

· 论著 ·

复发性流产女性患者生殖免疫抗体阳性检测率结果分析及临床意义

付亚利^{1,*} 王 娜²

郑州大学附属郑州中心医院检验科(河南 郑州 450007)

【摘要】目的 分析复发性流产(RSA)女性患者生殖免疫抗体阳性检测率,并分析其临床意义。**方法** 选取2021年5月至2022年5月在本院就诊的RSA女性患者120例作为观察组,另选取同时期在本院进行孕检的正常女性30例作为对照组,比较两组生殖免疫抗体[抗HCG抗体(AHCGAb)、抗精子抗体(AsAb)、抗卵巢抗体(AOVAb)、抗子宫内膜抗体(AEMAb)、抗心磷脂抗体(ACA-IgG)]检测阳性率的差异。依据年龄、病因、体质量指数(BMI)再将观察组120例RSA患者分为不同亚组,比较不同亚组间生殖免疫抗体检测阳性率的差异。**结果** 观察组AHCGAb、AsAb、AOVAb、AEMAb、ACA-IgG的阳性率分别为23.33%、24.17%、18.33%、18.33%、23.33%,均较对照组的6.67%、6.67%、3.33%、3.33%、6.67%更高($P<0.05$)。不同年龄、病因、BMI的RSA患者AHCGAb、AsAb、AOVAb、AEMAb、ACA-IgG阳性检出率比较均无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 生殖免疫抗体检测在女性RSA患者的临床诊治中具有重要的临床意义,有必要对RSA患者进行生殖免疫抗体的检测。

【关键词】 复发性流产; 生殖免疫抗体; 流产; 自身免疫

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.6.043

Analysis of Positive Detection Rate of Reproductive Immune Antibody in Female Patients with Recurrent Abortion and Its Clinical Significance

FU Ya-li^{1,*}, WANG Na².

Clinical Laboratory of Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the positive detection rate of reproductive immune antibody in female patients with recurrent abortion (RSA) and its clinical significance. **Methods** A total of 120 female RSA patients who received treatment in our hospital from May 2021 to May 2022 were selected as the observation group, and 30 normal women who underwent pregnancy examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The positive rates of reproductive immune antibodies (anti-HCG antibody (AHCGAb), anti-sperm antibody (AsAb), anti-ovarian antibody (AOVAb), anti-endometrial antibody (AEMAb) and anti-cardiolipin antibody (ACA-IgG)) were compared between the two groups. According to age, etiology and body mass index (BMI), 120 RSA patients in the observation group were divided into different subgroups, and the difference of the positive rate of reproductive immune antibody detection among different subgroups was compared. **Result** The positive rates of AHCGAb, AsAb, AOVAb, AEMAb and ACA-IgG in the observation group were 23.33%, 24.17%, 18.33%, 18.33% and 23.33%. They were higher than 6.67%, 6.67%, 3.33%, 3.33% and 6.67% in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in the positive rates of AHCGAb, AsAb, AOVAb, AEMAb and ACA-IgG among RSA patients with different age, etiology and BMI ($P>0.05$). **Conclusion** The detection of reproductive immune antibodies has important clinical significance in the clinical diagnosis and treatment of female RSA patients, and it is necessary to detect reproductive immune antibodies in RSA patients.

Keywords: Recurrent Abortion; Reproductive Immune Antibodies; Miscarriage; Autoimmunity

