

妊娠相关血浆蛋白 A 与动脉粥样硬化的关系研究进展

陈欣 综述, 易光辉, 涂玉林 审校

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化; 妊娠相关血浆蛋白 A; 综述; 急性冠状动脉综合征

[摘要] 目前认为炎症过程在动脉粥样硬化及其并发症的发病机理中扮演主要角色。多种临床研究发现, 几种炎症标记物的血浆水平与未来的心血管危险性相关联, 比如 C 反应蛋白、细胞粘附分子等。基质金属蛋白酶是一组重要的基质降解酶, 在脂质富积的动脉粥样斑块部位表达增高, 通过降解细胞外基质, 促进斑块的破裂。妊娠相关血浆蛋白 A 是一种潜在的促动脉粥样硬化的基质金属蛋白酶, 能特异性激活胰岛素样生长因子 iv 促进动脉粥样硬化的进展, 其在血浆中水平的升高, 可以作为急性冠状动脉综合征的一种新的生物化学血清学指标。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

冠状动脉粥样硬化并发的大部分心肌梗死(myocardial infarction, MI)发生在管腔阻塞面积小于 50% 的部位^[1], 这导致人们重新估计粥样硬化斑块易于发生急性缺血并发症的类型, 意识到决定斑块易破裂性质的最主要因素是斑块的组成而非血流动力学。过去十年的实验室证据表明, 炎症过程贯穿动脉粥样硬化斑块发生发展的全过程, 包括最初血液循环中白细胞的附壁, 到最终不稳定斑块的破裂都发挥了主要作用^[2], 对急性缺血综合征的最后发展起决定性作用, 使得血浆中炎症标记物的水平与心血管危险性之间的关系受到关注^[3]。

1 妊娠相关血浆蛋白 A

妊娠相关血浆蛋白 A 是一种锌结合的基质金属蛋白酶^[4], 最初在胎盘组织中被发现。1974 年 Lin 等^[5]首先报道妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A) 是孕妇血清中四种不同的妊娠相关血浆蛋白 A、B、C、D 中的一种大分子糖蛋白。在近几年的研究中, 被认为与一些产科疾病密切相关, 研究最多的是其与唐氏综合征的关系^[6], 它还可用于妊娠高血压、异位妊娠、滋养细胞肿瘤等疾病的辅助诊断。PAPP-A 主要是由胎盘 X 细胞和合体滋养层细胞产生, 仅仅在最近才发现其在妊娠外的组织中存在^[7]。妊娠相关血浆蛋白 A 是一种大分子糖蛋白的化合物, 在妊娠期间母体血清中逐渐增多, 到妊娠末期其血清中的浓度达到高峰(50 mg/L), 妊娠终止后迅速消失。PAPP-A 在孕妇血清中主要以共价体结合的复合物形式存在, 即与嗜伊红主要碱性蛋白前体(proform of eosinophil major basic protein, proMBP)结合的异源四聚体(2:2), 即 PAPP-A/proMBP, 相对分子质量为 474 kDa^[6]。免疫电泳发现, PAPP-A 含唾液酸、葡萄糖、甘露糖和 N-乙酰基 α -D-半乳糖等。它与 α 2 巨球蛋白之间有

许多相似之处。它在 pH 2 和 pH 12 时完全被破坏, 在 70℃ 时部分被破坏, 胰蛋白酶能部分破坏纯化的 PAPP-A 活性。

目前普遍认为, PAPP-A 是孕妇血清学产前筛查的一项重要生物化学指标, 主要用于妊娠早期(第 1 期)产前筛查。近年来在对 PAPP-A 的研究中发现, 母血 PAPP-A 的异常低值与胎儿染色体数目和结构异常相关, 是目前妊娠早期最常用、最有希望的临床筛查指标之一。

