

# 子痫前期及子痫患者中血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 及血清 D-二聚体表达变化及其临床意义

李丽红<sup>1</sup>, 黄素静<sup>2</sup>, 肖泽兰<sup>1</sup>, 莫培晖<sup>1</sup>, 邓森林<sup>1</sup>

1. 海南省西部中心医院妇产科, 海南 儋州 571700; 2. 海南省农垦总医院

**摘要:** **目的** 探讨子痫前期及子痫患者血清中 D-二聚体及血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 水平变化及其临床意义。 **方法** 采用免疫比浊法及酶联免疫吸附法分别检测子痫前期及子痫患者(实验组)、足月妊娠待产健康孕妇(妊娠组)、健康育龄非孕妇(对照组)各 40 例血清中 D-二聚体及血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 的含量变化。 **结果** 入院后 24 h 内, 实验组孕妇的血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 水平 ( $2.07 \pm 0.45\%$ ) 及血清 D-二聚体的含量 ( $5.49 \pm 0.74 \text{ mg/L}$ ) 明显高于对照组和妊娠组孕妇 ( $F=345.27, 818.54, P=0.00$ ), 对照组和妊娠组孕妇比较差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ ); 而实验组中重度子痫前期及子痫孕妇的血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 水平 ( $3.26 \pm 0.83\%$ ) 及血清 D-二聚体的含量 ( $7.26 \pm 0.58 \text{ mg/L}$ ) 明显高于轻度子痫前期孕妇 ( $t=9.48, 26.47, P<0.05$ )。分娩后 48 h, 妊娠组和实验组的孕妇血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 水平及血清 D-二聚体的含量均明显下降, 与对照组比较, 差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。 **结论** 随着子痫前期患者病情的加重, 患者全血中 GP II b/III a 表达水平及血浆 D-二聚体含量随之增高, 联合检测全血中 GP II b/III a 水平和血浆 D-二聚体含量, 可作为诊断监测子痫前期患者病情变化的重要预测指标。

**关键词:** 子痫前期; 子痫; D-二聚体; 血小板膜糖蛋白

**中图分类号:** R714.24<sup>5</sup> **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)07-0879-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.07.034

## Variation and clinical value of platelet membrane glycoprotein GP II b/III a and serum D-dimer in patients with preeclampsia and eclampsia

LI Li-hong\*, HUANG Su-jing, XIAO Ze-lan, MO Pei-hui, DENG Sen-lin

\* Department of Gynecology and Obstetrics, Western Central Hospital of Hainan Province, Danzhou, Hainan 571700, China

**Abstract:** **Objective** To explore the expression variation and clinical significance of platelet membrane glycoprotein GP II b/III a and serum D-dimer in patients with preeclampsia and eclampsia. **Methods** Immune turbidimetric method and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect the expression variation of serum D-dimer and platelet membrane glycoproteins GP II b/III a in preeclampsia and eclampsia patients (the experimental group,  $n=40$ ), normal full-term pregnant women (the late pregnancy group,  $n=40$ ) and healthy non-pregnant women of childbearing age (the control group,  $n=40$ ). **Results** The level of platelet membrane glycoprotein GP II b/III a ( $2.07 \pm 0.45\%$ ) and D-dimer ( $5.49 \pm 0.74 \text{ mg/L}$ ) of the experimental group within 24 hours after the admission were significantly higher than those of the control group and the late pregnancy group ( $F=345.27, F=818.54, P=0.00$ ), but no statistically significant differences were found between the control group and the late pregnancy group (both  $P>0.05$ ). In the experimental group, the levels of GP II b/III a ( $3.26 \pm 0.83\%$ ) and D-dimer ( $7.26 \pm 0.58 \text{ mg/L}$ ) of pregnant woman with severe preeclampsia and eclampsia were significantly higher than those of mild preeclampsia pregnant women ( $t=9.48, t=26.47$ , both  $P<0.05$ ). 48 hours after delivery, the levels of GP II b/III a and D-dimer in the late pregnancy group and the experimental group were decreased obviously, while there were no statistically significant differences when compared with the control group (both  $P>0.05$ ). **Conclusions** The levels of platelet membrane glycoprotein GP II b/III a and D-dimer in patients with preeclampsia are significantly increased with the progression of preeclampsia condition; and hence, combined detection of levels of platelet membrane glycoprotein GP II b/III a and D-dimer can be considered as the important predictors in diagnosing and monitoring the disease condition changes of preeclampsia patients.

