

血清 P-LAP 与妊娠结局的相关性分析

黄志行^{1,2}, 田春芳^{2*}, 温展翀²

(1. 汕头大学医学院, 广东 汕头 515041; 2. 深圳市第七人民医院妇产科)

摘要: **目的** 测定正常足月孕妇、妊娠期高血压、妊娠合并糖尿病及胎死宫内孕妇的孕期血清中缩宫素酶(P-LAP)水平,并研究其与妊娠结局的相关性。**方法** 选取 117 例孕期规范产检并在本院分娩或引产的孕妇作为研究对象,包括妊娠期高血压 38 例、妊娠合并糖尿病 35 例、胎死宫内 14 例及正常足月孕妇 30 例。通过酶联免疫吸附试验(ELISA 法)测定并比较各分组孕妇孕期血清中缩宫素酶(P-LAP)水平,并根据其浓度值绘制 ROC 曲线。**结果** 各组血清 P-LAP 水平比较,正常孕妇组明显高于其余各组,胎死宫内组最低,组间比较差异有显著性($P < 0.05$)。妊娠合并高血压组与妊娠合并糖尿病组之间比较差异无显著性($P > 0.05$)。各组血清 ROC 曲线下面积为 0.75,当血清 P-LAP 取 47.07 U/L 时,预测胎死宫内敏感性为 75.0%,特异性为 44.7%,血清 P-LAP 取 12.82 U/L 时,预测胎死宫内敏感性为 98.6%,特异性为 68.4%,而当血清 P-LAP 取 0.11 U/L 时,预测胎死宫内敏感性为 100%,特异性为 100%。**结论** 妊娠期高血压、妊娠合并糖尿病孕妇孕期血清 P-LAP 水平较低,孕晚期,当 P-LAP 值低于 12.82 U/L 时,可能提示胎儿预后不良,存在较大的死胎风险,应及时采取措施干预。

关键词: P-LAP; 妊娠; 高血压; 糖尿病; 相关性

中图分类号:R71 文献标识码:A

Correlation Analysis of Serum P-LAP and Outcome of Pregnancy

HUANG Zhihang, TIAN Chunfang, WEN Zhanchong

(Shantou University Medical College, Shantou 515041, China)

Abstract: **Objective** To Analyze the changes of serum P-LAP levels which from normal term pregnant women, hypertensive disorder complicating pregnancy and pregnancy associated with diabetes women, research the correlation of its changes and the outcome of pregnancy. **Methods** 117 cases were selected who delivery in our hospital as the objects of our study, All of them were took the prenatal examination regularly. These objects including 38 cases of hypertensive disorder complicating pregnancy, 35 cases of pregnant women with diabetes mellitus and 14 cases of fetal death, 30 cases of normal pregnant women. The levels of these women's serum P-LAP was measured by the ELISA, and draw the ROC curve according to the serum P-LAP concentrations. **Results** Compare the serum of each group's P-LAP levels. The normal group is the highest, and the fetal death group have the lowest level ($P < 0.05$). There are not difference between hypertensive disorder complicating pregnancy group and pregnancy associated with diabetes group ($P > 0.05$). The area under curve (AUC) of serum P-LAP concentration ROC curve in every group is 0.75. According to the ROC curve, when the serum P-LAP concentration is 47.07 U/L, the sensitivity to predict fetal death is 75.0%, and the specificity is 44.7%. when its concentration is 12.82 U/L, the sensitivity is 98.6%, the specificity is 68.4%, and when the concentration is 0.11 U/L, the sensitivity and specificity are 100%. **Conclusion** The P-LAP level in hypertension disorders complicating pregnancy and pregnancy associated with diabetes group is lower. When the level of P-LAP was less than 12.82 U/L in late pregnancy that may indicated that the fetal will have bad prognosis, it may have great risk of fetal death, and some measure should be taken

