

· 综 述 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.21.035

妊娠相关血栓微血管病的研究现状及建立预测模型的展望*

谢祖刚¹综述,黄冬连^{2△}审校

福建中医药大学附属龙岩人民医院:1. 肾内科;2. 血液内科,福建龙岩 364000

关键词:妊娠; 血栓性微血管病; 预测模型

中图分类号:R714.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)21-3194-04

妊娠相关血栓微血管病(TMA)主要发生在妊娠晚期,起病急骤,母婴病死率高。新的治疗技术不断更新,但该病预后却无法有效改善,现阶段也缺乏早期预测的手段。本文就妊娠相关 TMA(P-TMA)的研究现状及目前临床诊治所面临的问题进行综述,并在现有研究基础上,对建立预测模型作出设想与展望。

1 TMA 和 P-TMA 简介及研究概况

TMA 是由各种原因导致的一组以微血管病性溶血性贫血、血小板减少、缺血性器官受累为特征的急性临床病理综合征。各种 TMA 病理及临床表现相似,而病因及发病机制多样,疾病谱涉及领域较广,诊断和治疗较复杂^[1]。TMA 分为特发性 TMA 和继发性 TMA,P-TMA 属于继发性 TMA,它包括先兆子痫(PE)、血小板减少综合征、妊娠急性脂肪肝、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)及溶血性尿毒综合征(HUS)等疾病,P-TMA 是导致孕产妇和胎儿死亡的重要原因^[2-3],上述疾病发病机制尚不完全清楚,各疾病临床症状、病因、发病机制可能有其自身的特点,但在疾病的起始阶段或者在疾病发展的某一过程中,往往临床症状相似或重叠或先后发生,无法完全分开。上述疾病的病理生理共同特点是内皮功能损伤及妊娠期凝血功能变化,故有学者将其统一归属到 TMA 范畴^[3-4]。有研究表明,怀孕是 5% 的女性患 TTP(先天性和后天性)的诱因^[5]。怀孕也是补体介导的 HUS(cmHUS)的公认触发因素^[6]。正常妊娠激活补体与保护胎儿免受损伤的机制有关,例如在滋养层膜上存在补体激活调节剂 CD46^[7]。动物模型已证明在胎盘上使用补体抑制剂对于成功妊娠结局的重要性^[8]。因此可以认为,妊娠可能会导致机体内 cmHUS 的急性发作,进而对胎儿产生不良影响。

2 目前 P-TMA 临床诊治面临的挑战

P-TMA 主要发生在妊娠晚期,起病急骤,母婴病

死率高,要求产科、肾内科、儿科、血液科、ICU 等多学科共同协作诊疗^[9]。目前 P-TMA 治疗无特效办法,主要是强调早期发现,去除诱因及对症治疗,如降压、解痉、保肝、改善凝血功能、输注新鲜血浆、使用免疫抑制剂等,并强调多学科协调合作及长期随访对预后的重要性。妊娠几乎是所有 P-TMA 的诱因,终止妊娠是治疗 P-TMA 最好的方式,应根据妊娠周数及疾病危险程度,在权衡利弊及优先考虑母体安全的原则下尽快结束妊娠,大都采取剖宫产结束妊娠,但具体的妊娠方式可以根据临床中实际情况而定。一旦临床明确诊断,及时进行血浆置换有助于改善疾病预后及妊娠结局,特别是有助于肾功能恢复。也有一些新的治疗手段如生物制剂应用于产后 HUS 治疗的临床研究^[2]。虽然这些新的方法如血浆置换、生物制剂在临床上已经运用于 TMA 的治疗,但有研究报道,TMA 的预后并没有显著的改善,目前该病总体结局仍然不乐观,特别是妊娠结局及肾脏预后^[10],所以早期发现、早期治疗尤显关键。但 P-TMA(除 PE),大部分在临床上无任何前兆,病情凶险,进展非常迅速,且发病率较低,各科医生对其知晓率较低,临床上易出现无法及时诊断导致多脏器功能衰竭而死亡的情况。目前国内外缺乏对 P-TMA 早期预测及特异性诊断的相关研究,故全面、正确地掌握 P-TMA 的临床特点、发病机制,了解该病的高危因素,进行早期诊断和及时干预是挽救母婴生命的关键。

