

ABO血型与妊娠并发症的关系*

陈秋和^{1,2}, 陈倩^{1,2}, 张林^{1,2}, 胡雅毅^{1,2△}

1. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041)

【摘要】 ABO血型系统是临床上最常用的血型分类,其抗原(A、B和H决定簇)是在红细胞和其他多种细胞系和组织中表达的复杂碳水化合物分子,由位于9号染色体(9q34.1-q34.2)上的ABO基因座决定。ABO血型与许多人类疾病的发展有关,如心血管疾病、感染性疾病和肿瘤性疾病等,孕妇ABO血型与各种妊娠并发症之间的关系成为产科医生近来研究的热点,包括子痫前期(PE)及其相关疾病、妊娠相关静脉血栓栓塞症(PA-VTE)、妊娠期糖尿病(GDM)和产后出血(PPH)等。本文对ABO血型与这些妊娠并发症的关系研究进行回顾,现有证据大多支持以下观点:①O血型是PE患病的保护因素,AB血型增加了PE的患病风险;②非O血型比O血型更容易发生PA-VTE;③O血型或AB血型可能与GDM的发生有关;④O血型较非O血型发生PPH的风险更高。未来需要进行更深入的流行病学和遗传学研究来证实,这些发现可为产科疾病的发病机制研究提供新的思路,为产科医生对相关疾病的防治提供理论依据。

【关键词】 ABO血型 妊娠并发症 子痫前期 妊娠相关静脉血栓栓塞症 妊娠期糖尿病 产后出血

Relationship Between ABO Blood Group and Pregnancy Complications CHEN Qiu-he^{1,2}, CHEN Qian^{1,2}, ZHANG Lin^{1,2}, HU Ya-yi^{1,2△}. 1. Department of Obstetrics and Gynaecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children of the Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: yayi.hu@163.com

【Abstract】 ABO blood group system is the most commonly used blood group classification system in clinic practice. The relevant antigens, A, B and H determinants, are complex carbohydrate molecules that are expressed in red blood cells and other cell lines and tissues. These antigens are determined by the ABO locus located on chromosome 9 (9q34.1-q34.2). ABO blood group is associated with the development of many human diseases, e.g., cardiovascular diseases, infectious diseases, and tumors. The relationship between the ABO blood group of pregnant women and various pregnancy complications, including preeclampsia (PE) and the related diseases, pregnancy associated venous thromboembolism (PA-VTE), gestational diabetes mellitus (GDM), and postpartum hemorrhage (PPH), have become the focus of obstetricians' recent research interest. Herein, we reviewed the relationship between ABO blood group and these pregnancy complications, and found that most of the reported findings supported the following views: 1) Blood type O is a protective factor for PE, while blood type AB increases the risk of PE; 2) blood types other than O are more prone to PA-VTE than blood type O; 3) blood type O or blood type AB may be related to the pathogenesis of GDM; 4) women of blood type O are at higher risks for PPH than those of other blood types. More in-depth epidemiological and genetic studies are needed to confirm these findings in the future. These findings can provide new ideas for researching into the pathogenesis of obstetric diseases and form the theoretical basis for obstetricians to prevent and treat related diseases.

【Key words】 ABO blood group Pregnancy complications Preeclampsia Pregnancy-related venous thromboembolism Gestational diabetes mellitus Postpartum hemorrhage

ABO血型系统是临床上最常用的血型分类,自1901年奥地利学者KARL LANDSTEINER首次发现以来,已经成为科学家们一个多世纪以来深入研究的内容。ABO血型系统的抗原(A、B和H决定簇)是在红细胞和其他多种细胞系和组织中表达的复杂碳水化合物分子,由位于9号染色体(9q34.1-q34.2)上的ABO基因座决定。其中A和B等位基因可编码不同的糖基转移酶(glycosyltransferases, GT),其作用是将糖单位转移到多肽和红细胞膜糖脂

