

• 临床检验研究论著 •

原因不明反复自然流产患者血硒和 GPX 水平变化^{*}

杨莉萍¹, 何冬梅², 李江滨³, 侯 敢³

(1. 广东药学院, 广东广州 510224; 2. 广东省惠州市中医院 516001; 3. 广东医学院, 广东东莞 523808)

摘要:目的 检测原因不明反复自然流产(URSA)患者血硒和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)水平变化, 探讨其在反复自然流产发病中的作用。**方法** 采集 URSA 患者、正常妊娠妇女和非妊娠妇女(各 30 例)外周血检测血硒和 GPX 水平, 以及红细胞谷胱甘肽(GSH)水平。**结果** URSA 患者血硒水平与正常妊娠妇女比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 但比非妊娠妇女明显降低($P<0.01$), URSA 患者血浆 GPX 水平均比正常妊娠妇女和非妊娠妇女低($P<0.01$), 而红细胞 GSH 水平则明显增高($P<0.01$)。结论 GPX 水平降低可能在 URSA 发生中扮演了重要角色。

关键词: 流产, 自然; 硒; 谷胱甘肽过氧化酶; 谷胱甘肽; 反复自然流产**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.006**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2012)10-1165-01**Changes of blood selenium and glutathione peroxidase level in patient with unexplained recurrent spontaneous abortion^{*}**Yang Liping¹, He Dongmei², Li Jiangbin³, Hou Gan³

(1. Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou, Guangdong 510224, China; 2. Huizhou Hospital of Traditional Medicine, Huizhou, Guangdong 516001, China; 3. Guangdong Medical College, Dongguan, Guangdong 523808, China)

Abstract: Objective To investigate relationships between the changes of blood selenium(Se) and glutathione peroxidase(GPX) level and unexplained recurrent spontaneous abortion(URSA). **Methods** Blood levels of Se, GPX and glutathione(GSH) were measured in 30 patients with URSA(URSA group), 30 women with normal pregnancy(NP group) and 30 nonpregnant women as normal control group(NC group). **Results** Blood Se level in URSA group was not significantly different with NP group($P>0.05$), but was significantly lower than that in NC group($P<0.01$). Plasma GPX level in URSA group was significantly lower than those in other two groups($P<0.01$), but GSH level in URSA group was significantly higher($P<0.01$). **Conclusion** The decreased GPX level might play an important role in URSA.

Key words: abortion, spontaneous; selenium; glutathione peroxidase; glutathione; recurrent spontaneous abortion

反复自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指连续发生 2 次及其以上的自然流产, 其病因尚不明确, 但可能是多种因素造成的, 一般公认的病因包括免疫、遗传、内分泌、感染、心理及应激因素等, 但仍有约 70% 患者病因不明, 临幊上称为原因不明反复自然流产(unexplained RSA, URSA)。硒是含硒蛋白, 尤其是谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)的重要组分, GPX 具有很强的抗氧化、消除自由基作用。人体缺乏硒将导致病毒感染、肿瘤、心血管疾病、流产、男性生殖功能损伤^[1]等。有研究显示, 妊娠期间从妊娠 2 个月到分娩, 全血及血硒水平、红细胞及血浆 GPX 水平呈线性降低, 分娩时达到最低值^[2]。但有关 URSA 患者血硒与 GPX 水平变化的报道却很少, 本研究分别测定了 URSA 患者、正常妊娠妇女、非妊娠妇女血硒和 GPX 水平以及红细胞中谷胱甘肽(GSH)水平, 以探讨硒、GPX 与 URSA 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本来自 2011 年 1 月至 2011 年 7 月广东药学院附属医院妇产科和广东省惠州市中医院妇产科。分为 URSA 组、正常妊娠组和未妊娠组, 每组 30 例。URSA 组纳入标准: 孕龄小于或等于 12 周, 妊娠早期自然流产 2 次或 2 次以上流产史, 无活产、死胎、死产史, 经病因筛选排除染色体、解剖、内分泌、感染及免疫等因素, 微淋巴细胞毒抗体和抗磷脂抗体阴性, 收集样本前未服用或注射药物。正常妊娠组为孕龄小于或等于 12 周的正常早孕妇女。未妊娠组为健康未妊娠妇女, 有成功分娩史。3 组受者年龄、健康状况比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 检测方法 经受试者知情同意后采集 5 mL 静脉血到肝素抗凝无菌管中, 3 000 r/min(离心半径 6 cm)离心 15 min, 收集血浆待测, 剩余红细胞用预冷生理盐水洗 3 次后待测。血硒水平测定采用 2,3-二氨基萘荧光法(国标 GB 11902-89)。血浆 GPX 和红细胞 GSH 分别参照相应试剂盒(南京建成生物工程研究所)说明书进行测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件分析数据, 两组间比较采用 *t* 检验。