Key words: P-LAP; hypertension, diabetes; pregnancy; correlation

缩宫素酶 (Oxytocinase, OTase) 又称人胎盘亮氨酸氨基肽酶 (Placental leucine aminopeptidase, P-LAP), 是由人胎盘合体滋养细胞分泌产生的一种 II 型金属跨膜糖蛋白, 它是人体内唯一可以降解缩宫素的酶。研究表明, 它可以使缩宫素分子灭活, 起到维持妊娠的作用。血中缩宫素酶呈低值, 多见于死胎、自然流产、早产、子痫前期及胎儿生长受限等疾病^[14]。高危妊娠是指对母婴有较高危险性, 可能危及母婴安全的一种病理妊娠状态。具有高危妊娠因素的孕妇, 称为高危孕妇^[5]。由于妊娠生理的影响, 孕期水钠潴留、血容量增加、糖代谢及胰岛素拮抗物质增加等, 妊娠期合并高血压疾病及糖尿病的发病率也在逐年上升, 成为较常见的高危妊娠疾病。本研究采用 ELISA 方法检测孕妇血清 P-LAP 的浓度, 通过分析并比较正常孕妇、妊娠合并糖尿病、妊娠期高血压疾病及胎死宫内孕妇血清 P-LAP 的浓

度变化, 探讨测定血清 P-LAP 的水平变化对其妊娠结局的可能存在的影响, 更好的保障孕期母婴安全, 降低围产期母婴死亡率, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 通过本院伦理学委员会批准, 选择 2014 年 1 月至 2015 年 7 月孕期均在我院规范产检并院内分娩的孕妇为研究对象, 共收集病例 117 例, 采用随机区组设计, 分为妊娠期高血压疾病组 ($n=38$)、妊娠合并糖尿病组 ($n=35$) 及胎死宫内组 ($n=14$), 以同时期足月分娩的孕妇 30 例为对照 (正常孕妇组)。再将各组病例根据孕周分组为: 孕 28~36⁺⁶ 周组; 孕 37~40 周组及孕周 $\geq 40^{+1}$ 周组。四组孕妇年龄、孕产次、体重、身高等一般资料比较均无统计学意义 ($P>0.05$) (见表 1)。

表 1 一般资料统计学比较

组别	妊娠期高血压疾病组	妊娠合并糖尿病组	胎死宫内组	正常孕妇组	P 值
年龄 (岁)	28.42 ± 5.46	27.52 ± 5.44	28.14 ± 3.58	26.07 ± 4.47	>0.05
孕次 (n)	2.11 ± 1.29	1.88 ± 1.20	1.42 ± 0.78	1.83 ± 0.83	>0.05
产次 (n)	1.18 ± 0.46	1.28 ± 0.46	1.14 ± 0.38	1.30 ± 0.75	>0.05
体重 (kg)	60.79 ± 7.51	63.84 ± 7.17	63.14 ± 10.28	60.77 ± 8.81	>0.05
身高 (cm)	160.13 ± 5.55	160.60 ± 7.34	163.57 ± 2.23	160.23 ± 7.74	>0.05

1.2 研究对象诊断及入选标准按参考文献[1]

妊娠期高血压疾病诊断标准: (1) 妊娠期高血压病: 妊娠期出现高血压, 收缩压 ≥ 140 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg, 伴或不伴尿蛋白异常, 包括: 子痫前期 (轻度、重度)、子痫等类型, 血压于产后 12 周内恢复正常。 (2) 高血压合并妊娠: 妊娠前已确诊高血压。

妊娠合并糖尿病诊断标准: (1) 妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus GDM): 据 OGTT 的诊断标准: 空腹及服糖后 1、2 小时血糖值分别 5.1 mmol/L、10.0 mmol/L、8.5 mmol/L, 任何一点血糖值 $\geq$ 上述标准即为 GDM。 (2) 糖尿病合并妊娠: 妊娠前已确诊糖尿病。

胎死宫内诊断标准: 孕妇自觉胎动停止, 子宫停止增长, B 型超声检查确诊胎儿无存活。

1.3 各分组病例入选标准 (1) 孕妇月经周期规律, 孕周明确; (2) 同时期规范产检并在本院院内分娩, 孕周 28~41⁺⁶ 周 (其中正常孕妇组孕周为 37~40 周); (3) 自然受孕, 单胎妊娠, 无任何其他妊

娠合并症。 (4) 孕期未使用缩宫素。

1.4 血标本采集及处理 妊娠期高血压疾病组、妊娠合并糖尿病组及胎死宫内组入院确诊后即进行采血, 足月组选择在分娩前进行采血。采集肘静脉血 5 mL, 分别置 EDTA 抗凝管混匀后存于 4℃ 冰箱内, 2 h 内离心 (3 000 r/min, 10 min) 去除颗粒; 然后将血浆迅速小心分离置 EP 管, 存放于 -70℃ 冰箱内保存直至使用。

