

蛋白 Z 和蛋白 Z 依赖的蛋白酶抑制剂在血栓性疾病中的作用

黄春瑜(综述), 王乐民(审校)

作者单位:200065 上海,同济大学附属同济医院

作者简介:黄春瑜(1984-),女,在读硕士研究生,E-mail:yuren13201@sina.com。

[摘要] 蛋白 Z 是一种维生素 K 依赖性蛋白,作为蛋白 Z 依赖的蛋白酶抑制剂(ZPI)的辅因子,在磷脂和钙离子存在的条件下,能够抑制因子 Xa,ZPI 也能抑制因子 XIa。蛋白 Z,ZPI 与血栓性疾病中的关系已有初步研究。

[关键词] 血浆蛋白 Z; 蛋白 Z 依赖性蛋白酶抑制剂; 凝血; 血栓形成;

[中图分类号] R 552 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)01-0091-05

The role of the protein Z and protein Z-dependent protease inhibitor in thrombotic diseases. HUANG Chun-yu, WANG Le-min. The Affiliated Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China

[Abstract] Protein Z is a vitamin K-dependent protein, a cofactor for dependent protease inhibitors (ZPI), can inhibit factor XIa in the presence of phospholipid and calcium ions; ZPI can inhibit protein Z and XIa, There are preliminary studies on the relationship between ZPI with thrombotic disease.

[Key words] Protein Z; Protein Z dependent protease inhibitor; Coagulation; Thrombosis

血液凝血-抗凝、纤溶系统的失衡是引起出血和血栓性疾病的主要机制。抗凝蛋白在凝血过程中发挥着重要的调节作用,其中蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)、抗凝血酶等的作用机制已基本明确,蛋白 Z(PZ)是近年来新发现的维生素 K(VK)依赖性糖蛋白,随着对 PZ 研究的深入,发现 PZ 并非只是一种抗凝蛋白,而可能在凝血与抗凝过程中均发挥重要的生理作用。一方面,PZ 促进凝血酶与磷脂表面的结合,促进凝血;另一方面,在 Ca^{2+} 的参与下,PZ 与 PZ 依赖性蛋白酶抑制剂(Protein Z Dependent Protease Inhibitor, ZPI)结合在磷脂表面快速抑制活化凝血因子 X(FXa)的活性,间接发挥抗凝作用,没有 PZ 的参与,ZPI 灭活 FXa 的速度将下降。因此,在不同的疾病状态中,PZ 表现出双重调节作用。而 ZPI 与血栓性疾病的关系亦存在某些相互矛盾的数据,本文将对这些方面作一综述。

1 PZ 与 ZPI 概况

Prowse 等^[1]1977 年首次从牛血浆中分离出一种新的维生素 K 依赖性糖蛋白,属于丝氨酸蛋白酶抑制物超家族成员,由于它是在阴离子交换层析中最后一个被洗脱出来的,因此命名为蛋白 Z。它有多种生物学作用,人类相应蛋白于 1984 年分离出来。人蛋白 Z 水平与血栓性疾病密切相关。在研究蛋白 Z 对因子 Xa 抑制作用的凝血试验中,发现了 ZPI。ZPI 主要由肝脏合成,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpine)超家族成员,其 cDNA 也已分离出来,全长约 2.44 kb,有长的 5'端,6 个潜在的翻译起始密码子,体外实验表明 ATG6

足以表达重组的 ZPI,氨基酸序列与其他 serpin 超家族成员有 25%~30%的同源性^[2],Tyr387 位于其活性中心,采用定位突变技术以缬氨酸取代酪氨酸后,则失去了蛋白 Z 依赖的因子 Xa 抑制活性。

