

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.026

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191011.1409.004.html>(2019-10-11)

妊娠期高血压疾病相关因素分析

石 晔, 邓芯茹, 钟小翠, 张 琦, 董晓静[△]

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

[摘要] **目的** 探讨淋巴细胞/单核细胞数的比值(LMR)与妊娠期高血压疾病(HDCP)的相关性。**方法** 选择 2013 年 1 月至 2017 年 12 月在该院产前检查或住院治疗诊断为 HDCP 的患者 366 例(病例组),选取同期在该院分娩的无并发症及合并症的孕产妇 692 例为对照组,收集两组对象与 HDCP 相关的产前检查常用指标及 LMR、WBC、中性粒细胞百分比(NEUT%) 3 个炎症相关指标,将有差异的指标与 HDCP 进行相关性分析,并评估 LMR 与 HDCP 的相关性。**结果** 病例组与对照组单核细胞数及孕期增加体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组对象的年龄、羊水指数(AFI)、尿蛋白、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆汁酸、肌酐、分娩时体质量指数(BMI)、血压、新生儿体质量、Apgar 评分、WBC、NEUT%、LMR、淋巴细胞数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。二元 Logistic 回归结果显示尿蛋白、肌酐、血压、NEUT%、LMR 与 HDCP 的发生存在一定的正相关关系($B>0, P<0.05$)。多项 Logistic 回归结果显示血压、尿蛋白、NEUT%、LMR 与 HDCP 严重程度相关($B>0, P<0.05$)。**结论** HDCP 患者 LMR 高于正常孕妇,且随着疾病的严重程度增加而增加。LMR 高于 3.95 需警惕 HDCP 的发生。

[关键词] 高血压,妊娠性;淋巴细胞/单核细胞数的比值;相关性分析**[中图分类号]** R714.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0457-06

Analysis on factors related to hypertensive disorder complicating pregnancy

SHI Xian, DENG Xinru, ZHONG Xiaocui, ZHANG Qi, DONG Xiaojing[△]

(Department of Gynecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To study the correlation between lymphocytes/monocytes ratio(LMR) and hypertensive disorder complicating pregnancy(HDCP). **Methods** A total of 366 patients with prenatal examination or hospitalization diagnosed as HDCP in this hospital from January 2013 to December 2017 were selected as the case group and contemporaneous 692 pregnant parturients with delivery in this hospital without complications and concomitant diseases were selected as the control group. The HDCP related prenatal examination common indexes and 3 inflammation related indexes of LMR, WBC count, neutrophilic granulocyte percentage (NEUT%) were collected. The different indexes and HDCP conducted the correlation analysis. The correlation between LMR and HDCP was evaluated. **Results** The monocytes number and increased BMI during pregnancy had no statistical difference between the case group and control group($P>0.05$); the age, amniotic fluid index(AFI), urine protein, ALT, AST, total bile acid, creatinine, BMI at delivery, blood pressure, new born body mass, Apgar score, WBC count, NEUT%, LMR and lymphocytes had statistical differences between the two groups($P<0.05$). The binary Logistic regression results showed that urine protein, creatinine, blood pressure, NEUT% and LMR had a certain positive correlation with the HDCP occurrence($B>0, P<0.05$). The multiterm Logistic regression results showed that blood pressure, urine protein, NEUT% and LMR were correlated with the HDCP severity($B>0, P<0.05$). **Conclusion** LMR in HDCP patients is higher than that in the normal pregnant women, moreover the LMR value is increased with the disease severity increase. LMR higher than 3.95 needs to be alert to the HDCP occurrence.

