

- [4] Raikar GV, Hisamochi K Nitric oxide inhibition attenuates systemic hypotension produced by protamine [J]. J thorac Cardiovasc Surg, 1996, 111 (6): 1 240 - 1 247.
- [5] Maureen RD. Protamine and left ventricular function: A transeosophygeal echocardiography study[J]. Anesth Analg, 1993, 77 (5): 1 098 - 1 104.
- [6] Seung-jun O, Cox MH, Mukherjee R. Direct and interactive effects of cardioplegic arrest and protamine on myocyte contractility[J]. Ann Thorac Surg, 1996, 62 (3): 489 - 495.
- [7] Hird RS. Effect of protamine on myocyte contractile function and adrenergic responsiveness[J]. Ann Thorac Surg, 1994, 57 (8): 1 066 - 1 071.
- [8] Joe EK, Schussheim AE. Regulation of cardiac myocyte contractile function by inducible nitric oxide synthase (NOS). Mechanism of contractile depression by nitric oxide[J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30 (2): 303 - 311.
- [9] Horiguche T, Enzan K. Heparine-protamine complexes cause pulmonary hypertension in goats[J]. Anesthesiology, 1995, 83 (4): 786 - 792.
- [10] Kindler C, Bircher A, Stulz P. Protamine induced fulminant noncardiac pulmonary edema following cardiopulmonary bypass [J]. Eur J Cardiovasc Surg, 1996, 10 (2): 463 - 472.
- [11] Gregory H. Suspected protamine allergy: diagnosis and management for coronary artery surgery[J]. Anesth Analg, 1994, 78 (1): 181 - 184.
- [12] Horrow JC. Protamine: a review of its toxicity [J]. Anesth Analg, 1985, 64 (3): 348 - 361.
- [13] Jahr JS, Stuart JS. Analysis of the hemodynamic effects of heparinase I and protamine sulfate in the systemic and hindlimb vascular beds of the male rat[J]. Am J Ther, 2000, 7 (6): 353 - 357.
- [14] Eivind O. Hemodynamic effects of intraaortic versus intravenous protamine administration after cardiopulmonary bypass in man[J]. Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 26 (1): 113 - 122.

(收稿日期: 2008 - 01 - 19 修回日期: 2008 - 02 - 24)

妊娠期高血压疾病的预测进展

丘小霞 李 宁

(广西玉林市妇幼保健院, 玉林市 537000)

【关键词】 妊娠高血压;妊娠并发症;临床预测

【中图分类号】 R 714.24 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2008)04-0526-03

妊娠期高血压疾病是妊娠期特有的疾病,对母婴危害极大,是导致孕产妇及围产儿患病率及病死率升高的主要原因之一。如何及早发现,积极预防和干预是产科医务工作者一直在探导的问题。有许多研究表明,在临床症状出现之前,通过一些检测方法,可以早期预测该病的发生。目前对妊娠期高血压疾病的预测方法很多,现就国内外的研究进展综述如下。

1 血压监测

1.1 无创动态血压监测 (ABPM) 是近年来高血压领域的一项重大进展。从首次产前检查直至分娩,每 4 周进行 48 h ABPM,尽管在妊娠早期其收缩压和舒张压属于正常范围,但仍可发现妊娠期高血压疾病与正常妊娠的差异,这种差异有助于发现妊娠期高血压疾病,并采取预防措施。Tranquilli 等^[1]认为妊娠中期的 24 h 动态血压检测对预测妊娠期高血压疾病更有价值。

1.2 平均动脉压 (MAP) 若 MAP 11.8 kPa (82 mmHg) 或 12 kPa (90 mmHg) 为有妊娠期高血压疾病倾向,特异性 53.0% ~ 97.0%^[2]。Hanisch^[3]认为 24 h 动态血压监测 MAP 结合检测血清血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 水平对妊娠期高血压疾病预测价值意义,比实验室各种参数,如血清尿酸、肌酐、血清总蛋白、白蛋白等预测价值更大。