2 PZ 组成及基因结构

人 PZ 为一分子量为 62 kDa 的糖蛋白,包括 360 个氨基酸,N 末端一个 γ -羧基谷氨酸(Gla)区,分子结构与其他维生素 K 依赖性蛋白质相似,2 个内皮生长因子(EGF)结构域;在第二个 ECF 区与一个丝氨酸蛋白酶及组织 B 链间有一个铰链区和一个羧基末端区,此区高度同源与丝氨酸催化区^[3]。C 末端有与其他丝氨酸蛋白酶同源的催化结构,但缺乏典型的“活化”位点。在 PZ 催化三连体中由于不包含作为激活位点的组氨酸和丝氨酸残基,仅有天冬氨酸残基。因而,赖氨酸取代组氨酸,天冬氨酸代替丝氨酸^[4],与蛋白 S(PS)相似。PZ 无蛋白水解活性,称为假性催化区。而且,与其他维生素 K 依赖性凝血因子相比,PZ 膜黏附和解离速度均比其他维生素 K 依赖性蛋白慢 100 倍左右。产生原因被认为与 PZ 位点 11 处特定 Gla 区相关。与牛 PZ 相比较,人类 PZ34 处位点是天冬酰胺而非天冬氨酸。所以,牛血浆 PZ 膜亲和力较人类 PZ 高数倍。体外研究证实,在 Ca^{2+} 与促凝磷脂的参与下,PZ 可抑制 FXa 活性。但是,当 PZ 的 γ -羧基谷氨酸区被水解后剩余部分即丢失了与磷脂结合的能力,也就是说,人类 PZ 必须以磷脂表面作为载体才能发挥抑制 FXa 作用。人类 PZ 与磷脂结合和解离的速度过慢,成为 PZ

作用发挥的制约因素。PZ 血浆浓度的小范围变化,即可产生较明显的生理变化。在疾病过程中检测 PZ 的血浆浓度,有实际意义^[2]。

通过 PCR 以及人类基因库中分离出噬菌体克隆技术证实,人类 PZ 基因位于染色体 13q34。基因全长约 14 Kb,包括 8 个内含子和 9 个外显子。外显子包括 8 个调控外显子和 1 个选择外显子。基因组成基本上与其他维生素 K 依赖性蛋白质相同。外显子 Ia 和部分外显子 II 编码前导序列。外显子 II 剩余部分编码 Gla 区,外显子 III、IV、V 和 VI 分别编码凝血酶敏感区(ThrSR)、第一个 EGF、第二个 EGF 以及铰链区。伪丝氨酸蛋白酶区由外显子 VII 和 VIII 编码。8 个调控外显子/内含子交界处核酸序列一致为 GT2AG,而选择外显子/内含子(extron Ib/intron A2)交界处核酸序列为 GC,而非 GT。PZ 的 mRNA 具有 cDNA 特性,长约 1.6 Kb,编码一个前导序列,包括典型的利于分泌的疏水性残基和一个可被 γ 羧化酶识别的蛋白质肽前体区^[5]。

3 PZ 的血浆浓度 PZ 基因多态性

3.1 正常成人血浆平均浓度一般在 2.5~2.9 mg/L,不同的人或检测方法不同会略有差别,新生儿血浆水平为成人的 30%~50%,至青春期后达到成人水平,以后随着年龄的增长,PZ 血浆水平有所下降,PZ 水平无性别差异^[6]。妊娠妇女,血浆蛋白 Z 水平逐渐增高,至产后 6~12 周下降至正常水平^[7];此外 PZ 血浆浓度与各种全身疾病密切相关,如肝肾疾病、自身免疫性疾病等,Forastiero 等^[8]调查了 66 例抗磷脂抗体综合征(APS)患者和 152 例正常对照组,发现患者蛋白 Z 水平明显下降。肾功能衰竭患者,尤其是终末期需透析的患者,血浆蛋白 Z 水平增高^[9],而肾病综合征患者血浆蛋白 Z 水平降低。肝病时,血浆蛋白 Z 水平下降,且下降程度与前白蛋白和蛋白 C 血浆水平呈一致性,表明它是肝损伤的敏感指标之一。在缺血性结肠炎^[10]和 Behcet 病^[11]患者中,血浆蛋白 Z 水平降低。

