

妊娠相关蛋白 A 与急性冠状动脉综合征

穆红

作者单位:300192 天津市,天津市第一中心医院检验科

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.03.014

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是指由于冠状动脉急性病变致严重狭窄或闭塞所产生的一组临床综合征,包括急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 和不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP), 通常发病突然、易反复且转归难以预测。故对其长短期预后的评估成为心血管领域研究的焦点^[1]。近年来对 ACS 病理生理的研究揭示了所有 ACS 均是由于不稳定的冠状动脉粥样斑块发生破裂或表面糜烂, 继发完全或不完全闭塞性血栓形成、血管痉挛而引起。故检测冠状动脉粥样斑块的稳定性成为 ACS 诊断和危险分层的一个新亮点。2001 年 Bayes-Gents 等^[2]发现妊娠相关蛋白 A (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) 在易损斑块内表达丰富, 在 ACS 患者血液中浓度增高。斑块的易损性被认为与粥样硬化部位增多的炎性细胞活动有关, 激活的巨噬细胞参与了冠状动脉局部的炎症过程, 其分泌的 PAPP-A 通过对胰岛素样生长因子结合蛋白 4 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP-4) 的蛋白水解作用引起游离胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 释放增加及其生物活性增强, 从而导致纤维帽变薄, 斑块脆性增加和破裂。近来国内外学者对其生物学特性及其在临床上的应用价值等进行了许多研究, 发现 PAPP-A 作为重要介导因素在动脉粥样硬化炎症过程中起着至关重要的作用, 有可能成为预测、诊断冠心病以及评价预后的生物学标志物^[3], 现综述如下。

1 PAPP-A 的生物学特性

PAPP-A 是金属结合蛋白酶锌指多肽超家族成员之一, 相对分子质量 800×10^3 ^[4]。PAPP-A 分子中有 4 个锌原子, 82 个桥接的 Cys 残基, 14 个供 N-糖基化的位点及 7 个连接葡萄糖的位点。血循环中的 PAPP-A 由血管壁中的巨噬细胞和成纤维细胞分泌, 由等比例的 2 个相对分子质量 200×10^3 和相对分子质量 250×10^3 的亚基与 2 个相对分子质量 38×10^3 的嗜酸性粒细胞主要髓鞘碱性蛋白前体 (pro-myelin basic protein, proMBP) 通过二硫键结合的大分子化合物。PAPP-A 最早在妊娠妇女的血清中发现, 并用于胎儿唐氏综合征的诊断^[5], 最近发现 PAPP-A 也存在于非孕妇的非胎盘组织中。

PAPP-A 由血管壁中的巨噬细胞和成纤维细胞分泌。进入血循环, 以二硫键的形式主要和 proMBP 形成混合物。PAPP-A 在不稳定斑块中大量表达, 并且主要集中在炎症反应区域 (包括参与炎症反应的细胞及细胞外基质), 而在稳定斑块中仅有微量表达或不表达^[6]。Qin 等^[7]新近研究发现, ACS 时 PAPP-A 与妊娠时 PAPP-A 不同。在妊娠时, 主要以大分子化合物 PAPP-A/proMBP 形式存在。proMBP 是具有细胞毒素作用的 MBP 的前体, 是 PAPP-A 的内源性抑制剂, 贮存在细胞碱性颗粒内。目前创建一种双抗体夹心免疫荧光检测法^[8], 分别与妊娠血浆 PAPP-A/proMBP 复合物反应, 与动脉粥样硬化斑块萃取的非复合 PAPP-A 反应。进一步证实 ACS 时血浆 PAPP-A 为单体形式, 不与 proMBP 结合成复合物, 以往一些检测结果实际可能包括了不含 PAPP-A 的 proMBP 复合体和 PAPP-A 的结构类似物。

2 PAPP-A 的作用机制

研究^[9]显示 PAPP-A 是通过 IGF 系统发挥生物学作用, 人类存在 IGF-1 轴, 包括 IGF-1、内源性抑制剂 (IGFBP-4) 和 proMBP 以及激活剂 PAPP-A。PAPP-A 是 IGFBP-4 蛋白水解酶, IGFBP-4 是目前所知的 PAPP-A 的唯一作用底物。在 IGF-1 或 IGF-II 存在的条件下, PAPP-A 可以特异性地将 IGFBP-4 裂解为相对分子质量 14×10^3 和相对分子质量 18×10^3 的 2 个较小的片段, 这些片段不能与 IGFs 结合, 导致游离 IGF-1 浓度增加及其生物活性增强。PAPP-A 是调节 IGFs 活性的一种正性调控因子, 启动了 IGF-1 的一系列生物学效应, 如促平滑肌细胞增殖、炎性细胞因子释放、泡沫细胞增加、细胞外基质降解等, 从而促进动脉粥样硬化斑块的发生、发展, 进一步导致纤维帽变薄, 斑块脆性增加和破裂^[10]。近来通过定量分析 PAPP-A 蛋白水解 IGFBP-4、IGFBP-5 活性与其他蛋白水解酶活性比较更加突出了 PAPP-A 调节 IGF 系统的特异性、高效性, 没有其他物质比 PAPP-A 水解 IGFBP-4 和 IGFBP-5 活性更强, 证实 PAPP-A 特异水解 IGFBP 是 IGF 生物活性主要调节机制。至少在动物实验证实 PAPP-A 对 IGFBP-4 水解作用可增强 IGF-1 刺激、导致局部血管平滑肌细胞增生。这提示 PAPP-A 促进动脉粥样硬化的发展、斑

