

• 论 著 •

血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 变化与妊娠肝内胆汁淤积症严重程度及胎儿生长受限的影响研究

姜方清, 苏春芳, 秦 丽, 黄卫东

恩施土家族苗族自治州中心医院妇产科, 湖北恩施 445000

摘要:目的 探讨血清妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)、胎盘生长因子受体(PLGF)、抑制素 A(INH-A)与妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)严重程度及胎儿生长受限(FGR)的关系。方法 将该院 2018 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 113 例合并 ICP 的孕妇(ICP 组)及 50 例健康孕妇(对照组)纳入研究对象,分别比较 ICP 组与对照组及不同病情 ICP 患者血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平;分析 ICP 患者血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平与其总胆汁酸(TBA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平的相关性。统计 ICP 患者中合并 FGR 情况,分析其与血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平间的关系。结果 ICP 组血清 PAPP-A、PLGF 水平低于对照组($P < 0.05$),INH-A 水平高于对照组($P < 0.05$);重度 ICP 组血清 PAPP-A、PLGF 水平低于轻度 ICP 组($P < 0.05$),INH-A 水平高于轻度 ICP 组($P < 0.05$);ICP 组肝功能指标 TBA、ALT 及 AST 水平均高于对照组($P < 0.05$),重度 ICP 组 TBA、ALT 及 AST 水平高于轻度 ICP 组($P < 0.05$)。相关性分析结果显示,ICP 患者血清 PAPP-A、PLGF 与 TBA 水平呈负相关($P < 0.05$),INH-A 与 TBA 水平呈正相关($P < 0.05$)。ICP 合并 FGR 组血清 PAPP-A、PLGF 水平低于 ICP 未合并 FGR 组($P < 0.05$),INH-A 水平高于 ICP 未合并 FGR 组($P < 0.05$)。ICP 合并 FGR 组血清 PAPP-A、PLGF 水平低于健康妊娠合并 FGR 组($P < 0.05$),INH-A 水平高于健康妊娠合并 FGR 组($P < 0.05$)。结论 血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 可能与 ICP 发生、发展及 FGR 有关。

关键词:妊娠相关血浆蛋白-A; 胎盘生长因子受体; 抑制素 A; 妊娠肝内胆汁淤积症; 胎儿生长受限

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.023

中图法分类号:R714.25

文章编号:1673-4130(2022)06-0745-04

文献标志码:A

Study on changes of serum PAPP-A, PLGF and INH-A and the severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal growth restriction

JIANG Fangqing, SU Chunfang, QIN Li, HUANG Weidong

Department of Obstetrics and Gynecology, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China

Abstract: Objective To investigate the influence of changes of serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), placental growth factor (PLGF) and inhibin A (INH-A) on the severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and fetal growth restriction (FGR). **Methods** A total of 113 pregnant women with ICP (ICP group) and 50 healthy pregnant women (control group) in our hospital from January 2018 to January 2020 were enrolled. ICP group was further divided into subgroups according to different severity degrees, then the serum levels of PAPP-A, PLGF and INH-A were compared within groups and subgroups. The relationship of serum PAPP-A, PLGF and INH-A levels in ICP women with total bile acid (TBA), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were analyzed. The incidence rate of FGR was recorded in ICP group, and its correlation with serum PAPP-A, PLGF and INH-A levels was analyzed. **Results** Serum PAPP-A and PLGF levels in ICP group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$), and INH-A level was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). Serum PAPP-A and PLGF levels in severe ICP group were significantly lower than those in mild ICP group ($P < 0.05$), and INH-A level was significantly higher than that in severe ICP group ($P < 0.05$). The liver function indexes

作者简介:姜方清,女,医师,主要从事妇产科学方面的研究。

本文引用格式:姜方清,苏春芳,秦丽,等.血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 变化与妊娠肝内胆汁淤积症严重程度及胎儿生长受限的影响研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(6):745-748.

