

[专题研究]

金属肽酶含血小板反应蛋白 1 作为妊娠剧吐 诊断标志物的可行性研究

王海燕, 蒙 秋, 张 静, 黄守国
(海口市人民医院妇产科, 海南 海口 570208)

[摘要] **目的** 研究金属肽酶含血小板反应蛋白 1(ADAMTS-1)作为妊娠剧吐(HG)诊断标志物的可行性。**方法** 选取海口市人民医院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 100 名孕妇作为研究对象。诊断为妊娠剧吐的 49 例患者作为实验组,另外 51 名健康孕妇为对照组。比较两组外周血清的 ADAMTS-1 表达水平及孕妇的一般资料、临床特征和生化指标,并评估外周血清 ADAMTS-1 表达水平和尿酮症之间的相关性。**结果** 实验组的尿酮、血糖、谷丙转氨酶、中性粒细胞计数、血小板比积、血小板平均体积、降钙素原、血小板分布宽度和 ADAMTS-1 水平高于对照组且具有显著统计学意义(t 值分别为 0.000、-2.490、-2.780、-3.024、-2.674、-2.978、-7.595、-19.812、-11.596, $P<0.05$);ADAMTS-1 与患者尿酮、谷丙转氨酶、中性粒细胞计数、血小板平均体积、降钙素原、血小板分布宽度显著正相关(r 值分别为 0.58、0.22、0.21、0.22、0.51、0.66, $P<0.05$),与患者红细胞平均体积和促甲状腺激素显著负相关(r 值分别为 -0.23、-0.32, $P<0.05$);使用 ADAMTS-1 诊断妊娠剧吐的受试者工作特征曲线(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.94(95%CI = 0.88~1.00, $P<0.05$),ADAMTS-1 的临界值为 9.48ng/mL,灵敏度为 85.71%,特异性为 98.04%。**结论** HG 患者的血清 ADAMTS-1 显著升高,可作为妊娠剧吐的有效生物标志物。

[关键词] ADAMTS-1;妊娠剧吐;孕妇;外周血
Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.01.001
[中图分类号] R173 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-5293(2024)01-0001-05

Feasibility study of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1 as a diagnostic marker for hyperemesis gravidarum

WANG Haiyan, MENG Qiu, ZHANG Jing, HUANG Shouguo
(Department of Gynecology and Obstetrics, Haikou People's Hospital, Hainan Haikou 570208, China)

[Abstract] **Objective** To study the feasibility of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1 (ADAMTS-1) as a diagnostic marker for hyperemesis gravidarum (HG). **Methods** A total of 100 pregnant women admitted to Haikou People's Hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the study subjects. Among them, 49 patients diagnosed with hyperemesis gravidarum were the experimental group, and the other 51 healthy pregnant women were the control group. Peripheral serum ADAMTS-1 expression levels and general information and clinical characteristics, biochemical indicators of pregnant women were compared between the two groups, and the correlation between peripheral serum ADAMTS-1 expression levels and urinary ketosis was assessed. **Results** The levels of urinary ketones, blood glucose, glutamic-pyruvic transaminase, neutrophil count, plateletocrit, mean platelet volume, procalcitonin, platelet distribution width and ADAMTS-1 were higher in the experimental group than those in the control group, the differences were statistically significant ($t = 0.000, -2.490, -2.780, -3.024, -2.674, -2.978, -7.595, -19.812$ and -11.596 , respectively, $P<0.05$). ADAMTS-1 was significantly positively correlated with urinary ketones, glutamic-pyruvic transaminase, neutrophil count, mean platelet volume, procalcitonin and platelet distribution width ($r = 0.58, 0.22, 0.21, 0.22, 0.51$ and 0.66 , respectively, $P<0.05$), and negatively correlated with mean corpuscular volume and thyroid stimulating hormone ($r = -0.23$ and -0.32 , respectively, $P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve of the subjects using peripheral ADAMTS-1 for diagnosis of hyperemesis gravidarum was 0.94

[收稿日期] 2022-12-07
[基金项目] 海南省 2020 年自然科学基金青年项目(820QN424);海南省 2021 年自然科学基金青年项目(821QN423)
[作者简介] 王海燕(1986—),女,主治医师,主要从事妇科肿瘤研究。
[通讯作者] 黄守国,主任医师。

(95%CI=0.88-1.00, $P<0.05$),the critical value of ADAMTS-1 was 9.48ng/mL,with a sensitivity of 85.71% and a specificity of 98.04%. **Conclusion** Serum ADAMTS-1 is significantly elevated in patients with HG and can be used as a valid biomarker for hyperemesis gravidarum.

