

孕妇血清内早期血清妊娠相关激素与胚胎停育的相关性

汪燕凌,袁晓莉

(成都市西区医院产科,四川 成都,610036)

摘要: 探讨孕早期血清妊娠相关蛋白-A(PAPP-A)和整合素-金属蛋白酶 12 分泌期蛋白(ADAM12-s)、催乳素(PRL)和孕酮(P)水平变化及其与胚胎停育的相关性。应用时间分辨荧光免疫分析法测定患者血清中 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮 P 表达水平,并对测定结果及孕妇妊娠结局进行统计分析。与正常妊娠组孕妇 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮 P 水平相比,胚胎停育组患者 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮 P 平均中位数水平显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。正常妊娠组和胚胎停育组孕妇血清内 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮 P 水平与患者的孕周数存在显著的直线相关关系,Person 相关系数为正值, ($P<0.05$)。孕早期孕妇血清 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮(P)含量随孕周数增加而显著上升,可以作为预测胚胎停育的有效临床指标。

关键词: PAPP-A; ADAM12-s; PRL; 孕酮(P); 胚胎停育

中图分类号:R711

文献标识码:A

Relationship of hormone in serum of pregnant women and the suspension of embryos

WANG Yanling, YUAN Xiaoli

(Department of Obstetrics, Chengdu Western Hospital, Chengdu 610036, Sichuan, China)

Abstract: To investigate the levels of serum pregnancy-associated protein (PAPP-A) and integrin-metalloproteinase-12 secreting proteins (a disintegrin and metalloproteinase-17s, ADAM 12-s), prolactin (prolactin, PRL) and progesterone (progesterone, P) in early pregnancy, and its correlation with embryo arrest. The application time was analyzed. The expression of PAPP-A, ADAM12-s, PRL and P in serum were determined by fluorescence immunoassay, and the results and pregnancy outcome of pregnant women were statistically analyzed. Compared with normal pregnant women, the median levels of PAPP-A, ADAM12-s, PRL and P were significantly lower in fetal suspension group than those in normal pregnancy group ($P<0.05$). Serum PAPP-A, ADAM12-s, PRL and P in normal pregnancy group and aborted embryo group There was a significant linear correlation between the level of Person and the number of gestational weeks. The correlation coefficient of Person was positive ($P<0.05$). The levels of serum PAPP-A, ADAM12-s, PRL and P in early pregnant women increased significantly with the increase of gestational weeks.

Key words: PAPP-A; ADAM12-s; PRL; progesterone; embryo stop

胚胎停育是指因某种原因所致的妊娠 12 周前孕妇体内的胚胎发育停止,属于流产或死胎范畴,是妊娠期常见的并发症。临床 B 超检查表现为孕妇妊娠囊内胎芽或胎儿的形态不整,妊娠卵囊枯萎、无原始心管或胎心搏动。在妊娠过程中,造成胚胎停育的原因很多,主要包括精子问题、内分泌失调、免疫因素、子宫异常、染色体因素、生殖道感染和环境因素等^[1-2]。当母体内的各种细胞因子、激素及蛋白类物质构成的旁分泌或自分泌网络系

统的遭到破坏时,可能会导致胚胎生长发育不良,出现胚胎停育或流产等不良后果^[4]。胚胎停育通常会对孕妇的身体和心理产生巨大的伤害,若出现超过 4 周以上的死胎未被发现而存留母体情况,孕妇就会出现明显的血液凝固功能受损^[4]。由于妊娠早期不会出现明显胚胎停育的临床症状,导致胚胎停育发生率高达 10%~20%,因此胚胎停育难以早期诊断和及时处理。本研究通过分析 2015 年 1 月至 2017 年 12 月于本院就诊的 500 例孕早期(6~12 周)孕妇,应用时间分辨荧光免疫分析法测定患者血清中 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮(P)表达

水平,以探讨 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮与胚胎停止发育的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015 年 1 月至 2017 年 12 月于本院就诊的 500 例孕早期(6~12 周)孕妇,年龄妊娠平均(26.32 ± 4.67)岁;平均孕周(8.15 ± 3.24)周;平均孕次(1.69 ± 0.68)次;平均产次(1.25 ± 0.63)次。所有孕妇以往无自然流产史;无高血压、严重的心、肝、肾疾病、无糖尿病等合并症;排除合并卵巢肿瘤、多胎妊娠患者;月经不规则者均经 B 型超声核实诊断为宫内妊娠和推算孕周。研究通过本院伦理委员会,患者及家属自愿签署知情同意书。

1.2 血样采集与处理

妊娠 6 周后,孕妇每周采血,收集孕妇清晨空腹静脉血 5 mL,分离血浆并低温离心 2 000 rpm/min, 15 min,取血清待检。采用全自动时间分辨荧光测定仪检测孕妇血清 PAPP-A 和 ADAM12-S 浓度,试剂盒购于芬兰 Perkin Elmer 公司提供,严格按照其试剂盒要求进行。免疫酶联免疫吸附测定检查患者血清 PRL 和孕酮 P 水平,试剂盒购于北京科美东雅生物技术研究所,严格按照其试剂盒要求进行。