TBA, ALT and AST levels of ICP group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$), and the levels of TBA, ALT and AST in severe ICP group were significantly higher than those in mild ICP group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that serum PAPP-A and PLGF were negatively correlated with TBA levels ($P < 0.05$), and INH-A was positively correlated with TBA levels ($P < 0.05$). Serum PAPP-A and PLGF levels in group of ICP patients with FGR were significantly lower than group of ICP patients without FGR ($P < 0.05$), and INH-A was significantly higher than group of ICP patients without FGR ($P < 0.05$). The serum levels of PAPP-A and PLGF in group of ICP with FGR were significantly lower than those in group of normal pregnancy with FGR ($P < 0.05$), and the level of INH-A was significantly higher than that in group of normal pregnancy with FGR ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum PAPP-A, PLGF and INH-A may be related to the occurrence and development of ICP and FGR.

Key words: pregnancy-associated plasma protein A; placental growth factor; inhibin A; intrahepatic cholestasis of pregnancy; fetal growth restriction

妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)发生在妊娠中晚期,是一种以总胆汁酸(TBA)升高为主要特征的肝脏疾病^[1]。高TBA将影响胎儿脏器发育,并对胎盘组织及脐带血管具有毒性作用,进而增加ICP相关围生儿不良结局风险。李莉等^[2]研究发现,ICP可能使胎盘发生氧化应激反应,同时使母体发生炎症,促使胎盘发育不良与出现功能障碍,进而导致胎儿生长受限(FGR)。FGR可能对胎儿出生后的生长发育产生不良影响。马艳飞等^[3]研究发现,发生FGR的孕妇孕早期血清妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)水平较健康妊娠者明显降低,提示血清PAPP-A可能与FGR关系密切。李辞妹等^[4]研究发现,胎盘生长因子受体(PLGF)与滋养细胞侵袭能力减弱有关,其参与FGR的发生。宋绮颖等^[5]研究发现,抑制素A(INH-A)与FGR发病关系密切。因此,本研究探讨了ICP患者血清PAPP-A、PLGF及INH-A变化及其与FGR的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2018年1月至2020年1月收治的113例ICP孕妇(ICP组)及50例健康妊娠孕妇(对照组)作为研究对象。ICP诊断及分级参照《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》^[6]。轻度ICP:(1)血清总胆汁酸(TBA)在 $10 \sim 39 \mu\text{mol/L}$ 、甘胆酸(CG)在 $10.57 \sim 43.00 \mu\text{mol/L}$ 、总胆红素(TBIL) $< 21 \mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素(DBIL) $< 6 \mu\text{mol/L}$ 、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) $< 200 \text{ U/L}$ 、天门冬氨酸氨基转移酶(AST) $< 200 \text{ U/L}$ 。(2)临床有瘙痒症状。重度ICP:(1)TBA $> 39 \mu\text{mol/L}$ 、CG $> 43 \mu\text{mol/L}$ 、TBIL $\geq 21 \mu\text{mol/L}$ 、DBIL $\geq 6 \mu\text{mol/L}$ 、ALT $\geq 200 \text{ U/L}$ 、AST $\geq 200 \text{ U/L}$;(2)临床瘙痒严重、伴其他症状,合并妊娠期高血压疾病、复发性ICP、 < 34 周发生ICP、合并多胎妊娠、曾因ICP导致围产儿死亡。按照ICP分级标准,将113例ICP患者分为轻度ICP组($n = 56$)与重度ICP组($n = 57$)。纳入标

