

# aβ<sub>2</sub>-GP I 抗体、ACA 及免疫水平与 URSA 的相关性研究<sup>\*</sup>

吕晓兰,戴 钰<sup>△</sup>,吴洪业,罗 雪,蒋瑜采

柳州市妇幼保健院检验科,广西柳州 545000

**摘 要:****目的** 分析抗 β<sub>2</sub>-糖蛋白 1 抗体(aβ<sub>2</sub>-GP I 抗体)、抗心磷脂抗体(ACA)和免疫水平在不明原因复发性流产(URSA)患者中的分布,评估其与 URSA 的相关性。**方法** 选取柳州市妇幼保健院 2018 年 1—12 月收治的 150 例 URSA 患者作为病例组,另选取同期在该院产检的 150 例健康孕妇作为对照组。两组研究对象的 aβ<sub>2</sub>-GP I 抗体、ACA 及 CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 指标进行检测分析。**结果** 病例组治疗前 aβ<sub>2</sub>-GP I 抗体阳性率、ACA 阳性率、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 异常比例高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );病例组治疗前后 CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> 异常比例、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 异常比例比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。aβ<sub>2</sub>-GP I 抗体、ACA、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 的优势比(OR)均大于 1,为影响 URSA 的危险因素。**结论** URSA 患者 aβ<sub>2</sub>-GP I 抗体及免疫水平检测结果有助于预测其疾病进程。

**关键词:** 抗 β<sub>2</sub>-糖蛋白 1 抗体; 抗心磷脂抗体; 免疫水平; 不明原因复发性流产

中图分类号:R714.21

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)23-3401-03

## Study on the relationship of aβ<sub>2</sub>-GP I antibody,ACA and immune level with URSA<sup>\*</sup>

LYU Xiaolan,DAI Yu<sup>△</sup>,WU Hongye,LUO Xue,JIANG Yucai

Department of Clinical Laboratory,Liuzhou Maternal and Child Healthcare

Hospital,Liuzhou,Guangxi 545000,China

**Abstract: Objective** To analyze the distribution of anti-beta 2-glycoprotein-1 antibody (aβ<sub>2</sub>-GP I antibody),anti-cardiolipin antibody (ACA),and immune levels in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) and to explore their relationship with URSA.**Methods** 150 URSA patients admitted to Liuzhou Maternal and Child Health Care Hospital from January to December 2018 were selected as the case group,and 150 healthy pregnant women who underwent antenatal examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Both groups of aβ<sub>2</sub>-GP I antibody,ACA and CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>,CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> index for testing analysis.**Results** The aβ<sub>2</sub>-GP I antibody positive rate,ACA positive rate and CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> abnormal rate before treatment in the case group were higher than those in the control group,the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There were statistically significant differences in the proportion of abnormal CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> and CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> in the case group before and after treatment ( $P<0.05$ ). The OR values of aβ<sub>2</sub>-GP I antibody,ACA,CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>,CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> in the case group were all higher than 1,which was a risk factor for URSA.**Conclusion** The results of aβ<sub>2</sub>-GP I antibody and immune level tests in URSA patients are helpful to predict the course of the disease.

**Key words:** anti-beta 2-glycoprotein-1 antibody; anti-cardiolipin antibody; immune level; unexplained recurrent spontaneous abortion

无法找到病因的连续发生 2 次及以上的自然流产称为不明原因复发性流产(URSA)。URSA 占复发性流产的比例高达 40%~50%<sup>[1]</sup>。URSA 病因复杂,其发病原因有免疫因素、遗传因素、微生物感染、血栓前状态、黄体功能不足及子宫异常等<sup>[2-3]</sup>。自然

杀伤细胞(CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)亚群主要分布于外周血,B 细胞是主要的毒性杀伤细胞,主要分布于淋巴结及炎症部位,分泌大量细胞因子。B 细胞介导的体液免疫反应是一个非常复杂的过程,其活化、增殖、分化等受到多种体内外因素影响。本研究通过对 UR-

<sup>\*</sup> 基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研基金项目(Z20170502)。

作者简介:吕晓兰,女,主管技师,主要从事医学检验相关研究。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:1728496447@qq.com。