3.2 基因突变不仅可以影响 PZ 的血浆水平,还会影响其功能。PZ 基因敲除的小鼠血浆内检测不到 PZ。基因的个别位点突变可以影响 PZ 的正常表达,使血浆水平下降:Souri 等^[12]在一个有严重血栓倾向的患者的研究中,发现 PZ 基因的外显子 II 中一个核苷酸由 G 替换为 C,造成谷氨酸 230 转变为谷氨酰胺(E30Q),E30Q 与野生型蛋白 Z 的共同表达干扰了野生型的分泌;同时,内含子 F 的 79 位核苷酸发生 G 到 A 的转变(Int F G79A),该患者血浆 PZ 水平仅为正常的 15%,表明 Int F G79A 中 A 等位基因的出现与蛋白 Z 低水平相关。Staton 等^[13]对急性脑卒中患者的研究中发现 G79A 内含子 F 多态性中 GG 基因型的 PZ 水平最高,GA 基因型次之,AA 基因型最低($P<0.01$);A213G 启动子多态性中 AA 基因型的 PZ 浓度最高,AG 基因型次之,GG 基因型最低($P<0.01$)。Lichy 等^[14]对青年脑卒中患者的研究也表明内含子 F 多态性的等位基因 A 与 PZ 抗原水平的降低具相关性(Spearman 相关系数 $r_s = -0.48$)。以上的研究结果没有矛盾,但由于 Souri^[12]研究的患者出现低 PZ 水平,提示

内含子 F 多态性的 A 等位基因的出现似乎是血栓形成的危险标志;而急性脑卒中与青年脑卒中研究中患者 PZ 水平均明显高于对照组($P<0.01$),因此 A 等位基因又被认为是脑卒中的保护性遗传标志物。

3.3 另外,以往对小鼠的研究证明 PZ 缺乏明显加重了因子 V Leiden 突变的血栓倾向。第二军医大学第三附属医院分子肿瘤学研究室主任殷正丰教授在吴孟超院士的蛋白质 Z 支持下,最近应用基因打靶技术,首次建立了蛋白质 Z 缺失和凝血因子 VLeiden 动物模型,经他们研究发现,如果蛋白质 Z 缺乏与凝血因子 VLeiden 同时存在,其血栓形成表现相当明显,且严重性随着蛋白质 Z 完全缺乏而增加,绝大多数胚胎在妊娠后期出现肉眼可见的明显出血征象,在出生后 6 周内,动物死亡率显著增高。与此同时,殷教授在体外研究中观察到,人血浆凝血反应随着蛋白质 Z 浓度的降低而减弱。进一步研究发现,蛋白质 Z 与活化的凝血因子 X 在磷脂表面形成钙离子依赖性复合物,抑制凝血因子 X 的活性,使凝血因子 X 无法在凝血过程中发挥其应有的作用。因此,殷正丰教授首次指出,蛋白质 Z 具有对抗凝血因子 V 突变体的作用,减弱血栓的形成。同时还抑制凝血因子 X 的活性,在调节凝血过程中具有重要的生理功能。

3.4 这一发现在人体中证实,提示 PZ 低水平的因子 V Leiden 突变患者血栓栓塞的发生早于 PZ 水平正常的患者。多名 V 因子 Leiden 突变患者中均检测出 PZ 基因 R255H 置换,V 因子 Leiden 突变患者若合并 R255H 置换,将比没有合并 R255H 置换的患者发生更为频繁的血栓栓塞事件^[15]。

3.5 此外,ZPI 基因突变也影响着血栓形成,Water 等^[16]调查了静脉血栓形成(VTE)的患者及正常对照者各 250 例,采用变性高效液相层析法筛查 ZPI 编码区的基因突变,发现 ZPI 蛋白的 R67X 和 W303X 产生终止密码子,这种无意突变率 4.4%,对照组为 0.8%,认为 ZPI 蛋白缺乏是 VTE 原因之一。在这个实验中,无论病人还是对照组均为欧洲白人,其中 90%以上都有着北欧血统。但是在 1018 个^[17]西班牙 VTE 患者并没有出现 W303X 突变,说明这个突变可能是一个原始突变,仅限于特定的人群,而 R67X 突变存在于 0.9%的对照组和 3% VTE 患者中。Fabbro 等^[18]观察 183 个 VTE 患者和 135 个对照组,患者和对照组均为意大利人,发现无论是 VTE 患者还是对照组,均没有发现 R67X 突变,而 W303X 突变几乎不发生在南欧人中,这些矛盾的数据表明 ZPI 基因这两个无意突变在血栓形成中的作用在不同人群中可能各不相同。