准:ICP患者均符合以上诊断标准;单胎妊娠;采用剖宫产终止妊娠;于临产前参与研究。排除标准:合并其他妊娠并发症者,接受免疫制剂或激素治疗者。对照组为因社会因素、臀位不正、头盆不对称原因行剖宫产的产妇,均为单胎妊娠,临产前参与研究。ICP组年龄 $22 \sim 36$ 岁,平均 (28.89 ± 6.56) 岁;孕周 $36 \sim 40$ 周,平均 (37.84 ± 1.21) 周。对照组年龄 $22 \sim 37$ 岁,平均 (29.41 ± 7.05) 岁;孕周 $36 \sim 40$ 周,平均 (37.63 ± 1.34) 周。两组年龄、孕周差异无统计学意义($P > 0.05$)。ICP合并FGR患者22例(ICP合并FGR组),ICP未合并FGR患者91例(ICP未合并FGR组);健康妊娠合并FGR者3例(健康妊娠合并FGR组),健康妊娠未合并FGR者47例(健康妊娠未合并FGR组)。FGR诊断参照《中华妇产科学》中相关诊断标准^[7]:孕妇孕周 > 37 周后分娩的胎儿体质量 $< 2.5 \text{ kg}$,低于正常同孕龄体质量10个百分点,或低于同孕龄平均体质量的2个标准差。本研究经本院伦理委员会批准,参与者均知情且同意。

1.2 方法 所有产妇均于剖宫产前,在手术室取2份外周静脉血,每份 5 mL ,置入无菌试管。采用日本奥林巴斯 Olympus AU5400型全自动生化仪,检测两组孕妇肝功能指标,包括TBA、ALT及AST。以 $3\ 000 \text{ r/min}$ 的速度高速离心 10 min ,分离上层血清,用于PAPP-A、PLGF及INH-A水平的检测。PAPP-A采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒购自上海西堂生物科技有限公司;PLGF采用ELISA检测,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司;INH-A采用ELISA检测,试剂盒购自美国Bio-Swamp公司,严格按照试剂盒相关步骤进行操作。

分别比较ICP组、对照组,及重度ICP组、轻度ICP组患者肝功能指标及血清PAPP-A、PLGF及INH-A水平。分析ICP患者血清PAPP-A、PLGF及INH-A水平与其肝功能指标间的相关性。比较ICP合并FGR组患者与ICP未合并FGR组患者,及健康

妊娠合并 FGR 组与健康妊娠未合并 FGR 组血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析。计量资料均行正态性和方差齐性检验,不符合正态分布的指标行自然对数转化使其呈正态或近似正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;两组间比较采用 *t* 检验;指标间的相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平的比较 ICP 组血清 PAPP-A、PLGF 水平低于对照组 ($P < 0.05$), INH-A 水平高于对照组 ($P < 0.05$),此外,重度 ICP 组血清 PAPP-A、PLGF 水平低于轻度 ICP 组 ($P < 0.05$), INH-A 水平高于轻度 ICP 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组研究对象血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAPP-A(U/L)	PLGF(pg/mL)	INH-A(pg/mL)
对照组	50	39.48±8.36	2 745.27±378.55	72.15±13.45
ICP 组	113	30.59±9.15*	1 483.66±355.17*	103.54±22.16*
轻度 ICP 组	56	36.53±8.84	1 776.45±329.83	93.45±20.53
重度 ICP 组	57	26.77±7.43 [#]	1 178.58±325.63 [#]	117.58±21.47 [#]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与轻度 ICP 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 各组肝功能指标的比较 ICP 组肝功能指标 TBA、ALT 及 AST 水平均高于对照组 ($P < 0.05$),此外,重度 ICP 组 TBA、ALT 及 AST 水平高于轻度 ICP 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 与肝功能指标

的相关性分析 相关性分析结果显示,ICP 患者血清 PAPP-A、PLGF 与 TBA 水平呈负相关 ($P < 0.05$), INH-A 与 TBA 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TBA(μ mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组	50	8.65±1.79	36.89±6.45	39.68±3.98
ICP 组	113	38.79±11.05*	173.69±51.57*	151.35±43.62*
轻度 ICP 组	56	26.35±5.37	145.87±26.35	121.23±41.52
重度 ICP 组	57	53.47±10.25 [#]	263.48±48.69 [#]	203.08±53.69 [#]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与轻度 ICP 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 与肝功能指标的相关性分析