但目前所有针对 TMA 的检测指标如血小板、乳酸脱氢酶等均均为非特异性指标,即使针对 TTP 的特异性检测指标 ADAMTS13 在大部分医院都较难开展或者检测时间偏长,在临床上确诊该病时往往已经错过了治疗的最佳时机。故近几年国内外有少数对 TMA 诊断及预后的研究并建立预测模型^[11-14]。但上述研究均为回顾性,且所有研究均是针对非妊娠成年

* 基金项目:福建省龙岩市科技项目(2020LFY17019)。

△ 通信作者,E-mail:hdllrmyy@126.com。

本文引用格式:谢祖刚,黄冬连.妊娠相关血栓微血管病的研究现状及建立预测模型的展望[J].检验医学与临床,2021,18(21):3194-

人,大都样本量较少。目前未检索到针对 P-TMA 的预测性研究,P-TMA 与非妊娠 TMA 生理机制基本相同,但在其他很多方面有其自身特点,具体如下:(1)P-TMA 所包含特有的疾病更多,发病率理论上较非妊娠 TMA 会明显升高。(2)非妊娠 TMA 患者绝大部分为发病后就诊,就诊时就可能有较多特异性的临床症状、体征,会对临床医生有一定的提示并准备。而 P-TMA 患者在发病前往往因为产检或者准备生产才前往医院,初始就诊并无任何症状、体征,常常在诊疗过程中如待产或者产后发病,会让临床医生措手不及,无法及时得到正确的诊断及治疗。(3)P-TMA 产生的后果更严重,处理更棘手。(4)绝大部分 P-TMA 为妊娠所诱发。

3 建立 P-TMA 预测模型

针对 P-TMA 目前诊治中存在的问题及自身特点,根据大数据建立专门针对 P-TMA 的预测模型对改善预后可能有更为重要的现实意义。TMA 一个重要的病理生理过程就是微血管病性溶血,会导致乳酸脱氢酶、血小板、D-二聚体、间接胆红素、网织红细胞、血清肌酐水平发生明显变化,甚至在 TMA 极早期相关临床症状未出现时,上述指标就已经出现异常,TMA 或者 TTP 预测模型基本上是基于这几个指标作为多变量因子验证出来的模型。这几个指标临床检测方便,可以在大部分医院开展。

P-TMA 相对非妊娠 TMA 有自身的特点,故寻找针对 P-TMA 特异性预测的指标,对增加其建立预测模型灵敏度及特异度也十分有必要。妊娠期间孕妇会发生一些特定的生理变化,使凝血功能与抗凝血功能之间的平衡向凝血功能倾斜,血液处于高凝状态,以减少孕妇分娩时的出血量。但血液高凝状态也导致妊娠期孕妇易发生血管内皮损伤和微血栓,是 TMA 最重要的病理基础。P-TMA 的发病过程离不开血管内皮损伤和微血栓形成的相互作用^[4]。目前对凝血功能及内皮损伤的检测指标主要有血管性血友病因子(vWF)、组织因子、P-选择素等,其中 vWF 开展较为成熟。vWF 是形成血栓所需的大分子多聚体糖蛋白,由巨核细胞和内皮细胞生成,相对分子质量越大,与血小板结合的能力就越强,从而更能促进血小板聚集、血栓形成与微血管病性溶血。血管内皮损伤时 vWF 大量释放,可介导血小板黏附聚集。vWF 将血小板附着到血管壁,并与凝血因子Ⅷ形成复合物,以防止在血液循环中被降解。合成后,vWF 被存储在血管内皮细胞的 Weibel-Palade 小体和血小板的 α 颗粒中。储存的 vWF 在内皮细胞受损时迅速释放,因此被认为是检测内皮功能障碍的有前景的生物标志物^[15]。vWF-cp,又名 ADAMTS13,是 vWF 特异性

裂解酶,可裂解 vWF 多聚体,调控 vWF 与血管内皮下胶原及血小板之间的黏附。PE 患者会出现内皮损伤,与健康妊娠孕妇比较,体内 vWF 水平升高,vWF-cp 活性降低^[16],在孕 24 周时就可以检测到 vWF 水平变化,vWF 水平与血管内皮损伤程度呈正相关,能够反映病情的严重程度^[17]。

