

• 综 述 •

早发型 HELLP 综合症的病理机制与临床管理研究进展

肖 康, 梁光菊

(贵州医科大学附属白云医院产科, 贵州 贵阳 550000)

[摘要] 早发型 HELLP 综合征(妊娠 <34 周)是重度子痫前期的严重并发症,以溶血、肝酶升高和血小板减少为特征,具有母胎死亡率高、远期后遗症多的特点。近年研究揭示了三大核心发病机制:补体系统异常激活、血管生成失衡及遗传易感性。基于生物标志物[如可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1/胎盘生长因子(sFlt-1/PlGF)值、外泌体 miRNA]的诊断优化显著提升了早期识别能力,而个体化治疗策略(如补体抑制剂、miRNA 拮抗剂)进一步改善了临床预后。该文系统综述了近 5 年早发型 HELLP 综合征病理机制与临床管理的最新进展,并提出多学科协作与精准医疗的未来方向。

[关键词] 早发型 HELLP 综合征; 重度子痫前期; 病理机制; 临床管理; 精准医疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.030

中图法分类号:R714.24

文章编号:1009-5519(2025)10-2417-05

文献标识码:A

Research progress on pathological mechanism and clinical
management of early-onset HELLP syndrome

XIAO Kang, LIANG Guangju

(Department of Obstetrics, Guiyang Baiyun Hospital Affiliated to Guizhou
Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China)

[Abstract] Early-onset HELLP syndrome (gestation <34 weeks), a severe complication of preeclampsia, which is characterized by hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia, with high risks of maternal-fetal mortality and long-term sequelae. Recent studies have elucidated three core pathogenic mechanisms: aberrant activation of the complement system, angiogenesis imbalance, and genetic susceptibility. Diagnostic optimization based on biomarkers (e. g., sFlt-1/PlGF ratio, exosomal miRNA) has significantly enhanced early identification, while individualized therapeutic strategies (e. g., complement inhibitors, miRNA antagonists) have further improved clinical outcomes. This review systematically summarized recent advances (past five years) in pathological mechanisms and clinical management, and proposed future directions involving multidisciplinary collaboration and precision medicine.

[Key words] Early-onset HELLP syndrome; Severe preeclampsia; Pathogenesis; Clinical management; Precision medicine; Review

HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)综合征的全球发病率为 0.5%~1.0%,但早发型(妊娠 <34 周)的分布存在显著地域差异。欧美国家早发型 HELLP 综合征的发病率为 18%~30%,而亚洲人群的发病率较低,为 10%~15%,可能与遗传背景及产前管理差异相关。早发型 HELLP 的母胎死亡率显著高于晚发型[(比值比(OR)=3.2, 95%可信区间(95%CI)2.1~4.8)],且远期并发症如高血压(早发型:32% vs. 晚发型:12%)及胎儿神经发育障碍(早发型:18% vs. 晚发型:5%)发生率更高。2021 年国际妊娠高血压学会(ISSHP)指南强调,早发型 HELLP 综合征患者需动态监测血小板及乳酸脱氢酶(LDH)同工酶以优化风险分层^[1]。本文结合近 5 年国内外研究,深入探讨早发型 HELLP 综合征的

病理机制与临床管理策略。

1 HELLP 的病理机制

1.1 免疫调控失衡

1.1.1 补体激活途径的分子机制 早发型 HELLP 综合征的发病核心在于补体系统的过度活化。凝集素途径的甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2(MASP-2)水平升高是主要驱动因素($P<0.01$),而替代途径的 C3b 沉积与胎盘缺血损伤直接相关^[2]。最新研究显示,抗 C5 单克隆抗体(Eculizumab)可阻断 C5 裂解为 C5a/C5b-9,显著改善肝酶水平[丙氨酸转氨酶(ALT)降低 45%, $P=0.002$]及胎盘灌注压。2024 年 NCT04855305 试验的阶段性疾病结果($n=120$)进一步证实, Eculizumab 治疗组的母体肝酶复常率(72%)较对照组(45%)显著提高($P=0.008$),但早产

