

# 孕20周前妊娠期高血压孕妇 常规检验指标的新临床意义研究\*

郭彩娇, 杨红玲, 高飞, 江敏, 刘云锋, 王洁琳, 陈小娟

(广州市妇女儿童医疗中心检验部, 广州 510623)

**摘要:**目的 通过孕20周前妊娠期高血压疾病(HDP)孕妇及正常妊娠孕妇的生化、凝血、血细胞计数指标等常规检测项目的对比分析,研究其新临床意义,寻找早期预测HDP的标志物。方法 采用病例对照研究方法,查阅2012~2016年在广州市妇女儿童医疗中心产检并分娩的孕妇的临床资料,按孕周、年龄匹配分为HDP组和对照组,分析两组孕20周前产检的相关检验指标。两组之间的变量采用Kolmogorov-Smirnov进行正态分布性分析,近似正态分布的计量资料数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,偏态分布用中位数及百分位数[M(P25~P75)]表示。用Logistic回归模型绘制ROC曲线并计算曲线下面积(AUC),以评价各单项及联合指标的诊断价值。结果 HDP组生化指标AST、 $\gamma$ -GT和UA均高于正常组,差异具有统计学意义( $t=2.50, 3.34, 4.56$ , 均 $P<0.05$ );同时HDP组血细胞计数指标RBC、PLT和HCT均显著高于正常组,差异具有统计学意义( $t=3.29, 4.51, 2.89$ , 均 $P<0.01$ )。而两组孕妇其余指标(ALT, TBIL, Cr, Urea, PT, APTT, TT, FIB和HGB)比较,差异无统计学意义( $t=0.25 \sim 1.85$ , 均 $P>0.05$ )。预测Logistic回归模型: $Y = -5.497 + 0.010 * PLT + 0.043 * \gamma\text{-GT} + 0.007 * UA + 0.045 * AST$ 。PLT、 $\gamma$ -GT、UA和AST四个变量联合检测用于预测HDP的敏感度为0.818,特异度为0.523,AUC为0.746。结论 孕20周前,HDP孕妇与正常孕妇相比,肝肾功能受损及血液高凝状态明显,临床上可通过联合检测AST、 $\gamma$ -GT、UA和PLT,提高早期妊娠期高血压疾病诊断效能,优于各单项目检测。

**关键词:**妊娠期高血压疾病;生化指标;凝血指标;血细胞分析指标

中图分类号:R714.246;R446.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)01-095-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.01.023

## Study on the New Clinical Significance of Routine Indexes in Pregnant Women with HDP before 20 Weeks of Pregnancy

GUO Cai-jiao, YANG Hong-ling, GAO Fei, JIANG Min, LIU Yun-feng, WANG Jie-lin,

CHEN Xiao-juan (Department of Clinical Laboratory,

Guangzhou Women and Children's Medical Centre, Guangzhou 510623, China)

**Abstract: Objective** To explore the new clinical significance of these routine test indexes and find the early biomarkers for predicting hypertension disorder complicating pregnancy(HDP) by the comparative analysis between pregnant women with HDP and normal pregnant women before 20 weeks, including biochemical, blood coagulation and blood routine indexes.

**Methods** A case-control study was conducted to review the clinical data of pregnant women who were undertaken prenatal examination and delivered in Guangzhou Women and Children's Medical Center from 2012 to 2016. The pregnancy were divided into HDP group and control group according to the gestational week and age. Analyzed the related test indexes before 20 weeks of pregnancy. The two groups variables were analyzed by Kolmogorov-Smirnov for normal distribution. Approximate measurement data of normal distribution were mean±standard deviation ( $\bar{x} \pm s$ ) for statistical description, while the data of the skewed distribution was median and percentile[M(P25~P75)]for statistical description. The diagnostic value was analyzed by logistic regression equation and receiver operating characteristic curves (ROC). **Results** The level of biochemical indexes (AST,  $\gamma$ -GT and UA) of HDP group was significantly higher than the normal group ( $t=2.50, 3.34, 4.56$ ,  $P<0.05$ ). Meanwhile the level of blood indexes (RBC, PLT and HCT) of HDP group was significantly higher than the normal group ( $t=2.89, 4.51, 3.29$ , all  $P<0.01$ ). Other indicators of two groups (ALT, TBIL, Cr, Urea, PT, APTT, TT, FIB and HGB) were not significantly different ( $t=0.25 \sim 1.85$ , all  $P>0.05$ ). Then the logistic regression model equation was  $Y = -5.497 + 0.010 * PLT + 0.043 * \gamma\text{-GT} + 0.007 * UA + 0.045 * AST$ . The area under ROC curve (AUC) was 0.746 for the combination of the four indexes. The combination resulted in a higher sensitivity of 0.818 and specificity of 0.523. **Conclusion**

