

· 论 著 ·

妊娠相关血浆蛋白 A 在初产妇妊娠期糖尿病中的应用价值

韦僖雯,李 凯,谭汝宏,陈淑芬,李相新
(广东省佛山市妇幼保健院检验科 528000)

摘 要:目的 探讨初产妇孕早期血清中的妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)水平与妊娠期糖尿病(GDM)发生的关系。
方法 用非参数检验及 Logistic 回归分析对 168 例 GDM 孕妇及 273 例健康孕妇的年龄、体质量、PAPP-A、游离 β 人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平进行回顾性分析。**结果** GDM 组年龄与对照组差异有统计学意义($P<0.01$),PAPP-A 浓度及 PAPP-A MoM 均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 初产妇孕早期低水平 PAPP-A 与 GDM 强相关,并可作为 GDM 的危险因素。

关键词:妊娠相关血浆蛋白 A; 妊娠期糖尿病; 妊娠早期
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.15.030 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2016)15-2129-02

Application value of serum pregnancy-associated plasma protein A in primiparous women of gestational diabetes mellitus
WEI Xiwen, LI Kai, TAN Ruhong, CHEN Shufen, LI Xiangxin
(Department of Clinical Laboratory, Foshan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract:**Objective** To assess the correlation between the pregnancy-associated plasma protein A(PAPP-A)level with gestational diabetes mellitus(GDM)in primiparous women. **Methods** The nonparametric test and Logistic regression analysis were used to retrospectively analyze 168 pregnant women of GDM and 273 normal pregnant women, including age, body weight, PAPP-A, free β -human chorionic gonadotropin(β -hCG). **Results** The age had significant difference between GDM group and control group($P<0.01$), the PAPP-A concentration and corrected multiple of the median(MoM)of PAPP-A in the GDM group were significantly lower than those in the control group($P<0.01$). **Conclusion** Low level of PAPP-A during early pregnant stage in primiparas is strongly associated with GDM and can be used as the risk factor of GDM.

Key words:pregnancy-associated plasma protein A; gestational diabetes mellitus; early pregnancy

妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)属于一种大相对分子质量的含锌金属蛋白酶,作用于底物胰岛素样生长因子结合蛋白-4(IGFBP-4),与慢性炎症反应关系密切^[1-2]。目前,妊娠期妇女血清中 PAPP-A 已被运用于孕早期产前筛查,并有多项研究指出 PAPP-A 与妊娠期不良结局的发生密切相关,如妊娠期高血压疾病^[3]、先兆流产^[4]、异常妊娠^[5-6]。但国内对血清 PAPP-A 水平与妊娠期糖尿病(GDM)的相关性报道较少。本文旨在探讨初产妇孕早期 PAPP-A 水平与 GDM 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 11 月至 2015 年 11 月于本院产科分娩的初产妇。纳入标准:(1)于本院进行孕早期产前筛查,以超声头臀径(CRL)计算孕周,超声含颈项透明层厚度(NT);(2)确诊为 GDM 的初产妇,诊断依据 2011 年美国糖尿病学会(ADA)GDM 诊断指南。排除标准:(1)已诊断或经随访发现,胎儿或婴儿为染色体异常的;(2) α 、 β 珠蛋白生成障碍性贫血,乙型肝炎病毒感染、自身免疫性疾病、慢性炎症、原发性高血压及妊娠期高血压、糖尿病,双胎及多胎的产妇。最终筛选出研究对象共 441 例,其中 GDM 组 168 例,平均年龄(29.6 $\pm$ 4.3)岁,体质量(53.5 $\pm$ 8.2)kg;对照组健康孕妇 273 例,平均年龄(28.4 $\pm$ 4.3)岁,体质量(52.3 $\pm$ 7.8)kg。

1.2 仪器与试剂 PAPP-A 及采用 Perkin-Elmer wallac1235 全自动时间分辨荧光免疫分析仪检测,试剂盒由 PE 公司提供,并严格按照试剂盒操作说明书操作,试剂批内和批间变异系数(CV)均小于 5%。中位数、校正中位数及唐氏综合征风险评估采用 LIFE CYCLE 软件计算。检测系统结果通过广东省室间质评。

1.3 方法 441 例研究对象在孕早期,即妊娠 11~14 周,采集静脉血 3 mL,离心机中 3 500 r/min 离心 10 min,检测血清中的 PAPP-A 与游离 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)水平。检测结果通过室内质评与室间质评。