上^[1]。AGT和BGT能够催化活性形式的糖类N-乙酰半乳糖胺或D-半乳糖添加到共同前体侧链上,将H物质转化为A抗原或B抗原,而O等位基因编码非功能酶,因此基因型为OO的个体缺乏糖基转移酶,表达未修饰的H物质^[2]。ABO抗原并非仅局限于红细胞,而是广泛表达于多种人类细胞和组织,包括上皮、感觉神经元、血小板和血管内皮等^[3]。因此,ABO血型不仅在输血和移植医学中至关重要,也参与了各种全身性疾病的发生,包括肿瘤性疾病、感染性疾病和心血管疾病^[3]。

正常妊娠时,胚胎着床在宫腔的适当部位,并继续生

* 四川省重点研发项目(No.22ZDYF2360)资助

△ 通信作者, E-mail: yayi.hu@163.com

长发育,至足月时临产分娩。若胚胎种植在宫腔以外、或胚胎或胎儿在宫内生长发育的时间过短或过长、或母体出现各种妊娠特有的脏器损害,即为妊娠并发症。妊娠相关并发症严重危害母婴健康,孕妇ABO血型与各种妊娠并发症之间的关系成为产科医生近来研究的热点,包括子痫前期及其相关疾病,妊娠相关静脉血栓栓塞症、妊娠期糖尿病和产后出血等^[3]。本文将对ABO血型与这些妊娠并发症的关系进行综述,为产科疾病的发病机制研究提供新的思路,为产科医生对相关疾病的防治提供理论依据。

1 ABO血型与子痫前期、HELLP综合征及胎儿生长受限

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种妊娠特异性综合征,影响约3%~5%的孕妇,其定义是妊娠20周后出现收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,且伴有下列任意1项:尿蛋白定量 ≥ 0.3 g/24 h,或尿蛋白/肌酐比值 ≥ 0.3 ,或随机尿蛋白 $\geq (+)$;无蛋白尿但伴有以下任意1种器官或系统受累:心、肺、肝、肾等重要器官,或血液系统、消化系统、神经系统的异常改变,胎盘-胎儿受到累及等^[4-5]。PE是全球孕产妇和围产儿发病率和死亡率的主要原因之一,但其病因尚不明确^[6]。2013年的一项系统评价和荟萃分析^[7]报道,AB血型较非AB血型女性发生PE的风险增加了2倍($OR=2.42$, 95% $CI: 1.63 \sim 3.58$, $I^2=0.0\%$, $P=0.39$),但仅基于两项原始研究。一项2016年的系统评价和荟萃分析表明^[3],与非O血型相比,O血型可能对PE的发展具有一定的保护作用($OR=0.77$, 95% $CI: 0.67 \sim 0.88$, $I^2=28.2\%$, $P=0.21$)。然而,随后发表的研究结果并不一致,AVCI等^[8]研究表明PE组与对照组ABO血型分布差异有统计学意义,PE患者AB血型百分比高于对照组($P=0.029$)。AB血型组发生PE的风险显著高于其他血型($P=0.006$)。但另外3项研究认为ABO血型和PE之间没有明显的关联^[9-11]。由于上述研究结果的争议,2021年的系统评价纳入了12篇文章进行分析^[12],结果表明,O血型是PE患病的保护因素($OR=0.95$, 95% $CI: 0.93 \sim 0.97$, $I^2=18\%$, $P=0.26$),AB血型增加了PE的患病风险($OR=1.46$, 95% $CI: 1.12 \sim 1.91$, $I^2=62\%$, $P=0.01$),A、B血型对PE患病风险无显著影响($OR=1.02$, 95% $CI: 0.90 \sim 1.16$, $I^2=49\%$, $P=0.05$ 和 $OR=1.02$, 95% $CI: 0.98 \sim 1.05$, $I^2=0\%$, $P=0.81$),但A血型显示与早发性PE相关($OR=0.53$, 95% $CI: 0.33 \sim 0.83$, $I^2=0\%$)。