Before 20 weeks of gestation, compared with normal group, liver and kidney function in patients with HDP and high blood coagulation state was damaged. Can by combined detection of AST, UA,  $\gamma$ -GT and PLT index, early prevention and diagnosis of gestational hypertension, effective intervention measures taken as soon as possible to improve the prognosis of pregnancy.

\* 基金项目:广东省医学科研基金(C2017024)。

作者简介:郭彩娇(1963-),女,学士,副主任技师,主要从事临床免疫检验工作,E-mail:monicag@126.com。

通讯作者:杨红玲(1961-),女,博士,主任医师,主要从事临床检验诊断学工作,E-mail:hlyang62@163.com。

**Keywords:** hypertension disorders complicating pregnancy(HDP); biochemical indexes; coagulation indexes; blood routine indexes

妊娠期高血压(hypertension disorders complicating pregnancy, HDP)是妊娠与血压升高并存的一组疾病,以孕20周后出现高血压、水肿为特征,部分患者出现蛋白尿。HDP是妊娠期特有的疾病,是造成孕产妇死亡第二大原因,可引起孕产妇和围产儿的一系列近期和远期的不良后果,严重影响母婴健康。我国HDP发病率约为9.4%<sup>[1]</sup>。HDP因其临床过程持续进行,仅能采取对症治疗,最终只有通过分娩才能使病情缓解。若能在孕20周前监测与HDP相关的常规指标,及早发现脏器功能损伤并进行适当的预防干预,对改善母婴的预后具有重要意义。

本文拟采用病例对照研究方法,通过分析孕20周前HDP组和对照组孕妇生化肝肾功能指标、凝血指标和血细胞分析指标,探讨HDP患者相关检验指标的变化和其新临床意义,以寻找HDP的早期预测标志物。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取2012~2016年在广州市妇女儿童医疗中心产检且单胎活产的孕妇,按孕周和年龄进行1:1匹配。HDP的诊断标准参照妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)分类标准<sup>[2]</sup>。排除孕前有慢性高血压、贫血及其他心血管病史,妊娠并发肾脏疾病、妊娠期糖尿病及双胎。

**1.2 试剂与仪器** 血细胞分析采用Sysmex XE-5000全自动血细胞分析仪及配套试剂;生化指标检测试剂盒由北京九强试剂公司提供,仪器采用日立7600型全自动生化分析仪;凝血指标试剂由STAGO公司提供,仪器采用STAGO STA-R Evolution全自动立式凝血分析仪。

**1.3 方法** 采用病例对照研究方法,收集2012~2016年在广州市妇女儿童医疗中心产检并且分娩的孕妇的临床资料和孕20周前产检的相关指标,并按照孕周和年龄进行匹配,并从中筛选出病例组(HDP组)及对照组,所有孕妇临床资料均来自于广州市妇女儿童医疗中心病案室。肌酐(Cr)测定采用苦味酸法;丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -GT)、尿素(Urea)的测定均采用速率法;总胆红素(TBIL)采用钒酸盐氧化法;尿酸(UA)测定采用酶法。凝血四项检测(PT, APTT, TT, FIB)均采用磁珠凝固法。RBC和PLT计数采用鞘流电阻抗法, HGB采用SLS血红蛋白检测法, HCT采用RBC累积脉冲高度检测法。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS 19.0软件进行分

析,用Kolmogorov-Smirnov检验各组数据是否为正态性分布,近似正态分布的计量资料数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,偏态分布用中位数及百分位数[M(P25~P75)]表示。正态分布的计量资料两组比较采用 $t$ 检验;非正态计量资料组间差异比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。临床资料中有统计学意义的因素与HDP纳入多因素Logistic回归分析。采用SPSS 19.0软件绘制模型的ROC曲线,确定其临界值,计算该点的敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比等。预测效率的评估标准为:AUC $>0.9$ ,预测价值较高;AUC为0.7~0.9,预测价值中等;AUC为0.5~0.7,预测价值较低。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HDP组与正常组孕妇一般临床资料的比较