**Key words:** preeclampsia; eclampsia; D-dimer; platelet membrane glycoprotein

**基金项目:** 海南省卫生厅医学科研立项课题(琼卫科教[2014]51号)

**作者简介:** 李丽红(1971-), 女, 海南省儋州市人, 本科学历, 副主任医师, 主要从事妇产科临床工作。

妊娠期高血压疾病是妊娠与血压升高并存的一组疾病,主要特点为高血压、蛋白尿等,同时继发致命性的并发症,严重影响母婴的安全。迄今为止,本病的发病机制尚未完全阐明。目前认为血小板膜糖蛋白中的 GP II b/III a 在子痫前期及子痫凝血过程中具有关键调节作用<sup>[1-2]</sup>。有研究表明<sup>[3-4]</sup>子痫前期患者的血液继发性纤溶状态显著高于正常孕妇和非妊娠妇女,通过测定交联纤维蛋白原的特异性降解终产物,即 D-二聚体,从而及时发现血管内皮损伤,对于临床干预治疗子痫、保证母婴健康以及改善其预后具有指导意义。近年来文献分别报道了子痫前期及子痫患者的血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 和血清 D-二聚体含量变化,但均未提及联合检测血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 和 D-二聚体表达情况。本研究选择联合检测血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 和 D-二聚体含量变化来监测子痫前期及子痫患者高凝状态病发情况,以探讨其与子痫前期及子痫临床分期之间的关联及临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 (1)以 2015 年 1 月-2016 年 12 月于海南省西部中心医院住院分娩的 40 例子痫前期和子痫患者为实验组,平均年龄(28.74±2.81)岁;孕龄平均(37.38±2.47)周;根据妊娠期高血压疾病的分类<sup>[5]</sup>,轻度子痫前期 12 例,重度子痫前期 20 例,子痫 8 例;顺产 9 例,剖宫产 31 例。(2)随机选取 40 例同期住院的足月妊娠待产健康孕妇为正常妊娠晚期对照组(简称:妊娠组),平均年龄(28.59±2.35)岁;孕龄平均(37.59±2.45)周;顺产 10 例,剖宫产 30 例。(3)选取 40 例同期在该院接受体检的健康育龄非孕妇作为对照组,平均年龄(28.63±2.19)岁。以上三组研究对象均排除合并有出血性疾病和具有肝病史,各组患者均为初产,平均年龄差异均无统计学意义;实验组和妊娠组的年龄、孕龄、分娩方式之间比较差异均无统计学意义。

1.2 方法 两组孕妇分别于入院后 24 h,分娩后 48 h 内抽取清晨空腹肘静脉血 4 ml(加肝素抗凝剂),同时,对照组的非孕妇于体检时抽取清晨空腹肘静脉血 4 ml。①取 2 ml 血标本,采用流式细胞术检测各组血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 的水平。试剂包括:异硫氰酸标记的抗血小板活化 GP II b/III a 的单克隆抗体 PAC-1-FITC、藻红蛋白标记的抗 GP II b 的单克隆抗体 CD41-PE 及 IgM 同型对照抗体。取流式管 3 根,分别为对照管和测定管 1 和测定管 2。对照管各加入 10 μl 的 IgM 同型对照抗体和 CD41-PE 作为血小板

射门,测定管 1 加入 10 μl 的 CD62p-Per CP 和 CD41-PE,测定管 2 加入 10 μl 的 PAC-1-FITC 和 CD41-PE。各管加 PBS 磷酸盐缓冲液 400 μl,抗凝全血 5 μl,加入 4 ℃预冷的 1%多聚甲醛 1 ml,4 ℃冰箱保存,固定 15 min 后上机检测。②取 2 ml 血标本经 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,取上清液,采用免疫比浊法检测各组血清中 D-二聚体含量。具体实验步骤按相关实验操作标准及相关仪器说明书严格执行。

