

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.03.010

❖ 临床研究 ❖

蛋白 Z、蛋白 Z 依赖蛋白酶抑制剂及血小板参数与妊娠期高血压疾病严重程度及预后相关性研究

李承秋¹, 吕文艺¹, 金凡¹, 陈静²

(1. 武汉大学人民医院妇科; 2. 武汉市中心医院妇科, 湖北 武汉 430060)

【摘要】目的: 探讨蛋白 Z(PZ)、蛋白 Z 依赖蛋白酶抑制剂(ZPI)及血小板参数与妊娠期高血压疾病严重程度及预后的相关性。**方法:** 选取 200 例妊娠期高血压患者作为观察组,另选同期 50 名正常妊娠期孕妇作为对照组。酶联免疫吸附法检测血清 PZ、ZPI 水平,全自动血细胞分析仪检测血小板相关参数,分析检测指标与疾病的严重程度及预后的关系。**结果:** 观察组 PZ、ZPI、血小板计数(PLT)水平低于对照组($P < 0.05$),且随着病情加重不断降低,与病情程度均呈负相关(PZ: $r = -0.356$, ZPI: $r = -0.374$, PLT: $r = -0.351$);平均血小板体积(MPV)、血小板体积分布宽度(PDW)水平高于对照组($P < 0.05$),且随着病情加重不断升高,与病情程度均呈正相关(MPV: $r = 0.362$, PDW: $r = 0.371$)。观察组有 5 例患者终止妊娠,终止妊娠患者 PZ、ZPI、PLT 水平低于正常分娩者($P < 0.05$),MPV、PDW 水平高于正常分娩者($P < 0.05$)。**结论:** PZ、ZPI、PLT、MPV、PDW 水平均与妊娠期高血压疾病的严重程度和预后存在相关性,可作为评估妊娠期高血压疾病严重程度和预后的指标。

【关键词】 妊娠期高血压;蛋白 Z;蛋白 Z 依赖蛋白酶抑制剂;血小板参数;相关性

【中图分类号】 R714.2 **【文献标志码】** A

Relationship between protein Z, protein Z protease-dependent inhibitors and platelet parameters with the severity and prognosis of hypertensive disorder complicating pregnancy

LI Cheng-qiu¹, LV Wen-yi¹, JIN Fan¹, CHEN Jing²

(Department of Gynecology, 1. People's Hospital of Wuhan University; 2. Wuhan Central Hospital, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Objective: To explore the correlation between protein Z, protein Z-dependent protease inhibitor and platelet parameters with the severity and prognosis of hypertensive disorder complicating pregnancy. **Methods:** 200 patients with hypertensive disorder complicating pregnancy were selected as the observation group, and 50 normal pregnant women were selected as the control group. The levels of serum PZ and ZPI were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The platelet related parameters were detected by automatic hematology analyzer. The relationship between the detection indexes and the severity and prognosis of the disease was analyzed. **Results:** The levels of PZ, ZPI and PLC in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and decreased with the aggravation of the disease, which were negatively correlated with the aggravation of the disease ($r = -0.356, -0.374, -0.351, P < 0.001$). The levels of platelet volume (MPV) and platelet volume distribution width (PDW) were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$), and there was a positive correlation with the aggravation of the disease ($r = 0.362, 0.371, P < 0.001$). In the observation group, 5 patients terminated pregnancy, the levels of PZ, ZPI and PLT in patients with termination of pregnancy were significantly lower than those in normal delivery ($P < 0.05$), while the levels of MPV and PDW in patients with termination of pregnancy were significantly higher than those in normal delivery ($P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of PZ, ZPI, PLT, MPV and PDW are correlated with the severity and prognosis of hypertensive disorder complicating pregnancy, and can be used as indicators to evaluate the severity and prognosis of hypertensive disorder complicating pregnancy.

【Key words】 Pregnancy induced hypertension; Protein Z; Protein Z-dependent protease inhibitor; Platelet parameters; Correlation

妊娠期高血压是妊娠期最常见的疾病之一,一般在孕周 20 周以后出现,主要为妊娠与血压升高并存,或伴有尿蛋白,在我国的发生率为 5.6% ~ 9.4%^[1]。在导致孕妇和胎儿死亡的原因中,妊娠

