维普资讯 http://www.cqvip.com

326—329 妊娠相关血浆，蛋白A (2)

重庆医科大学学报 1993年第18卷第4期

R392.1

妊娠相关血浆蛋白A

生化教研室 冯 涛 综述 吕懿娟 审校

中图分类号 R392

妊娠相关血浆蛋白A (Pregnancy-associated plasma protein A, PAPPA) 是存在于孕血中的一种大分子糖蛋白，1974年由Lin等首次报道并从孕血中分离纯化[1]。该蛋白质也有其它名称：妊娠特异性α_2迁移蛋白、人精浆免疫抑制物、男性抑制物等，但以PAPPA最常用。迄今，人们对PAPPA的理化性质、合成部位、生理功能以及临床意义等方面的研究已有一定进展，分别综述如下。

PAPPA的理化性质

Lin等经硫酸铵沉淀、DEAE-Sepharose、Sephadex G-200和免疫亲和层析等步骤，从孕血清（浆）中分离纯化了PAPPA[1]，但操作太繁琐，且见长的分离过程可能使该蛋白质变性。Davey等根据其能与肝素可逆结合的性质采用肝素——Sepharose亲和层析法和凝胶过滤纯化PAPPA[2]。此法条件温和，简便快捷，蛋白纯度及回收率均较高，是目前常用的分离纯化该蛋白质的较好方法。

PAPPA为四聚体的大分子糖蛋白，分子量为820,000，每条多肽链的分子量是200,000左右；两条多肽链由二硫键连接成单体，单体分子量为420,000[3]。PAPPA与α_2—巨球蛋白（α_2-M）在分子结构、电泳迁移率等方面均很相似（见表1），甚至在氨基酸组成上也相近，但α_2-M含有较多的谷氨酸，而PAPPA则含组氨酸和精氨酸较多，二者在抗原性上不同，彼此不存在免疫交叉反应[4]。

PAPPA的合成部位

Vermeulen等[5]发现影响孕血中PAPPA含量的因素不止胎盘一个，因而认为胎盘并非孕血中该蛋白的唯一来源。Klopper等[6]认为蜕膜合成并分泌PAPPA到子宫静脉血中，再吸附到胎盘组织表面。Sinosich等[4]在研究胎盘滋养层和蜕膜中该蛋白质的浓度之比在不同孕期的变化情况时发现，该比值在妊娠早期高达11.7；随着孕期的增加，比值逐渐降低，足月时两组织中该蛋白质水平几乎相等，此结果说明胎盘滋养层和蜕膜组织都在合成该蛋白质，其具体关系式为：

$$\left[\frac{\text{Trophoblastic}}{\text{Decidual}}\right]\text{PAPPA} = 11.9 \times (\text{Trimester})^{-1.89}$$

同时，免疫组化和细胞培养也证实了PAPPA主要是由胎盘滋养层合体细胞与蜕膜合成，这就解释了为什么在妊娠35周后胎盘的发育已减慢的情况下，孕血中该蛋白质仍呈明显增加趋势。

另外，子宫内膜也能合成少量该蛋白质[6]，卵泡液中的PAPPA是由卵泡内的颗粒层细胞合成并分泌的[4]，其浓度与留体浓度相关，其合成受性腺激素的控制，其免疫

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 PAPPA与α_2-巨球蛋白的理化性质比较

	PAPPA	α_2-巨球蛋白
总分子量(D)	820.000	725.000
蛋白部份(D)	662.000	664.100
含糖量(%)	19.2	8.4
糖部份(D)	162.400	60.90
分子构象	四聚体	四聚体
等电点	4.4～4.6	5.2
电泳迁移位置	α_2	α_2
螯合金属		
+	Zn, Cu	Zn, Cu
−	Mg, Mn, Ca	Mg, Mn, Ca
含锌量(原子数/蛋白分子)	4	1
最大吸收波长(nm)	280, 214	280, 214

学特性及理化性质与孕血中PAPPA相同。

PAPPA的生理功能

PAPPA不仅在理化性质、分子结构而且在生理功能上与α_2—巨球蛋白也相似，它们都是丝氨酸蛋白酶的抑制剂和锌载体蛋白，并参与凝血过程和补体效应[4]。

PAPPA作为特异的白细胞弹性蛋白酶抑制剂，其分布明显不同于其它胎盘蛋白(HCG、SP_1)，它位于绒毛合体滋养层细胞顶端。Sinosich认为它在绒毛周围形成局部的保护鞘，特异地抑制绒毛血液中的中性粒细胞弹性蛋白酶的活性，在胎儿和母体之间形成一道屏障，以维持妊娠的继续，他还发现高度纯化的PAPPA的锌的载体，其载锌能力是α_2-巨球蛋白的四倍，妊娠晚期孕血中PAPPA浓度相对较高(48.7mg/L)，对维持外周血与绒毛间锌平衡起着重要作用[4,7]。

