

# PAPP-A 及 VEGF 在子痫前期患者血清中的表达及其相关性研究

顾佳士<sup>1</sup>, 邱丽华<sup>2</sup>, 戴海燕<sup>1</sup>

(1.上海市浦东医院妇产科, 上海 201300;

2.上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科, 上海 200127)

**【摘要】** 目的 观察子痫前期患者血清中妊娠相关血浆蛋白A (PAPP-A)及血清血管内皮生长因子(VEGF)表达情况,探讨其与子痫前期病情严重程度度的关系。**方法** 选择2013年1月至2014年12月在上海市浦东医院门诊行常规产前检查并分娩的子痫前期孕妇60例为子痫前期组,根据病情严重程度将其分为轻度子痫前期组30例,重度子痫前期组30例。选取同期行本院门诊产前检查并住院分娩的正常孕妇30例为对照组。分别采用酶联免疫吸附试验测定三组孕妇血清中的PAPP-A水平和VEGF的水平,分析其与子痫前期患者病情严重程度度的关系。**结果** 重度子痫前期组新生儿出生体重[(3.4±0.5) kg]低于轻度子痫前期组[(3.6±1.4) kg]和对照组[(3.7±0.5) kg],差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );重度子痫前期组患者血清PAPP-A值、VEGF值和24 h尿蛋白值分别为(900.6±379.0) μg/ml、(7.2±4.2) pg/ml、(2.5±1.2) g/24 h,轻度子痫前期组分别为(783.8±204.7) μg/ml、(5.3±1.4) pg/ml、(1.4±0.3) g/24 h,均分别高于对照组的(592.9±222.9) μg/ml、(4.8±2.8) pg/ml、(0.2±0.1) g/24 h,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );重度子痫前期组的血清PAPP-A值和24 h尿蛋白值均高于轻度子痫组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );Sperman相关分析显示,血清PAPP-A值和血清VEGF值呈明显的正相关( $r=0.574, P<0.05$ )。**结论** PAPP-A及VEGF均参与了子痫前期的发生及发展。

**【关键词】** 子痫前期;妊娠相关血浆蛋白-A;血管内皮生长因子;相关性

**【中图分类号】** R714.24<sup>5</sup> **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2016)02—0226—03

**Serum changes of pregnancy-associated plasma protein-A, vascular endothelial growth factor and their correlation in preeclampsia.** GU Jia-shi<sup>1</sup>, QIU Li-hua<sup>2</sup>, DAI Hai-yan<sup>1</sup>, 1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 200399, CHINA; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the serum changes of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with preeclampsia, and to analyze their correlation with the severity of disease. **Methods** From January 2013 to December 2014, 90 pregnant women who had prenatal examinations and delivered in the Department of Obstetrics, Shanghai Pudong Hospital were recruited, including 60 patients with preeclampsia (PE group) and 30 healthy pregnant women (control group). The 60 patients with PE were divided into severe PE group ( $n=30$ ) and mild PE group ( $n=30$ ) according to the severity of the disease. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the serum concentrations of PAPP-A and VEGF. The correlations between the expression of serum PAPP-A, VEGF and the severity of the disease were analyzed. **Results** The newborn birth weight of the severe PE group [(3.4±0.5) kg] were less than that of the mild PE group [(3.6±1.4) kg] and control group [(3.7±0.5) kg], and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The serum levels of PAPP-A, VEGF and 24 hours urinary protein in the severe PE group [(900.6±379.0) μg/ml, (7.2±4.2) pg/ml, (2.5±1.2) g/24 h] and the mild PE group [(783.8±204.7) μg/ml, (5.3±1.4) pg/ml, (1.4±0.3) g/24 h] were significantly higher than those in the control group [(592.9±222.9) μg/ml, (4.8±2.8) pg/ml, (0.2±0.1) g/24 h],  $P<0.05$ . The serum level of PAPP-A and the 24 hours urinary protein in the severe PE group were higher than those in the mild PE group ( $P<0.05$ ). Spearman's correlation analysis showed that the serum level of PAPP-A was positively correlated with the serum concentration of VEGF ( $P<0.05$ ). **Conclusion** PAPP-A and VEGF are involved in the occurrence and development of preeclampsia.