尽管ABO血型系统与疾病之间的关系研究已逐渐深入,ABO血型系统如何引起和影响子痫前期的机制尚不

清楚。THAN等^[13]研究发现,胎盘蛋白13(placental protein 13, PP13)是一种胎盘特异性半乳糖凝集素,在母胎界面发挥重要的免疫生物学功能,现在被认为是重度PE的早期生物标志物,其代谢受ABO血型调节。孕妇产生的PP13可能通过与ABO血型抗原末端的 β -半乳糖苷(如N-乙酰半乳糖胺、半乳糖和岩藻糖)结合而与PE的发生有关,这似乎在AB血型孕妇中更为明显,因为A和B抗原决定簇的同时存在导致与PP13的更有效结合。ALPOIM等^[14]研究表明,与来自O血型的受试者相比,来自非O(A、B和AB)血型的受试者的凝血因子VIII(FVIII)和血管性血友病因子(von Willebrand Factor, VWF)显著升高,而PE妇女的VWF和/或FVIII水平也高于健康怀孕妇女,VWF可以促进血小板聚集/黏附和动脉粥样硬化,导致内皮功能障碍,说明促血栓状态的存在可能被认为是将PE与ABO血型联系起来的因素之一。XIAO等^[15]发现,ADAMTS13是ADAMTS(一种具有1型血小板反应蛋白重复序列的去整合素和金属蛋白酶)家族的成员,该酶负责从循环中切割和清除超大血管性血友病因子(the most haemostatically active form of VWF, ULVWF),在调节止血和血栓形成中发挥重要作用。ADAMTS13与ULVWF之间的不平衡可能存在胎盘绒毛间和螺旋血管血栓形成的风险,从而影响子宫胎盘循环和导致胎儿宫内窘迫。胎盘缺血和缺氧可能导致胎盘绒毛组织中ADAMTS13的局部合成进一步下降,从而导致ULVWF升高,这种恶性循环可能与PE的发病机制和结果有关。另外,有研究表明^[16],一些炎症标志物,比如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和可溶性细胞间黏附分子1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)在ABO基因座上被单核苷酸多态性rs651007上调,特别是A等位基因,由于这些标志物与PE相关联,因此这是另一种可能的机制。

关于ABO血型与HELLP综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, HELLP syndrome)及胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR; intrauterine growth restriction, IUGR)之间的关系的研究很少,这两种疾病与PE有相同的病理生理机制。HELLP综合征以溶血,肝酶升高及血小板减少为特点,是PE的严重并发症,常危及母婴生命。SEZIK等^[17]对547例患有重度PE的土耳其妇女进行回顾性研究发现,O型Rh阴性患者的HELLP综合征发生率是整个研究人群的两倍(48% vs. 24%, $OR=3.1$, 95% $CI: 1.28 \sim 7.43$),这是第一个报告HELLP患者中ABO血型的分布情况,但该研究样本量小,还应进行更大样本量的研究。IUGR病因复杂,PE与胎盘微循环中纤维蛋白沉积和IUGR有关。BURGESS等^[18]提

取了126例早发性PE(<34孕周)、126例晚发性PE(≥ 34 孕周)女性和259例对照者的医疗信息,以调查母体ABO血型和PE亚型与IUGR之间的关联,结果发现,AB型血的女性发生晚发性PE的风险是O型血女性的3倍($OR=3.35$, $95\%CI: 1.02 \sim 11.05$)。在患有早发性PE的女性中,B型血的女性发生IUGR的风险是O血型女性的5倍($OR=5.44$, $95\%CI: 1.65 \sim 17.94$)。CLARK和GREER^[19]对严重FGR妊娠的母亲(病例 $n=128$,对照 $n=288$)进行了前瞻性病例对照研究,以确定FGR是否与特定的母体血型相关,结果表明FGR与ABO基因型或表型之间没有关联,但血型和FGR之间可能存在联系,因为两者都与心血管疾病有关,应该在更大样本量的研究中得到证实。综上所述,O血型是PE患病的保护因素,AB血型增加了PE的患病风险。

