

先兆子痫患者血浆组织因子及其抑制物联合检测的初步应用

黎建安, 曾 丽, 黄健红(广东省妇幼保健院检验科, 广州 510010)

【摘要】 目的 探讨先兆子痫(PE)患者血浆组织因子(TF)、组织因子抑制物(TFPI)和 TF/游离 TFPI(f-TFPI)的变化及其临床意义。**方法** 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 PE 患者、正常妊娠晚期孕妇和未怀孕正常体检妇女 TF、f-TFPI 水平。**结果** (1)PE 患者与正常妊娠孕妇相比,血浆 TF 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);PE 和正常妊娠孕妇与未妊娠妇女相比,血浆 TF 也明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。(2)PE 患者血浆 f-TFPI 水平明显高于正常妊娠孕妇和未妊娠妇女,差异有统计学意义($P < 0.01$),但正常妊娠孕妇与未妊娠妇女 f-TFPI 差异无统计学意义($P < 0.05$)。(3)PE 患者与正常妊娠孕妇和未妊娠妇女相比,TF/f-TFPI 显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血浆 TF 和 TFPI 与妊娠胎盘形成密切相关,TF、TFPI 及其比值可作为妊娠并发 PE 的新指标,对于临床上早期诊断和防治 PE 有重要意义。

【关键词】 先兆子痫; 组织因子; 组织因子抑制物

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.10.011 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)10-1175-02

The application of combined detection of plasma tissue factor and its inhibitor in patients with pre-eclampsia LI Jian-an, ZENG Li, HUANG Jian-hong (Department of Clinical Laboratory, Maternal and Children's Healthcare Hospital of Guangdong, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

【Abstract】 Objective To clarify the changes and clinical application of plasma tissue factor(TF) and tissue factor pathway inhibitor(TFPI) in patients with pre-eclampsia(PE). **Methods** We used the enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) to test the plasma levels of TF and free TFPI in 31 PE, 35 healthy pregnant women, and 36 nonpregnant women. **Results** (1) The increase of TF levels in women with PE was higher than that of healthy pregnant women, with significant difference($P < 0.01$), and the increase of TF levels of healthy pregnant women was higher than that of nonpregnant women, with significant difference($P < 0.01$). (2) There was a significant increase in circulating f-TFPI levels in women with PE(12.2 ± 2.9 ng/mL) compared with healthy controls($P < 0.01$). But f-TFPI did not significantly increase between healthy pregnant women and healthy controls($P > 0.05$). (3) There was a significant increase of TF/f-TFPI ratio in women with PE compared with healthy pregnant women and nonpregnant women. **Conclusion** Serum TF and TFPI have a close relationship with the formation of placenta, and can be used as a sensitive indicator for the assessment of placenta function in PE, and has a significant value in early diagnosis and prevention of PE.

【Key words】 pre-eclampsia; tissue factor; tissue factor pathway inhibitor

先兆子痫(PE)是出现于妊娠中晚期的全身性疾病,临床发病率约为 5%,表现为高血压、蛋白尿,并伴有头痛、眼花、恶心、胃区疼痛及呕吐等症状,可损坏中枢神经系统和循环系统,临床表现为弥散性血管内凝血(DIC),也可发生肾功能衰竭,严重威胁母婴健康^[1]。PE 的早期诊断对临床治疗具有重要意义。本文通过测定 PE 患者、正常妊娠孕妇和未妊娠妇女血浆组织因子(TF)和游离组织因子抑制物(f-TFPI)含量,以探讨二者及其比值在 PE 中的作用和应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2009 年 10 月在广东省妇幼保健院行剖宫产分娩的妇女为病例组和正常妊娠孕妇组。PE 组 31 例,平均年龄(30.25 ± 2.18)岁,平均孕期(33.49 ± 1.70)周,诊断标准按“妇产科学”第 6 版^[2]标准执行。选取同期因骨盆狭窄、瘢痕子宫和高龄初产 3 种指征行剖宫产分娩的正常妊娠晚期孕妇作为正常妊娠孕妇组 35 例,平均年龄(31.35 ± 2.88)岁,平均孕期(33.59 ± 1.68)周。两组均为初产妇,单胎,无其他产科及内科并发症。选取同期做正常体检未妊娠的妇女作为对照组,共有 36 例,平均年龄(31.68 ± 2.18)

岁。PE 组和正常妊娠孕妇组孕周、孕次差异无统计学意义,3 组妇女的年龄、基础血压、体质量指数差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 血样采集及处理 抽取所有孕产妇分娩前 24 h 内的肘静脉血 3 mL,抗凝后用 2 000 r/min 的离心机离心 15 min,取上清液置于 -80 °C 冰箱保存待检。

1.3 实验方法 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法分别测定所有孕产妇分娩前 24 h 内血液中的 TF、游离 TFPI(f-TFPI)含量,并进行两组间数据的比较分析,所需 TF 单克隆抗体、TFPI 单克隆抗体、TF、TFPI 试剂盒均购自美国 Diagnostic Inc 公司。实验步骤严格按照说明书进行。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS16.0 软件进行统计学处理,所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PE 组、正常妊娠组和未妊娠组血浆 TF 和 f-TFPI 水平的比较 与未妊娠组相比,正常妊娠组和 PE 组血浆 TF 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),PE 组血浆 TF 也明显高

于正常妊娠组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); PE 组血浆 f-TFPI 水平明显高于未妊娠组和正常妊娠组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 但正常妊娠组 f-TFPI 水平轻微高于未妊娠组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组血浆 TF 和 f-TFPI 水平的比较