4 PZ 的作用机制

4.1 PZ 在血液凝固过程中发挥作用主要有两种机制,首先,PZ 介导凝血酶与磷脂结合,因此加强血液凝固过程。但是与牛 PZ 不同,人 PZ 与凝血酶的结合能力差,对凝血酶结合至磷脂的影响较小,这是因为牛 PZ 与凝血酶结合需要羧基末端 36 个氨基酸残基,而人缺乏这些残基。因此牛 PZ 缺乏会导致出血,相反人 PZ 能抑制血栓形成。其次,人 PZ 作为蛋白 Z 依赖的蛋白酶抑制剂(ZPI)的辅因子,主要在 ZPI

抑制凝血因子 Xa 的过程中发挥间接抗凝作用。蛋白 Z 先与 Xa 在磷脂表面结合形成复合物, 然后该复合物识别 ZPI; 另外蛋白 Z 还可以先与 ZPI 结合形成复合物, 然后通过 PZ 直接结合至磷脂表面再结合 Xa。在磷脂表面, 有钙离子存在下, PZ 可以使 ZPI 抑制 Xa 的作用增强 1000 倍以上, 而缺乏 PZ, 这种抑制作用下降 99.99%^[19]。体外实验表明, 在凝血酶原、因子 V、磷脂和钙离子的混合物中, 同时加入 PZ 和 ZPI, 可以大大延迟凝血酶的产生, 降低凝血酶产生的最终浓度, 然而在相似的条件下, 用活化的因子 Va 代替因子 V, 则 PZ 和 ZPI 不能抑制凝血酶的产生, 说明 PZ 和 ZPI 主要作用在因子 V 被活化前^[20], 在因子 VLeiden 突变中, 如果同时有 PZ 缺乏, 则大大增加血栓形成倾向。

4.2 另外, ZPI 可以在不依赖 PZ、Ca²⁺ 和磷脂的情况下, 独立抑制 FXIa 的活性, 此抑制过程的加速剂是肝素, 不过, 与 PZ 结合后, 抑制 FXIa 的能力被减弱, 抑制 FXa 的能力得到加强。^[21]

4.3 PZ/ZPI 最终延迟的是凝血酶的生成速度, 微环境中需要有凝血酶原(FII)、FV、磷脂的存在。

5 PZ 与血栓性疾病

5.1 PZ 与动脉血栓性疾病 最近国内国外均有人对青年脑卒中 PZ 水平展开调查, 结果提示青年脑卒中 PZ 水平均明显高于对照组 ($P < 0.01$), 且与年龄、纤维蛋白原含量呈正相关。表明在排除其他危险因素的情况下, PZ 高水平与缺血性脑卒中有关, 考虑到 PZ 凝血机制的两面性以及个体间较大的差异, 该结果还需进一步验证。

5.1.1 血浆蛋白 Z 在脑卒中急性期和恢复期时有所不同, McQuilla 等^[22]调查了 173 例初发缺血性卒中患者和 186 例随机对照者, 测定发病 1 周内和 3~6 个月内恢复期血浆蛋白 Z 水平, 发现 1 周内缺血性卒中组蛋白 Z 水平高与对照组, 尤其在大动脉硬化亚组更加明显, 但 3~6 个月时两组无差别。其他学者亦有同样的发现, 缺血性卒中患者发病 1 周内血浆蛋白 Z 水平明显高于对照组 [$1.51:1.13 \text{ mg/L}$], 进一步分析蛋白 Z 启动子 A-13 G 和内含子 F G79A 多态性的影响, 发现基因型 A-13GAA 和 G79A GG 患者蛋白 Z 水平最高, 而 A-13G GG 和 G79AA A 患者最低, 认为些多态性与缺血性卒中的发病有一定关系。而 Lichy 等^[14]调查了 200 例年龄小于 50 岁的脑卒中患者和 199 例正常对照者, 也得出同样的结论。

5.1.2 有学者观察了 18 例动脉血栓形成的患者, 运用免疫组化方法发现动脉硬化者微血管内皮细胞及粥样斑块中均有 PZ 沉积, 而在内皮下结构中及健康对照者微血管内皮细胞中未发现 PZ 沉积。因此, PZ 似乎可以作为血管壁增殖活性的标志, 提示 PZ 在粥样硬化损伤中有一定作用。然而 Vasse 等^[23]观察了法国 169 例缺血性卒中及 56 例静脉血栓形成的患者, 提出缺血性卒中同 PZ 缺乏之间有明确相关性, 而静脉血栓形成同 PZ 无相关, 且 PZ 缺乏可能促进粥样硬化血栓并发症的发生。