[Key words] ADAMTS-1;hyperemesis gravidarum;gravida;peripheral blood

妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum, HG)是指妊娠早孕反应严重,频繁恶心呕吐不能进食,以致发生体液失衡甚至终止妊娠、威胁孕妇生命^[1]。HG会对孕妇的情绪、认知、行为造成不同程度的危害^[2]。HG可导致孕妇无法进行日常工作,导致焦虑和抑郁,迫使一些患者终止妊娠,可增加围产期妊娠期贫血、妊娠期高血压、小于胎龄儿和低出生体质量等不良结局的发生率^[3]。有研究表明,人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)的异构体、受体及细胞外环境中分泌的其他分子会相互作用,这可能是导致呕吐症状的原因,但尚未有明确的结果^[4]。现如今,有研究明确表明 HCG 与 HG 无关, HG 与生长分化因子(growth and differentiation factor 15, GDF15)相关^[5]。GDF15 由滋养细胞表达,在 HG 患者和呕吐较严重或时间较长患者的血清中显著上调^[6]。滋养细胞转化形成中间滋养细胞,由中间滋养细胞启动胎儿-母体面部的细胞外和血管内侵袭,并将 GDF15 分泌到母体血液中,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的蛋白被水解破坏,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)开始在胎盘形成过程中发挥作用^[7]。然而金属肽酶含血小板反应蛋白家族是调节 MMPs 的蛋白酶之一,金属肽酶含血小板反应蛋白 1(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1, ADAMTS-1)就是 ADAMTS 家族的第一个成员,它通过与血管内皮生长因子结合调节血管生成,调节滋养细胞侵袭的深度在妊娠形成和健康妊娠的延续中发挥作用^[8]。有研究发现 ADAMTS-1 对早期妊娠结局的预测具有重要作用,通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)得到的临界值对临床早期预测不良妊娠结局具有重要意义^[9]。目前关于 ADAMTS-1 的研究主要以动物为研究对象,针对人群的研究相对较少^[10]。本研究旨在探索患者外周 ADAMTS-1 表达水平作为 HG 诊断标志物的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入海口市人民医院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 100 名孕妇作为研究对象,其中 49 名确诊为妊娠剧吐的患者作为实验组,另 51 名健康孕妇为对照组。纳入标准:①参照妊娠剧吐诊断标准^[11],诊断为 HG;②患者及家属知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①糖尿病、肥胖症、消化性溃疡或胃炎、肝脏或胆囊疾病(胆管炎或胆结石)、甲状腺功能障碍、尿路感染、乳糜泻、心血管或肾脏疾病史;②有流产风险的患者;③多胎妊娠或通过辅助生殖技术获得的妊娠;④妊娠滋养细胞疾病和自身免疫性疾病。本研究经我院伦理委员会审批通过。

1.2 血清 ADAMTS-1 表达水平的测量

隔夜禁食 8~12 小时后的清晨,采集参与者肘前静脉血样,以 4000rpm 转速离心 10 分钟。为测量血清 ADAMTS-1 蛋白酶,诊断 HG 后采集患者的血液样本,将其储存在-80℃直至检测。将冷冻的血清样品解冻至室温并且不稀释,添加到先期用 ADAMTS-1 单克隆抗体包被的孔中,添加生物素标记的抗 ADAMTS-1 抗体和链霉亲和素-HRP,之后形成免疫复合物。恒温孵育后,通过洗涤去除未结合的酶,然后加入色原溶液 A 和 B。终止溶液用于终止反应,形成的黄色光密度用酶标仪在 450nm 处测量。ADAMTS-1 血清表达水平利用标准曲线计算获得。

1.3 统计分析

采用 SPSS 23.0 对数据进行统计分析,计量资料采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;采用 Shapiro-Wilk 检验正态性,采用独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 来分析组间差异;采用 Spearman 相关分析相关性;采用 ROC 分析检测 ADAMTS-1 对 HG 的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇的一般资料和临床特征比较