1.5 检测方法 ELISA 法检测法, 试剂: 亮氨酸/半胱氨酸氨肽酶 (LNPEP) 检测试剂盒 (武汉优尔生物科技股份有限公司, 湖北武汉)。按说明书要求和方法进行检测。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件统计分析数据, 对各组数据先进行正态性检验, 对于正态性分布数据采用 t 检验和 (或) 方差分析。非正态分布数据用非参数统计方法检验, 率的比较采用 χ^2 检验, 相关性检验采用 Pearson 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 同一孕周不同分组之间血清 P-LAP 浓度组间比较 正常孕妇组血清 P-LAP 浓度最高,明显高于其余各组,胎死宫内组最低,差异有显著性,有统计学意义($P<0.05$);妊娠期高血压疾病组、妊娠合并糖尿病组分别与胎死宫内组两两比较,差异有显著性,有统计学意义($P<0.05$);妊娠期高血压疾病组、妊娠

合并糖尿病组分别与正常孕妇组两两比较,差异有显著性,有统计学意义($P<0.05$);其中,妊娠期高血压疾病组与妊娠合并糖尿病组之间比较,差异无显著性,不具有统计学意义, ($P>0.05$);而对于同一分组,不同孕周区间组间比较,孕 37~40 周组血清 P-LAP 浓度最高,差异有显著性,有统计学意义($P<0.05$);其中,死胎组中各孕周区间 P-LAP 浓度比较差异无显著性,不具有统计学意义($P>0.05$)(见表 2)。

表 2 各分组不同孕周血清 P-LAP 浓度比较

组别	孕 28~36 ⁺ 6 周组		孕 37~40 周组		≥孕 40+1 周组		P
	n	P-LAP 浓度(U/L)	n	P-LAP 浓度(U/L)	n	P-LAP 浓度(U/L)	
妊娠期高血压疾病组	13	51.76±9.28	20	89.08±8.95	5	71.66±3.80	<0.05
妊娠合并糖尿病组	14	47.83±5.92	12	88.68±5.97	9	79.93±7.65	<0.05
胎死宫内组	4	3.17±3.04	6	4.07±1.33	4	3.87±1.03	>0.05
正常孕妇组	0	—	22	112.85±13.58	8	91.31±7.79	<0.05
P 值		<0.05		<0.05		<0.05	

2.2 对各分组之间总体血清 P-LAP 浓度比较 结果显示:正常孕妇组血清 P-LAP 浓度值最高,明显高于其余各组,死胎组最低,明显低于其余各组,差异有显著性,有统计学意义($P<0.05$)(见表 3)。

中,妊娠期高血压疾病组与妊娠合并糖尿病组两两比较,差异无显著性,不具有统计学意义($P>0.05$)。妊娠期高血压疾病组、妊娠合并糖尿病组与胎死宫内组分别比较,差异有显著性,具有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 各分组血清 P-LAP 浓度比较

组别	n	P-LAP 浓度(U/L)
妊娠期高血压疾病组	38	74.02±8.45
妊娠合并糖尿病组	35	72.57±12.03
胎死宫内组	14	3.76±3.02
正常孕妇组	30	107.11±30.68
P 值		<0.05

对表 3 中各组 P-LAP 浓度进行 Kruskal-Wallis H 检验,结果如下(见表 4):

2.3 对各组新生儿分娩方式及性别百分比分别进行 χ^2 检验,差异无显著性,不具有统计学意义($P>0.05$)。对各组新生儿出生体重进行 one-way ANOVA 检验,差异有显著性,具有统计学意义($P<0.05$)。对各组新生儿出生时孕周进行 one-way ANOVA 检验,差异有显著性,具有统计学意义($P<0.05$)。对各组新生儿出生后 1 分钟、5 分钟 Apgar 评分总体进行 one-way ANOVA 检验,差异有显著性,具有统计学意义($P<0.05$)(见表 5)。

表 4 各组 P-LAP 浓度两两比较(Kruskal-Wallis H 检验)