2 结 果

URSA 组和正常妊娠组血硒水平均明显低于未妊娠组($P<0.01$)。而 URSA 组血硒水平与正常妊娠组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。正常妊娠组血浆 GPX、红细胞 GSH 水平与未妊娠组比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。URSA 组血浆 GPX 水平均比正常妊娠组和非妊娠组低($P<0.01$), 而红细胞 GSH 水平则明显增高($P<0.01$), 见表 1。

表 1 3 组血硒、GPX、红细胞 GSH 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	硒($\mu\text{g/L}$)	GPX(U/L)	红细胞 GSH(mmol/L)
URSA 组	49.67±14.34*	113.76±16.73*△	3.16±0.53*△
正常妊娠组	53.52±15.88*	148.51±17.68	2.41±0.29
未妊娠组	69.12±16.81	156.35±19.23	2.35±0.36

*: $P<0.01$, 与未妊娠组比较; △: $P<0.01$, 与正常妊娠组比较。**3 讨 论**Zachara 等^[3]研究表明流产妇女 GPX 水(下转第 1167 页)

* 基金项目: 广东省卫生厅医学科研基金资助项目(A2010297); 广东省中医药局科研课题资助项目(20111071)。

女,初潮 13 岁,月经周期 5~7/28~30,量中,无痛经,配偶健康,20 岁结婚,22 岁生育,平产 4,现已绝经)。实验组各项免疫自身抗体阳性率均明显高于对照组,见表 1。

表 1 两组妇女各项免疫自身抗体检测结果比较[n(%)]

组别	ASAb	AHCGAb	ATAb	AOAb	AZAb	AEAb
实验组	28(21.37)	13(9.92)	10(7.63)	8(6.11)	7(5.34)	5(3.82)
对照组	1(1.00)	1(1.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.00)
χ^2	21.443	7.932	6.242	4.631	3.842	0.839
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

3 讨 论

本研究结果显示,免疫自身抗体是引起妇女不孕的重要原因之一,6 项免疫自身抗体与妇女不孕密切相关,免疫自身抗体可通过不同途径导致不孕,并有逐年升高趋势^[6]。本研究 131 例不孕妇女总抗体阳性率为 35.11%,各项免疫自身抗体阳性率均明显高于对照组,与国内报道一致^[6]。实验组 46 例阳性者 6 项抗体中同时 1、2、3 项阳性者分别为 26、15、5 例,阳性率分别为 19.85%、11.45%、3.82%,对照组 100 例中有 1 例 ASAb、AHCGAb、AEAb 3 项阳性,该妇女的免疫自身抗体可能产生于生育后,实验组不孕妇女单项和多项免疫自身抗体阳性者均明显高于对照组,表明因免疫因素引起的不孕病因很复杂,部分妇女不孕是由多项免疫自身抗体引起的。

实验组 46 例阳性者中 ASAb、AHCGAb、ATAb、AOAb、AZAb、AEAb 阳性率分别为 21.37%、9.92%、7.63%、6.11%、5.34%、3.82%。ASAb 占检出首位,ASAb 可引起精子凝集反应,减弱精子活动力,且穿透力和存活能力均受到损害,影响精子在女性生殖道的运输,从而降低受孕机会;其次是 AHCGAb,其产生可与人绒毛促性腺激素(HCG)发生特异性反应而使 HCG 被特异性灭活,引导配子停止发育或习惯性流产。ATAb 具有活化巨噬细胞对配子及胚胎产生毒性作用造成胎盘组织和功能改变,最终导致不孕或流产的发生;AOAb

对卵巢细胞免疫损伤可造成不孕症患者雌激素水平下降,从而引起卵泡发育障碍,使排卵数和排卵率明显降低导致不孕;AZAb 在母-胎识别中起免疫损伤作用,促进母体对胎儿免疫排斥反应而导致不孕。AEAb 阳性检出率较低,可能与发病机制及地域差异有关,子宫内膜异位症可诱发 AEAb 的产生,可与子宫内膜中靶抗原结合,在补体参与下损伤子宫内膜而导致不孕。本研究中 AEAb 检出率为 3.82%,因此,AEAb 也与免疫不孕有关,具有临床意义。

