

# 妊娠合并HELLP综合征的临床研究进展

孙小绘<sup>1</sup>, 董晋<sup>2\*</sup>, 徐胜凤<sup>1</sup>, 张艳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西北妇女儿童医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年6月4日; 录用日期: 2022年6月28日; 发布日期: 2022年7月5日

## 摘要

HELLP综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, HELLP syndrome)是子痫前期的严重阶段, 主要表现为溶血、肝酶升高和血小板减少, 可引起多脏器功能障碍, 对母婴危害极大, 是孕产妇和围产期发病率和死亡率的重要原因之一。尽管国内外对于HELLP综合征的认识在不断加深, 但其发病机制尚未完全明确, 且临床表现往往呈现非典型、临床多样化, 病情发展快, 容易误诊、漏诊。使用糖皮质激素、补充血制品及适时终止妊娠是治疗HELLP综合征的重要方法。本文就其发病机制、临床表现、诊断标准、鉴别诊断、治疗方案等方面作一综述, 便于在临床工作中引起重视、及早处理、改善预后。

## 关键词

妊娠, HELLP综合征, 发病机制, 诊断, 治疗

# Clinical Progress of Pregnancy Complicated with HELLP Syndrome

Xiaohui Sun<sup>1</sup>, Jin Dong<sup>2\*</sup>, Shenfeng Xu<sup>1</sup>, Yan Zhang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 4<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 28<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 5<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

HELLP syndrome is a severe stage of preeclampsia, mainly characterized by hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia, which can cause multiple organ dysfunction and great harm

\*通讯作者。

文章引用: 孙小绘, 董晋, 徐胜凤, 张艳. 妊娠合并 HELLP 综合征的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6068-6074. DOI: 10.12677/acm.2022.127875

to maternal and infant, and is one of the important causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. Despite the deepening understanding of HELLP syndrome at home and abroad, the pathogenesis of HELLP syndrome is not completely clear, and its clinical manifestations are often atypical and clinical diversification, with rapid disease development and easy misdiagnosis and missed diagnosis. The use of glucocorticoids, blood supplement and timely termination of pregnancy are important methods for the treatment of HELLP syndrome. In this paper, the pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic criteria, differential diagnosis and treatment are reviewed in order to improve the prognosis and arouse attention in clinical work.

## Keywords

Pregnancy, HELLP Syndrome, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

HELLP 综合征于 1954 年首次报道, 但直到 1982 年才由 Weinstein 等正式定名, 以溶血(hemolysis)、肝酶升高(elevated liver enzymes)及血小板减少(low platelet count)为主要特点, 故取首字母命名[1]。其发病率大约占所有妊娠的 0.1%~0.9%, 在重度子痫前期中的发病率为 10%~20% [2]。据报道显示, HELLP 综合征可发生于妊娠期(70%)至产后数日(30%)的任何时间, 于妊娠 27~37 周之间最常见, 少数病例(10%)发生在妊娠 27 周之前[3]。因此, 加强孕期监测, 了解 HELLP 综合征的发病机制、诊断及治疗, 做到早期识别、早期诊断、合理规范治疗, 对改善母婴预后显得至关重要。

## 2. 发病机制

HELLP 综合征是妊娠期高血压疾病中的一种比较少见且特殊的严重并发症, HELLP 综合征的具体发病机制尚不完全清楚, 可能涉及多系统 - 多因素 - 多机制之间的相互作用, 病理生理变化与妊娠期高血压疾病类似, 主要表现为全身小血管痉挛和血管内皮损伤, 胶原组织暴露, 凝血功能激活, 以及血小板激活聚集形成微血管血栓, 血管内溶血, 进而导致组织缺血、缺氧等引发一系列器官功能受损。

