

早发型重度子痫前期母血中抗磷脂抗体及血栓前状态变化的研究

黎燕 韩志萍 王芳 苏放明

【摘要】 目的 研究重度子痫前期患者母血的抗磷脂抗体及血栓前状态等标志物变化,寻找敏感、有效的指标预测早发型重度子痫前期的发生。方法 收集需住院分娩的重度子痫前期的孕妇共70例,早发型重度子痫前期患者32例;晚发型重度子痫前期患者38例。同时随机选取30例同期入院的正常孕妇为对照组。所有的孕妇均为单胎妊娠,排除慢性高血压及慢性肾病。住院时检测:血常规、血脂、肾功能、肝功能、糖耐量、24 h尿蛋白定量;凝血四项、栓溶二聚体(D-Dimer)、抗凝血酶III(AT-III)等血栓前状态分子标志物;抗心磷脂抗体(ACA)-IgM、IgG及抗 β 2-GPI抗体定量等生化指标。结果 早发型重度子痫前期抗磷脂抗体阳性率及ACA-IgM的滴度值明显高于晚发型重度子痫前期及正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),晚发型重度子痫前期抗磷脂抗体阳性率高于正常对照组,差异无统计学意义($P>0.05$);早发型和晚发型重度子痫前期的血栓前状态比正常妊娠组更为严重,差异有统计学意义($P<0.05$),但早发型和晚发型重度子痫前期的血栓前状态比较差异无统计学意义($P>0.05$);抗磷脂抗体定量与血栓前状态的严重程度不存在明显相关性。结论 对有高危因素的孕妇可通过检测血栓前状态的变化预测重度子痫前期的发病,进一步可通过抗磷脂抗体阳性率及ACA-IgM的滴度值鉴别早发型和晚发型重度子痫前期。

【关键词】 子痫; 抗体,抗磷脂; 血栓前状态

The change research of the antiphospholipid antibodies and prothrombotic state in the early-onset severe preeclampsia maternal blood LI Yan, HAN Zhi-ping, WANG Fang, SU Fang-ming. The Second Clinical Medicine College of Ji'nan University, Department of Obstetrics of Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China
Corresponding author: LI Yan, Email: liyansz2010@126.com

【Abstract】 Objective To study maternal antiphospholipid antibodies and other markers of prothrombotic state changes in patients with severe preeclampsia, looking for sensitive, effective indicators to predict early onset severe preeclampsia. **Methods** Seventy cases of pregnant women with severe preeclampsia were investigated, including 32 cases of early-onset severe preeclampsia and 38 cases of late-onset severe preeclampsia. 30 cases of normal pregnant women were randomly selected as the normal control group. All pregnant women were singleton pregnancies, excluding chronic hypertension and chronic kidney disease. ALL pregnant women had blood routine examination, blood lipid, renal function, liver function, glucose tolerance, and four items of blood coagulation, including thrombosis dissolved two mer (D-Dimer), antithrombin III(AT-III), 24 hour urinary protein quantitative anticardiolipin antibodies (ACA)-IgM, IgG, and anti- β 2 GPI antibody and etc. index. **Results** Positive rate of antiphospholipid antibody and ACA-IgM titer in early onset severe preeclampsia was significantly higher than late-onset severe preeclampsia and normal control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), Positive rate of antiphospholipid antibody in Late-onset severe preeclampsia was higher than the normal control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$); Prothrombotic state in cases of early-onset and late-onset severe preeclampsia patients were more severe than normal pregnancy group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), but prothrombotic state showed no difference between early-onset and late-onset severe preeclampsia, the difference had no statistical significance ($P>0.05$); Between antiphospholipid antibodies quantitative and severity of prothrombotic state had no significant correlation. **Conclusion** Detection of prothrombotic state changes in pregnant women with risk factors help to predict severe preeclampsia, and further

by antiphospholipid antibodies positive rate and ACA-IgM titer values we can identify early-onset and late-onset severe preeclampsia.