1.4 统计学处理 用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,年龄、体质量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,PAPP-A 浓度及校正 MoM、 β -HCG 浓度及校正 MoM 以 Median(IQR)表示,采用非参数检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义;对差异有统计学意义的参数进行分组并采用 Logistic 回归分析。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 两组年龄、PAPP-A MoM、PAPP-A 浓度比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),体质量、 β -hCG MoM、 β -hCG 浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象一般临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 Median(IQR)]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	体质量(kg)	PAPP-A MoM	PAPP-A(mU/L)	β -HCG MoM	β -HCG (ng/mL)
GDM 组	168	29.6 $\pm$ 4.3	53.5 $\pm$ 8.2	0.9(0.7)	3 490.1(3 169.1)	1.2(1.3)	55.6(60.2)
对照组	273	28.4 $\pm$ 3.8	52.3 $\pm$ 7.8	1.4(0.8)	5 452.9(4 301.6)	1.4(1.9)	61.5(58.9)
<i>P</i>		<0.01	0.07	<0.01	<0.01	0.53	0.19

作者简介:韦僖雯,女,初级检验技师,主要从事唐氏筛查、化学发光项目检测工作。

表 2 年龄、PAPP-A MoM 分组的 Logistic 回归分析

组别	年龄分组			PAPP-A MoM 分组			
	<25 岁	25~35 岁	>35 岁	≥1.67	1.24~<1.67	0.85~<1.24	<0.85
GDM 组(%)	13.10	76.19	10.71	13.10	18.45	27.38	41.07
对照组(%)	21.98	71.43	6.59	32.61	28.93	25.27	13.19
OR		1.79	2.73		1.59	2.70	7.75
95%CI	Reference	1.05~3.06	1.21~6.17	Reference	0.85~2.97	1.48-4.90	4.19~14.36
P		0.03	0.02		0.15	<0.01	<0.01

2.2 年龄、PAPP-A MoM 分组的 Logistic 回归分析 年龄>35 岁(OR=2.73,95%CI:1.21~6.17)、PAPP-A MoM<0.85 (OR=7.75,95%CI:4.19~14.36)均与 GDM 有较强相关性。见表 2。

3 讨 论

PAPP-A 是一种锌结合金属蛋白酶,在妊娠妇女中由胎盘滋养层组织分泌,受精 28 d 起可检测出母体血清中的 PAPP-A,随后快速增长,在孕中期的增长速度则较慢。而在非妊娠妇女中,PAPP-A 由黄体产生^[7]。目前,在妊娠期间 PAPP-A 分子的生物学功能尚不清楚,但多项研究表明,低水平的 PAPP-A 与 GDM 有关^[7-12]。本研究中,GDM 组的 PAPP-A MoM、PAPP-A 浓度均低于对照组;PAPP-A MoM 越低,OR 值越大,可理解为 PAPP-A MoM<0.85 的孕妇发生 GDM 的风险是 PAPP-A MoM 介于 0.85~1.24 孕妇的 7.75 倍。另外,Lovati 等^[11]研究显示,PAPP-A 水平越低,需要胰岛素治疗的风险越高。这也进一步说明 PAPP-A 与糖代谢密切相关。

GDM 是指妊娠期发生或首次发现的不同程度的葡萄糖耐量异常。GDM 患者分娩后发展成 2 型糖尿病的危险性较高,因而可认为 GDM 与 2 型糖尿病在病因学上有某些相似之处^[13]。一般认为高龄妊娠(≥35 岁)是 GDM 的重要危险因素,本研究中,年龄 25 岁以上的孕妇 GDM 组多于对照组(P<0.05),且发生 GDM 的风险是妊娠年龄在 25 岁以下孕妇的 1.79 倍。另外,Lao 等^[14]回顾性调查中显示 GDM 发生风险从 25 岁以后随母亲年龄的递增而显著升高。所以,妊娠年龄大于 25 岁时应予以相应的重视。

关于 GDM 中国卫生行业 2011 年标准指出,有条件的医疗机构对所有妊娠妇女在妊娠 24~28 周直接进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)检查,并采用国际糖尿病与妊娠研究组织(IADPSG)推荐的 75 g OGTT 标准,但不推荐 IADPSG 将孕早期首次产检空腹血糖(FPG)达到 5.1 nmol/L 作为 GDM 诊断标准^[15-16]。因对孕早期血糖诊断界值各国国际组织未达成共识,暂无法在妊娠早期诊断 GDM。而血清 PAPP-A 作为孕早期筛查的常规项目,不需增加额外经济负担,其低水平 PAPP-A 与 GDM 的发生紧密相关,并可能成为 GDM 的预测指标。所以,关注 PAPP-A 水平,相应地在妊娠早期进行饮食控制,定期随访或血糖监测,以预防 GDM 发生、减少母婴不良事件的发生。

参考文献

[1] 江文艳,王希柱,宋巧凤,等. 高血压前期合并糖耐量减低患者妊娠相关血浆蛋白 A 与白介素 6 水平变化及其临床意义的观察[J]. 中国糖尿病杂志,2013,21(6):493-495.

