凝血酶激活的纤溶抑制物（TAFI）与子痫的相关性研究

于　超[1]　刘列兵[2]　吴庭辉[3]

1.山东大学附属第二医院 山东 济南 250033

2.新疆生产建设兵团第一师医院 新疆 阿克苏 843000

3.新疆和田学院 新疆 和田 848000

【摘　要】：子痫前期-子痫是妊娠期高发且凶险的血管并发症，凝血-纤溶紊乱、血管内皮损伤、微血栓形成为核心病理，可致 DIC、HELLP 综合征及围产儿不良结局。凝血酶激活的纤溶抑制物（TAFI）是连接凝血与纤溶的关键分子，负向调控纤溶，参与血栓、内皮损伤及炎症。研究证实，妊娠期高凝与 TAFI 异常表达、激活相关，其介导的纤溶抑制和微血栓蓄积推动子痫前期向重度子痫、子痫进展。本文综述 TAFI 分子结构、激活途径与功能，总结正常妊娠与子痫凝血纤溶差异，整合相关基础与临床研究，剖析潜在机制，归纳争议与局限，展望其作为早期预警标志物、病情评估指标及治疗靶点的前景，为子痫机制研究与临床转化提供参考。

【关键词】：凝血酶激活的纤溶抑制物；子痫；子痫前期；凝血纤溶紊乱；血管内皮损伤

DOI:10.12417/2811-051X.26.14.053

引言

子痫前期-子痫（preeclampsia-eclampsia，PE-E）是妊娠中晚期多系统受累综合征，全球发病率 2%～8%，是孕产妇及围产儿死亡三大主因之一[1]。以妊娠 20 周后高血压、蛋白尿为核心，可致多脏器损伤，重度者出现抽搐、昏迷、胎盘早剥、DIC、HELLP 综合征等，严重威胁母婴安全。机制未明，无根治手段，终止妊娠是唯一有效方式，早期筛查干预是关键。公认病理链条为：胎盘浅着床→缺血缺氧、氧化应激→血管内皮损伤→凝血激活、纤溶抑制→高凝微血栓→多脏器损伤。凝血-纤溶失衡是核心中间环节。正常妊娠为生理性高凝；子痫则凝血过度激活、纤溶过度抑制。常用 PT、APTT 灵敏度低、特异性不足，难以早期预警[2-3]。凝血酶激活的纤溶抑制物（thrombin activatable fibrinolysis inhibitor，TAFI）是唯一直接负向调控纤溶的关键因子，连接凝血与纤溶，可抑制纤溶、稳定血栓[4]。研究显示子痫前期患者 TAFI 显著升高，与病情及凝血紊乱相关，但机制尚存争议，缺乏系统综述。本文综述 TAFI 生物学特性、妊娠期凝血纤溶变化、与子痫相关性、潜在机制及临床应用前景。

1 TAFI 的生物学特性与凝血纤溶调控机制

1.1 TAFI 的分子结构与基因定位

TAFI 又称为羧肽酶 B2、羧肽酶 U，是一种依赖锌离子的金属羧肽酶，主要由人体肝脏合成、分泌，少量由血管内皮细胞、巨噬细胞合成。人类 TAFI 基因定位于 13 号染色体长臂，包含多个外显子与内含子，基因多态性是导致人群 TAFI 基础表达水平差异的重要遗传因素。TAFI 以无活性的酶原形式存在于人体血浆中，正常生理状态下血浆浓度稳定，是维持凝血纤溶稳态的基础分子。成熟的 TAFI 酶原由多个氨基酸残基构成，分子结构包含活性中心、结合位点与酶切位点，为其后续激活与生物学功能发挥提供结构基础[5]。

1.2 TAFI 的激活途径与灭活机制

无活性 TAFI 酶原需经特异性蛋白酶酶切激活为活化型 TAFI（TAFIa）方可抑制纤溶。机体主要有三条激活途径，其中凝血酶-血栓调节蛋白复合物途径最为核心。血管内皮完整时，血栓调节蛋白与凝血酶结合，提升 TAFI 激活效率，精准调控纤溶；内皮损伤、凝血过度激活时，循环凝血酶大量增多，快速激活 TAFI，引发过度纤溶抑制。纤溶酶亦可直接激活 TAFI，形成“凝血激活-纤溶启动-TAFI 激活-纤溶抑制”负反馈环路，避免纤溶过度引发出血。胰蛋白酶等炎症蛋白酶也参与 TAFI 激活，实现炎症与凝血纤溶交叉调控。TAFIa 稳定性差、半衰期短，正常状态下可快速降解灭活；病理状态下持续凝血激活与炎症应激导致 TAFI 持续激活、灭活不足，引发 TAFI 蓄积和纤溶持续抑制。

