

· 论著 ·

孕妇孕早期血清PAPP-A与新生儿出生体重的关系

邱梓碧¹ 邓玉清^{2,*}

1.湖北省湖北医药学院(湖北 十堰 442000)

2.广东省北京大学深圳医院产科(广东 深圳 518000)

【摘要】目的 研究孕早期母亲血清妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)水平与新生儿出生体重关系。**方法** 回顾性分析北京大学深圳医院2105例单胎妊娠产妇的资料, 分析孕早期母亲血清PAPP-A水平与新生儿出生体重的相关性, 并通过多因素回归分析出生体重的影响因素, 探究低水平PAPP-A与小于孕龄儿发病率的关联。**结果** 孕早期母亲血清PAPP-A水平与新生儿出生体重呈显著正相关性($r=0.139, P<0.001$); 多元线性回归分析结果显示身高、孕前BMI、孕期增重、胎龄及PAPP-A MoM值是新生儿出生体重的独立影响因素($P<0.001$); 低水平的PAPP-A(<第5百分位)增加小于孕龄儿的发病风险(OR 2.86, 95%CI 1.69-4.85)。PAPP-A预测SGA的ROC曲线下面积(AUC)为0.626(95%CI, 0.583-0.669)。**结论** 孕早期母亲血清PAPP-A水平与新生儿出生体重正相关, 低水平的PAPP-A(<第5百分位)增加SGA的发病风险, PAPP-A对SGA有预测价值。

【关键词】 妊娠相关血浆蛋白A; 新生儿出生体重; 小于孕龄儿

【中图分类号】 R71

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.8.051

The Association between First Trimester Maternal Serum Pregnancy Associated Plasma Protein A Level and Fetal Birth Weight

QIU Zi-bi¹, DENG Yu-qing^{2,*}

1.Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

2.Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To study the association of first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) level with fetal birth weight. **Methods** The data of 2105 singleton pregnant women who delivered at Peking University Shenzhen Hospital were retrospectively analyzed, and the association between maternal serum PAPP-A level and fetal birth weight was studied. **Results** There was a significant positive correlation between maternal serum PAPP-A level and fetal birth weight ($r=0.139, P<0.001$); The result of multiple linear regression analysis showed that height, BMI, weight gain during pregnancy, gestational age and PAPP-A MoM were independent influence factors of fetal birth weight ($P<0.001$); Low levels of PAPP-A (<the 5th percentile) increased the risk of SGA (OR 2.86, 95% CI 1.69-4.85). The area under the ROC curve (AUC) when PAPP-A predicts SGA is 0.626 (95% CI, 0.583-0.669). **Conclusion** The maternal serum PAPP-A level in first trimester is positively correlated with the fetal birth weight. The low level PAPP-A (<5th percentile) increases the risk of SGA. PAPP-A has predictive value for SGA.

Keywords: Pregnancy Associated Plasma Protein A; Birth Weight; Small-for-estational Age

妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A, pregnancy associated plasma protein A)——一种锌结合蛋白酶, 主要由胎盘合体滋养细胞分泌。PAPP-A 的水平与胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) 及胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 水平密切相关^[1-2]。近年来, 有研究表明: 母体血清PAPP-A与小于孕龄儿发生率呈负相关^[3-4]。胎儿生长受限(FGR)者胎盘组织中PAPP-A和PAPP-A2的平均表达水平显著降低($P<0.001$)^[5]。Bridget DiPrisco等研究发现脐带血PAPP-A和PAPP-A2水平与新生儿大小之间存在相互关系(负相关)^[6]。Raziel Rojas-Rodriguez等发现重组PAPP-A可以通过依赖IGFBP-5和IGF-1的方式刺激体外人类脂肪组织的生长^[7]。但目前国内外关于PAPP-A与胎儿出生体重关系的研究较少, 且是否与糖脂代谢通路相关尚无定论。小于或大于胎龄出生的婴儿较正常体重儿长期和短期的并发症发生风险更高, 适当的胎儿出生体重对于预防母儿并发症有重要意义。本文旨在研究孕早期母亲血清妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)水平与胎儿出生体重的关系, 为新生儿出生体重提供新的预测指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2021年12月-2022年12月在北京大学深圳医院分娩的所有产妇资料, 按纳入标准筛选后共纳入2105例产妇产