PAPPA还参与凝血过程。同一血源的EDTA抗凝血浆中其含量最高，肝素抗凝血浆次之，血清中最低。这种在血液凝固前后含量的变化表明其可能参与血液凝固过程，影响妊娠期的凝血体系。体外模型也证实它通过激活AT Ⅲ而完全抑制凝血酶的活性[7,8]。

Bischof[8]报道PAPPA具有抑制淋巴细胞转化的作用，并从而抑制免疫反应，体外实验也表明它可以通过连接到C_3上而特异地抑制补体系统。因此目前认为PAPPA是一种免疫抑制剂，由蜕膜和滋养层产生，从而避免了母体对有遗传学差异的胎儿产生排斥。

PLPPA的测定及临床意义

测定PAPPA主要用实验免疫学方法，如交叉免疫电泳、火箭免疫电泳、放射免疫法和酶联免疫吸附法等，其中以后两者为最常用，因其特异性强、灵敏度高。由于血液标本中PAPPA的浓度受血液凝固的影响，且与抗凝剂有关[4,10]，为比较实验结果，应该以WHO提供的参考血清作标准，并且以血清作为标本来源[4]。

正常妊娠妇女在末次月经后5周时，血中即可检出PAPPA，含量约10mg/L，从第7周开始呈明显上升趋势，并持续稳定上升到30周，以后升高趋势更明显，一直到分娩可达50mg/L左右[4]。在不同妊娠和分娩情况下，血中PAPPA的消失速度相差较大。正常分娩后，即很快消失，而早期妊娠中断和异位妊娠中断后，其消失速度明显慢于正

维普资讯 http://www.cqvip.com

常分娩。妊娠晚期子宫切除后，其消失速度明显快于正常分娩，可能子宫对消失速度有影响。

另外，PAPPA与产科各项指标间存在一些关系，如血中PAPPA浓度与胎儿体重、胎盘重量明显相关[11]，初产妇及舒张压偏高的孕妇血中其含量偏高，但与收缩压、1和5min Apgar评分、胎儿性别及新生儿胆红素量等指标无关。

在病理妊娠条件下孕血中PAPPA的变化情况如下

1. 流产 Westergaard等[12]对301例在妊娠前半期阴道流血的孕妇PAPPA测定结果表明，其浓度相对较低者，绝大多数妊娠失败即流产，而浓度正常者99%继续妊娠。Bischof[13]在进行人工授精及胚胎移植的39例PAPPA测定后发现，其中12例发生流产者，PAPPA含量明显低于正常对照，自发流产前几周，超声检查完全正常，但母体血中该蛋白质却处于低水平。Sinosich[14]报告了3例自发流产病例，其中1例在流产前48小时超声检查正常，血中HCG也正常，PAPPA则明显偏低。因此目前认为测定孕血中PAPPA含量对判断先兆流产之预后具有较大价值。

2. 异位妊娠、异位妊娠时血清中PAPPA含量明显偏低或缺乏。Sinosich[15]测定了16例宫外孕的47个血标本，只有2个为PAPPA阳性，而94%的标本HCG、SP_1均为阳性。Stabile-I等[16]测定10例异位妊娠的血清标本，其中4例为PAPPA阴性，其余6例该蛋白质也明显偏低。而Biochof等[13]通过人工受精和胚胎移植的39例中有6例出现异位妊娠，其血中该蛋白质浓度一直维持在非妊娠水平。因此，测定PAPPA对异位妊娠的确诊是一项重要指标。

3. 晚期异常妊娠 研究发现，胰岛素依赖性糖尿病患者妊娠晚期时，其胎盘和血中该蛋白质含量较正常对照低[17]，足月分娩时，糖尿病产妇胎盘中该蛋白质浓度也明显低于正常对照[18]。先兆子痫、产前出血、早产(34周左右)等孕血中其浓度明显高于正常妊娠。因此，可根据PAPPA水平来确定高危妊娠，并可用作产前监护指标[17]。

精浆PAPPA (S-PAPPA)