率未改善〔(相对危险度(RR)=1.1, P =0.62)〕^[3]。

1.1.2 Treg/Th17 细胞失衡 近年来,免疫失衡在妊娠高血压疾病中的作用受到广泛关注。RM 等^[4]研究发现,妊娠高血压患者体内存在 Th17/Treg 细胞失衡,这一失衡可能是系统性炎症反应的重要诱因。在此基础上,SJMD 等^[5]进一步利用单细胞测序技术,对早发型 HELLP 综合征患者的胎盘组织进行分析。结果显示,患者胎盘组织中 Foxp3+Treg 细胞比例显著下降,降幅达 42%,而白细胞介素-17A⁺(IL-17A⁺)Th17 细胞数量却增加了 2.8 倍。这种细胞比例的失衡导致促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 的过度释放,从而加剧炎症反应。此外,SJMD 等^[5]还通过动物实验发现,向小鼠模型输注外源性 Treg 细胞能够显著改善胎盘血流(P <0.05)。这一发现为通过调节 Treg/Th17 细胞比例来干预妊娠高血压疾病提供了新的思路。

1.2 血管生成失衡

1.2.1 可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1/胎盘生长因子(sFlt-1/PlGF)值异常 sFlt-1/PlGF 值异常是早发型 HELLP 综合征血管生成失衡的核心病理生理标志。sFlt-1 作为抗血管生成因子,由胎盘合体滋养细胞过量分泌,通过竞争性结合血管内皮生长因子(VEGF)和 PlGF,阻断其与内皮细胞表面受体(VEGFR-1/FLT-1)结合,导致内皮糖萼降解、一氧化氮合成减少及微血管渗漏。IANNACCONE 等^[6]前瞻性研究(n =206)证实,孕 28~34 周患者 sFlt-1/PlGF 值中位数为 135(IQR 89~212),显著高于晚发型 HELLP(sFlt-1/PlGF 值为 38, P <0.001),且 sFlt-1/PlGF 值 ≥ 85 时诊断早发型 HELLP 综合征的灵敏度达 92%、特异度为 87%〔曲线下面积(AUC)=0.89,95%CI 0.86~0.92〕,优于传统指标如血小板计数(Plt)(AUC=0.72)和 LDH(AUC=0.68)。动态监测发现,sFlt-1/PlGF 值在症状出现前 2 周即开始升高,其上升斜率(Δ 比值/周) >15 时,进展为多器官功能障碍的风险增加 4.3 倍。针对该通路的干预策略正在探索中,例如使用 sFlt-1 中和抗体(LY3127804)可使肝窦内皮细胞凋亡减少 62%(P =0.008),而血液净化技术〔如双重血浆置换(DFPP)〕可清除循环中 80% 的 sFlt-1。值得注意的是,2022 年国际妇产科联盟(FIGO)指南建议将 sFlt-1/PlGF 临界值按孕周分层(<28 周: ≥ 120 ;28~34 周: ≥ 85),以提高早期识别准确性^[6-8]。

1.2.2 外泌体 miRNA 调控网络 胎盘滋养细胞源性外泌体通过 miRNA 递送参与早发型 HELLP 综合征的内皮损伤调控。HROMADNIKOVA 等^[9]采用回顾性病例对照研究,纳入高加索单胎妊娠人群(HELLP 组 n =14;正常对照组 n =80);于孕 10~13 周采集外周静脉血,通过实时荧光定量 PCR 检测 29 种心血管疾病相关 microRNAs 表达谱。HELLP 组

中 miR-1-3p、miR-17-5p、miR-143-3p、miR-146a-5p、miR-181a-5p 及 miR-499a-5p 显著上调(P <0.05)。6 种 miRNAs 联合预测 HELLP 的 AUC 为 0.903(灵敏度 78.57%,特异度 93.75%,截断值 >0.162 2),假阳性率(FPR)10.0%时检出率为 78.57%。研究首次建立孕早期外周血 microRNAs 联合临床特征的 HELLP 预测模型。6 种 miRNAs 作为新型生物标志物,其表达上调与 HELLP 病理机制相关(如内皮损伤、凝血异常)^[1]。模型创新性整合 FMF 算法,显著提升预测效能(检出率为 92.86%),为临床孕早期筛查提供新策略。未来需扩大样本验证跨种族适用性,并探索 miRNAs 在 HELLP 发病中的调控通路^[10-11]。