2 ABO血型与妊娠相关静脉血栓栓塞症

ABO血型是最早确定的静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)危险因素之一,目前已知ABO血型可能影响止血平衡,因为它会影响VWF,从而影响血浆凝血因子Ⅷ的水平。2012年一项系统评价中纳入了38项研究^[20],共10 305例VTE病例,结果表明,与对照组相比,VTE患者中非O血型的患病风险更高($OR=2.09$, $95\%CI: 1.83 \sim 2.38$; $P<0.000\ 01$)。为了证实ABO血型与中国人VTE的风险有关,SUN等^[21]分析了一个包含超过200 000例汉族患者的大型数据库中ABO血型的分布,发现在VTE患者中非O血型在统计学上高于非VTE患者,这表明在汉族人群中非O血型发生VTE的风险更高^[22],但非O型血患者VTE风险较高的确切机制很复杂,需要进一步探索。有研究表明^[2],ABO血型可能通过改变AGT和BGT的活性来影响VTE的风险,进一步调节FⅧ和VWF血浆水平,从而参与控制其被ADAMTS13清除和/或切割。此外,由于ABO抗原也在各种其他组织上表达,包括血小板和血管内皮,因此推测ABO基因座可能通过VWF独立机制调节VTE风险,这一假设得到了一项荟萃分析的支持,证实了ABO基因座与不同心血管内表型的关联,例如sICAM-1、可溶性P-选择素(sP-选择素)和可溶性E-选择素(sE-选择素)^[23]。ALBÁNEZ等^[24]研究发现衰老和ABO血型通过相互关联的机制调节VWF水平,A/B抗原的存在是VWF/FⅧ水平随年龄增加的关键因素。另外,多个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)已被证实与VTE相关,为了提高首次VTE事件的风险预测,DE HAAN等^[25]首次开发了一个遗传风险评分(genetic risk score, GRS),其中包括5个SNPs与VTE的关联

最强,包括ABO(rs8176719)、FV(rs6025)、凝血酶原G20210A(rs1799963)、FGG(rs2066865)和F11(rs2036914)。AHMAD等^[26]在该研究基础上开发了一个8-SNP GRS来预测VTE复发的风险,FII(rs1799963)、FV(rs6025)、ABO(rs8176719)、ApoM(rs805297)、F11(rs2036914)、FGG(rs2066865)、PAI-1(rs1799889)和TFAM(rs1937),说明ABO血型基因rs8176719位点的SNP与VTE的易感性相关。

目前已知非O血型是VTE的危险因素,但只有很少的证据报告其对妊娠相关VTE(pregnancy associated venous thromboembolism, PA-VTE)的影响。LARSEN等^[27]对71 729例丹麦妇女进行了巢式病例对照研究,结果发现,与O血型女性相比,A型或AB血型女性在妊娠或产褥期发生VTE的风险较高(调整后 $OR=2.4$, $95\%CI: 1.3 \sim 4.3$ 和调整后 $OR=2.0$, $95\%CI: 0.7 \sim 5.8$)。WANG等^[28]对1 000 997名瑞典妇女进行了一项队列研究,结果表明,与O血型相比,A型和B型血女性有更高的产前和产后VTE风险($OR=1.4 \sim 1.8$),而非O型血增加PA-VTE风险的生物学机制尚有待研究。综上所述,非O血型比O血型更容易发生PA-VTE。

3 ABO血型与妊娠期糖尿病

ABO抗原影响多种生物标志物,如E-选择素、P-选择素、TNF- α 、sICAM-1和白细胞介素-6^[23],并与胰岛素抵抗和2型糖尿病的发展密切相关。2022年的一项荟萃分析结果表明^[29],ABO血型对2型糖尿病的相对易感性为A型[相对风险(relative risk, RR)=1.05, $95\%CI: 0.93 \sim 1.18$]、B型($RR=1.03$, $95\%CI: 0.91 \sim 1.18$)、AB型($RR=1.25$, $95\%CI: 0.78 \sim 1.99$)和O型($RR=1.11$, $95\%CI: 0.82 \sim 1.48$),其中AB型个体患该病的风险最高,而B型个体患该病的风险最低。因此,ABO表型可以被认为是该疾病的可能风险因素或潜在遗传决定因素,可用于改善诊断和治疗。

