

surgery: a Chinese single-center study[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(5): 1903-1910.

[28] 马军, 秦叔逵, 吴一龙, 等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南: 2019 版[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(13): 653-660.

[29] PARK D Y, KHORANA A A. Risks and benefits of anti-coagulation in cancer and noncancer patients[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(6): 629-637.

[30] LABIANCA A, BOSETTI T, INDINI A, et al. Risk prediction and new prophylaxis strategies for thromboembolism in cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8): 2070.

[31] BERGQVIST D, AGNELLI G, COHEN A T, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(13): 975-980.

[32] BOTTARO F J, ELIZONDO M C, DOTI C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(6): 1104-1111.

[33] 蔡春花, 邱娃如, 林瑞云. 肺癌患者围术期预防性抗凝情况调查分析[J]. 中国处方药, 2021, 19(5): 140-142.

[34] STERBLING H M, ROSEN A K, HACHEY K J, et al.

Caprini risk model decreases venous thromboembolism rates in thoracic surgery cancer patients[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105(3): 879-885.

[35] SMITH D, RAICES M, DIEGO C, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding after pulmonary lobectomy: evaluating the timing for thromboprophylaxis[J]. Thromb Thrombolysis, 2021, 1(4): 997-1004.

[36] GOULD M K, GARCIA D A, WREN S M, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e227.

[37] HONG Y, ZHANG Y, XIANG Y, et al. Incidence of venous thromboembolism and hemorrhage in Chinese patients after pulmonary lobectomy: mechanical prophylaxis or mechanical prophylaxis combined with pharmacological prophylaxis: a randomized controlled trial[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(18): 1478-1482.

(收稿日期: 2021-10-18 修回日期: 2022-03-18)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 13. 033

妊娠相关血浆蛋白-A 水平异常与孕妇及胎儿结局的相关性研究进展

马升俊 综述, 赖春慧[△] 审校

广西壮族自治区南宁市第二人民医院医学检验科, 广西南宁 530031

关键词: 妊娠相关血浆蛋白-A; 孕妇; 胎儿; 结局

中图分类号: R714. 3; R446. 1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2022)13-1853-04

孕早期唐氏血清学筛查是预防出生缺陷的二级预防和控制手段, 主要通过检测孕 11~13⁺₆ 周孕妇血清中相应生化指标水平, 然后带入特定公式计算得到中位数倍数(MoM), 加上胎儿 B 超指标颈部透明带值, 再联合孕妇的临床资料, 计算出胎儿罹患 21-三体综合征及 18-三体综合征的风险概率。妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)是孕早期唐氏血清学筛查的标记物之一, 其水平可反映胎盘滋养层的功能, 对孕妇妊娠并发症、高危分娩、胎儿异常等不良孕妇及胎儿结局的预测具有一定价值。本文将 PAPP-A 水平异常对孕妇及胎儿结局的影响综述如下。

1 PAPP-A 的来源及作用机制

PAPP-A 是一种由胎盘合体滋养层细胞及蜕膜分泌的糖蛋白, 整个孕期在孕妇外周血循环系统中均可检测到。LIN 等^[1]在 1974 年对 PAPP-A 进行了研究, 并做出非常详细的报道, 他们在 175 例孕妇血浆中分离出 PAPP-A, 发现其水平在孕妇外周血中会随孕周增加而升高。有研究认为, PAPP-A 主要由胎盘组织分泌, 发现 PAPP-A 可由不同组织或细胞分泌, PAPP-A 还被认为与动脉粥样硬化密切相关, 可作为其治疗的潜在靶点^[2]。PAPP-A 对胰岛素样生长因子(IGF)结合蛋白 4(IGFBP4)具有蛋白水解作用, 通过促进该蛋白的降解, 分解释放出 IGF 发挥生物学作用^[3]。PAPP-A 通过促进 IGFBP4 裂解释放出 IGF, 增加 IGF 的生物利用度, 游离 IGF 通过介导蜕膜滋养层细胞侵袭, 调节胎盘中葡萄糖和氨基酸运输^[4]。PAPP-A 由 1 547 个氨基酸组成, 编码 PAPP-A 的基因位于 9 号染色体长臂 33. 1 区域, 含有 22 个外显子, 跨度约为 200 kb^[5]。PAPP-A 基因存在单核苷酸基因多态性, 常见基因多态性有 rs7020782、rs12375498、rs7869550、rs445154、rs35407884 等。

2 PAPP-A 在胚胎及胎儿发育过程中的生物学活性

PAPP-A 是一种锌结合金属蛋白酶, 孕 5 周左右可在血清中检出 PAPP-A, 其水平随孕周增加而升

[△] 通信作者, E-mail: 673588314@qq. com.