1.3 遗传易感性 亚洲人群 GWAS(2023, n =2 500)发现,STOX1 基因 rs1341667 位点的风险等位基因(A)频率显著低于高加索人群(15% vs. 28%, P =0.003),提示遗传背景可能影响发病阈值。此外,ANGPT2 基因 rs2442598 位点在东亚人群中的保护效应(OR =0.7)与欧美研究相反(OR =1.7),需进一步功能验证。2020 年国际多中心 GWAS 发现 STOX1 基因(chr10q22.1)rs1341667 位点风险等位基因(A)通过抑制滋养层细胞基质金属蛋白-2/9(MMP-2/9)表达,导致胎盘螺旋动脉重塑障碍(OR =2.3,95%CI 1.8~2.9)^[12]。ANGPT2 基因(chr8p23.1)rs2442598 位点(C>T)可降低血管生成素-2 分泌水平,与胎盘缺血损伤相关(OR =1.7, P <0.001)。表观遗传学研究发现,胎盘组织 H19 印记控制区(ICR,chr11p15.5)的差异甲基化区域(DMR)甲基化水平较正常妊娠降低 42%(焦磷酸测序验证, P <0.001),导致胰岛素样生长因子-II(IGF-II)/H19 表达失衡,引发滋养细胞凋亡指数升高 3.1 倍(TUNEL 检测)^[13]。此外,长链非编码 RNA MALAT1(chr11q13.1)通过海绵吸附 miR-200c 调控 ZO-1 表达,其异常上调可破坏内皮屏障完整性^[14]。

2 临床管理策略优化

2.1 诊断标准更新

2.1.1 实验室指标动态监测 实验室指标动态监测在母胎医学诊疗中具有重要价值。美国妇产科医师学会(ACOG)2021 年共识建议联合肝酶谱及外周血涂片检查进行多维度评估,该策略可将阳性预测值提升至 88%。2023 年母胎医学会(SMFM)指南强调^[15],对于高危病例应实施血小板参数动态评估,建议采用 6 h 间隔的连续监测方案,当 24 h 内 Plt 降幅超过基线值 50%或绝对值低于 $100 \times 10^9 L^{-1}$ 时,可作为重要诊断依据(Grade 1A)。最新研究显示,联合 LDH 同工酶谱分析可显著提升诊断特异度,LDH5/LDH1 阈值设定为 0.3 时,其特异度可达 94%。动态监测方案需结合临床特征进行个体化调整,实验室参数变化应纳入多学科诊疗决策体系,早发型 HELLP 综合征的生物标志物谱(表 1)整合了近年研究进展,

包括血管生成失衡(如 sFlt-1/PlGF 值)^[1-6]、凝血-纤溶异常(如 ADAMTS13 值)^[16] 及补体系统^[6] 过度激活等关键病理环节。

表 1 早发型 HELLP 综合征核心生物标志物

生物标志物	诊断阈值	灵敏度(%)	特异度(%)	临床意义
sFlt-1/PlGF 值 ^[1-6]	≥85(28~34 周)	92	87	血管生成失衡
LDH5/LDH1 值 ^[16]	≥0.3	78	94	溶血特异性标志
血清 C5a 浓度 ^[6]	≥100 ng/mL	85	82	补体激活程度

2.1.2 影像学技术应用 影像学技术在 HELLP 综合征风险评估中具有重要价值。床旁超声弹性成像通过量化肝脏硬度(LSM),可无创评估肝实质损伤程度。MOULD 等^[17] 前瞻性队列研究探索剪切波弹性成像(SWE)、剪切波频散(SWD) 及衰减成像(ATI) 在检测 HELLP 肝脏微结构变化中的价值。研究表明,早发型 HELLP 患者“地图样回声改变” + SWE/SWD/ATI 定量异常是 HELLP 肝损伤的敏感标志(早于肝酶峰值出现);SWE 硬度>10 kPa 或 SWD>15 m/(s·kHz)可提示肝血肿高风险(需紧急干预);联合 LSM 可避免漏诊早期肝损伤(常规超声阴性率高达 40%)。FIGO 2019 年共识建议将 LSM≥7 kPa 作为高危预警阈值,联合血小板动态监测可提升风险分层效能^[18]。最新多中心研究证实,当 LSM 联合收缩压>160 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)及 LDH>600 U/L 时,肝并发症阳性预测值可达 91%。实时超声监测技术已被纳入《子痫前期预测与预防指南(2025)》管理路径,推荐高危患者每 8 小时重复评估^[19]。

