

• 经验交流 •

抗凝蛋白缺陷与反复自然流产的相关性研究*

董雪梅,林晓娟,杜晓钟,柳肃芬
(甘肃省妇幼保健院,甘肃兰州 730050)

摘要:**目的** 探讨抗凝蛋白缺陷与不明原因的反复自然流产(RSA)的相关性。**方法** 采用血液凝固法、发色底物法检测 102 例 RSA 患者和 36 例经产健康体检妇女血浆中蛋白 S(PS)、蛋白 C(PC)及抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)的活性水平。**结果** RSA 组 PS、PC 及 AT-Ⅲ缺陷的发生率分别为 28.4%、1.9%及 21.2%,PS 缺陷及 AT-Ⅲ缺陷与健康对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$),PC 缺陷与健康对照组间差异无统计学意义($P>0.05$);RSA 晚期流产组(孕周大于或等于 12 周)的 PS 和 AT-Ⅲ缺陷发生率分别为 48.9%和 35.6%,与健康对照组比较均有统计学差异($P<0.01$),RSA 早期流产组(孕周小于 12 周)的 PS 和 AT-Ⅲ缺陷发生率与健康对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 抗凝蛋白缺陷可能与 RSA 的发生,特别是晚期流产的发生有关。

关键词:反复自然流产; 蛋白 S 缺陷; 蛋白 C 缺陷; 抗凝血酶Ⅲ缺陷
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.19.036 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2012)19-2372-02

良好的妊娠结局有赖于充分的胎盘灌注,胎盘循环的异常,可造成胎盘绒毛微血管栓塞,胎盘梗死则胎盘发育不良,从而抑制胎儿发育,最终导致流产。近年来,有学者研究显示,反复自然流产(RSA)患者存在外周凝血机制改变及胎盘部位的血栓形成等现象,提出凝血机制可能与部分 RSA 的发生有关^[1],同时抗凝系统缺陷更容易引起血栓形成,因此抗凝系统缺陷导致的血栓形成倾向与不良妊娠结局之间的关联已引起人们的广泛关注^[2]。因此本研究拟选择较大样本量检测抗凝缺陷在反复流产中的发生情况,以探讨胎盘血管血栓形成造成胎儿流产可能发生的机制,以期为预防反复流产的发生提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2011 年 1~11 月来本院生殖免疫中心因 RSA 就诊的 102 例妇女纳入研究对象,作为 RSA 组。所有对象均于流产 12 周后进行相关检查。另将本院健康体检的经产妇 36 例设为健康对照组,年龄 25~35 岁,平均 26.8 岁,分娩次数 1 次,无不孕、自然流产、死胎、死产史,无其他系统疾病。所有患者均经病因筛查排除内分泌功能异常、解剖结构异常、生殖系统感染疾病、自身免疫性抗体异常,并排除 ABO 或 Rh 血型不合。将 102 例 RSA 妇女分为 2 个亚组:早期流产组(孕周小于 12 周)57 例,年龄 22~36 岁,平均 28.3 岁,早期自然流产次数 2~5 次,平均 3.5 次;晚期流产组(孕周大于或等于 12 周)45 例,年龄 23~38 岁,平均 27.6 岁,晚期自然流产次数 3~4 次,平均 3.4 次。

1.2 方法 所有对象于清晨空腹抽取肘静脉血 2.7 mL,置于含 0.3 mL 的 109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝剂的试管中,抗凝剂与静脉血充分混匀。以 1 500×g 离心 15 min,血浆分离置于一 70 ℃冰箱中备检,检测前 0.5 h 将标本置于 37 ℃水浴中复融。3 种抗凝蛋白的检测采用日本 Sysmex 公司 CA-1500 全自动血凝仪进行,试剂由美国德灵公司提供,其中蛋白 C(PC)和蛋白 S(PS)活性检测采用凝固法,抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)活性检测采用发色底物法,同时用配套质控品进行质控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 进行数据处理,应用两独立样本 *t* 检验和方差分析进行计量资料分析,采用校正 χ^2 检验和确切概率法进行计数资料分析。2 组间比较采用 *t* 检验,3 组间比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RSA 组和健康对照组间抗凝蛋白缺陷发生率的比较