**【Key words】** Preeclampsia (PE); Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A); Vascular endothelial growth factor (VEGF); Correlation

子痫前期(Preeclampsia, PE)是一种妊娠期特有疾病,初产妇发病率为3%~8%<sup>[1]</sup>,是导致母胎发病和死亡的重要原因,多发生于妊娠20周后出现的以高血压、蛋白尿为主要临床表现的一组临床症候群,常伴有多器官损伤及功能紊乱,其病因不明。目前研究证

实,子痫前期的发病和绒毛滋养细胞侵蚀不良以及螺旋小动脉重铸不足导致的胎盘形成不良,致胎盘浅着床,并使合体滋养细胞及细胞滋养细胞长期处于慢性缺血、缺氧状态密切相关。妊娠相关血浆蛋白-A (Pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)是一

基金项目:上海市浦东新区卫计委青年科技项目(编号:PW2013B-10);上海市浦东新区卫计委重点学科资助项目(编号:PWZX2014);上海市青年医师培养资助计划项目

通讯作者:戴海燕。E-mail:daihaiyan@hotmail.com

种妊娠密切相关的大分子糖蛋白,主要由胎盘滋养细胞、蜕膜细胞合成并分泌进入血循环,可以反应滋养细胞缺血缺氧的水平。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种糖蛋白,其主要的生物学功能是促进新生血管形成和增加血管通透性,缺氧是促进血管内皮生长因子分泌的重要因素。本研究通过检测子痫前期患者血清中妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A)及血清血管内皮生长因子(VEGF)表达情况,进一步研究其与子痫前期病情严重程度之间的关系。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 12 月 在上海市浦东医院门诊行常规产前检查并分娩的子痫前期孕妇 60 例为子痫前期组,根据病情严重程度其分为轻度子痫前期组 30 例,重度子痫前期组 30 例。同期在本院门诊行产前检查并住院分娩的正常孕妇 30 例为对照组。子痫前期诊断标准参考妊娠期高血压诊断标准<sup>[2]</sup>。三组受检者均为单胎,均排除其他妊娠并发症及合并症。本研究经过医院伦理委员会的批准,患者均知情同意。

### 1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 采集所有患者的年龄、孕周、孕产次等一般信息,分娩后统计新生儿出生体重。收集所有待测者入院 24 h 尿量并检测 24 h 尿蛋白定量。

1.2.2 标本采集 所有的待测者均采集清晨空腹肘部静脉血 5 ml, -4℃ 冰箱放置 1 h 后离心 10 min,取上层血清放置于 -80℃ 冰箱待测。

1.2.3 PAPP-A 及 VEGF 定量测定 采用酶免疫分析法(ELISA)检测,PAPP-A 及 VEGF 试剂盒均由上海冠泰生物科技有限公司提供并进行检测,均按试剂盒说明书严格操作,样品及标准品均设双孔检验。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;两变量的相关性采用 Spearman 相关分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组孕妇的年龄、孕周、新生儿出生体重比较 三组孕妇年龄、孕周比较差异无统计学意义;重度子痫前期组新生儿出生体重均低于轻度子痫前期组和对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );轻度子痫前期组和对照组新生儿出生体重比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 三组孕妇在年龄、孕周、新生儿出生体重的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	孕周	新生儿出生体重(kg)
重度子痫前期组	30	25.5±1.5	37.8±0.6	3.4±0.5 <sup>a</sup>
轻度子痫前期组	30	24.5±2.1	38.4±1.6	3.6±1.4
对照组	30	23.5±3.3	39.5±0.4	3.7±0.5