精浆中PAPPA的含量小于晚期孕血清的5%[4]，其免疫学性质和理化性质与血中PAPPA相同。免疫组化证实S-PAPPA存在于睾丸间质细胞、附睾、睾丸网和精囊[4]。前列腺和精囊可能是PAPPA合成和贮存之地，随后分泌至精液中。S-PPPA可能具有抑制补体及抑制淋巴细胞、巨噬细胞和多形核白细胞的识别、吞噬及杀伤作用[19]，它包被在精子表面，选择性克服局部吞噬细胞的蛋白降解作用[20]。其浓度与精子形态、数量、精液量及锌水平无相关关系[21]，但对精子能动性的影响仍无定论。输精管切除和精液缺乏者，其水平降低。不育及妻子流产的男性，其PAPPA水平普遍较低，提示其与受精、着床有主要关系。PAPPA减少或缺乏，其配偶可产生抗精子抗体 (As-Ab) 而发生对精液的过敏反应，即AsAb的产生与丈夫S-PAPPA的低水平或缺乏乏有关。Alexander等[22]认为精浆虽具有润滑和运载作用，但其免疫抑制作用才是最重要的，精浆中缺乏PAPPA是导致男性免疫性不育和流产的原因之一，据此可以通过改变精浆中PAPPA的量或功能来实现男性避孕控制生育的目的。

上述是目前对PAPPA的一些研究结果，但对某些结论仍有争议。例如关于其生理功能，有学者用纯化的PAPPA没能验证出它对淋巴系统的抑制。有的学者发现只有通过肝素Agarose亲和层析得到的该蛋白才能抑制弹性蛋白酶活性和补体效应等，而未经此步骤者则没有上述作用，因此认为PAPPA的上述作用是由于肝素的污染所致。就其临床意义也有不同的看法，有的学

维普资讯 http://www.cqvip.com

者认为其水平与胎盘重量无关，但男性胎儿和1分钟Apgar评分大于7者的母亲孕血中PAPPA水平偏高，等等。总之，目前尚未完全认识PAPPA，尤其生理功能和临床意义，有待进一步探索。

参 考 文 献

[1] Lin T. et al. Int. Archs Allergy appl. Immun. 1974; 47:35

[2] Davey MW. et al. Analytical Biochemistry. 1983; 131:18

[3] Bischof P. Archs Gynecol. 1979; 227:315

[4] Sinosich MJ. Proteins of the Placenta. 5th Int. Congron Placenta Proteins. Annecy. 1984, 158

[5] Vermeulen RCW. et al. In Placenta. 1982; 3:359

[6] Klopper A. et al. In Klopper, chard, Placental protein1979; pp23

[7] Sinosich MJ. et al. Biochem. Int.(In Press)

[8] Westergaard JG. et al. Placenta. 1983; 4:13

[9] Bischof P. et al. J. Clin Lab. Immunol. 1982, 7:61

[10] Bischof P. rt al. Br. Obstet. Gynaecol. 1989; 96(7):870

[11] Schindler AM. rt al. Placenta. 1984 (In Press)

[12] Westergaard JG. et al. Am. J. Obstet. Gynec. 1983; 145:67

[13] Bischof P. et al. Hum-Reprod. 1989; 4(7):843

[14] Sinosich MJ. et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1985; 442:440

[15] Sinosich MJ. Placental and Endomtrial Proteins. 1988; pp11

[16] Stabile I. et al. prenat. Diagn. 1988; 8(5):387

[17] Burnea ER. et al. Obstet. Gynecol. 1986; 63(3):382

[18] Westergaard JG. etal. Pregnancy Proteins. 1982; pp345

[19] Allen RD. et al. Americal J. of Reproductive Immunology and Microbiology. 1987; 11:59

[20] Sihosich MJ. et al. J. Reprod. Immunol. 1987; 10(1):55

[21] Sinosick MJ. et al. Protides of the Biological Fluids. 1984; 32:289

[22] Alexander NJ. et al. Immunology of Semen. 1987; 47(2):12

简 讯

六三级校友团聚母校举行毕业30周年

10月16、17日，阔别学校三十年的六三级校友回到母校，隆重举行毕业30周年纪念活动。经过三十年的艰难创业、努力拼搏，三十年前血气方刚的小青年如今已鬓染霜发，成为了专家、教授、局长、书记……。回到母校，一百五十余名校友无不为母校的发展，壮大而惊喜、而自豪。他们兴致勃勃地参观了校园，拜访了师长。在庆祝大会上，市人大副主任章心果到会并讲话，校党委书记、校长周雅德代表母校九千余师生对六三级校友的光的临表示热烈欢迎。同时殷切期望校友们在祖国的天南海北，在各个岗位以不同的方式继续关心和建设母校，使重庆医科大学这片我们共同拥有的天地更加美丽、更加壮大。

纪念活动共进行了两天，校友们相互交流了经验，并展示了新近的科研成果和医疗器械。