见表1。HDP组与正常组孕妇年龄、孕周差异均无统计学意义( $P>0.05$ );生化肝肾功能指标:两组间AST,  $\gamma$ -GT和UA的差异有统计学意义( $P<0.05$ );血细胞分析指标:RBC, HCT, PLT的差异有统计学意义( $P<0.05$ );其余常规检验指标的差异均无统计学意义。

**2.2 常规检验单项指标与联合预测分析** 通过多因素Logistic回归分析,筛选出 $\gamma$ -GT, AST, UA, PLT变量,最后进入Logistic回归模型的因素为: $\gamma$ -GT(OR=1.044, 95%CI: 1.004~1.086); AST(OR=1.046, 95%CI: 1.011~1.081); UA(OR=1.007, 95%CI: 1.003~1.011); PLT(OR=1.010, 95%CI: 1.004~1.015),结合这4个因素得到的预测Logistic回归模型是:  $Y = -5.497 + 0.010 * PLT + 0.043 * \gamma\text{-GT} + 0.007 * UA + 0.045 * AST$ , 见表2。四个变量联合检测用于预测HDP的敏感度为0.818, 特异度为0.523, 阳性似然比1.71, 阴性似然比0.347, AUC为0.746, 95%CI为0.687~0.805, 见表3及图1。

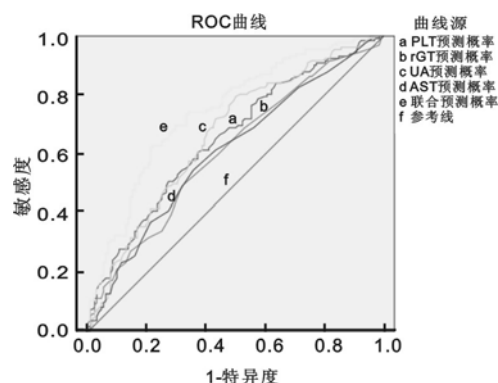


图1 单项指标及联合预测HDP的ROC曲线

表 1 HDP 组与正常组一般临床资料的比较 (n=133, $\bar{x}\pm s$ )				
项 目	HDP 组 (n=133)	正常组 (n=133)	t 值	P 值
孕周(周)	16.64±2.62	16.65±2.61	0.14	0.89
年龄(岁)	29.52±3.41	29.39±3.44	0.33	0.74
ALT(U/L)	22.95±25.98	21.05±16.58	0.70	0.48
AST(U/L)	22.30±14.13	18.72±7.48	2.50	0.014*
TBIL( $\mu$ mol/L)	7.99±4.57	9.56±9.31	1.74	0.08
$\gamma$ -GT(U/L)	15.30±9.38	12.17±5.84	3.34	<0.01*
Cr( $\mu$ mol/L)	42.43±7.66	42.20±6.51	0.25	0.80
UA( $\mu$ mol/L)	274.10±71.26	237.00±66.46	4.56	<0.01*
Urea(mmol/L)	2.87±1.16	2.90±0.74	0.29	0.78
HCT(%)	36.20±3.21	35.16±2.55	2.89	<0.01*
HGB(g/L)	119.9±11.18	118.2±8.95	1.44	0.15
PLT( $10\times 9/L$ )	254.1±55.08	223.5±51.49	4.51	<0.01*
RBC( $10\times 12/L$ )	4.13±0.54	3.94±0.38	3.29	<0.01*
PT(s)	12.08±0.57	11.99±0.58	1.50	0.14
APTT(s)	32.91±3.07	33.62±2.69	1.85	0.07
TT(s)	16.13±1.17	15.95±0.94	1.28	0.20
FIB(g/L)	4.68±0.89	4.55±0.69	1.36	0.18

注:与正常组相比 \* P<0.05。

表 2 AST,UA,PLT, $\gamma$ -GT 预测 HDP 的 Logistic 模型拟合参数					
变 量	B 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95%CI)
$\gamma$ -GT	0.043	0.020	4.720	0.030	1.044(1.004~1.086)
AST	0.045	0.017	6.898	0.009	1.046(1.011~1.081)
UA	0.007	0.002	11.153	0.001	1.007(1.003~1.011)
PLT	0.010	0.003	13.017	0.000	1.010(1.004~1.015)