### 2.1. 血管内皮损伤

首先是血管内皮细胞受损造成胶原暴露, 从而启动内源性凝血机制, 血小板被激活, 活化后的血小板黏附聚集于血管内皮形成血栓, 导致血小板被消耗及数量下降。此外, 活化后的血小板能够释放一些缩血管物质造成血管痉挛, 使血管内皮细胞进一步受损, 形成恶性循环。血管内皮细胞受损造成纤维蛋白沉积、血管痉挛, 红细胞通过痉挛狭窄的血管和纤维蛋白网时遭受破坏而造成微血管溶血。随着疾病的不断进展, 肝脏血管痉挛, 血管内皮损伤和纤维素沉积使肝窦内血流受阻, 肝细胞肿胀灶性坏死, 细胞内酶释放至血液循环导致肝酶升高[4]。Bu 等人研究发现, HELLP 综合征孕妇中内皮素-1、血管紧张素受体拮抗剂(AT-AA)等物质增加, 推测与血管内皮损伤有关, 给予其受体拮抗剂可抑制此作用[5] [6]。

### 2.2. 氧化应激异常

在正常妊娠期间, 孕妇血清中活性氧生成增加, 此现象被认为是一种正常的全身炎症反应, 与细胞

成熟、细胞复制、胚胎发育和妊娠维持密切相关[7]。而子痫前期患者中表现为绒毛外滋养细胞浸润能力受损,造成胎盘浅着床和子宫螺旋动脉重铸不足,最终使胎盘缺血-再灌注损伤,导致氧化应激水平增加及氧自由基增多,诱导产生氧化应激,进而引起一系列物质释放,刺激炎症反应,导致疾病发生。有研究者正在研究抗氧化治疗在子痫前期中的作用,推测将来会有大量的研究来进一步探讨及佐证[8]。

### 2.3. 免疫功能异常

研究认为,免疫因素与HELLP综合征的发生有关,母胎免疫耐受机制破坏,出现对胎儿的免疫排斥反应,可能是其发病的主要原因之一。最近有一项研究表明,HELLP综合征患者外周血中补体系统被异常激活,通过测定16名HELLP综合征、32名重度子痫前期和48名正常妊娠孕妇血浆中C1q、C4d、MBL、Bb、C3a、C5a、sC5b-9、s-Eng和flt-1水平,发现HELLP综合征与重度子痫前期相比C5a、sC5b-9水平显著升高,同时观察到补体系统在HELLP综合征中激活程度更高[9]。Burwick等人报道一例成功应用C5a拮抗剂治疗HELLP综合征的病例,也进一步证明了补体系统异常激活参与了HELLP综合征的发生过程[10]。将来会有大量的研究来探讨抗补体治疗在HELLP综合征中的潜在作用。

### 2.4. 脂质代谢异常

HELLP综合征患者体内脂肪酸氧化代谢障碍,导致代谢中间产物累积过多产生毒性作用,大量脂质过氧化物产生和抗氧化物降低,一些自由基物质进入母体循环,触发一系列的炎性介质改变和内皮功能损伤[11]。文献报道显示,HELLP综合征患者体内脂肪酸氧化抑制剂SIRT4明显升高,进一步证明了脂肪酸氧化参与HELLP综合征的病理生理过程[12]。

### 2.5. 遗传

遗传因素在子痫前期和HELLP综合征中起着重要的作用。迄今为止,国内外研究仍未确定导致HELLP综合征的遗传因素。最近一项研究发现,与健康女性相比,Fas、VEGF和凝血因子V基因突变患HELLP综合征的风险增加[13]。目前已发现多种与子痫前期或HELLP综合征有关的基因,在HELLP综合征发病机制中起着更重要作用的基因有Toll样受体4、糖皮质激素受体基因BclII多态性和亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR C677T)基因多态性[14]。