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与轻度子痫前期组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.2 三组孕妇血清 PAPP-A、VEGF 和 24 h 尿蛋白比较 重度子痫前期组和轻度子痫前期组患者血清 PAPP-A 值和 24 h 尿蛋白值均高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。重度子痫前期组和轻度子痫前期组患者血清 VEGF 值比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 三组孕妇在血清 PAPP-A、VEGF、24 h 尿蛋白比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	PAPP-A ( $\mu\text{g}/\text{m}$ )	VEGF(Pg/ml)	尿蛋白(g/24 h)
重度子痫前期组	30	900.6±379.0 <sup>a</sup>	7.2±4.2 <sup>a</sup>	2.5±1.2 <sup>a</sup>
轻度子痫前期组	30	783.8±204.7 <sup>b</sup>	5.3±1.4	1.4±0.3 <sup>b</sup>
对照组	30	592.9±222.9	4.8±2.8	0.2±0.1

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与轻度子痫前期组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.3 血清 PAPP-A 和血清 VEGF 的相关性 Spearman 相关分析显示,血清 PAPP-A 值和血清 VEGF 值呈明显的正相关,相关指数为  $r=0.574$ ,  $P<0.05$ 。

## 3 讨论

3.1 PAPP-A 和子痫前期之间的关系 PAPP-A 是一种相对分子量为  $800\times 10^3$  的大分子糖蛋白化合物,其结构是由等比例的两个分子量为  $200\times 10^3\sim 250\times 10^3$  的亚基与两个嗜酸粒细胞的主要碱性蛋白前体组成,通过二硫键结合而成的大分子化合物(PAPP/ProMBP)<sup>[3]</sup>。其生物学作用主要通过作用于胰岛素样生长因子轴(IGF Axis)而发挥生物学作用。IGF Axis 由胰岛素样生长因子(IGF)、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)及 IGFBPs 的水解蛋白共同构成<sup>[4-5]</sup>。PAPP-A 是 IGFBP 的蛋白水解酶。IGFBP 经裂解后释 IGF。在缺氧的环境下,IGF 可以和平滑肌细胞上的胰岛素样生长因子受体结合发生信号的传导,促进血管平滑肌细胞的迁徙、增殖和分化,导致血管内皮的增生和狭窄,大量的炎性细胞的释放,内皮细胞的迁移和毛细血管网的重塑<sup>[6]</sup>,进而导致子痫前期的发生。Bersinger 等<sup>[7]</sup>研究表明,子痫前期患者妊娠早中期血清 PAPP-A 水平降低,其测定了孕 17 周时子痫前期患者血清 PAPP-A 水平,与对照组相比明显减少。而董旭东等<sup>[8]</sup>研究表明孕早中期血清 PAPP-A 明显高于血压正常组。对于孕晚期血清 PAPP-A 的变化,目前的研究多数认为子痫前期患者孕晚期血清 PAPP-A 的数值较正常组偏高,而且随着病情的加重,其浓度也逐渐上升,由此推测血清 PAPP-A 可以作为判断病情严重程度的指标之一<sup>[9]</sup>。我们的研究表明,在孕晚期子痫前期患者血清 PAPP-A 数值明显高于血压正常组,而且重度子痫前期组明显高于轻度子痫前期组,重度子痫前期组 24 h 尿蛋白定量明显高于轻度子痫前期组和对照组,重度子痫前期组新生儿出生体重明显小于轻度子痫前期组和对照组,提示血清 PAPP-A 数值可以反应孕晚期子痫前期病情严重程度。

3.2 VEGF和子痫前期之间的关系 VEGF是由8个外显子、7个内显子组成的单一基因,全长14 kD,定位于染色体6p21.3<sup>[10]</sup>。VEGF参与了许多生理性和病理性的血管生成,在缺氧的环境下时,其表达也明显增强。基础研究表明,VEGF一方面促进基质金属蛋白酶(MMP)的表达,MMP反过来可以加强VEGF诱导血管内皮细胞迁徙的作用。另一方面,VEGF还可促进纤溶酶原激活剂及其蛋白质分解酶的释放,降解毛细血管基底膜,促进内皮细胞迁移和趋化,诱使血管内皮细胞侵入,进一步形成新生血管<sup>[11]</sup>。基础研究表明,VEGF参与了胎盘血管的构成与重铸过程,吕晓娟等<sup>[12]</sup>测定大鼠子痫前期模型中血清和胎盘中VEGF的表达,结果表明:子痫前期大鼠血清和胎盘中VEGF的表达均明显低于正常对照组。而刘建国等<sup>[13]</sup>检测了妊娠期高血压组和对照组孕晚期孕妇中血清VEGF表达情况显示,子痫前期组血清VEGF的表达高于对照组,随子痫前期病情加重,VEGF水平呈上升趋势,提示孕妇血清中的VEGF的上升和子痫前期的发病及病情进展相关。我们的研究显示在孕晚期子痫前期组患者血清中的VEGF明显高于血压正常组,与刘建国等<sup>[13]</sup>的研究结果一致。但是重度子痫前期组和轻度子痫前期组血清VEGF比较差异无统计意义,提示VEGF并不能作为判断子痫前期病情严重程度的参考指标。