期高血压也是最主要的因素之一,严重影响母婴健康。临床上对妊娠期高血压的发病机制尚未完全阐明,目前认为与子宫螺旋小动脉重铸不足、炎症免疫过度激活、血管内皮受损、遗传等因素有关。妊娠高血压发生后,血管内皮受损导致血管痉挛和血小板及凝血因子激活并引起血液高凝状态是常见的病理变化,在该病理状态下,机体各脏器各系统血液灌注减少,导致全身各系统脏器损害,直接威胁着母婴生命安全^[2-5]。妊娠期高血压病情极其复杂,且变化快,因此临床对其病情评估和检测十分重要。在众多评估和检测指标中,与凝血功能相关的指标最为常用,包括血小板参数、抗凝血物质指标。本研究通过检测血小板参数和抗凝物质蛋白 Z (protein Z, PZ)、蛋白 Z 依赖蛋白酶抑制剂 (protein Z-dependent protease inhibitor, ZPI) 水平,借以对比分析其与妊娠期高血压严重程度及预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月武汉大学人民医院收治的 200 例妊娠期高血压患者作为观察组,再选取同期 50 名正常妊娠期孕妇作为对照组,两组孕妇均为单胎妊娠。对照组中,年龄 23 ~ 37 岁,平均 (27.75 ± 3.62) 岁;孕周 28 ~ 36 周,平均 (32.14 ± 3.24) 周;孕次 1 ~ 2 次。观察组中,孕妇年龄 22 ~ 36 岁,平均 (27.35 ± 4.62) 岁;孕周 28 ~ 36 周,平均 (32.76 ± 3.21) 周,孕次 1 ~ 2 次。观察组按疾病轻重程度分为 4 组:妊娠期高血压 119 例,轻度子痫前期 55 例,重度子痫前期 17 例,子痫期 9 例。观察组和对照组孕妇一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准:(1)符合妊娠期高血压的诊断标准及分类标准^[6-7]:妊娠期高血压为首次出现血压 140/90 mmHg 以上及尿蛋白(-),轻度子痫前期为血压 140/90 mmHg 以上且 24 h 尿蛋白 ≥ 300 mg 或随机尿蛋白(+),重度子痫前期为血压 160/110 mmHg 以上且 24 h 尿蛋白 ≥ 2000 mg 或随机尿蛋白(+++) ~ (++++),子痫期为在子痫前期的基础上出现抽搐;(2)近期未使用抗凝药物或影响凝血系统或纤溶系统的药物;(3)临床病例资料完善;(4)孕妇或家属知情并签署知情同意书。排除标准:(1)既往有高血压、癫痫病史;(2)合并有心、肝、肾功能不全等疾病;(3)多胎妊娠;(4)近期使用过止血和抗凝血药物。

1.2 方法

1.2.1 临床病历资料收集及随访 收集入组患者

病历资料,统计患者的年龄、性别、病史、用药史、相关检查结果等。通过门诊或电话随访 3 个月,1 次/2 周,记录至妊娠结局。

1.2.2 指标检测 于入院后次日清晨抽取孕妇肘部空腹静脉血 5 mL,将采集的血液样本分为两份,一份样本采用全自动血细胞分析仪(西安东奥,DS-580)检测血小板计数 (platelet count, PLT)、平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV)、血小板体积分布宽度 (platelet distribution width, PDW) 水平;另一份血液样本以 3 500 rpm 离心 5 min,分离血清后,采用酶联免疫吸附法检测 PZ、ZPI 水平,试剂盒由上海梵态生物提供。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 q 检验,两组间比较采用 t 检验;计数数据以 [$n(\%)$] 表示,组间比较用 χ^2 检验;血清学指标和血小板参数指标与疾病严重程度、预后相关性采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PZ、ZPI 水平比较

观察组在疾病不同的类型中 PZ、ZPI 水平低于对照组 ($P < 0.05$),且随着病情加重呈下降趋势。见表 1。

表 1 两组 PZ、ZPI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	PZ	ZPI
对照组 ($n=50$)	39.52 ± 7.25	22.34 ± 7.02
观察组 ($n=200$)		
妊娠期高血压 ($n=119$)	35.24 ± 6.32 *	17.32 ± 5.31 *
轻度子痫前期 ($n=55$)	31.55 ± 6.02 *	14.79 ± 4.01 *
重度子痫前期 ($n=17$)	26.36 ± 5.86 *	11.86 ± 3.32 *
子痫期 ($n=9$)	19.85 ± 5.03 *	7.55 ± 2.34 *
F 值	29.572	26.534
P 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 分别与对照组相比。

2.2 两组血小板指标水平比较

观察组患者在疾病不同的类型中 PLT 水平低于对照组 ($P < 0.05$),且随着病情加重呈下降趋势;MPV、PDW 水平高于对照组 ($P < 0.05$),且随着病情加重呈上升趋势。见表 2。