## 3. 诊断

### 3.1. 诊断标准

HELLP综合征被认为是子痫前期的严重并发症,主要临床表现为右上腹或上腹部疼痛、恶心、呕吐、全身不适等。大约高达15~20%的病例不伴有高血压、或蛋白尿,所以一些研究者认为它是与子痫前期无关的一种独立疾病[15]。因其临床表现缺乏特异性,目前确诊主要依据实验室检查。HELLP综合征诊断主要参照Tennessee分类和Mississippi分类,最新的一些其他实验室指标及影像学检查也可用于HELLP综合征辅助诊断。(一)诊断标准: Tennessee分类诊断标准: ① 血管内溶血: 外周血涂片中可见破碎、球形等异形红细胞,血清总胆红素 $\geq 20.5 \mu\text{mol/L}$ ,血清结合珠蛋白 $< 250 \text{ mg/L}$ ; ② 血清肝功能检查: 3种酶谱水平升高: 丙氨酸转氨酶(ALT) $\geq 40 \text{ U/L}$ 或天门冬氨酸转氨酶(AST) $\geq 70 \text{ U/L}$ ,乳酸脱氢酶(LDH)升高( $\geq 600 \text{ U/L}$ ); ③ 血小板计数(PLT) $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 。以上3项指标均达到标准为完全性HELLP综合征,其中任意1项或2项异常为部分性HELLP综合征。其中部分性HELLP综合征有发展为完全性的可能,且完全性HELLP综合征预后更差,更容易导致母婴严重并发症,致死率更高。因此,临床上也应该更加强调对部分性HELLP综合征的重视。Mississippi分类则根据血小板数目进行分型: I型:  $\text{PLT} \leq 50 \times 10^9/\text{L}$ ; II型:  $\text{PLT} \leq 100 \times 10^9/\text{L}$ ; III型:  $\text{PLT} \leq 150 \times 10^9/\text{L}$  [16]。

### 3.2. 其他实验室检查

HELLP 综合征的发病机制目前尚不完全清楚, 临床表现缺乏特异性, 难以根据症状预测疾病的进展。实验室指标、影像学检查的早期预测和预警是 HELLP 综合征临床研究的方向之一。有研究发现, HELLP 综合症患者血浆中测定 ADAMTS13 活性严重降低, 且与正常孕妇、子痫前期患者相比更加明显, 由此推测 ADAMTS13 可作为诊断或预测 HELLP 综合征的指标[17]。也有研究表明, 重度子痫前期和/或 HELLP 综合征与 PP13 浓度降低有关, PP13 浓度可作为有效血清学筛查标志, 与 PAPP-A、fLI 三者联合应用可显著提高筛查价值[18]。王美蓉等人研究认为, APRI (AST/PLT)评分作为一种无创筛查指标, 对于 HELLP 综合征的预测具有较高的特异度和灵敏度, 且其预测价值优于 AST [19]。此外, sFlt-1/PIGF 比值、cfDNA、gal-1 等生物标志物也可作为 HELLP 综合征的辅助诊断[20]。

### 3.3. 影像学指标

HELLP 综合征可造成全身多系统损害, 除常规实验室检查外, 影像学检查对其合并脏器损伤的诊断也非常重要。例如 HELLP 综合征可导致肝包膜下血肿、肝破裂、肝梗塞、脑水肿、颅内出血等。CT 检查因其扫描成像速度快, 且应用广泛, 更容易描述肝包膜下血肿、肝破裂、肝梗塞等, 是 HELLP 综合征的首选检查方法。磁共振弥散加权成像(DWI)上可表现出肝内信号异常扩散区, 提示急性肝损伤, 且肝损伤程度与血清 AST 显著相关[21]。静脉碘油造影能更准确显示肝内出血及梗塞病灶, 影像表现为肝内清晰、完整的低密度区域, 可用于产后评估。Ratiu 等人利用 B 超对 19~22 周孕妇进行子宫动脉血流指数和子宫动脉切迹检查, 发现子宫动脉血流指数升高、是否存在子宫动脉切迹与不良母婴结局有关, 数据表明存在子宫动脉切迹者与未存在者相比重度子痫前期的患病率增加 4%、HELLP 综合征增加 2.4% [22]。Cetin 等人研究表明利用声脉冲辐射力成像技术(ARFI)对子痫前期、HELLP 综合征产妇产后第一天的肝脏弹性进行量化检测, 发现重度子痫前期、HELLP 综合征产妇产后肝脏硬度增加, 预示 ARFI 评分增加可能使妊娠期高血压孕妇更容易发展为重度子痫前期、HELLP 综合征[23]。