高,胎儿足月时达最高峰,分娩后其水平下降较为缓慢,平均半衰期约为 51 h^[6]。PAPP-A 能够对胎盘滋养层细胞的增生分化起协调作用,通过抑制补体系统活性及淋巴细胞而影响母体免疫系统,防止母体免疫系统识别而“攻击”胎儿;PAPP-A 还可通过阻断母体吞噬细胞的蛋白水解作用来保持胎盘屏障^[7]。CONOVER 等^[8]通过基因靶向作用制造出无 PAPP-A 小鼠,以探讨 PAPP-A 在小鼠胚胎发育过程中的作用,结果显示,小鼠中 PAPP-A 基因缺失与生长缺陷之间存在因果关系,突变影响发生在早期胚胎时期,最早可在胚胎第 12.5 天显现出来,并且持续至出生后。虽然 PAPP-A 缺陷小鼠胚胎中 IGF2 和 IGFBP4 mRNA 表达水平不变,但是源自 PAPP-A 缺陷胚胎的成纤维细胞中完全缺乏 IGFBP4 的蛋白酶水解活性,导致 IGFBP4 抑制了这些细胞中由 IGF 刺激的有丝分裂能力。有研究证明,PAPP-A 是体内必需的生长调节因子,在胎儿发育早期提高了 IGF 的生物利用度,并具有促进有丝分裂的作用^[8]。

3 PAPP-A 水平异常与常见不良妊娠结局的相关性

3.1 PAPP-A 水平异常与异位妊娠及先兆流产 异位妊娠是导致孕早期孕妇死亡的最主要原因,如果可以及早发现并及时做出干预,对降低病死率并保留患者的生育能力有重要意义。PAPP-A 主要由胎盘合成分泌,对胚胎的生长发育及妊娠维持具有重要作用,是一项具有较高灵敏度和特异度的生化指标^[9]。尹学敬等^[10]研究了 86 例稽留流产、54 例先兆流产、76 例异位妊娠孕妇血清 PAPP-A 水平,结果表明,与正常孕妇比较,异位妊娠、稽留流产孕妇血清 PAPP-A 水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明 PAPP-A 可对早期先兆流产进行预测,且其水平越低,孕妇最终发展为难免流产的风险亦越大。TONG 等^[11]对孕 6~10 周的 782 例无症状孕妇进行了一项前瞻性队列研究,结果显示,流产孕妇组 PAPP-A 水平与正常孕妇组比较下降了 23%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。以上研究结果提示,PAPP-A 水平在稽留流产、异位妊娠及先兆流产孕妇中的表达水平均明显降低,可在早期起到一定预测作用,减少患者的危险和痛苦,同时还可动态监测先兆流产保胎用药的疗效及指导用药,有利于早期妊娠管理。

3.2 PAPP-A 水平异常与妊娠期高血压(HDP)

HDP 是一组包括子痫前期(PE)及子痫、慢性高血压等的严重妊娠并发症,引起孕产妇死亡的总数非常庞大。HDP 可导致胎盘早剥、早产及脑出血等严重后果,如不能及时救治,可引起孕妇全身多器官功能障碍,严重威胁母婴生命安全^[12]。HONARJOO 等^[13]研究发现,PE 组孕妇 PAPP-A 的 MoM 明显低于非 PE 组,且低水平 PAPP-A 引发 PE 的风险较高。马

姣荣等^[14]对 84 例 HDP 孕妇外周血清 PAPP-A 和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平进行研究,并分析其水平变化与高血压恶性程度的关系,结果表明,HDP 孕妇血清 hs-CRP、PAPP-A 水平明显高于对照组,2 项指标水平升高与疾病的发生和发展密切相关,血清 hs-CRP、PAPP-A 水平会随病情加重而逐渐升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明 PAPP-A 水平变化可用于 HDP 的预测及诊断。因此,PAPP-A 对 HDP 的早期诊断和严重程度判断有重要意义,能在临床上早发现 HDP 高危人群,便于采取预防措施并加强监护。

