

女性不孕症患者抗心磷脂抗体 和抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体的检测及临床应用*

黄杰¹, 王青¹, 李良军², 张策² (1. 大连市妇女儿童医疗中心检验科, 辽宁大连 116027;
2. 大连医科大学附属第二医院, 辽宁大连 116023)

摘要:目的 探讨不同亚型(IgG 和 IgM)抗心磷脂抗体(aCL)和抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体(anti- β_2 GP I)与女性不孕症的关系。方法 选取 2015 年 5~8 月大连市妇女儿童医疗中心确诊的女性不孕症患者 296 例和同期的健康体检者 31 例,应用化学发光法对两组的 IgG 和 IgM 型 aCL 和 anti- β_2 GP I 进行检测。计算女性不孕症组及健康对照组中不同亚型抗磷脂抗体的阳性率,两组间抗体浓度分布的比较采用 Mann-Whitney U 检验。结果 aCL IgG 在女性不孕症和健康组中的阳性率分别为 0.34% 和 0.00%, aCL IgM 在女性不孕症和健康组中的阳性率分别为 1.35% 和 0.00%, β_2 GP I IgG 在女性不孕症和健康组中的阳性率均为 0.00%, β_2 GP I IgM 在女性不孕症和健康组中的阳性率分别为 0.34% 和 0.00%。aCL IgG 在两组间的比较差异有统计学意义($P=0.013$),其余三项指标女性不孕症组与健康对照组检验差异均无统计学意义。结论 实验室还要进一步检测狼疮样抗凝物(LA),综合上述指标,排除女性不孕症患者中患有抗磷脂综合征的患者,为后续治疗奠定实验室基础。

关键词:抗心磷脂抗体;抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体;女性不孕症

中图分类号:R711.77;R392.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)05-142-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.042

Detection and Clinic Application of Antiphospholipid Antibody and Anti- β_2 -GP I in Female Infertility

HUANG Jie¹, WANG Qing¹, LI Liang-jun², ZHANG Ce² (1. Department of Clinical Laboratory,
Dalian Women and Children's Medical Centre, Liaoning Dalian 116027, China;
2. the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116023, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation of different antiphospholipid antibody isotypes in female infertility. Methods

Selected 296 patients with female infertility and 31 normal female between May 2015 to August 2015 in Dalian Women's and Children's Medical Centre. All the antibodies were detected by chemiluminiscence. The positive rate of antiphospholipid antibodies in female infertility patients and health controls were calculated. The concentrations of antiphospholipid antibodies in different groups were compared with Mann-Whitney U test. Results The positive rate of aCL IgG of female infertility and normal female were 0.34% and 0.00%. The positive rate of aCL IgM of female infertility and normal female were 1.35% and 0.00%. The positive rate of β_2 GP I IgG of female infertility and normal female were 0.00% and 0.00%. The positive rate of β_2 GP I IgM of female infertility and normal female were 0.34% and 0.00%. aCL IgG were different between female infertility and normal female ($P=0.013$), others had no significant difference. Conclusion Need to detect LA, combined with aCL and anti- β_2 GP I, exclusively diagnose APS, laid the foundation of sequential treatment.

Keywords: anti cardiolipin antibody; anti-beta β_2 -Glycoprotein I antibody; female infertility

抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, APA)是一组自身免疫性抗体,主要由狼疮样抗凝物(LA)、抗心磷脂抗体(aCL)和抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体(anti- β_2 -GP I)组成。APA 阳性的妇女易发生、复发性流产和妊娠晚期并发症如妊娠期高血压综合征、胎儿生长受限等^[1]。本研究通过检测女性不孕症患者和健康对照组中 IgG, IgM 型 aCL 和抗 β_2 -GP I 抗体,评估其妊娠的成功率和可能发生的并发症的关系,为后续治疗奠定基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象 女性不孕症组为 2015 年 5~8 月在大连市妇女儿童医疗中心确诊的患者共 296 例,

年龄 35 ± 6 岁。健康对照组:为本院同期女性健康体检患者共 31 例,已婚并育有 1 胎以上,经检查无自身免疫性疾病、血栓事件,年龄 34 ± 7 岁。

1.2 材料和方法

1.2.1 标本采集:所有受检者均采取静脉血 3 ml, 1 200 r/min 离心 10 min, 收集血清,保存于一 20℃。

1.2.2 抗心磷脂抗体(aCL)和抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体(anti- β_2 -GP I)的检测: IgG 型和 IgM 型的 aCL 和 anti- β_2 -GP I 抗体均采用化学发光法检测(美国 werfen 公司)。aCL IgG > 20 U/ml 为阳性, aCL IgM > 20 U/ml IgG 为阳性。IgG 型和 IgM 型的

* 作者简介:黄杰(1982-),女,硕士研究生,主管检验师,研究方向:不孕不育免疫学诊断。

anti- β_2 -GP I >20RU/ml 为阳性。

1.3 统计学分析 应用 SPSS20.0 统计学软件。计算女性不孕症组及健康对照组中不同亚型抗磷脂抗体的阳性率,不同组间抗体浓度分布的比较采用 Mann-Whitney U 检验,采用单因素分析 aCL IgG, aCL IgM, anti- β_2 -GP I IgG, anti- β_2 -GP I IgM 与女性不孕症的关系。