[Key words] hypertension, pregnancy-induced; lymphocyte/monocyte ratio; correlation analysis

妊娠期高血压疾病(HDCP)是导致孕产妇和围生儿病死率升高的重要原因之一。该组疾病的病因尚未完全阐明^[1],目前缺乏简单、准确、适用于临床的预测手段^[2]。本研究旨在寻找产前检查指标与 HDCP 的关联,对该组疾病进行早期的预测及干预,以改善围生期母儿的不良结局。目前国内外学者比较公认的发病学说为“两阶段学说”^[1]。据此可猜测,HDCP 可能为与炎症相关的疾病。淋巴细胞与单核细胞数的比值(LMR)是一种新的炎症标志物^[3],产科临床中还未得到广泛的应用。本研究旨在研究 LMR 与 HDCP 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 1 月至 2017 年 12 月在本院产前检查或住院治疗诊断为 HDCP 的患者 366 例(病例组),年龄 18~43 岁,平均(30.93±5.40)岁。诊断标准:(1)妊娠期高血压,为妊娠 20 周后血压升高,收缩压大于等于 140 mm Hg 和(或)舒张压大于等于 90 mm Hg。(2)轻度子痫前期,符合 HDCP,伴有 24 h 尿蛋白定量大于 0.3 g 或随机尿蛋白(+).(3)重度子痫前期,符合子痫前期,血压持续升高、合并血小板减少、肝功能损害、肾功能损害、肺水肿、新发生的中枢神经系统异常或视觉障碍^[1]。纳入标准:产前检查或住院治疗诊断为 HDCP 患者。排除标准:(1)HDCP 中的慢性高血压并发子痫前期及妊娠合并慢性高血压;(2)妊娠前诊断有心脑血管疾病;(3)全身各部位、各系统感染;(4)甲状腺功能亢进;(5)糖尿病及风湿免疫疾病;(6)双胞胎妊娠等。选取同期在本院分娩的无并发症或合并症的孕产妇,按分娩时间进行排序后,采用随机数法随机选取产前检查信息完善的孕产妇作为对照组,本研究拟采用病例组与对照组 1:2 匹配对照,最终选取 692 例孕产妇作为对照组,年龄 18~45 岁,平均(31.68±4.48)岁。

1.2 方法

收集病例组及对照组与 HDCP 相关的产前检查常用指标及 LMR、WBC、中性粒细胞百分比(NEUT%)3 个炎症相关指标的临床资料,进行差异性比较,有差异的指标与 HDCP 进行相关性分析,分析后将与 HDCP 有相关性的指标进行二元回归分析,进一步研究其与 HDCP 的相关性。再根据 HDCP 严重程度将

病例组分为 3 个亚组:妊娠期高血压组、子痫前期组、重度子痫前期组,3 个亚组与对照组进行多组间的差异性比较、相关性分析及多项回归分析,研究各项指标与 HDCP 严重程度的相关性。证明 LMR 与 HDCP 的相关性后,绘制 ROC 曲线,根据约登指数寻找敏感阈值。因病例组早中孕期血液学检查结果缺失较多,本研究仅在晚孕产前检查指标中进行研究。另外,尿蛋白为定性检查,分值 0、0.5、1.0、2.0、3.0 分别对应一、+、++、+++。

1.3 统计学处理

应用 SPSS22 统计软件进行统计分析。正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,二元比较正态分布资料采用 *t* 检验,非正态分布资料采用 Mann-Whitney *U* 检验;多项比较正态分布资料采用方差分析,非正态分布资料采用 Jonckheere-Terpstra 检验及 Kruskal-Wallis 检验;单因素相关性采用 Spearman 检验,多因素相关性采用二元 Logistic 回归及多项 Logistic 回归检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组相关指标比较

病例组与对照组单核细胞数及孕期增加体质量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组对象的年龄、羊水指数(AFI)、尿蛋白、ALT、AST、总胆汁酸、肌酐、分娩时体质量指数(BMI)、血压、新生儿体重、Apgar 评分、WBC、NEUT%、LMR、淋巴细胞数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