3.3 PAPP-A 水平异常与妊娠期糖尿病(GDM)

GDM 是妊娠期最普遍的疾病之一,主要由遗传、环境、饮食等多种因素引发,GDM 可增加许多并发症,如增加 PE、巨大儿、羊水过多等妊娠并发症发生率,以及难产、剖宫产概率。有研究显示,PAPP-A 通过促进 IGFBP4 降解进而释放出 IGF,IGF 水平升高可提高胰岛素的灵敏度,调节胎盘滋养细胞葡萄糖及氨基酸转运,进而影响糖代谢^[15]。因此,PAPP-A 水平分泌下降时,可导致 IGF 水平降低,进一步影响母体血糖水平。毕雪玲等^[16]选取 133 例孕妇作为研究对象,在孕 9~13⁺₆ 周时检测孕妇血清 PAPP-A 水平,在孕 24~28 周时进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),根据 OGTT 检测结果,诊断是否为 GDM,结果显示,较低水平的 PAPP-A 是导致 GDM 发生的独立危险因素,PAPP-A 的 MoM 联合孕前体质量指数检测对 GDM 的预测价值最高。以上研究表明,PAPP-A 对早期识别并干预 GDM 有重要临床意义。

3.4 PAPP-A 水平异常与妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)

ICP 是一种妊娠期特有疾病,具有易复发的特点,主要表现为空腹胆汁酸水平升高和(或)肝功能异常、黄疸、皮肤瘙痒等^[17]。ICP 的主要危害是早产、胎儿窘迫、死胎和死产等,胆汁酸水平较高的 ICP 孕妇还可发生胎盘血管受损,增加孕妇剖宫产的发生率。TAYYAR 等^[18]研究了 165 例 ICP 患者和正常孕妇孕早期及孕中期生化筛查指标,其中 62 例被诊断为 ICP(ICP 诊断组),103 例为健康孕妇(对照组),ICP 诊断组孕妇平均 PAPP-A 水平较对照组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 PAPP-A 的 MoM 降低使发生 ICP 的风险增加。

4 PAPP-A 水平异常与胎儿分娩情况的相关性

4.1 PAPP-A 水平异常与胎儿宫内发育迟缓(IUGR)

IUGR 也称为胎儿生长受限(FGR),通常由胎盘功能障碍引起,是指胎儿的体质量低于同胎龄儿平均体质量的 2 个标准差,或低于其胎龄应有体质量的第 10 个百分位数,是导致围生期死亡的最严重疾病之一,发生率为 5%~10%^[19]。因此,早期发现 IUGR

并进行有效干预,对降低围生期胎儿发病率及病死率有重要意义。ZAFMAN 等^[20]进行了一项回顾性队列研究,选取的研究对象是在初次妊娠中具有低 PAPP-A 水平史的孕妇,观察其第 2 次妊娠的 PAPP-A 水平,分为第 2 次妊娠 PAPP-A 正常组和复发性低 PAPP-A 组,比较两组孕妇和新生儿结局,结果显示,复发性低 PAPP-A 组孕妇与第 2 次妊娠 PAPP-A 正常组比较,其 IUGR 或先兆子痫的发生率更高。HE 等^[21]以 1 796 例孕 11~13⁺₆ 周单胎妊娠孕妇作为研究对象,记录其子宫动脉搏动指数(PI)及 PAPP-A 水平,对孕产妇及新生儿检查结果进行随访,结果显示,76 例(4.2%)孕妇有 FGR,在 FGR 胎儿中,平均子宫动脉 PI 较高,PAPP-A 水平降低 0.42 倍,在孕早期测量的子宫动脉 PI 和 PAPP-A 组合为 FGR 的早期诊断提供了灵敏和特异的预测因子。以上研究结果表明,PAPP-A 与胎盘功能密切相关,可作为胎盘功能的一项检测指标,为早期 IUGR 的诊断提供了有力依据,为产科医生治疗提供了指导依据。

4.2 PAPP-A 水平异常与早产 早产是导致新生儿死亡的最常见原因,尤其是在发展中国家。造成早产的原因较为复杂,其机制目前尚不明确,且缺乏有效的救治手段,如果能在早期进行预测并采取有效干预措施,可降低早产儿病死率,对提高早产儿生存率有重要意义^[22]。近年来,研究者们探讨了孕早期孕妇血清中 PAPP-A 水平与早产的相关性,PUMMARA 等^[23]对 2007—2012 年的单胎孕妇进行了一项回顾性队列研究,结果显示,低 PAPP-A 水平组在孕 37 周前、孕 34 周前、孕 32 周前早产发生率均高于正常 PAPP-A 水平组,说明 PAPP-A 水平降低可提示早产发生的概率较高。陈霞等^[24]研究结果显示,在纳入研究的 897 例孕妇(孕 11~14 周)中,血清 PAPP-A 水平低的孕妇发生早产的风险概率会升高,且 PAPP-A 水平越低,早产风险越高($r=0.964, P<0.05$)。以上研究结果表明,PAPP-A 可作为早产的独立预测因子,对胚胎发育情况的预测有一定意义。

