

低蛋白血症与子痫前期的发生和发展

陈月芬, 马玉燕*

作者单位: 250012 山东 济南, 山东大学齐鲁医院妇产科

作者简介: 陈月芬, 山东大学齐鲁医院硕士研究生在读, 医师, 主要研究方向为妊娠期高血压疾病规范化管理。马玉燕, 山东大学齐鲁医院主任医师, 教授, 博士生导师, 兼任中华医学会围产医学分会委员、中华医学会妇产科学分会产科学组委员、妊娠期高血压疾病学组委员, 山东省医学会围产医学分会主任委员, 山东省遗传与优生学会副主任委员; 担任《中华妇产科杂志》《中华围产医学杂志》《中国实用妇科与产科杂志》《实用妇产科杂志》及《现代妇产科进展》等杂志编委, 擅长优生咨询、产前诊断、产科感染性疾病诊疗、复发性流产诊疗、妊娠期高血压疾病和妊娠期糖尿病的规范化诊疗, 对处理各种产科疑难病症及产科危、急、重症的救治有丰富的临床经验。

* 通信作者, E-mail: yuyanma65@163.com

【关键词】低蛋白血症; 子痫前期; 妊娠结局

【中图分类号】R 714.2

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)02-010-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.02.03

低蛋白血症(hypoproteinemia)指血清总蛋白的减少, 当血清总蛋白低于60 g/L时, 可诊断为低蛋白血症^[1]。血清蛋白质包括白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原及少量结合蛋白等, 肝脏是合成血清蛋白质的主要场所。目前对于孕产妇低蛋白血症诊断无确切标准, 仍采用普通人群的血清蛋白参考区间进行诊断^[2]。子痫前期(pre-eclampsia)是导致孕产妇和围产儿不良结局的主要原因之一, 严重威胁母婴安全。低蛋白血症是子痫前期的常见并发症, 表现为血清白蛋白下降, 可与多种因素有关, 如肝脏合成功能障碍、全身性炎症、肾病综合征和营养不良等。当血清白蛋白<30 g/L时可诊断为低蛋白血症, <20 g/L则为重度低蛋白血症。

1 子痫前期合并低蛋白血症的原因

正常妊娠期因胎儿发育需要, 母体蛋白质等营养素被大量消耗, 尤其在胎儿迅速增长的孕晚期更为明显; 妊娠期血容量增多, 血液稀释, 血清蛋白等溶质浓度相对下降; 雌孕激素在肝脏代谢, 孕期雌孕激素水平较高, 肝脏代谢率增加, 在肝脏合成的蛋白质自然减少^[3-4]。因此, 若孕期蛋白质食物的摄入量不足, 妊娠期妇女易出现血清蛋白降低, 总蛋白可降低至60~65 g/L, 而白蛋白通常在35 g/L左右。

子痫前期的病理基础是全身小血管痉挛, 可导致全身各脏器受损, 引起低蛋白血症的原因主要有以下几个方面。

① 蛋白质吸收及合成减少: 子痫前期患者由于胃肠道血管痉挛, 局部缺血缺氧, 可造成胃肠道对蛋白质的正常消化吸收及利用功能障碍^[5]。肝脏是合成血清蛋白质的主要场所, 肝血管痉挛导致肝脏血流灌注不足, 肝组织缺血缺氧、肝脏功能受损, 影响白蛋白合成率; 另外子痫前期存在炎症免疫反应过度激活, 发生损伤和炎症时, 体内细胞释放某些生物活性介质, 如白细胞介素、干扰素等, 可使肝脏合成白蛋白减少, 从而发生低蛋白血症^[5]。

② 蛋白质漏出增多: 子痫前期患者肾脏毛细血管受损、肾血管痉挛, 导致肾组织缺血、缺氧, 通透性增加, 血清蛋白丢失形成大量蛋白尿^[5]; 另外, 全身小血管痉挛、血管内皮损伤、通透性增加, 大量蛋白及液体渗漏至组织间隙, 引起双下肢或全身水肿^[5]。

③ 子痫前期因全身各脏器各系统灌注减少, 肝、肾等器官受损, 造成组织间隙水肿、蛋白尿、白蛋白合成不足。同时, 血清白蛋白水平下降致使血浆胶体渗透压降低, 机体有效循环血量减少, 加剧子痫前期进展, 进而可形成恶性循环。

2 低蛋白血症是子痫前期的独立危险因素

子痫前期仍缺乏早期预测的方法, 确诊时病情常已较危重, 甚至已合并有严重的靶器官的并发症^[6-7]。近年国内外多项研究发现, 妊娠期低蛋白血症可能是发生子痫前期的预警因素, 在蛋白尿出现前即可发生血清白

蛋白水平下降,敏感性较高^[8]。血清白蛋白水平越低,子痫前期病情越危重,并发症的发生率越高。目前尚无关于早期纠正低蛋白血症是否能降低子痫前期发病率的研究。另外,正常妊娠孕妇也常出现血清白蛋白水平下降,如何进行鉴别仍待进一步探讨。