一些流行病学研究探讨了ABO血型与妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的关系,但研究结果大多不一致。一项针对792名健康伊朗女性的研究报告称,AB型血的女性在妊娠中期的空腹血糖水平高于A型血的女性^[30]。另一项土耳其的研究发现^[31],患有GDM的孕妇中O型血的分布高于非GDM孕妇(52.2% vs. 33.3%),SAPANONT等^[32]也发现O血型独立地增加了GDM的风险(调整后的 $OR=1.99$, $95\%CI: 1.32 \sim 3.0$, $P=0.001$)。最近在中国进行的一项前瞻性研究报告称^[33],AB血型是GDM发生的保护因素(AB血型vs.非AB血型: $OR=1.44$, $95\%CI: 1.13 \sim 1.83$),与以色列阿富拉Emek医疗中心的一

项回顾性队列研究结果一致^[34]。但也有研究报道AB血型是日本人群GDM的危险因素(调整后 $OR=2.73$, $95\%CI: 1.64 \sim 4.57$)^[35]。KARAGOZ等^[36]纳入土耳其开塞利医院的233例GDM患者,研究表明GDM组与对照组ABO血型分布差异有统计学意义,GDM患者AB血型百分比高于对照组($P=0.029$),说明AB血型女性发生GDM的风险更高。O血型显著增加了GDM患者产后患糖尿病的风险,而AB型血则相对轻度增加,B型血风险最低($P=0.001$)。另外,Rh阳性血型可增加GDM产后发生糖尿病的风险。同样,法国LEMAITRE等^[37]研究表明,AB血型比O血型女性更容易发生GDM($OR=2.50$, $95\%CI: 1.43 \sim 4.36$, $P=0.001$)。与O型Rh阳性女性相比,AB型Rh阳性女性发生GDM的风险升高($OR=3.02$, $95\%CI: 1.69 \sim 5.39$, $P<0.001$)。Rh因子的主要作用与磷脂的膜组织和各种膜糖蛋白的表达有关,Rh因子可能通过影响葡萄糖转运,从而影响糖尿病的发展^[37]。相比之下,在一项5 320例泰国孕妇进行的回顾性队列研究中,未发现ABO血型与患GDM的风险之间存在显著关联^[38]。CHEN等^[39]将进行一项荟萃分析,该研究将为支持ABO血型与GDM发生风险之间的关系提供证据。根据目前研究结果表明,O血型或AB血型可能与GDM的发生有关。

4 ABO血型与产后出血

产后出血(postpartum hemorrhage, PPH)是分娩期严重的并发症,是我国产妇死亡的最主要原因。由于VWF和FⅧ因子水平较低,O型血与出血倾向增加有关。2013年一项系统评价和荟萃分析最终纳入22个研究^[40],包括468例出血患者和超过450 000名对照者,结果显示,在出血患者中O血型的比例显著高于对照组($OR=1.33$, $95\%CI: 1.25 \sim 1.42$, $P<0.001$)。法国CHAULEUR等^[41]将PPH分为严重PPH组,非严重PPH组和对照组,以更准确判断血型与PPH严重程度的关系,结果发现,O血型与严重PPH的显著风险独立相关(调整后的 $OR=1.84$, $95\%CI: 1.32 \sim 2.57$)。DRUKKER等^[42]纳入125 768例产妇进行的一项回顾性研究结果也表明,相对于非O型血的女性,O血型女性发生PPH的风险增加($OR=1.14$, $95\%CI: 1.05 \sim 1.23$, $P<0.001$)。KAHR等^[43]对1 477例孕妇进行前瞻性队列研究发现,与非O血型女性相比,O血型女性的失血量增加,差异有统计学意义[分别为(529.2 ± 380.4) mL和(490.5 ± 276.4) mL, $P=0.024$]。在调整产后失血的主要危险因素后,上述指标差异仍然有统计学意义(差异47 mL, $P=0.019$)。一项多中心数据库的回顾性队列分析结果显示^[44],O型血与剖宫产妇女的出血风险之间存在关联,然