3.3 PAPP-A和VEGF的关系 胎盘血管重铸障碍是子痫前期发生发展的重要机制之一,而缺血缺氧及血管内皮的损伤是导致胎盘血管重铸障碍的重要原因。PAPP-A可以反应滋养细胞缺血缺氧的水平,而VEGF其主要功能是促进新生血管形成和增加血管通透性。目前已有研究显示,血清PAPP-A和VEGF联合检测对妊娠相关疾病诊断具有一定的参考价值<sup>[14]</sup>。我们的研究显示血清PAPP-A值和血清VEGF值之间呈明显的正相关( $r=0.574, P<0.05$ ),进一步提示了PAPP-A及VEGF均参与了子痫前期的发生及发展,同时胎盘浅着床导致的缺血缺氧,促进血管内皮生长因子分泌从而导致了胎盘血管异常增生和重铸,进一步加重了子痫前期病情的发展。

本研究通过检测重度子痫前期、轻度子痫前期和对照组患者血清中的PAPP-A和VEGF水平发现

PAPP-A及VEGF均参与了子痫前期的发生及发展,而且血清PAPP-A和VEGF之间呈正相关。孕妇血清PAPP-A数值可以反应孕晚期子痫前期病情的严重程度。

#### 参考文献

- [1] Cebesoy F, Balat O, Dikensoy E, et al. CA-125 and CRP are elevated in preeclampsia [J]. *Hypertension in Pregnancy*, 2009, 28(2): 201-211.
- [2] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 66-67.
- [3] Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, et al. Expression of recombinant human pregnancy associated plasma protein A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(40): 31128-31133.
- [4] Fowlkes JL. Insulin-like growth factor-binding protein proteolysis: an emerging paradigm in insulin-like growth factor physiology [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 1997, 8(8): 299-306.
- [5] Bayea-Genis A, Conover CA, Schwartz RS, et al. The insulin-like growth factor axis: A review of atherosclerosis and restenosis [J]. *Circ Res*, 2000, 86(2): 125-130.
- [6] Delafontaine P, Song YH, Li Y, et al. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(3): 435-444.
- [7] Bersinger NA, Ødegård RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004, 83(1): 37-45.
- [8] 董旭东, 朱宝生, 焦存先. 妊娠相关血浆蛋白-A预测妊娠期高血压疾病的价值[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2007, 5: 249-251.
- [9] Bersinger NA, Smdrason AK. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2003, 22: 45-55.
- [10] Brekken RA, Thorpe PE. Vascular endothelial growth factor and vascular targeting of solid tumors [J]. *Anticancer Res*, 2001, 21: 4221-4229.
- [11] Josko J, Gwozdz B, Jedrzejowska-Szypulka H, et al. Vascular endothelial growth factor and its effect on angiogenesis [J]. *Med Sci Monit*, 2000, 6: 694-701.
- [12] 吕晓娟, 董昱岳, 王正平, 等. 血管内皮生长因子在大鼠子痫前期模型中的作用[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2007, 36: 85-87.
- [13] 刘建国, 孙长学, 刘丽莉, 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]. *实用临床医学杂志*, 2010, 11(5): 3-5.
- [14] 徐瑾, 王琨, 陈国斌, 等. VEGF和PAPP-A联合检测在早期异位妊娠诊断中的价值[J]. *海南医学*, 2014, 25(5): 688-690.

(收稿日期:2015-08-20)