1.3 统计学方法 所有数据纳入 SPSS16.0 软件进行分析,两组比较采用 *t* 检验,方差分析比较多组差异,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 的检测结果比较 入院后 24 h 内,实验组孕妇的血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 水平明显高于对照组和妊娠组孕妇(*F* = 345.27, *P* = 0.00),对照组和妊娠组孕妇比较差异无统计学意义(*t* = 1.12, *P* > 0.05);而实验组中轻度子痫前期和重度子痫前期及子痫孕妇之间比较,重度子痫前期及子痫孕妇的血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 水平明显高于轻度子痫前期孕妇(*t* = 9.48, *P* < 0.05)。分娩后 48 h,妊娠组和实验组的孕妇血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 水平均明显下降,与对照组比较,差异均无统计学意义(*t* = 1.638、0.523, *P* > 0.05)。见表 1。

表 1 各组血清血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 的检测结果比较

组别	例数	血小板膜糖蛋白 GP II b/III a(%, $\bar{x}\pm s$ )	
		入院后 24 h 内	分娩后 48 h
对照组	40	0.57±0.15	
妊娠组	40	0.61±0.17	0.49±0.27
实验组	40	2.07±0.45 <sup>a</sup>	0.55±0.19
轻度子痫前期	12	0.92±0.28	0.52±0.17
重度子痫前期及子痫	28	3.26±0.83 <sup>b</sup>	0.58±0.21

注:<sup>a</sup> *P* < 0.05 vs 对照组;<sup>b</sup> *P* < 0.05 vs 轻度子痫前期组。

2.2 各组血清 D-二聚体的含量检测结果比较 入院后 24 h 内,实验组孕妇的血清 D-二聚体的含量明显高于对照组和妊娠组孕妇(*F* = 818.54, *P* = 0.00),对照组和妊娠组孕妇比较,妊娠组孕妇高于对照组,但差异无统计学意义(*t* = 1.75, *P* > 0.05);而实验组中轻度子痫前期和重度子痫前期及子痫孕妇之间比较,重度子痫前期及子痫孕妇的血清 D-二聚体的含量明显高于轻度子痫前期孕妇(*t* = 26.47, *P* < 0.05)。分娩后 48 h,妊娠组和实验组的孕妇血清 D-二聚体的含量均

明显下降,与对照组比较,差异均无统计学意义( $t = 0.46, 1.06, P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组血清 D-二聚体的含量检测结果比较

组别	例数	D-二聚体 (mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	
		入院后 24 h 内	分娩后 48 h
对照组	40	0.89±0.45	
妊娠组	40	1.19±0.47	0.84±0.52
实验组	40	5.49±0.74 <sup>a</sup>	1.02±0.63
轻度子痫前期	12	2.42±0.38	0.91±0.47
重度子痫前期及子痫	28	7.26±0.58 <sup>b</sup>	1.28±0.98