BMI、年龄、WBC、NEUT%、LMR、淋巴细胞数与 HDCP 存在相关性($P < 0.05$),其中年龄、NEUT%与 HDCP 呈负相关($r < 0, P < 0.05$);BMI、WBC、LMR、淋巴细胞数与 HDCP 呈正相关($r > 0, P < 0.05$)。对与 HDCP 相关的指标进行二元 Logistic 回归分析,因淋巴细胞计数与 LMR 之间存在线性关系,故两部分不共同进行 Logistic 回归分析,分为两次进行回归分析。分别加入淋巴细胞数、LMR 的回归分析,模型拟合度检验均 $P = 0.000$,模型有统计学意义,回归结果见表 2。根据两次二元 Logistic 回归分析结果及既往差异性、相关性分析得出淋巴细胞数、单核细胞数与 HDCP 无相关性($P > 0.05$),但其 LMR 与 HDCP 有相关性($P < 0.05$),病例组孕妇 LMR 高于对照组孕妇($B > 0, P < 0.05$)。

表 1 病例组与对照组 HDCP 相关指标比较

项目	对照组				病例组				Z	P
	n	最小值	最大值	$\bar{x} \pm s$	n	最小值	最大值	$\bar{x} \pm s$		
收缩压(mm Hg)	692	80.00	154.00	112.89±10.36	366	110.00	253.00	153.12±22.68	-22.46	0.00
舒张压(mm Hg)	692	53.00	97.00	74.62±8.57	366	78.00	157.00	100.27±13.85	-20.91	0.00

续表 1 病例组与对照组相关指标比较

项目	对照组				病例组				Z	P
	n	最小值	最大值	$\bar{x} \pm s$	n	最小值	最大值	$\bar{x} \pm s$		
尿蛋白	692	0	3.00	0.18±0.41	366	0	3.00	1.65±1.20	-20.16	0.00
LMR	692	0.02	8.10	3.319±1.076	366	0.39	15.83	4.35±1.94	-12.30	0.00
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	692	0.63	2.75	1.486±0.353	366	0.37	6.48	1.81±0.66	-0.78	0.00
单核细胞计数($\times 10^9/L$)	692	0.11	1.65	0.480±0.146	366	0.05	1.90	0.47±0.21	-0.93	0.35
年龄(岁)	692	18.00	45.00	31.68±4.48	366	18.00	43.00	30.93±5.40	-2.65	0.00
孕期增加体质量(kg)	421	2.00	30.00	14.28±4.18	194	-2.00	40.00	14.44±5.93	-0.81	0.52
BMI	336	18.00	37.00	26.84±3.22	171	21.00	41.00	29.06±4.33	-6.67	0.00
ALT(μ/L)	692	1.00	264.00	17.11±20.94	366	2.00	1 065.00	33.32±66.77	-3.64	0.00
AST(μ/L)	692	1.00	264.00	19.09±17.47	366	4.00	703.00	35.15±52.32	-11.52	0.00
总胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	692	0.10	22.00	2.67±2.21	366	0.10	133.80	5.092±8.42	-7.54	0.00
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	692	12.90	153.20	49.42±12.08	366	20.60	305.20	68.22±30.99	-12.26	0.00
AFI(mm)	495	26.00	420.00	137.48±42.26	286	0	222.00	121.79±42.96	-5.17	0.00
新生儿体质量(g)	692	1 490.00	4 450.00	3 296.40±425.10	366	1 470.00	4 400.00	2 395.40±920.10	-10.90	0.00
Apgar 1 min	692	5.00	10.00	9.93±0.34	366	1.00	10.00	8.72±2.83	-13.13	0.00
Apgar 5 min	692	7.00	10.00	9.96±0.16	366	1.00	10.00	9.49±1.13	-11.12	0.00
WBC($\times 10^9/L$)	692	3.60	25.62	8.82±2.26	366	4.47	24.09	9.55±2.86	-3.55	0.00
NEUT%(%)	692	42.60	89.60	75.37±5.67	366	48.50	95.00	74.14±7.78	-2.01	0.00