通过对 131 例不孕妇女、100 名生育妇女 6 项免疫自身抗体的检测与研究,进一步证实了 ASAb、AHCGAb、ATAb、AOAb、AZAb、AEAb 是导致妇女免疫不孕的重要因素。应用蛋白芯片技术进行检测具有信息高通量、操作简单、快速、准确等优势,对于诊断免疫因素导致的不孕具有重要临床意义,对临床采取针对性治疗措施具有指导意义。

参考文献:

- 王淑贞. 实用妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 56.
- Hadinedoushan H, Ghafourzadeh M. A survey of anti-sperm antibodies in infertile couples[J]. Iranian J Reprod Med, 2007, 5(1): 39-40.
- Hultschig C, Kreutzberger J, Seitz H, et al. Recent advances of protein microarrays[J]. Curr Opin in Chem Bio, 2006, 10(1): 4-10.
- Poetz O, Ostendorp R, Brocks B, et al. Protein microarrays for antibody profiling: specificity and affinity determination on a chip [J]. Proteomics, 2005, 5(9): 2402-2411.
- Predki PF, Mattoon D, Bangham R, et al. Protein microarrays: a new tool for profiling antibody cross-reactivity[J]. Hum Antibodies, 2005, 14(1-2): 7-15.
- 何亚平,岳利民,张金虎,等. 抗生殖免疫抗体与女性不孕的关系[J]. 现代预防医学, 2000, 27(1): 69-71.

(收稿日期:2011-10-18)

(上接第 1165 页)

平比正常妊娠妇女低,但血硒水平无明显变化。El-Far 等^[4]研究表明在 URSA 患者中抗氧化剂如 GPX、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等均比正常妊娠妇女降低,而氧化剂如丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)则明显升高。Ozkaya 等^[5]研究表明早孕妇女自然流产的发生与血中 MDA 升高和红细胞中 SOD 降低有关。妊娠期间由于供给胎儿生长的需要,母体对硒的需求是增加的。本研究中 URSA 组和正常妊娠组血硒水平比未妊娠组低,说明妇女在妊娠期间血硒水平降低。而 URSA 组血硒水平与正常妊娠组比较,差异无统计学意义,说明在发生反复自然流产时并不伴随血硒水平的明显变化。而 GPX 则是含硒的重要过氧化物酶,能防止细胞膜的脂质过氧化及清除自由基等过氧化物。妊娠时由于血硒水平降低,以硒为原料的 GPX 本应降低,但为保证机体在妊娠期间清除自由基的需要,GPX 可能代偿性合成增加,以保持正常的 GPX 水平。本研究结果显示,未妊娠组血浆 GPX 水平与正常妊娠组比较无明显变化,证实了这一论点,而 URSA 组血浆 GPX 水平比未妊娠组、正常妊娠组均明显降低,说明血浆 GPX 水平与 URSA 的发生有关联,可能是代偿合成障碍或其他原因所致 GPX 水平不能维持正常,GPX 水平降低,此时母体清除过氧化物发生障碍,过氧化物堆积可能引发组织氧化应激或某些病理状态,最后引发反复自然流产。本研究中 URSA 组红细胞 GSH 水平明显增高,可能是 URSA 患者体内由于 GPX 水平较低,GSH 水平代偿性地升高,以利于清除体内有害的过

氧化物。

总之,血硒和 GPX 水平变化可能在妊娠及 URSA 中起重要作用,目前有关 URSA 患者体内抗氧化系统的研究较少,硒和 GPX 与 URSA 发生的关系仍需进一步深入研究。

参考文献:

- 李素媚. 微量元素硒的临床应用新进展[J]. 广东微量元素科学, 2009, 16(7): 8-12.
- Zachara BA, Wardak C, Didkowski W, et al. Changes in blood selenium and glutathione concentrations and glutathione peroxidase activity in human pregnancy[J]. Gynecol Obstet Invest, 1993, 35(1): 12-17.
- Zachara BA, Dobrznski W, Trafikowska U, et al. Blood selenium and glutathione peroxidases in miscarriage[J]. BJOG, 2001, 108(3): 244-247.
- El-Far M, El-Sayed IH, El-Motwally AG, et al. Tumor necrosis factor-alpha and oxidant status are essential participating factors in unexplained recurrent spontaneous abortions[J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45(7): 879-883.
- Ozkaya O, Sezik M, Kaya H. Serum malondialdehyde, erythrocyte glutathione peroxidase, and erythrocyte superoxide dismutase levels in women with early spontaneous abortions accompanied by vaginal bleeding[J]. Med Sci Monit, 2008, 14(1): 47-51.

(收稿日期:2011-12-08)