【Key words】 Eclampsia; Antibodies, antiphospholipid; Antiphospholipid antibodies

子痫前期是妊娠期特发性高血压疾病,可伴有脑、心、肝、肾等多脏器的损害,是导致孕产妇及围产儿患病率和死亡率升高的主要原因,严重威胁母婴的健康。重度子痫前期在妊娠 32~34 周之前和之后起病,其临床预后有着显著的差异,由此产生了早发型重度子痫前期这个概念,孕周 ≤ 34 周为早发型重度子痫前期,孕周 > 34 周为晚发型重度子痫前期^[1]。早发型重度子痫前期发生的时间越早,并发症的发生率及严重程度随之增加,及早诊治,在终止妊娠前短期的保守治疗是安全有效的,能明显减少围产儿死亡率及提高存活率^[2]。目前,对于早发型子痫前期发病的预测和预防成为临床研究热点,但敏感、有效的预测指标比较少见。近年来在对早发型重度子痫前期特点的研究中发现,子痫前期患者凝血-纤溶系统发生改变,易形成血栓,而且常合并抗磷脂抗体综合征(anti-phospholipid syndrome, APS)。因此,本研究分析了重度子痫前期患者母血中抗磷脂抗体及血栓前状态等标志物变化,拟寻找敏感、有效的指标来预测早发型重度子痫前期的发生。

资料与方法

一、一般资料

收集 2011 年 10 月至 2012 年 10 月深圳市人民医院产科住院分娩的重度子痫前期的孕妇共 70 例,重度子痫前期诊断参考《妇产科学》第 7 版的妊娠期高血压疾病的分类。早发型子痫前期的孕周界定值 34 周,孕周 ≤ 34 周为早发型重度子痫前期;孕周 > 34 周为晚发型重度子痫前期。其中早发型重度子痫前期 32 例,年龄(27 \pm 5)岁;晚发型重度子痫前期 38 例,年龄(28 \pm 4)岁;同时采用抛硬币的方法随机选取 30 例同期入院的正常孕妇为对照组,年龄(29 \pm 5)岁。各组年龄无显著差别,所有的孕妇均为单胎妊娠,排除慢性高血压及慢性肾病,近 1 个月内未用任何影响凝血系统及纤溶系统的药物。本研究经过暨南大学第二临床学院,深圳市人民医院伦理委员会审查批准,每位患者均签署知情同意书。

血栓前状态(prothrombotic state, PTS)既往称血液高凝状态,是多种因素引起的凝血和纤溶系统失衡的一种病理过程,具有易导致血栓形成的多种血液学变化,即血浆中可检测到特异性 PTS 的分子标志物高

于正常^[3]。血栓前状态的分子标志物包括 D-二聚体、血管性血友病因子抗原、血小板 α 颗粒膜蛋白-140、凝血酶时间、纤维蛋白原和血浆凝血时间等^[4-5]。

二、方法

所有孕妇住院时检测血常规、血脂、肾功能、肝功能、糖耐量、24 h 尿蛋白定量以及血栓前状态的分子标志物包括凝血四项[活化部分凝血活酶(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、栓溶二聚体(D-Dimer)、抗凝血酶III(AT-III)]。

用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定抗心磷脂抗体(ACA) IgM、IgG 及抗 $\beta 2$ -GPI 抗体定量,阳性判断标准:ACA-IgM、IgG > 8 MPLU/ml,抗 $\beta 2$ -GPI > 8 AU/ml。试剂盒由深圳市亚辉龙生物科技有限公司生产。

三、统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件对实验数据进行统计处理,多组间计量资料的比较采用方差分析及 LSD-*t* 检验进行两两比较,对两样本间的计数资料的比较采用 χ^2 检验和 Fisher's 确切概率法,采用 Spearman 等级相关和多重线性回归的方法分析研究参数间的相关性。检验水准双侧 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 作为有统计学意义的标准。