而考虑到凝血特征、血小板计数和组织因素,需要更多的前瞻性研究,才能得出ABO系统是否可以被视为PPH的遗传风险的结论。尽管有这些结果,但是也有研究并未观察到ABO血型对PPH风险的影响^[45-46]。另外,美国HOBGOOD^[47]使用流行病学方法,提出一个假设,由于过去50年美国移民政策的变化导致美国的ABO基因频率发生变化,即妊娠期出血和死亡率相关的基因ABO O在美国的频率增加,从而导致PPH和其他孕产妇死亡原因增加。有趣的是,冷储存、低滴度、O型全血(Cold-stored, low-titer, type-O whole blood, LTOWB)正越来越多地用于严重出血患者的复苏,但在PPH患者中并不常见,有两项研究报道了少数PPH患者使用LTOWB治疗,结果发现两家机构均未观察到严重的输血不良反应,所有病例的临床结果均良好,但需要更大规模的研究来比较LTOWB和传统复苏策略之间的结果^[48-49]。综上所述,O血型较非O血型发生PPH的风险更高。

5 总结和展望

ABO血型可能通过不同的已知和未知机制影响各种妊娠并发症的风险,现有证据大多支持以下观点:①O血型是PE患病的保护因素,AB血型增加了PE的患病风险;②非O血型比O血型更容易发生PA-VTE;③O血型或AB血型可能与GDM的发生有关;④O血型较非O血型发生PPH的风险更高。由于ABO/Rh血型表型在整个生命周期中都是稳定的,基于全球种族的不同人群,包括A、B、AB和O型血在内的不同表型的分布存在很大差异,所以这些研究之间关联程度的不同结果可能是由于取决于不同的样本量、研究的种族/民族起源和人口特征。目前关于ABO血型与妊娠相关并发症的研究多为回顾性研究且样本量小,关于ABO血型如何影响疾病的病理生理机制以及ABO血型基因SNP与妊娠相关疾病易感性的研究较少,所以进行多中心、前瞻性的临床研究来确定各地区ABO血型与妊娠并发症间的关联具有重大意义,需要进行更深入的流行病学和遗传学研究来证实,这一发现将有助于筛查高危血型的人群,从而及时改变其生活方式和健康行为,也有助于产科医生识别有发生妊娠相关并发症风险的患者,从而及时采取适当的措施。

迄今为止,对疾病背景下ABO血型意义的认识主要基于观察性研究,根据血型对患者和对照进行分层,并显示与疾病或疾病阶段的关联,有关其潜在机制的信息非常有限。目前我们知道ABO血型系统具有高度的多态性,在动物模型中难以模拟ABO血型抗原,从而难以探讨ABO血型与疾病发病机制的关系。随着分子生物学技

