

妊娠相关血浆蛋白A (PAPP-A)

妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A) 是一种金属蛋白酶，属于锌肽酶的 metzincin 超家族。它的主要底物是胰岛素样生长因子结合蛋白 4 (IGFBP-4)。这种切割导致结合的 IGF 释放，在促进细胞分化和增殖中起重要作用。PAPP-A 最早是从孕妇的血清中发现的，因此得名。后来，它被证明在多种组织中表达。

两种形式的PAPP-A

异四聚体 PAPP-A(htPAPP-A) 是唐氏综合症的筛查标志物。直到足月，母体血清中的 htPAPP-A 水平随着胎龄增加。如果妊娠早期 htPAPP-A 的浓度显着降低，则表明唐氏综合症的风险较高 (1)。

htPAPP-A 是一种蛋白复合物，由两个 PAPP-A 亚基和两个共价连接的嗜酸性粒细胞碱性蛋白 (proMBP) 前体组成。proMBP 已被证明可抑制这种异聚复合物中 PAPP-A 的蛋白酶活性 (2)。

同型 PAPP-A(dPAPP-A) 在不稳定的冠状动脉粥样硬化斑块中大量表达 (3)。dPAPP-A 作为同型二聚体循环，不与 proMBP 复合。基于几项研究，dPAPP-A 已被认为是急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者斑块不稳定的潜力标志物。不幸的是，dPAPP-A 检测已显示也可检测 htPAPP-A，即与动脉粥样硬化斑块无关的唐氏综合症标志物。为了防止这种情况发生，应设计一种 dPAPP-A 的检测，使其仅识别 dPAPP-A，且不会与 htPAPP-A 发生交叉反应。

使用 dPAPP-A 作为心脏标志物的另一个限制是检测结果容易受到肝素的影响。肝素是一种常用的抗凝剂，通常用于急性心肌梗塞患者治疗。因此，为了使用 dPAPP-A 作为心脏生物标志物，在分析样本时应考虑肝素注射的影响。

dPAPP-A潜力的替代标志物是其主要底物IGFBP-4。如需更多信息，请参阅我们的IGFBP-4技术报告。

免疫诊断试剂的开发

我们提供特异性识别 PAPP-A 和 proMBP 的单克隆抗体，用于开发高灵敏度定量检测 htPAPP-A 的免疫试剂。我们还提供用于开发 dPAPP-A 特异性检测的试剂。

此外，我们提供胎盘中纯化的 htPAPP-A 抗原。HyTest 是该产品全球最大的供应商。

htPAPP-A特异性单克隆抗体

我们提供若干株 htPAPP-A 特异性单克隆抗体。一些单抗识别 PAPP-A 亚基，另外一些特异性识别四聚体复合物的 proMBP 部分。

总PAPP-A和htPAPP-A夹心法免疫检测

所有单抗在夹心法荧光免疫检测中分别作为捕获抗体和检测抗体配对测试，检测 htPAPP-A 和 dPAPP-A。在我们的内部检测中表现最佳的抗体配对见表 1。2 个推荐配对的校准曲线见图 1。

表1. htPAPP-A 和dPAPP-A夹心法免疫检测推荐配对

检测htPAPP-A抗原 (捕获-检测)	检测总PAPP-A抗原 (htPAPP-A和/或dPAPP-A) (捕获-检测)
10E2cc - 5H9	10E2cc - 10E1cc
5H9 - 10E2cc	4G11 - 3C8
5H9 - 7A6	4G11 - 10H9
10E1cc - 11E4	10E1cc - 7A6