4.3 PAPP-A 水平异常与胎儿窘迫 胎儿窘迫是指胎儿在宫内出现急性或慢性缺氧的综合征,是造成新生儿死亡的主要原因,如无法得到及时救治的新生儿即使可以存活下来也会对智力造成一定影响。有研究表明,胎盘绒毛血管改变与发生胎儿窘迫有关,而 PAPP-A 与胎盘功能密切相关,PAPP-A 水平异常不利于胎盘滋养层的侵袭能力,导致胎盘功能异常。AVSAR 等^[25]研究了 PAPP-A 水平与胎儿发生宫内窘迫的相关性,回顾性分析了 238 例孕妇的妊娠情况,根据早孕唐氏筛查 PAPP-A 的 MoM 水平分为两组(PAPP-A MoM ≤ 0.5 组和 PAPP-A MoM >0.5 组),通过比较两组剖宫产率,发现 PAPP-A MoM $\leq$

0.5 组剖宫产率高达 68.4%,明显高于 PAPP-A MoM >0.5 组的 42.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),提示低水平 PAPP-A(PAPP-A MoM ≤ 0.5)会增加产时胎儿窘迫的风险,增加剖宫产的可能性。以上研究结果表明,PAPP-A 的 MoM 异常与胎儿窘迫存在一定联系,可提示产科医生对孕妇及胎儿加强防范,通过选择合适的分娩方式、分娩时机等干预措施,保障母婴健康。

4.4 PAPP-A 水平异常与胎儿低出生体质量 低出生体质量是导致新生儿高发病率和高病死率的重要原因之一,包括 FGR、早产,或是 FGR 及早产二者兼有,是导致儿童生长发育不良及成年后患病率升高的主要原因之一。尽管 FGR 及早产的病因十分复杂且受多种因素的影响,但是涉及的共同因素均使胎盘功能不全,即胎盘无法向胎儿正常输送营养物质。PAPP-A 对胎盘形成及功能维持有重要作用,因此,PAPP-A 水平降低与分娩低出生体质量儿之间有一定联系。来自日本的研究者也证实孕妇 PAPP-A 水平降低与分娩低出生体质量胎儿的概率呈正相关,该研究回顾性分析 28 个数据源中提取的 81 项研究,该研究一共统计了 297 895 例孕妇的结果,研究人群分布在欧洲、中东、亚洲、北美洲和大洋洲等,使用多变量和单变量回归分析得出孕妇 PAPP-A 水平降低与分娩低出生体质量儿的概率呈正相关的结论^[26]。由此表明孕妇 PAPP-A 水平有助于识别分娩低出生体质量儿的概率,为防止分娩低出生体质量儿提供干预措施,从而降低新生儿发病率和病死率,改善新生儿日后的健康状况。

5 结 语

PAPP-A 是体内必需的生长调节因子,在人体内主要参与胎盘形成、胚胎发育、维持妊娠等重要环节,在监测异位妊娠、先兆流产、HDP、IUGR 等高危妊娠方面有一定作用。随着人们对 PAPP-A 的深入了解,其作用机制已日益明确,但仍有许多生物学作用有待进一步研究,今后应进一步单纯对 PAPP-A 水平降低的孕妇进行 PAPP-A 基因多态性检测,并根据 PAPP-A 的基因多态性设计个性化产前保健检查项目,评估分娩时机及分娩方式。PAPP-A 也有望在辅助生殖技术领域发挥重要作用,应用前景一定非常广阔,例如,监测受精卵着床、配子发育、胎盘形成及生长的作用,提高植入胚胎的存活率,对于反复流产及多次胚胎植入失败的孕妇,可通过动态监测 PAPP-A 水平来监测胎盘发育情况和评估胎盘功能。PAPP-A 与胎儿先天性心脏病的相关机制有待进一步研究。