复发性流产(RSA)是临床实践中常见的生殖医学疾病^[1],是指3次及以上的自然流产,据调查,孕期女性发生RSA的比例大约在1%~5%之间,伴随着流产次数的增加,RSA的发生率也随之提升^[2]。该类疾患不但会引发患者不孕,还增加了反复人工流产的频次,加重子宫内皮损伤,极大地威胁着患者的身心健康^[3]以及患者的家庭生活^[4]。研究发现,生殖器官结构或功能的异常、染色体突变或缺失、生殖系统感染以及免疫失常等因素均会诱发RSA^[5],其中现阶段以免疫因素的相关研究较为多见^[6]。机体的生殖免疫能够使免疫系统在不同的环节对卵子、精子、受精卵以及胚胎等出现排斥,是妊娠平稳顺利进展的基础,若其中任一环节出现异常,均会引发免疫病理反应,继而引发流产及不孕^[7-8]。免疫因素中女性的潜在或早期自身免疫失调也是导致RSA的重要原因之一^[9-10]。基于此,本研究特对在本院就诊的RSA患者进行生殖免疫检测结果的分析,以探究生殖免疫抗体在女性RSA诊疗中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年5月至2022年5月在本院就诊的RSA女性患者120例作为观察组。

纳入标准:均符合RSA的诊断标准^[11];无宫颈解剖结构的畸形;男方精液检查正常。排除标准:因其他原因流产;精神或智力失常;有动静脉血栓史。另选取同时期在本院进行孕检的正常女性30例作为对照组,均未接受过免疫治疗且有过正常孕产史,无自然流产史。观察组年龄22~38(34.58±6.14)岁,自然流产次数2~5(3.58±1.00)次,对照组年龄22~40(34.40±6.40)岁。两组年龄均衡可比($P>0.05$)。本研究已经医院伦理委员会审批,且入组者均知情同意。

1.2 指标检测 于入组当天次日晨抽取所有受检者空腹静脉血3ml,以3000r/min速度离心(BY-600A型离心机来自北京白洋)10min,分离血清,随后使用酶联免疫吸附法检测血清中的相关抗体,主要包括抗HCG抗体(AHCGAb)、抗精子抗体(AsAb)、抗卵巢抗体(AOVAb)、抗子宫内膜抗体(AEMAb)、抗心磷脂抗体(ACA-IgG)。酶标仪来自郑州安图。阳性判读:以空白孔校准为准,波长450nm处测定各个孔的吸光度值,吸光度数/阴性孔数 >21 即为阳性。

1.3 亚组划分 ①年龄。②病因:遗传—若夫妇双方G显带染色体核型提示存在染色体数目异常、平衡易位、罗伯逊易位、染色体片段缺失(>10 Mb)、臂间倒位即纳入遗传因素;血栓前状

【第一作者】 付亚利,女,主管检验师,主要研究方向:医学检验。E-mail:fuliya0612@163.com

【通讯作者】 付亚利

态—凝血功能异常、血小板最大聚集率>75%、同型半胱氨酸(Hcy)≥10μmol/L、血清中检测到中—高滴度的IgG/IgM类抗心磷脂抗体(ACA)、β2-GP1抗体至少2次,间隔至少12周,上述4项有任何一项异常,即可纳入血栓前状态异常因素。生殖道解剖异常—阴道超声、宫腔镜检查提示存在纵膈子宫、单角子宫、双角子宫、子宫粘连、较大子宫肌瘤、子宫颈机能不全等则判定为生殖道解剖异常。内分泌异常—甲减、甲亢、糖尿病、胰岛素抵抗状态、多囊卵巢综合征、高泌乳素血症,以上检查任一异常,则可纳入内分泌异常因素。自身免疫异常。③体质量(BMI)指数。**1.4 统计学处理** 使用SPSS 20.0软件分析数据。年龄等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验;各生殖免疫抗体阳性情况等计数资料以(%)表示,行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 判定为有统计学意义。

表1 对照组与观察组生殖免疫抗体阳性检出率对比[n/(%)]

组别	n	AHCGAb	AsAb	AOVAb	AEMAb	ACA-IgG	抗体阳性(至少1个)
对照组	30	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	6(20.00)
观察组	120	28(23.33)	29(24.17)	22(18.33)	22(18.33)	28(23.33)	69(57.50)
χ^2 值		4.167	4.483	4.160	4.160	4.167	13.500
P值		0.041	0.034	0.041	0.041	0.041	0.000

