

探讨 BA, EMAb 及 ACA 与不明原因复发性自然流产的相关性*

陈柳青, 连炬飞, 曾丽, 赖科峰, 林珠 (广东省妇幼保健院检验科, 广州 510010)

摘要:目的 探讨封闭抗体(BA), 抗子宫磷脂抗体(EMAb)及抗心磷脂抗体(ACA)联合检测与不明原因复发性自然流产(URSA)的相关性。方法 选取不明原因复发性自然流产144例, 偶发性自然流产166例和正常体检孕妇188例, 检测其BA, EMAb和ACA并行统计学分析。结果 URSA组分别与偶发性自然流产组及对照组相比较, BA阴性率(74.31%, 25.30%和50.53%), EMAb阳性率(35.42%, 7.23%和6.91%)和ACA阳性率(26.39%, 5.42%和5.32%)差异均有统计学意义($\chi^2=19.344\sim74.180$, P 值均 <0.05 ; $\chi^2=37.837\sim42.586$, P 值均 <0.05 ; $\chi^2=26.355\sim29.270$, P 值均 <0.05)。URSA组的BA, EMAb和ACA联合检测阳性率(84.72%)明显高于偶发性自然流产组及对照组($\chi^2=35.532\sim93.076$, P 值均 <0.05)。结论 BA的缺乏, EMAb和ACA的产生与不明原因复发性自然流产存在密切的关系, 联合检测对辅助诊断URSA及其预后判断具有重要的临床指导意义。

关键词: 封闭抗体; 抗子宫内膜抗体; 抗心磷脂抗体; 不明原因复发性自然流产

中图分类号: R714.21; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)04-137-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.04.042

Discussing the Correlation between BA, EMAb, ACA and Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion

CHEN Liu-qing, LIAN Ju-fei, ZENG Li, LAI Ke-feng, LIN Zhu

(Department of Clinical Laboratory,

Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 510010, China)

Abstract: **Objective** To discuss the correlation between the joint detection of BA, EMAb, ACA and unexplained recurrent spontaneous abortion(URSA). **Methods** Selected 144 URSA cases, 166 SA(sporadic abortion) cases, 188 normal pregnant women, and detected their BA, EMAb, ACA and statistical analysis of parallelism. **Results** Comparing URSA group with SA group and control group respectively, there were significant statistical difference between BA negative rate (74.31%, 25.30% and 50.53%), EMAb positive rate (35.42%, 7.23% and 6.91%) and ACA positive rate (26.39%, 5.42% and 5.32%) ($\chi^2=19.344\sim74.180$; $P<0.05$; $\chi^2=37.837\sim42.586$, $P<0.05$), ($\chi^2=26.355\sim29.270$, $P<0.05$). URSA group's BA, ACA and EMAb joint detection rate of positive (84.72%) was significantly higher than SA group and the control group ($\chi^2=35.532\sim93.076$, $P<0.05$). **Conclusion** There was a close relationship between the lack of BA, the generation of EMAb, ACA and unexplained recurrent spontaneous abortion. Joint detection has important clinical significance in auxiliary diagnosis of unexplained recurrent spontaneous abortion and prognosis judgement.

Keywords: blocking antibodies; antiendometrial antibodies; anticardiolipin antibodies; unexplained recurrent spontaneous abortion

连续两次或以上的自然流产被称为反复自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA), 是一种常见的妊娠期并发症疾病, 发病机率约为5%^[1,2]。免疫疾病、内分泌异常、组织感染、生物遗传及生殖道畸形等疾病是导致RSA的常见诱因。由于RSA发病机制复杂, 影响因素多, 约有50%的病例病因不明, 称为不明原因复发性自然流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)^[3]。大量研究表明, 封闭抗体(blocking antibodies, BA)缺失是不明原因复发性自然流产