注: a  $P < 0.05$  vs 对照组; b  $P < 0.05$  vs 轻度子痫前期组。

3 讨 论

妊娠子痫前期、子痫是一种严重的妊娠并发症,孕妇多脏器功能受到损伤,若得不到及时诊断和预测妊娠症患者的风险,母体随时可能发生严重的并发症;如过早终止妊娠,可造成胎儿不成熟而致的围生儿死亡。因此,研究妊娠高血压病病理过程,分析判断可能出现的严重并发症,是于恰当时机终止妊娠的重要条件。已有研究发现血小板聚集形成血栓,在子痫前期及子痫的发生、发展及预后过程中具有重要调节功能<sup>[6-7]</sup>。血小板膜糖蛋白与血小板的功能密切相关,血小板通过血小板膜糖蛋白实现活化、聚集和粘附反应等基本功能。人血小板膜糖蛋白(platelet membrane glycoprotein)是血小板膜内、膜表面及血浆中特定的血小板糖蛋白(glycoprotein, GP)成分,质膜糖蛋白包括 GP I b-IX-V、GP II b-III a、GP I a-II a 等,而颗粒膜糖蛋白包括 CD62P 和 CD63<sup>[8]</sup>。血小板膜糖蛋白在最初的止血、血小板黏附到细胞外基质及聚集过程中可作为黏附蛋白的受体。廖琪等<sup>[1]</sup>的研究发现子痫前期患者分娩前 GP II b/III a 含量明显升高,可能在子痫前期凝血过程中起调节作用,因此 GP II b/III a 可以作为指标,诊断及预测子痫前期进展。Holthe 等<sup>[9]</sup>分别对子痫前期(20 例)、正常妊娠妇女(20 例)及正常非妊娠妇女(12 例)体内 GP III a 进行监测,从而推测子痫前期患者体内血小板活化状态,结果发现相较于其他孕妇,子痫前期患者 GP III a 明显升高且血小板活性显著增强。然后,Salomon 等<sup>[10]</sup>对 262 例单胎初产妊娠妇女于妊娠 24 周起至产后监测体内 GP II b,发现妊娠期高血压及子痫前期产妇体内 GP II b 与对照组并无明显差异,与 Holthe 研究结果相反。GP II b/III a 对子痫前期及子痫凝血-纤溶系统的激活作用已得到了临床研究员的极大关注,可能在疾病预防与治疗方面有新的进展。

本研究结果显示,入院后 24 h 内,实验组孕妇的血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 水平明显高于对照组和妊娠组孕妇( $P < 0.05$ ),对照组和妊娠组孕妇比较,差异无统计学意义,证明了在子痫前期及子痫患者体内,存在血小板活化以形成血栓的倾向。此外,重度子痫前期及子痫孕妇的血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 水平明显高于轻度子痫前期孕妇( $P < 0.05$ ),说明了随着患者病情的加重,其体内 GP II b/III a 水平也随之的急剧增高,提示血小板活化程度随患者病情加重而变得更活跃,甚至出现血栓前状态。因此临床应随时监控患者体内 GP II b/III a 水平,一旦发现其突然增高时,应考虑患者可能出现病情恶化,患者体内全身小血管出现内皮细胞损伤,处于血小板活化和黏附聚集的消耗状态,甚至出现血栓前状态,这对指导、监测应用肝素等抗凝治疗具有重要意义。

在正常情况下人体内的抗凝、纤溶系统的功能处于相互制约的一个动态过程,妊娠子痫前期时,在诱发因素存在的条件下异常高凝状态可引起血管内凝血,同时发生继发性纤溶活动以清除血栓。D-二聚体作为交联纤维蛋白原降解的特异性终产物仅见于血栓形成引起的继发性纤溶过程,该产物含量明显的升高反映了纤溶活性的增强,说明机体处于凝血和纤溶的双重激活状态。子痫前期者内皮细胞异常出现早,容易导致凝血亢进、纤维溶解亢进,D-二聚体明显升高<sup>[11-12]</sup>;有研究表明<sup>[13-14]</sup>子痫前期患者的血液继发性纤溶状态显著高于正常孕妇和非妊娠妇女,故可以通过测定 D-二聚体及时发现血管内皮损伤。本研究结果显示,入院后 24 h 内,实验组孕妇的血清 D-二聚体的含量明显高于对照组和妊娠组孕妇( $P < 0.05$ ),对照组和妊娠组孕妇比较,妊娠组孕妇高于对照组,但差异无统计学意义,提示妊娠晚期血液的高凝状态是一种生理性保护性机制,而子痫前期及子痫患者的血液呈超高凝状态,这种状态下代偿性纤维蛋白降解产物 D-二聚体含量增多,倾向于血栓形成。实验组中轻度子痫前期和重度子痫前期及子痫孕妇之间比较,重度子痫前期及子痫孕妇的血清 D-二聚体的含量明显高于轻度子痫前期孕妇( $P < 0.05$ ),进一步说明 D-二聚体水平随着子痫前期病情的加重而增高,因此监测患者血清 D-二聚体水平的变化对预测患者的病情发展并早期干预、改善预后具有一定的临床指导意义。

本研究还发现,分娩后 48 h 妊娠组和实验组的孕妇血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 水平及血清 D-二聚体的含量均明显下降,与对照组比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。说明分娩后,随着胎儿胎盘组(转 888 页)