2 血流动力学

2.1 胎儿血流动力学的超声检测 在诸多血流动力学参数中,脐动脉 S/D 值是最早应用于临床的指标,反映胎盘末梢循环阻力及胎盘血流灌注情况及胎儿宫内安危,受到国内外学者的广泛关注。目前国内外均以 S/D 3.0 作为妊娠期高血压疾病的警戒值。江江等^[4]对脐动脉 S/D 值 3.0 的 62 例妊娠期高血压疾病患者观察,发现其新生儿异常发生率为 91.3%。认为脐动脉 S/D 值可作为预测妊娠期高血压疾病、胎儿宫内情况和预后的指标之一。

2.2 孕妇血流动力学的超声检测 Takase^[5]使用高分辨超声检测发现,子痫前期妇女妊娠早期肱动脉扩张 (1.6 ± 1.0)%,明显低于血压正常孕妇的 (11.0 ± 4.5)%,差异有统计学意义 (P < 0.05),其阳性预测值为 90%,阴性预测值达 100%,认为肱动脉血流介导扩张的检测是一种简单、非侵入性子痫前期预测方法。李桂荣等^[6]报告,彩色多普勒超声诊断仪进行子宫动脉阻力评分预测子痫前期、子痫,通过运用综合子宫动脉 RI、PI、S/D 血流频谱舒张早期切迹等 4 项指标建立的子宫动脉阻力评分系统 (UARS) 对子痫前期、子痫进行预测,结果显示,以 UARS 4 分作为预测界值,其阳性预测值为 86.6%,预测特异性为 99.3%,预测效果明显优于各单项预测指标。认为孕中期测定双侧子宫动脉进行 UARS 评分预测子痫前期、子痫,对临床有很好的指导价值。

广西玉林市科学研究与技术开发计划课题 (玉市科 [2007]55 号)

2.3 MP妊高征检测仪 丛克家^[7]对 12例孕妇应用 MP妊高征检测仪检测,得出 28~37周妊娠高血压疾病阻力预测值为 85.7%,灵敏度 60%,特异度 99%。说明妊娠高血压疾病孕妇外周血管阻力在妊娠 24~28周即升高,但妊娠期高血压疾病往往出现在 32~36周,血流动力学改变早于临床症状。李国俊等^[8]用随机法对 572例孕 18~30周的孕妇采用平均动脉压、翻身试验、体重指数、MP妊高征检测仪等 4种方法预测妊娠期高血压疾病,结果 MP妊高征检测仪预测符合率最高,为 55.3%,与其他 3种方法比较差异有统计学意义。MP妊高征检测仪可在临床症状出现前直接测小动脉痉挛所产生的外周阻力及血液变化,筛选出妊娠期高血压疾病高危人群,给予早期干预。其优点是易于操作,无危险性,各项参数可动态观察,适合基层医院开展应用,是目前临床应用较多的一种预测方法。

2.4 动态监测孕妇甲襞微循环 微循环是构成脏器循环的最小单位,直接参与组织细胞的物质交换,其变化可直接影响组织器官的代谢及功能,与疾病的发生、发展密切相关。甲襞微循环是临床微循环观测最常用的部位。妊娠期高血压疾病患者微循环障碍的主要特点是微血管管径变细,管袢长度缩短,模糊不清,交叉畸形增多,血流速度缓慢及红细胞聚集等。胡萍等^[9]用微循环电脑显微仪和图像处理系统的观察结果发现,妊娠期高血压疾病患者发病前 5~8周甲襞微循环即开始有不同程度的改变,随着发病时间的临近,发病前 1~4周变化更明显。如孕妇甲襞微循环积分升高者,特别是形态积分升高者,发生妊娠期高血压疾病的危险性显著增加。以总积分 2.2分作为预测妊娠期高血压疾病的最低界限值,诊断敏感性为 72%,特异性为 86.3%,阳性预测值为 81.5%,阴性预测值为 92.1%。并指出,该方法可直接观察到微血管的病理改变,较其他方法更直观、准确。该方法简便、迅速,无损伤及痛苦,易被病人接受,易在广大基层医院推广应用,具有较好的临床应用价值。