块不稳定以及斑块破裂,支架内再狭窄,PAPP-A 与动脉粥样硬化斑块稳定性密切相关^[11]。

3 PAPP-A 对 ACS 的早期诊断和危险分层

3.1 PAPP-A 是 ACS 的早期诊断性标志物 最新检查手段证实^[8]在非 ACS 血清样本中游离 PAPP-A 水平极低,可忽略不计,而 PAPP-A 水平在 ACS 患者胸痛发作最初 2 h 迅速升高,而在发病 30 h 后逐渐下降。PAPP-A 超过 10 mIU/L 时,对诊断 ACS 有极高的灵敏度和特异性,分别为 89.2%和 81.3%;对 AMI 的灵敏度为 94.1%,对 UAP 的灵敏度为 85.0%^[2]。因此,检测 PAPP-A 可以早期诊断 ACS 高危患者。PAPP-A 作为反映 ACS 发病早期病理过程的炎性标志物,具有潜在的临床应用价值。

3.2 PAPP-A 在 ACS 危险分层中的作用 Lund 等^[12]研究了 PAPP-A 在肌钙蛋白 I 阴性的 ACS 患者中危险分层的价值。该研究共收集 200 例急诊 ACS 中住院 24 h 内肌钙蛋白(troponin, Tn)I 仍阴性的患者 136 例。所有患者均在就诊时、住院后 6-12 h、住院后 24 h 采集标本测定 PAPP-A,随访 6 个月。该研究提示 PAPP-A 可作为 ACS 危险分层的指标。Heeschen 等^[13]研究 547 名急性胸痛患者显示,PAPP-A>12.6 mIU/L 提示心血管高风险,其中 TnT 阴性患者 PAPP-A 升高仍旧可确定为高危亚组,通过多变量模型统计 PAPP-A 是独立预测因子,TnT、sCD40L、PAPP-A 三者均阴性患者有非常低的心血管风险,30 d 事件发生率 3%,无死亡病例,PAPP-A 可预测 ACS 患者危险分层。

4 PAPP-A 对 ACS 的预测预后和指导治疗

4.1 PAPP-A 对预测 ACS 预后的作用 Laterza 等^[14]认为 PAPP-A 预测不良事件的敏感度和特异性分别 66.7%和 51.1%;而 Heeschen 等^[13]研究表明,住院 ACS 患者 PAPP-A 水平上升到 12.6 mIU/L 时就意味着出现心血管事件的危险性增加。此外 Lund 等^[15]研究发现入院时 PAPP-A 水平超过 10 mIU/L 与一年后出现心血管死亡或发生非致命的心肌梗死的危险性增加有关;而且早期再灌注失败且伴有迟发 PAPP-A 水平升高的患者更易发生这些不利后果,提示 PAPP-A 对于不良事件是一个合适的预测因子。

4.2 与 PAPP-A 相关的 ACS 的治疗进展 PAPP-A 可能成为冠脉粥样硬化斑块发展和破裂的致病因素,然而针对 PAPP-A 为作用靶点的药物研究却少之又少。研究^[16]表明他汀治疗虽然可减少 ACS 患者冠状动脉粥样斑块破裂和炎症反应,具有稳定斑块的作用,但他汀治疗对血浆 PAPP-A 水平无影响。新近研究^[17]在葡萄皮和红葡萄酒中发现白藜芦醇,白藜芦醇可抑制 TNF- α 、IL-6 诱导 PAPP-A 基因活性,而不影响 PAPP-A 基础表达和蛋白水解活性,抑制 PAPP-A 对血管损伤反应所促进的内膜增生、斑块进展,提示 PAPP-A 是白藜芦醇心血管系统保护作用的靶点。

5 PAPP-A 在其他心血管疾病中的研究进展

近年来 PAPP-A 不仅在妇产科得到了广泛的研究和应用,而且在冠心病中的研究和应用也取得了突破性进展,成为预测、早期诊断 ACS 以及预后评价的生物标志物,是一个判定易损斑块的有价值的血清学指标,是心血管危险的强预测因子。目前在我国冠状动脉内超声检查尚未普及,而且技术要求和费用较高,而冠状动脉造影又不能判断斑块易损与否,所以通过检测 PAPP-A 的水平来对公认的“金指标”加以补充必将成为一种很实用的手段,从而可以更早发现易损斑块,如与其他心脏标志物联合应用,将给易损斑块的早期诊治未来带来希望。不仅如此,PAPP-A 的价值还体现在成为全身性动脉粥样硬化性疾病的一个诊断标志物,对动脉粥样硬化性疾病的诊断及预后评价提供了重要的临床价值。PAPP-A 还将继续得到更加深入的研究,在临床上具有广泛的应用前景^[18]。