项目	未妊娠组	正常妊娠组	PE 组
TF (pg/mL)	0.21 ± 0.11	1.98 ± 1.13 [△]	3.86 ± 1.43 [△]
f-TFPI (ng/mL)	8.10 ± 4.9	9.40 ± 2.6 [*]	12.20 ± 2.9 [△]

注: 与未妊娠组比较, [△] $P < 0.01$; ^{*} $P < 0.05$ 。

2.2 PE 组、正常妊娠组和未妊娠组血浆 TF/f-TFPI 的变化
PE 组血浆 TF/f-TFPI 明显高于正常妊娠组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 正常妊娠组血浆 TF/f-TFPI 明显高于未妊娠组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

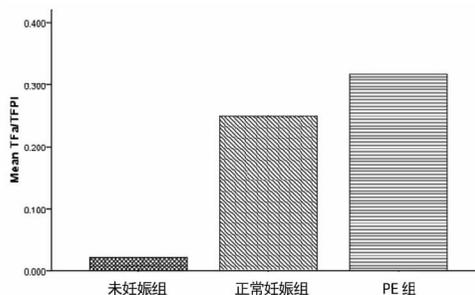


图 1 3 组血浆 TF/f-TFPI 的变化

3 讨论

TF 即Ⅲ因子是外源性凝血途径中的启动因子, 是凝血系统中惟一在细胞表面表达的跨膜糖蛋白, 在生理性凝血止血及多种血栓栓塞疾病中发挥主要作用, 是体内最重要, 活性最强的促凝物质之一^[3]。根据文献报道, TF 在体内的分布广泛, 皮肤上皮的角质细胞, 大脑的星形胶质细胞, 肾小球的 Bowman 膜, 胎盘的细胞滋养层、合体滋养层, 心肌细胞均有 TF 表达。TFPI 是单链糖蛋白, 属于库尼型蛋白酶抑制剂家族蛋白, 能与凝血因子结合并抑制 TF-VIIa 活性, 从而抑制了血栓形成, 是体内主要的内源性抗凝物质。血管内 TFPI 包括游离和脂蛋白结合两种形式。游离的 TFPI 又包括注射肝素前血浆中存在的 TFPI 和注射肝素后从内皮细胞上释放的 TFPI。最近研究表明, f-TFPI 对凝血途径的抑制作用强于脂蛋白结合形式的 TFPI, 近年来受到国内外学者的广泛重视。

本文的研究表明, PE 患者血浆 TF 活性和 f-TFPI 水平明显高于正常妊娠孕妇; 正常妊娠者血浆 TF 活性又明显高于未妊娠者, 但 f-TFPI 水平差异无统计学意义, PE 组 TF/f-TFPI 明显高于正常妊娠组和未妊娠组。国外的一些研究结果与本

文的结果相类似。Aurelie 等^[4]研究显示, 妊娠并发 PE 时血液系统处于高凝状态, PE 患者血浆 TF 活性显著高于健康妊娠和未妊娠组水平; Yu 等^[5]对并发 PE 的妇女进行了随访, 结果表明 PE 患者的血浆 f-TFPI 水平在第 13 周已经是未怀孕妇女的 13 倍, 在孕 39 周达到最高峰, 不过产后血浆 f-TFPI 水平迅速降低到未怀孕妇女水平。Pedersen 等^[6]通过转基因小鼠发现, 无论是 TF^{-/-} 还是 TFPI^{-/-} 缺失的转基因小鼠胚胎均发育出现异常, 最终均死于 DIC。本文分析 PE 患者血浆中 TF 和 TFPI 升高的主要原因是胎盘形成中滋养细胞的侵入不足导致母体血管内皮细胞激活/功能失调, 血管内皮细胞功能障碍导致血管扩张因子和收缩因子间的平衡, 继而激活细胞中 TF 的活性并释放入血。

综上所述, 血浆 TF 和 TFPI 是体内重要的凝血和抗凝血因子, TF 和 TFPI 与胎盘发育和妊娠结局有密切关系, 可能是一个新的反应妊娠并发 PE 的指标。本研究还将继续探讨 TF、f-TFPI 及其比值与妊娠结局的关系, 为临床早期诊断和防治 PE 提供依据。

参考文献

- [1] Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies; prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2009, 338(18): 2255-2257.
- [2] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 93-95.
- [3] Aharon A, Brenner B, Katz T, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells; implications for placental hemostasis[J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92(4): 776-786.
- [4] Aurelie R, Remi FB, Patrick VD. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: New and useful markers for pre-eclampsia[J]. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*, 2009, 146(1): 46-49.
- [5] Yu X, Qiongjie Z, Fanglin J, et al. Changes of plasma and placental tissue factor pathway inhibitor-2 in women with preeclampsia and normal pregnancy[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(6): 317-322.
- [6] Pedersen B, Holscher T, Sato Y, et al. A balance between tissue factor and tissue factor pathway inhibitor is required for embryonic development and hemostasis in adult mice[J]. *Blood*, 2005, 105(7): 2777-2782.

(收稿日期: 2010-12-09)

(上接第 1174 页)

- [5] 杜利军, 王晓燕, 五绍国, 等. 广州市老年人群尿液常规检测与临床意义[J]. *中国民族民间医药*, 2009, 18(13): 123-124.
- [6] 刘学峡, 刘淑文. 尿液常规结果分析在围生保健中的意义[J]. *中国性科学*, 2009, 18(12): 24-25.

(收稿日期: 2010-12-21)

- [7] 曹妍. 提高尿液分析仪检测准确性方法的探讨[J]. *中华保健医学杂志*, 2010, 12(2): 140-141.
- [8] 陈小波, 何莹. 尿常规分析质量控制及影响[J]. *中国初级卫生保健*, 2010, 24(4): 98-99.