3 实验室检查预测方法

3.1 尿钙及 Ca/Cr比率 于红等^[10]报告有妊娠期高血压疾病倾向及妊娠期高血压疾病患者,在妊娠中、晚期血清钙含量低于正常妊娠组,研究 296例孕妇中,尿钙含量 3.23 mmol/L ,妊娠期高血压疾病发生率 72.73%。Ca/Cr之值 0.42者妊娠期高血压疾病发生率为 83.33%。焦翔等^[11]认为若联合应用尿钙/肌酐比值可提高敏感性及预测价值,尤其适用于中、晚期妊娠期高血压疾病的早期预测。这两种指标的降低早于妊娠期高血压疾病发病,对预测妊娠期高血压疾病具有一定临床应用价值。

3.2 尿酸 应用血清尿酸值可预测妊娠期高血压疾病及病情发展。妊娠期高血压疾病患者全身小动脉痉挛,组织缺血缺氧,血管内皮细胞损伤及通透性增加,乳酸生成增多,肾小球滤过降低,排泄功能下降,使血清尿酸升高。刘玲等^[12]研究显示,妊娠 32周以前,正常妊娠和妊高征的血清尿酸值差异无统计学意义,但此后,差异开始逐渐增大,妊高征组显著增

高,表明尿酸水平的逐步升高可能是妊高征的早期表现之一。监测孕晚期血清尿酸值可以预测妊高征,且妊高征的严重程度与体内血清尿酸含量成正比,说明血清尿酸的测定对了解妊娠期高血压疾病的病情十分重要,并认为血清尿酸水平可作为预测妊娠期高血压疾病的监测方法之一。

3.3 血管内皮细胞黏附分子 (VCAM-1) VCAM-1是免疫球蛋白的超家族成员,可表达于细胞因子活化的内皮细胞表面,有研究证明 VCAM-1水平的变化可以作为血细胞和血管内皮细胞激活的标志。VCAM-1异常表达反映了血管内皮细胞的损伤。Krauss等^[13]研究发现,孕 22~29周(对 1513例孕妇测定)测定可溶性 sVCAM-1 预测妊娠期高血压疾病的价值为 55%。

3.4 血浆可溶性血管内皮生长因子受体-1 (sFlt-1) sFlt-1是血管内皮生长因子 (VEGF)的拮抗剂,是 VEGF调节系统中的负性调节因子,对血管内皮的增殖及血管的新生有重要影响,认为 sFlt-1可能是诱发孕妇出现子痫前期症状的关键因子。有研究发现,子痫前期患者血清中有高水平的 sFlt-1,且 sFlt-1水平变化与子痫前期发病的严重程度成正相关^[14]。陈茜等^[15]应用酶联免疫吸附试验对 146例妊娠 20~26周最初血压正常孕妇的血浆中 sFlt-1水平进行测定,结果发现子痫前期患者的血浆中 sFlt-1水平在妊娠 20~26周时即显著高于正常妇女,且 sFlt-1水平的升高比临床诊断子痫前期要早 10周。若以 sFlt-1 3.344 ng/L 为切点,其预测子痫前期的敏感度为 100%,特异度 96%。阳性预测值 67%,阴性预测值 100%,认为血浆 sFlt-1水平变化可作为子痫前期的早期预测指标。

3.5 血浆纤维结合蛋白 (FN) FN广泛存在于机体各系统中,为网状内皮系统的调理素,其血浆 FN水平反映血管内皮细胞损伤情况。熊桂荣等^[16]对 130例孕妇的血浆 FN水平进行测定,结果妊娠期高血压疾病组明显高于正常妊娠组。以 460 mg/L 为最佳切点,预测妊娠期高血压疾病的敏感性为 42.0%,特异性为 91.4%,阳性预测率为 37.5%,阴性预测率为 93.0%,建议作为预测妊娠期高血压疾病的筛查指标。