结 果

1. 三组母血血清抗磷脂抗体的阳性结果及阳性率的比较:早发型重度子痫前期患者 3 例 ACA-IgG 阳性,7 例 ACA-IgM 阳性,5 例抗 $\beta 2$ -GPI 抗体阳性,其中 3 例同时有两种抗体阳性,合并后计 12 例患者抗体阳性;晚发型子痫前期患者 3 例 ACA-IgG 阳性,2 例 ACA-IgM 阳性,4 例抗 $\beta 2$ -GPI 抗体阳性;其中 4 例同时有两种抗体阳性,合并后计 5 例患者抗体阳性;正常对照组 0 例 ACA-IgG 阳性,1 例 ACA-IgM 阳性,0 例抗 $\beta 2$ -GPI 抗体阳性(表 1)。

早发型重度子痫前期抗磷脂抗体阳性率明显高于晚发型重度子痫前期及正常对照组($P<0.05$),而晚发型重度子痫前期与正常对照组差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

2. 三组孕妇母血抗磷脂抗体滴度值比较:早发型重度子痫前期 ACA-IgM 的滴度值较正常对照组及晚

表1 三组孕妇母血清抗磷脂抗体阳性率比较

组别	例数	ACA-IgG		ACA-IgM		抗β2-GPI		抗体阳性	
		阳性		阳性		抗体阳性		合计	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
早发组	32	3	9.38	7	21.88	5	15.63	12	37.50 ^{ab}
晚发组	38	3	7.89	2	5.26	4	10.52	5	15.15
正常组	30	0	0	1	3.33	0	0	1	3.33

注：^a：与正常对照组比较， $\chi^2=8.9432, P=0.0028<0.05$ ；^b：与晚发型比较， $\chi^2=5.3172, P=0.0211<0.05$

发型重度子痫前期组 ACA-IgM 的滴度值明显升高，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，晚发型重度子痫前期组的滴度值较正常对照组升高，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。ACA-IgG、抗β2-GPI 抗体的滴度值三组间差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表2)。

表2 三组孕妇母血清抗磷脂抗体的滴度值的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	ACA-IgG(MPLU/ml)	ACA-IgM(MPLU/ml)	抗β2-GPI 抗体(AU/ml)
早发组	6.07±1.15	6.52±4.04 ^{ab}	5.76±1.52
晚发组	5.96±1.52	4.44±2.71	5.87±2.97
正常组	6.04±1.35	4.43±2.69	5.23±0.78

注：^a：与正常对照组比较， $q=3.36509, P<0.05$ ；^b：与晚发型比较， $q=3.84240, P<0.05$

3. 三组孕妇母血中凝血-纤溶各项指标的比较：早发型重度子痫前期及晚发型重度子痫前期的 PT 明显缩短，与正常对照组相比差异有显著性意义，两组之间差异也有统计学意义 ($P<0.05$)；早发型重度子痫前期及晚发型重度子痫前期的 AT-III 活性均有下降，与正常对照相比差异有统计学意义 ($P<0.05$)，两组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)；早发型重度子痫前期及晚发型重度子痫前期的栓溶二聚体均有升高，较正常对照组升高差异有统计学意义 ($P<0.05$)，两组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表3)。

表3 三组孕妇母血中凝血-纤溶各项指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	AT-III(%)	D-二聚体(ng/ml)
早发组	10.51±0.86 ^{ab}	26.51±3.32	16.23±1.25	3.67±0.82 ^a	71.53±17.42 ^a	1983.90±1190.10 ^a
晚发组	11.00±0.81 ^a	26.46±2.58	16.02±1.72	3.73±0.89	74.73±18.51 ^a	1781.90±1240.80 ^a
正常组	15.57±9.64	26.97±4.71	18.38±8.38	4.11±0.65	95.67±7.69	1074.73±115.13

注：与正常组比较，^a $P<0.05$ ；与晚发型重度子痫前期比较，^b $P<0.05$

表4 重度子痫前期患者血清抗体滴度值与凝血功能的相关性

项目	ACA-IgG		ACA-IgM		抗β2-GPI 抗体	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
PT	0.069	0.596	0.008	0.954	0.000	0.998
APTT	0.117	0.368	0.122	0.35	0.106	0.414
TT	0.169	0.194	0.144	0.268	0.110	0.399
FIB	0.255	0.048 ^a	0.088	0.501	0.000	0.998
AT-III	0.083	0.525	0.130	0.317	0.112	0.391
D-二聚体	0.005	0.971	0.129	0.322	0.111	0.394

