

学术前沿研究

抗磷脂综合征动脉血栓发病机理研究

刘庆平 陈阿梅 迟彦◎著

K

ANGLINZHIZONGHEZHENG
DONGMAIXUESHUAN
FABINGJILIYANJIU



北京师范大学出版集团
BEIJING NORMAL UNIVERSITY PUBLISHING GROUP
北京师范大学出版社

中国医药研究

抗糖尿病综合干预对胰岛素的分泌和敏感性研究

张小明 张小红 王小明

K

中国医药研究 2023 年第 15 卷第 10 期
1000-0000-2023-10000-0000



中国医药研究
CHINA MEDICAL RESEARCH

学术前沿研究

辽宁省教育厅高校科技专著出版基金资助

抗磷脂综合征动脉血栓发病机理研究

刘庆平 陈阿梅 迟彦◎著



北京师范大学出版集团

BEIJING NORMAL UNIVERSITY PUBLISHING GROUP

北京师范大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

抗磷脂综合征动脉血栓发病机理研究/刘庆平,陈阿梅,
迟彦著. —北京:北京师范大学出版社, 2011.4
(学术前沿研究)
ISBN 978-7-303-12223-3

I. ①抗… II. ①刘…②陈…③迟… III. ①动脉粥
样硬化-血栓栓塞-病因-研究 IV. ①R543.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 041068 号

营销中心电话 010-58802181 58808006
北师大出版社高等教育分社网 <http://gaojiao.bnup.com.cn>
电子信箱 beishida168@126.com

出版发行:北京师范大学出版社 www.bnup.com.cn
北京新街口外大街 19 号
邮政编码: 100875

印 刷: 北京京师印务有限公司
经 销: 全国新华书店
开 本: 155 mm × 235 mm
印 张: 15.25
字 数: 241 千字
版 次: 2011 年 4 月第 1 版
印 次: 2011 年 4 月第 1 次印刷
定 价: 32.00 元

策划编辑: 姚斯研 责任编辑: 姚斯研
美术编辑: 毛 佳 装帧设计: 天之赋
责任校对: 李 菡 责任印制: 李 啸

版权所有 侵权必究

反盗版、侵权举报电话: 010-58800697

北京读者服务部电话: 010-58808104

外埠邮购电话: 010-58808083

本书如有印装质量问题, 请与印制管理部联系调换。

印制管理部电话: 010-58800825

前 言

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是1986年新确立的一种隶属于系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的一种难治性自身免疫性疾病。APS的临床特点表现为多系统性和多脏器的损害,由APS引起的动脉血栓是其典型的临床表现。因此,人们将APS作为研究进行性动脉粥样硬化与血栓形成的理想临床模型。

目前我们发现,关于介绍动脉粥样硬化与血栓形成的图书,还没有以全书内容独立阐述抗磷脂综合征动脉粥样硬化和血栓形成的书籍,为此本书以自身免疫性疾病抗磷脂综合征为对象,全面、详实地介绍了抗磷脂综合征动脉粥样硬化与血栓形成的最新发病机理及最新治疗方法,在内容上突出新进展,结合实验室原创数据阐述此疾病的发病机制,突出新机制,新理论,新的治疗方法。

本书首先在第1章介绍对抗磷脂综合征的概况、分类以及临床症状作以简要介绍;在第2章,我们介绍了抗磷脂抗体的研究背景、性质种类以及临床相关性;第3章我们对抗磷脂抗体的靶抗原 β_2 -糖蛋白I以及与其相互作用的氧化低密度脂蛋白(oxLDL)做以详细介绍;在第4章从不同方面,多个角度介绍了动脉粥样硬化以及血栓形成的发病机理;在第5章,结合本实验室原创最新科研数据深入系统地阐述了抗磷脂综合征动脉粥样硬化与血栓形成发病机理,提出了关于其发病机理的新见解;第6章介绍了治疗抗磷脂综合征动脉粥样硬化和血栓的最新临床方法和药物。

本书为抗磷脂综合征动脉粥样硬化及血栓形成的基础理论研究、临床诊断和治疗提供了新的理论依据和思路，为从事医药心血管和自身免疫性基础理论和临床医学等领域研究的研究人员提供了获取最新相关基本理论、实验技术和治疗的途径，并为开发出更有效的抗动脉粥样硬化药物奠定了理论基础，具有重要的社会意义和临床应用价值。