史峻梅等^[8]监测 369 例子痫前期患者和 309 例健康孕妇妊娠 11~13⁺6 周(妊娠早期)、妊娠 28~32 周(妊娠晚期前期)、妊娠 35~37 周(妊娠晚期后期)时的血清白蛋白水平,发现在健康孕妇中白蛋白水平呈“V”形趋势,即先下降,后回升;并且子痫前期患者妊娠各时期的血清白蛋白水平均低于健康孕妇,还随着孕周增大呈持续下降趋势。另外,子痫前期患者血清白蛋白水平与并发症发生率呈负相关,水平越低者,总体并发症发生率越高。提示妊娠期血清白蛋白水平过度下降可能是发生子痫前期的预警因素,并且白蛋白的基础水平越高、妊娠期下降的幅度越大时,发生子痫前期的风险越高。

Morikawa 等^[9]对 94 例重度子痫前期患者及 188 例健康孕妇的血清总蛋白水平与分娩的关系进行分析,也发现子痫前期患者血清总蛋白水平显著低于健康孕妇,并随孕周增大而逐渐下降。同时还发现孕前体质指数(body mass index, BMI)偏低者孕期血清蛋白水平也偏低。但该研究并未在妊娠早期进行血清蛋白水平检测,不能排除孕前 BMI 偏低的孕妇自身蛋白质储量不足的影响。

Takahashi 等^[10]回顾性分析 83 例无蛋白尿的单纯子痫前期患者和 110 例正常单胎健康孕妇的蛋白质水平(包括血清总蛋白和白蛋白),显示子痫前期患者在蛋白尿前即可出现血清白蛋白水平降低。

综合国内外相关研究可发现,低蛋白血症与子痫前期密切相关,并可伴有严重并发症的发生。重视孕前及妊娠期的血清白蛋白水平监测,或可提高子痫前期早期诊断率。目前关于低蛋白血症引起子痫前期的具体机制尚不完全清楚,有研究认为,严重低蛋白血症可发生血管内脱水,从而引起或加剧血管内皮损伤^[10]。也有学者提出,血清白蛋白属于抗氧化剂的一种,与氧化应激相关,其明显下降时,可导致氧化应激反应增强,细胞毒性物质水平明显增加,而造成血管内皮细胞受损^[11]。Ortner 等^[12]的一项前瞻性研究认为,子痫前期是低蛋白性碱中毒的一种状态,重度患者往往伴有明显的低蛋白性碱中毒及高氯性酸中毒。关于低蛋白血症对子痫前期的影响机制,仍需要更进一步的探索及研究。

3 子痫前期合并低蛋白血症对母儿影响

3.1 对母体影响

合并低蛋白血症的子痫前期患者由于血管内皮损伤、通透性增加,大量蛋白及液体渗漏到腹腔和组织,可以引起全身各脏器水肿。双下肢水肿及体重迅速增加是最早出现的临床表现,严重者可出现腹水、胸水及心

包积液,常常表现为胸闷、憋喘及呼吸困难,甚至发生脑水肿、心衰及肺水肿等严重并发症。

3.2 对胎儿影响

由于血浆胶体渗透压降低,有效循环血容量下降,影响胎盘血流灌注,导致胎儿生长受限、胎儿窘迫、新生儿窒息甚至死胎等不良结局,增加围生儿病死率^[9,13-14],但不会导致新生儿的低蛋白血症^[15]。

4 子痫前期合并低蛋白血症的处理

4.1 妊娠期处理

对于子痫前期患者首要控制血压、解痉、镇静,并加强孕妇教育,指导定期产检,合理饮食,食用优质蛋白,避免蛋白质摄入不足导致营养缺乏引起的低蛋白血症。同时注意纠正低蛋白血症,从而减轻全身水肿,增加胎盘血液灌注,改善母儿预后。

纠正低蛋白血症的方法包括补充血浆或人血白蛋白,但由于部分医院血浆应用有时受限,临床上主要以缓慢输注白蛋白为主。目前尚无子痫前期合并低蛋白血症患者的白蛋白应用标准^[16-18]。临床上根据患者白蛋白水平及 24 h 尿蛋白排出量进行输注。需注意的是应分次缓慢输注白蛋白,白蛋白输注完后给予利尿剂,对有严重低蛋白血症并发心衰患者在纠正心衰后再给予白蛋白纠正低蛋白血症。对于血清白蛋白 < 25 g/L 且 24 h 尿蛋白超过 10 g 者,可每日补充白蛋白 10~20 g 并同时利尿;而对合并心衰或严重肺水肿的患者,则应在强心利尿的基础上缓慢输注白蛋白,避免心衰等严重并发症的发生,同时注意电解质及酸碱平衡,避免利尿剂导致的电解质紊乱。

