

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.17.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210719.1629.003.html\(2021-07-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210719.1629.003.html(2021-07-20))

不同孕期血清 LAP 分析及参考区间的建立*

周慧聪,朱艳婷,王子铭,黄梅,严孝岭,虞伟[△]
(南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院检验科,南京 210046)

[摘要] **目的** 分析妊娠妇女与未妊娠妇女血清亮氨酸氨基肽酶(LAP)浓度差异,探讨不同孕期 LAP 差异并建立不同孕期 LAP 参考区间。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月该院就诊孕妇作为研究对象,按不同孕期分早、中、晚孕组,选取同期流产孕妇作为流产组、健康体检妇女作为对照组,比较各组 LAP 水平,并进行受试者工作特征(ROC)曲线分析、多元 logistic 回归分析,用 Hoffmann 法建立参考区间。**结果** 各组 LAP 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线下面积为 0.989,灵敏度为 96.6%,特异度为 99.9%,Cut-Off 值为 67.5 U/L。多元 logistic 回归结果显示,中孕组 $OR = 1.158(95\%CI: 1.121 \sim 1.195, P < 0.05)$,晚孕组 $OR = 1.197(95\%CI: 1.159 \sim 1.236, P < 0.05)$ 。晚孕组比中孕组 LAP 增长速度更快($P < 0.05$)。早、中、晚孕组 LAP 参考区间分别为 48.14~194.16、94.68~392.98 和 108.44~284.86 U/L。**结论** LAP 与妊娠相关性良好,随着孕期的增加而增长。

[关键词] 血清亮氨酸氨基肽酶;早孕;中孕;晚孕;参考区间**[中图法分类号]** R446.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)17-2917-03

Analysis of serum LAP in different trimesters and establishment of reference interval*

ZHOU Huicong, ZHU Yanting, WANG Ziming, HUANG Mei, YAN Xiaoling, YU Wei[△]
(Department of Laboratory Medicine, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Medical laboratory, Nanjing, Jiangsu 210046, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the difference of serum leucine aminopeptidase (LAP) concentration between pregnant women and non-pregnant women, and discuss the difference of LAP in different trimesters in order to establish the LAP reference interval in different trimesters. **Methods** The pregnant women who visited the hospital from January 2018 to December 2019 were selected and divided into the early, middle and late pregnancy group according to different pregnancy periods. The pregnant women who had aborted during the same time were selected as the abortion group and the healthy women as the control group, the LAP levels of each group were compared, receiver operating characteristic (ROC) curve and multiple logistic regression were used to analyze, Hoffmann method was used to establish the reference interval. **Results** There was significant difference in LAP in each group ($P < 0.05$). According to ROC curve, area under the curve was 0.989, the sensitivity was 96.6%, the specificity was 99.9%, Cut-Off point was 67.5 U/L. The results of multiple logistic regression showed that $OR = 1.158(95\%CI: 1.121 - 1.195, P < 0.05)$ in the middle pregnancy group $OR = 1.197(95\%CI: 1.159 - 1.236, P < 0.05)$ in the late pregnancy group. LAP growth rate of late pregnancy group was faster than that of middle pregnancy group ($P < 0.05$). The LAP reference intervals in the early, middle and late pregnancy group was 48.14-194.16, 94.68-392.98, 108.44-284.86 U/L, respectively. **Conclusion** LAP has a good correlation with pregnancy and increases with the increase of pregnancy.

[Key words] LAP; early pregnancy; middle pregnancy; late pregnancy; reference range随着生育政策的开放,每年约有 1 600 万名育龄 妇女进入妊娠状态^[1],寻找与妊娠有关的检测指标显* 基金项目:国家自然科学基金项目(81701572);南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院基金项目(TKKYZD20211609)。 作者简介:周慧聪(1989-),主管技师,硕士,主要从事生物化学与分子生物学研究。 [△] 通信作者, E-mail: yuwei211@126.com。

得十分重要。目前,抽血监测妊娠的检测项目有孕酮及人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)^[2]。血清亮氨酸氨基肽酶(LAP)用于生化检测的常规项目,常常作为评价肝功能。LAP 是一种蛋白水解酶^[3],在肝脏、肾脏、胰腺及子宫肌层表达水平较多^[4]。孕妇体内含有两种 LAP,一种由普通组织细胞产生,另一种由胎盘滋养层细胞产生^[5-6]。因此,研究孕妇体内 LAP 与孕酮、 β -HCG 同样重要。本研究通过受试者工作特征(ROC)曲线^[7]确定 LAP 判断妊娠的灵敏度和特异度,并将不同孕期妇女进行分组,研究中孕期和晚孕期 LAP 增长速度,运用多元 logistics 回归^[8]进行分析,并用 Hoffmann 法建立不同孕期 LAP 参考区间,提高 LAP 检测对妊娠妇女的临床指导作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月本院产检正常的 2 377 例孕妇为研究对象,按照孕期分为早孕组(637 例)、中孕组(894 例)和晚孕组(846 例),年龄 24~36 岁。纳入同期本院 86 例流产孕妇作为流产组,纳入标准:(1)妊娠妇女;(2)出现腹痛、出血、宫口扩张入院,诊断为流产。另选取同期本院体检的 200 例健康妇女作为对照组,年龄 24~36 岁。