### 3.4. 鉴别诊断

HELLP 综合征临床症状不典型, 在临床表现上又各种各样, 容易导致漏诊、误诊。在临床诊断时特别要注意与以下临床表现相似的疾病相鉴别, 如与腹痛有关的疾病有胃肠炎、胆囊炎、肾结石和肾盂肾炎等鉴别; 与血小板减少有关的疾病有特发性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症综合征和系统性红斑狼疮等鉴别; 与黄疸有关的疾病有妊娠期急性脂肪肝、妊娠病毒性肝炎、妊娠期胆汁淤积症等鉴别。对于不同的疾病, 相对应的实验室检查及专科咨询至关重要。HELLP 综合征可伴随 APS 同时发生, 研究报告, HELLP 综合征合并 APS, 其不良母婴结局更差, 需注意鉴别[24]。

## 4. 治疗

HELLP 综合征一经确诊, 必须住院治疗。一般处理应遵循重度子痫前期的治疗, 给予解痉、降压、利尿、镇静、扩容等支持治疗, 严密监测母体血流动力学变化情况, 在此基础上的其他治疗措施还包括糖皮质激素使用、血制品输注、终止妊娠等, 根据疾病严重程度, 适当放宽剖宫产的指征。

### 4.1. 糖皮质激素

众所周知, 糖皮质激素可促胎肺成熟。当前用于 HELLP 综合征的治疗却存在一定的争议, 赞同使用糖皮质激素的人认为, 目前研究表明糖皮质激素可改善血小板计数、转氨酶、肝功能等各项指标, 增加每小时尿量, 降低平均动脉压, 同时使循环中抗血管生成因子(sFlt-1 和可溶性内皮糖蛋白)和炎症介质(IL-6)

的水平降低,并可增加区域麻醉和阴道分娩机会,这可能与激素减轻血管内皮损伤、减少炎症因子产生、抑制自身免疫系统机制相关[25]。不赞同的人则认为,糖皮质激素虽然可升高血小板计数、减少抗高血压药、血液制品的使用,但不能改善 HELLP 综合征孕产妇的发病率和死亡率[26]。同时,也有研究表明,糖皮质激素对于 I 型 HELLP 综合征整体上并未显示出更加明显的作用。但是在亚组分析中,使用地塞米松治疗的 I 型 HELLP 综合征平均血小板计数恢复时间较短,住院时间也较短[27]。对于  $PLT < 50 \times 10^9/L$  的 HELLP 综合征患者,使用糖皮质激素治疗可以改善血小板、转氨酶、LDH 等各项指标,增加尿量,降低平均动脉压,同时促进胎儿肺成熟,有助于改善早产儿预后。值得注意的是糖皮质激素并不能治愈疾病,只能延缓病情进展,稳定实验室指标尽快终止妊娠才是最有效的方法。

#### 4.2. 输注血小板

目前根据 2020 年妊娠期高血压疾病诊治指南,需根据病情有指征地输注血小板,对于血小板计数  $> 50 \times 10^9/L$ ,且不存在过度失血或血小板功能异常时,不建议预防性输注血小板或剖宫产术前输注血小板;血小板计数  $< 50 \times 10^9/L$  可考虑糖皮质激素治疗;血小板计数  $< 50 \times 10^9/L$  且迅速下降或者存在凝血功能障碍时应考虑备血,包括血小板;血小板计数  $< 20 \times 10^9/L$  时阴道分娩前强烈建议输注血小板,剖宫产术前建议输注血小板[28]。