注：^a：显示 ACA-IgG 与纤维蛋白原存在相关性 ($P<0.05$)

4. 重度子痫前期患者血清的 ACA-IgG、ACA-IgM、抗β2-GPI 抗体的滴度值与凝血功能各项指标相关分析：以重度子痫前期患者血清的 ACA-IgG、ACA-IgM、抗β2-GPI 抗体的滴度值与凝血功能各项指标做相关分析，结果显示 ACA-IgG 与纤维蛋白原存在相关性 ($P<0.05$)，ACA-IgG、ACA-IgM、抗β2-GPI 抗体与其他凝血功能各项指标无统计学相关 ($P>0.05$) (表4)。

讨 论

1. 抗磷脂抗体与重度子痫前期的相关性：早发型重度子痫前期是指发病在妊娠 34 周之前，甚至更早的孕期。因发病早、程度严重，可同时伴有较多并发症，较早发生多脏器功能受损，有较高的围生期病死率，是危害母婴健康和生命的严重疾病。目前对早发型重度子痫前期的临床特点已有更清楚的认识：复发性流产史、重度子痫前期病史，尤其是早发型子痫前期病史，代谢紊乱，自身免疫病及免疫系统疾病，都是早发型者的高风险发病因素，并且存在遗传易感性。免疫因素被认为是重要的病因，临床发现妊娠特有疾病如重度子痫前期有许多临床表现与自身免疫性疾病相同，如血小板减少、微血管病性溶血、血栓形成、神经精神系统的损伤等。

APS 是由抗磷脂抗体 (anti-phospholipid antibody, APA) 引起的一组临床症状和体征的总称，其特点为：全身各脏器动静脉血栓形成，子宫胎盘灌注不良导致胎儿不良结局如复发性流产、胎儿生长受限 (FGR)、胎死宫内，自身免疫性血小板减少。上述这些症状出现的同时伴有血清中出现抗磷脂抗体 (+) [6]。抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, ACA) 和狼疮凝血因子，ACA 在诊断 APS 中特异性更强、更

敏感,与临床关系更密切。ACA需与磷脂蛋白结合,从而刺激机体产生抗体,主要的靶蛋白为 $\beta 2$ -GPI、蛋白C、膜联蛋白V(Annexin V)及高分子激肽原等。ACA的检测主要包括ACA-IgG、ACA-IgM和抗 $\beta 2$ -GPI三个指标。

国外研究发现抗磷脂抗体与子痫前期相关。国外有学者^[7]报道妊娠期高血压疾病患者尤其子痫前期患者抗磷脂抗体的阳性率为12%~19%,胎儿宫内生长受限和死胎的发生率与抗磷脂抗体的水平有关。Branch等^[8]进一步研究认为抗磷脂抗体及APS与早期发生的子痫前期关系更加密切,临床确诊为APS的患者,妊娠后并发妊娠期高血压疾病的发生率高达51%,且表现为发病时间早(多在妊娠的第24~32周)、症状重并很快进展为子痫前期、HELLP、广泛动静脉系统的血栓形成。由此可见,抗磷脂抗体及APS与妊娠期高血压疾病之间可能存在密切关系,体内存在抗磷脂抗体或确诊为APS的患者,妊娠后并发重度子痫前期和围产期的严重并发症的概率大大增加;而妊娠期高血压疾病患者中可能有抗磷脂抗体阳性者或已经为APS的患者,但妇产科临床认识较少,未能诊断和治疗。因此不少学者建议,对有生殖障碍和早发的妊娠期高血压疾病进行抗磷脂抗体筛查,为评估疾病的发展和预测围产结果以及治疗提供参考^[9]。也有研究报道与上述观点不同,有学者认为抗磷脂抗体对临床的妊娠期高血压疾病没有筛查的价值,Dreyfus等^[10]认为在没有子痫前期、血栓形成或自身免疫疾病的妇女抗磷脂抗体不是子痫前期存在的危险因素,Branch等^[11]认为抗磷脂抗体的检测对评价有子痫前期病史的患者近期发生子痫前期的危险没有诊断价值。