表 3 单项指标及联合预测 HDP 的 ROC 曲线下面积及相关参数评价				
变 量	面积(AUC)	标准误	渐进 Sig. b	95%CI
PLT 预测概率	0.654	0.033	0.000	0.589~0.720
$\gamma$ -GT 预测概率	0.611	0.035	0.002	0.543~0.679
UA 预测概率	0.666	0.033	0.000	0.601~0.731
AST 预测概率	0.610	0.035	0.002	0.542~0.677
联合预测概率	0.746	0.030	0.000	0.687~0.805

3 讨论 妊娠期高血压疾病(HDP)是妊娠期最常见的并发症之一,以高血压和水肿为主要特征。本病基本病理生理变化是全身小血管痉挛、内皮损伤及局部缺血。全身各脏器灌流减少,对母婴造成危害,甚至导致母婴死亡。因此,寻找 HDP 的早期预测标志物,在孕妇孕 20 周前对 HDP 进行早期预测、早期诊断、早期治疗具有重要的意义。

妊娠期高血压孕妇全身血管痉挛,致使肝细胞缺血、缺氧而出现不同范围、不同程度的组织坏死,使人体肝细胞内的肝酶快速释放。有研究表明 HDP 是引起肝功能异常的第二大病因<sup>[3]</sup>,而 ALT 和 AST 是反映肝功能最直接的指标,且在各种肝病中阳性率较高<sup>[4]</sup>, $\gamma$ -GT 同样是来自于肝脏和反映肝功能的指标之一。本研究中,HDP 孕妇血清

中的 ALT,AST 和  $\gamma$ -GT 均比正常对照组高,但 ALT 差异不具有统计学意义,提示在孕 20 周之前 HDP 孕妇肝功能开始发生损伤,且 AST, $\gamma$ -GT 升高有可能较早发生。据研究表明,孕早期血 UA 升高的孕妇,孕晚期 HDP 的发病率增加。HDP 患者血 UA 浓度增高可先于临床症状出现,提示 UA 浓度增高可能是 HDP 发病因素之一<sup>[5]</sup>。HDP 孕妇因全身小动脉痉挛,使肾脏血流量减少,肾小管 UA 的排泄能力下降,造成血中 UA 的水平迅速增加。本研究表明,孕 20 周前 HDP 组的 UA 比对照组高,差异有统计学意义,与苏良香等<sup>[6]</sup>研究结果一致说明 UA 可作为早期妊娠期高血压疾病孕妇出现肾损害的敏感性指标之一。

机体在正常妊娠时处于高凝状态,各种凝血因子及纤维蛋白原均较正常人高。随着孕周增加,凝血功能逐渐增强,这种高凝状态可维持纤维蛋白沉积于动脉以及子宫壁和胎盘绒毛间,有助于维持胎盘的完整性,有利于产后快速有效止血,防止大出血<sup>[7]</sup>。HDP 孕妇血管内皮细胞损伤,从而启动外源性或内源性的凝血机制,凝血/抗凝系统平衡失调,纤溶酶原活性抑制因子及纤维结合蛋白升高,

表现为凝血因子缺乏或变异所致的高凝血状态。随着血管内皮细胞损伤的加重, HDP 病情进一步加重, 会出现胎盘缺血而广泛梗死, 胎盘蜕膜、羊水、胎粪内可释放大促凝血活酶, 促进凝血, 这种高凝状态很容易发展成弥散性血管内凝血(DIC)<sup>[8]</sup>。本研究结果显示, 凝血四项在 HDP 组均与正常妊娠组无统计学差异, 说明孕 20 周前 HDP 孕妇的凝血系统暂无明显改变, 这与孕晚期的研究结果不同<sup>[9]</sup>。由此推测, 凝血功能指标不可作为孕 20 周前 HDP 孕妇的敏感性指标, 与张雯琪等<sup>[10]</sup>研究结果一致。

血细胞分析中的红细胞(RBC)、血小板(PLT)是血液细胞流变学的基础指标, 而 HDP 其病理变化的重要环节之一就是血液流变学的变化。本研究中, RBC, HCT 和 PLT 参数较正常组增高, 说明孕 20 周前 HDP 孕妇缺乏正常孕妇明显的高血容量及血液稀释的生理适应性改变, 而低血容量及高血液粘度正是 HDP 的发病基础, 由此推测在孕 20 周前 HDP 对血细胞数量和形态开始产生影响。