除了 vWF,近年来血栓弹力图(TEG)也在很多医院的产科开展起来,其检测妊娠凝血功能变化较为灵敏。TEG 反映血浆和血细胞参与的血栓形成与降解的过程,通过连续动态监测凝血、纤溶的全过程模拟人体内环境。TEG 主要参数包括 LY30、凝固时间、凝固角、反应时间、血栓最大幅度等。LY30 反应纤溶状态;凝固时间和凝固角反映纤维蛋白原功能,体现血凝块的强度及稳定性;反应时间反映凝血因子水平;血栓最大幅度主要反应血小板聚集功能,也受到纤维蛋白原影响。TEG 常用于评估妊娠期孕妇高凝状态和凝血缺陷程度^[18-19]。TEG 在高危妊娠中的临床意义已有相关报道^[20]。PISANI-CONWAY 等^[21]观察到 PE 患者血栓最大幅度减小,凝固时间、反应时间逐渐延长,凝固角降低,随病情严重程度出现变化。研究表明,凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间与凝固时间、反应时间呈正相关,与凝固角呈反相关,血栓最大幅度与血小板呈正相关^[22]。常规凝血功能检测对机体已经发生的凝血功能异常具有较高评估价值,但在动态反映机体凝血情况,早期发现 TMA 风险及检测血小板功能方面仍有不足。通过对有高危因素的妊娠孕产妇开展 TEG 检测,有助于早期发现包括 TMA 在内的凝血功能障碍并进行及时干预。

上述几个指标在大部分产科均有开展,可以在既往临床诊断 P-TMA 病例中提取上述数据进行回顾性分析并建立初步的预测模型,从而进行前瞻性队列验证研究。

4 P-TMA 预测模型的验证研究

临床上根据回顾性分析建立的预测模型需要进行验证。既往有限的针对非妊娠 TMA 的研究受限于样本量及 TMA 人群的不确定性,无法行前瞻性队列验证研究,只能行内部回顾性交叉验证,这对建立预测模型的可信度是一个缺陷。而 P-TMA 除了包含有非妊娠共有的 TMA,如 TTP 及 HUS 等,还同时存在妊娠特有的 TMA,如 PE、血小板减少综合征、妊娠急性脂肪肝等,故发病率会明显升高,且 P-TMA 绝大部分在发病前均已经就诊或者住院(如产检、待产或者生产),这对前瞻性队列验证研究提供了条件,也使预测模型在产科临床上的运用有更为现实的意义。

4.1 胎盘病理在预测模型前瞻性队列验证研究中的

运用对预测模型进行前瞻性队列验证研究的前提条件是最终诊断的客观及统一性。但目前临床上主要通过血小板减少、微血管病性溶血性贫血和器官功能障碍这三大基本特征对 TMA 进行诊断, 受限于妊娠等实际情况, 较少进行肾穿刺等病理活检进一步明确, 这对诊断的准确性是一个明显的缺陷。近几年, 对胎盘的研究逐渐成为热点, 胎盘病理与不良妊娠结局的研究进入了一个新的时代^[23]。胎盘检查的重要性既往在临床上常被忽略或者低估, 也是人类研究最少的一种器官。研究发现胎盘对了解不良妊娠结局发生的原因、孕前及孕期母体状况、追溯儿童及成人发育异常甚至部分慢性疾病的起因等均有极其重要的意义。胎盘记录着母体和胎儿的病理改变^[24]。有研究提示胎盘子痫前期的镜下病理改变以胎盘梗死或早剥、蜕膜血管病变、绒毛发育不良等为主, 急性动脉粥样硬化则是其特异性改变^[25]。但胎盘的 TMA 镜下病理改变, 目前缺乏相关研究。胎盘本身也是人类器官的一部分, 而 P-TMA 本身就是一个全身性的疾病, 故 TMA 的病理生理改变理论上也会同时在胎盘上出现^[26], 这可能也为 P-TMA 准确诊断提供一个可行性较强的客观证据, 毕竟胎盘在产后较易获得。