两组之间的一般资料和临床特征无明显统计学差异($P>0.05$),如表 1 所示。

2.2 两组孕妇的生化指标比较

实验组的尿酮、血糖、谷丙转氨酶、中性粒细胞计数、血小板比积、血小板平均体积、降钙素原、血小

板分布宽度和 ADAMTS-1 高于对照组且具有显著统计学意义($P<0.05$),如表 2 所示。

2.3 关于 ADAMTS-1 表达水平的相关性分析

ADAMTS-1 与尿酮、谷丙转氨酶、中性粒细胞计数、血小板平均体积、降钙素原、血小板分布宽度显著正相关($P<0.05$),与红细胞平均体积和促甲状腺激素显著负相关($P<0.05$),如表 3 所示。

表 1 两组间一般资料和临床特征的比较

Table 1 Comparison of general information and clinical characteristics between the two groups

类别	实验组(n=49)	对照组(n=51)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	27.58±4.59	27.91±6.26	0.299	0.766
孕次(次)	1.96±1.32	2.10±1.50	0.490	0.625
产次(次)	0.02±0.86	0.14±0.88	0.666	0.507
流产次数(次)	0.35±0.63	0.29±0.46	−0.480	0.632
孕周(周)	8.08±3.90	9.04±4.19	1.182	0.240
体重指数(kg/m ²)	24.37±4.75	25.77±4.46	1.520	0.132

表 2 两组孕妇的生化指标比较

Table 2 Comparison of biochemical indicators of pregnant women between the two groups

类别	实验组(n=49)	对照组(n=51)	<i>t</i>	<i>P</i>
尿酮	83.51±58.00	0	0.000	<0.05
血糖	100.21±26.17	90.36±10.37	−2.490	<0.05
尿素氮	20.74±7.12	18.46±7.09	−1.602	0.112
肌酐	0.73±0.18	0.72±0.20	−0.365	0.716
谷草转氨酶	14.86±36.16	20.33±4.49	1.072	0.286
谷丙转氨酶	31.13±37.37	15.90±11.39	−2.780	<0.05
白细胞	9.38±1.84	9.96±1.84	1.554	0.123
中性粒细胞	74.27±7.37	69.46±8.48	−3.024	<0.05
淋巴细胞	22.99±2.66	22.60±5.61	−0.438	0.662
单核细胞	5.01±1.74	6.81±6.39	1.902	0.060
血红蛋白	12.98±1.26	13.07±1.21	0.382	0.703
血细胞计数	38.55±2.96	38.87±2.76	0.572	0.559
红细胞平均体积	83.72±5.97	86.65±5.16	3.197	<0.05
红细胞分布宽度	14.25±2.92	14.44±3.22	0.318	0.751
血小板比积	289.83±68.11	252.24±72.29	−2.674	<0.05
血小板平均体积	9.89±1.46	9.13±1.09	−2.978	<0.05
降钙素原	0.33±0.09	0.18±0.10	−7.595	<0.05
血小板分布宽度	16.01±0.60	13.99±0.40	−19.812	<0.05
血清游离三碘甲状腺原氨酸	2.84±0.94	3.01±0.30	1.281	0.203
血清游离甲状腺激素	1.10±0.48	1.00±0.28	−1.355	0.183
促甲状腺激素	0.86±0.62	1.51±1.16	3.548	<0.05
ADAMTS-1	13.13±1.06	6.12±1.42	−11.596	<0.05

表 3 ADAMTS-1 表达水平的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of ADAMTS-1 expression levels

类别		尿酮	血糖	谷丙转氨酶	中性粒细胞	红细胞平均体积	血小板比积	血小板平均体积	降钙素原	血小板分布宽度	促甲状腺激素
ADAMTS-1	<i>r</i>	0.58	0.18	0.22	0.21	-0.23	0.07	0.22	0.51	0.66	-0.32
	<i>P</i>	<0.05	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	0.50	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 ROC 分析

使用患者外周 ADAMTS-1 表达水平诊断 HG 的 ROC 曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.94(95%CI:0.88~1.00)。用于诊断 HG 的患者外周 ADAMTS-1 临界值为 9.48ng/mL,灵敏度为 85.71%,特异性为 98.04%,如图 1 所示。