2.3 PZ、ZPI、PLT、MPV、PDW 水平与疾病严重程度的相关性比较

Spearman 相关性分析显示,PZ、ZPI、PLT 水平与

疾病的严重程度呈负相关 ($P < 0.001$), MPV、PDW 水平与疾病的严重程度呈正相关 ($P < 0.001$)。见表 3。

表 2 两组 PLT、MPV、PDW 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PLT ($\times 10^9/L$)	MPV (fl)	PDW (%)
对照组 ($n=50$)	249.52 \pm 27.24	9.44 \pm 1.22	13.21 \pm 2.84
观察组 ($n=200$)			
妊娠期高血压 ($n=119$)	219.24 \pm 26.35 *	13.02 \pm 3.31 *	18.02 \pm 3.61 *
轻度子痫前期 ($n=55$)	181.55 \pm 25.62 *	16.79 \pm 3.52 *	22.73 \pm 4.01 *
重度子痫前期 ($n=17$)	162.31 \pm 24.65 *	19.86 \pm 3.71 *	25.72 \pm 4.52 *
子痫期 ($n=9$)	139.85 \pm 23.03 *	23.52 \pm 4.14 *	29.29 \pm 4.94 *
F 值	78.783	76.337	78.809
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

* $P < 0.05$, 分别与对照组相比。

表 3 PZ、ZPI、PLT、MPV、PDW 水平与疾病严重程度的相关性比较

指标	r 值	P 值
PZ	-0.356	< 0.001
ZPI	-0.374	< 0.001
PLT	-0.351	< 0.001
MPV	0.362	< 0.001
PDW	0.371	< 0.001

2.4 两组妊娠结局比较

表 5 正常分娩与终止妊娠 PZ、ZPI、PLT、MPV、PDW 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PZ (ng/mL)	ZPI (ng/mL)	PLT ($\times 10^9/L$)	MPV (fl)	PDW (%)
正常妊娠 ($n=50$)	32.12 \pm 6.05	16.92 \pm 4.65	203.26 \pm 25.71	16.52 \pm 3.49	22.36 \pm 3.95
终止妊娠 ($n=5$)	23.92 \pm 5.65	9.52 \pm 2.87	148.32 \pm 23.06	21.36 \pm 3.92	27.02 \pm 4.69
t 值	3.003	3.540	4.738	3.063	2.603
P 值	0.003	0.001	< 0.001	0.002	0.010

3 讨论

在女性众多生理期中, 妊娠期是比较特殊的一个时期, 为了保证胎儿正常生长发育, 孕妇会出现明显生理变化, 如在血液系统中孕妇机体各种凝血因子会不断增加, 早中期血容量不断增加, 孕晚期血容量则会逐渐降低^[8-9]。在正常的孕妇体内凝血因子增加可以起到产后止血的作用, 是一种自我防护机制, 而高凝状态则会引起孕妇血压升高及多种系统脏器损害, 包括肝、肾等, 导致妊娠期高血压疾病的发生, 严重影响母婴健康, 一旦处理不当可引起母婴死亡^[10]。临床上一般用凝血四项指标、血小板参数及抗凝物质水平检测凝血系统病理变化情况, 用于指导临床治疗, 而妊娠期高血压疾病最显著的病理变化就是凝血系统功能的改变, 主要表现为生理性高凝状态和血栓前状态^[11-12]。

本研究显示, 妊娠期高血压疾病的孕妇体内抗凝物质 PZ、ZPI 水平低于正常妊娠期孕妇, 且随着疾

对照组孕妇全部正常分娩, 观察组重度子痫前期和子痫期分别有 2 例和 3 例终止妊娠; 两组妊娠结局比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组妊娠结局比较 [n (%)]

组别	正常分娩	终止妊娠
对照组 ($n=50$)	50 (100.00)	0
观察组 ($n=200$)		
妊娠期高血压 ($n=119$)	119 (100.00)	0
轻度子痫前期 ($n=55$)	55 (100.00)	0
重度子痫前期 ($n=17$)	15 (88.24)	2 (11.76)
子痫期 ($n=9$)	6 (66.67)	3 (33.33)
χ^2 值		57.923
P 值		< 0.001

2.5 正常分娩与终止妊娠 PZ、ZPI、PLT、MPV、PDW 水平比较

正常分娩孕妇 PZ、ZPI、PLT、MPV、PDW 水平与终止妊娠比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

病严重程度加重不断降低, 并呈负相关, 罗晓华等^[13]的研究也证实了这一点, 提示 PZ、ZPI 水平下降可能是妊娠期高血压疾病发生、发展的危险因素。PZ、ZPI 是机体内两种抗凝物质, PZ 是一种维生素 K 依赖性糖蛋白, 基因位于人类 13 号染色体 q34 上, 其催化区缺乏活性, 通过与 FXa 在磷脂表面结合形成复合物, 然后识别 ZPI 或与 ZPI 自主结合以复合物的形式存在并使 FXa 在短时间内失去凝血活性从而发挥抗凝作用^[14]。本研究中, 观察组 PLT 水平低于对照组, 且并随疾病的加重不断降低呈负相关, MPV、PDW 水平高于对照组, 且随病情的加重不断升高呈正相关, 这与乔金香^[15]、舒如明等^[16]研究的结果一致, 表明 PLT 水平越低或 MPV、PDW 水平越高患者的病情越严重。血小板是从骨髓的巨核细胞胞浆脱落下来的小块胞质, 在血管受到创伤后会迅速黏附于创伤处并聚集成团, 形成止血栓子进行止血, 妊娠期高血压疾病的患者机体内血管痉挛会使血管内皮细胞损伤, 从而导致血小板聚集增多