的主要诱因之一^[4,5]; 抗子宫内膜抗体(antiendometrial antibodies, EMAb)是一种由异位子宫内诱导产生的自身抗体, 与妇女不孕和习惯性流产有着密切关系^[6]; 抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibodies, ACA)是一种自身免疫性抗体, 具有强烈的凝血活性, 可直接造成血管内皮细胞损伤, 进而导致流产的发生^[7]。本文通过对310例流产孕妇及188例正常妊娠孕妇BA阴性率, EMAb及ACA阳性率的比较, 以探讨BA, EMAb, ACA联合检测在URSA中的应用价值, 现归纳总结如下。

* 基金项目: 广东省中医药局(20122175), 五千颗粒对封闭抗体缺乏所致复发性流产患者的临床观察。

作者简介: 陈柳青(1981—), 女, 学士, 主管技师, 从事临床检验, 血液检验, 生化检验等, Tel: 18620082317, E-mail: chenliuqing2000@163.com。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本文样本选取广东地区2012年3月~2014年10月在广东省妇幼保健院产科就诊的144例URSA患者为URSA组,平均年龄 26.42 ± 3.55 岁,平均孕周 10.23 ± 2.56 周。166例偶发性自然流产患者为偶发性自然流产组,平均年龄 27.12 ± 2.98 岁,平均孕周 9.98 ± 3.44 周。同时随机选取188例正常妊娠孕妇为对照组,平均年龄 26.34 ± 3.22 岁,平均孕周 10.42 ± 3.55 周。三组的年龄和孕周差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有被选取孕妇为单胎妊娠,调研期间,均未服用可能对检测结果造成影响的药物,所选对象无染色体异常、肝肾疾病及生殖道畸形等疾病,且其配偶精液检查各项参数正常。

1.2 试剂和仪器 用北京索奥生物技术公司酶联免疫吸附法(ELISA)测定BA,深圳安群生物技术公司酶联免疫吸附法(ELISA)测定EMAb,天津秀鹏生物技术公司酶联免疫吸附法(ELISA)测定ACA。

1.3 方法 所有被选对象清晨空腹用分离胶促凝管采取静脉血3 ml,3 000 r/min离心10 min,测定

其BA,EMAb和ACA。

1.4 统计学分析 本文分析采用SPSS19.0统计软件,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson相关分析,当 $P \leq 0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间各指标间的比较 见表1。URSA组分别和偶发性自然流产组及对照组相比较,BA阴性率,EMAb阳性率,ACA阳性率差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)。偶发性自然流产组与对照组比较,BA阴性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 联合检测阳性率比较 见表1。把BA阴性,EMAb阳性,ACA阳性任意一项满足条件即设定为联合检测阳性。URSA组分别和偶发性自然流产组、对照组相比较,联合检测的阳性率差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)。

2.3 URSA组不同流产次数与三指标间的关系 见表2。在URSA组中,随着流产次数的增加,BA阴性率,EMAb阳性率,ACA阳性率明显增高。经Pearson相关分析显示,三指标与流产次数呈正相关($r = 0.971 \sim 0.999$, P 值均 < 0.05)。

表1 各组间的BA阴性率,EMAb阳性率,ACA阳性率及联合检测阳性率比较[n(%)]

组别	URSA组(n=144)	偶发性自然流产组(n=166)	对照组(n=188)	χ^2 值	P值
BA阴性率	107(74.31)	42(25.30)	95(50.53)	19.344~74.180	0.000
EMAb阳性率	51(35.42)	12(7.23)	13(6.91)	37.837~42.586	0.000
ACA阳性率	38(26.39)	9(5.42)	10(5.32)	26.355~29.270	0.000
联合检测	122(84.72)	50(30.12)	101(53.72)	35.532~93.076	0.000

表2 URSA组不同流产次数各项指标的检查比较[n(%)]

组别	n	BA阴性率	EMAb阳性率	ACA阳性率
流产2次	50	31(62.00)	13(26.00)	9(18.00)
流产3次	57	42(73.68)	20(35.09)	13(22.81)
流产4次	22	19(86.36)	10(45.45)	9(40.91)
流产 ≥ 5 次	15	15(100.00)	8(53.33)	7(46.67)