3.6 血浆溶血磷脂酸 (LPA) LPA是一种细胞间磷脂类信号分子,妊娠期高血压疾病的患者血液中的 LPA可来源于活化的血小板,而血小板的活化聚集则促使血栓形成,从而释放大量 LPA,形成恶性循环。李留霞等^[17]研究结果显示,正常晚期妊娠组和妊娠期高血压疾病组的 LPA均高于正常对照组,且妊娠期的高血压疾病程度越重,LPA水平越高。提示 LPA水平升高与妊娠期高血压疾病的发生发展、病情程度有密切关系,认为检测孕妇血浆中 LPA水平在临床上对妊娠期高血压疾病诊断、监测及判断预后具有一定的价值,并建议血浆 LPA水平检测应在妊娠 24周左右开始并动态观察,当血浆 LPA水平升高,提示有发生妊娠期高血压疾病的倾向,应加强妊娠期监护。

3.7 血浆胎盘异铁蛋白 (PLF) 王泽华等^[18]对 120例妊娠 24~34周最初正常的孕妇进行 PLF检测,并以 400 mg/L 为切点,预测妊娠期高血压疾病敏感性为 100%,特异性为 85.2%,

阳性预测率 55.9%, 阴性预测率 100%。可见 PLF 对妊娠期高血压疾病有较高的预测价值。在妊娠期高血压疾病临床表现出现之前, PLF 水平较正常妊娠明显降低。因此用 PLF 预测妊娠期高血压疾病具有很好的预测价值。

3.8 绒毛膜促性腺激素 (HCG) 妊娠期高血压疾病可使胎盘血管受累, 绒毛变性坏死, 新生的绒毛滋养细胞不断形成, 使血 HCG 水平升高。梁一波等^[19]对产前检查的 366 例孕妇随访检测血清 HCG, 结果显示, 妊娠期高血压疾病患者妊娠中期血清 HCG 水平明显高于正常妊娠妇女。因此, 认为妊娠中期检测孕妇血清 HCG 对预测妊娠期高血压疾病的诊断具有十分重要的意义。李雪兰等^[20]报告, 尿 HCG 结合平均动脉压预测妊娠期高血压疾病, 其预测值明显高于单一指标的价值, 其阳性预测值为 35.7% 和 42.5%, 灵敏度为 41.7% 和 62%, 且该测定方法简单, 经济方便, 易于在基层医院应用。

3.9 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 底建敏等^[21]研究显示, 正常孕妇胎盘组织中, 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 阳性表达率为 83.3%, 轻度子痫前期阳性表达率为 69.5%, 重度子痫前期阳性表达率为 41.8%。随着妊娠期高血压疾病病情加重, 血清 IGF-1 水平显著下降, 子痫期组 < 子痫前期组 < 正常对照组, 认为 IGF-1 可作为妊娠期高血压疾病的预测指标。

3.10 瘦素 瘦素可增加交感神经兴奋性, 参与血压的调节, 可能与肾素-血管紧张素-醛固酮系统有关, 妊娠中晚期血清瘦素水平与收缩压、舒张压呈正相关。张红萍等^[22]研究表明, 随着孕周的增加, 正常妊娠和妊娠期高血压疾病妇女的血清瘦素水平均呈上升趋势, 而妊娠期高血压疾病妇女的上升趋势更为明显, 且瘦素水平明显高于正常妊娠妇女, 并先于妊娠期高血压疾病临床症状的出现, 其可作为预测妊娠期高血压疾病的指标之一。

4 结 语

妊娠期高血压疾病的预测方法虽然较多, 但到目前为止, 尚无一项目可靠、经济的筛查方法来预测, 且在预测过程中, 不同的研究对同一指标的评价存在争议。因此, 建议应采用循证医学进行系统评价, 联合多种指标筛查以提高检出率, 并降低假阳性率。孕妇经过早、中期联合筛查, 若为阴性, 则无需进一步检查; 若为阳性, 应结合多种因素判断。目前妊娠高血压的预测多在中期后进行, 如能早期预测该病的发生, 对加强围生期保健, 预防妊娠期高血压疾病的发生有重要意义。

参 考 文 献

[1] Tranquilli AL, Giannubilo SR, Dell'Uomo B, et al Prediction of gestational hypertension or inrauterine fetal growth restriction by midtrimester 24-h ambulatory blood pressure monitoring [J]. International Journal of Gynaecology Obstetrics, 2004, 85 (2): 126 - 131.
[2] 齐爱英. 孕期系统管理降低妊高征发病率 [J]. 中国妇幼保健, 2004, 19 (5): 52 - 53.