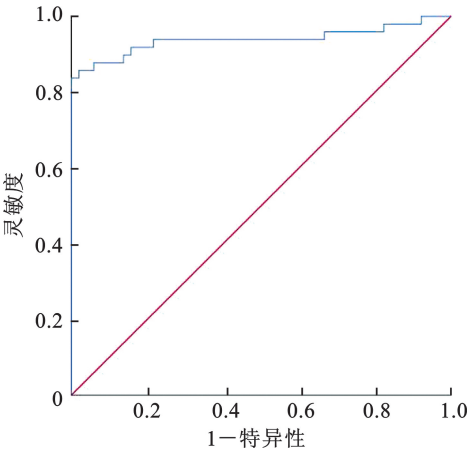


图 1 ADAMTS-1 诊断 HG 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for HG diagnosis by ADAMTS-1

3 讨论

3.1 ADAMTS-1 作为 HG 诊断标志物的潜力

妊娠剧吐(HG)是发生在妊娠期的严重恶心和呕吐症状,通常在孕期前三个月出现。这种症状可能导致脱水、体重减少、电解质失衡和营养不良等并发症。ADAMTS-1 是一种多功能金属酶,它参与了许多生物学过程,包括组织重建、细胞凋亡、细胞增殖、炎症反应等。虽然已有研究表明 ADAMTS-1 与不良妊娠结局有关,但鲜有研究证明 ADAMTS-1 与 HG 之间的关系。因此本研究分析了 ADAMTS-1 作为 HG 诊断标志物的可行性。

3.2 ADAMTS-1 与 HG 患者的相关性

本研究显示,实验组 HG 患者相比于对照组的健康孕妇,其血清 ADAMTS-1 明显升高。该结果与许相洋^[9]等人的研究共同表明 ADAMTS-1 的表达可作为临床诊断的重要依据。某项研究中,HG 患者发生小胎龄的发生率增加^[12],子痫前期患者血液

中的 ADAMTS-1 表达水平较低,而胎盘组织中的 ADAMTS-1 表达水平则高于对照组。ADAMTS-1 能够参与调节 ECM 蛋白^[13]。ADAMTS-1 在 HG 患者体内表达水平升高,可能是由于 ADAMTS-1 作为血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)拮抗剂发挥作用。HG 患者 ADAMTS-1 表达水平较高,胎盘分泌的 ADAMTS-1 可能作为补偿机制,调节恶心呕吐中心的血管通透性。由于胎盘及神经组织中的 VEGF 受体类型不同,ADAMTS-1 可能对大脑中的 VEGF 受体无效,GDF15 及其他生长因子、细胞因子可能会降低 ADAMTS-1 的活性^[14]。

目前有研究阐明 GDF15 高表达与 HG 密切相关。妊娠期 GDF15 主要由胎盘细胞产生,并在血液循环^[15]。有研究者发现 GDF15 基因编码 TGF-β 超家族成员,并在胎盘的滋养层细胞中高水平表达,该蛋白在妊娠前两个月含量很高,其作用是促进胎盘发育,抑制细胞因子,以防产生炎症,继而抑制妊娠的继续^[16]。GDF15 能通过调节中枢神经系统神经递质,作用于特定的下丘脑受体,通过下游神经肽(如瘦素、血清素、饥饿素等)促进饱腹感^[17]。因此患者过度分泌 GDF15,会导致 HG 患者的慢性恶心和呕吐。多项研究表明 GDF-15 可能与 ADAMTS 家族有着密切的联系,例如 GDF15 通过调控组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)表达来调节 MMPs 的活性。未经处理的 GDF15 分泌前体分子会结合 ECM 的成分,从而创造出潜在的基质 GDF15 存储^[18],而 ADAMTS 家族是 ECM 的重要组成部分。因此推测 HG 患者集体中 GDF15 通过调控 TIMPs 的表达,进而影响到 ADAMTS-1 的表达。本研究提出了 ADAMTS-1 可作为 HG 患者的诊断标志物,但后续需进一步收集 GDF15 和 ADAMTS-1 的表达水平来进一步验证本次研究的推测。

3.3 小结

本研究 ADAMTS-1 表达水平与尿酮显著正相关。酮体是脂肪酸经肝脏分解的代谢产物,通常在

体内水平较低,当葡萄糖不足或葡萄糖利用发生障碍时,机体会产生酮体为外周组织提供能量^[19]。长期恶心和呕吐的 HG 患者可出现饥饿性酮症,这可能损害母体和胎儿的神经元系统^[20]。ADAMTS-1 作为 VEGF 拮抗剂,具有保护血脑屏障免受酮体负面影响的功能。某研究中显示尿酮症与 ADAMTS-1 表达水平之间呈正相关^[21]。研究者认为 HG 中的尿酮与妊娠期间炎症反应相关,并非 HG^[22]。本研究发现相比于对照组健康孕妇,实验组的炎症标志物如血小板分布宽度、降钙素原和血小板平均体积更高。