表 2 二元 Logistic 回归结果

项目	各指标与 HDPC(加入淋巴细胞数)						各指标与 HDPC(加入 LMR)					
	B	SE	Wald	df	P	OR	B	SE	Wald	df	P	OR
年龄	-0.070	0.047	2.260	1	0.133	0.932	-0.076	0.049	2.382	1	0.123	0.927
尿蛋白	1.413	0.387	13.311	1	0.000	4.109	1.256	0.415	9.16	1	0.002	3.512
ALT	-0.008	0.014	0.347	1	0.556	0.992	0.007	0.015	0.212	1	0.645	1.007
AST	0.016	0.020	0.663	1	0.416	1.016	-0.006	0.021	0.082	1	0.775	0.994
总胆汁酸	0.083	0.078	1.146	1	0.284	1.087	0.087	0.093	0.885	1	0.347	1.091
肌酐	0.034	0.014	5.554	1	0.018	1.034	0.030	0.014	4.455	1	0.035	1.031
AFI	-0.010	0.005	3.519	1	0.061	0.990	-0.007	0.006	1.31	1	0.252	0.993
BMI	0.141	0.067	4.399	1	0.036	1.151	0.117	0.071	2.752	1	0.097	1.124
收缩压	0.125	0.020	39.595	1	0.000	1.134	0.152	0.023	42.64	1	0.000	1.164
舒张压	0.076	0.023	10.893	1	0.001	1.079	0.095	0.025	14.628	1	0.000	1.100
新生儿体质量	-0.001	0.001	3.112	1	0.078	0.999	-0.001	0.001	2.808	1	0.094	0.999
Apgar 1 min	0.660	0.987	0.447	1	0.504	1.935	0.357	1.398	0.065	1	0.799	1.428
Apgar 5 min	-0.540	0.977	0.305	1	0.581	0.583	-0.164	1.392	0.014	1	0.906	0.849
WBC	0.037	0.042	0.792	1	0.374	1.038	0.049	0.037	1.808	1	0.179	1.051
NEUT%	0.072	0.032	5.174	1	0.023	1.074	0.112	0.040	7.841	1	0.005	1.118
淋巴细胞数	0.604	0.455	1.758	1	0.185	1.829	-	-	-	-	-	-
LMR	-	-	-	-	-	-	1.075	0.222	23.476	1	0.000	2.929

2.2 病例各亚组与对照组的组间相关指标比较

妊娠期高血压组、子痫前期组、重度子痫前期组各项指标与对照组进行差异性比较,见表 3。各指标均不符合正态分布,采用 Jonckheere-Terpstra 检验分

析差异性,结果显示各亚组孕期增加体质量及单核细胞数比较差异无统计学意义($P > 0.05$);各亚组间年龄、尿蛋白、ALT、AST、总胆汁酸、肌酐、AFI、BMI、血压、新生儿体质量、新生儿 Apgar 评分、WBC、NEUT%、