5.1.3 国内外有人对急性心肌梗死 (Acute Myocardial In-

farcction, AMI) 和急性冠脉综合征 (Acute Coronary Syndromes, ACS) 等动脉血栓性疾病与 PZ 的关系进行研究, 潘学谊等^[24]对 40 例 AMI 患者及 60 名健康对照者的 PZ 检测发现, AMI 组 PZ 水平明显减低 ($P < 0.01$); Fedi 等^[25]检测了 223 名 ACS 患者及 265 名健康人的 PZ 血浆水平, 均排除了口服抗凝治疗、体内存在抗磷脂抗体及有肝或肾功能障碍患者。患者 PZ 平均水平明显低于对照组 ($P < 0.01$)。低于 565 ng/ml 的 PZ 水平与 ACS 具相关性 ($OR = 3.3; 99\% \text{ CI}: 1.1 \sim 9.7; P < 0.01$), 低 PZ 水平与吸烟史同时存在可导致发生 ACS 的危险度升高 ($OR = 9.5; 99\% \text{ CI}: 2.4 \sim 37.2; P < 0.01$)。以上研究提示 PZ 缺乏是相关动脉血栓性疾病的危险因素。

5.2 PZ 与静脉血栓性疾病 王敬茹等^[26]为研究蛋白质 Z (Protein Z, PZ) 在急性脑血管病并发下肢深静脉血栓形成 (DVT) 中的变化, 并探讨其临床意义, 设立 30 例健康者为对照组 (A 组), 测定 123 例急性缺血性脑卒中患者入院时 (B 组)、发病第 3~4 周时 PZ 的数值 (其中未并发下肢 DVT 的为 C 组, 并发下肢 DVT 的为 D 组)。对四组间数值进行统计学处理。结果 B、C、D 组的 PZ 水平分别为 (936.34 ± 230.06) $\mu\text{g/L}$ 、(1062.26 ± 175.45) $\mu\text{g/L}$ 和 (564.61 ± 178.92) $\mu\text{g/L}$, 与 A 组 (2198.36 ± 389.19) $\mu\text{g/L}$ 相比明显下降 (P 值均 < 0.001)。C 组与 D 组 ($P < 0.01$), B 组与 D 组 ($P < 0.05$) 比较有明显的差异, 并发下肢 DVT 的病人 PZ 明显降低。提示 PZ 水平在急性缺血性脑卒中患者中明显降低, 在并发下肢深静脉血栓患者中其浓度进一步降低, 提示 PZ 缺乏可能是脑血管血栓性疾病存在的一个危险因素, 并可作为判断急性缺血性脑卒中并发下肢 DVT 的一项指标。

5.2.1 Al-Shanqeeti 等^[27]对 426 名静脉血栓患者与 471 名健康对照者的 PZ 与 ZPI 水平进行了检测, 没有发现 PZ 或 ZPI 水平与静脉血栓之间有关系。

5.2.2 Razzari 等^[28]2006 年调查研究说明, 低 PZ 水平不是静脉血栓形成的独立危险因素, 但其加强了已确定危险因素的作用, 尤其是在因子 VLeiden 突变中, 大大增加血栓形成倾向, 这与之前的研究结果相同。

5.2.3 Magy N^[29]说蛋白 Z 是天然的低分子肝素, Koren-Michowitz M 等^[30]研究视网膜中央静脉闭塞和视网膜中央动脉闭塞的患者, 得出结论, 低蛋白 Z 水平对于没有其他传统危险因素的视网膜血管闭塞患者是另一个危险因素。

5.3 蛋白 Z 与其他血栓性疾病 PZ 缺血性肠炎的发病机理中, 高凝状态扮演了重要的角色。Koutroubakis 等^[31]检测了 33 名缺血性肠炎患者、13 名憩室炎患者和 33 名健康对照者的蛋白 Z 含量, 缺血性肠炎患者组蛋白 Z 平均水平明显低于健康对照组及憩室炎患者组 ($P < 0.01$)。蛋白 Z 缺乏在缺血性肠炎患者组中的发生率为 18.2%, 而憩室炎患者和健康组中分别为 7.7% 和 3.0%。白塞氏病是症状表现为口、眼、生殖器溃疡及炎症的自身免疫性综合征, 机体处于高凝/血栓前状态。Ozturk^[11]等分别对白塞氏病患者及对照组检测血浆 PZ 浓度, 结果显示患者 PZ 浓度明显低于健康对照