表3 不同病因阳性检出率情况对比[n/(%)]

病因	n	AHCGAb	AsAb	AOVAb	AEMAb	ACA-IgG
遗传	20	5(25.00)	4(20.00)	4(20.00)	3(15.00)	3(15.00)
血栓前状态	30	5(16.67)	6(20.00)	5(16.67)	6(20.00)	7(23.33)
生殖道解剖异常	20	4(20.00)	4(20.00)	4(20.00)	5(25.00)	3(15.00)
内分泌异常	40	10(25.00)	11(27.50)	8(20.00)	7(17.50)	11(27.50)
自身免疫异常	10	4(40.00)	4(40.00)	1(10.00)	1(10.00)	4(40.00)
χ^2 值		2.516	2.274	0.668	1.280	3.494
P值		0.642	0.686	0.970	0.865	0.479

2 结果

2.1 对照组与观察组生殖免疫抗体阳性检出率 观察组AHCGAb、AsAb、AOVAb、AEMAb、ACA-IgG的阳性率分别为23.33%、24.17%、18.33%、18.33%、23.33%,均较对照组的6.67%、6.67%、3.33%、3.33%、6.67%更高($P<0.05$)。见表1。**2.2 不同年龄阳性检出率** 不同年龄RSA患者各生殖免疫体阳性检出率比较均无统计学差异($P>0.05$)。见表2。**2.3 不同病因阳性检出率** 不同病因RSA患者各生殖免疫体阳性检出率比较均无统计学差异($P>0.05$)。见表3。**2.4 不同BMI阳性检出率** 不同BMI的RSA患者各生殖免疫体阳性检出率比较均无统计学差异($P>0.05$)。见表4。

表2 不同年龄阳性检出率情况对比[n/(%)]

年龄	n	AHCGAb	AsAb	AOVAb	AEMAb	ACA-IgG
22~25岁	20	4(20.00)	5(25.00)	4(20.00)	3(15.00)	6(30.00)
26~30岁	50	12(24.00)	14(28.00)	11(22.00)	10(20.00)	14(28.00)
30~35岁	35	8(22.86)	6(17.14)	4(11.43)	7(20.00)	4(11.43)
35~38岁	15	4(26.67)	4(26.67)	3(20.00)	2(13.33)	4(26.67)
χ^2 值		0.234	1.402	1.628	0.557	3.972
P值		0.972	0.705	0.653	0.906	0.265

表4 不同BMI阳性检出率情况对比[n/(%)]

BMI	n	AHCGAb	AsAb	AOVAb	AEMAb	ACA-IgG
<18.5kg/m ²	17	3(17.65)	2(11.76)	2(11.76)	3(17.65)	2(11.76)
18.5~24kg/m ²	40	12(30.00)	11(27.50)	9(22.50)	8(20.00)	11(27.50)
24~28kg/m ²	40	8(20.00)	10(25.00)	8(20.00)	6(15.00)	10(25.00)
28~kg/m ²	23	5(21.74)	6(26.09)	3(13.04)	5(21.74)	5(21.74)
χ^2 值		1.582	1.731	1.458	0.555	1.755
P值		0.663	0.630	0.692	0.907	0.625

3 讨论

RSA包括妊娠28周之前的胎儿丢失以及生化妊娠^[12-13],研究指出,流产次数≥2次以上即可能引发前置胎盘,因此RSA的发生会严重威胁母婴安全^[14-15]。现阶段RSA已知的病因有自身免疫因素、易栓症、染色体异常、解剖学因素、内分泌因素、男方因素、心理因素以及不良生活状态(肥胖、压力大、抽烟、嗜酒)等^[16]。其中近年来临床生殖医学中越发重视免疫因素在RSA进展中的作用,国内外的数据显示,约有20%的RSA患者其免疫功能出现了异常^[17]。也有部分学者指出,自身合并有免疫性疾病会加大流产的几率^[18]。随着生殖免疫学的不断深入发展,临床实践也发现免疫因素不仅可降低精子自身的活性、降

