

血清 TSP-2 联合 PTX3 水平对产后出血的预测价值

祖丽菲娅·阿布力克木, 黄 莺, 努尔比也·地里夏提

(新疆维吾尔自治区人民医院产科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘要]目的 探讨血小板反应蛋白 2(TSP-2)与正五聚蛋白 3(PTX3)在孕妇产后出血(PPH)患者血清中的表达,以及对 PPH 的预测价值。**方法** 选取 2018 年 9 月至 2022 年 9 月于我院分娩且发生 PPH 的 126 例孕妇作为研究组,另外选取同期 126 例于我院分娩的正常孕妇为对照组。采用 ELISA 法检测血清 TSP-2、PTX3 水平,采用 ROC 曲线分析 TSP-2、PTX3 对孕妇 PPH 的预测价值,采用多因素 Logistic 回归分析探究孕妇 PPH 的影响因素。**结果** 研究组血清钙水平($t=2.158$)、不良孕产史($\chi^2=8.966$)显著高于对照组(均 $P<0.05$);研究组 TSP-2、PTX3、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、APTT 显著高于对照组(t 值介于 2.339~8.414 之间, $P<0.05$),而纤维蛋白原(FIB)水平显著低于对照组($t=2.413$, $P<0.05$)。TSP-2 对孕妇 PPH 预测的 AUC 值为 0.729(95%CI:0.666~0.793),PTX3 预测的 AUC 值为 0.732(95%CI:0.669~0.794),两者联合预测的 AUC 值为 0.808(95%CI:0.754~0.863),优于两者单独预测($Z_{\text{两者联合-TSP-2}}=1.858$, $P=0.032$; $Z_{\text{两者联合-PTX3}}=1.787$, $P=0.037$)。多因素 Logistic 回归分析显示,TSP-2、PTX3、TT、FIB、PT、APTT、不良孕产史是孕妇 PPH 发生的影响因素(OR 值介于 1.131~2.249 之间, $P<0.05$)。**结论** TSP-2、PTX3 在孕妇 PPH 患者血清中均呈高表达,两者联合对 PPH 的发生具有一定的预测价值,可成为辅助预测孕妇 PPH 的标志物。

[关键词] 孕妇; 产后出血; 血小板反应蛋白 2; 正五聚蛋白 3

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.07.015

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)07-0091-05

Predictive value of serum TSP-2 combined with PTX3 levels for postpartum hemorrhage

ZULIFEIYA · Abulikemu, HUANG Ying, NUERBIYE · Dilixiati

(Department of Obstetrics, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Xinjiang Urumqi 830000, China)

[Abstract] Objective To investigate the expression of thrombospondin-2 (TSP-2) and pentraxin 3 (PTX3) in the serum of pregnant women with postpartum hemorrhage (PPH) and predictive value for PPH. **Methods** 126 pregnant women who delivered in our hospital from September 2018 to September 2022 and experienced PPH were selected as the study group. Additionally, another 126 normal pregnant women who delivered at our hospital were chosen as the control group. The levels of serum TSP-2 and PTX3 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the predictive value of TSP-2 and PTX3 for maternal PPH was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. Multivariate logistic regression analysis was applied to analyze the influencing factors of PPH in pregnant women. **Results** The serum calcium levels ($t=2.158$) and adverse obstetric history ($\chi^2=8.966$) in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$); TSP-2, PTX3, prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and activated partial thromboplastin time (APTT) in the study group were significantly higher than in the control group (t values ranging from 2.339 to 8.414, $P<0.05$), while the level of fibrinogen (FIB) was significantly lower than in the control group ($t=2.413$, $P<0.05$). The area under curve (AUC) value for predicting maternal PPH was 0.729 (95%CI:0.666-0.793) for TSP-2, 0.732 (95%CI:0.669-0.794) for PTX3, and 0.808 (95%CI:0.754-0.863) for their combined prediction, which was superior to individual predictions ($Z_{\text{combination-TSP-2}}=1.858$, $P=0.032$; $Z_{\text{combination-PTX3}}=1.787$, $P=0.037$). Multivariate logistic regression analysis showed that TSP-2, PTX3, TT, FIB, PT, APTT and adverse obstetric history were the influencing factors for the occurrence of maternal PPH (OR values ranging from 1.131 to 2.249, $P<0.05$). **Conclusion** TSP-2 and PTX3 both exhibit high expression in the serum of pregnant women with PPH. Their combination has a certain predictive value for the occurrence of PPH and can be an auxiliary marker for predicting PPH in pregnant women.