本书得到了辽宁省科技著作专项资金的资助，在此表示衷心感谢。本书在撰写过程中，研究生王贺、李敬达、马艳华、杨方彦、陈子龙、马光、王旭、马彪、孙慧慧等人做过大量的文献查阅与资料整理工作，在此一并致谢。

由于作者水平有限，加上时间仓促，出现各种不当之处甚至错误在所难免，欢迎读者在使用过程中批评指正。

刘庆平

2010年12月

目 录

●

第 1 章 抗磷脂综合征	(1)
1.1 抗磷脂综合征概况	(1)
1.2 抗磷脂综合征的分类	(2)
1.2.1 原发性抗磷脂综合征	(2)
1.2.2 继发性抗磷脂综合征	(3)
1.2.3 恶性抗磷脂综合征	(3)
1.3 抗磷脂综合征的临床症状	(3)
1.3.1 血栓症	(3)
1.3.2 习惯性流产	(5)
1.3.3 血小板减少	(5)
1.3.4 其他症状	(6)
参考文献	(8)
第 2 章 抗磷脂抗体	(9)
2.1 抗磷脂抗体的历史背景	(9)
2.2 抗磷脂抗体的性质和种类	(11)
2.2.1 抗心磷脂抗体	(12)
2.2.2 狼疮抗凝物	(12)
2.2.3 抗心磷脂抗体与狼疮抗凝物之间的关系	(13)
2.2.4 抗磷脂抗体动物模型	(13)

2.2.5	抗心磷脂单克隆抗体	(14)
2.2.6	抗磷脂抗体方法学	(15)
2.3	抗磷脂抗体的临床相关性	(15)
	参考文献	(17)
第3章	抗磷脂抗体抗原	(19)
3.1	磷脂的抗原性	(19)
3.2	抗心磷脂抗体靶抗原—— β_2 -糖蛋白 I	(21)
3.2.1	β_2 -糖蛋白 I 概述	(21)
3.2.2	β_2 -糖蛋白 I 的结构特征	(22)
3.2.3	β_2 -糖蛋白 I 的抗原表位	(24)
3.2.4	β_2 -糖蛋白 I 的生理作用	(26)
3.2.5	β_2 -糖蛋白 I 与血栓性疾病的关系	(28)
3.3	脂蛋白的抗原性	(30)
3.3.1	血浆脂蛋白的组成与结构	(30)
3.3.2	脂蛋白的正常代谢	(31)
3.3.3	低密度脂蛋白 LDL 分子结构	(32)
3.3.4	低密度脂蛋白 LDL 的氧化修饰	(33)
3.3.5	低密度脂蛋白 LDL 氧化的光谱学研究	(36)
3.3.6	氧化低密度脂蛋白的生理活性	(52)
3.3.7	胆固醇氧化衍生物在动脉粥样硬化中的作用	(56)
3.3.8	载脂蛋白 apo B-100	(60)
3.4	抗磷脂综合征其他的磷脂结合蛋白抗原	(63)
	参考文献	(64)
第4章	动脉粥样硬化与血栓形成发病机理	(81)
4.1	动脉粥样硬化的发病机制	(81)
4.1.1	血管内皮细胞损伤与动脉粥样硬化	(82)
4.1.2	巨噬细胞脂质的起始积累与动脉粥样硬化发生	(84)
4.1.3	平滑肌细胞的增殖、游走及凋亡与动脉粥样硬化	(85)
4.1.4	黏附分子介导的动脉粥样硬化的发展	(86)
4.2	血栓形成的发病机理	(89)
4.2.1	血栓的形成	(89)