1.3 统计学分析

数据采用 SPSS 22.0 软件处理,对数据行正态性和方差齐性检验,因正常妊娠组和胚胎停育组的中位数倍数(MOM 值)不服从正态分布,故先经 Lg 转化为正态分布后,采用 T 检验比较独立样本分组差异,采用相关性采用直线相关分析进行两两相关性分析比较,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 符合参与研究患者的临床资料

500 例孕妇全部通过随访确认妊娠结局(正常妊娠、中期流产、胎儿畸形引产、胚胎停育停育)。根据患者妊娠结局,其中正常妊娠组孕妇 419 例,胚胎停育组患者 38 例,其他不结局孕妇 43 例(孕中期流产、早产、胎儿畸形等)。正常妊娠组和胚胎停育组孕妇的一般临床资料见表 1。正常妊娠组和胚胎停育组孕妇年龄、孕周和孕次比较无显著差异,差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 胚胎停育组患者 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮水平

胚胎停育组患者 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕

酮 P 水平,随着患者的孕周数增加而升高,见表 2。

表 1 患者一般资料

组别	n	年龄(岁)	孕周	孕次
正常妊娠组	419	26.18 ± 4.53	8.69 ± 1.50	1.19 ± 0.46
胚胎停育组	38	26.74 ± 4.22	8.52 ± 1.43	1.05 ± 0.43

表 2 胚胎停育组患者 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮水平

组别	PAPP-A (mU/L)	ADAM12-s (μ g/L)	PRL (ng/mL)	孕酮 P (ng/mL)
6~	90.63	68.94	24.84	25.61
7~	178.53	111.54	26.51	27.32
8~	289.44	178.53	28.67	29.46
9~	359.60	220.77	31.55	32.34
10~	455.37	286.66	37.62	38.41
11~	558.74	357.95	41.59	42.38
12~	641.45	415.38	46.37	47.16

2.3 正常妊娠组与胚胎停育组的激素水平变化

与正常妊娠组孕妇相比,胚胎停育组患者 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮 P 平均中位数水平显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 正常妊娠组与胚胎停育组的激素水平变化比较

组别	PAPP-A MOM 值	ADAM12-s MOM 值	PRL MOM 值	孕酮 P MOM 值
正常妊娠组	1149.53	468.18	39.84	38.72
胚胎停育组	253.48 ^a	126.51 ^a	35.23 ^a	33.41 ^a

与正常妊娠组相比,^a $P < 0.05$

2.4 患者激素水平与胚胎停育相关性

正常妊娠组和胚胎停育组孕妇血清内 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮 P 水平与患者的孕周数存在显著的直线相关关系,Person 相关系数为正值(表 4)。

3 讨论

妊娠相关蛋白-A(PAPP-A)是妊娠时滋养层细胞产生的一种大分子糖蛋白。PAPP-A 在妊娠第 5 周开始即可检出,且随孕周增加含量逐渐升高,产后下降并在妊娠结束 6 周后消失^[5]。PAPP-A 可作为促进胰岛素样生长因子(IGFs)活性和分泌的调节因子,从而促进胚胎细胞的增殖和分化,在早期

表 4 患者激素水平与胚胎停育相关性

项目	PAPP-A		ADAM12-s		PRL		孕酮 P	
	Person 相关系数	P	Person 相关系数	P	Person 相关系数	P	Person 相关系数	P
正常妊娠组	0.73	<0.05	0.55	<0.05	0.42	<0.05	0.41	<0.05
胚胎停育组	0.58	<0.05	0.63	<0.05	0.35	<0.05	0.45	<0.05