组别	妊娠期高血压疾病组	妊娠合并糖尿病组	胎死宫内组	正常孕妇组
妊娠期高血压疾病组	—	$P>0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$
妊娠合并糖尿病组	$P>0.05$	—	$P<0.05$	$P<0.05$
胎死宫内组	$P<0.05$	$P<0.05$	—	$P<0.05$
正常孕妇组	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	—

2.4 根据各组血清 P-LAP 测定值绘制 ROC 曲线(见图 1):

由表 4 可以看出,妊娠期高血压疾病组、妊娠合并糖尿病组及胎死宫内组与正常孕妇组分别两两比较,差异有显著性,具有统计学意义($P<0.05$)。其

由图 1 可以看出,ROC 曲线下面积为 0.75,血清 P-LAP 水平变化在预测胎死宫内时有一定的临床价值,根据 ROC 曲线坐标,当血清 P-LAP 取 47.07 U/L 时,预测胎死宫内敏感性为 75.0%,特异性为 44.7%,血清 P-LAP 取 12.82 U/L 时,预测胎死宫内敏感性为 98.6%,特异性为 68.4%。当血清 P-LAP 取 4.71 U/L 时,预测胎死宫内敏感性为 100%,特异性为 78.9%。而当血清 P-LAP 取 0.11 U/L 时,预测胎死宫内敏感性为 100%,特异性为 100%。

表 5 各分组新生儿一般资料及妊娠结局比较

组别		妊娠期高血压疾病组	妊娠合并糖尿病组	胎死宫内组	正常孕妇组	P 值
分娩方式	顺产(%)	71% (27/38)	76% (27/35)	100% (14/14)	83% (25/30)	>0.05
	剖宫产(%)	29% (11/38)	24% (8/35)	0% (0/14)	17% (5/30)	
性别	男(%)	53% (20/38)	56% (20/35)	57% (8/14)	60% (18/30)	>0.05
	女(%)	47% (18/38)	44% (15/35)	43% (6/14)	40% (12/30)	
出生体重(g)		3154.21 ± 384.79	3658.00 ± 436.07	2353.00 ± 213.21	3593.07 ± 240.86	
出生时孕周(周)		38.10 ± 1.66	38.16 ± 1.52	36.54 ± 2.36	39.29 ± 1.60	<0.05
Apgar 评分	1 分钟	8.59 ± 1.48	8.64 ± 1.52	0.00 ± 0.00	8.63 ± 1.71	<0.05
	5 分钟	9.45 ± 0.68	9.32 ± 0.99	0.00 ± 0.00	9.37 ± 1.09	

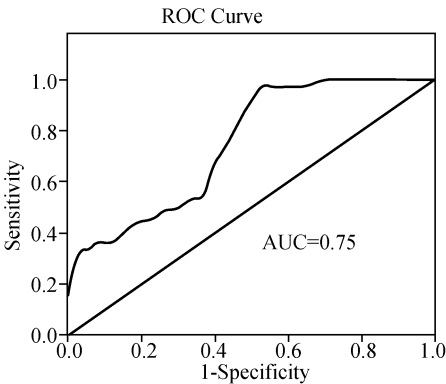


图 1 各组血清 P-LAP 测定值 ROC 曲线

3 讨 论

有关缩宫素酶(P-LAP)国内外资料报道不多,H. Hozski 等^[6]研究发现缩宫素酶在维持妊娠及产程发动中起到重要作用。既往资料研究证实,血清 P-LAP 水平高低变化与早期流产及早产密切相关,如果孕妇血清中 P-LAP 的水平低于同孕周的孕妇的第 10 百分位数,则会显著的增加早产的风险约 2.3 倍,近来学者熊瑛、彭世媚^[7,8]亦对母血浆 P-LAP 与早产的关系进行了研究,得出了相似的结论。此外,P-LAP 与血压、血糖调节存在关系,在先兆子痫的患者中,当 P-LAP 活性下降时,其血压升高,通过调控血清 P-LAP 浓度可以达到治疗子痫的目的。此外,P-LAP 通过调控肌肉及脂肪组织细胞表面的 GLU-4 转运体数量从而对血糖起到调控作用^[9-11]。