4.2 围分娩期处理

子痫前期并发严重低蛋白血症患者要严密监测,综合评估,根据孕周及母胎情况决定终止妊娠时机。子痫前期患者合并低蛋白血症不是终止妊娠的指征,但严重低蛋白血症患者病情较重,需要及时终止妊娠。终止妊娠的方式根据病情、孕周及产科指征决定。宫颈成熟者无经阴道分娩禁忌证者可以静滴缩宫素引产,宫颈不成熟者可以促宫颈成熟后引产,但由于多数患者往往病情危重,多数选择剖宫产终止妊娠,重度子痫前期的剖宫产率可高达 84.9%^[19]。子痫前期患者产时应遵循限制性输液的原则,因其已存在组织水肿,若一次性输注大量液体,易导致水肿加重且细胞外液体不均匀分布,增加脑水肿、肺水肿等严重并发症的风险。严重水肿者产时可以应用白蛋白缓慢输注后给予利尿剂。

4.3 产后处理

胎儿胎盘娩出后,大量血液及组织间滞留的液体进入体循环,子痫前期并发低蛋白血症患者可出现胶体渗透压进一步下降,水钠潴留加重,易造成产后血压增高。因此产后 1 周内仍需注意监测血压变化,并预防产后子痫。轻度低蛋白者产后无需特殊补充白蛋白,可制订合

理的营养支持方案。但对于产后仍存在严重低白蛋白血症的患者,则应根据病情继续静脉补充人血白蛋白2~3 d,有利于产妇康复。

5 结语

综上所述,低蛋白血症是子痫前期的一项独立危险因素,或可预测子痫前期的发生。血清白蛋白水平越低,预示着子痫前期病情越危重,严重威胁着胎儿和孕产妇生命安全。加强孕期监测,重视血清总蛋白及白蛋白检测,做到子痫前期的及早发现及处理。但关于低蛋白血症引起子痫前期的具体机制尚不清楚,亟待进一步探索早期发现血清白蛋白水平与子痫前期发生发展的关系。

【参考文献】

- [1] 万学红,卢雪峰. 诊断学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] Sagrario Gómez-Cantarino, M Teresa Agulló-Ortuó, Dios-Aguado M D, et al. Prevalence of hypoproteinemia and hypoalbuminemia in pregnant women from three different socioeconomic populations [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(17):6275.
- [3] Hnger P E. Albumin metabolism in pre-eclampsia [J]. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2011, 22(3):177-184.
- [4] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [5] 李莉,丛林. 重度子痫前期患者血清差异蛋白质组学研究[J]. 现代妇产科进展,2012,21(9):665-668.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠高血压期疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志,2020,55(4):227-238.
- [7] Gulati M. Early identification of pregnant women at risk for pre-eclampsia: USPSTF recommendations on screening for pre-eclampsia [J]. JAMA Cardiology, 2017, 2(6):593-595.
- [8] 史峻梅,杨孜,李凤秋,等. 血清白蛋白水平预警子痫前期发病的初步研究[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(1):29-35.
- [9] Morikawa M, Mayama M, Saito Y, et al. Hypoproteinemia as a parameter of poor perinatal/neonatal outcomes in women with pre-eclampsia diagnosed as hypertension plus proteinuria [J]. Pregnancy Hypertension, 2020, 21(7):111-117.
- [10] Takahashi H, Hisano M, Sago H, et al. Hypoproteinemia in the second trimester among patients with pre-eclampsia prior to the onset of clinical symptoms [J]. Hypertension in Pregnancy, 2014, 33(1):55-60.
- [11] Kinoshita H, Watanabe K, Azma T, et al. Human serum albumin and oxidative stress in pre-eclamptic women and the mechanism of albumin for stress reduction [J]. Heliyon, 2017, 3(8):e00369.
- [12] Ortnr C M, Combrinck B, Allie S, et al. Strong ion and weak acid analysis in severe pre-eclampsia: potential clinical significance [J]. British Journal of Anaesthesia, 2015, 115(2):275-284.
- [13] 毛艳红,黄蕾,周春,等. 早发型重度子痫前期血清白蛋白水平对母胎结局的影响[J]. 现代妇产科进展,2019,28(10):749-753.
- [14] 林青,周新. 重度子痫前期与低蛋白血症的相关分析[J]. 实用医学杂志,2007,23(17):2732-2733.
- [15] Studd J W W, Shaw R W, Bailey D E. Maternal and fetal serum protein concentration in normal pregnancy and pregnancy complicated by proteinuric pre-eclampsia [J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1972, 114(5):582.
- [16] L C Vermeulen, TA Ratko, BL Erstad, et al. A paradigm for consensus. The university hospital consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions [J]. Archives of Internal Medicine, 1995, 155(4):373-379.
- [17] Liumbruno G M, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins [J]. Blood Transfus, 2009, 7(3):216-234.
- [18] Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, et al. Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue [J]. European Journal of Internal Medicine, 2013, 24(8):721-728.
- [19] 伍绍文,李光辉,邹丽颖,等. 重度子痫前期分娩安全性的多中心研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(2):190-194.

(收稿日期:2020-09-23 编辑:向晓莉)