低精子与卵子的结合几率,同时还会抑制胚胎的着床^[19]。RSA对于患者的生活质量、家庭关系以及社会稳定等均意义重大,已成为现阶段一个值得关注的公众健康问题,因此对RSA患者开展免疫生殖抗体的检测显得尤为重要且必要。相关指南提出,RSA患者应行自身免疫相关抗体筛查^[20]。在卵巢中,青春期后卵泡发育至发育成熟的过程依赖于促性腺激素,此过程产生AHCGAb与AOVAb。在正常情况下,女性的生殖道中有免疫抑制物质以及酶系统的存在,呈现出免疫耐受的状态,但外伤、流产、感染等因素造成生殖道黏膜损伤后,HCG则能够通过受损的黏膜与免疫系统进行接触,产生AHCGAb,该抗

体的出现会削弱HCG的促黄体功能,阻碍受精卵的着床^[21]。若AsAb呈阳性,在生殖道里的精子会被当做异物,造成精子与其表面的抗原结合,诱发免疫吞噬,使得精子失活,引发RSA的出现^[22]。获能的精子与次级卵母细胞相遇于输卵管,在受精过程中产生AOVAb,卵巢功能随着年龄的推移会逐渐削弱,而AOVAb阳性则会引发成熟前卵巢的闭锁,干扰卵巢的正常分泌,加上因为缺乏孕激素,胚胎着床的难度激增,易引发RSA^[23]。在受精卵着床的过程中会产生AEMAb与ACA-IgG,其中前者可与子宫内膜腺上皮细胞中的孕激素依赖结合蛋白质结合后发生免疫反应,损害子宫内膜^[24];后者与磷脂结合会争夺胎盘血管,形成血栓,进而影响生育^[25-26]。在本研究中,观察组AHCGAb、AsAb、AOVAb、AEMAb、ACA-IgG的阳性率分别为23.33%、24.17%、18.33%、18.33%、23.33%,均较对照组的6.67%、6.67%、3.33%、3.33%、6.67%更高($P<0.05$),提示与正常的孕妇相比,RSA患者体内各生殖抗体的水平呈现明显的异常,抗体阳性会损害患者的妊娠过程,影响胎儿的生长与发育,造成患者的流产。另外,本研究还发现,尽管不同年龄、病因以及BMI的RSA患者其AHCGAb、AsAb、AOVAb、AEMAb、ACA-IgG阳性检出率比较均无统计学差异($P>0.05$),但是各年龄段、不同病因、不同BMI的RSA患者其主要的生殖免疫抗体阳性情况有所差异,警示临床需要对RSA患者进行生殖免疫抗体的检测,以明确其病因,继而对症治疗,改善患者不良的妊娠结局。

综上所述,女性RSA患者行生殖免疫抗体检测,可帮助临床明确其流产的原因,指导临床后续诊疗方案的实施,尽可能降低患者流产几率,保障母婴的健康与安全。但本研究纳入样本量较少,仅分析了年龄、病因、BMI差异下生殖免疫抗体检测阳性结果,未对其他发病因素以及个体差异情况展开分析,后续还需进一步扩大样本量行进一步深入分析。