2 结果

2.1 女性不孕症组与健康对照组中抗心磷脂抗体的阳性率和浓度 见表1。女性不孕症组中 aCL

IgG 的阳性率为 0.34%(1/296), aCL IgM 的阳性率为 1.35%(4/296), anti- β_2 -GP I IgG 的阳性率为 0(0/296), anti- β_2 -GP I IgM 的阳性率为 0.34%(1/296)。正常对照组中 aCL IgG 的阳性率为 0(0/296), aCL IgM 的阳性率为 0(0/296), anti- β_2 -GP I IgG 的阳性率为 0(0/296), anti- β_2 -GP I IgM 的阳性率为 0(0/296)。aCL IgG 在两组中比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其余三项指标不孕症组与对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 anti- β_2 -GP I 和 aCL 与女性不孕症的关系

表1 各组不同亚型 aCL 和抗 β_2 GP I 抗体的浓度[中位数]

项 目	女性不孕症组(n=296)	健康对照组(n=31)	Z 值	P 值
aCL	IgG(U/ml)	2.60	-2.482	0.013*
	IgM(U/ml)	2.70	-0.314	0.761
anti- β_2 -GP I	IgG(RU/ml)	6.40	-1.016	0.310
	IgM(RU/ml)	1.40	-1.698	0.089

见表2。

表2 单因素分析 anti- β_2 -GP I 和 aCL 与女性不孕症的关系

变 量	OR	95%CI	P 值
aCL IgG	0.299	0.087~1.021	0.054
aCL IgM	1.004	0.942~1.069	0.904
anti- β_2 -GP I IgG	0.926	0.526~1.631	0.791
anti- β_2 -GP I IgM	0.984	0.882~1.099	0.779

3 讨论 抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, APLs)是一组作用于磷脂和(或)磷脂结合蛋白的异质性抗体。抗磷脂抗体的产生是动静脉及小血管血栓形成的重要原因。抗磷脂抗体对胎盘滋养细胞具有细胞毒性,通过诱导局部炎症反应和活化补体系统导致病态妊娠。女性不孕症的原因十分复杂,可能有多,在不明原因的不孕不育中,免疫因素占了很大的比重,国内外一些研究发现有20%的患者与免疫功能异常有关[2]。

aCL 已经被临床广泛应用多年,但由于试剂盒生产尚未标准化,致使各实验室报告的不孕不育患者中其阳性率差异较大,本实验室采用沃芬公司最新生产的化学发光方法检测。aCL IgG 在女性不孕症和健康组中的阳性率分别为 0.34% 和 0.00%, aCL IgM 在女性不孕症和健康组中的阳性率分别为 1.35% 和 0.00%, anti- β_2 GP I IgG 在女性不孕症和健康组中的阳性率均为 0.00%, anti- β_2 GP I IgM 在女性不孕症和健康组中的阳性率分别为 0.34% 和 0.00%。我们研究中 aCL 与 anti- β_2 GP I 抗体的阳性率均很低,与以往报道不一致。李娜等[3]应用欧盟的酶联免疫吸附法试剂检测女性不孕症组与健康对照组比较差异有统计

学意义($\chi^2 = 5.47, P = 0.019$),与我们的结果有明显差异。这可能是由于 aCL 和 anti- β_2 GP I 抗体检测目前缺少标准化程序,各个实验室结果之间存在较大差异有关。但是由于在本研究中健康对照组 aCL IgG, aCL IgM, anti- β_2 GP I IgG, anti- β_2 GP I IgM 四项指标阳性率为 0.00%, 卡方计算不会太准确,我们未采用卡方计算比较两组的阳性率。数据为偏态分布,用 Mann-Whitney U 检验比较两组间差异。本研究仅可见 aCL IgG 在两组间的比较差异有统计学意义($P = 0.013$),其余三项指标女性不孕症组与健康对照组均无差异。既往研究认为 IgG 型抗体比 IgM 型抗体与疾病的关系强[4],这与本研究结果一致。

表2中,单因素分析 aCL IgG, aCL IgM, anti- β_2 GP I IgG, anti- β_2 GP I IgM 四项指标与女性不孕症关系 OR 值分别为 0.299, 1.004, 0.926, 0.984, P 值均 > 0.05,可见上述四项指标与女性不孕症无明显相关性。综上所述, IgG 和 IgM 型 aCL 和 anti- β_2 GP I 抗体在女性不孕症患者中有很低的阳性率,与女性不孕症关系无明显相关性。本实验室还要进一步检测 LA, 综合上述指标,排除女性不孕症患者中患有抗磷脂综合征的患者,为后续治疗奠定实验室基础。

参考文献:

- [1] 毕燕玲,李 珩,宁 秋. 不孕及反复流产患者抗心磷脂抗体和抗 β_2 糖蛋白 I 抗体的检测及意义[J]. 广东医学院学报, 2010, 28(4): 415-416, 419.
Bi YL, Li H, Ning Q. Detection and significance of anticardiolipin antibodies and anti- β_2 glycoprotein 1 antibodies in infertility and repeated (下转 146 页)