本研究结果表明,早发型重度子痫前期抗磷脂抗体阳性率及ACA-IgM的滴度值明显高于晚发型重度子痫前期及正常对照组,而晚发型重度子痫前期与正常对照组无明显差异;早发型重度子痫前期和晚发型重度子痫前期抗磷脂抗体的阳性率分别高达37.50%和15.15%,与国外文献相比,抗磷脂抗体的阳性率偏高。故本研究认为抗磷脂抗体的阳性率和ACA-IgM的滴度明显增高对早发型重度子痫前期的筛查具有临床参考价值。

2. 孕妇母血血栓前状态与重度子痫前期的相关性:妊娠期血液凝固性的变化为:纤溶活性和抗凝活性降低,凝血活性增强。在正常妊娠晚期血液凝固性倾向增加,胎盘绒毛间隙和子宫胎盘循环中有纤维蛋白沉积,在胎盘处出现慢性局限性血管内凝血,即所谓妊娠期生理性血液高凝状态。这对于预防分娩时胎盘剥离处大出血起着重要的作用^[12]。子痫前期血液凝

固性在正常妊娠状态下出现凝血和纤溶高水平的动态不稳定平衡伴抗凝功能减弱,使子痫前期处于一种比正常妊娠更容易导致血栓形成的血液学状态,被称为PTS^[13]。

有研究表明,自妊娠20~24周起,子痫前期患者与对应的正常妊娠妇女AT-III水平存在显著性差异,下降更为明显。妊娠时由于活性高的凝血因子与AT-III结合形成复合物,AT-III被消耗而下降,导致高凝状态。如果不改善患者体内这种病理生理紊乱并任其继续发展,必然超出抗凝系统的代偿能力,最终形成血栓^[14]。许多研究也发现,子痫前期患者凝血-纤溶系统发生改变,表现为抗凝血物质如AT-III减少,而促凝血物质,如纤维蛋白质、血管性血友病因子、TXA₂等升高。从而激活凝血系统,血管内形成微血栓,导致子痫前期的发病^[15]。

朱艳菊等^[16]研究表明:早发型子痫前期血栓前状态指标较正常孕产妇发生明显变化,可通过对其进行检测以判断病情严重程度及判断预后,为治疗或终止妊娠提供重要指导依据。本研究中早发型重度子痫前期及晚发型重度子痫前期的PT明显缩短、AT-III活性均有下降、栓溶二聚体均有升高,与正常对照组相比差异有显著性意义。这些结果表明了早发型和晚发型重度子痫前期的血栓前状态,有明显的形成血栓的倾向,尤其是早发型重度子痫前期形成血栓的倾向更明显。

3. 孕妇母血血栓前状态与抗磷脂抗体的相关性:多数学者认为抗磷脂抗体促使胎盘微血栓的形成,引起子宫胎盘血管阻塞,造成胎盘供血不足,最终导致胎儿缺血、缺氧、死亡、流产等病理妊娠的发生,其可能机制如下^[17]:(1)ACA与磷脂蛋白结合,抑制前列腺素I₂的产生,使其与血栓素A₂之间的平衡打破,另外还诱导内皮细胞表达血管内皮细胞黏附因子1以及细胞内黏附分子1等黏附蛋白,引起血小板凝集,促进血栓形成。(2)抗磷脂抗体抑制活化蛋白C的活性,可引起获得性活化蛋白C抵抗,而后者是血栓的高危因素。(3)抗磷脂抗体可直接作用于膜联蛋白V促进血栓形成。(4)内皮细胞与抗磷脂抗体结合后难以被巨噬细胞吞噬清除而发生免疫损伤,为血栓形成提供了表面,抗磷脂抗体还干扰组织型纤溶酶原激活物的释放,使得机体纤溶酶活性下降,抗凝能力降低。