[2] Byun D, Mohan S, Yoo M, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A accounts for the insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 (IGFBP-4) proteolytic activity in human pregnancy serum and enhances the mitogenic activity of IGF by degrading IGFBP-4 in vitro [J]. J Clin Endocrinol Metab,2001,86(2):847-854.

[3] 刘建国,孙长学,刘莉丽,等. 孕妇血清 VEGF、PAPP-A 水平与妊娠期高血压疾病发病关系的研究[J]. 实用临床医学,2010,11(5):3-5.

[4] 王飞,位冒冒,孟保福,等. 联合检测血清 PAPP-A 及抑制素 A 对先兆流产结局的预测价值[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(21):2881-2882.

[5] 董源芬,阮祥燕. 妊娠相关血浆蛋白 A 测定对异常妊娠的预测[J]. 中国妇幼保健,2006,21(10):1414-1415.

[6] 赵蕙,郑梅玲,贺江梅,等. 早期妊娠结局与血清及绒毛组织 PAPP-A 的关系研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2015,23(8):27-28,134.

[7] Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes[J]. Prenat Diagn,2011,31(6):523-528.

[8] Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar AG, et al. Can first-trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? [J]. Gynecol Endocrinol,2013,29(2):137-140.

[9] Wells G, Bleicher K, Han X, et al. Maternal diabetes, Large-for-Gestational-Age births, and first trimester Pregnancy-Associated plasma Protein-A[J]. J Clin Endocrinol Metab,2015,100(6):2372-2379.

[10] Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers[J]. Ann Clin Biochem, 2013, 50 (Pt 6):603-610.

[11] Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, et al. Gestational diabetes mellitus, including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study[J]. Diabetes Res Clin Pract,2013,100(3):340-347.

[12] Beneventi F, Simonetta M, Locatelli E, et al. Temporal variation in soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and in controls[J]. Am J Reprod(下转第 2133 页)

3 讨 论

ASD 是一组广泛而严重的神经系统发育障碍性疾病,迄今为止病因学机制仍不明确,可能受环境、遗传等多重因素影响,目前从神经免疫学角度认识并探讨 ASD 是其研究的新切入点^[4]。细胞因子主要参与免疫活性的调解,也参与正常神经发育和功能,其异常活动可对多种神经产生影响。虽然 ASD 属神经系统发育障碍性疾病,所表现的内表型与脑组织的功能密切相关,但因伦理学问题取脑组织或脑脊液标本分析其病理变化比较困难。英国的 Taurines 等^[5]通过对伴/不伴 ADHD 的 ASD 患者血清中蛋白质的性能分析和蛋白质组学分析后认为,外周血中变化的蛋白质水平也可以为这类精神疾病寻找有用的生物标志物。

国外有许多关于 ASD 细胞因子失衡的报道,部分因子与该病的严重程度有关^[6]。本研究中 ASD 病情轻重程度与炎症因子水平之间差异无统计学意义,可能是由于样本量太少所致统计效力不足。目前,国内也有对脑源性神经营养因子(BDNF)^[7]、白细胞介素^[8]等与 ASD 关系的研究,但未见有干扰素、单核细胞趋化蛋白、抗体、肿瘤坏死因子等其他炎症细胞因子与 ASD 相关性研究的报道。

美国 Zerbo 等^[9]对 84 例 ASD 患儿、49 例发育迟缓(DD)的非 ASD 儿童、159 例健康儿的研究发现:在绝大多数新生儿标本中没有检测到细胞因子,但与健康儿相比,ASD 患儿 MCP-1 升高,而 RANTES 降低,并认为,在生命的最初几天测量免疫系统功能可能帮助早期识别神经发育异常,揭示正常的神经发育的生物机制。本研究中 A、B 两组 MCP-1 水平差异无统计学意义,但 RANTES 的检测结果与该研究是一致的($P<0.05$),且 A 组 MIP、TIMP 水平均低于 B 组($P<0.01$)。RANTES、MIP 具有趋化中性粒细胞到炎症组织的功能,是机体防御和清除入侵病原体等异物先天性免疫功能的一个重要方面,其低表达水平意味着机体对异物清除能力减弱,从而造成有关组织炎症损伤加重。尹苹等^[10]在其博士学位论文研究中也阐述,新生儿期炎症刺激可能通过长期启动小胶质细胞而将影响到其海马依赖性行为损伤。小胶质细胞是中枢神经的主要免疫细胞,而海马是学习、记忆等高级神经活动的重要部位,ASD 患儿体内多种炎症细胞因子异常表达,可能导致脑组织长期处在炎症刺激下,从而加重神经损伤,进而出现功能障碍。