1.2 方法

通过医院 LIS 系统收集数据,包括性别、年龄、诊断、LAP、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)结果,选取 ALT、AST 结果正常的孕妇进行 LAP 检测,并进行数据分析。LAP 测定采用 L-亮氨酸-p-硝酰基苯胺基质法,检测仪器为 LA-BOSPECT008 全自动生化分析仪,检测试剂为 LA-BOSPECT 试剂,所用定标液为配套定标液,检测期间室内质控均在控。统计中孕组和晚孕组做过 2 次 LAP 检测的孕妇(50 例、261 例),计算两次检测间隔时间,并分析两组 LAP 增长速度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用非参数检验中克鲁斯卡尔-沃利斯检验、曼-惠特尼检验,应用 ROC 曲线计算灵敏度和特异度,相关性采用 logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LAP 判断妊娠的 ROC 曲线

绘制 ROC 曲线,结果显示曲线下面积(AUC)为 0.989,灵敏度为 96.6%,特异度为 99.9%,Cut-Off 值为 67.5 U/L,见图 1。

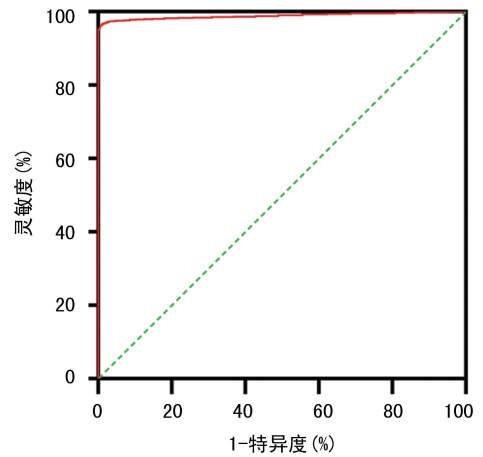


图 1 LAP 判断妊娠的 ROC 曲线

2.2 不同孕期间 LAP 水平比较

早孕组、中孕组、晚孕组较对照组和流产组 LAP 水平升高,晚孕组、中孕组 LAP 水平较早孕组高($P < 0.05$),见表 1。晚孕期 LAP 增长速度比中孕期快,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 不同孕期 LAP 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]

组别	n	LAP 水平
对照组	200	46(42,51)
流产组	86	48(43,52)
早孕组	637	114(94,139) ^{ab}
中孕组	894	230(177,296) ^{abc}
晚孕组	846	235(187,301) ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与流产组比较; ^c: $P < 0.05$, 与早孕组比较。

表 2 中孕期与晚孕期 LAP 增长速度比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, $U \cdot L^{-1} \cdot d^{-1}$]

组别	n	LAP 增长速度
中孕期	50	1.70(1.13,2.19) ^a
晚孕期	261	2.26(1.74,3.09)

^a: $P < 0.05$, 与晚孕期比较。

2.3 多元 logistics 回归

以流产、中孕、晚孕为因变量,LAP 为协变量进行多元 logistics 回归,以流产为参考类别,LAP 每提升 1 个单位水平,孕妇处于中孕期的可能提升 1.158 倍 [$OR = 1.158(95\% CI: 1.121 \sim 1.195, P < 0.05)$],处于晚孕期的可能性提升 1.197 倍 [$OR = 1.197(95\% CI: 1.159 \sim 1.236, P < 0.05)$]

2.4 Hoffmann 法建立不同(早、中、晚)孕期 LAP 参考区间

早孕组回归方程为 $Y = 1.537X + 44.300, R^2 = 0.9068$,参考区间为 48.14~194.16 U/L;中孕组回归方程为 $Y = 3.140X + 86.830, R^2 = 0.9456$,参考区间为 94.68~392.98 U/L;晚孕组回归方程为 $Y =$

$1.857X + 103.800$, $R^2 = 0.9362$, 参考区间为 $108.44 \sim 284.86$ U/L, 且与原参考区间 $0 \sim 70$ U/L 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨 论