#### 4.3. 产科处理

1) 适时终止妊娠:由于 HELLP 综合征主要因妊娠所致,病情发展呈进展性,唯有终止妊娠才可彻底消除疾病诱因,阻止其发展,从而改善母婴预后[29]。目前普遍认为对于孕龄  $\geq 34$  周或胎肺已成熟、胎儿窘迫、先兆肝破裂及病情恶化者,应立即终止妊娠;但对于  $< 34$  周的 HELLP 综合征患者是否进行期待治疗尚无统一共识。国内文献报道,对妊娠  $< 34$  周病情平稳的 HELLP 综合征患者尤其是部分性 HELLP 综合征,密切监护母儿情况下,适当期待治疗超过 48 h,能在一定程度上改善胎儿预后且不增加母体损伤风险[30]。国外文献报道,干预管理组( $< 34$  周病情稳定的 HELLP 综合征患者,确诊后 48 h 内分娩)与期待管理组相比,孕妇产后出血风险明显增加,新生儿并发症如坏死性小肠结肠炎、败血症、呼吸窘迫综合征、颅内出血及输血的发生率也明显增加[31]。目前一项研究显示,对于妊娠 26~34 周出现 HELLP 综合征的患者,进行了分层管理,对于病情稳定的期待管理中平均延长妊娠时间 7.75 天,并且不增加孕产妇和胎儿的死亡率,相比之下病情较重的孕妇进行干预管理(确诊后 48 h 内分娩),该类患者出现意识混乱、头痛、持续性反射亢进等症状发生率较高,且该组相关检查指标更差,如肌酐升高、凝血酶原比率降低、异常静脉导管血流和病理性脐带血流。因此,早期识别可预测疾病进展的因素,更好地对孕产妇进行分层管理,制定个体化治疗方案至关重要[32]。2) 分娩方式:分娩方式应结合患者的病情及胎儿情况综合考虑。虽然 HELLP 综合征不是剖宫产的指征,但对该病患者可酌情放宽剖宫产指征。此外,因剖宫产能快速结束分娩并改善病情,多数研究报道该病多以剖宫产结束妊娠[33] [34]。3) 麻醉方式:麻醉方式的选择应由麻醉医师定夺。血小板计数  $> 70 \times 10^9/L$ ,如无凝血功能障碍和进行性血小板计数下降,首选区域麻醉[28]。

#### 4.4. 血浆置换

血浆置换术在临床上应用越来越普遍。目前研究表明,血浆置换术应用于常规治疗效果差或合并多器官功能障碍者,能使病情进一步缓解,明显改善患者肝肾功能,同时缩短患者住院时间及各项异常指标恢复时间,降低死亡率,提高治愈率。当前关于血浆置换术的适应症及使用时机尚无统一标准,在最近的一项报告中显示,根据 Mississipp 分类标准对于  $PLT \leq 50 \times 10^9/L$  的患者,在产后 24 h 内进行的血浆

置换能显著改善临床症状及实验室指标,降低患者的病死率[35]。血浆置换的停止时间以血小板计数为准,血小板数开始上升并达到  $100 \times 10^9/L$  且病情稳定的患者可以停止。

#### 4.5. 并发症的处理

HELLP 综合征可并发严重并发症,如肝包膜下血肿、肝破裂、肝梗塞、胎盘早剥、急性肾功能衰竭、DIC、休克、肺水肿、脑水肿等,严重威胁着母儿生命。因此,一旦发生 HELLP 综合征,应对孕妇状况做出全面评估及病因鉴别,及时治疗和多学科协助处理,最大程度地降低孕产妇死亡率。

综上所述,HELLP 综合征病情凶险,发展迅速,容易导致严重并发症,对母婴安全有着极大影响。临床上必须要加强孕产妇管理,早期发现高危因素,高度重视临床表现,及时诊断和治疗,以降低母婴不良妊娠结局。