指标	TBA		ALT		AST	
	r	P	r	P	r	P
PAPP-A	-0.361	<0.05	-0.161	>0.05	-0.114	>0.05
PLGF	-0.413	<0.05	-0.135	>0.05	-0.107	>0.05
INH-A	0.436	<0.05	-0.141	>0.05	0.133	>0.05

2.4 各组血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平的比较 ICP 合并 FGR 组血清 PAPP-A、PLGF 水平低于 ICP 未合并 FGR 组 ($P < 0.05$), INH-A 水平高于 ICP 未合并 FGR 组 ($P < 0.05$)。健康妊娠合并 FGR 组血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平与健康妊娠未合并 FGR 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外,ICP 合并 FGR 组血清 PAPP-A、PLGF 水平低于健康妊娠合并 FGR 组 ($P < 0.05$), INH-A 水平高于健康妊娠合并 FGR 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 各组血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAPP-A(U/L)	PLGF(pg/mL)	INH-A(pg/mL)
ICP 合并 FGR 组	22	24.15±5.58	1 235.15±366.89	126.74±26.65
ICP 未合并 FGR 组	91	37.74±6.36 [▲]	1 816.58±374.41 [▲]	90.78±25.41 [▲]
健康妊娠合并 FGR 组	3	38.45±7.48 [▲]	2 415.58±336.68 [▲]	83.69±20.54 [▲]
健康妊娠未合并 FGR 组	47	40.10±8.89	2 806.45±384.52	71.15±16.36

注:与 ICP 合并 FGR 组比较,[▲] $P < 0.05$ 。

3 讨论

ICP 主要临床表现有皮肤瘙痒、肝功能异常、黄疸等,ICP 主要危害围生儿,可以导致早产、胎儿窘迫、FGR 等不良妊娠结局^[8]。其中 FGR 不仅影响胎儿的生长发育,胎儿娩出后,还将对其远期预后产生不良影响^[9]。但目前,ICP 及其所引起的 FGR 具体机制均尚不清楚。本研究发现,与对照组相比,ICP 患者血清 PAPP-A、PLGF 水平明显下降, INH-A 水平明显上升,重度 ICP 组患者以上指标异常程度远高于轻度 ICP 组,提示血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A

水平可能与 ICP 及其病情严重程度有关。

PAPP-A 是一种锌结合金属蛋白酶,妊娠期孕妇体内 PAPP-A 主要来源于胎盘合体滋养细胞,健康妊娠 5 周后即可在血清中检测到 PAPP-A,目前 PAPP-A 多用于先兆流产及妊娠期糖尿病的相关研究。张云等^[10]研究发现,先兆流产者血清 PAPP-A 水平明显低于同孕龄健康妊娠女性,且在预测先兆流产中具有良好价值。毕雪玲等^[11]研究发现,孕早期低水平 PAPP-A 是妊娠期糖尿病(GDM)的独立影响因素,且在预测 GDM 中具有一定效能。本研究发现,ICP 患

者血清 PAPP-A 水平明显低于对照组孕妇,且 ICP 病情加重后,其水平呈进一步下降趋势;行相关性分析发现,ICP 患者血清 PAPP-A 水平与 TBA 水平呈负相关($P < 0.05$)。提示 PAPP-A 水平与 ICP 发病及疾病发展间有着密切联系。

PLGF 是由胎盘分泌的血管生成因子,具有促进血管内皮增殖、增强内皮细胞通透性等功能,PLGF 是维持胎盘血管生长及血管通透性的重要物质^[12]。PLGF 通过与受体相结合,发挥促进胎盘血管生成、建立母胎物质循环的功能,是母体为胎儿进行营养供给、氧气交换、废物代谢的重要物质^[13]。本研究发现,与对照组相比,ICP 患者血清 PLGF 水平明显下降,且随 ICP 病情加重进一步下降;相关性分析结果显示,PLGF 水平与 ICP 患者 TBA 水平呈负相关($P < 0.05$)。提示 PLGF 水平与 ICP 发病及病情发展间也存在密切的关系。