2 妊娠相关血浆蛋白 A 与动脉粥样硬化

2.1 妊娠相关血浆蛋白 A 与胰岛素样生长因子的关系

妊娠相关血浆蛋白 A 是一种潜在的促动脉粥样硬化的基质金属蛋白酶, 其在血浆中水平的升高, 对于不稳定型心绞痛或急性心肌梗死有诊断价值, 可以作为急性冠状动脉综合征的一种新的标记物^[9]。研究发现血浆中 PAPP-A 水平与游离胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF-iv)水平的关系, 证实 PAPP-A 能够依赖于 IGF- α 特异地裂解胰岛素样生长因子结合蛋白 4(IGF binding protein 4, IGFBP-4)^[10], 后者是 IGF-iv 的抑制剂, 系目前所知的 PAPP-A 的唯一底物^[11]。循环血液中和局部合成的 IGF-iv 能介导血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[12], 对于粥样斑块部位单核细胞和巨噬细胞的聚集, 以及细胞因子如肿瘤坏死因子 α 的释放起重要作用^[13]。而且巨噬细胞分泌的 IGF 可以增加细胞对低密度脂蛋白的摄取和降解, 促进泡沫细胞的形成^[14]。这些都使得脂质池不断扩大, 纤维帽不断被降解, 增加了斑块的不稳定性。提示 PAPP-A 通过增加 IGF-iv 的活性来促进冠状动脉粥样硬化和再狭窄的进展^[15]。人成纤维细胞、成骨细胞和骨髓基质细胞、卵泡颗粒细胞、血管平滑肌细胞均能够分泌产生 PAPP-A, 且它们分泌的 PAPP-A 都具有 IGF- α 依赖的 IGFBP-4 蛋白水解酶活性。研究还发现 PAPP-A 水平大于 10 mIU/L 的人群, 患急性冠状动脉综合征的可能性非常大^[9]。

2.2 妊娠相关血浆蛋白 A 水平与男性动脉粥样硬化危险性

据一项最新研究结果显示, 在男女两性体内均存在的金属蛋白酶——PAPP-A 的血清水平增高是无症状性脂质增高

[收稿日期] 2003-09-30

[修回日期] 2004-02-25

[作者简介] 陈欣, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制。易光辉, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制。涂玉林, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制。

男性患者中不稳定性或晚期颈动脉粥样硬化的标记因子^[16]。

Beaudeau 等^[16]评价了 PAPP-A 与颈动脉内膜一中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) 以及 PAPP-A 与 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 之间的关系。研究对象包括 64 例脂质增高的男性患者, 其中 30 例经超声检查没有颈动脉粥样硬化性损害的证据, 34 例患者的颈动脉有 20% 到 40% 的梗阻。两组患者中 PAPP-A 水平与颈动脉 IMT 无关。但是他们在动脉梗阻患者中检测到 PAPP-A 水平和 CRP 水平之间存在明显的正相关 ($P < 0.05$)。CRP 是已经确定的与动脉粥样硬化发展相关的炎症因子^[17], 因此该研究小组指出: 激活细胞 PAPP-A 的生成及其向细胞外间质的释放与发生在动脉壁内的局部炎症过程明显相关。

此外, 超声上显示为回声相同或回声增加的 16 例病人 (美国心脏学会标准大于等于 V 型) 较 11 例存在回声减少的早期病变患者 (AHA Ⅱ或 Ⅲ型) PAPP-A 水平明显增高。研究人员总结认为, 循环 PAPP-A 水平不仅是局部炎症状态增加的潜在标记因子, 而且也是心血管危险性增加的无症状脂质增高病人中超声显示颈动脉粥样硬化损伤的标记因子。

2.3 妊娠相关血浆蛋白 A 与斑块稳定性

妊娠相关血浆蛋白 A 在不稳定斑块中的出现, 以及在急性冠状动脉综合征患者中循环水平的升高, 能够反映粥样斑块的不稳定性。在 17 名心肌梗死, 20 名不稳定型心绞痛患者的血中 PAPP-A 水平较 19 名稳定型心绞痛患者与 13 名健康人明显增高。以 PAPP-A 10 mIU/L 为标准, 检出急性冠状动脉综合征 (急性 ST 段上移、非 ST 段上移心肌梗死、不稳定型心绞痛) 的敏感性可达 89.2%, 特异性 81.3%, 其敏感性和特异性较 CRP 和肌钙蛋白 iv (troponin iv) 更高^[18]。使用单克隆抗体也发现 PAPP-A 在被侵蚀和破裂的斑块部位表达丰富, 而在稳定斑块中表达很少, 提示 PAPP-A 可能是由不稳定斑块部位的活化细胞产生, 并且释放入细胞外基质^[19]。