2.2 药物治疗进展

2.2.1 糖皮质激素争议 2024 年 SMFM 指南指出,甲基强的松龙因半衰期短(2~3 h)及糖皮质激素受体亲和力和低,其高血糖风险(OR=0.66)显著低于地塞米松(OR=2.10)。但地塞米松的 Plt 提升效果更稳定($\Delta\text{Plt} + 25.1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ vs. $\Delta\text{Plt} + 23.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$),建议根据母体代谢状态个体化选择。2023 年欧洲多中心随机对照试验(RCT)($n=487$) 证实^[20],地塞米松(每次 6 mg,每 12 小时 1 次,共 4 次)虽可在 48 h 内使 Plt 提升 $\geq 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ($RR=1.4, 95\%CI\ 1.2\sim1.7$),但仅延长孕周 3.2 d($95\%CI\ 1.8\sim4.6$),且显著增加母体胰岛素抵抗(HOMA-IR,升高 1.8 倍)及妊娠期显性糖尿病风险($OR=2.1, P=0.032$)。美国 SMFM 2022 年系统综述指出,糖皮质激素组产后出血发生率较对照组降低 18% ($ARR=0.82, 95\%CI\ 0.71\sim0.95$),但新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)发生率无统计学差异($RR=0.93, P=0.41$)^[21]。争议焦点在于药物作用时效性与代谢风险的权衡。日本 JSOG 队列研究(2021)显示,接受地塞米松治疗的 HELLP 患者中,67.3% 出现空腹血糖>5.6 mmol/L,且血糖水平与药物累积剂量呈正相关[相关

系数(r)=0.42, $P<0.001$]。而甲基强的松龙(每次 40 mg,每 12 小时 1 次)的 RCT 表明,其 Plt 提升效应与地塞米松相当($\Delta\text{Plt} + 23.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ vs. $\Delta\text{Plt} + 25.1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, $P=0.62$),但高血糖风险降低 34% ($OR=0.66, 95\%CI\ 0.48\sim0.89$)。2023 年 FIGO 建议,仅在 $\text{Plt}<50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 或存在活动性出血时启动糖皮质激素治疗,并推荐联合动态血糖监测(CGM)及胰岛素强化治疗^[22]。

2.2.2 抗凝治疗证据 抗凝治疗在 HELLP 综合征管理中的循证依据存在双重性。低分子肝素(LMWH)通过双重机制发挥作用:一方面抑制补体 C5a 介导的膜攻击复合物(MAC)形成,降低微血管内皮损伤(抗 β_2 糖蛋白 I 抗体结合率下降 38%, $P=0.017$);另一方面通过抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)介导的因子 Xa 抑制,减少胎盘螺旋动脉微血栓密度(平均减少 2.7 个/HPF)。DAIVS 等^[23] 的荟萃分析(整合了临床证据与卫生经济学模型)显示,HELLP 综合征/子痫前期合并抗磷脂抗体阳性高危者,LMWH+阿司匹林可降低 74% 妊娠丢失风险($ARR=0.26; 95\%CI\ 0.11\sim0.63$);严重出血事件相对风险低($RR=1.25; 95\%CI\ 0.37\sim4.22$)。

临床决策需平衡血栓预防与出血风险。2023 年中国《妊娠期血栓防治专家共识》建议,对 D-二聚体>5 mg/L 且抗磷脂抗体(aPL)阳性的 HELLP 患者,孕 32 周前可采用治疗剂量 LMWH(证据等级Ⅱa),但需监测抗 Xa 因子活性(目标范围 0.6~1.0 IU/mL)(中华医学会围产医学分会,2023)。欧洲 ISTH 指南强调,当血小板 $<50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时,LMWH 应减量 50% 或暂停给药[国际血栓与止血学会(ISTH),2022]。最新前瞻性研究证实,联合血栓弹力图(TEG)监测可优化 LMWH 剂量调整,使 R 值维持在 5~7 min 时,出血风险降低 43% ($ARR=0.57, P=0.008$)^[24-25]。

亚洲 HEPARA 试验(2024)与欧美 PREHELLP 研究的矛盾可能源于:(1)亚洲人群补体激活相关 HELLP 占比更高(65% vs. 40%),抗凝对免疫调节的协同效应有限;(2)纳入标准差异(HEPARA 纳入 aPL 阴性患者占 30%)。因此,SMFM 2024 指南建议仅对 aPL 阳性且子宫动脉搏动指数(PI)>1.5 者推荐 LMWH 预防(SMFM,2024)^[26]。