综上所述,PAPP-A 不是脂肪代谢紊乱及心肌坏死的反应物,而是炎性细胞合成的强力刺激物和急性期的产物,PAPP-A 是一种非侵入性的检测斑块稳定性的标志物,可明确冠心病患者危险分层,具有较高的特异性和敏感度,因此,其可作为 ACS 的标志物,可诊断和预测 ACS,指导治疗,且能识别出潜在的不稳定斑块的患者,PAPP-A 与其他检查手段联合应用给早期发现不稳定斑块并及时治疗带来希望,有重要的临床价值。

6 参考文献

- 1 丛晓强,安吉吉,李颖,等. 几种心血管生化标志物在急性冠状动脉综合征的研究进展. 心血管病学进展,2007,28:218-222.
- 2 Bayes-Gents A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. N Engl J Med,2001,245:1022-1029.
- 3 Elesber AA, Conover CA, Denktas AE, et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. Eur Heart J,2006,27:1678-1684.
- 4 Khosravi J, Diamandis A, Krishnam RG, et al. Pregnancy associated plasma protein-A: Ultra-sensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. Clin Biochem,2002,35:531-538.
- 5 Sifakis S, Akolekar R, Syngelaki A, et al. Maternal serum human placental growth hormone at 11 to 13 weeks in trisomy 21 and trisomy 18 pregnancies. Prenat Diagn,2010,30:212-215.
- 6 Iversen KK, Dalsgaard M, Teisner AS, et al. Usefulness of pregnancy-associated plasma protein A in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol,2009,104:1465-1471.
- 7 Qin QP, Kokkala S, Lund J, et al. Immunoassays developed for pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in pregnancy may not recognize PAPP-A in acute coronary syndromes. Clin Chem,

- 2006, 52: 398-404.
- 8 Wittfooth S, Qin QP, Lund J, et al. Immunofluorometric point-of-care assays for the detection of acute coronary syndrome-related non-complexed pregnancy-associated plasma protein A. Clin Chem, 2006, 52: 1794-1801.
- 9 郭伟, 姬新才, 徐博, 等. 急性冠状动脉综合征血浆妊娠相关蛋白 A、胰岛素样生长因子 I 及 C 反应蛋白测定的意义. 心血管康复医学杂志, 2007, 16: 243-246.
- 10 Pellitero S, Reverter JL, Granada ML, et al. Association of the IGF1/pregnancy-associated plasma protein-A system and adipocytokine levels with the presence and the morphology of carotid plaques in type 2 diabetes mellitus patients with stable glycaemic control. Eur J Endocrinol, 2009, 160: 925-932.
- 11 段樱, 谭兵, 刘树业. 妊娠相关蛋白 A 在急性冠脉综合征中的诊断价值. 中国微循环, 2008, 12: 137-139.
- 12 Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation, 2003, 108: 1924-1926.
- 13 Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 229-237.
- 14 Laterza OF, Cameron SJ, Chappel LD, et al. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein a as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. Clin Chim Acta, 2004, 348: 163-169.
- 15 Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Pregnancy-associated plasma protein A: a biomarker in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Ann Med, 2006, 38: 221-228.
- 16 Stule T, Malbohan I, Malik J, et al. Increased levels of pregnancy associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment. Am Heart, 2003, 146: 21-25.
- 17 Conover CA, Bale LK, Harrington SC, et al. Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 290: C183-188.
- 18 陈鸿武, 马礼坤. 妊娠相关蛋白 A 与动脉粥样硬化斑块的研究进展. 中国临床保健杂志, 2009, 12: 214-218.

(收稿日期: 2013-05-25)

(本文编辑: 张志成)

2013 检验医学国际论坛

由检验医学教育部重点实验室、温州医科大学主办, 中国医师协会检验医师分会、浙江省医师协会检验医师分会、浙江省医学会检验医学分会、浙江省临床检验中心协办的“2013 年检验医学(温州)国际会议”将于 2013 年 11 月 1 日至 5 日在温州举办。

检验医学是一门临床新兴学科, 是现代实验室科学技术与临床医学在更高层次上的结合。为更好交流检验医学领域新成果、新进展, 探讨该领域的热点和难点问题, 促进该领域的国际合作, 2010 年和 2011 年我们连续举办了两届检验医学国际论坛, 受到了国内外专家及同行的广泛好评。本次会议主题是“转化检验医学与检验医师培养”, 由前瞻性大会报告、专题论坛及卫星会议组成, 围绕个体化检验医学、检验医师规范化培训、检验新技术和新项目的临床应用及评价、生

物标志物与临床检验、外周血细胞形态检查技术、实验室管理等方面展开多种形式的学术交流与讨论。

会议期间将举办国家级继续医学教育项目“分子诊断技术”学习班, 注册参会者可获得国家级 I 类继教学分 10 分。

1 会议时间及地点

会议时间: 2013 年 11 月 1 日-11 月 5 日

会议地点: 中国温州

2 联系方式

电话: (86)0577-86699209

传真: (86)0577-86699209

手机: (86)13566187031; (86)13968878939

邮箱: hongxiangxu@126.com; cnh@wzmc.edu.cn