表 3 病例各亚组与对照组的多组间相关指标比较

项目	妊娠期高血压组				子痫前期组				重度子痫前期组				P
	n	最小值	最大值	$\bar{x}\pm s$	n	最小值	最大值	$\bar{x}\pm s$	n	最小值	最大值	$\bar{x}\pm s$	
年龄(岁)	70	23.00	43.00	31.16±4.85	62	23.00	42.00	31.35±4.82	234	18.00	43.00	30.62±5.45	0.01
尿蛋白	70	0.00	3.00	0.25±0.50	62	0.00	3.00	0.87±0.89	234	0.00	3.00	1.79±1.25	0.00
ALT(μ /L)	70	2.00	113.00	14.81±14.28	62	2.00	167.00	19.80±26.66	234	4.00	1 065.00	36.86±73.39	0.00
AST(μ /L)	70	9.00	258.00	21.28±24.30	62	4.00	104.00	22.47±17.19	234	10.00	703.00	38.48±57.68	0.00
总胆汁酸(μ mol/L)	70	0.20	25.90	3.21±3.17	62	0.10	20.80	3.51±3.87	234	0.10	133.80	5.50±9.20	0.00
肌酐(μ mol/L)	70	27.50	106.00	54.33±14.25	62	32.20	103.40	54.54±12.87	234	20.60	305.20	71.63±33.19	0.00
孕期增加体质量(kg)	46	5.00	30.00	13.78±4.69	49	-2.00	32.50	15.32±6.22	201	3.50	40.00	14.10±5.82	0.38
AFI(mm)	38	63.00	207.00	124.61±37.00	44	44.00	222.00	128.60±43.43	197	0.00	221.00	119.84±42.71	0.00
BMI	42	20.20	42.52	28.38±4.00	47	21.48	39.96	29.75±4.02	186	21.23	41.02	28.59±3.75	0.00
收缩压(mm Hg)	70	106.00	174.00	140.04±13.89	62	104.00	175.00	138.65±13.11	234	70.00	253.00	154.26±24.50	0.00
舒张压(mm Hg)	70	65.00	119.00	90.09±9.63	62	10.00	130.00	89.82±15.27	234	49.00	157.00	100.65±15.85	0.00
新生儿体质量(g)	70	1240.00	4300.00	3 191.67±458.88	62	1 180.00	4 300.00	3 180.34±576.61	234	147.00	4 400.00	2 182.14±881.90	0.00
Apgar 1 min	70	0.00	10.00	9.8±1.24	62	0.00	10.00	9.76±1.34	234	0.00	10.00	7.34±3.46	0.00
Apgar 5 min	70	0.00	10.00	9.84±1.21	62	0.00	10.00	9.83±1.31	234	0.00	10.00	8.21±3.25	0.00
WBC($\times 10^9$ /L)	70	5.21	17.12	9.20±2.54	62	4.60	15.63	8.89±2.34	234	4.32	24.09	9.69±2.97	0.00
NEUT%(%)	70	57.60	89.40	76.24±5.66	62	57.10	95.00	73.93±6.46	234	11.50	91.80	74.05±8.71	0.02
LMR	70	1.44	7.56	3.93±1.28	62	1.66	10.77	4.35±1.52	234	0.39	21.00	4.47±2.34	0.00
淋巴细胞数($\times 10^9$ /L)	70	0.75	2.96	1.66±0.48	62	0.69	3.34	1.70±0.49	234	0.37	6.48	1.83±0.68	0.00
单核细胞数($\times 10^9$ /L)	70	0.13	1.01	0.44±0.17	62	0.10	1.16	0.45±0.17	234	0.08	1.90	0.49±0.22	0.07

对照组一般统计描述数据同表一,未再给出。

LMR、淋巴细胞数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

年龄、AFI、新生儿体质量、新生儿 Apgar 评分随疾病严重程度增加呈下降趋势,新生儿体质量、新生儿 Apgar 评分仅于重度子痫前期时下降明显。尿蛋白、AST、总胆汁酸、肌酐、BMI、血压、WBC、LMR 随疾病严重程度增加呈上升趋势。将检查孕周、年龄、BMI、WBC、NEUT%、LMR 进行多组间的相关性分析,结果显示 BMI、WBC、LMR、NEUT%、淋巴细胞数与 HDCP 呈正相关($r = 0.263, 0.117, 0.285, 0.164, 0.196, P < 0.05$);年龄和 NEUT%与 HDCP 呈负相关($r = -0.196, -0.075, P < 0.05$)。对相关指标进行多项 Logistic 回归分析,同样将淋巴细胞数与 LMR 分开进行两次回归分析,分别加入淋巴细胞数、LMR 的回归分析,模型拟合度检验均 $P = 0.000$,模型有统计学意义,结果见表 4。