料进行回顾性分析。

纳入标准: 单胎妊娠; 本次孕期在北京大学深圳医院进行产前检查。排除标准: 多胎妊娠; 孕前已存在糖尿病或血糖耐量异常患者; 妊娠前合并肝、肾、心脑血管、内分泌及自身免疫等相关疾病; 新生儿严重先天畸形; 临床资料不全。

1.2 观察指标 收集以上研究对象的临床资料: 年龄、身高、孕前BMI、孕期增重、孕早期PAPP-A MoM值、胎龄、新生儿出生体重。

1.3 研究对象分组 (1)按分娩孕周分组, 比较各分娩孕周间胎儿出生体重与PAPP-A MoM值间的相关性; (2)以PAPP-A MoM值 5th 基准(本研究中为0.42 MoM), 以PAPP-A<0.42 MoM值为实验组, PAPP-A $\geq$ 0.42 MoM为对照组, 分析两组间小于孕龄儿的发病率关系。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 25.0 进行数据分析, 计量资料正态性检验采用柯尔莫可洛夫-斯米洛夫检验(Kolmogorov-Smirnov)检验, 正态分布性数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布性数据以M(P25~P75)表示。本研究数据均呈偏态性分布。采用克鲁斯卡尔-沃利斯(Kruskal-Wallis)检验分析组间差异, 进行斯皮尔曼相关性分析及多因素线性回归分析。使用ROC曲线评估PAPP-A对于小于孕龄儿的诊断价值。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

【第一作者】邱梓碧, 女, 医师, 主要研究方向: 产前诊断。E-mail: 13640899737@163.com

【通讯作者】邓玉清, 女, 主任医师, 主要研究方向: 产前诊断。E-mail: 13510331852@163.com

2 结 果

2.1 出生体重的相关因素分析 Spearman相关性分析结果显示：年龄、孕前BMI、身高、孕期增重、胎龄、PAPP-A MoM值均与新生儿出生体重呈显著正相关性($P<0.05$)，见表1。

2.2 多因素分析 将以上与新生儿出生体重相关的因素作为自变量(年龄、孕前BMI、身高、孕期增重、胎龄及PAPP-A MoM值)，新生儿出生体重为因变量，进行多元线性回归分析。结果显示：回归模型的拟合度调整后 $R^2=0.406$ ，拟合度较好，年龄、身高、孕前BMI、孕期增重、胎龄及PAPP-A MoM值是新生儿出生体重

的独立影响因子($P<0.001$)，见表2。

2.3 PAPP-A水平与小于孕龄儿的发病率关系及预测价值 孕早期低水平PAPP-A (<第 5 百分位数)增加小于孕龄儿的发病风险(OR 2.86, 95%CI 1.69-4.85)。使用ROC曲线评估各项指标对于小于孕龄儿的预测价值，结果显示：PAPP-A、身高、胎龄对于小于孕龄儿均有一定的预测价值，ROC曲线下面积(AUC)分别为0.626、0.614、0.602，而孕期增重、孕前BMI及年龄预测价值不高，见表3，图1。

表1 新生儿出生体重的相关因素分析

指标	年龄	BMI(kg/m ²)	身高(m)	孕期增重(kg)	胎龄(天)	PAPP-AMoM值
出生体重(n=2105)						
r	0.072	0.164	0.171	0.256	0.419	0.139
P	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 新生儿出生体重的多元线性回归分析

	未标准化系数	标准化系数	T	P
常量	-6491.499	-20.418		
年龄	10.469	0.080	4.693	<0.001
身高	1261.668	0.155	9.134	<0.001
孕前BMI	30.188	0.172	9.995	<0.001
孕期增重	16.569	0.169	9.940	<0.001
胎龄	23.319	0.525	30.776	<0.001
PAPP-A MoM	106.197	0.121	7.192	<0.001

表3 各指标在小于孕龄儿诊断中的ROC曲线

指标	AUC(95%CI)	敏感度	特异性
PAPP-A	0.626(0.583-0.669)	56.8%	63.9%
身高	0.614(0.570-0.659)	72.2%	45.6%
胎龄	0.602(0.555-0.642)	23.5%	85.4%
孕期增重	0.597(0.551-0.642)	/	/
孕前BMI	0.574(0.529-0.620)	/	/
年龄	0.551(0.505-0.597)	/	/