术、转基因技术和生物分析工具的发展,期望进行相关实验研究来解开ABO血型系统如何导致和影响疾病的谜底,未来有可能使用ABO血型表型(作为单一风险因素或与其他风险因素结合)来预测个体妊娠相关并发症的风险,并作为诊断或预后的生物标志物和治疗靶点。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] GOUMIDI L, THIBORD F, WIGGINS K L, *et al.* Association between ABO haplotypes and the risk of venous thrombosis: impact on disease risk estimation. *Blood*, 2021, 137(17): 2394–2402.
- [2] IBRAHIM-KOSTA M, BAILLY P, SILVY M, *et al.* ABO blood group, glycosyltransferase activity and risk of venous thromboembolism. *Thromb Res*, 2020, 193: 31–35.
- [3] FRANCHINI M, MENGOLI C, LIPPI G. Relationship between ABO blood group and pregnancy complications: A systematic literature analysis. *Blood Transfus*, 2016, 14(5): 441–448.
- [4] ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(1): 1[2022-03-29]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.1097/AOG.0000000000003018>. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.
- [5] MOL B W J, ROBERTS C T, THANGARATINAM S, *et al.* Preeclampsia. *Lancet*, 2016, 387(10022): 999–1011.
- [6] SAY L, CHOU D, GEMMILL A, *et al.* Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014, 2(6): e323–e333[2022-03-29]. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).
- [7] ALPOIM P N, DE BARROS PINHEIRO M, JUNQUEIRA D R G, *et al.* Preeclampsia and ABO blood groups: A systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(3): 2253–2261.
- [8] AVCI D, KARAGOZ H, OZER O, *et al.* Are the blood groups of women with preeclampsia a risk factor for the development of hypertension postpartum? *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 617–622.
- [9] AGHASADEGHI F, SAADAT M. Association between ABO and Rh blood groups and risk of preeclampsia: A case-control study from Iran. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(2): 173–176.
- [10] OKOYE H, EFOBI C, UGWU A, *et al.* ABO blood group as a biomarker of preeclampsia among antenatal clinic attendees in Nigeria. *Niger J Clin Pract*, 2020, 23(5): 729–733.
- [11] MAHASUB N, BORIBOONHIRUNSARN D. Relationship between ABO blood groups and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 2020, 39(3): 348–353.
- [12] LI T, WANG Y, WU L, *et al.* The association between ABO blood group and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 665069[2022-03-29]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.3389/fcvm.2021.665069>. doi: 10.3389/fcvm.2021.665069.
- [13] THAN N G, ROMERO R, MEIRI H, *et al.* PP13, maternal ABO blood groups and the risk assessment of pregnancy complications. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21564[2022-03-29]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.1371/journal.pone.0021564>. doi: 10.1371/journal.pone.0021564.
- [14] ALPOIM P N, GOMES K B, GODOI L C, *et al.* ADAMTS13, FVIII, von Willebrand factor, ABO blood group assessment in preeclampsia. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(23/24): 2162–2166.
- [15] XIAO J, FENG Y, LI X, *et al.* Expression of ADAMTS13 in normal and abnormal placenta and its potential role in angiogenesis and placenta development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9): 1748–1756.
- [16] PHALOPRAKARN C, TANGJITGAMOL S. Maternal ABO blood group and adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol*, 2013, 33(2): 107–111.
- [17] SEZIK M, TOYRAN H, YAPAR E G. Distribution of ABO and Rh blood groups in patients with HELLP syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2002, 267(1): 33–36.
- [18] BURGESS A, JOHNSON T S, SIMANEK A, *et al.* Maternal ABO blood type and factors associated with preeclampsia subtype. *Biol Res Nurs*, 2019, 21(3): 264–271.
- [19] CLARK P, GREER I A. The influence of maternal Lewis, Secretor and ABO(H) blood groups on fetal growth restriction. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(12): 2411–2415.
- [20] DENTALI F, SIRONI A, AGENO W, *et al.* Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: Results from a meta-analysis of the literature. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(5): 535–548.
- [21] SUN X, FENG J, WU W, *et al.* ABO blood types associated with the risk of venous thromboembolism in Han Chinese people: A hospital-based study of 200, 000 patients. *Sci Rep*, 2017, 7: 42925[2022-03-29]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.1038/srep42925>. doi: 10.1038/srep42925.
- [22] GANDARA E, KOVACS M J, KAHN S R, *et al.* Non-OO blood type influences the risk of recurrent venous thromboembolism. A cohort study. *Thromb Haemost*, 2013, 110(6): 1172–1179.
- [23] KIECHL S, PARÉ G, BARBALIC M, *et al.* Association of variation at the ABO locus with circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble P-selectin, and soluble E-selectin. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(6): 681–686.
- [24] ALBÁÑEZ S, OGIWARA K, MICHELS A, *et al.* Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(5): 953–963.
- [25] DE HAAN H G, BEZEMER I D, DOGGEN C J, *et al.* Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood*, 2012, 120(3): 656–663.
- [26] AHMAD A, SUNDQUIST K, PALMER K, *et al.* Risk prediction of recurrent venous thromboembolism: A multiple genetic risk model. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 47(2): 216–226.
- [27] LARSEN T B, JOHNSEN S P, GISLUM M, *et al.* ABO blood groups and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. A population-based, nested case-control study. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(2): 300–304.
- [28] WANG C, LE RAY I, LEE B, *et al.* Association of blood group and red blood cell transfusion with the incidence of antepartum, peripartum and