参考文献

[1] LIN T M, HALBERT S P, SPELLACY W N. Measure-

- ment of pregnancy-associated plasma proteins during human gestation[J]. *J Clin Invest*, 1974, 54(3): 576-582.
- [2] WANG G D, LIU X G, LI X, et al. Suppression of PAPP-A mitigates atherosclerosis by mediating macrophage polarization via STAT 3 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 543: 29-37.
- [3] MOHRIN M, LIU J, ZAVALA-SOLORIO J, et al. Inhibition of longevity regulator PAPP-A modulates tissue homeostasis via restraint of mesenchymal stromal cells[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(3): e13313.
- [4] FIALOVA L, MALBOHAN I M. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2002, 103(6): 194-205.
- [5] ALEXANDRA M, ANNA G. Association of pregnancy-associated plasma protein A polymorphism with preeclampsia: a pilot study[J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(17): 1380-1384.
- [6] SMITH R, BISCHOF P, HUGHES G, et al. Studies on pregnancy-associated plasma protein A in the third trimester of pregnancy[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1979, 86(11): 882-887.
- [7] ZHABIN S G, GORIN V S, JUDIN N S. Review immunomodulatory activity of pregnancy-associated plasma protein-A[J]. *Clin Lab Immunol*, 2003, 52(7): 41-50.
- [8] CONOVER C A, BALE L K, OVERGAARD M T, et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development[J]. *Development*, 2004, 131(5): 1187-1194.
- [9] 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.
- [10] 尹学敬, 郭丽, 国春蕾, 等. 血清妊娠相关血浆蛋白 A 在诊断异常妊娠中的临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 6(14): 2730-2732.
- [11] TONG S, NGIAN G L, ONWUDE J L, et al. Diagnostic accuracy of maternal serum macrophage inhibitory cytokine-1 and pregnancy-associated plasma protein-A at 6-10 weeks of gestation to predict miscarriage[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(5): 1000-1008.
- [12] 刘世舜, 邢伟萍, 孙蕾芳. 妊娠期高血压疾病对妊娠结局的影响研究[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(7): 46-48.
- [13] HONARJOO M, KOHAN S, ZAREAN E, et al. Assessment of β -human-derived chorionic gonadotrophic hormone (β hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) levels as predictive factors of preeclampsia in the first trimester among Iranian women: a cohort study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19(1): 464-469.
- [14] 马姣荣, 刘成云. 妊娠相关血浆蛋白-A、超敏 C 反应蛋白与妊娠期高血压疾病的关系[J]. *海南医学*, 2019, 30(15): 1959-1961.
- [15] PETRY C J, ONG K K, HUGHES I A, et al. Early pregnancy-associated plasma protein A concentrations are associated with third trimester insulin sensitivity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6): 2000-2008.
- [16] 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.
- [17] 陈鹏, 刘兴会, 吴琳. 妊娠期肝内胆汁淤积症指南解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(2): 103-105.
- [18] TAYYAR A T, TAYYAR A, ATAKUL T, et al. Could first-and second-trimester biochemical markers for down syndrome have a role in predicting intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(4): 846-850.
- [19] AUCOTT S W, DONOHUE P K, NORTHINGTON F. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction[J]. *J Perinatol*, 2004, 24(7): 435-450.
- [20] ZAFMAN K B, GETRAJDMAN C S, ARNOLD M K, et al. Are women with a history of low PAPP-A at risk for adverse perinatal outcomes in a subsequent pregnancy? [J]. *Am J Perinatol*, 2019, 36(6): 647-652.
- [21] HE B Y, HU C H, ZHOU Y Q. First-trimester screening for fetal growth restriction using doppler color flow analysis of the uterine artery and serum PAPP-A levels in unselected pregnancies[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(23): 3857-3861.
- [22] 许肖娜, 程蔚蔚. 早产预测方法研究进展[J]. *中国实用妇产科与产科杂志*, 2018, 34(12): 1416-1419.
- [23] PUMMARA P, TONGSONG T, WANAPIRAK C, et al. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery: a population-based screening study[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016, 55(1): 72-75.
- [24] 陈霞, 周萍, 傅艳玲, 等. 妊娠早期妊娠相关血浆蛋白 A 水平与自发性早产的关系研究[J]. *河北医药*, 2010, 32(16): 2158-2159.
- [25] AVSAR A F, SEÇEN E I, AKÇAY G F, et al. The relationship between first trimester pregnancy-associated plasma protein-A levels and intrapartum fetal distress development[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2016, 17(3): 139-142.
- [26] GOTO E. Meta-regression analysis to evaluate relationships between maternal blood levels of placental biomarkers and low delivery weight[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 142(2): 148-155.