[Key words] pregnant women; postpartum hemorrhage; thrombospondin-2; pentraxin 3

[收稿日期] 2023-12-28

[基金项目] 天山创新团队计划项目(2021D14006)

[作者简介] 祖丽菲娅·阿布力克木(1974—),女,副主任医师,主要从事产科相关研究。

[通讯作者] 黄 莺,主任医师。

产后出血(postpartum hemorrhage, PPH)是一种严重的产科急症,近年来发病率逐年上升。出血量过多可能导致缺铁性休克,严重危害孕产妇的生命安全^[1]。因此,早期预测对 PPH 的预防具有重要意义。血小板反应蛋白 2(thrombospondin-2, TSP-2)主要由巨噬细胞、神经元、单核细胞分泌形成,广泛表达于肿瘤、血管、真皮等部位,具备胚胎发育、血小板聚集和激活、新血管形成等多种生物学功能^[2]。有研究发现 TSP-2 可参与血管的调节过程,抑制肿瘤的生长和血管的形成^[3]。正五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX3)是一种急性期反应蛋白,可作为机体的炎症反应标志物^[4]。有关 TSP-2 与 PTX3 在机体中的研究,目前国内外鲜有报道,因此本研究主要探究 TSP-2 与 PTX3 在 PPH 孕妇血清中的表达,以及二者联合对 PPH 的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 9 月至 2022 年 9 月于我院分娩并发生 PPH 的 126 例孕妇为研究组,纳入标准:①符合 PPH 诊断标准^[5];分娩 24h 内出血量超过 500mL;②单胎妊娠;③自然分娩;④患者签署知情同意书;⑤精神状态良好。排除标准:①有先天性免疫缺陷;②有抗凝治疗史;③有严重血液病;④心、肝、肾等功能不全;⑤合并其他妇科疾病;⑥临床资料不全。另外选取 126 例同期于我院分娩的正常孕妇为对照组。本研究已经医院伦理委员会批准(批号:20180802)。

1.2 一般资料收集

收集所有入组对象的一般临床资料,包括:年龄、体质指数(body mass index, BMI)、月经周期、家族史、产次、孕周、月经初潮年龄、不良孕产史等。

1.3 血清指标检测

采集所有孕妇产前 1~3 d 空腹时静脉血 5mL,分离血清后,置于-80℃冰箱中保存备用。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定血清 TSP-2、PTX3 水平, TSP-2 酶联免疫试剂盒购自上海雅吉生物科技有限

公司(货号:YX06291B),PTX3 酶联免疫试剂盒购自上海恒斐生物科技有限公司(货号:CSB-E12926h-1)。采用全自动凝血分析仪测定研究对象凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)以及活化部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT);使用电解质分析仪以离子选择电极直接法检测血清磷、血清钙、血清铁水平,所有操作按照对应试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 进行数据分析,计量资料经检验均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$] 进行描述,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 TSP-2、PTX3 对孕妇 PPH 的预测价值;多因素 Logistic 回归分析孕妇 PPH 发生的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究组与对照组年龄、BMI、月经周期、月经初潮年龄、产次、孕周、家族史、血清铁和磷水平无显著性差异($P > 0.05$),而研究组血清钙水平、不良孕产史比例显著高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 血清 TSP-2、PTX3 以及凝血功能指标比较

研究组 TSP-2、PTX3、TT、PT、APTT 水平显著高于对照组,而 FIB 水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 TSP-2、PTX3 对孕妇 PPH 的预测价值

TSP-2 预测孕妇 PPH 的曲线下面积(area under the curve, AUC)值为 0.729(95%CI: 0.666~0.793),PTX3 预测的 AUC 值为 0.732(95%CI: 0.669~0.794),两者联合预测的 AUC 值为 0.808(95%CI: 0.754~0.863),优于两者单独预测($Z_{\text{两者联合-TSP-2}} = 1.858, P = 0.032; Z_{\text{两者联合-PTX3}} = 1.787, P = 0.037$),见表 3 和图 1。

表 1 两组一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

Table 1 Comparison of general information between two groups $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