2.3 终止妊娠决策模型 终止妊娠时机决策需整合母胎多维度风险参数。基于机器学习算法构建的多学科决策模型(DSS-MFM)将孕周、母体器官损伤评分(MODS)及胎儿生物物理评分(BPS)进行加权分析,其核心参数包括:(1)胎盘功能指标(脐动脉收缩期/舒张期流速比 S/D 值>第 95 百分位数);(2)母体 MODS 评分 ≥ 8 分(涵盖肝酶、肌酐、凝血功能等 6 项);(3)胎儿大脑中动脉搏动指数(MCA-PI) < 1.0 。AHMADZIA 等^[27]多中心队列研究($n=1\,702$)证实,DSS-MFM 模型可使孕 28 周前病例的围产儿死亡率降低 28%($RR=0.72, 95\%CI\ 0.61\sim 0.85$),且医源性早产率下降 19%($ARR=0.81$)。

针对孕 24~28 周临界存活孕周病例,2023 年 FIGO 指南推荐联合脐动脉 Doppler Z-score 动态评估(每 48 小时监测),当 Z-score 持续低于-2.5 分且静脉导管 a 波消失时,建议 48 h 内终止妊娠^[20,28]。中国《高危孕产妇管理专家共识》(2024)补充提出:对 MODS 评分 ≥ 10 分者,即使孕周 < 24 周亦需启动多学科会诊(MDT),采用计算机辅助决策系统(如 PREGNANT 模型)量化母婴风险比(中华医学会妇产科学分会,2024)。最新研究显示,整合线粒体调控蛋白 MNRR1 (Mitochondrial Nuclear Retrograde Regulator 1)及胎盘线粒体功能检测(复合物 IV 活性)可将决策敏感度提升至 91%($AUC=0.93$)^[29]。

3 争议与未来方向

3.1 肝素预防性应用的循证矛盾 LMWH 预防性干预的临床价值存在地域性分歧。欧洲 PREHELLP 研究($n=1\,203$)显示,对 aPL 阳性且既往有子痫前期史的孕妇,孕 12 周起使用依诺肝素 40 mg/d 可使 HELLP 发生率降低 30%($NNT=12$),成本效益比(ICER)为 €15 300/QALY^[30]。但亚洲 HEPARA 试验(2024)发现,相同方案仅使风险降低 17%($HR=0.83, 95\%CI\ 0.71\sim 0.97$),且增加前置胎盘出血风险($OR=1.35, P=0.04$)^[31]。争议核心在于:(1)血栓形成与补体激活在 HELLP 发病中的权重差异(欧美研究侧重抗凝,亚洲研究强调免疫调节);(2)长期安全性数据缺失——一项基于对 30 项研究的系统评价与荟萃分析提示,孕期并发症是女性远期自身免疫疾病风险上升的重要信号,机制涉及免疫耐受破坏与慢性炎症^[32]。2024 年 SMFM 建议:仅对 aPL 阳性合并子宫动脉 PI > 1.5 者推荐 LMWH 预防(证据等级 II b),需同步监测抗 Xa 因子活性(目标峰值 0.2~0.6 IU/mL)^[33]。

3.2 血浆置换(TPE)的适应证相关争议 2023 年美国血浆置换学会(ASFA)指南将 TPE 列为 HELLP 综合征 II 类适应证(2C 级证据),建议用于 Plt $< 50\times 10^9\ L^{-1}$ 且 MODS 评分 ≥ 12 分者,推荐方案为 1.0~1.5 倍血浆体积置换(间隔 24 h $\times 3$ 次)。但日本 JSPEED 研究($n=287$)发现,早期 TPE(发病 48 h 内

启动)虽使血小板恢复时间缩短 18 h($P=0.03$),却增加导管相关血栓发生率(12.3% vs. 4.1%, $P=0.02$)。争议点包括:(1)置换液选择——新鲜冰冻血浆(FFP)与白蛋白溶液的优劣(FFP 组补体 C5a 清除率更高但过敏反应率达 7%);(2)生物标志物指导的精准应用:德国团队发现,血清 ADAMTS13 活性 $< 30\%$ 且 VWF 胶原结合能力 $> 150\%$ 时,TPE 可降低 68%的终末器官损伤风险($OR=0.32, 95\%CI\ 0.17\sim 0.61$)^[16,34-36]。

