 83.5%和 86.4%。VILCHEZ 等^[25]认为当 MPV 的 cut-off 值为 10.5 fL 时,在早发 PE 组中灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 89.3%、35.3%、53.2%和 80.0%,在晚发 PE 组中灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 85.5%、28.3%、20.3%和 90.1%。OZDEMIRCI 等^[23]对 MPV 和 PE 的研究则认为应对妊娠早、中、晚期的 MPV 设置不同的 cut-off 值来预测 PE。可见,MPV 可能是一个良好的预测 PE 的指标,但其诊断标准需随着孕期的变化而变化。

3.1.3 Fibrinogen Fibrinogen 是一种常见的凝血功能筛查指标,它通过加强血凝块的稳定性来促进血栓的形成,是导

致血栓的重要因素。所以与正常妊娠女性相比, PE 患者的 Fibrinogen 增加, 并且与疾病的严重程度呈正相关^[26]。扫描电镜也发现 PE 患者的纤维蛋白结构更致密, 纤维更细, 固有孔更小, 并且不易裂解^[27]。

3.1.4 凝血因子 组织因子(TF)是最常见的生理性抗凝因子, 研究发现 PE 患者的 TF 与正常妊娠女性相比差异无统计学意义($P>0.05$), 但依赖它的止血辅因子——FⅦ在 PE 患者中明显升高^[28]。MORI-TA 等^[29]发现, 在日本女性中, 7.6% 的 RSA 患者有 FⅦ缺乏, 而且经过抗凝治疗, 其胎儿成活率明显升高。OSKOVI-KAPLAN 等^[30]发现抗活化的 FX 水平不是易栓症导致不良妊娠结局的危险因素。

3.2 抗凝系统的变化

3.2.1 AT AT 是体内重要的生理性抗凝物质, 可抑制多种凝血因子。研究发现 ATⅢ水平在 RSA^[31]和 PE 患者^[32]中均降低, 但降低的程度均不明显, 不能达到 AT 缺乏的诊断标准。MORIKAWA 等^[33]发现第一次妊娠有较低 AT 活性的女性, 下次妊娠发生不良妊娠结局的可能性更大, AT 活性预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.765, 当其 cut-off 值取 77% 时, 其灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.625、0.841、0.288 和 0.956。

3.2.2 PC 和 PS PC 和 PS 也是重要的抗凝物质。POLAT 等^[34]发现 PE 患者的 PC 水平与正常妊娠女性相比, 差异无统计学意义($P>0.05$), PS 水平较正常妊娠女性低。OKOYE 等^[35]则发现 PE 患者的 PS 水平高于正常妊娠女性, 这可能是由于在 POLAT 等^[34]的试验中有大约三分之一的 PE 患者产生了其他的不良妊娠结局, 其试验组可能更严重, 高凝状态更强, 故 PS 水平降低。

3.2.3 组织因子途径抑制物(TFPI) TFPI 是由内皮细胞产生的一种蛋白, 可抑制活化的 FX 和 TF/FⅦa 复合物, 与正常妊娠女性相比, PE 患者的 TFPI 水平和活性相对增加, 并且与疾病的严重程度呈正相关; 然而, FGR 的孕妇 TFPI 与正常妊娠女性相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)^[36]。

3.2.3 血栓调节蛋白(TM) TM 是广泛分布于血管内皮细胞的天然抗凝物, 是内皮损伤的标志物, 与凝血酶形成复合物抑制纤维蛋白的形成和 PS 的灭活。PE 患者的 TM 与正常妊娠女性明显不同, 大约是正常妊娠女性的 1.4 倍, 并且其升高的程度与 PE 患者的血压呈正相关^[37-38]。VAN DREDEN 等^[39]发现, 流产患者的游离 TM 活性较同一孕正常妊娠女性高, 且有预测预后的价值。