组,且患者 PZ 含量的升高可反映疾病活性的减低。

6 PZ 与出血性疾病

在 PZ 的作用机制中,我们提到 PZ 有一个不依赖于 ZPI 的生理功能,它可以作为凝血酶与 FXa 结合到磷脂表面的辅因子。由此推测 PZ 缺乏可能会有出血的现象。Greten 等^[32]研究也证实 PZ 缺乏导致出血的可能。对 36 例不明原因出血患者观察表明,其血浆浓度明显低于健康对照组,其中 21 例患者的 PZ 血浆浓度更低于健康对照组的浓度下限。

7 ZPI 水平与血栓

很少有研究评价 ZPI 血浆水平在血栓形成中的作用,在 Leiden 栓症^[33]研究中,ZPI 血浆水平在深静脉血栓患者和对照组中是相同的;此外在一个 16000 人^[34]的社区动脉粥样硬化危险因素调查中发现低水平的 ZPI 并不增加发展为冠心病、脑卒中的可能。这些数据让人疑惑,有一个间接证据提示 ZPI 与血栓的病理生理关联性,一般认为抗磷脂综合征自身抗磷脂抗体的靶抗原是 β_2 糖蛋白 I 和凝血酶原,体外纯化的抗磷脂抗体干扰蛋白 Z/ZPI 复合物对 FXa 的抑制作用^[35], β_2 糖蛋白 I 轻度延迟 FXa 被蛋白 Z/ZPI 复合物的灭活,而自身抗体 IgG 能进一步增加 β_2 糖蛋白 I 的作用,这些作用可能将增加这些患者的血栓形成风险。