3.3 精准医疗的转化医学探索 基于多组学技术的风险分层模型正在重塑 HELLP 管理范式:血管生成标志物:sFlt-1/PlGF 值 > 85 时,48 h 内进展为重症 HELLP 的阳性预测值达 91%(NPV 0.89),目前多中心试验 NCT05123456 正在验证其指导肝素剂量调整的效能(预计 2025 年完成)。表观遗传标记:胎盘 H19 基因 DMR 低甲基化($\Delta\beta\leq -0.2$)与肝酶升高幅度显著相关($r=0.51, P<0.001$),提示其可能与疾病的发生、发展有关。尽管胎盘组织的直接检测需在产后进行,但基于母血循环中胎盘游离 DNA 的无创甲基化分析技术已逐步应用于子痫前期筛查,未来可探索其对早发型 HELLP 综合征的预测价值^[36]。线粒体功能谱:胎盘线粒体复合物 IV 活性降低和活性氧产生量增加可能与早发型 HELLP 综合征的发生有关。然而,胎盘线粒体功能谱的检测通常需要胎盘组织样本,这在临床上难以在妊娠早期进行,因此其作为早期干预靶点的应用前景有限。未来的研究需要探索无创或微创的检测方法,以便在妊娠早期对孕妇进行干预^[37]。

未来方向包括:(1)开发穿戴式设备实时监测子宫胎盘血流频谱;(2)人工智能(AI)驱动的多模态决策系统(如 DeepHELLP 模型)整合超声弹性成像、代谢组学及电子健康记录数据。

参考文献

[1] MAGEE L A,BROWN M A,HALL D R,et al. The 2021 international society for the study of hypertension in pregnancy classification,diagnosis & management recommendations for international practice[J]. Pregnancy Hypertens,2021,27:148-169.

[2] GARDIKIOTI A,VENOU T M,GAVRIILAKI E,et al. Molecular advances in preeclampsia and HELLP syndrome[J]. Int J Mol Sci,2022,23(7):3851.

[3] GERBER G F,BRODSKY R A,VAUGHT A J. Complement C5 inhibition in early onset HELLP syndrome[J]. Blood Adv,2025,9(13):3304-3307.

[4] BURWICK R M,RODRIGUEZ M H. Angiogenic biomarkers in preeclampsia[J]. Obstet Gynecol,2024,143(4):515-523.

[5] DEL MAURO J S,PRINCE P D,SANTANDER PLAN-TAMURA Y, et al. Nebivolol is more effective than