3.3 纤溶系统的变化

3.3.1 D-二聚体(D-D) 纤溶系统通过降解纤维蛋

白凝块来发挥作用, D-D 是凝血和纤溶活化的重要标志物, 是一种可溶的纤维蛋白降解产物, 它是由纤溶系统对交联纤维蛋白网的降解而产生的, 可以用来评估血栓的活性^[40]。发生 PE 时, 在疾病早期即有凝血系统的活化, 所以 D-D 的增加可在血压升高之前就出现。因此, 理论上 D-D 可作为诊断 PE 的标志物。但随着妊娠的进展, 大多数孕妇的 D-D 在孕中期和晚期会有所增加, 所以, 在确定用于预测 PE 的 D-D 的 cut-off 值时需要限定孕期。BABOOLALL 等^[41]发现, 在孕晚期, 使用 D-D 作为诊断 PE 指标时, 其 AUC 为 0.828, 当 cut-off 值取 $1.65 \mu\text{g/mL}$ 时, 其灵敏度为 94%, 特异度为 67%; 而当 cut-off 值取 $1.94 \mu\text{g/mL}$ 时, 灵敏度和特异度分别为 80% 和 75%。D-D 在血栓性疾病中的作用一直被广泛认可, 但由于妊娠女性的特殊性, 要判断其是否处于高凝状态需要根据孕期设置不同的 cut-off 值。

3.3.2 纤溶酶原激活剂和抑制剂 纤溶酶是在纤溶系统中发挥重要作用的蛋白酶。生理状态下, 纤溶酶原活化剂包括组织型和尿激酶型纤溶酶原激活剂, 抑制剂是纤溶酶原活化抑制剂 1。妊娠过程中凝血功能增强、纤溶亢进, 胎盘产生纤溶酶原活化抑制剂 2 来平衡这种纤溶亢进。研究表明, PE 患者的纤溶酶原活化抑制剂 1 和组织型纤溶酶原激活剂较正常妊娠女性高, 由于它们都是由内皮细胞合成的, 因此其水平增高可以反映内皮细胞的损伤程度^[42]。而重度 PE 时, 纤溶酶原活化抑制剂 2 明显降低, 表明已有胎盘受损。

3.3.3 纤溶酶- α_2 抗纤溶酶复合物 纤溶酶- α_2 抗纤溶酶复合物是纤溶酶和 α_2 抗纤溶酶 1:1 形成的复合物, 因此它的升高表明体内纤溶酶的活化和高纤溶状态。但其在 PE 患者中的变化并不明显^[43]。

3.4 HCY HCY 是内皮功能紊乱和血管性疾病的危险因素, HOU 等^[44]发现妊娠高血压患者的 HCY 水平与正常妊娠女性相比, 差异有统计学意义, 可作为预测不良妊娠结局的一个危险因素。LIU 等^[45]也发现高水平的 HCY 与 PE、FGR 等的发生率都呈正相关。

3.5 APL APL 是判断是否发生 APS 的重要指标。APS 可通过血栓、炎症、细胞凋亡和免疫调节等方式导致不良妊娠结局。单变量和多变量分析发现 LA 和 $\text{a}\beta_2\text{GP1}$ 与 RSA 和胎死宫内相关^[46], LATINO 等^[47]也发现 3 种 APL 均阳性是不良妊娠结局的危险因素, 而单独的 APL 阳性提示 APS 患者对治疗反应好。LIU 等^[48]也发现, 经过治疗后, RSA 患者的 $\text{a}\beta_2\text{GP1}$ 和 LA 的滴度明显降低或转阴, 并且妊娠成功率也相应增加。

3.6 血栓弹力图 血栓弹力图是一个体外的实时测量凝血和纤溶过程中全血动态黏弹性的工具^[49]。它能更详细地评估凝块发生、形成、稳定和裂解的过程,记录凝固过程中发生的黏弹性变化,以图形方式表示纤维蛋白聚合过程以及总凝块强度^[50]。研究表明,与正常妊娠女性相比,PE 患者的最大振幅和凝血指数更高^[49],与常规凝血项目一致,表明 PE 患者体内呈高凝状态且血凝块的强度大,血小板功能亢进。

3.7 计算指标

3.7.1 D-D/血小板 D-D 是凝血过程的重要标志物,对于血栓性疾病和高凝状态具有很好的预测能力。血小板在凝血过程中也发挥重要作用,当体内的凝血、抗凝和纤溶系统发生改变时,其数量和功能也可能随之改变。LIMONTA 等^[51]发现孕晚期 PE 患者的 D-D/血小板可高达 22.49,相对于正常妊娠女性和非妊娠女性明显增加。ROC 曲线分析结果发现,当 D-D/血小板的 cut-off 值为 16.7 时,其区分 PE 和正常妊娠女性的灵敏度可达到 94%。