3 讨论 在现代免疫学中,妊娠可视为一种特殊而复杂的半同种异体移植过程。BA是妊娠过程中母体为了识别胎儿组织携带的父系抗原,抵抗滋养叶淋巴细胞交叉抗原(TLX)和人类白细胞抗原(HLA)而产生的一种特异性IgG抗体^[8]。Gao等^[9,10]研究认为,BA能维持妊娠的正常进行,保护胎儿、胎盘等妊娠组织免受母体自身的免疫攻击。在妊娠初期,由于BA的相对不足或缺乏,会使母体TH细胞对受精卵的着床和胚胎的生长产生免疫排斥,进而导致不明原因复发性自然流产(URSA)。本研究中,URSA组的BA阴性率明显高于偶发性自然流产组和对照组,且达到74.31%。随

着流产次数的增加,BA阴性率明显增高,甚至达到100%,提示BA的缺失与URSA存在密切的关系与于红玲等^[10]研究结果一致。因此,检测流产妇女的BA阴性率可作为排查不明原因复发性自然流产的敏感指标。

EMAb是子宫内膜由于异位子宫内膜刺激的病理状态下而诱导产生的一种自身免疫抗体^[11]。正常情况下,孕龄妇女的子宫内膜生理性,周期性剥落并随月经流出,是不会诱发机体产生自身免疫反应。在某些病理情况下如:子宫内膜感染、剖宫产、人流术后等,均有可能导致子宫内膜异位症,即含有子宫内膜碎片的经血通过输卵管逆流入盆腔^[12],以子宫内膜作为抗原诱发机体发生的一种自身免疫反应,进而刺激机体产生EMAb。EMAb的靶抗原是一种孕激素依赖性糖蛋白,来源于子宫内膜腺体上皮细胞的胞液中,该细胞主要存在于分泌期子宫内膜中。当子宫内膜中的EMAb靶抗原与EMAb结合后,激活补体系统,在补体参与下,

使子宫内膜发生病理性免疫损伤,从而影响受精卵的着床和胚胎的发育,导致妇女的不孕或自然流产。本研究发现,URSA组EMAb阳性率为35.42%,与偶发性自然流产组、对照组相比较,差异有统计学意义,且EMAb阳性率与流产次数呈正相关。因此,借助EMAb的检测,能为妇女的原发不孕、继发不孕及URSA提供新的诊断依据。

近年来,ACA已被广泛应用于筛查妇女的不孕不育和反复自然流产中^[13]。ACA是一组自身免疫性抗体,主要由心肌、子宫内皮细胞膜上带负电荷的心磷脂应激产生,具有强烈的凝血活性^[14~16]。研究得出,ACA能作用于子宫内膜上的心磷脂造成的血管内皮细胞损伤,同时能令机体处于血液高凝状态,使胎盘循环的微小血管发生局部血栓或梗死;ACA还具有激活血小板、促进凝血,导致血小板聚集等功能,进一步加剧血栓的形成,最终导致胎儿发生缺血缺氧、流产、发育不良、死胎等。本研究结果显示,当URSA发生时,ACA阳性率明显升高,为26.39%,且ACA阳性率随着流产次数增加而明显增加。表明ACA与URSA存在密切关系,ACA不失为一个良好的指标。