4.2.2	导致血栓形成的危险因子	(91)
4.2.3	抗磷脂综合征与血栓形成	(93)
4.2.4	β_2 -糖蛋白 I 与血栓形成	(93)
4.2.5	组织因子与血栓形成	(95)
4.2.6	血小板与血栓形成	(97)
4.2.7	脂蛋白与血栓形成	(101)
	参考文献	(105)
第 5 章	抗磷脂综合征动脉血栓发病机制	(111)
5.1	抗磷脂抗体致动脉血栓发病机理研究	(111)
5.1.1	抗磷脂抗体对血管内皮细胞的作用	(112)
5.1.2	抗磷脂抗体对抗凝系统的影响	(113)
5.1.3	抗磷脂抗体对纤溶系统的影响	(114)
5.1.4	抗磷脂抗体对 β_2 -糖蛋白 I 的作用	(114)
5.1.5	抗磷脂抗体对膜联蛋白 V 的作用	(115)
5.2	β_2 -糖蛋白 I /oxLDL/抗磷脂抗体免疫三元复合体致动脉 粥样硬化与血栓形成	(116)
5.2.1	β_2 -糖蛋白 I 与 oxLDL 的相互作用及其分子机制	(118)
5.2.2	源于 oxLDL 的 β_2 -糖蛋白 I 特异性结合的配体	(125)
5.2.3	配体的生理活性中心	(131)
5.2.4	巨噬细胞吞噬免疫三元复合体	(132)
5.2.5	抗磷脂综合征患者血清 β_2 -糖蛋白 I -oxLDL 复合体	(136)
5.3	抗磷脂综合征动脉血栓发病机制研究进展	(141)
	参考文献	(144)
第 6 章	抗磷脂综合征的治疗	(158)
6.1	抗磷脂综合征的诊断与分型	(158)
6.1.1	实验室检查	(158)
6.1.2	诊断标准	(163)
6.1.3	临床分型	(165)

6.2 抗磷脂综合征动脉粥样硬化与血栓形成的治疗 (166)

6.2.1 针对缺乏 APS 临床症状人群的治疗 (166)

6.2.2 无合并症的静脉、动脉血栓 APS 患者抗栓治疗
..... (166)

6.2.3 反复发生血栓的治疗 (166)

6.2.4 血小板减少的治疗 (168)

6.2.5 妊娠期 APS 患者治疗 (169)

6.2.6 其他治疗方法 (169)

6.2.7 潜在的新的治疗方法 (170)

参考文献 (171)

附录 1-1 抗磷脂综合征初步分类标准的国际意见声明 (175)

附录 1-2 International consensus statement on preliminary
classification criteria for definite antiphospholipid
syndrome (178)

附录 2-1 抗磷脂综合征分类标准修订的国际意见声明 (184)

附录 2-2 International consensus statement on an update of the
classification criteria for definite antiphospholipid
syndrome (APS) (197)

附录 3 缩略词表 (229)

第 1 章

抗磷脂综合征

1.1 抗磷脂综合征概况

半个世纪以前, Hartmann 等首先发现 2 例系统性红斑狼疮患者出现梅毒血清学试验假阳性(biological false-positive serological tests for syphilis, BFT-STs), 并在患者血中检查出循环抗凝物质(Wassermann et al., 1906; Hartmann et al., 1954)。1972 年, Feinstein 将这种抗凝物质称为狼疮抗凝物质(lupus anticoagulant, LA)。1983 年, Harris 又证实抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL)的存在, 首次证实了 aCL 的 IgG 型抗体和临床血栓症之间的高度相关性(Harris et al., 1983)。1986 年, Hughes 报道了 aCL 自身抗体与动、静脉血栓、习惯性流产和血小板减少等密切相关(Hughes et al., 1986)。故在 1986 年提出了“抗磷脂综合征”(antiphospholipid syndrome, APS)这一概念。后来由于发现致病抗体的多样性, 所以这种综合征最后被确定为“抗磷脂抗体综合征”。即为血清抗磷脂抗体(antiphospholipid, aPL)阳性, 且有静脉或动脉血栓形成、习惯性流产、血小板减少和神经精神症状等一组临床表现的总称。同一患者可仅有上述一种临床表现, 也可同时具有上述数种临床表现。抗磷脂抗体可以同时导致多器官血管受累, 表现为恶性高血压、中枢神经系统症状、轻度偏瘫、呼吸困难、皮肤网状青