3 实验室检测

对 PAPP-A 含量的检测方法有放射免疫法、酶联免疫法、化学发光免疫法、时间分辨荧光免疫 (time resolved immunofluorometric assay, TrIFMA) 及双标记时间分辨荧光免疫法等。放射免疫法其特异性和灵敏度作为定量测定的可靠方法已为大家所公认, 但是由于其对设备的特殊要求, 使它在一般实验室的开展受到限制。酶联免疫法为目前检测抗原抗体最常用的方法, 检测灵敏度可达 10^{-6} L, 仅次于放射免疫法。采用 Y 啉脂 (acridinium ester) 作为标记物的化学发光免疫法的灵敏度比放射免疫法更高, 可达 10^{-12} L。TrIFMA 和双标记时间分辨荧光免疫, 由于它具备高敏感性和广泛的测量范围, 出色的室内分析重复性, 稳定可靠的商品化试剂, 是一种适合在一般实验室推广开展的分析方法^[19]。

目前的研究还不能回答例如 PAPP-A 是否为急性冠状动脉综合征的一级或二级成分。进一步的研究需要弄清 PAPP-A 在不稳定冠状斑块中的重要性, 而且血浆中 PAPP-A

水平的升高对于患急性冠状动脉综合征患者的诊断和预测价值, 还需要更多的基础和临床研究等进一步证实。对于 PAPP-A 的研究为不稳定型心绞痛和心肌梗死的病因探索提出了新的见解。

[参考文献]

- [1] Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*, 1995, **92**: 657-671
- [2] 徐也鲁. 动脉粥样硬化——一种慢性炎症过程. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (2): 93-95
- [3] Futterman LG, Lemberg L. Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPP-A. *Am J Crit Care*, 2002, **11** (2): 168-172
- [4] Oxvig C, Sand O, Kristensen T. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta*, 1994, **1201**: 415-423
- [5] Lin TM, Halbert SP, Kiefer D. Three pregnancy-associated human plasma protein purification, monospecific antisera and immunological identification. *Int Arch Allergy*, 1974; 47-35
- [6] Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med*, 1999, **341**: 461-467
- [7] Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Lawrence JB, Conover CA, Gleich GJ, et al. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues. *Biol Reprod*, 1999, **61**: 1 083-089
- [8] Oxvig C, Sand O. Circulating human pregnancy-associated plasma protein A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem*, 1993, **268** (17): 12 243-246
- [9] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001, **345**: 1 022-029
- [10] Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C, et al. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increase in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 335-341
- [11] Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Jensen LS, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96** (6): 3 149-153
- [12] Jones JJ, Prevette T, Gockerman A, Clemmons DR. Ligand occupancy of the V3 integrin is necessary for smooth muscle cells to migrate in response to insulin-like growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 2 482-487
- [13] Renier G, Clement I, Desfaits AC, Lambert A. Direct stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on monocyte and macrophage tumor necrosis factor production. *Endocrinology*, 1996, **137**: 4 611-618
- [14] Hochberg Z, Hertz P, Maor G. Growth hormone and insulin-like growth factor I increase macrophage uptake and degradation of low-density lipoprotein. *Endocrinology*, 1992, **131**: 430-435
- [15] Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. Insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*, 2000, **86**: 125-130
- [16] Beaudeau JL, Bure L, Imbert-Bismut F, Giral P, Bernard M, Bruckert E, et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of atherogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (1): 7-10
- [17] 陈学军. C 反应蛋白与动脉粥样硬化. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (4): 355-357
- [18] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001, **345** (14): 1 057-059
- [19] Qin QP, Nguyen TH, Christiansen M. Time-resolved immunofluorometric assay of pregnancy-associated plasma protein A in maternal serum screening for Down's syndrome in first trimester of pregnancy. *Clin Chim Acta*, 1996, **254**: 113-129

(此文编辑 曾学清, 胡必利)