4.2 妊娠 TMA 鼠模型的运用 已有较多的学者陆续建立了各种 TMA 动物模型, 包括鼠模型。其建立的方法有基因敲除及抗体介导的 TMA 模型、服用志贺毒素的 D-HUS 等^[27]。PE 是 P-TMA 最常见的一种类型, PE 鼠模型的建立则更为成熟^[28]。在建立 PE 鼠模型后, 可以分组提取不同孕期血液及胎盘、肝、肾组织标本, 根据血压、尿蛋白、胎盘和肝、肾组织病理病变程度、妊娠结局判断各组在妊娠 TMA 病程进展中的分期。分析并评估上述指标在疾病早期的预测作用及评估研究所建立的预测模型的预测效力。

5 小 结

P-TMA 起病突然、病情凶险, 临床上明确诊断时, 患者病情常常已经进入中晚期。故建立预测模型对该病进行早期预警, 是改善预后的有效手段。本文在国内外对非妊娠成人 TMA 预测模型研究的基础上, 结合 P-TMA 的特点, 对建立 P-TMA 预测模型做出设想, 通过回顾性分析建立初步的 P-TMA 预测模型, 然后进行前瞻性队列研究及动物实验对预测模型的可信度进行验证。预测模型可对 P-TMA 孕妇进行预警, 改善母婴预后。

参考文献

[1] MIGUEL G, URIOL R, SHEILA B R, et al. Impact of a multidisciplinary team for the management of thrombotic microangiopathy[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0206558.
[2] FAKHOURI F, SCULLY M, PROVÔT F, et al. Manage-

ment of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group [J]. Blood, 2020, 136(19): 2103-2117.

- [3] SALHAB M, HSU A, RYER E, et al. Microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy[J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(3): 354-356.
[4] ATAULLAKHANOV F I, KOLTSOVA E M, BALANDINA A N, et al. Classic and global hemostasis testing in pregnancy and during pregnancy complications[J]. Semin Thromb Hemost, 2016, 42(7): 696-716.
[5] SCULLY M, YARRANTON H, LIESNER R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features[J]. Br J Haematol, 2008, 142(5): 819-826.
[6] FAKHOURI F, ROUMENINA L, PROVOT F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(5): 859-867.
[7] REGAL J F, GILBERT J S, BURWICK R M. The complement system and adverse pregnancy outcomes[J]. Mol Immunol, 2015, 67(1): 56-70.
[8] GIRARDI G. Complement activation, a threat to pregnancy[J]. Semin Immunopathol, 2018, 40(1): 103-111.
[9] GUPTA M, FEINBERG B B, BURWICK R M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: differential diagnosis[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 12(8): 29-34.
[10] HOVINGA J A, VESELY S K, TERRELL D R, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2010, 115(8): 1500-1511.
[11] BENHAMOU Y, ASSIÉ C, BOELLE P Y, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA reference center experience [J]. Haematologica, 2012, 97(8): 1181-1186.
[12] BENDAPUDI P K, HURWITZ S, FRY A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study[J]. Lancet Haematol, 2017, 4(4): e157-e164.
[13] 张涛, 梁少姗, 谌达程, 等. 血栓性微血管病血清标志物诊断方法的建立与评估[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2014, 23(2): 108-114.
[14] FERRARO P M, LOMBARDI G, NATICCHIA A, et al. A STARD-compliant prediction model for diagnosing thrombotic microangiopathies [J]. J Nephrol, 2018, 31(3): 405-410.
[15] WANG X, ZHAO J, ZHANG Y, et al. Kinetics of plasma von willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 90371-90379.