斑、缺血性溃疡以及肾血管梗死、肝梗死、心脏动脉血栓形成。以上这些症状同时出现则被称之为恶性抗磷脂综合征(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)。多数情况下抗磷脂综合征和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)并存,也有不与 SLE 等自身免疫性疾病并存的原发性抗磷脂综合征。APS 见于风湿病、脑血管病、血液病和肿瘤性疾病。该疾患可继发于 SLE 或者其他自身免疫病,但也可单独出现(原发性抗磷脂综合征)。无论原发或者继发的 APS,其临床表现及实验室检查的特征并无差别。虽然该疾患在成人多见,但儿童也有发生。女性发病率明显高于男性。APS 的家族倾向并不明显,但患者亲属的 aCL 或者 LA 检查常出现阳性。近年来,APS 随着 SLE 发病率的增加呈现明显增加的趋势。如一项多国的多中心研究表明,目前 SLE 的发病率在 12.5/100 000~39/100 000 之间,美国的一份调查表明,在 18 岁以上的女性中发病率高达 372/100 000。估计每年的新发病人数在 1.8/100 000~7.6/100 000,其中女性病人是男性病人的 7~8 倍。我国现每年新增患者约 60 万,占世界新增患者总数的 1/7,而中国女性发病的概率又是欧美人的 8~10 倍。由于长期诊断困难,缺乏有效药物,患者的死亡率高达 75%以上。SLE 已成为常见病,与硬皮病、皮炎、干燥综合征、类风湿性关节炎等同属于自身免疫性疾病。由于 APS 的多系统性和多脏器损害的临床特点,使它成为与临床多学科相关的边缘性疾病,对 APS 的发病机制的研究集中反映了当今免疫学、分子生物学及遗传学等方面基础理论的发展。

1.2 抗磷脂综合征的分类

APS 主要出现在 SLE 患者中,但是许多患者虽然具有 SLE 患者的临床和血清学特征,却不具备 1982 年修订的 SLE 四项分类标准,这些患者被认为是狼疮样或 SLE 样疾病。APS 在临床上大致可分为 3 大类。

1.2.1 原发性抗磷脂综合征

原发性抗磷脂综合征(primary APS, PAPS)指没有或非继发于感染、肿瘤、药物和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病。

1.2.2 继发性抗磷脂综合征

继发性抗磷脂综合征(secondary APS, SAPS)多继发于 APS、类风湿性关节炎、白塞病和干燥综合征等自身免疫性疾病以及肿瘤、感染和药物等。

1.2.3 恶性抗磷脂综合征

恶性抗磷脂综合征(catastrophic APS, CAPS)指无明显原因的 aPL 阳性的患者在短期(几日到几周)内出现进行性大量血栓形成,累及中枢神经系统、心脏、肺脏、肾脏等重要器官并造成器官功能衰竭乃至死亡。

1.3 抗磷脂综合征的临床症状

APS 患者的临床表现存在很大差异(Miyakis et al., 2006),部分患者可完全没有临床症状,部分患者呈现典型的流产、血栓栓塞性疾病以及动脉和(或)静脉免疫性血小板减少症组成的三联症。

如前所述 LA 和 aCL 的免疫学性质明显不同。临床上,与 LA 有关的 APS 患者易出现静脉血栓形成,与高滴度 aCL 有关的 APS 患者易出现动脉血栓形成。

随着研究的深入,发现涉及的临床表现亦越来越多,但有些表现是否直接与抗体相关尚存在争议,如心脏损伤、溶血性贫血等。

1.3.1 血栓症

APS 患者最常见的临床表现为动脉或(和)静脉血栓形成,大多数学者报道其发生率为 30%~40%,部分报道高达 70%。APS 血栓形成的临床表现取决于受累血管的种类、部位和大小,可以表现为单一或多个血管累及(见表 1.3-1)。深静脉血栓形成最常见的部位是上肢或下肢深静脉,下肢深静脉血栓最常见,其他少见的部位有腋静脉、视网膜静脉、肝静脉和颅内静脉窦。动脉血栓形成常见的部位为脑动脉,其他部位如肠系膜动脉、肾动脉、锁骨下动脉和周围动脉也有报道。临床上表现为脑梗死、肾上腺梗死、胃肠道缺血和(或)溃疡、周围动脉阻塞以及“无脉症”。肢体静脉血栓形成可致局部水肿,肢体动脉血栓会引起缺血性坏疽,年轻人发生中风或心肌梗死应排除 PAPS 可能。

表 1.3-1 APS 的血栓临床表现 (陈顺乐, 1999)