- postpartum venous thromboembolism. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13535[2022-03-29]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.1038/s41598-019-49566-3>. doi: 10.1038/s41598-019-49566-3.
- [29] CANO E A, ESGUERRA M A, BATAUSA A M, *et al*. Association between ABO blood groups and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Curr Diabetes Rev*, 2022[2022-04-27]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.2174/1573399818666220427124448>. doi: 10.2174/1573399818666220427124448.
- [30] SEYFIZADEH N, SEYFIZADEH N, YOUSEFI B, *et al*. Is there association between ABO blood group and the risk factors of unfavorable outcomes of pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 28(5): 578–582.
- [31] DONMA M M. Macrosomia, top of the iceberg: The charm of underlying factors. *Pediatr Int*, 2011, 53(1): 78–84.
- [32] SAPANONT K, SUNSANEVITHAYAKUL P, BORIBOONHIRUNSARN D. Relationship between ABO blood group and gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(8): 1255–1259.
- [33] ZHANG C, LI Y, WANG L, *et al*. Blood group AB is protective factor for gestational diabetes mellitus: A prospective population-based study in Tianjin, China. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(6): 627–637.
- [34] ROM E, YOGEV M, SELA N, *et al*. The association between ABO blood groups and gestational diabetes mellitus: A retrospective population-based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021: 1–5[2022-03-29]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.1080/14767058.2021.1941852>. doi: 10.1080/14767058.2021.1941852.
- [35] SHIMODAIRA M, YAMASAKI T, NAKAYAMA T. The association of maternal ABO blood group with gestational diabetes mellitus in Japanese pregnant women. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10(2): S102–S105.
- [36] KARAGOZ H, ERDEN A, OZER O, *et al*. The role of blood groups in the development of diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 1613–1617.
- [37] LEMAITRE M, PASSET M, GHESQUIÈRE L, *et al*. Is the development of gestational diabetes associated with the ABO blood group/rhesus phenotype? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 916903[2022-06-22]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.3389/fendo.2022.916903>. doi: 10.3389/fendo.2022.916903.
- [38] SHIBATA-HIRAIZUMI Y, SUZUKI S. Maternal ABO blood group and adverse pregnancy outcomes in Japanese population. *J Perinatol*, 2013, 33(9): 743.
- [39] CHEN D, LIN L, HONG Q, *et al*. Relationship between ABO blood group and gestational diabetes mellitus: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(19): e25877[2022-03-29]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.1097/MD.00000000000025877>. doi: 10.1097/MD.00000000000025877.
- [40] DENTALI F, SIRONI A, AGENO W, *et al*. Relationship between ABO blood group and hemorrhage: A systematic literature review and meta-analysis. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(1): 72–82.
- [41] CHAULEUR C, COCHERY-NOUVELLON E, MERCIER E, *et al*. Some hemostasis variables at the end of the population distributions are risk factors for severe postpartum hemorrhages. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(12): 2067–2074.
- [42] DRUKKER L, SREBNIK N, ELSTEIN D, *et al*. The association between ABO blood group and obstetric hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42(3): 340–345.
- [43] KAHR M K, FRANKE D, BRUN R, *et al*. Blood group O: A novel risk factor for increased postpartum blood loss? *Haemophilia*, 2018, 24(4): e207–e212.
- [44] BADE N A, KAZMA J M, AMDUR R L, *et al*. Blood type association with bleeding outcomes at delivery in a large multi-center study. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50(2): 439–445.
- [45] CLARK P, WALKER I D, GOVAN L, *et al*. The GOAL study: A prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol*, 2008, 140(2): 236–240.
- [46] ALI-SALEH M, LAVIE O, ABRAMOV Y. Evaluation of blood type as a potential risk factor for early postpartum hemorrhage. *PLoS One*, 2019, 14(4): e214840[2022-03-29]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.1371/journal.pone.0214840>. doi: 10.1371/journal.pone.0214840.
- [47] HOBGOOD D K. ABO O gene frequency increase in the US might be causing increased maternal mortality. *Med Hypotheses*, 2020, 144: 109971[2022-03-29]. <https://sci1.tongyongbei.com/10.1016/j.mehy.2020.109971>. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109971.
- [48] MORRIS D S, BRAVERMAN MVA, COREAN J, *et al*. Whole blood for postpartum hemorrhage: Early experience at two institutions. *Transfusion*, 2020, 60(Suppl 3): S31–S35.
- [49] BAHR T M, DUPONT T L, MORRIS D S, *et al*. First report of using low-titer cold-stored type O whole blood in massive postpartum hemorrhage. *Transfusion*, 2019, 59(10): 3089–3092.

(2022-01-10 收稿, 2022-08-14 修回)

编辑 姜 恬