1.3 TAFI 的核心生物学功能

TAFIa 的核心功能是强效抑制纤溶系统激活，是目前已知唯一能在纤维蛋白水平阻断纤溶进程的关键分子。纤维蛋白羧基末端赖氨酸残基是纤溶酶原结合、富集与激活的核心位点，TAFIa 可特异性降解该位点，阻断纤溶酶原与纤维蛋白结合，抑制纤溶酶生成，阻止纤维蛋白溶解，稳定血栓结构。生理状态下，TAFI 介导的纤溶抑制是重要保护机制，可预防创伤、术后及分娩时纤溶过度激活引发的大出血，维持凝血纤溶动态

新疆维吾尔医学专科学校自然科学基金资助项目合同书：项目名称：凝血酶激活的纤溶抑制物及其编码基因多态性与子痫前期关系的研究，项目编号：2024ZR-003。

平衡。病理状态下，TAFI异常高表达、过度激活导致纤溶持续抑制，纤维蛋白大量沉积、微血栓无法及时溶解，造成微循环堵塞与组织灌注不足，参与血栓性、缺血性疾病发生发展。此外，TAFI还参与炎症反应、血管内皮修复与氧化应激调控，可调控炎症因子释放，介导内皮细胞损伤与凋亡，参与血管重塑，使其同时参与子痫的内皮损伤、炎症激活与凝血紊乱三大病理环节。

2 妊娠期生理与病理状态下凝血纤溶系统变化

2.1 正常妊娠生理性凝血纤溶重塑

正常妊娠期女性机体凝血、纤溶系统会发生适应性、生理性重塑，整体表现为高凝倾向、纤溶适度抑制，该变化从妊娠早期启动，妊娠中晚期达到高峰，为分娩过程止血提供生理保障。凝血系统方面，妊娠期肝脏合成凝血因子增多，FIB、Ⅱ、Ⅴ、Ⅷ等凝血因子水平显著升高，凝血激活潜能增强；抗凝系统活性轻度下降，ATⅢ、蛋白C活性轻度降低，进一步强化高凝状态[6]。纤溶系统方面，正常妊娠孕妇t-PA活性轻度升高，但PAI-1表达显著上调，整体纤溶活性呈适度抑制状态，避免胎盘附着部位纤溶过度激活引发出血。同时，正常妊娠状态下TAFI表达水平轻度升高，维持适度纤溶抑制，与机体生理性高凝状态匹配，保持凝血纤溶动态平衡，无血栓蓄积、无脏器灌注异常，属于良性生理改变。分娩结束后，机体凝血纤溶系统可快速恢复至非妊娠稳态[7]。

2.2 子痫前期-子痫病理性凝血纤溶紊乱

子痫患者的凝血纤溶改变是脱离生理代偿的病理性失衡，核心特征为：凝血过度激活、抗凝系统显著抑制、纤溶系统重度抑制，三者形成恶性循环，导致全身微循环微血栓进行性蓄积。子痫的始动因素为胎盘缺血缺氧与全身血管内皮损伤，受损的血管内皮细胞会大量释放组织因子，激活外源性凝血通路，引发凝血瀑布反应，大量纤维蛋白生成并沉积于全身微血管[8]。随着凝血持续激活，机体抗凝因子大量消耗，ATⅢ活性显著降低，抗凝代偿能力衰竭；同时，炎症应激、氧化应激持续刺激机体上调PAI-1、TAFI等纤溶抑制因子，导致纤溶系统无法代偿激活，沉积的纤维蛋白无法被溶解，形成广泛微血栓。微血栓堵塞胎盘、肾脏、大脑、肝脏等重要脏器微循环，造成组织缺血缺氧、脏器功能损伤，进一步加重内皮损伤与炎症反应，形成“内皮损伤-凝血激活-纤溶抑制-血栓蓄积-内皮进一步损伤”的恶性病理循环，最终导致子痫发作及各类严重并发症。