RSA 组中,PS 缺陷、PC 缺陷和 AT-Ⅲ缺陷的发生率分别为 28.4%(29/102)、1.9%(1/102)、21.2%(22/102),在健康对照组中分别为 2.7%(1/36)、0.0%(0/36)、2.7%(1/36),2 组间 PS 缺陷、AT-Ⅲ缺陷的发生率差异有统计学意义($P<0.05$),PC 缺陷的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 3 组间抗凝蛋白缺陷发生率的比较 在 RSA 组中,早期流产组与健康对照组间 3 种抗凝蛋白缺陷的发生率均无统计学差异($P>0.05$),但晚期流产组与健康对照组间 PS 缺陷及 AT-Ⅲ缺陷的发生率差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 3 组间抗凝蛋白缺陷发生率的比较[n(%)]

| 组别 | PS 缺陷 | PC 缺陷 | AT-Ⅲ缺陷 |
|----------------------|----------|--------|----------|
| 早期流产组(<i>n</i> =57) | 7(12.3) | 1(1.8) | 6(10.5) |
| 晚期流产组(<i>n</i> =45) | 22(48.9) | 0(0.0) | 16(35.6) |
| 健康对照组(<i>n</i> =36) | 1(2.7) | 0(0.0) | 1(2.7) |

3 讨论

血浆 PC、PS 和 AT-Ⅲ是体内的三大抗凝因子,参与保持体内抗凝功能和纤溶系统与凝血系统的动态平衡。抗凝蛋白的缺陷会导致凝血-抗凝机制或纤溶活性失衡,子宫螺旋动脉或绒毛血管微血栓形成,导致胎盘灌注不良甚至梗死,从而发生 RSA 等不良妊娠^[3]。近年来研究表明,抗凝蛋白缺陷所致的血栓形成倾向与不良妊娠相关,认为 PC、PS、AT-Ⅲ缺陷与妊娠丢失可能存在关联^[4-5]。国外学者研究报道 PS 缺陷使 RSA 总的风险增加了 15 倍,使 22 周以后晚期流产的风险增加了 7 倍,但 PC 和 AT-Ⅲ缺陷在一小部分研究与 RSA 的发生无关^[6]。有学者报道,53.2%的静脉血栓患者有抗凝蛋白缺陷,并且 PS 缺陷的发生率最高^[7]。但国内的研究多认为 PC 缺陷与 RSA 的发生无关^[8]。

本研究对 102 例 RSA 患者和 36 例健康妇女进行研究,结果提示 RSA 患者中除 PC 缺陷的发生率与健康人群比较无统计学差异外($P>0.05$),PS 缺陷及 AT-Ⅲ缺陷的发生与健康人群比较均有显著差异($P<0.05$),说明抗凝蛋白缺陷可能与 RSA 的发生相关。进一步分析显示,抗凝蛋白缺陷的发生与流产发生的时间关系密切,特别是与晚期流产的发生密切相

* 基金项目:甘肃省科技计划资助项目(1010RJZA182);兰州市科技计划资助项目(2010-1-81)。

关,这与胎盘完全形成的时间多在 20 孕周以后有关。早期妊娠胎盘尚未完全形成时,抗凝蛋白缺陷尚未或很少影响胎盘,而到妊娠晚期,这种抗凝蛋白缺陷所致的微小血栓可造成胎盘微循环障碍,在晚期流产的发生中起一定的作用。因此笔者认为抗凝蛋白缺陷所致的血栓形成倾向是 RSA 发生的病因之一,建议对不明原因的 RSA 患者进行相应的抗凝蛋白缺陷筛查,以便进行预防性抗凝治疗,减少流产的发生,提高妊娠成功率。

参考文献

[1] Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2000,14(5):1117-1131.
[2] Tal J, Schliamser LM, Leibovitz Z, et al. A possible role for activated protein C resistance in patients with first and second trimester pregnancy failure[J]. Hum Reprod,1999,14(6):1624-1627.
[3] 胡乔飞,李坚. 脂蛋白(a)及某些抗凝因子与反复自然流产的相关

性研究[J]. 生殖与避孕,2008, 28(2):116-119.
[4] Brenner B, Mandel H, Lanir N, et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss[J]. Br J Haematol,1997,97(3):551-554.
[5] Younis JS, Brenner B, Ohel G, et al. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss[J]. Am J Reprod Immunol,2000,43(1):31-35.
[6] Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss:a meta-analysis[J]. Lancet,2003,361(9361):901-908.
[7] Liu HW, Kwong YL, Bourke C, et al. High incidence of thrombophilia detected in Chinese patients with venous thrombosis[J]. Thromb Haemost,1994,71(4):416-419.
[8] 马水清,白春梅,盖铭英,等. 抗凝缺陷在自然流产发病中的作用[J]. 中国围产医学杂志,2003,6(1):17-20.