INH-A 由胎盘滋养细胞合成并分泌,是一种糖蛋白激素物质。INH-A 参与胎盘的生成及分化过程,可调节子宫内膜脱落、胚胎种植、滋养细胞种植、器官分化等,是保证胎盘血液充足,维持胎儿生长及发育的重要物质^[14-15]。本研究发现,ICP 组患者血清 INH-A 水平明显高于对照组($P < 0.05$),且重度 ICP 组患者血清 INH-A 水平明显高于轻度 ICP 组患者($P < 0.05$)。此外,血清 INH-A 水平与患者 TBA 水平也呈正相关($P < 0.05$)。

以上结果表明,血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 均可能与 ICP 的发生及病情发展有关。为研究以上物质是否与 FGR 发生有关,本研究对比合并 FGR 的 ICP 患者与未合并 FGR 的 ICP 患者血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平发现,合并 FGR 的 ICP 患者血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平与未合并 FGR 的 ICP 患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 还可能与 FGR 有关。

综上所述,ICP 患者血清 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 水平异常,且其异常程度与病情严重程度有关,ICP 合并 FGR 患者血清 PAPP-A、PLGF 水平与未合并 FGR 患者差异明显,提示 PAPP-A、PLGF 及 INH-A 可能与 ICP 发生、发展及 FGR 有关。

参考文献

[1] BICOCCA M J, SPERLING J D, CHAUHAN S P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 231: 180-187.

[2] 李莉,李晓兰,杨媛媛,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症诱发胎儿生长受限发病机制的探究[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(9): 676-679.

[3] 马艳飞,王武亮,张庆,等. 孕妇血清 PAPP-A 水平与妊娠期糖尿病、子痫前期及胎儿宫内生长受限的相关性[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(9): 39-42.

[4] 李辞妹,杨颖,毕晶晶,等. mTOR 和 PLGF 在胎儿宫内生长受限中的作用机制[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(1): 326-331.

[5] 宋绮颖,沈宗姬. 抑制素 A 和激活素 A 与胎儿生长受限的关系[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2014, 33(5): 351-354.

[6] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(7): 481-485.

[7] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2014.

[8] CHAPPELL L C, BELL J L, SMITH A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10201): 849-860.

[9] ZUR R L, KINGDOM J C, PARKS W T, et al. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2020, 47(1): 81-98.

[10] 张云,汪亚丽,吴颖佳. PAPP-A、fFN、抑制素 A 联合检测预测先兆流产结局的效果研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(24): 5734-5737.

[11] 毕雪玲,张芬,陈玉花,等. 孕早期血清 PAPP-A 水平对妊娠期糖尿病预测价值的探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(1): 62-66.

[12] DRAKER N, TORRY D S, TORRY R J. Placenta growth factor and sFlt-1 as biomarkers in ischemic heart disease and heart failure: a review[J]. Biomark Med, 2019, 13(9): 785-799.

[13] VAN BERGEN T, ETIENNE I, CUNNINGHAM F, et al. The role of placental growth factor (PlGF) and its receptor system in retinal vascular diseases[J]. Prog Retin Eye Res, 2019, 69: 116-136.

[14] WURTH R, KAMILARIS C, NILUBOL N, et al. Inhibin A as a tumor marker for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2020, 2020: 20-0006.

[15] GONEY M P, WILCE M C J, WILCE J A, et al. Engineering the Ovarian Hormones Inhibin A and Inhibin B to Enhance Synthesis and Activity[J]. Endocrinology, 2020, 161(8): bqaa099.