综上所述,BA的缺乏,EMAb,ACA的产生与URSA存在密切的关系,联合检测阳性率达到84.72%。BA,EMAb,ACA的检测可作为平行试验,从三种不同的途径反应URSA的存在,联合检测能够有效地提高诊断试验的灵敏度,不易漏诊,在URSA的诊断中显得尤为重要。但URSA的致病机制、影响因素及波动范围有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] Choi TY, Lee HM, Park WK, et al. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2014, 57(6): 518-525.
- [2] Sereshki N, Gharagozloo M, Ostadi V, et al. Variations in T-helper 17 and regulatory T cells during the menstrual cycle in peripheral blood of women with recurrent spontaneous abortion[J]. *Int J Fertil Steril*, 2014, 8(1): 59-66.
- [3] Wu L, Luo LH, Zhang YX, et al. Alteration of Th17 and Treg cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion before and after lymphocyte immunization therapy[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014 (12): 74.
- [4] 张劲丰, 杨延斌, 苏荣, 等. 封闭抗体在不同孕育状态妇女中的分布规律[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(2): 298-300.
Zhang JF, Yang YB, Su R, et al. The study on the distribution of block antibody among the women in different breed status[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2013, 28(2): 298-300.
- [5] 郭虹, 杨华, 王维鹏. 反复自然流产中封闭抗体、抗心磷脂抗体检测的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(7): 773, 775.
Guo H, Yang H, Wang WP. Significance of blocking antibody and anticardiolipin antibody in patients with recurrent spontaneous abortion[J]. *Int J Lab Med*, 2013, 34(7): 773, 775.
- [6] Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, et al. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women-potential risk factor for implantation failure [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(5): 349-357.
- [7] 孙娜, 张文静, 高飞, 等. $\beta 2$ GP I 及其抗体与抗磷脂综合征的研究进展[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(1): 19-22.
Sun N, Zhang WJ, Gao F, et al. Research progress of $\beta 2$ glycoprotein I and anti- $\beta 2$ GP I antibodies and antiphospholipid syndrome[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2015, 30(1): 19-22.
- [8] 黄永富, 王冲. 封闭抗体检测在复发性自然流产患者淋巴细胞主动免疫治疗中的应用[J]. *黑龙江医学*, 2014, 38(4): 364-368.
Huang YF, Wang C. Application of blocking antibody detection in lymphocyte active immunotherapy for recurrent spontaneous abortion patients [J]. *Heilongjiang Medicine Journal*, 2014, 38(4): 364-368.
- [9] 高汉义, 陶恩学, 王燕, 等. 调免3号对封闭抗体缺乏型反复自然流产免疫调节作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(6): 766-769.
Gao HY, Tao EX, Wang Y, et al. Immunoregulation effects of Tiaomian No. 3 for recurrent spontaneous abortion caused by shortage of blocking antibodies [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2012, 32(6): 766-769.
- [10] 于红玲, 邓晓惠, 晁岚, 等. 配偶淋巴细胞免疫治疗次数和注射方式对复发性流产患者封闭抗体阳转率的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(12): 903-906.
Yu HL, Deng XH, Chao L, et al. Study on positive rate of blocking antibody in women with recurrent spontaneous abortion administered by route and frequency of paternal lymphocyte immunotherapy [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, 48(12): 903-906.
- [11] 陈海玲, 宁学玲. 抗子宫内膜抗体和抗精子抗体对不孕者和习惯性流产者的检测及临床探讨[J]. *吉林医学*, 2013, 34(16): 3090-3092.
Chen HL, Ning XL. Detection and clinical discussion of the EMAB and ASAB to the infertility, habitual abortion [J]. *Jilin Medical Journal*, 2013, 34(16): 3090-3092.
- [12] Collazo MS, Porrata-Doria T, Flores I, et al. Apolipoprotein E polymorphisms and spontaneous pregnancy loss in patients with endometriosis [J]. *Mol Hum Reprod*, 2012, 18(7): 372-377.
- [13] Lacroix O, Despierres L, Courbiere B, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion: a review [J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 113(5): 855-865.

- spholipid antibodies in women undergoing in vitro fertilization treatment: clinical value of IgA anti- β 2 glycoprotein I antibodies determination[J]. Biomed Res Int, 2014(2014):314704.
- [14] Suh-Lailam BB, Cromar A, Davis KW, et al. APhL antibody ELISA as an alternative to anticardiolipin test for the diagnosis of antiphospholipid syndrome [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2012, 5(3):210-215.
- [15] Ciesla M, Wypasek E, Undas A. IgA antiphospholipid antibodies and anti-domain 1 of beta 2 glycoprotein 1 antibodies are associated with livedo reticularis and heart valve disease in antiphospholipid syndrome [J]. Adv Clin Exp Med, 2014, 23(5):729-733.
- [16] Al Samarrai AA, Hilmi FA, Al-Allawi NA, et al. Antiphospholipid antibodies in iraqi women with recurrent mid-trimester abortions [J]. J Lab Physicians, 2012, 4(2):78-82.

收稿日期:2015-03-08

修回日期:2015-07-13