SA 患者体内 B 细胞(CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>)、自然杀伤细胞(CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)水平和抗  $\beta$ 2-糖蛋白 1 抗体(a $\beta$ <sub>2</sub>-GP I 抗体)、抗心磷脂抗体(ACA)检测情况进行比较分析,并探讨其与 URSA 的关系,为 URSA 的诊断和治疗提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1—12 月柳州市妇幼保健院收治的 150 例 URSA 患者作为病例组,年龄 22~39 岁,平均(27.5±6.3)岁,自然流产次数为 2~5 次,平均(3.5±0.5)次。病例组均通过体格检查及病史的筛选且符合《妇产科学》中的诊断标准。纳入标准:(1)连续自然流产 2 次和/或 2 次以上。(2)夫妻双方染色体核型正常,丈夫精液常规检查正常。(3)患者不存在生殖道解剖学畸形,无泌尿生殖系统感染。(4)生殖内分泌激素水平与诊断性刮宫检查均否定内分泌因素。(5)无主动免疫治疗史。排除标准:排除遗传性疾病、急慢性疾病、血液病、自身免疫性疾病、宫颈解剖结构异常、器质性病变及年龄大于或等于 40 岁的患者。另选取同期在本院产检的 150 例健康孕妇作为对照组,对照组均是初次怀孕,B 超检查妊娠结果正常,且妊娠时间小于 20 周,无自然流产史、X 线接触、病毒感染、服药、不良反应及毒害物质接触史等。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。两组研究对象均同意参与本次研究并签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 两组研究对象清晨分别空腹采集促凝血清 3 mL 和全血 2 mL,促凝血以 3 500 r/min 离心 10 min,分离血清后置于-20℃冰箱保存。病例组采用小剂量阿司匹林联合中药治疗 6 个月后再次采集标本。

1.2.2 检测方法 a $\beta$ <sub>2</sub>-GP I 抗体和 ACA 按照金标免疫斑点法,定性测定 IgG、IgA 和 IgM 抗体。CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>采用贝克曼流式细胞仪检测。

1.3 判断标准 按照厂家推荐参考范围:CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>所占比例为 5%~22%、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>所占比例为 5%~26%,在参考范围之外的结果即为异常结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计数资料行  $\chi^2$  检验,Logistic 回归分析影响 URSA 因素, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 比例比较 病例组治疗前后及对照组 CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 比例比较见表 1。

| 表 1 |          | 各组 CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> 、CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup><br>CD56 <sup>+</sup> 比例比较( $\bar{x} \pm s, \%$ ) |                                                      |
|-----|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 组别  | <i>n</i> | CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup>                                                                                         | CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> |
| 病例组 |          |                                                                                                                            |                                                      |
| 治疗前 | 150      | 15.18±4.37                                                                                                                 | 14.90±6.40                                           |
| 治疗后 | 150      | 15.07±4.27                                                                                                                 | 14.70±6.09                                           |
| 对照组 | 150      | 15.27±3.99                                                                                                                 | 14.50±7.73                                           |

2.2 两组各项指标检测情况比较 病例组治疗前 a $\beta$ <sub>2</sub>-GP I 抗体阳性率、ACA 阳性率、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 异常比例高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。病例组治疗前后 CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> 异常比例、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 异常比例比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

| 表 2 两组各项指标检测情况比较[ <i>n</i> (%)] |          |                                    |         |                                         |                                                           |
|---------------------------------|----------|------------------------------------|---------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 组别                              | <i>n</i> | a $\beta$ <sub>2</sub> -GP I 抗体阳性率 | ACA 阳性率 | CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> 异常比例 | CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> 异常比例 |
| 对照组                             | 150      | 6(4.0)                             | 2(1.3)  | 59(39.3)                                | 26(17.3)                                                  |
| 病例组                             |          |                                    |         |                                         |                                                           |
| 治疗前                             | 150      | 24(16.0)                           | 11(7.3) | 82(54.7)                                | 42(28.0)                                                  |
| 治疗后                             | 150      | 9(6.0)                             | 1(0.7)  | 59(39.3)                                | 26(17.3)                                                  |
| $\chi^2_1$                      |          | 11.700                             | 5.140   | 6.470                                   | 4.280                                                     |
| $P_1$                           |          | 0.010                              | 0.020   | 0.110                                   | 0.039                                                     |
| $\chi^2_2$                      |          | 6.670                              | 5.140   | 4.270                                   | 3.890                                                     |
| $P_2$                           |          | 0.100                              | 0.230   | 0.039                                   | 0.049                                                     |

注: $\chi^2_1$ 和  $P_1$  为对照组和病例组治疗前比较; $\chi^2_2$ 和  $P_2$  为病例组治疗前后比较。

2.3 URSA 影响因素 Logistic 回归分析 对影响 URSA 的因素进行 Logistic 回归分析,结果显示 a $\beta$ <sub>2</sub>-

GP I 抗体、ACA、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 的优势比(OR)均大于 1,为影响 URSA 的危险因素。见表 3。

| 表 3 URSA 影响因素 Logistic 回归分析                          |         |       |       |
|------------------------------------------------------|---------|-------|-------|
| 因素                                                   | $\beta$ | OR    | P     |
| a $\beta_2$ -GP I 抗体                                 | 1.597   | 4.939 | 0.045 |
| ACA                                                  | 0.010   | 1.010 | 0.626 |
| CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup>                   | 0.069   | 1.034 | 0.009 |
| CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> | 1.052   | 1.049 | 0.074 |