配子发育、受精卵着床、妊娠维持、胎儿胎盘生长过程中,PAPP-A 可作为早孕的诊断指标和健康情况的监测指标^[6]。整合素-金属蛋白酶 12 分泌期蛋白(a disintegrin and metalloproteinase-17s,ADAM 12-s)是细胞膜结合糖蛋白家族的一员,主要由胎盘滋养细胞分泌生成,具有良好的妊娠特异性,仅在孕妇中检测到。在细胞粘融合和胎盘滋养细胞信号转导过程中,ADAM12-S 可以在早孕期通过促进胰岛素样生长因子 I 和 II 保持游离活化进而发挥促进胚胎生长发育的作用,影响胎盘组织的分化和发育,ADAM12-S 是用于监测胚胎健康状况的重要指标之一^[7-8]。催乳素(prolactin,PRL)主要由垂体前叶腺嗜酸细胞分泌,催乳素作为一种蛋白质激素,主要用于促进乳腺发育生长和维持泌乳。PRL 既受到下丘脑催乳素抑制因子(PIF)与催乳素释放因子(PRF)及其他激素的调节,又能通过短环路反馈进行自我调节^[9]。PRL 对子宫内膜具有高亲和力,可以调节子宫内膜细胞衍化成蜕膜细胞,协助胚泡与子宫内膜发生粘附和免疫耐受,为胚胎着床创造良好的微环境^[10]。孕酮(progesterone,P)又称孕激素,是卵巢分泌的具有生物活性的主要孕激素,主要来自卵巢。孕酮在孕早期主要由滋养细胞及卵巢妊娠黄体分泌,8 周由胎盘分泌直至胎盘完全形成,孕酮水平迅速升高^[11-12]。孕酮可以通过改变子宫肌细胞膜对各种不同离子的通透性,而降低子宫肌的兴奋性和对各种刺激(特别是缩宫素)的敏感性,起到抑制宫缩和免疫反应的作用^[13-14]。因此,测量孕妇血清内孕酮水平可以作为衡量黄体功能和胎盘发育正常的可靠指标。

本研究结果表明,500 例孕妇全部通过随访确认妊娠结局(正常妊娠、中期流产、胎儿畸形引产、胚胎停育),其中正常妊娠组孕妇 419 例,胚胎停育组患者 38 例,其他不良结局孕妇 43 例(孕中期流产、早产、胎儿畸形等),胚胎停育患者占全部孕妇 7.6%。胚胎停育组患者 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮 P 水平,随着患者的孕周数增加而显著升高;但明显低于正常妊娠组孕妇 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮 P 中位数水平;正常妊娠组和胚胎停育组孕妇血清内 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮 P 水平与患者的孕周数存在显著的直线相关关系,说

明孕妇血清内 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮 P 水平变化可以有效反映胚胎的生长发育状况,有助于临床监测患者是否发生胚胎停育,可作为临床监测患者胚胎情况的有效指标。综上所述,孕早期孕妇血清 PAPP-A、ADAM12-s、PRL 和孕酮(P)含量随孕周数增加而显著上升,可以作为预测胚胎停育的有效临床指标。

参考文献:

- [1] 姚婷,刘国忠,侯海燕,等.早期胚胎停育绒毛组织的蛋白质组学分析[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2017,36(03):251-5.
- [2] 沈菲,张成芳,赵娟,等.应用 FISH 技术对孕早期胚胎停育及自然流产的遗传学因素分析[J].黑龙江医学,2017,41(02):153-4.
- [3] 覃运荣,李继慧,邓国生.胚胎停育的实验室检测技术研究进展[J].医学综述,2017,23(24):4916-20.
- [4] 多晓玲.妊娠早期血清 hCG、PROG、E₂ 水平与流产及胚胎停育的相关性分析[J].中国妇幼保健,2017,32(03):566-9.
- [5] 顾佳士,杨晓宁,戴海燕,等.子痫前期患者血清中 PAPP-A 及 VEGF 与胎盘病理改变的相关性[J].检验医学与临床,2017,14(22):3334-5+9.
- [6] 林延润,朱琳,杨发达,等.孕早期 β -hCG、PAPP-A 及胎儿颈项透明层厚度与早产的关系研究[J].医学检验与临床,2016,27(6):9-10.
- [7] 孙艳平.彩色多普勒超声联合 ADAM12-S 检测在早期异位妊娠诊断中的临床价值[J].现代医学,2017,45(01):63-6.
- [8] 谢宝国,黄元华,徐雯,等.144 例辅助生殖技术助孕妊娠后胚胎停育患者绒毛细胞染色体核型分析[J].中国妇幼保健,2016,31(01):111-3.
- [9] 许敏,邹容,杨志超,等.催乳素联合穴位、乳房按摩对初产妇乳汁分泌与母乳喂养的影响[J].现代医学,2017,45(10):1471-4.
- [10] 崔娅,白宇乾,沙焱,彭南妮.综合干预治疗对高泌乳素不孕患者的影响研究[J].现代医学,2013,41(06):386-9.
- [11] 李利玲.子宫内膜息肉术后放置左炔诺孕酮宫内缓释系统对预防复发的疗效[J].检验医学与临床,2017,14(12):1744-6.
- [12] 张晓东,杨超,刘薇拉,等联合检测血清 AFU、 β -HCG 和孕酮在先兆流产中的诊断价值[J].检验医学与临床,2017,14(10):1487-9.
- [13] 张梅,范刚,龚懂文.长效醋酸甲羟孕酮对子宫内膜癌组织中血管内皮生长因子的影响[J].实用癌症杂志,2017,32(10):1606-8.
- [14] 高祖标,吴妍,蔡丹丹.甲羟孕酮对年轻子宫内膜不典型增生患者的疗效研究[J].实用癌症杂志,2013,28(03):266-8.

(本文编辑:秦旭平)