由多项 Logistic 回归分析结果及既往差异性分析、行惯性分析结果可见,淋巴细胞数、单核细胞数与 HDCP 严重程度不相关($P > 0.05$),但 LMR 与 HDCP 的严重程度相关($P < 0.05$)。根据多项 Logistic 回归的参数结果,与对照组比较,病例组患者血压升高,且随着疾病严重程度的增加,血压继续升高;尿蛋白与 HDCP 呈正相关(偏回归系数 = 16.19, $P < 0.05$)。病例组患者的 LMR 值明显高于对照组,且随着疾病严重程度的增加,表明 LMR 的升高程度可能与 HDCP 的严重程度有关(偏回归系数 = 0.917, $P <$

0.05)。NEUT%各组间变化趋势不明显,但病例组孕妇较对照组孕妇升高(偏回归系数 = 0.103, $P < 0.05$)。

表 4 多项 Logistic 回归分析结果

项目	加入淋巴细胞			加入 LMR		
	χ^2	df	P	χ^2	df	P
年龄	2.501	3	0.475	2.590	3	0.459
ALT	5.792	3	0.122	5.990	3	0.112
AST	0.603	3	0.896	0.019	3	0.999
总胆汁酸	4.501	3	0.212	4.361	3	0.225
肌酐	8.816	3	0.032	6.833	3	0.077
AFI	5.708	3	0.127	3.135	3	0.371
BMI	8.038	3	0.045	6.532	3	0.088
收缩压	53.580	3	0.000	63.764	3	0.000
舒张压	11.987	3	0.007	12.159	3	0.007
新生儿体质量	3.585	3	0.310	2.359	3	0.501
白细胞	1.095	3	0.778	1.634	3	0.652
NEUT%	11.220	3	0.011	14.340	3	0.002
LMR	—	—	—	32.948	3	0.000
淋巴细胞数	1.579	3	0.664	—	—	—
尿蛋白	70.829	12	0.000	6.092	21	0.999
Apgar 1 min	6.813	21	0.998	2.245	9	0.987
Apgar 5 min	2.448	9	0.982	64.373	12	0.000

2.3 LMR 对于 HDCP 的 ROC 曲线

曲线下面积为 0.681, $P=0.000$ 。根据约登指数计算出 LMR 的敏感阈值为 3.95, 灵敏度为 54%, 特异度为 30%, 见图 1。

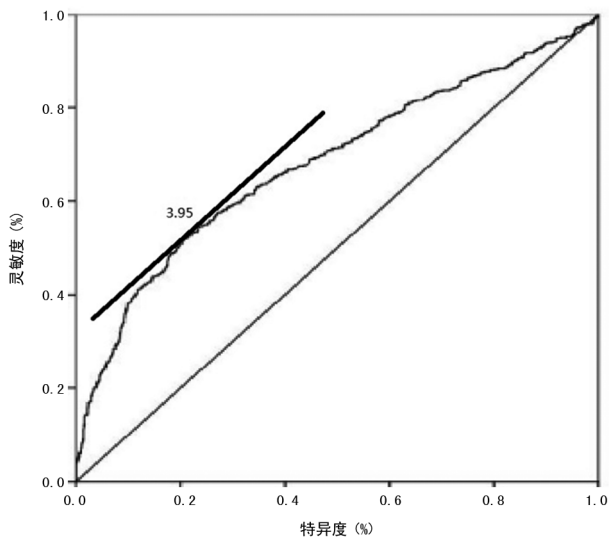


图 1 LMR 对于 HDCP 的 ROC 曲线

3 讨 论

HDPC 是妊娠期常见的并发症, 病因尚未完全明确, 临床表现多样化, 为一组多因素影响的疾病^[4]。根据“两阶段学说”认为, HDPC 可能为一组炎症相关的疾病。另有研究表明, 中性粒细胞数与淋巴细胞数的比值 (NLR)、LMR、血小板与淋巴细胞的比值 (PLR) 的改变与炎症相关疾病有关^[5-6]。因这 3 组炎症指标为比值计算得出, 之间存在线性关系, 而本研究采用多因素回归分析的方法, 3 组指标不能同时进行回归分析, 故本研究仅选取其中一个炎症相关指标 (LMR) 进行研究。因已证实 HDPC 会影响全身各系统功能, 大部分指标相关性已明确^[7], 其相关性不予分析, 仅研究了年龄、分娩前 BMI、WBC、NEUT%、LMR 与 HDPC 的相关性。