指标	研究组(n=126)	对照组(n=126)	χ^2/t	P
年龄(岁)	28.36±4.22	27.67±4.55	1.248	0.213
BMI(kg/m ²)	24.41±2.63	24.33±2.44	0.250	0.803
月经周期(d)	26.75±2.70	27.16±2.86	1.170	0.243
月经初潮年龄(岁)	14.22±2.15	13.98±2.22	0.872	0.384
产次(次)	1.34±0.31	1.36±0.30	0.520	0.603
孕周(周)	38.55±4.48	37.59±4.24	1.742	0.082
血清磷(mmol/L)	0.97±0.19	1.01±0.17	1.761	0.079
血清钙(mmol/L)	1.82±0.52	1.96±0.51	2.158	0.032
血清铁(mmol/L)	11.61±3.22	12.34±3.15	1.819	0.070
家族史[n(%)]	10(7.94)	8(6.35)	0.239	0.625
不良孕产史[n(%)]	44(34.92)	23(18.25)	8.966	0.003

表 2 两组血清 TSP-2、PTX3 以及凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum TSP-2, PTX3, and coagulation function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	TSP-2(ng/mL)	PTX3(ng/mL)	TT(s)	FIB(g/L)	PT(s)	APTT(s)
研究组(n=126)	21.05±6.23	3.58±1.06	16.52±4.21	4.88±1.06	13.05±3.22	30.55±6.24
对照组(n=126)	15.52±4.17	2.64±0.67	15.11±4.11	5.21±1.11	12.13±3.02	28.41±6.33
t	8.280	8.414	2.690	2.413	2.339	2.703
P	<0.001	<0.001	0.008	0.017	0.020	0.007

表 3 TSP-2、PTX3 对孕妇 PPH 的预测价值

Table 3 Predictive value of TSP-2 and PTX3 for postpartum hemorrhage in pregnant women

指标	AUC	截断值	特异度(%)	灵敏度(%)	约登指数
TSP-2	0.729	20.32ng/mL	93.70	48.40	0.421
PTX3	0.732	3.38ng/mL	89.70	51.60	0.413
两者联合	0.808	—	92.10	60.30	0.524

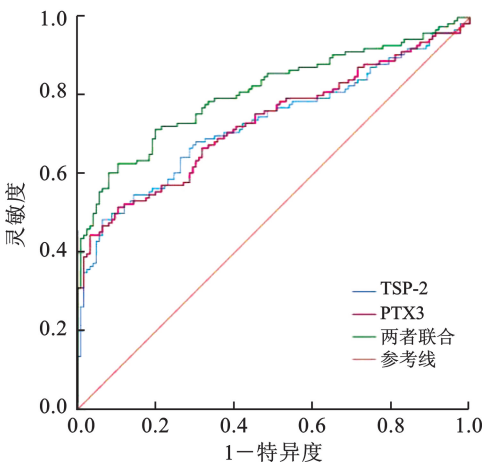


图 1 ROC 曲线分析 TSP-2、PTX3 对孕妇 PPH 的预测价值

Fig.1 ROC curve analysis of TSP-2 and PTX3 in predicting postpartum hemorrhage in pregnant women

2.4 多因素 Logistic 回归分析孕妇 PPH 发生的影响因素

以 ROC 曲线的截断值为界限,将 TSP-2、PTX3 分为高表达、低表达。TSP-2 $\geq$ 20.32ng/mL 为高表达,<20.32ng/mL 为低表达;PTX3 $\geq$ 3.38ng/mL 为高表达,<3.38ng/mL 为低表达。TT、FIB、PT、APTT、血清钙中位值分别为 15.74s、5.06g/L、12.98s、29.47s、1.89mmol/L,以中位值为界,分别将其分为高水平、低水平。以孕妇 PPH 为因变量(发生=1,未发生=0),以 TSP-2(高表达=1,低表达=0)、PTX3(高表达=1,低表达=0)、TT(高水平=1,低水平=0)、FIB(低水平=1,高水平=0);PT(高水平=1,低水平=0);APTT(高水平=1,低水平=0),血清钙(高水平=1,低水平=0)、不良孕产史

(有=1,无=0)为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示 TSP-2、PTX3、TT、FIB、PT、APTT、不良孕

产史是孕妇 PPH 发生的影响因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析孕妇 PPH 发生的影响因素

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of the influencing factors of postpartum hemorrhage in pregnant women