累及血管	临床表现
静脉	
肢体	深静脉血栓
脑	中枢静脉窦血栓
肝脏	
小静脉	肝肿大；转氨酶升高
大静脉	Budd-Chiari 综合征
肾脏	肾静脉血栓
肾上腺	中央静脉血栓；出血、梗死，Addison's 病
肺	肺血管栓塞；毛细血管炎；肺出血；肺动脉高压
大静脉	上/下腔静脉综合征
皮肤	网状青紫；皮下结节
眼	视网膜静脉血栓
动脉	
肢体	缺血性坏死
脑	
大血管	中风；短暂性脑缺血发作；Sneddon's 综合征
小血管	急性缺血性脑病；多发性脑梗死性痴呆
心脏	
大血管	心肌梗死；静脉搭桥后再狭窄
小血管	
急性	循环衰竭；心脏停搏
慢性	心肌肥厚；心律失常；心动过缓
肾脏	
大血管	肾动脉血栓；肾梗死
小血管	肾血栓性微血管病
肝脏	肝梗死
主动脉	
主动脉弓	主动脉弓综合征
腹主动脉	附壁血栓
皮肤	指端坏疽
眼	视网膜动脉和小动脉血栓

部分年轻患者除冠状动脉阻塞之外可能出现多发性脑梗死所致血管性痴呆。也有几例报道患者出现脑梗死同时伴有严重血小板减少所致的出血这种矛盾现象。针对 β_2 -糖蛋白 I (β_2 -glycoprotein I, β_2 -GP I) 的抗体与静脉血栓形成高度相关, 与其他 APS 比较, LA 与血栓形成具有最好的相关性。与 APS 有关的骨缺血坏死(avascular osteonecrosis)也是一种少见的表现。

1.3.2 习惯性流产

许多产科并发症与 APS 有关, 包括反复自发性流产、宫内胎儿生长迟缓、先兆子痫、孕期舞蹈病、低 Apgar 评分。尽管胎儿染色体核型正常, APS 孕妇仍然易出现妊娠失败, 自然流产往往在妊娠前 3 个月最常见, 但这较其他原因所致前 3 个月妊娠失败要少见。前 3 个月妊娠失败妇女 aPL 阳性率显著增加, 故应常规测定患者 LA 和 aCL。有 66% LA 阳性、37% IgG 型 aCL 阳性和 36% IgM 阳性患者是在重复测定后出现, 因此间隔至少 8 周之后重复测定是重要的。由于正常妊娠可改变患者凝血因子浓度进而影响凝血, 包括部分凝血活酶时间等试验结果, 因此在评价 LA 患者的试验结果时应注意避免混淆。稀释的蝰蛇毒时间最常被用来诊断这些患者是否存在 LA, 由于抗栓治疗有潜在的出血危险, 在诊断时严格遵循诊断标准是必要的。APS 孕妇血清甲胎蛋白和人类绒毛膜促性腺激素常常增高且与流产有关。因此, 如果孕妇血清甲胎蛋白和人类绒毛膜促性腺激素增高且超声检查提示为单胎时应注意检查母亲是否是 APS 患者。一般而言既往没有自然流产患者不需要测定有否 aPL, 差不多有 25% 正常孕妇在第 1 次妊娠时出现 aPL 阳性, LA 较 aCL 少见。单独 IgM 型或低滴度 IgG 型 aCL 可能是特殊的临床类型, 这些孕妇很少出现 APS 有关的并发症。

1.3.3 血小板减少

大约 50% 的 APS 患者存在中度血小板减少, 但大部分可能是一些潜在疾病所致。血小板减少原因可能是由于附着在其膜磷脂或(和)糖蛋白上的抗体使血小板敏感性增加所致。对于病因不明的血小板减少症患者应测定 LA 和 aCL, 以查找原因。APS 患者出现出血表现时常常由于患者同时存在血小板减少、血小板功能减低、凝血酶原缺乏或其他凝血障碍。IgA 型 aCL 与血小板减少有较密切的关系。APS 患者也可出现

其他血细胞减少，如自身免疫性溶血性贫血和白细胞减少。

1.3.4 其他症状

(1) 心脏和肺脏疾病

周围动脉阻塞患者做血管移植后，早期易于形成血栓者有较高的 APS 发生率，对这类患者应早期检测 APS，在手术期进行恰当的抗血小板和抗凝治疗。有学者报道心肌梗死存活者存在 APS 现象，其他学者没能发现二者的相关性。