本研究显示 HG 患者血清 ADAMTS-1 显著升高,ADAMTS-1 表达水平与尿酮呈正相关。提示 ADAMTS-1 可能作为诊断 HG 的有效标志物。了解 ADAMTS-1 的生物学功能及其在妊娠剧吐中发挥的作用,有助于我们了解该疾病发病机制,为治疗方法提供新思路。

[参考文献]

[1] Nurmi M, Rautava P, Gissler M, et al. Recurrence patterns of hyperemesis gravidarum[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(5): 469.e1-469.e10.

[2] 曹文芳, 宋志慧. 妊娠剧吐对孕妇情绪、认知、行为及自然早产的影响[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017(s2): 180-181.

[3] 夏巧慧, 张玮, 程圆圆. 妊娠剧吐的相关危险因素及围产结局分析[J]. *现代实用医学*, 2022, 34(7): 942-945.

[4] Ioannidou P, Papanikolaou D, Mikos T, et al. Predictive factors of hyperemesis gravidarum: a systematic review[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 238: 178-187.

[5] Fejzo M S, MacGibbon K W, First O, et al. Whole-exome sequencing uncovers new variants in GDF15 associated with hyperemesis gravidarum[J]. *BJOG*, 2022, 129(11): 1845-1852.

[6] Lockhart S M, Saudek V, O’Rahilly S. GDF15: a hormone conveying somatic distress to the brain[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(4): bnaa007.

[7] Kim C, Cathey A L, Watkins D J, et al. Maternal blood metal concentrations are associated with matrix metalloproteinases (MMPs) among pregnant women in Puerto Rico[J]. *Environ Res*, 2022, 209: 112874.

[8] Namli Kalem M, Kalem Z, Yüce T, et al. ADAMTS 1, 4, 12, and 13 levels in maternal blood, cord blood, and placenta in preeclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2018, 37(1): 9-17.

[9] 许相洋, 黄煌, 林迳苍, 等. 人卵丘颗粒细胞 ADAMTS-1、

GDF-9 表达水平与 IVF 胚胎学结局的相关性分析[J]. *局解手术学杂志*, 2022, 31(3): 244-247.

[10] 陈梅, 张玲. ADAMTS-1 在人卵泡颗粒细胞和卵泡液中的表达研究[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(6): 798-802.

[11] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 81-82.

[12] 董妍. 妊娠期剧吐与妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、妊娠结局的关系研究[J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(5): 158-160.

[13] 阳洁. ADAMTS-1 在各疾病中的表达[J]. *特别健康*, 2018(16): 295-296.

[14] Hismiogullari A A, Guney G, Islimye Ta kın M, et al. ADAMS-1 and ADAMS-9, novel markers in endometriosis[J]. *J Endometr Pelvic Pa*, 2021, 13(2): 122-126.

[15] Liu C, Zhao G, Qiao D, et al. Emerging progress in nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum: challenges and opportunities [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8: 809270.

[16] Fejzo M S, Sazonova O V, Sathirapongsasuti J F, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1178.

[17] Tsai V W, Zhang H P, Manandhar R, et al. GDF15 mediates adiposity resistance through actions on GFRAL neurons in the hindbrain AP/NTS [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(12): 2370-2380.

[18] Codó P, Weller M, Kaulich K, et al. Control of glioma cell migration and invasiveness by GDF-15[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 7732-7746.

[19] 张越, 瞿蕾, 谷沁, 等. 妊娠期糖尿病孕妇尿酮体持续阳性对母婴临床结局的影响[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2023, 43(3): 314-319.

[20] Qian M, Wu N, Li L, et al. Effect of elevated ketone body on maternal and infant outcome of pregnant women with abnormal glucose metabolism during pregnancy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4581-4588.

[21] Koot M H, Grooten I J, Post J A M V, et al. Ketoneuria is not associated with hyperemesis gravidarum disease severity[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 254: 315-320.

[22] Soysal C, Işıkan M M, Bıyık I, et al. The relationship between inflammation markers and ketonuria in hyperemesis gravidarum[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(9): 3078-3083.

[专业责任编辑: 冯 玲]
[中文编辑: 张博星; 英文编辑: 孙兰迪]