3.7.2 Fib/清蛋白比值(FAR) Fib 作为一种急性期反应蛋白和凝血因子,是预测不良妊娠结局发生的良好指标。清蛋白是一种负性急性反应蛋白,也可以反映不良妊娠结局时的炎症状态。USTA 等^[52]发现对于即将流产的患者其 FAR 明显增高。单变量分析表明体质量指数和 FAR 是自然流产的危险因素,多变量分析表明 FAR 是自然流产的独立危险因素。FAR 预测自然流产的 AUC 为 0.803, cut-off 值为 97.18 时,灵敏度为 85.7%,特异度为 60.5%。

4 小结与展望

不良妊娠结局一直是困扰妇产科医生的难题,因易栓症难以早期发现,常导致严重的不良妊娠结局。目前,关于不良妊娠结局患者易栓症的诊断还没有统一的标准,但绝大多数研究认为 D-D 作为纤溶系统重要的常规检测指标在预测孕妇的高凝状态时可发挥重要作用,但应限定孕期。血小板作为血栓形成的主要成分,其数量和功能以及相关指标也是预测易栓症患者不良妊娠结局的重要指标。血栓弹力图作为近年来新出现的检测方法,对于血栓性疾病的检测还需要进一步的研究。新近发现的一些计算指标可从多方面反映受试者的血液学状态,但因其标本量不够大也没有经过临床实践,故也需要进一步的观察和应用。各指标可表明不同系统的变化,而不良妊娠结局时凝血、抗凝和纤溶系统均会发生不同程度的变化,故希望通过各系统的不同指标进行联合诊断,根据疾病的严重程度选择不同的 cut-off 值来更好地预测不良妊娠结局,进而早期对其进行干预,以预防和减少不良妊娠结局的发生。

参考文献

- [1] ABILDGAARD U, Olav Egeberg: hereditary antithrombin deficiency and thrombophilia [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2001, 121(5): 604-605.
- [2] SIMCOX L E, ORMESHER L, TOWER C, et al. Thrombophilia and pregnancy complications [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(12): 28418-28428.
- [3] LOUIS-JACQUES A F, MAGGIO L, ROMERO S T. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies, an update [J]. Clin Lab Med, 2016, 36(2): 421-434.
- [4] MITRIUC D, POPUSOI O, CATRINICI R, et al. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia [J]. Med Pharm Rep, 2019, 92(2): 106-110.
- [5] ORMESHER L, SIMCOX L, TOWER C, et al. Management of inherited thrombophilia in pregnancy [J]. Womens Health (Lond), 2016, 12(4): 433-441.
- [6] PRITCHARD A M, HENDRIX P W, PAIDAS M J. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss [J]. Clin Obstet Gynecol, 2016, 59(3): 487-497.
- [7] CHAUDHRY S H, TALJAARD M, MACFARLANE A J, et al. The role of maternal homocysteine concentration in placenta-mediated complications: findings from the Ottawa and Kingston birth cohort [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 75.
- [8] MO H, RAO M, WANG G, et al. Polymorphism of MTHFR 1298A>C in relation to adverse pregnancy outcomes in Chinese populations [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(5): e642.
- [9] SCHREIBER K, RADIN M, SCIASCIA S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017, 29(6): 397-403.
- [10] PELUSA H F, PEZZARINI E, BASIGLIO C L, et al. Antiphospholipid and antioangiogenic activity in females with recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome [J]. Ann Clin Biochem, 2017, 54(5): 577-583.
- [11] LINNEMANN B. Antiphospholipid syndrome: an update [J]. Vasa, 2018, 47(6): 451-464.
- [12] CAMPELLO E, SPIEZIA L, ADAMO A, et al. Thrombophilia, risk factors and prevention [J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(3): 147-158.
- [13] GUVEN D, ALTUNKAYNAK B Z, ALTUN G, et al. Histomorphometric changes in the placenta and umbilical cord during complications of pregnancy [J]. Biotech Histochem, 2018, 93(3): 198-210.
- [14] GREER I A. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome [J]. Thromb Res, 2003, 109(2/3): 73-81.
- [15] AI L, LAN X, WANG L, et al. Clinical study on the influence of phloroglucinol on plasma angiotensin II and D-