参考文献

- [1] 刘昕媛.低分子肝素钠联合阿司匹林治疗复发性流产的临床疗效分析[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31 (5): 78-80.
- [2] 谢诚芳,胡炼,彭飞辉,等. ZEB1、miR-200、VEGF在复发性流产患者绒毛组织中的表达及意义[J]. 广东医学, 2022, 43 (8): 1010-1015.
- [3] 任晓璐,李志卫,狄华,等. 低分子肝素钙辅助治疗复发性流产效果及对患者血清COX-2、IL-33水平影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30 (9): 1983-1986, 1991.
- [4] 王楠. 精液质量、精子DNA碎片指数与不明原因性自然流产风险的相关性分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (6): 89-90.
- [5] 韩健,陈韶慧,王海青,等. 孕早期子宫动脉血流参数联合外周血Th1/Th2对不明原因复发性流产的预测价值研究[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45 (7): 738-742.
- [6] 朱亚茹,郑晶. 从免疫细胞的变化探讨不明原因复发性流产的病因和治疗[J]. 中国性科学, 2023, 32 (2): 87-91.
- [7] 任梦雪,隋娟,侯梓桐,等. 中医药治疗免疫性复发性流产的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17 (11): 2326-2332.
- [8] 柏文心,赵爱民. 不明原因复发性流产的免疫发病机制研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41 (10): 1371-1377.

- [9] 国云飞,舒强. 免疫抑制剂在风湿病相关复发性流产中的应用[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59 (8): 38-43.
- [10] Ansariniya H, Zare F, Mosaffa N, et al. Immunologic deviations in recurrent spontaneous abortion mouse model[J]. Am J Reprod Immunol, 2022, 88 (6): e13631.
- [11] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016 (1): 3-9.
- [12] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36 (11): 1082-1090.
- [13] 何英明,张哲慧,薛吟霜,等. 不同受孕方式复发性流产患者的临床特征分析[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58 (2): 297-301.
- [14] 张桂萍,李宛玲,彭丽. 前置胎盘伴胎盘植入的危险因素及产前MRI诊断分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17 (3): 123-126.
- [15] 王颖超,朱宏,张丽萍,等. DWI-MRI与超声诊断前置胎盘及胎盘植入的价值观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (4): 145-147.
- [16] Dimitriadis E, Menkhurst E, Satio S. Recurrent pregnancy loss[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6 (1): 98.
- [17] Rafiee M, Sereshki N, Alipour R, et al. The effect of probiotics on immunogenicity of spermatozoa in couples suffering from recurrent spontaneous abortion[J]. BMC Immunol, 2022, ; 23 (1): 32.
- [18] Radin M, Schreiber K, Cuadrado MJ, et al. Pregnancy outcomes in mixed connective tissue disease: a multicentre study[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58 (11): 2000-2008.
- [19] Merviel P, Cabry R, Lourdel E, et al. Comparison of two preventive treatments for patients with recurrent miscarriages carrying a C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation: 5-year experience[J]. J Int Med Res, 2017, 45 (6): 1720-1730.
- [20] 中国人体健康科技促进会生殖免疫专业委员会复发性流产病因检查专家共识编写组. 复发性流产病因检查专家共识[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14 (2): 3-9.
- [21] 柳维娜,孙小丽,刘薇,等. CT、经阴道超声造影结合抗HCG抗体联合诊断输卵管性不孕的价值[J]. 中国性科学, 2021, 30 (1): 69-71.
- [22] 吕艳蕊. 生殖免疫抗体检测在女性不孕不育诊断中的临床应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32 (15): 1867-1870.
- [23] 郝润英,李佳,袁茜,等. 染色体核型、性激素、免疫性抗体检测在女性生殖异常患者中的应用[J]. 河北医药, 2022, 44 (9): 1354-1356, 1360.
- [24] 翟晓丹,陈晓辉,崔丽艳. 临床不孕症相关的自身抗体检测及应用[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45 (9): 983-986.
- [25] 李栗妍,张宁,闫丽,等. 抗心磷脂抗体、抗 β 2糖蛋白I抗体与不明原因胚胎反复种植失败相关性分析[J]. 临床军医杂志, 2022, 50 (11): 1163-1164.
- [26] 董雪梅,张翀,马宁霞,等. 复发性流产患者抗磷脂抗体分布分析[J]. 血栓与止血学, 2022, 28 (5): 1152-1157.

(收稿日期: 2023-06-25)

(校对编辑: 孙晓晴)