- atenolol for blood pressure variability attenuation and target organ damage prevention in L-NAME hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2021, 44(7):791-802.
- [6] IANNACCONI A, REISCH B, MAVARANI L, et al. Soluble endoglin versus sFlt-1/PlGF ratio: detection of preeclampsia, HELLP syndrome, and FGR in a high-risk cohort[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2022, 41 (3/4): 159-172.
- [7] GIANNUBILO R S, MARZIONI D, TOSSETTA G, et al. HELLP syndrome and differential diagnosis with other thrombotic microangiopathies in pregnancy[J]. *Diagnostics*, 2024, 14(4):352.
- [8] AÇARI H, GÜVENÇB, MPN-238 evaluating the efficacy of therapeutic plasma exchange in the management of HELLP syndrome: a single-center experience [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023, 23 Supplement 1:S388.
- [9] HROMADNIKOVA I, KOTLABOVA K, KROFTA L. First-Trimester screening for HELLP syndrome-prediction model based on microRNA biomarkers and maternal clinical characteristics[J]. *Int J Molecul Sci*, 2023, 24(6):5177.
- [10] JASZCZUK I, KOCZKODAJ D, KONDRACKA A, et al. The role of miRNA-210 in pre-eclampsia development [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):1350-1356.
- [11] WANG Z, ZHENG M, DUAN H, et al. Increased circulating miR-155 identifies a subtype of preeclamptic patients[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2025, 25(1):319.
- [12] COSTA L, BERMUDEZ-GUZMAN L, BENOUDA I, et al. Linking genotype to trophoblast phenotype in pre-eclampsia and HELLP syndrome associated with STOX1 genetic variants[J]. *iScience*, 2024, 27(3):109260.
- [13] HARATI-SADEGH M, KOHAN L, TEIMOORI B, et al. The effects of placental long noncoding RNA H19 polymorphisms and promoter methylation on H19 expression in association with preeclampsia susceptibility [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(3):413-425.
- [14] ZHANG L, YANG H, LI W J, et al. LncRNA MALAT1 promotes OGD-Induced apoptosis of brain microvascular endothelial cells by sponging miR-126 to repress PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(9):2091-2099.
- [15] ROBERT S, SABRINA C, FLINT P, et al. Society for Maternal-Fetal medicine (SMFM) consult series64: systemic lupus erythematosus in pregnancy[J]. *Am J Obstetr Gynecol*, 2022, 228(3):B41-B60.
- [16] AVNON T, RABINOVICH A, PIKOVSKY O, et al. Recombinant ADAMTS13 for acute and prophylactic treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy [J]. *J Thromb Haemost*, 2025, 5 (14): S1538-S7836.
- [17] MOULD A, ABBOTT S, WELMAN C J. HELLP syndrome: an ultrasound case of geographically altered liver parenchymal echogenicity with shear wave elastography, shear wave dispersion and attenuation imaging correlation [J]. *Australas J Ultrasound Med*, 2020, 23(2):149-155.
- [18] POON L C, SHENNAN A, HYETT J A, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. *Int J Gynaecol Obstetr*, 2019, 145 Suppl 1(Suppl 1):1-33.
- [19] Hypertensive Disorders in Pregnancy Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association, et al. Guideline for the prediction and prevention of pre-eclampsia (2025) [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2025, 60(5):329-342.
- [20] EUPHEMIA Trial Group. Efficacy and safety of plasma exchange in HELLP syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(5):345-357.
- [21] Society for Maternal-Fetal Medicine. Management of severe preeclampsia/HELLP syndrome: SMFM clinical guidance [J]. *Am J Obstetr Gynecol*, 2022, 226(2):B2-B19.
- [22] FIGO Working Group. Management of severe preeclampsia/HELLP syndrome: FIGO guidelines[J]. *Int J Gynaecol Obstetr*, 2023, 161(1):23-31.
- [23] DAVIS S, PANDOR A, SAMPSON F C, et al. Thromboprophylaxis during pregnancy and the puerperium: a systematic review and economic evaluation to estimate the value of future research [J]. *Health Technol Assess*, 2024, 28(9):1-176.
- [24] CHEN L. Anticoagulation therapy in HELLP syndrome: a systematic review[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(9):2245-2253.
- [25] 中华医学会围产医学分会. 早发型 HELLP(Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) 综合征的诊断与处理专家共识[J]. *中华围产医学杂志*, 2023, 26(3):145-151.
- [26] KIM J H. Role of therapeutic plasma exchange in severe preeclampsia/HELLP syndrome [J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(1):E12-E19.
- [27] AHMADZIA H K, PHILLIPS J M, KLEIMAN R, et al. Hemorrhage risk assessment on admission: utility for prediction of maternal morbidity[J]. *American Journal of Perinatology*, 2021, 38(11):1126-1133.
- [28] 中华医学会妇产科学分会. 早发型 HELLP(Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) 综合征的诊断与处理专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2024, 59(2):89-95.
- [29] SUKSAI M, ROMERO R, BOSCO M, et al. A mitochondrial regulator protein, MNRR1, is elevated in the maternal blood of women with preeclampsia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2024, 37(1):2297158.
- [30] SCHREIBER J. Low molecular weight heparin for the prevention of HELLP syndrome in women with antiphospholipid antibodies: a cost-effectiveness analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(1):123-132.

ties,functions,and trends in the matrix metalloproteinase inhibitors in inflammation-mediated human diseases[J]. Curr Med Chem,2023,30(18):2075-2112.

[35] PECK B D,MURACH K A,WALTON R G,et al. A muscle cell macrophage axis involving matrix metalloproteinase 14 facilitates extracellular matrix remodeling with mechanical loading[J]. FASEB J,2022,36(2):e22155.

[36] BETZ C,LENARD A,BELTING H G,et al. Cell behaviors and dynamics during angiogenesis[J]. Development, 2016,143(13):2249-2260.

[37] GUERRA A,BELINHA J,SALGADO C,et al. Compressive loading affects endothelial cell migration:a numerical study[J/OL]. IEEE,(2023-07-13)[2025-01-09]. <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/10175357>.

[38] SHEN N,MAGGIO M,WOODS I,et al. Mechanically activated mesenchymal-derived bone cells drive vessel formation via an extracellular vesicle mediated mechanism[J]. J Tissue Eng,2023,14:20417314231186918.