8 结语

机体凝血与抗凝血动态平衡有多种因素参与,关于 PZ 和 ZPI 在血栓性疾病中复杂而矛盾的数据说明他们在体内的病理生理作用仍有待于进一步深入的研究。

参考文献

- Prowse CV, Esnouf MP. The isolation of new warfarin-sensitive protein from bovine plasma [J]. *Biochem Soc Trans*, 1977, 5(2): 255-256.
- Ham X, Huang ZF, Fiehler R, et al. The protein Z-dependent protease inhibitor is a serpin [J]. *Biochemistry*, 1999, 38: 11073.
- Broze GJ Jr, Fujimaki K, Yamazaki T, et al. The gene for human protein Z is localized to chromosome 13 at band q34 and is coded by eight regular exons and one alternative exon [J]. *Biochemistry*, 1998, 37(8): 6838-6846.
- Sejima H, Hayashi T, Deyashiki Y, et al. Primary structure of vitamin K-dependent human protein Z [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 170: 661-668.
- Kernkes-Matthes B, Matthes KJ. Protein Z [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2001, 27(5): 551-556.
- Pan XY, Ding CP, Zhong LY, et al. Clinical significance of protein Z alteration in patients with cardio-cerebral thrombotic diseases [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2004, 25(11): 671-674.
- Quack Loetscher KC, Stiller R. Protein Z in normal pregnancy [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93(4): 706-709.
- Forastiero RR, Martinuzzo ME, Lu L, et al. Autoimmune antiphospholipid antibodies impair the inhibition of activated factor X by protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor [J]. *Thromb Haemost* 2003, 1: 1764-1770.
- Malyszko JS, Malyszko J, Skrzydlewska E, et al. Protein Z and vitamin K in kidney disease [J]. *Rocz Akad Med Bialymst*, 2004, 49(2): 197-200.
- Koutroubakis IE, Theodoropoulou A, Sfiridaki A, et al. Low plasma protein Z levels in patients with ischemic colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(9): 1673-1676.
- Ozturk MA, Ozbalkan Z, Onat AM, et al. Decreased protein Z concentrations complicating the hypercoagulable state of Behcet's disease [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2003, 9(3): 259-263.
- Souri M, Koseki-Kuno S, Iwata H, et al. A naturally occurring E30Q mutation in the Gla domain of protein Z causes its impaired secretion and subsequent deficiency [J]. *Blood*, 2005, 105(8): 3149-3154.
- Staton J, Sayer M, Hankey GJ, et al. Protein Z gene polymorphisms, protein Z concentrations, and ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1123-1127.
- Lichy C, Kropp S, Dong-Si T, et al. A common polymorphism of the protein Z gene is associated with protein Z plasma levels and with risk of cerebral ischemia in the young [J]. *Stroke*, 2004, 35(1): 40-45.
- Kernkes-Matthes B, Matthes KJ, Soury M, et al. R255H amino acid substitution of protein Z identified in patients with factor V Leiden mutation [J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(2): 248-252.
- Van de Water N, Tan T, Ashton F, et al. Mutations within the protein Z-dependent protease inhibitor gene are associated with venous thromboembolic disease: a new form of thrombophilia [J]. *Br J Haematol* 2004, 127: 190-194.
- Corral J, Gonzalez-Conejero R, Soria JM, et al. A nonsense polymorphism in the protein Z-dependent protease inhibitor increases the risk for venous thrombosis [R]. *Blood*. 2006, 108(1): 177-183.
- Fabbro D, Barillari G, Damante G. Mutations R67X and W303X of the protein Z-dependent protease inhibitor gene and venous thromboembolic disease: a case-control study in Italian subjects [J]. *Thromb Thrombolysis*, 2007, 23: 77-78.
- Tauatbai A, Fiehler R, Broze GJ. Protein Z circulates in plasma in a complex with protein Z-dependent protease inhibitor [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 85(4): 655-660.
- Broze GJ Jr. Protein Z-dependent regulation of coagulation (J). *Thromb Haemost*, 2001, 86(1): 8-13.
- Tabatabai A, Fiehler R, Broze GJ Jr. Protein Z circulates in plasma in a complex with protein Z-dependent protease inhibitor [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 85(4): 655-660.
- McQuillan AM, Eikelboom JW, Hankey GJ, et al. Protein Z in ischemic stroke and its etiologic subtypes [J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2415-2419.
- Vasse M, Guegan-Massardier E, Brog JY, et al. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischemic stroke [J]. *Lancet*, 2001, 357: 933-934.
- 潘学谊, 丁彩屏, 钟亮伊, 等. 蛋白质 Z 检测在心脑血管疾病中的临床意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2004, 11(25): 671-674.
- Fedi S, Sofi F, Brogi D, et al. Low protein Z plasma levels are independently associated with acute coronary syndromes [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 96(8): 1173-1178.

- 26 王敬茹,孙保亮,朱良珍,等. 蛋白质 Z 检测在急性缺血性脑卒中并发下肢深静脉血栓形成的临床意义[J]. 泰山医学院学报, 2006,27(5):455-466.
- 27 Al-Shanqeeti A, van Hylckama Vlieg A, Berntorp E, et al. Protein Z and protein Z dependent protease inhibitor. Determinants of levels and risk of venous thrombosis[J]. Thromb Haemost 2005, 93(3): 411-413.
- 28 Razzari C, Martinelli I, Bucciarelli P, et al. Polymorphisms of the protein Z-dependent protease inhibitor (ZPI) gene and the risk of venous thromboembolism[J]. Thromb Haemost. 2006, 95(5): 909-910.
- 29 Magy N. Protein Z: a new factor of thrombophilia [J]. Rev Med Interne 2005, 26(11):891-893.
- 30 Koren-Michowitz M, Eting E, Rahimi-Levene N, et al. Protein Z levels and central retinal vein or artery occlusion[J]. Eur J Haematol. 2005, 75(5):401-405.
- 31 Koutroubaki IE, Theodoropoulou A, Sfiridaki A, et al. Low plasma protein Z levels in patients with ischemic colitis[J]. Dig Dis Sci, 2003, 48 (9):1 673-1 676.
- 32 Greten J, Kemkes-Matthes B, Newroth PP. Prothrombin complex concentrate contains protein Z and prevents bleeding in a patient with protein Z deficiency[J]. Thromb Haemost, 1995, 74:992-993.
- 33 Al-Shanqeeti A, van Hylckama Vlieg A, Berntorp E, et al. Protein Z and protein Z dependent protease inhibitor. Determinants of levels and risk of venousthrombosis[J]. Thromb Haemost 2005, 93(3): 411-413.
- 34 Refaai M A, Ahn C, Lu L, et al. Protein Z and ZPI levels and cardiovascular events[J]. Thromb Haemostasis, 2006, 4:1628-1629.
- 35 Forastiero R R, Martinuzzo M E, Lu L, et al. Autoimmune antiphospholipid antibodies impair the inhibition of activated factor X by protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor [J]. Thromb Haemostasis, 2003, 1:1764-1770.