2.3 传统凝血纤溶指标在子痫评估中的局限性

临床常规凝血指标可反映子痫患者凝血纤溶终末紊乱状态，但存在明显滞后性与局限性。PT、APTT仅在凝血因子大量消耗、病情重度进展时才会出现明显异常，早期子痫患者多无显著改变；FIB升高仅提示高凝倾向，特异性极低，无法区分生理与病理性高凝；D-二聚体升高提示血栓形成与纤溶激活，但仅能反映纤溶启动状态，无法评估纤溶抑制程度；ATⅢ降低提示抗凝消耗，但无法预判病情进展风险，传统指标无法实现子痫的早期预警，难以精准评估纤溶紊乱程度，无法有效区分病情分级，临床亟需新型、灵敏、特异的分子标志物补充评估体系，而TAFI作为纤溶终末调控核心分子，可弥补传统指标的缺陷，具备良好的临床应用潜力。

3 TAFI与子痫前期-子痫的相关性研究现状

3.1 子痫患者血浆TAFI表达水平的临床研究

近年来多项国内外临床对照研究一致证实，子痫前期、子痫患者血浆TAFI水平显著高于健康晚期妊娠孕妇，且TAFI表达水平与疾病严重程度呈正相关。轻度子痫前期患者TAFI轻度升高，重度子痫前期患者TAFI显著升高，子痫患者TAFI表达水平达到峰值，提示TAFI异常高表达参与子痫的全程进展，是病情重症化的重要标志。国外多项队列研究显示，相较于正常妊娠孕妇，重度子痫前期患者血浆TAFI浓度显著升高，且TAFI高表达组患者胎盘早剥、早产、胎儿宫内窘迫等不良结局发生率显著高于低表达组。国内相关研究也证实，子痫患者TAFI水平与收缩压、舒张压、24h尿蛋白定量呈正相关，可有效反映病情严重程度，对脏器损伤程度具有一定评估价值。同时，多项研究对比发现，妊娠期单纯高血压患者TAFI水平无显著异常，仅合并子痫前期、子痫的患者出现TAFI特异性升高，提示TAFI异常改变是子痫特异性病理变化，与子痫的凝血纤溶紊乱、内皮损伤高度相关，可有效鉴别妊娠期生理性高凝与子痫病理性高凝状态[9]。

3.2 TAFI与凝血纤溶常规指标的相关性研究

临床相关性研究证实，子痫患者血浆TAFI水平与传统凝血纤溶指标存在显著相关性，可精准反映机体凝血纤溶紊乱程度。TAFI表达水平与FIB、D-二聚体呈显著正相关，提示TAFI越高，机体凝血激活、血栓形成越显著；TAFI与PT、APTT、ATⅢ呈显著负相关，提示TAFI高表达伴随凝血因子消耗、抗凝功能衰竭。

3.3 TAFI基因多态性与子痫发病风险的关联研究

遗传易感性是子痫发病的重要诱因，TAFI基因多态性可通过调控TAFI表达水平与激活效率，影响子痫发病风险。国外多项基因多态性研究显示，TAFI G505A、C1040T位点突变可显著上调血浆TAFI基础表达水平，增强机体纤溶抑制能力，导致孕妇病理性高凝风险升高，携带突变基因型的孕妇子痫前期、子痫发病风险显著高于野生型孕妇。同时，基因多态性研究也解释了子痫发病的个体差异性：相同孕周、相似临床体征的孕妇，部分患者快速进展为重度子痫，部分患者病情稳定，其差异与TAFI基因表达调控的个体差异密切相关。该系列研究为子痫的遗传机制研究、高危人群筛查提供了新的理论依据[10]。

4 TAFI 参与子痫发病的分子机制

4.1 TAFI 参与血管内皮损伤与氧化应激调控

TAFI 与血管内皮损伤存在双向调控关系：子痫早期的内皮损伤、氧化应激可上调 TAFI 表达，而高表达的 TAFI 可进一步加重内皮功能紊乱。研究证实，TAFI 异常激活可促进血管内皮细胞凋亡、抑制内皮细胞修复，加剧血管屏障破坏，加重全身小血管痉挛与通透性增加，进一步升高血压、加重蛋白尿，形成病理恶性循环。同时，TAFI 可调控氧化应激水平，上调 ROS 表达，加重胎盘及全身组织氧化损伤，加剧病情进展。