速度增加并不明显,从而导致数量及体积变化不显著,两组 PDW 无显著性差异则进一步证实了上述推论。平均血小板质量(MPM)是一项新型血小板研究参数,它主要反映血小板的质量大小,与血小板活化程度密切相关,有报道相类似参数与重症炎症反应显著相关^[11]。本研究显示 KD 急性期 MPM 显著低于对照组,可能是由于血小板激活后内容物大量释放导致质量显著降低所致。本研究显示,MPM 敏感度与特异度分别为 78.63% 和 86.21%,明显高于其他指标。

在资料调查时我们发现部分并发冠状动脉病变的 KD 患儿 MPM 异常水平持续时间明显延长,但还缺乏大样本的调查。另外,MPM 是否能判断 KD 的预后以及是否有助于鉴别诊断 KD 与 IKD 还有待进一步的研究。总之,MPM 作为一项新的反映血小板早期活化的指标,对 KD 诊断具有较好的临床价值,其结果应该引起临床医生重视。

参考文献:

- [1] 李晓惠. 川崎病诊断与治疗新进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(1):9-13.
Li XH. Advances in diagnosis and treatment of Kawasaki disease[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics,2013,28(1):9-13.
- [2] Ayusawa M, Snonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition) [J]. Pediatr Int, 2005, 47(2): 232-234.
- [3] 胡淑玲, 党小军, 崔化龙, 等. 西安地区健康成人血小板参数的调查分析[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(4): 101-102.
Hu SL, Dang XJ, Cui HL, et al. Investigation and analysis of healthy adults' platelet parameters in Xi'an [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(4): 101-102, 105.
- [4] Jia S, Li C, Wang G, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 162(1): 131-137.
- [5] 杨波, 朱义杰, 罗军, 等. 川崎病流行病学、病因和发病机制的新进展[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(2): 189-192.
Yang B, Zhu YJ, Luo J, et al. Advances in epidemiology, etiology and pathogenesis of Kawasaki disease[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2014, 32(2): 189-192.
- [6] 朱美华, 梁敏, 王志坚, 等. 1991~2001 年与 2002~2011 年川崎病临床特点的异同[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(9): 686-689.
Zhu MH, Liang M, Wang ZJ, et al. Clinical similarities and differences in Kawasaki disease during 1991~2001 and 2002~2011 periods[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2013, 28(9): 686-689.
- [7] 张小平, 李亚蕊. 血清降钙素原水平在早期辅助诊断不完全川崎病中的价值[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(11): 1476-1477.
Zhang XP, Li YR. The value of serum procalcitonin in the early auxiliary diagnosis of incomplete kawasaki disease[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2013, 13(11): 1476-1477.
- [8] 梁深. 川崎病患者治疗前后血清 hs-CRP, IL-6 和 PCT 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(6): 639-640.
Liang S. The clinical significance of the serum hs-CRP, IL-6 and PCT before and after treatment in children with kawasaki disease[J]. Journal of Radioimmunology, 2012, 25(6): 639-640.
- [9] 刘健, 万磊, 冯云霞, 等. 四种风湿病患者血小板参数变化及外周血 BTLA, Treg 观察[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(4): 508-511.
Liu J, Wan L, Feng YX, et al. Observation changes of platelet parameters and BTLA, Treg in four kinds of rheumatic diseases[J]. Chinese Journal of Immunology, 2014, 30(4): 508-511.
- [10] 高锦萍, 胡丹. 动态观察血小板参数对川崎病的临床意义[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(20): 2538-2539.
Gao JP, Hu D. The clinical significance of the dynamic observation of the platelet parameters to kawasaki disease[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2012, 25(20): 2538-2539.
- [11] 高艳霞, 李莉, 李毅, 等. 血小板参数在感染性休克患者中的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(1): 28-32.
Gao YX, Li L, Li Y, et al. Change of platelet parameters in septic shock patients[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2014, 26(1): 28-32.

收稿日期: 2015-02-09

修回日期: 2016-05-23

(上接 143 页)

- anti-abortion[J]. Journal of Guangdong Medical University, 2010, 28(4): 415-416, 419.
- [2] Raby A, Moffat K, Crowther M. Anticardiolipin antibody and anti-beta 2 glycoprotein I antibody assays [J]. Methods Mol Biol, 2013(992): 387-405.
- [3] 李娜, 荣扬, 王珍光. 抗-β2 糖蛋白 I 抗体在女性不孕症及先兆性流产中的检测及意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 42-45.
Li N, Rong Y, Wang ZG. Detection and significance of anti-β2 glycoprotein I antibodies in female infertility

and threatened abortion[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(2): 42-45.

- [4] 张蜀澜, 吴子燕, 陈思, 等. 不同亚型抗磷脂抗体在系统性红斑狼疮诊断中的价值[J]. 中华医学检验杂志, 2014, 37(8): 597-602.
Zhang SL, Wu ZY, Chen S, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2014, 37(8): 597-602.

收稿日期: 2015-09-08

修回日期: 2016-02-09