3 讨 论

妊娠是一个非常复杂的过程,URSA 的发生不是完全没有诱因,而是机制尚不明确仍需要进一步研究。随着生殖医学的不断发展,免疫性因素与习惯性流产的关系逐渐被认知。有研究表明自身抗体是引起复发性流产的重要因素,而免疫因素中 ACA 与习惯性流产的关系密切,其中 ACA 与 30%~40%的习惯性流产有关<sup>[4-7]</sup>。血清 ACA 及 a $\beta_2$ -GP I 抗体检测结果可用于评估不良妊娠结局<sup>[8]</sup>。

从免疫学的角度来看,URSA 的机制可能与自然杀伤细胞比例下降同时伴随着促血管生成因子下降,进而导致滋养细胞入侵过浅及子宫螺旋动脉重铸不良有关<sup>[9-10]</sup>。陈建安等<sup>[11]</sup>研究也表明自然杀伤 T 细胞、Th/Tc 比值在 URSA 患者外周血表达水平的增高对反复自然流产的发生有一定的关系。本研究病例组在 6 个月的免疫治疗后 CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> 异常比例、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 异常比例均降低,证明病例组经过免疫治疗能够提高机体的免疫状态,从而促使 URSA 患者的免疫调节功能趋于正常,使得妊娠可以继续。

URSA 严重影响着孕妇的身心健康<sup>[12-14]</sup>。URSA 影响因素相对较多,有研究指出,育龄妇女如果长时间接触一些重金属污染放射性物质,可能影响精子或者卵子质量,导致受孕能力下降及发生自然流产或胚胎停止发育<sup>[15-16]</sup>。另外,长时间熬夜或者过于紧张的工作状态也容易导致 URSA。因此,孕妇妊娠期应保证良好的生活习惯。

总之,URSA 患者 a $\beta_2$ -GP I 抗体、ACA 及免疫水平检测结果有助于预测其疾病进程并对后期预防保健策略的科学制订具有积极的意义。

参考文献

[1] 徐丽清,陈雷宁,宋兰林,等.复发性流产与反复种植失败

相关危险因素比较[J].中国实用妇科与产科杂志,2012,11(6):451-454.

[2] CROSIGNANI P G, RUBIN B L. Recurrent spontaneous abortion[J]. Hum Reprod,1991,6(4):609-610.

[3] SANGUANSEMERMSRI D, PONGCHAROEN S. Pregnancy immunology: decidual immune cells[J]. Asian Pac J Allergy Immunol,2008,6(2/3):171.

[4] 李元,龚斐.改良超长方案对子宫内膜异位症患者 IVF/ICSI 妊娠结局的影响[J].实用妇产科杂志,2015,31(4):299-302.

[5] 陈玉阁.抗心磷脂抗体及抗  $\beta_2$  糖蛋白抗体与自然流产的相关性研究[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(6):71-72.

[6] 吴琪,陈丹青.抗心磷脂抗体与不良妊娠结局的关系研究进展[J].国际妇产科学杂志,2017,44(6):618-621.

[7] 张红媛,王谢桐.抗  $\beta_2$ -糖蛋白 I 抗体和复发性流产的关系[J/CD].中华产科急救电子杂志,2014,3(2):123-125.

[8] 崔佳,郭莹,刘巧,等.产妇血清 ACA 和抗  $\beta_2$ -GP I 抗体与不良妊娠结局的相关分析[J].贵州医科大学学报,2020,45(1):87-90.

[9] AZZUDIN E, GHARAVI S, SILVIA S, et al. Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome[J]. Clin Obstet Gynecol,2011,20(1):59-65.

[10] BOSE P, BLACK S, KADYROV M, et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro[J]. Am J Obstet Gynecol,2004,191(6):2125-2131.

[11] 陈建安,陈丽莉,丁茜,等. CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> NKT 细胞、T 淋巴细胞亚群在 URSA 患者外周血表达的意义[J].国际检验医学杂志,2020,41(2):236-238.

[12] 孙文丽,张玉雯.习惯性流产病因分析[J].中国医学创新,2015,21(3):126-127.

[13] 唐叶,许飞,王峻峰,等.无锡地区 185 例习惯性流产患者的病因分析[J].中国优生与遗传杂志,2016,22(7):138-139.

[14] 马韵,郑梅玲.不明原因复发性流产发病机制研究进展[J/CD].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2016,7(2):237-240.

[15] 谷春会,梁文君,付璐璐,等.复发性自然流产危险因素的研究进展[J].中华男科学杂志,2013,9(8):758-762.

[16] 杨君,王慧玲,华方方.复发性流产与蜕膜组织中妊娠相关血浆蛋白 A 的关系研究[J].中国全科医学,2013,11(32):3069-3071.