肝肾功能与血细胞计数是产前常规检查的项目, 自动化程度高、重复性好, 容易操作。与正常妊娠孕妇相比, 孕 20 周前 HDP 孕妇的 AST,  $\gamma$ -GT, UA 和 PLT 明显升高, 通过 ROC 曲线分析, 其 AUC 为 0.746, 具有一定的预测价值, 因此, 通过这些指标的联合检测分析, 找出 HDP 的高危人群, 对及早诊断 HDP, 并采取有效的干预措施, 预防 HDP 的发生与发展, 改善妊娠结局具有重要临床意义。

#### 参考文献:

- [1] Dieber-Rotheneder M, Beganovic S, Desoye G, et al. Complex expression changes of the placental endothelin system in early and late onset preeclampsia, fetal growth restriction and gestational diabetes[J]. Life SCI, 2012, 91(13/14): 710-715.
- [2] 杨 孜, 张为远. 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.  
Yang Z, Zhang WY. Guidelines for the diagnosis and treatment of hypertensive disorders in pregnancy (2015)[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 50(10): 721-728.
- [3] 蒋晓岚, 王 翔, 杨 帆, 等. 妊娠合并肝功能异常 260 例临床分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(7): 22-25, 33.  
Jiang XL, Wang X, Yang F, et al. A clinical analysis of 260 cases of hepatic dysfunction during gestational period[J]. Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology, 2016, 8(7): 22-25, 33.
- [4] 张伟龙, 肖 翔, 潘理想, 等. ADA 与 ALT, AST, GGT 联合检测在肝脏疾病诊断的价值研究[J]. 中国实用医药, 2017, 12(1): 53-55.
- [5] Zhang WL, Xiao X, Pan LX, et al. Research of value by combined detection of ADA, ALT, AST and GGT in diagnosis of hepatic disease[J]. China Practical Medical, 2017, 12(1): 53-55.
- [6] 李 季, 许友娣. 尿酸与妊娠期高血压疾病关系的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(8): 623-626.
- [7] Li J, Xu YD. Research on the relationship between uric acid and hypertension disorders complicating pregnancy[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2016, 19(8): 623-626.
- [8] 苏良香, 宋建华, 张建平, 等. 妊娠症孕妇乳酸及乳酸脱氢酶含量的变化[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(5): 142-144.
- [9] Su LX, Song JH, Zhang JP, et al. Change levels of lactic acid and lactate dehydrogenase in pregnancy hypertension patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(5): 142-144.
- [10] 张丽杰. 妊娠期高血压孕妇凝血功能及血小板参数变化与妊娠结局的关系[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(5): 320-321, 323.
- [11] Zhang LJ. The relationship between the changes of blood coagulation and platelet parameters in pregnant women with pregnancy-induced hypertension and pregnancy outcome[J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2015, 21(5): 320-321, 323.
- [12] 王晓岩, 王 青, 熊祝嘉, 等. 凝血指标、免疫因子和妊娠高血压综合征病情的关系观察[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(4): 396-400.
- [13] Wang XY, Wang Q, Xiong ZJ, et al. The observations of the relationships among blood coagulation indexes, between immune factors and pregnancy-induced hypertension syndrome condition[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2017, 24(4): 396-400.
- [14] 王建荣, 蔡丽霞, 高 辉. 妊娠期高血压疾病与正常妊娠凝血功能及血栓前状态对比观察[J]. 贵州医药, 2014, 38(7): 597-599.
- [15] Wang JR, Qi LX, Gao H. Comparison observation of gestational hypertension in patients with the blood coagulation function in patients with hormonal pregnancy and platelet index and molecular markers of prethrombosis state(PTS)[J]. Guizhou Medical, 2014, 38(7): 597-599.
- [16] 张雯琪, 冯永玲. 妊娠期高血压患者在妊娠期间的肝功能变化及意义[J]. 中国医药科学, 2016, 6(24): 69-71.
- [17] Zhang WQ, Feng YL. Changes of liver function and its significance of hypertensive patients in pregnancy during pregnancy[J]. China Medicine and Pharmacy, 2016, 6(24): 69-71.