肺脏的缺血或血栓性疾病与 APS 有关，包括肺栓塞、肺动脉高压、肺泡内出血和成人呼吸窘迫综合征，成人呼吸窘迫综合征见于恶性抗磷脂抗体综合征患者。

(2) 肾脏损害

肾脏也是富血管器官，因而 APS 患者也常常出现肾脏受损，血栓形成常发生在肾大小动脉、肾小球毛细血管、肾静脉，临床表现为程度不等的蛋白尿、轻度至恶性高血压、皮质坏死和肾衰竭。有学者对一组原发性 APS 观察，发现约有 20% 患者有蛋白尿、高血压及肾功能衰竭的临床表现，肾活检表明这些患者均有不同程度的微血管血栓形成，其中有两例肾功能衰竭患者在肾移植术后移植肾也出现了微血管血栓形成。

继发性 APS 患者肾脏受累也很常见。有报道约 50% 的弥漫增生性肾小球肾炎患者有毛细血管血栓形成，高于其他病理类型；对狼疮性肾炎患者的研究发现，表现为肾病综合征的患者 aCL 阳性率高达 50%，以 IgM 型多见并与血中补体 C3 和 C4 降低相关，有血栓形成者肾小球硬化率明显增高，无肾炎的狼疮患者可由肾小动脉和肾小球血管栓塞出现严重或恶性高血压。

(3) 神经系统表现

大量的神经系统疾病与 APS 有关，包括痴呆、偏头痛、舞蹈病、癫痫、横贯性脊髓病、Guillain-Barre 综合征、多发性单神经炎、一过性全面遗忘和重症肌无力，这些患者中很多与缺血或血栓形成无关，其与 APS 之间的病理联系尚不能确定。某些患者采用免疫抑制治疗有效，提示可能与免疫反应有关。

在有些研究中 aCL 是脑卒中患者一个独立的危险因素，有些学者认为 APS、偏头痛和随后出现的缺血性梗死之间有相关性，但也有研

究未能发现这些相关性。

APS 患者脑血栓形成以年轻人多见，血栓多发生于大脑中动脉供血的额叶和顶叶。反复发作脑梗死患者易出现痴呆，对于这类患者应与老年性痴呆相区别，前者采用抗凝或抗血小板治疗可使病情逆转。

(4) 皮肤疾病

aCL 阳性患者易出现大量的皮肤疾患表现，包括网状青斑、发绀（远端皮肤缺血、溃疡和坏疽）、大范围的皮肤坏死和坏疽性脓皮病样皮肤损害。原发性 APS 的男性患者较易出现皮肤问题。

(5) 恶性 APS

一些 APS 患者由于弥散性小血管缺血和阻塞所致组织损害出现急性严重的器官受损，包括心肌梗死、肢体缺血或弥散性血管内凝血，死亡率极高。常见中枢神经系统症状和高血压，外周血白细胞增高和血沉明显增快。患者发病前很少出现先兆症状，注意与严重的狼疮性血管炎、血栓性血小板减少性紫癜和严重的弥散性血管内凝血相区别。这类患者可出现下列所有的临床症状和体征。

① 无症状

动脉或（和）静脉血栓栓塞。

骨缺血坏死。

② 血液学表现

血细胞减少：血小板减少、自身免疫性溶血性贫血、白细胞减少。

凝血障碍病：血小板功能减低、凝血酶原缺乏。

③ 神经学表现

急性脑血栓形成、短暂性脑缺血发作、急性缺血性脑病、严重偏头痛、多发性梗死性痴呆、癫痫发作、周围神经炎、重症肌无力。

④ 皮肤表现

网状青斑、发绀（远端皮肤缺血、溃疡、坏疽）、大片皮肤坏死、坏疽性脓皮病样皮肤损坏。

⑤ 心肺表现

心内膜炎、心肌缺血和心肌梗死、心内血栓块、周围动脉疾病、血栓栓塞性和非血栓性肺动脉高压。

⑥ 产科表现

反复自发性流产、宫内胎儿生长迟缓、先兆子痫、妊娠期舞蹈病、低 Appar 评分。