而使血小板数量消耗减少,此时骨髓会生成新的血小板,因其体积较大,亦称之为大血小板。MPV 用于判断出血倾向和骨髓造血功能的变化,PDW 是反映血小板容积的参数,该指标增高表明血小板大小悬殊,二者水平升高提示骨髓增生活跃。本研究中,对所有参与孕妇进行了随访,总共有 5 例患者(分别为重度子痫前期 2 例和子痫期 3 例)因病情严重选择了终止妊娠,表明病情严重程度与妊娠结局直接相关。经数据分析发现,终止妊娠的患者与正常分娩孕妇体内抗凝物质水平和血小板参数水平存在差异,终止妊娠的患者 PZ、ZPI、PLT 水平低于正常分娩的患者,MPV、PDW 水平则高于正常分娩的患者,提示 PZ、ZPI、PLT 水平越低或 MPV、PDW 水平越高,发生不良妊娠结局的风险越高。

综上所述,PZ、ZPI、PLT、MPV、PDW 可以作为评估妊娠期高血压疾病发生、发展的有效指标,PZ、ZPI、PLT 水平与疾病的严重程度呈负相关,MPV、PDW 水平则与疾病的严重程度呈正相关,PZ、ZPI、PLT 水平越低或 MPV、PDW 水平越高,越容易导致不良妊娠结局的发生。

参考文献

[1] 廖运先,王晨虹. 妊娠期高血压疾病硫酸镁及降压药的应用[J]. 中国计划生育和妇产科,2016,8(5):6-8.

[2] Świątkowska-Stodulska R, Kmiec P, Stefańska K, et al. enin-Angiotensin-Aldosterone System in the Pathogenesis of Pregnancy-Induced Hypertension[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes,2018,126(6):362-366.

[3] Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Preg-

nancy[J]. Emerg Med Clin North Am,2019,37(2):301-316.

[4] 王卉菲,郭宇婧,王敏,等. 妊娠期高血压疾病胎盘浅着床的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2020,47(2):165-168.

[5] 周俭珊,黄海燕,叶红. Apelin/APJ 系统与妊娠期高血压疾病关系的研究进展[J]. 广东医学,2015,36(21):3412-3414.

[6] 张惜明. 实用妇产科学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011:499-530.

[7] 杨孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(10):886-893.

[8] 蒋萌,林建华. 妊娠期血液系统相关问题专题讨论——妊娠期血液系统生理变化[J]. 实用妇产科杂志,2016,32(9):641-643.

[9] 关怀,尚丽新. 妊娠期母体生理变化及保健[J]. 人民军医,2016,59(2):203-205.

[10] 张丽杰. 妊娠期高血压孕妇凝血功能及血小板参数变化与妊娠结局的关系[J]. 血栓与止血学,2015,21(5):320-321,323.

[11] 张红胜,张敏. 研究凝血四项和血小板相关指标检测在妊娠期高血压妊娠晚期的临床应用价值[J]. 血栓与止血学,2017,23(3):406-408.

[12] 史玉霞,杨一新,许倩,等. 妊娠期高血压疾病患者血小板参数和凝血功能指标的变化及意义[J]. 海南医学院学报,2015,21(10):82-84.

[13] 罗晓华,郭晓珮,黄玉莲,等. 蛋白 Z、蛋白 Z 依赖蛋白酶抑制剂及其他凝血指标与妊娠期高血压疾病的相关性分析[J]. 国际妇产科学杂志,2020,47(2):186-189.

[14] Yang L, Rezaie AR. Characterization of Protein Z-Dependent Protease Inhibitor/Antithrombin Chimeras Provides Insight into the Serpin Specificity of Coagulation Proteases [J]. ACS Omega,2017,2(7):3276-3283.

[15] 乔金香. 妊娠期高血压综合征严重程度与血小板降低及子宫动脉血流异常的关系[J]. 山东医药,2015,55(1):78-79.

[16] 舒如明,肖玲,郑丹,等. 孕妇妊娠期高血压疾病与血小板和凝血功能的相关性研究[J]. 血栓与止血学,2017,23(3):403-405.

(收稿日期:2020-10-05

修回日期:2020-12-01)