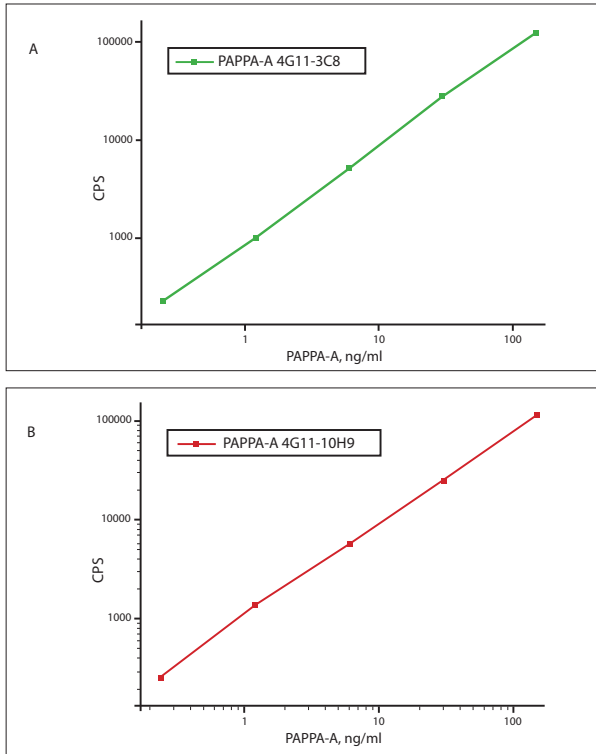


图1. 两种PAPP-A夹心法免疫检测的校准曲线。
(A) 4G11-3C8 (B) 4G11-10H9
捕获抗体: 4G11 (生物素偶联)
检测抗体: 3C8或10H9 (标记稳定的Eu³⁺螯合物)
抗体和抗原在链霉亲和素微孔板上混合后, 室温孵育30分钟。

蛋白免疫印迹中的PAPP-A检测

单克隆抗体 3C8 和 7A6 识别 PAPP-A 亚基, 单克隆抗体 5H9 和 11E4 在还原和非还原条件下 SDS-PAGE 后的蛋白质印迹中识别 htPAPP-A 的 proMBP。单克隆抗体 4G11 和 10E1 仅在非还原条件下电泳后识别蛋白质印迹中的 htPAPP-A (参见图 2, 此处未显示数据)。

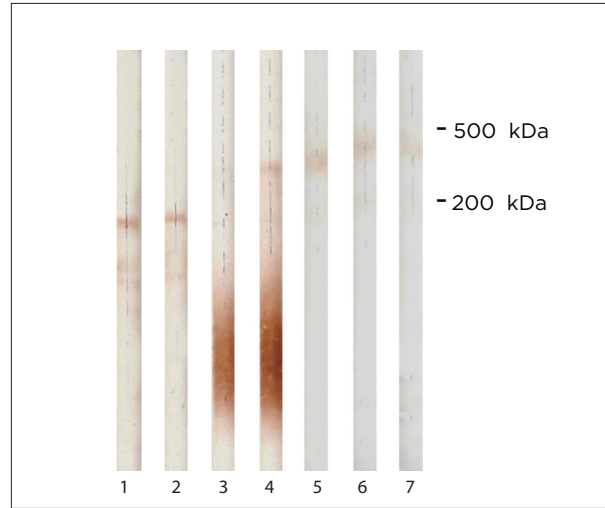


图2. 使用单抗在蛋白质免疫印迹中检测人PAPP-A和ht-PAPP-A的 proMBP亚基
泳道1: 7A6
泳道2: 3C8
泳道3: 5H9 (特异性识别proMBP)
泳道4: 11E4 (特异性识别proMBP)
泳道5: 7A6
泳道6: 3C8
泳道7: 10E1
泳道1-4: 还原条件下的SDS-PAGE
泳道5-7: 非还原条件。使用PAPP-A单克隆抗体检测异四聚体复合物。

dPAPP-A特异性单克隆抗体

我们提供若干只识别dPAPP-A而不与htPAPP-A交叉反应的单克隆抗体。

选择性 dPAPP-A 夹心免疫检测

抗体配对PAPP52-PAPP30特异性识别dPAPP-A。原型试剂中, 1株单抗特异性识别dPAPP-A (Cat.# 4PD4), 而另1株单抗可识别所有已知形式的PAPP-A (Cat.# 4P41)。使用从动脉粥样硬化冠状动脉中纯化的dPAPP-A以及纯化的htPAPP-A (Cat.#8P64) 和人重组dPAPP-A (内部制备) 对原型试剂进行测试。该试剂能够高特异性识别抗原的二聚体形式, 与htPAPP-A具有可忽略的交叉反应性(<1%)。这种配对可用于开发适用于选择性定量检测人血中dPAPP-A夹心免疫检测试剂。