#### 参考文献

- [1] Weinstein, L. (1982) Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count: A Severe Consequence of Hypertension in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **142**, 159-167. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)32330-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)32330-4)
- [2] Sitaula, S., Manandhar, T., Thapa, B.-D., Shrestha, R. and Dharel, D. (2020) Prevalence of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count Syndrome in Pregnant Women in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Nepal Medical Association*, **58**, 405-408. <https://doi.org/10.31729/jnma.4921>
- [3] Dusse, L.-M., Alpoim, P.-N., Silva, J.-T., Rios, D.R. and Brandão, A.H. and Cabral, A.C. (2015) Revisiting HELLP Syndrome. *Clinica Chimica Acta*, **451**, 117-120. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.024>
- [4] 郑瑞丹. HELLP 综合征的临床诊治[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(2): 6-10.
- [5] Bu, S, Wang, Y., Sun, S., Zheng, Y., Jin, Z. and Zhi, J. (2018) Role and Mechanism of AT1-AA in the Pathogenesis of HELLP Syndrome. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 279. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18553-x>
- [6] Morris, R., Spencer, S.-K., Kyle, P.-B., Williams, J.M., Harris, A., Owens, M.Y., et al. (2016) Hypertension in an Animal Model of HELLP Syndrome Is Associated with Activation of Endothelin. *Reproductive Sciences*, **23**, 42-50. <https://doi.org/10.1177/1933719115592707>
- [7] Yang, X., Guo, L., Li, H., Chen, X. and Tong, X. (2012) Analysis of the Original Causes of Placental Oxidative Stress in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia: A Hypothesis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **25**, 884-888. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.601367>
- [8] 李嘉健, 孙晓燕. 氧化应激作用在子痫前期发病机制中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4): 417-422.
- [9] Chen, S., Li, Z., He, Y. and Chen, Q. (2021) Dysregulation of Complement System in HELLP Syndrome. *Hypertension in Pregnancy*, **40**, 303-311. <https://doi.org/10.1080/10641955.2021.1983593>
- [10] Burwick, R.-M. and Feinberg, B.-B. (2013) Eculizumab for the Treatment of Preeclampsia/HELLP Syndrome. *Placenta*, **34**, 201-203. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.014>
- [11] 于欢, 杨孜, 丁晓燕, 王伽略, 王雁玲, 韩怡炜. 子痫前期 HELLP 和 APS 血清游离脂肪酸水平对滋养细胞脂质沉积影响的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 15(5): 422-425.
- [12] Sandvoß, M., Potthast, A.-B., von Versen-Höyneck, F. and Das, A.M. (2017) HELLP Syndrome: Altered Hypoxic Response of the Fatty Acid Oxidation Regulator SIRT 4. *Reproductive Sciences*, **24**, 568-574. <https://doi.org/10.1177/1933719116667216>
- [13] Petca, A., Miron, B.-C., Pacu, I., Dumitraşcu, M.C., Mehedinţu, C., Şandru, F., et al. (2022) HELLP Syndrome-Holistic Insight into Pathophysiology. *Medicina (Kaunas)*, **58**, Article No. 326. <https://doi.org/10.3390/medicina58020326>
- [14] Dryllis, G., Liakou, P. and Politou, M. (2020) Genetic Polymorphisms Implicated in Major Pregnancy Complications: A Review. *Folia Medica*, **62**, 230-237. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e47831>
- [15] Arigita, L.-M. and Martinez, F.-G.S. (2020) HELLP Syndrome: Controversies and Prognosis. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, **37**, 147-151. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.07.002>
- [16] Rimaitis, K., Grauslyte, L., Zavackiene, A., Baliuliene, V., Nadisauskiene, R. and Macas, A. (2019) Diagnosis of HELLP Syndrome: A 10-Year Survey in a Perinatology Centre. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article No. 109. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010109>
- [17] Yoshida, Y., Matsumoto, M., Yagi, H., Isonishi, A., Sakai, K., et al. (2017) Severe Reduction of Free-Form ADAMTS13,