- Dimer index in patients with severe pregnancy-induced hypertension[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(4): 1375-1378.
- [16] NARDOZZA L M, CAETANO A C, ZAMARIAN A C, et al. Fetal growth restriction: current knowledge [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(5): 1061-1077.
- [17] STRATMANN J, KARMAL L, ZWINGE B, et al. Platelet aggregation testing on a routine coagulation analyzer: a method comparison study [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25(1): 1-10.
- [18] American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin summary, number 222 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(6): 1492-1495.
- [19] TESFAY F, NEGASH M, ALEMU J, et al. 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 [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0225536.
- [20] JAKOBSEN C, LARSEN J B, FUGLSANG J, et al. Platelet function in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Platelets*, 2019, 30(5): 549-562.
- [21] THEILEN L H, CAMPBELL H D, MUMFORD S L, et al. Platelet activation and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes: an ancillary study to the effects of aspirin in gestation and reproduction trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(5): 741-752.
- [22] BURKE N, FLOOD K, MUELLERS S, et al. Reduced spontaneous platelet aggregation: a novel risk factor for adverse pregnancy outcome [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 199(1): 132-136.
- [23] OZDEMIRCI S, BASER E, KASAPOGLU T, et al. Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2016, 35(4): 474-482.
- [24] THALOR N, SINGH K, PUJANI M, et al. A correlation between platelet indices and preeclampsia [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2019, 41(2): 129-133.
- [25] VILCHEZ G, LAGOS M, KUMAR K, et al. Is mean platelet volume a better biomarker in pre-eclampsia [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(6): 982-990.
- [26] SHI F, YU A, YUAN L. Clinical significance of detection of coagulation indexes, immune factors and inflammatory factors in patients with pregnancy-induced hypertension syndrome in China [J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(4): 681-687.
- [27] LALIC-COSIC S, DOPSAJ V, KOVAC M, et al. Evaluation of global haemostatic assays and fibrin structure in patients with pre-eclampsia [J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(3): 322-330.
- [28] DUSSE L M, GODOI L C, GOMES K B, et al. Tissue factor-dependent pathway in severe preeclampsia revisited: a Brazilian cohort study [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(4): 436-440.
- [29] MORITA K, ONO Y, TAKESHITA T, et al. Risk factors and outcomes of recurrent pregnancy loss in Japan [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(10): 1997-2006.
- [30] OSKOVI-KAPLAN Z A, ERKENEKLI K, OZTAS E, et al. Do anti-factor Xa levels have any impact on pregnancy outcome in women with previous adverse outcomes [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2020, 224(6): 355-359.
- [31] WANG P, YANG H, WANG G, et al. Predictive value of thromboelastography parameters combined with antithrombin III and d-dimer in patients with recurrent spontaneous abortion [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 82(4): e13165.
- [32] DLUSKI D, MIERZYNSKI R, PONIEDZIALEK-CZAJKOWSKA E, et al. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia [J]. *J Perinat Med*, 2018, 46(4): 411-417.
- [33] MORIKAWA M, UMAZUME T, NAKAGAWA K, et al. Low antithrombin activity before delivery predicts subsequent hypertensive disorders in pregnancy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 147(3): 375-381.
- [34] POLAT M, BIBEROGLU E H, GULER I, et al. Coexistence of preeclampsia and inherited thrombophilia in Turkish pregnant women [J]. *Turk J Med Sci*, 2016, 46(4): 1094-1100.
- [35] OKOYE H C, EWEPUTANNA L I, OKPANI A O U, et al. Associations between pre-eclampsia and protein C and protein S levels among pregnant Nigerian women [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 137(1): 26-30.
- [36] EGAN K, O'CONNOR H, KEVANE B, et al. Elevated plasma TFPI activity causes attenuated TF-dependent thrombin generation in early onset preeclampsia [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(8): 1549-1557.
- [37] EREZ O, ROMERO R, HOPPENSTEADT D, et al. Tissue factor and its natural inhibitor in pre-eclampsia and SGA [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008, 21(12): 855-869.
- [38] WIWANITKIT V. Correlation between thrombomodulin and severe preeclampsia: a summary [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2008, 14(1): 99-101.
- [39] VAN DREDEN P, WOODHAMS B, ROUSSEAU A, et al. Comparative evaluation of tissue factor and thrombomodulin activity changes during normal and idiopathic early and late foetal loss: the cause of hypercoagulability [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(6): 787-792.
- [40] WEITZ J I, FREDENBURGH J C, EIKELBOOM J W. A test in context: d-dimer [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70