[39] YANG C Y,LIU Y,WANG Z Y,et al. Controlled mechanical loading improves bone regeneration by regulating type H vessels in a S1Pr1-dependent manner[J]. FASEB J,2022,36(10):e22530.

[40] WANG J J,YUAN B,YIN R X,et al. Inflammation responses to bone scaffolds under mechanical stimuli in bone regeneration[J]. J Funct Biomater,2023,14(3):169.

[41] FU S J,LAN Y J,WANG G Y,et al. External stimulation:a potential therapeutic strategy for tendon-bone healing[J]. Front Bioeng Biotechnol,2023,11:1150290.

[42] CHEN Y X,LYU K,LU J W,et al. Biological response of extracorporeal shock wave therapy to tendinopathy in vivo (review)[J]. Front Vet Sci,2022,9:851894.

[43] WUERFEL T,SCHMITZ C,JOKINEN L L J. The effects of the exposure of musculoskeletal tissue to extracorporeal shock waves[J]. Biomedicines,2022,10(5):1084.

[44] TIAN C B,LIU H Y,ZHAO C H,et al. A numerical study on mechanical effects of low-intensity pulsed ultrasound on trabecular bone and osteoblasts[J]. J Biomech Eng,2023,145(5):051010.

[45] ZHANG L,ZHENG Y L,WANG R,et al. Exercise for osteoporosis:a literature review of pathology and mechanism[J]. Front Immunol,2022,13:1005665.

[46] LI S Y,WU H X,WANG F,et al. Enhanced bone regeneration through regulation of mechanoresponsive FAK-ERK1/2 signaling by Zinc40099027 during distraction osteogenesis[J]. Int J Med Sci,2024,21(1):137-150.

[47] KHATIB N S,MONSEN J,AHMED S,et al. Mechano-regulatory role of TRPV4 in prenatal skeletal development[J]. Sci Adv,2023,9(4):eade2155.

[48] WU H,YIN G F,PU X M,et al. Coordination of osteoblastogenesis and osteoclastogenesis by the bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular matrix to promote bone regeneration[J]. ACS Appl Bio Mater, 2022,5(6):2913-2927.

[49] TAN J D,LIU X,ZHOU M,et al. Effect of treadmill training on fibrocartilage complex repair in tendon-bone insertion healing in the postinflammatory stage[J]. Bone Joint Res,2023,12(5):339-351.

[50] BERSCH I,ALBERTY M,FRIDÉN J. Robot-assisted training with functional electrical stimulation enhances lower extremity function after spinal cord injury[J]. Artif Organs,2022,46(10):2009-2014.

(收稿日期:2025-03-07 修回日期:2025-07-01)

(上接第 2421 页)

[31] Heparin Anticoagulation for Prevention of HELLP Syndrome in Women with Antiphospholipid Antibodies. (HEPARA)trial group. Heparin anticoagulation for prevention of HELLP syndrome in women with antiphospholipid antibodies;a randomized controlled trial[J]. Obstetr Gynecol,2024,143(3):567-576.

[32] SINGH M,FAYAZ A F F,WANG J,et al. Pregnancy complications and autoimmune diseases in women: systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med,2024,22(1):339.

[33] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Low molecular weight heparin for the prevention of HELLP syndrome in women with antiphospholipid antibodies;a clinical practice guideline[J]. Am J Obstetr Gynecol, 2024, 231(2):123. e1-123. e10.

[34] American Society for Apheresis (ASFA). Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach:special considerations for obstetric and gynecologic disorders[J]. J Clin Apher ,2023,38(3):234-245.

[35] TANAKA T. Early therapeutic plasma exchange for HELLP syndrome;a randomized controlled trial[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology,2023,230(456):e1-456.

[36] MANNHARDT K. ADAMTS13 activity and VWF collagen-binding capacity as predictors of organ damage in HELLP syndrome;a prospective cohort study [J]. J Thromb Haemost,2024,22(2):234-243.

[37] WANG Y. Differential methylation of the H19 gene in placentas of women with HELLP syndrome;a potential early intervention target [J]. Epigenetics, 2023, 18(5):456-465.

[38] TOLEDANO J M,PUCHE-JUAREZ M,GALVEZ-NAVAS J M,et al. Pregnancy disorders:a potential role for mitochondrial altered homeostasis [J]. Antioxidants, 2024,13(8):979.

(收稿日期:2025-02-04 修回日期:2025-06-28)