ACS患者血液中dPAPP-A水平

我们使用原型试剂 PAPP52-PAPP30 检测 43 名 ACS (急性心肌梗塞、不稳定型心绞痛) 患者血浆中 dPAPP-A 的浓度。在胸痛发作后 3-20 小时取出样本。作为对照, 我们使用了从 34 名非 ACS 患者获得的血浆样本。ACS 患者血浆中的 dPAPP-A 水平是对照组血浆中的 2.77 倍 ($P < 0.0005$) (见图 3)。

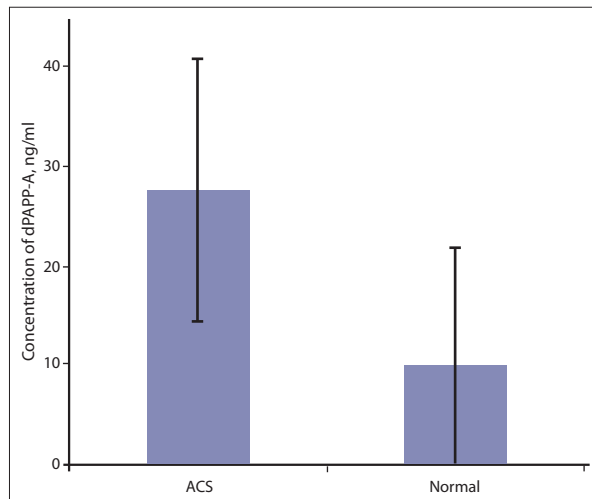


图 3. 使用 PAPP52-PAPP30 夹心法免疫检测试剂测定 (平均值 \pm SD) 43 名 ACS 患者 (ACS) 和 34 名非 ACS 患者对照组 (正常) 血浆样品中的 dPAPP-A 浓度。

捕获抗体: PAPP52

检测抗体: PAPP30 (标记 Eu3+ 螯合剂)

孵育体积: 100 μ l

孵育时间: 室温 30 分钟

订购信息

单克隆抗体

产品信息	货号	克隆号	亚型	备注
妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A), 人	4P41	5H9	IgG2b	EIA, proMBP subunit
		4G11	IgG2a	EIA, WB, PAPP-A 亚基
		3C8	IgG2a	EIA, WB, PAPP-A 亚基
		10H9	IgG2a	EIA, PAPP-A 亚基
		11E4	IgG2b	WB, proMBP 亚基
		7A6	IgG2a	EIA, PAPP-A 亚基
		PAPP52	IgG1	EIA, PAPP-A 亚基
妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A), 人, 体外生产	4P41cc	10E1cc	IgG2b	EIA, WB, PAPP-A 亚基
		10E2cc	IgG2b	EIA, PAPP-A 亚基
二聚体形式妊娠相关血浆蛋白 A (dPAPP-A), 人	4PD4	PAPP30	IgG1	EIA, PAPP-A 二聚体形式

抗原

品名	货号	纯度	来源
PAPP-A, 妊娠相关蛋白 A	8PA1	>90%	重组

请注意, 技术报告中提供的部分或全部数据是使用体内生产的单克隆抗体制备的。体外生产的单克隆抗体具有相同的性能。

参考文献

1. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. // *Adv Clin Chem.* 2007;43:177-210.
2. Overgaard, MT., Haaning, J., Boldt, HB., Olsen, IM., Laursen, LS., et al. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. // *J Biol Chem;* 275:31128-33 (2000).
3. Bayes-Genis, A., Conover, C. A., Overgaard, M. T., Bailey, K. R., Christiansen, M., Holmes, D. R. Jr, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. // *N Engl J Med,* 345 (14), 1022-9 (2001).