变量	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
TSP-2	0.603	0.254	5.630	1.827	1.111~3.006	0.018
PTX3	0.434	0.167	6.745	1.543	1.112~2.141	0.009
TT	0.266	0.121	4.840	1.305	1.029~1.654	0.028
FIB	0.698	0.324	4.643	2.010	1.065~3.793	0.031
PT	0.810	0.357	5.154	2.249	1.117~4.528	0.023
APTT	0.123	0.059	4.353	1.131	1.007~1.270	0.037
血清钙	0.358	0.216	2.742	1.430	0.936~2.184	0.098
不良孕产史	0.265	0.116	5.206	1.303	1.038~1.636	0.023

3 讨论

PPH 是妊娠晚期和分娩期的一种严重的并发症,是产妇死亡的主要原因,其临床主要表现为头晕、阴道流血、恶心、呕吐等症状。研究表明^[6],子宫内出血、子宫收缩乏力以及凝血功能障碍在孕妇 PPH 中占据重要地位。

3.1 TSP-2、PTX3 对孕妇 PPH 的影响分析

血小板反应蛋白(thrombospondins, TSPs)是一种多功能基质蛋白,是内皮细胞血管生成和凋亡的介质,目前对于 TSP-2 的研究较少,但其也能够诱导内皮细胞的凋亡并抑制血管的形成^[7]。梁春芳等^[8]研究发现,血清 TSP-2 在高血压血肿扩大组中的水平高于对照组水平,并表明早期微创术后发生急性血肿扩大可引起血清 TSP-2 水平的升高。本研究中,TSP-2 在发生 PPH 的孕妇血清中水平高于正常孕妇,提示 TSP-2 的异常表达与孕妇发生 PPH 密切相关,其原因可能是 TSP-2 与血管的抑制有关,随着 TSP-2 水平的不断提高,抑制了子宫内膜细胞的增殖,影响血管形成,子宫内膜的自我修复功能受阻,导致子宫内膜出血的发生^[9]。PTX3 是一种潜在血管炎性标志物,在正常的生理状态下,PTX3 水平较低,而在机体发生炎症时其水平迅速升高^[10-11]。陆国云等^[12]研究发现,PTX3 在高血压脑出血患者中呈高表达,且是患者疾病严重程度和预后的敏感性标志物。另有研究发现 PTX3 高水平是妊娠不良结局的影响因素^[13]。本研究中,PPH 孕妇血清 PTX3 水平较高,提示 PTX3 水平升高与孕妇 PPH

密切相关。研究表明孕妇 PPH 与炎症反应有关^[14-15],可能原因是孕妇 PPH 引发了体内炎症反应,从而使 PTX3 水平升高。进一步本研究通过 ROC 曲线分析发现 TSP-2 和 PTX3 联合对孕妇 PPH 具有一定的预测价值,提示二者具有作为预测孕妇 PPH 的潜力。

3.2 凝血功能指标对孕妇 PPH 的影响因素

另外,本研究发现 PPH 孕妇血清钙离子水平与正常孕妇比较,有显著差异,前人研究报道,钙离子对平滑肌收缩负荷十分重要,其活化后会刺激磷酸酯酶生成磷酸肌醇,提升子宫平滑肌的收缩力^[16]。另外,钙离子参与凝血过程,可以减少 PPH 量的发生^[17]。研究证明高凝血状态有利于产后止血,但长期处于高凝血状态会引发一些产后不良并发症的发生。TT、FIB、PT、APTT 是凝血功能四项中的重要指标,能够较好反应孕妇的凝血功能,对于孕产妇选择哪种分娩方式意义重大^[18]。本研究中研究组 TT、PT、APTT 水平显著高于对照组,而 FIB 水平显著低于对照组,提示 PPH 孕妇处于高能凝血状态,其原因可能是 FIB 作为人体能完成自动止血的凝血因子,其能促进红细胞增加和血小板的聚集,增强止血功能。研究显示,FIB 的合成主要与妊娠时长有关,妊娠时间越长,引起孕妇体内纤溶酶的含量升高,降低纤溶的活力,进而造成胎盘蛋白的含量升高,最后使 FIB 的水平下降,引起孕妇产后大量出血^[19]。本研究多因素 Logistic 回归分析显示,凝血因子是影响 PPH 的危险因素,与孙淑慧^[19]研究结果一致,提示上述凝血因子可作为孕妇产后不良的

预测因子应用于临床研究中。季景环等^[20]研究发现,不良孕产史的次数越多,发生 PPH 的概率越大,是导致 PPH 的重要危险因素。本研究中,研究组不良孕产史的比例显著高于正常孕妇,且是 PPH 的影响因素,提示孕妇在妊娠期间应尽量避免不良孕产的发生,以减少产后不良反应的发生。