- Unbound to Von Willebrand Factor, in Plasma of Patients with HELLP Syndrome. *Blood Advances*, **1**, 1628-1631. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017006767>
- [18] De Villiers, C.-P., Hedley, P.-L., Placing, S., Wøjdemann, K.R., Shalmi, A.C., Carlsen, A.L., *et al.* (2017) Placental Protein-13 (PP13) in Combination with PAPP-A and Free Leptin Index (fLI) in First Trimester Maternal Serum Screening for Severe and Early Preeclampsia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **56**, 65-74. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0356>
- [19] 王美蓉, 徐琳, 高林. APRI 评分对 HELLP 综合征预测价值[J]. 青岛大学学报(医学版), 2022, 58(2): 193-196.
- [20] 杨柳, 邹丽. HELLP 综合征诊治的最新认识[J]. 中华产科急救电子杂志, 2021, 10(3): 142-146.
- [21] Nelson, D.-B., Khan, A., Bailey, A., Yokoo, T., Pedrosa, I., McIntire, D.D., *et al.* (2018) Liver Injury in Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets Syndrome Measured by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *American Journal of Perinatology*, **35**, 741-747. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613684>
- [22] Ratiu, D., Hide-Moser, K., Morgenstern, B., Gottschalk, I., Eichler, C., Ludwig, S., *et al.* (2019) Doppler Indices and Notching Assessment of Uterine Artery Between the 19th and 22nd Week of Pregnancy in the Prediction of Pregnancy Outcome. *In Vivo*, **33**, 2199-2204. <https://doi.org/10.21873/invivo.11722>
- [23] Cetin, O., Karaman, E., Arslan, H., Kulusari, A., Yildizhan, R., Ozgokce, M., *et al.* (2017) Evaluation of Maternal Liver Elasticity by Acoustic Radiation Force Impulse Elastosonography in Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Preliminary Descriptive Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **30**, 2281-2286. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1246526>
- [24] Pecourt, M., Yelnik, C., Ghesquiere, L., Drumez, É., Cailliau, É., Hachulla, É., *et al.* (2021) Is the Presence of Antiphospholipid Antibodies a Poor Prognostic Factor for Patients with Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count Syndrome? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **225**, 431-432. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.039>
- [25] Wallace, K., Harris, S., Addison, A. and Bean, C. (2018) HELLP Syndrome: Pathophysiology and Current Therapies. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **19**, 816-826. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180712115215>
- [26] Dejene, T.-J., Assefa, D. and Gezahegn, M. (2022) The Effect of Dexamethasone Treatment on the Outcome of Patients with Antepartum HELLP Syndrome: A Prospective Cohort Study. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3807319>
- [27] Takahashi, A., Kita, N., Tanaka, Y., Tsuji, S., One, T., Ishiko, A., *et al.* (2019) Effects of High-Dose Dexamethasone in Postpartum Women with Class 1 Haemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets (HELLP) Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **39**, 335-339. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1525609>
- [28] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
- [29] 刘建会. 早发型重度子痫前期并发 HELLP 综合征终止妊娠时机及对母婴预后的影响[J]. 中国医药指南, 2017, 15(11): 67-68.
- [30] 康苏娅, 周丽屏, 汪云, 姚仪倩. HELLP 综合征期待治疗时间的探讨[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(1): 46-50.
- [31] Cavaignac-Vitalis, M., Vidal, F., Simon-Toulza, C., Boulot, P., Guerby, P., Chantalat, E., *et al.* (2017) Conservative versus Active Management in HELLP Syndrome: Results from a Cohort Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **32**, 1769-1775. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1416604>
- [32] Cadoret, F., Guerby, P., Cavaignac-Vitalis, M., Vayssiere, C., Parant, O. and Vidal, F. (2021) Expectant Management in HELLP Syndrome: Predictive Factors of Disease Evolution. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **34**, 4029-4034. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1702956>
- [33] 董红霞. HELLP 综合征 23 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(12): 143-145.
- [34] 姬建秀, 陈燕, 白惠, 等. HELLP 综合征临床分析[J]. 中国医药, 2019, 14(9): 1390-1393.
- [35] Erkurt, M.-A., Sarici, A., Kuku, I., Berber, I., Kaya, E., Bicim, S., *et al.* (2021) The Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Management of HELLP Syndrome: The Report of 47 Patients. *Transfusion and Apheresis Science*, **60**, Article ID: 103248. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103248>