4.2 TAFI 介导炎症反应，放大全身病理损伤

炎症过度激活是子痫的重要发病机制，TAFI 可通过调控炎症因子释放，参与子痫的全身炎症反应。高表达的 TAFI 可促进 TNF-α、IL-6、IL-8 等促炎因子分泌，抑制抗炎因子表达，放大全身炎症风暴，进一步损伤血管内皮、激活凝血系统，实现炎症、凝血、纤溶三大系统的交叉紊乱，全方位推动子痫发生与重症化进展。

5 现有研究争议与临床应用瓶颈

目前 TAFI 与子痫的相关研究仍存在部分争议：部分小样本研究显示，少数子痫患者存在 TAFI 轻度降低的情况，推测极端重症、DIC 晚期患者因凝血因子大量消耗，可能出现 TAFI 代偿性降低；此外，部分研究认为 TAFI 仅能反映病情严重程度，无法实现子痫早期预警，其临床诊断阈值尚未统一，不同研究的截断值、灵敏度、特异度存在差异，缺乏统一标准。目前 TAFI 检测尚未普及，缺乏标准化、商业化的孕期检测试剂盒，无统一的妊娠期正常参考区间，无法直接应用于临床常规筛查；尚无研究明确 TAFI 靶向干预的安全性与有效性，无法开展临床靶向治疗，仅能作为评估指标，暂无治疗转化价值。

6 结语

综上所述，TAFI 作为调控机体凝血-纤溶平衡的核心关键分子，通过介导纤溶过度抑制、加重血管内皮损伤、放大炎症应激反应，深度参与子痫前期-子痫的发生、发展与重症化进程。子痫患者存在显著的 TAFI 异常高表达，其表达水平与凝血纤溶紊乱程度、病情严重程度、母婴不良结局密切相关，相较于传统凝血指标，TAFI 具有更高的灵敏度与特异性，是子痫潜在的新型早期筛查、病情评估与预后预判生物学标志物。探索 TAFI 靶向抑制剂的安全性与有效性，挖掘其临床治疗潜力具有重要意义，后期可降低子痫发病率，为改善子痫预后提供全新思路与理论支撑。

参考文献：

[1] 林华兰,蓝柳冰,沈梅芳,等.生物学指标对妊娠期高血压疾病不良妊娠结局预测价值的近年研究进展[J].临床误诊误治,2026,39(18):104-110.

[2] 陈国栋,万飞龙,杜平.血浆和胎盘 hsa_circ_0088196 水平与重度子痫前期患者不良妊娠结局风险的关系研究[J].中国医药,2026,21(9):1374-1378.

[3] 涂瑞敏,温春尧.血小板、凝血功能及纤溶参数变化在妊娠期糖尿病病情评估中的意义[J].黑龙江医药,2026,39(6):1250-1253.

[4] 杨小芳,王美丽,申自玮,等.不同剂量阿司匹林联合安子合剂治疗妊娠期血栓前状态的疗效与安全性[J].中国药物应用与监测,2026,23(8):1120-1123.

[5] 张利英,李婷,张鹏鸣,等.子宫动脉超声检查参数联合血清 TAFI、Syndecan-1 水平对凶险性前置胎盘患者产后出血的预测价值[J].医学影像学杂志,2026,36(5):107.

[6] 安素娟,苏辉,费秀云.凝血四项及血小板联合检测在妊娠期高血压中的应用价值研究[J].实验室检测,2025,3(14):224-226.

[7] 郑婉媚,蔡月真,何卫东.不同妊娠期孕妇凝血功能指标的临床价值[J].医疗装备,2024,37(22):61-63.

[8] 王淑琦,张圣强,刘娜.妊娠期女性血浆 D-二聚体参考区间的建立[J].标记免疫分析与临床,2024,31(10):1765-1769.

[9] 张苗.血清特异性外泌体蛋白 TAFI(CPB2)在子痫前期发病中的研究[D].南昌大学,2024.

[10] RAHIMI A,POOLADI A.Association of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor gene polymorphism and recurrent spontaneous abortion:a meta-analysis and systematic review[J].Iranian Biomedical Journal,2024,28(7):120.