Tonhajzerova 等^[11]在对 ASD 与炎症细胞因子的研究中检测出患儿静脉血浆中的 IL-8 水平对照组显著增加,且 TNF- α 、IL-1 β 等其他炎症细胞因子也存在改变。本研究中 A 组的 IL-4、5、10、11、13、17A 等多项白细胞介素因子也均有升高,尤其 IL-17A 结果较 B 组高出近一倍,提示 ASD 患儿免疫系统处于应激状态。由于 IL-17A 可以诱导很多炎症因子的表达,过高的 IL-17A 水平对于疾病的病理发展起到恶化作用。Tostes 等^[12]的研究结果表明,ASD 患儿的血管活性肠肽(VIP)、IFN- γ 和一氧化氮(NO)水平显著升高,而神经营养因子-3(NT-3)水平明显低于对照组,在 ASD 患儿中 NO 与 IFN- γ 呈正相关。本研究中 A 组 IFN- γ 结果比 B 组有升高,但经 t

检验分析差异无统计学意义,可能与研究病例太少有关。

ASD 的行为、认知等内表型及其伴随症状与炎症因子是否具有相关性,年龄、性别与炎症因子的表达是否有关,都有待加大样本量做进一步的分析。总而言之,本研究中病例组的样本量虽少,但检测结果与其他学者的研究结果多能获得一致,这为 ASD 患儿的早期诊断、早期干预提供了一个新的思路,为进一步探索 ASD 的发病机制从神经免疫学角度打开了一条新的途径。

参考文献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition: DSM-5TM [S]. Washington, DC: APA, 2013: 50-59.
- [2] 俞蓉蓉, 林良华, 许丹, 等. 我国儿童孤独症患病情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(29): 4563-4565.
- [3] 李洪华, 杜琳, 单玲, 等. 孤独症谱系障碍流行病学研究现状[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(24): 4471-4474.
- [4] 周源源. 孤独症谱系障碍神经免疫机制的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42(2): 167-170.
- [5] Taurines R, Dudley E, Conner AC, et al. Serum protein profiling and proteomics in autistic spectrum disorder using magnetic bead-assisted mass spectrometry[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2010, 260(3): 249-255.
- [6] Ross HE, Guo Y, Coleman K, et al. Association of IL-12p70 and IL-6:IL-10 ratio with autism-related behaviors in 22q11.2 deletion syndrome: a preliminary report[J]. Brain Behav Immun, 2013, 31: 76-81.
- [7] 彭志晴, 赵栋, 孙彩虹, 等. 孤独症儿童血清中脑源性神经营养因子的水平[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(1): 1-4.
- [8] 戴炜, 韩钰, 邓艳梅, 等. 血清白细胞介素水平与儿童孤独症关系的研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(5): 715-718.
- [9] Zerbo O, Yoshida C, Grether JK, et al. Neonatal cytokines and chemokines and risk of Autism Spectrum Disorder: the Early Markers for Autism (EMA) study: a case-control study[J]. J Neuroinflammation, 2014, 11: 113-116.
- [10] 尹苹, 孙若鹏. 生命早期炎症对惊厥易感性及相关脑损伤的影响[D]. 济南: 山东大学, 2014: 95-118.
- [11] Tonhajzerova I, Ondrejka I, Mestanik M, et al. Inflammatory activity in autism spectrum disorder[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 861: 93-98.
- [12] Tostes MH, Teixeira HC, Gattaz WF, et al. Altered neurotrophin, neuropeptide, cytokines and nitric oxide levels in autism[J]. Pharmacopsychiatry, 2012, 45(6): 241-243.

(收稿日期: 2016-03-29 修回日期: 2016-05-18)

(上接第 2130 页)

- Immunol, 2014, 72(4): 413-421.
- [13] 杨慧霞, 徐先明, 孙伟杰. 妊娠合并糖尿病: 临床实践指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 36-43.
 - [14] Lao TT, Ho LF, Chan BC, et al. Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2006, 29(4): 948-949.

- [15] 杨慧霞. 重视妊娠期糖尿病国际新标准的临床应用[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(3): 172-173, 177.
- [16] 周莉, 范玲. 妊娠期糖尿病诊断进展及面临的挑战[J]. 北京医学, 2014, 36(11): 895-898.

(收稿日期: 2016-03-07 修回日期: 2016-05-18)