围产期死亡率是指妊娠 28 周至产后 1 周的时间,母婴于此段时间的死亡率,这是直接衡量一个国家卫生技术水平的重要指标。因此,如何有效的降低围产期母婴死亡率具有深远意义。降低围产期死亡率的具体措施主要有:(1)定期且规范的孕期产检,及时发现及解除可能导致母婴死亡的病因。(2)加强围产期母婴保健工作,实行孕产期系统保

健三级管理,推广使用孕产妇系统保健卡,着重对高危妊娠的筛查、监护和管理,以确保孕产妇的健康和安全。为此,寻找一种早期发现胎死宫内化验检测指标非常重要而迫切。

本研究结果表明,孕期 P-LAP 浓度成上升趋势,随着孕周的增长,逐渐升高,在孕 37~40 周区间达到最大值,孕 40 周后逐渐下降。死胎组浓度极低,远远低于其余各组,如果孕晚期血清 P-LAP 水平呈低值,可能导致流产、早产、甚至死胎等不良结局,若能早期测定 P-LAP 动态变化,早期发现死胎,降低围产期死亡率。这与熊瑛^[8]等的研究结果是一致的。

本研究还证实,妊娠期高血压疾病及妊娠合并糖尿病孕妇孕期血清 P-LAP 浓度无明显差异,但均小于同期正常孕妇血清 P-LAP 浓度值,这说明血压、血糖变化可能对孕期 P-LAP 浓度存在影响,可能导致其在孕期降低。此外,我们对各组所测定血清 P-LAP 值绘制 ROC 曲线发现,当 P-LAP 浓度值进行性下降时,死胎的风险也随之增加,当孕晚期孕妇血清 P-LAP 值低于 47.07 U/L 时,临床就应该引起足够重视,全面查找可能存在的与死胎相关的潜在风险及危险因素。而当 P-LAP 低于 12.82 U/L 时,预测胎死宫内敏感性为 98.6%,特异性为 68.4%。均具有较高的价值,因此,此时提示胎死宫内的可能性极大,可联合其他检查,如 B 超、胎心监护及胎盘功能等检测综合评估是否适合继续妊娠,可结合孕周决定及时终止妊娠时间。

总之,测定孕妇孕期血清 P-LAP 浓度变化对预测新生儿预后及降低围产期母婴死亡率具有一定的价值。但本研究胎死宫内组收集病例样本量小,且病例均来自单一地区,可能存在地区差异。具体有待以后进一步研究探讨。

参考文献:
[1] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出

版社,2013:34.

- [2] Ito N, Nomura S, Iwase A. ADAMs, a disintegrin and metalloproteinases, mediate shedding of oxytocinase [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314(4):1008-1013.
- [3] Georgiadou D, Hearn A, Evnouchidou I, et al. Placental leucine aminopeptidase efficiently generates mature antigenic peptides in vitro but in patterns distinct from endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 [J]. J Immunol, 2010, 185(3):1584-1592.
- [4] Luan Y, Ma C, Wang Y, et al. The characteristics, functions and inhibitors of three aminopeptidases belonging to the m1 family. Heart Fail Rev [J]. Curr Protein Pept Sci, 2012, 13(5):490-500.
- [5] 吴克萍. 高危妊娠患者管理探析 [J]. 中医药管理杂志, 2015, 23(7):169-170.
- [6] Kozaki H, Itakura A, Okamura M. Maternal serum placental leucine aminopeptidase (P-LAP)/ oxytocinase and preterm delivery [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2001, 73(3):207-213.
- [7] 彭世媚. 血清 P-LAP、镁、胰岛素抵抗与早产的相关性研究 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(20):17-18.
- [8] 熊瑛, 杨祖菁. 母血浆 P-LAP 与早产发动关系的相关性临床研究 [J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(9):722-725.
- [9] Mizutani S, Wright J, Kobayashi H. A new approach regarding the treatment of preeclampsia and preterm labor [J]. Life Sci, 2011, 88(1-2):17-23.
- [10] Mizutani S, Wright JW, Kobayashi H. Placental leucine aminopeptidase and aminopeptidase a-deficient mice offer insight concerning the mechanisms underlying preterm labor and preeclampsia [J]. J Biomed and Biotechnol, 2011(2011):1-12.
- [11] Keller SR. Role of the insulin-regulated aminopeptidase IRAP in insulin action and diabetes [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(6):761-764.

(此文编辑:秦旭平)