- (19):2411-2420.
- [41] BABOOLALL U, ZHA Y, GONG X, et al. Variations of plasma d-dimer level at various points of normal pregnancy and its trends in complicated pregnancies: a retrospective observational cohort study[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(23):e15903.
- [42] HAIRE G, EGAN K, PARMAR K, et al. Alterations in fibrin formation and fibrinolysis in early onset-preeclampsia; association with disease severity[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 241(1):19-23.
- [43] CHEN Q, SHOU W, WU W, et al. Performance evaluation of thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin-alpha2-antiplasmin complex, and t-PA; PAI-1 complex[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(6):e22913.
- [44] HOU Y, YUN L, ZHANG L, et al. A risk factor-based predictive model for new-onset hypertension during pregnancy in Chinese Han women[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):155.
- [45] LIU C, LUO D, WANG Q, et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome; the Sichuan Homocysteine study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1):176.
- [46] ZHOU Z, TENG J, SUN Y, et al. Characteristics of pregnancy complications and treatment in obstetric antiphospholipid syndrome in China[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(11):3161-3168.
- [47] LATINO J O, UDRY S, ARANDA F M, et al. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment; the influence of a triple positive antibody profile[J]. *Lupus*, 2017, 26(9):983-988.
- [48] LIU Z, SUN S, XU H, et al. Prognostic analysis of antibody typing and treatment for antiphospholipid syndrome-related recurrent spontaneous abortion[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 156(1):107-111.
- [49] MURRAY E K I, MURPHY M S Q, SMITH G N, et al. Thromboelastographic analysis of haemostasis in pre-eclamptic and normotensive pregnant women[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29(6):567-572.
- [50] SPIEZIA L, BOGANA G, CAMPELLO E, et al. Whole blood thromboelastometry profiles in women with pre-eclampsia[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(11):1793-1798.
- [51] LIMONTA G, INTRA J, BRAMBILLA P. The clinical utility of d-dimer/platelet count ratio in pregnant women[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 2021(1):1-10.
- [52] USTA C S, ATIK T K, OZCAGLAYAN R, et al. Does the fibrinogen/albumin ratio predict the prognosis of pregnancies with abortus imminens[J]. *Saudi Med J*, 2021, 42(3):255-263.
- (收稿日期:2021-07-08 修回日期:2022-05-30)
-
- (上接第 1893 页)
- [15] ANNA F, ARMANDO S, ROBERTO L, et al. Hypercoagulation screening as an innovative tool for risk assessment, early diagnosis and prognosis in cancer: the HYPERCAN study[J]. *Thromb Res*, 2016, 140(Suppl 1):S55-S59.
- [16] 戚央聪, 王磊, 周薇, 等. 术前血栓弹力图与常规凝血指标对胃癌患者的预后价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(3):322-326.
- [17] 张腾跃, 杨广山, 马克龙, 等. 抗凝治疗对中晚期胃癌改善高凝状态、抗肿瘤转移的临床研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(4):433-439.
- [19] 曹盛吉, 冯丹, 吕明琪. 恶性肿瘤患者血栓分子标志物变化及临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(4):756-759.
- [20] 李佳乐, 刘旭. D-二聚体在肿瘤中的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(18):2588-2590.
- [21] 马云飞, 于明薇, 李光达等. 凝血功能相关检测指标在非小细胞肺癌患者中的预后价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(3):212-216.
- [22] 王珊珊, 王巍伟, 潘磊等. 肺癌患者凝血功能变化及其临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(10):1637-1641.
- [23] 马平, 褚锋. 血浆血栓弹力图与纤维蛋白原及 D-二聚体检测对恶性肿瘤患者凝血功能评估的临床价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(2):72-75.
- [24] 张理想, 韩文秀, 韦之见, 等. D-二聚体对胃癌患者的转移诊断价值及评估预后的研究[J]. *国际外科学杂志*, 2017, 44(2):99-103.
- [25] 黄颖怡, 陈英贤, 谢剑豪, 等. 检测胃癌外周血凝血功能指标在临床中的应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(19):2348-2351.
- [26] 马会明, 张翔, 何品芳等. 恶性肿瘤患者凝血功能变化的研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(28):112-115.
- [27] 姜芹, 崔海涛, 王君. 恶性肿瘤患者凝血纤溶发生及标志物检测在血栓诊断中的作用[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(10):693-696.
- (收稿日期:2021-09-17 修回日期:2022-06-14)