3.3 局限性

由于本研究纳入样本量较少,因此未进行列线图预测模型分析,且未能深入分析二者在 PPH 中的作用机制,后续本研究将继续扩大样本量,设置列线图模型的训练集和验证集进行相关的内外部验证,通过检测孕妇孕早期或孕中期指标水平预测 PPH 的价值,并深入分析二者在 PPH 中的作用机制,为临床预防 PPH 提供更充分的理论依据。

综上所述,TSP-2、PTX3 在孕妇 PPH 患者血清中呈高表达,两两者联合对 PPH 的发生具有一定的预测价值,可成为临床辅助预测产妇是否 PPH,及时采用有效的止血措施来改善产妇结局。

[参考文献]

- [1] Borovac-Pinheiro A, Ribeiro F M, Pacagnella R C. Risk factors for postpartum hemorrhage and its severe forms with blood loss evaluated objectively-a prospective cohort study[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2021, 43(2): 113-118.
- [2] 夏雨,邱志胜,达明绪.血小板反应蛋白 2 在胃肠道肿瘤中的研究进展[J]. *新医学*, 2021, 52(10): 729-733.
- [3] Liu J F, Lee C W, Tsai M H, et al. Thrombospondin 2 promotes tumor metastasis by inducing matrix metalloproteinase-13 production in lung cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155: 537-546.
- [4] Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, et al. PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2): 623-639.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 产后出血预防与处理指南(2014)[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(9): 641-646.
- [6] Chen J H, Ye Y, Huang D P, et al. The mediating role of coagulation function on the association of prenatal exposure to aflatoxin B1 and postpartum hemorrhage in Guangxi, China[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(25): 37543-37555.
- [7] Muqri F, Helkin A, Maier K G, et al. Thrombospondin-5 and fluvastatin promote angiogenesis and are protective against endothelial cell apoptosis[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(10): 4154-4165.
- [8] Forbes T, Pauza A G, Adams J C. In the balance: how do thrombospondins contribute to the cellular pathophysiology of cardiovascular disease? [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 321(5): C826-C845.
- [9] 刘慧丽,王雪莹,姚莉芸,等.孕妇血清 THBS-1、AT-Ⅲ和 25(OH)D 表达水平对产后出血的预测价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(4): 106-110.
- [10] 吕亚兵,姚庆和.动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑脊液、血清正五聚蛋白 3 和 C 反应蛋白的表达水平及临床意义[J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(6): 87-91.
- [11] Fossati G, Pozzi D, Canzi A, et al. Pentraxin 3 regulates synaptic function by inducing AMPA receptor clustering via ECM remodeling and β 1-integrin[J]. *EMBO J*, 2019, 38(1): 1-20.
- [12] 陆国云,陈菲,林铃芳,等.血浆 PTX3 水平与高血压脑出血病人病情严重程度及预后的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(22): 3880-3883.
- [13] 朱淑媛,姚锐,金纬纬.妊娠合并心脏病患者 MMP-1、GATA6、PTX3 水平与不良妊娠结局的关系研究[J]. *心电与循环*, 2022, 41(1): 53-57.
- [14] 李柳柳,朱丽,李晶晶,等.益母草注射液联合垂体后叶素治疗产后出血效果及对氧化应激和炎症因子影响[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(21): 3777-3779.
- [15] 姜海,陈练,赵扬玉.凝血-免疫-炎症交互作用与产后出血关系的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(2): 149-152.
- [16] Efe O E, Lux K M, Emre Aydingöz S, et al. Relaxant effect of diallyl sulfide on nonpregnant rat uterus: Involvement of voltage-dependent calcium channels[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(1): 88-95.
- [17] Xiang B G, Zhang G Y, Zhang Y, et al. Calcium ion chelation preserves platelet function during cold storage[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 234-249.
- [18] Yang Y, Hu Y, Wu M Y, et al. Changes of new coagulation markers in healthy pregnant women and establishment of reference intervals in Changsha[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 47(4): 469-478.
- [19] 孙淑慧.不同妊娠时期检查 APTT、PT、TT、FIB 对孕妇产后出血的预测价值[J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(2): 290-292.
- [20] 季景环,任静华,孙志敏,等.妊娠期血清钙、磷、25 羟维生素 D 浓度与产后出血的相关性分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(3): 66-68.

[专业责任编辑:童国庆]

[中文编辑:孙兰迪;英文编辑:冯佳圆]