近年来, 随着婚育年龄越来越高, 怀孕后胎儿发育不良、停止发育及自然流产患者屡见不鲜^[9-10], 其中原因不明的反复自然流产率为 $1\% \sim 5\%$ ^[11]。目前通过血液监测孕妇妊娠稳定性的指标有孕酮、 β -HCG、雌二醇(E2)、糖类抗原-125(CA125)^[12], 其中妊娠早期孕酮、血清 β -HCG、E2 水平检测对胚胎停育的预测具有较高的临床预测价值^[13], 但妊娠 10 周左右 β -HCG 会达到峰值, 中、晚期会生理性下降, 寻找一种妊娠中晚期的特异性标志物监测妊娠状态显得尤为重要。还有研究表明, 胎盘中的 P-LAP 对维持正常妊娠具有重要作用, P-LAP 也被称为催产素酶, 在妊娠第 37 周可以达到高峰, 分娩结束后可以达到正常值^[14]。还有研究表明, 随着孕期的增加, 若 LAP 没有达到高峰, 有可能是胎盘组织功能发生异常, LAP 或许会随之下降^[15-16]。可见 LAP 在中晚期妊娠中也有着重要作用。

本研究通过绘制 ROC 曲线, 发现 LAP 对判断妊娠的灵敏度及特异度都很高, 进一步证实 LAP 可以作为孕期监测孕妇妊娠情况的指标。通过分组进行非参数检验, 证实妊娠组与对照组、妊娠组与流产组 LAP 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 以流产组为参考类别, 将中孕组与晚孕组对流产组进行多元 logistic 回归, LAP 每提升 1 个单位, 孕妇处于中孕期的可能提升 1.158 倍, 处于晚孕期的可能性提升 1.197 倍。本研究还计算中孕组与晚孕组 LAP 的增长速度, 发现晚孕组 LAP 增长速度较快。未来检验科可以通过优化 LIS 系统, 计算孕妇每次产检 LAP 值, 用 2 次 LAP 差值除以 2 次产检相隔天数, 计算 2 次产检间 LAP 增长速度, 从而作为监测妊娠的一个指标, 这样可以提高 LAP 监测的作用, 对产检结果有指导作用。LAP 作为肝功能检测的指标已运用于临床中, 少有文献报道 LAP 用于孕检项目, 介于 LAP 在妊娠的灵敏度及特异度很高, 将 LAP 加入孕检项目, 可以作为孕期检测妊娠的指标。

本研究还用 Hoffmann 法^[17-21] 建立不同孕期 LAP 的参考区间。试剂说明书给出的参考区间的研究对象是健康成年人, 没有单独建立孕妇的参考区间, 也未见关于孕妇 LAP 参考区间的报道。运用健康人群的参考区间, 孕妇化验单上 LAP 项目均显示增高, 孕妇看到化验单有“异常增高值”难免会引起情绪上的紧张, 但其属于“正常值”。本研究运用不同孕期正常孕妇的 LAP 检测结果建立参考区间, 可以运

用于临床, 既可以指导医生判断不同妊娠妇女的妊娠状况, 也可以指导产检孕妇正确了解自身身体情况。

综上所述, 本文研究了 LAP 判断妊娠的灵敏度及特异度, 并探究 LAP 在中、晚孕期的增长速度, 通过 logistic 回归确立 OR 值, 并建立 LAP 在不同孕期的参考区间, 较之前关于孕期 LAP 的研究进行了更深的探讨, 也给临床提供了有实用价值的建议。

参考文献

- [1] 董彩霞, 荫士安. 中国孕妇营养与健康状况十年回顾[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(1): 94-100.
- [2] BAUGH A T, BASTIEN B, STILL M B, et al. Validation of water-borne steroid hormones in a tropical frog (*Physalaemus pustulosus*) [J]. Gen Comp Endocrinol, 2018, 261: 67-80.
- [3] ZHANG S, CAI X, LUO X, et al. Molecular cloning and characterization of leucine aminopeptidase gene from *Taenia pisiformis* [J]. Exp Parasitol, 2018, 186: 1-9.
- [4] 胡芳, 司平, 袁剑锋, 等. 亮氨酸氨基肽酶的临床应用进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19): 2362-2363.
- [5] 徐跃心, 宋雯霞. P-LAP 在产科领域的研究意义和前景[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(4): 967-970.
- [6] VAN LEER P. Preventing spontaneous abortion with progestin therapy [J]. Am Fam Physician. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31259502/>.
- [7] YU Y, ZHANG X, SHI Q, et al. Essential thrombocytosis with recurrent spontaneous abortion in the mid trimester: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(26): e16203.
- [8] 汤菲, 张智慧, 陈晶, 等. 异常妊娠孕妇血清亮氨酸氨基肽酶活性检测的价值 [J]. 检验医学, 2014, 29(8): 862-864.
- [9] OBUCHOWSKI N A, BULLEN J A. Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine [J]. Phys Med Biol, 2018, 63(7): 07TR01.
- [10] CHEN T, WU S, YANG J, et al. Risk propagation model and its simulation of emergency logistics network based on material reliability [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(23): 4677.