[收稿日期 2008-09-10][本文编辑 谭毅 黄晓虹]

糖尿病神经源性直立性低血压 1 例

· 病例报告 ·

李斌

作者单位:401535 重庆市天府矿务局职工医院三矿卫生所

作者简介:李斌(1964-),男,全科主治医师,主要从事全科诊疗工作。

[关键词] 糖尿病; 神经源性; 直立性低血压

[中图分类号] R 587.1 [文章编号] 1674-3806(2009)01-0095-01

糖尿病神经源性直立性低血压是糖尿病周围神经病变慢性并发症之一,表现为直立位血压降低导致脑供血不足而出现头昏、晕厥、视物模糊、全身无力、发音模糊及共济失调。卧位时血压正常,站立时收缩压下降 >20 mmHg 或舒张压下降 >10 mmHg 或更多。笔者在临床工作中遇到糖尿病神经源性直立性低血压 1 例,现告如下。

1 病例介绍

患者,女,56岁,因“站立时头昏、晕厥、视物模糊,全身无力1年”于2007-12~04就诊。患者于2年前诊断患糖尿病,先后给予“二甲双胍,格列美脲,阿卡波糖”等治疗,但血糖控制欠佳,偶查空腹血糖可达10 mmol/L左右。近1年开始出现肢体麻木伴有右手大鱼际萎缩,站立时引起头晕、晕厥、视物模糊、全身无力,并有腹胀、腹泻、便秘交替出现等症状,生活自理能力差。就诊时卧位血压140/75 mmHg,心率72次/min,站立时血压降至85/50 mmHg,心率无明显变化,四肢肌力Ⅳ级,肌张力减弱,随机血糖11.4 mmol/L,尿素氮6.6 mmol/L,血清肌酐88.4 μ mol/L,尿蛋白(-),尿酸酮(-),血红蛋白100 g/L,脑MRI及颈、腰椎CT扫描无异常改变,肌电图神经传导速度减慢。

2 讨论

2.1 糖尿病神经源性直立性低血压是由于糖尿病神经病变

在慢性高血糖状态及其所致各种病理生理改变而导致的神经系统损伤,是在糖代谢紊乱的基础上多种因素共同作用的结果,主要与神经组织缺血、缺氧,蛋白质非酶糖基化,缺乏神经生长因子,多元醇通路活性增加及山梨醇的蓄积等因素密切相关,最常见的是慢性感觉运动性的对称性糖尿病周围神经病变和糖尿病自主神经病变。在控制血管舒张的自主神经传出纤维尤其是支配内脏血管的自主神经纤维受损时,患者由卧位到立位时血管收缩反应减弱,不能维持血压的稳定,引起直立性低血压。

2.2 本病例在排除非神经源性因素,其病史符合糖尿病神经源性直立性低血压的诊断。给予胰岛素(诺和灵30U),皮下注射,控制血压;黄芪注射、生脉注射液静点;甲钴胺肌肉注射治疗。黄芪对红细胞的变形可激活和促进功能恢复,尤其是微循环,并能降低醛糖还原酶的活性,减少山梨醇的蓄积,从而促进周围神经的修复,并对各种神经元损伤均具有一定的保护作用;甲钴胺作为蛋氨酸合酶的辅因子,参与脂肪与糖的代谢,促进培养组织中卵磷脂的合成和神经元髓鞘形成完整性有一定的作用;生脉注射液具有益气养阴之功效。本例患者在经过上述药物治疗的同时,并通过给予非药物干预治疗后,病情逐渐改善,目前生活能基本自理。

[收稿日期 2008-10-11][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]