(收稿日期:2012-06-09)

• 经验交流 •

急性脑梗死患者血清胱抑素 C 变化研究*

符布清¹,于顾然²,彭丽晨¹,李明德¹,王佳¹,黄惠³,罗君¹
(江苏省中医院:1. 检验科;2. 神经内科,江苏南京 210029;3. 江苏大学,江苏镇江 212013)

摘要:目的 探讨伴有不同并发症的急性脑梗死(ACI)患者血清胱抑素 C 水平差异,为 ACI 临床防治提供客观依据。方法 测定并比较 115 例 ACI 患者和 30 例健康者血清胱抑素 C 水平。结果 单纯 ACI 患者及 ACI 合并高血压、糖尿病和(或)冠心病患者血清胱抑素 C 水平均高于健康者($P<0.05$);ACI 合并高血压患者与 ACI 合并高血压和糖尿病患者、ACI 合并高血压和冠心病患者比较差异有统计学意义($P<0.05$),与 ACI 合并糖尿病患者比较差异无统计学意义($P>0.05$);ACI 合并糖尿病患者与 ACI 合并高血压和糖尿病患者、ACI 合并高血压和冠心病患者比较差异有统计学意义($P<0.05$);ACI 合并高血压和糖尿病患者与 ACI 合并高血压和冠心病患者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 ACI 患者均存在不同程度的肾损害,且损害程度与多种并发症有关。

关键词:脑梗死; 胱抑素 C; 高血压; 糖尿病; 冠心病
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 19. 037 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2012)19-2373-02

半胱氨酸蛋白酶酶抑制剂(胱抑素 C)是一种低相对分子质量的碱性非糖化蛋白质,可由机体所有有核细胞产生,产生速率恒定,不受年龄、性别、肌肉量等因素影响,且不受多数药物的影响,被认为是评价肾功能的理想物质^[1-7]。急性脑梗死(ACI)患者往往伴有高血压、糖尿病和冠心病等疾病,而高血压和糖尿病均可导致不同程度的肾损害。因此,研究不同既往史 ACI 患者血清胱抑素 C 水平对临床有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 7 月至 2011 年 3 月本院神经内科收治的 ACI 患者 115 例,符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准,并经头部 CT 和(或)MR 检查证实;男性 70 例,女性 45 例,年龄 41~86 岁,平均 65 岁;根据不同并发症分为:单纯 ACI 组(26 例)、高血压组(31 例)、糖尿病组(18 例)、高血压+糖尿病组(26 例)、高血压+冠心病组(14 例)。对照组为本院同期体检健康者 30 例(对照组),男性 20 例,女性 10 例,年龄 36~84 岁,平均 62 岁。

1.2 方法 ACI 患者入院第 2 天采集晨起空腹静脉血 2 mL,常规分离血清标本检测胱抑素 C;胱抑素 C 检测采用奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪及四川迈克生物科技股份有限公司

司胱抑素 C 检测试剂(胶乳增强免疫透射比浊法)。本实验室血清胱抑素 C 参考范围为(0.6±1.03)mg/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件包进行数据分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组数据比较采用方差分析;显著性检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

各研究组血清胱抑素 C 水平检测结果见表 1。

| 表 1 不同并发症 AIC 患者及健康者血清胱抑素 C 水平 | | |
|--------------------------------|----------|-------------------------------|
| 组别 | <i>n</i> | 胱抑素 C($\bar{x} \pm s$,mg/L) |
| 单纯 ACI 组 | 26 | 1.0±0.31* |
| 高血压组 | 31 | 1.1±0.31*▼ |
| 糖尿病组 | 18 | 1.0±0.35*▼ |
| 高血压+糖尿病组 | 26 | 1.3±0.52*▼△# |
| 高血压+冠心病组 | 14 | 1.3±0.45*▼△# |
| 对照组 | 30 | 0.9±0.24 |

*:与对照组比较, $P<0.05$;▼:与单纯 ACI 组比较, $P<0.05$;△:与高血压组比较, $P<0.05$;#:与糖尿病组比较, $P<0.05$ 。

* 基金项目:江苏省中医药管理局资助项目(HLZ09028)。