- [11] 尹彦丽. 浅谈体适能、健康体适能及心理健康概念的界定[J]. 科技信息, 2013, 30(21): 288.
- [12] KANG K D, YUN S W, CHUNG U, et al. Effects of methylphenidate on body index and physical fitness in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2016, 31(2): 76-82.
- [13] 许可彩, 于卫华. 老年人功能性体适能的影响因素研究进展[J]. 护理学报, 2019, 26(13): 34-37.
- [14] 沈贤, 王红雨. 苏州市 70 岁及以上老年人健康体适能及与生活质量的关系[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(14): 3527-3529.
- [15] ASSARI S. Self-rated health and mortality due to kidney diseases: racial differences in the United States[J]. *Adv Biomed Res*, 2018, 7: 1-8.
- [16] ORTEGA F B, RUIZ J R, ESPANA-ROMERO V, et al. The international fitness scale (IFIS): usefulness of self-reported fitness in youth[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 701-711.
- [17] KEITH N R, STUMP T E, CLARK D O. Developing a self-reported physical fitness survey[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2012, 44(7): 1388-1394.
- [18] 郭辉. 成年人心肺耐力自我评价方法的研制与参考等级的建立[D]. 北京: 北京体育大学, 2016.
- [19] 夏聪, 许军, 杨泉楠, 等. 自测健康评定量表评价广州市城镇居民健康状况的信效度研究[J]. 中国卫生统计, 2018, 35(1): 29-32.
- [20] 林沅琦, 许军, 谢娟, 等. 天津市城镇居民亚健康健康评定量表的信效度评价[J]. 中国卫生统计, 2019, 36(1): 49-51.
- [21] 陈庆果. 老年人人体适应能力量表和常模的研制及其在体质研究中的应用[D]. 北京: 北京体育大学, 2016.
- [22] 王浩, 陈力潇, 黄璐琦, 等. 基于德尔菲法对中药白术商品规格等级划分的研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 802-805.
- [23] 张圣捷, 陶茂萱, 钮文昇. 采用 Delphi 法筛选城市居民健康生活方式评价指标体系[J]. 中国健康教育, 2019, 35(3): 199-202.
- [24] 王高玲, 蒋欣静, 张怡青. 慢性病患者健康素养评价指标体系 Delphi 法构建[J]. 中国公共卫生, 2018, 34(1): 71-74.
- [25] KIM B, KU M, KIYOJI T, et al. Cardiorespiratory fitness is strongly linked to metabolic syndrome among physical fitness components: a retrospective cross-sectional study[J]. *J Physiol Anthropol*, 2020, 39(1): 30.

(收稿日期: 2020-12-25 修回日期: 2021-04-19)

(上接第 2919 页)

- [11] 贾丽媛, 奚永志, 孙玉英. 免疫学因素在原因不明复发性自然流产发病机制中的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(4): 404-408.
- [12] 朱云, 贾雪梅. β -HCG、PROG、E2 及 CA125 在先兆流产中的临床检测意义[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(4): 441-444.
- [13] 卢伟波. 妊娠早期血清 hCG、PROG、E2 水平检测对胚胎停育的预测价值[J]. 甘肃医药, 2018, 37(10): 889-890.
- [14] 周芳, 周学梅, 罗丹枫. 亮氨酸氨基肽酶在妊娠妇女血清中的水平变化及其意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(9): 1335-1337.
- [15] VELOTTI C, ASTARITA A, SQUILLACE A, et al. On the critical technological issues of friction stir welding lap joints of dissimilar aluminum alloys[J]. *Surf Interface Anal*, 2013, 45(10): 1643-1648.
- [16] YAMAHARA N, NOMURA S, SUZUKI T, et al. Placental leucine aminopeptidase/oxytocinase in maternal serum and placenta during normal pregnancy[J]. *Life Sci*, 2000, 66(15): 1401-1410.
- [17] WEIR R A, CHEW C. Hoffmann's sign[J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1129): 626.
- [18] TAHIR F, QADAR L T, KHAN M, et al. Hoffmann's syndrome secondary to pendred syndrome: a rare case[J]. *Cureus*, 2019, 11(3): e4195.
- [19] NGUYEN G L, PUTNAM S, HAILE M, et al. Diet-induced obesity decreases rate-dependent depression in the Hoffmann's reflex in adult mice[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(20): e14271.
- [20] 赵立悦, 叶贵诚, 袁春雷, 等. 运用实验室数据建立中山地区孕妇 TSH 的参考区间[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 184-188.
- [21] HOLMES D T, BUHR K A. Widespread incorrect implementation of the Hoffmann method, the correct approach, and modern alternatives[J]. *Am J Clin Pathol*, 2019, 151(3): 328-336.

(收稿日期: 2020-11-28 修回日期: 2021-04-11)