高龄是 HDPC 的高危因素之一, 本研究中关于年龄与 HDPC 的相关性分析, 与流行病学结果存在差异, 回归分析中年龄与 HDPC 相关性无统计学意义 ($P>0.05$)。分析可能与以下因素有关: (1) 因有研究表明, 高血压及心脑血管疾病的发生会引起 LMR 等炎症指标的改变^[8], 因此本研究在选择病例组时排除了妊娠前诊断有高血压及心脑血管疾病的孕产妇, 部分孕妇年龄偏大, 排除该病例后, 样本人群出现偏倚, 因而得出本结论。(2) 病例组与对照组要进行比较, 前提是两组基线一致才具有可比性, 因此得出年龄与 HDPC 没有相关性。

本研究表明, LMR 与 HDPC 存在相关性, 且与 HDPC 的严重程度相关。HDPC 患者的 LMR 值较正常孕妇升高, 随着 HDPC 严重程度的增高, LMR 值增高。说明 HDPC 的发生, 可能激活免疫应答, 引发

慢性炎症改变^[4]。近年来关于 HDPC 的发病机制研究表明, 慢性胎盘缺血缺氧、免疫适应不良、极低密度脂蛋白毒性作用、遗传印记、滋养细胞凋亡或坏死增加及孕妇对游离滋养细胞的过度炎症反应等, 都可以通过不同机制、共同作用引发 HDPC^[9]。这些作用机制中有多种反应均可导致孕妇自身的炎症反应, 自身炎症反应发生时, LMR 即应开始升高, 而疾病的发生在炎症反应出现后。因而根据各种发病学说及本研究结果推论, LMR 的升高可能为 HDPC 的发病原因之一, 即 LMR 的升高在某种程度上能够诱发 HDPC 的发生, 其具体作用机制还需基础研究进一步验证。

LMR 与 HDPC 发病及疾病严重程度的相关性, 在既往研究中少有发现。当妊娠晚期 (>28 周) 进行血常规检查时, 通过计算 LMR 可以进行 HDPC 的预测。LMR 在临床工作中易于获得, 由血常规结果计算得出, 在产前检查中应用简便易行。根据本研究结果, LMR 值明显升高 (>3.95) 的孕妇, 在排除感染性疾病的同时, 还应警惕 HDPC 的发生。根据国外最新指南推荐, 结合自身医疗机构能力及患者意愿, 可进行进一步筛查: 血管生成因子 [如可溶性内啡肽、胎盘生长因子 (PLGF) 等]、妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A)、胎盘蛋白 13 (PP 13)、同型半胱氨酸、不对称二甲基精氨酸 (ADMA)、尿酸、瘦素及子宫动脉血流的监测^[9-10]。同时增加血压监测频率, 动态血压监测, 复查尿常规检查, 适时复查血常规等。对于 LMR 值持续升高的孕妇, 根据本研究结果, 发展为 HDPC 的可能性大, 在加大血压监测频率的同时, 可以给予更加积极的临床干预。近期研究表明, 小剂量阿司匹林 (75~150 mg/d) 于 16 周前使用并持续至分娩前对于 HDPC 的预防是有益的^[8]。对于 LMR 升高的孕妇, 或许可以尽早使用小剂量阿司匹林进行预防。另有研究表明, 二甲双胍可用于预防 HDPC, 但目前研究尚不明确, 仍需进一步的临床及科学研究以证明^[11], 故暂未推荐。合理使用镇静、降压、解痉药物, 嘱患者减少工作、尽量安静休息, 以延缓疾病的进一步发展, 从而改善母儿预后。