[3] Hanisch CG, Pfeiffer KA, Schlebusch H, et al Adhesion molecules activin and inhibin-candidates for the biochemical prediction of hypertensive diseases in pregnancy [J]. Arch Gynecol Obstet, 2004, 270 (2): 110 - 115.
[4] 江 江, 林迎春. 62 例妊高征患者胎儿脐动脉血流速度与围产儿预后的关系 [J]. 昆明医学院学报, 2001, (4): 27 - 29.
[5] Takase B, Goto T, Hamabe A, et al Flw mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of preeclampsia [J]. Hum Hypertens, 2003, 17 (10): 697 - 704.
[6] 李桂荣, 杨小杰, 季淑英. 子宫动脉阻力评分预测子痫前期子痫及胎儿宫内缺氧 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22 (13): 1 748 - 1 750.
[7] 丛克家. 妊娠高血压综合症的诊断与治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 114, 279 - 280.
[8] 李国俊, 吴立梅, 张志敏. MP 妊高征监测仪预测妊高征的临床观察 [J]. 中华实用医学, 2003, 5 (18): 91 - 92.
[9] 胡 萍, 王 斌, 许银平, 等. 动态监测孕妇甲襞微循环预测妊娠期高血压疾病的研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20 (10): 631 - 632.
[10] 于 红, 郑惠芳. Ca⁺ 检测在妊娠高血压综合征早期诊断中的临床意义 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2001, 20 (4): 257 - 258.
[11] 焦 翔, 李 谨, 张继东. 血 HCG, 尿钙与尿 Ca/Cr 的比值对妊高征的应用价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2003, 10 (2): 125 - 127.
[12] 刘 铃, 李克英, 邓 洪, 等. 监测血清尿酸值预测妊高征的临床意义 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20 (2): 95 - 96.
[13] Krauss T, Emons G, Kuhn W, et al Predictive value of routine circulating soluble endothelial cell adhesion molecule measurements during pregnancy [J]. Clin Chem, 2002, 48 (9): 1 418 - 1 425.
[14] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia [J]. N Engl J Med, 2004, 350 (5): 672 - 683.
[15] 陈 茜, 赵 云, 邹 丽, 等. 血浆可溶性血管内皮生长因子受体 1 水平变化对子痫前期发病的早期预测价值 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42 (3): 161 - 164.
[16] 熊桂荣, 王泽华, 余奇侠. 血浆纤维结合蛋白对胎儿生长受限和妊娠高血压综合征的早期预测价值 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36 (20): 734 - 737.
[17] 李留霞, 张建好, 王 森, 等. 妊娠期高血压疾病患者血浆溶血磷脂酸水平的测定及其意义 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42 (1): 58 - 59.
[18] 王泽华, 朱 颖. 血浆胎盘异铁蛋白在妊娠高血压综合征发病中的作用及其预测价值 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36 (4): 209 - 211.
[19] 梁一波, 黄斯毅, 李观同, 等. 孕妇血清绒毛膜促性腺激素、钙、肌酐水平与妊娠高血压综合征的关系 [J]. 赣南医学院学报, 2006, 26 (1): 27 - 28.
[20] 李雪兰, 李春芳, 苟文丽. 尿 HCG 结合平均动脉压预测妊高征 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19 (2): 103 - 105.
[21] 底建敏, 郭 影, 闫晓娟, 等. 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中 IGF-1 的表达及意义 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22 (16): 2 247 - 2 249.
[22] 张红萍, 叶笑梅, 林晓华, 等. 孕中期瘦素水平与妊高征发病的相关性 [J]. 临床医学, 2006, 26 (1): 67 - 68.

(收稿日期: 2007 - 11 - 18 修回日期: 2007 - 12 - 17)