本研究中以重度子痫前期患者血清的ACA-IgG、ACA-IgM、抗 $\beta 2$ -GPI抗体的滴度值与凝血功能各项指标做相关分析,结果显示ACA-IgG与纤维蛋白原存在相关性,ACA-IgG、ACA-IgM、抗 $\beta 2$ -GPI抗体与其他凝血-纤溶各项指标无明显统计学相关性。这些结果说

明了在本研究中抗磷脂抗体与血栓前状态的相关性不明显,与多数学者的研究不一致,需要进一步探讨。

总之,根据研究结果,可以得出以下结论:在这个样本量有限的研究中,早发型重度子痫前期患者的抗磷脂抗体阳性率、ACA-IgM 的滴度值及血栓前状态指标较正常组均明显升高,其中抗磷脂抗体阳性率较晚发组明显升高,抗磷脂抗体与血栓前状态的相关性不明显。因此,对有高危因素的孕妇可通过检测血栓前状态的变化预测重度子痫前期的发病,进一步可通过抗磷脂抗体阳性率及 ACA-IgM 的滴度值鉴别早发型和晚发型重度子痫前期。下一步还需要大样本、长期的深入研究。

参 考 文 献

- [1] 杨孜. 早发型子痫前期临床与基础研究并进相得益彰. 中国妇产科临床杂志, 2010, 11: 241-243.
- [2] 王丽梅, 王心, 肖英, 等. 早发型重度子痫前期的临床研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4: 1379-1382.
- [3] 白丽华, 陈铎. 血栓前状态分子标志物在妊高征患者的改变及其意义. 中国妇幼保健, 2008, 23: 4506-4509.
- [4] 陈渝宁, 张明磊, 齐艳, 等. 不同分级与危险分层原发性高血压患者血栓前状态分子标志物水平分析. 国际检验医学杂志, 2013, 34: 96-97.
- [5] 祝丽琼, 陈慧, 杜碧君, 等. 血栓前状态标志物 F1+2、TAT、AT-III、D-Dimer 对早期复发性流产的预测价值. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31: 476-481.
- [6] 尚涛, 乔宠. 抗磷脂抗体综合征、代谢综合征与早发型重度子痫前期的相关性. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25: 304-306.
- [7] Stanhope TJ, White WM, Moder KG, et al. Obstetric nephrology: lupus and lupus nephritis in pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7: 2089-2099.
- [8] Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. Obstet Gynecol, 1992, 80: 614-620.
- [9] Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, et al. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. Thromb Res, 2009, 123: 482-487.
- [10] Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. Obstet Gynecol, 2001, 97: 29-34.
- [11] Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184: 825-834.
- [12] Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, et al. Preeclampsia and fetal loss in women with a history of venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21: 874-879.
- [13] 刘宝瑛, 钟梅, 余艳红, 等. 妊娠高血压综合征患者血栓前状态功能指标的检测及其意义. 中华妇产科杂志, 2003, 38: 24-27.
- [14] Lok CA, Nieuwland R, Sturk A, et al. Microparticle-associated P-selectin reflects platelet activation in preeclampsia. Platelets, 2007, 18: 68-72.
- [15] Llorba E, Casals E, Dominguez C, et al. Atherogenic lipoprotein subfraction profile in preeclamptic women with and without high triglycerides: different pathophysiologic subsets in preeclampsia. Metabolism, 2005, 54: 1504-1509.
- [16] 朱艳菊, 杨晓峰, 陈铎. 早发型子痫前期患者血栓前状态分析及其干预措施. 中国实用护理杂志, 2012, 28: 46-47.
- [17] 罗相如, 张学勤. 抗磷脂抗体相关病理妊娠诊治进展. 医学综述, 2013, 19: 1951-1954.

(收稿日期: 2013-08-14)

(本文编辑: 戚红丹)

黎燕, 韩志萍, 王芳, 等. 早发型重度子痫前期母血中抗磷脂抗体及血栓前状态变化的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(18): 8221-8225.

中 华 临 床 医 生 杂 志