另有研究表明, LMR 值的升高可能与心脑血管疾病、肝癌、肺癌、血液系统肿瘤等有关^[9, 11-17]。在产前检查过程中, 除了 HDPC, 还可根据患者具体情况, 是否具有相关疾病家族史、高危因素评估等决定是否进行相关疾病筛查。作为炎症指标中的热点之一, LMR 在产科中的应用还有待开发。

本研究为回顾性研究, 存在一定局限性, 可能出现不可避免的选择偏倚及回忆偏倚等。此外, 因早孕期相关检查结果的缺失较多, 本研究并未纳入早孕期的相关结果进行分析, 因此还不能早期预测 HDPC。后期本课题组还将进一步整理相关数据, 补足早孕期的研究结果, 以进一步的提升 LMR 预测 HDPC 的可靠性及可行性。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:83-91.
- [2] O'GORMAN N, NICOLAIDES K H, POON L C. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia [J]. *Womens Health (Lond)*, 2016, 12(2):199-207.
- [3] JAKOVIC L R, MIHALJEVIC B S, ANDJELIC B M, et al. Prognostic value of lymphocyte/monocyte ratio in advanced Hodgkin lymphoma: correlation with international prognostic score and tumor associated macrophages [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(8):1839-1847.
- [4] FRANCISCO C, WRIGHT D, BENKÖ Z, et al. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(4):501-506.
- [5] CAKMAK H A, DINCGEZ C B, ABIDE Y C, et al. Assessment of relationships between novel inflammatory markers and presence and severity of preeclampsia; epicardial fat thickness, pentraxin-3, and neutrophil-to-lymphocyte ratio [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36(15):233-239.
- [6] JEON T J, PARK J Y. Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(21):137-143.
- [7] 杨孜,张为远. 剖析子痫前期发病的多因素拓宽临床实践研究的多视角[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10):734-739.
- [8] ADEM B, GOKHAN E, HACER S, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome [J]. *Pakistan J Med Sci Online*, 2014, 31(1):159-163.
- [9] ESPINOZA J, VIDAEFF A, CHRISTIAN M, et al. Pettker. Bulletins--Obstetrics ACOP. ACOG practice bulletin. Gestational Hypertension and Preeclampsia. Number 202, January 2019 [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(1):e1-25.
- [10] BROWN M A, MAGEE L A, KENNY L C, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: IS-SHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice [J]. *Pregn Hyperten*, 2018, 72(1):24-43.
- [11] SIMON Z, BARNA S, MILTENYI Z, et al. Combined prognostic value of absolute lymphocyte/monocyte ratio in peripheral blood and interim PET/CT results in Hodgkin lymphoma [J]. *Int J Hematol*, 2016, 103(1):63-69.
- [12] WANG S, SUN H L, PAN Y, et al. Prognostic performance of lymphocyte-to-monocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: an updated meta-analysis of eleven reports [J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9(Issue 1):3017-3023.
- [13] STOTZ M, PICHLER M, ABSENGER G, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2):435-435.
- [14] LIANG W, WEN L, PENG-FEI L, et al. An elevated peripheral blood monocyte-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in patients with primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126269.
- [15] PINGPING H, HONGCHANG S, GUANGHUI W, et al. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte-monocyte ratio in patients with lung cancer; based on a large cohort study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e108062.
- [16] NI X J, ZHANG X L, OUYANG Q W, et al. An Elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts favorable response and prognosis in locally advanced breast cancer following neoadjuvant chemotherapy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e111886.
- [17] ZHOU X, DU Y, XU J, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with stage II/III gastric cancer [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(11):11659-11666.