- [16] AREF S, GODA H. Increased VWF antigen levels and decreased ADAMTS13 activity in preeclampsia[J]. Hematology, 2013, 18(4):237-241.
- [17] MAKI M, KOBAYASHI T, TERAOKA T, et al. Antithrombin therapy for severe preeclampsia; results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, B151. 017 study group[J]. Thromb Haemost, 2000, 84(4):583-590.
- [18] SHREEVE N E, BARRY J A, DEUTSCH L R, et al. Changes in thromboelastography parameters in pregnancy, labor, and the immediate postpartum period[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 134(3):290-293.
- [19] KREITZER N P, BONOMO J, KANTER D, et al. Review of thromboelastography in neurocritical care[J]. Neurocrit Care, 2015, 23(3):427-433.
- [20] 乔磊, 华绍芳. 血栓弹力图在高危妊娠中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(1):60-63.
- [21] PISANI-CONWAY C, SIMHAN H. 621: does abnormal hemostasis as reflected by a thromboelastogram (TEG) correlate with preeclampsia disease severity[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(1):s264-s265.
- [22] AHMAD A, KOHLI M, MALIK A, et al. Role of thromboelastography versus coagulation screen as a safety predictor in pre-eclampsia/eclampsia patients undergoing lower-segment caesarean section in regional anaesthesia[J]. J Obstet Gynaecol India, 2016, 66(1):340-346.
- [23] KHONG T Y, MOONEY E E, ARIEL I, et al. Sampling and definitions of placental lesions: amsterdam placental workshop group consensus statement[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(7):698-713.
- [24] 李娟, 尹燕雪, 赵澄泉, 等. 胎盘炎性病变的分类、病理特征及临床意义[J]. 中华病理学杂志. 2021, 50(3):300-304.
- [25] 郑文新, 沈丹华, 郭东辉. 妇产科病理学[M]. 北京: 科学出版社, 2013:824-826.
- [26] BLASCO M, GUILLE'N E, QUINTANA L F, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement[J]. Clin Kidney J, 2020, 14(4):1055-1066.
- [27] RICHARDS A, KAVANAGH D. Pathogenesis of thrombotic microangiopathy: insights from animal models[J]. Nephron Exp Nephrol, 2009, 113(4):97-103.
- [28] 闫妍. 先兆子痫模型的建立与 MDSC 在先兆子痫中的作用及机制初探[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.

(收稿日期:2021-01-28 修回日期:2021-06-09)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.21.036

维生素 D 在自身免疫性疾病中的研究进展*

张楠¹, 时鹏²综述, 年娣^{3△}审校

1. 蚌埠医学院检验系, 安徽蚌埠 233000;
2. 蚌埠医学院第一附属医院神经内科, 安徽蚌埠 233004;
3. 蚌埠医学院检验系核医学教研室, 安徽蚌埠 233000

关键词: 维生素 D; 自身免疫性疾病; 研究进展

中图分类号: R97

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)21-3197-04

维生素 D 属于类固醇类激素, 主要包括维生素 D₂ (麦角骨化醇) 和维生素 D₃ (胆骨化醇)^[1]。前者主要来源于植物, 后者主要来源于动物, 极少量来源于食物。维生素 D 主要由皮肤中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射后被皮肤吸收 (受纬度、季节、生活方式等影响), 在肝脏由 25-羟化酶、在肾脏由 1 α -羟化酶 2 次羟化后生成活性维生素 D₃, 与转运蛋白结合, 在血液中向全身器官转运。

1 维生素 D 受体 (VDR)

VDR 又称为骨化三醇受体, 是一种亲核蛋白, 属于超家族成员。VDR 分为相对分子质量为 50 \times 10³ 的细胞核受体 (nVDR) 和相对分子质量为 60 \times 10³ 的

细胞膜受体 (mVDR)。介导 1, 25-二羟维生素 D₃ [1, 25(OH)₂ D₃] 发挥生物学效应的主要是 nVDR, 其在人体多个靶细胞内存在。1, 25(OH)₂ D₃ 作为配体可以与体内的 nVDR 结合形成一个复杂的异源二聚体 (RXR)^[2]。mVDR 也可介导发生非基因效应, 该效应反应十分快速, 从产生到结束仅需要数小时或数天。

人们对维生素 D 在免疫应答调节中作用的认识, 是基于在几乎所有免疫细胞中均发现了 VDR, 包括活化的 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞、B 细胞、中性粒细胞及抗原呈递细胞 (巨噬细胞和树突状细胞)^[3]。静息状态下的单核细胞和树突状细胞在细胞内表达 VDR, 而静息状态下的 T 细胞和 B 细胞几乎不表达

* 基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2020A0570, KJ2019A0377); 蚌埠医学院大学生创新创业训练计划项目 (bydc2020022); 蚌埠医学院转化医学项目 (BYTM2019018)。

△ 通信作者, E-mail: 1439768337@qq.com。

本文引用格式: 张楠, 时鹏, 年娣. 维生素 D 在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(21):3197-3200.