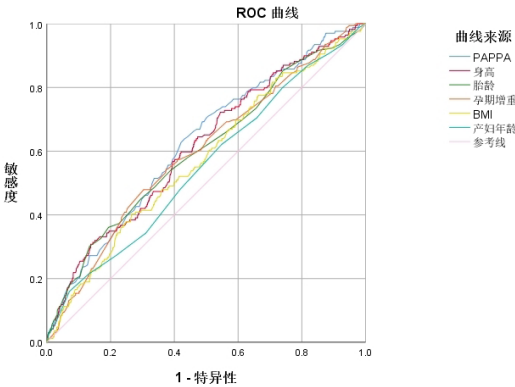


图1 各项指标在小于孕龄儿诊断中的ROC曲线。注：AUC表示曲线下面积

3 讨 论

胎儿生长主要表现为糖原和脂肪沉积，PAPP-A是由胎盘合体滋养细胞分泌，PAPP-A 的水平与胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) 及胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF-1) 水平密切相关^[8-9]。其可通过降解 IGFBP，降低其与IGF-1 的结合力，导致 IGF-1 大量释放，而IGF-1 可增加胰岛素敏感性，促进糖代谢；已有研究表明PAPP-A可以通过依赖IGFBP-5和IGF-1的通路刺激脂肪组织的生长^[7]，即PAPP-A与糖脂代谢相关，其与胎儿生长可能存在某种关联。本研究结果表明，孕早期母亲血清PAPP-A 水平与胎儿出生体重呈显著正相关性($r=0.139, P<0.001$)。并且，按出生体重分为小于孕龄儿(SGA)组和非SGA组，分析得出，两组间PAPP-A MOM值存在显著差异性($P<0.001$)，其中非SGA组的PAPP-A MOM值中位数为1.005，而SGA组的PAPP-A MOM值中位数为0.81。近年来有研究表明，低水平的PAPP-A可增加小于孕龄儿的发病风险^[10-13]，一项包括 32 项研究的Meta分析发现，低水平PAPP-A (<第 5 百分位数)与低于第 10 个百分位数的出生体重具有关联(OR 2.08, 阳性预测值为 18%)，且与低于第 1 百分位数的出生体重的关联程度更强(OR 3.4；阳性预测值为 28%)^[14]。

本研究以PAPP-A MoM值 5th基准(本研究数据为0.42 MoM)，以PAPP-A<0.42 MoM值为实验组，PAPP-A≥0.42 MoM为对照组，分析两组间小于孕龄儿的发病率关系，结果表明：低于第 5 百分位数的 PAPP-A增加小于孕龄儿的发病风险(OR 2.86, 95%CI 1.69-4.85)，与此前研究结果相符。使用ROC曲线评估PAPP-A水平对于小于孕龄儿的预测价值，ROC曲线下面积(AUC)为0.626(95%CI, 0.583-0.669),截断值为0.925 MoM，敏感度为56.8%，特异性为63.9%，PAPP-A对SGA具有一定的预测价值。

PAPP-A除了与糖脂代谢的通路有关，还可能存在其他途径影响影响胎儿生长，Argente和Dauber于2016年发现了一种以身材矮小、骨骼异常和骨密度降低为特征的新综合征，发现是由人类PAPP-A2基因的功能丧失突变引起的，其特征是由于 IGF 生物活性低而导致身材矮小，骨骼异常和骨密度 (BMD) 降低^[15-17]，目前尚无可用的PAPP-A2替代疗法，有两名该病患者接受了重组人IGF-1(rhIGF-1)的治疗，均达到了目标身高^[18]。

综上所述，孕早期母亲血清PAPP-A水平与新生儿出生体重呈显著正相关性($r=0.139, P<0.001$)，PAPP-A对SGR有一定预测价值，ROC曲线下面积(AUC)为0.626(95%CI, 0.583-0.669)。PAPP-A影响新生儿出生体重的具体机制仍需更多的基础性研究明

