

• 临床检验研究论著 •

封闭抗体与不良妊娠的相关性研究*

张劲丰, 苏 荣, 庄健海, 吴 英, 安宏亮[△], 庞俏茹, 吴 丹, 何 嫻, 简少珍, 杨延斌
(佛山市中医院检验科, 广东佛山 528000)

摘 要:目的 探讨封闭抗体(BA)在早初孕和不良妊娠妇女人群中的分布情况及其相关性研究。方法 收集该院妇科 460 例正常早初孕和不良妊娠病例, 分为健康早初孕组 212 例(对照组)和不良妊娠组 248 例[包括不明原因复发性自然流产(URSA)、继发性不孕、偶发性自然流产 3 组]。采用 ELISA 法检测各病例组血清中的 BA。结果 各组 BA 阳性率分别为对照组 50.9%(108/212), URSA 组 26.8%(22/82), 继发不孕组 42.9%(48/112), 偶发性自然流产组 70.4%(38/54)。各组 BA 阳性率及总体之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 对照组与 URSA 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 与偶发性自然流产组和继发性不孕组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 BA 缺失和 URSA 发生有关, 与继发性不孕和偶发性自然流产无明显相关。

关键词: 抗体; 封闭; 流产, 自然; 妊娠结局; 不育, 女(雌)性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.24.003 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2012)24-2949-02

Correlation research on blocking antibodies and adverse pregnancy*

Zhang Jinfeng, Su Rong, Zhuang Jianhai, Wu Ying, An Hongliang[△],
Pang Qiaoru, Wu Dan, He Xian, Jian Shaozhen, Yang Yanbin

(Department of Clinical Laboratory, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To investigate blocking antibodies in early first pregnancy and adverse pregnancy women population distributions and correlation research. Methods To collected 460 early pregnancy and adverse pregnancy cases from Gynecology in Foshan-TCM hospital which included 212 cases of early pregnancy first time as the control group, and the 248 adverse pregnancy cases include unexplained recurrent spontaneous abortion(URSA) group, secondary infertility group and occasional spontaneous abortion group. The block antibody(BA) was tested by ELISA. Results The positive rates of BA in early pregnancy first time group, URSA group, and secondary infertility group, occasional spontaneous abortion group respectively were: 50.9%(108/212), 26.8%(22/82), 42.9%(48/112), 70.4%(38/54). The overall difference in positive rates of BA of four groups were significant($P < 0.05$). The difference in positive rate of BA of early pregnancy first time group and URSA group was significant($P < 0.05$), and no significant difference to sporadic abortion group and secondary infertility group($P > 0.05$). Conclusion Deletion of BA was relevant to the occurrence of URSA, which had no significant correlation with secondary infertility and sporadic spontaneous abortion.

Key words: antibodies; blocking; abortion, spontaneous; pregnancy outcome; infertility, female

封闭抗体(BA)是近年来妇产科学的研究热点,其核心内容是 BA 与复发性自然流产(RSA)的关系^[1]。RSA 发病率约为 5%,病因复杂治疗困难,经 30 余年的研究,取得了较大的进展,但仍有约 50%病因不明,称为不明原因复发性自然流产(URSA)。有资料认为 80% URSA 与同种免疫因素 BA 有关^[2-3]。针对 BA 缺失的 URSA 患者免疫治疗也已开展多年^[4-5]。但也有报道认为 BA 只是妊娠免疫调节的结果,其缺失与 URSA 发生无关;而关于不同孕育状态妇女人群的 BA 阳性率报道差异较大,对继发性不孕和早初孕妇女人群的研究报道则很少见。本研究针对不同孕育状态妇女人群 BA 阳性率,探讨 BA 缺失和不良妊娠特别是与 URSA 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1~12 月本院妇科 460 例正常早初孕和不良妊娠病例,分为健康早初孕组 212 例(对照组)和不良妊娠组 248 例[包括不明原因复发性自然流产 82 例(URSA)、继发性不孕 112 例、偶发性自然流产 54 例]。所有受试者年龄为(25.32±5.60)岁,除对照组外,其余各组妇女均

未孕。

1.1.1 对照组符合以下条件 (1)首次自然怀孕,妊娠小于 20 周,B 超提示正常宫内活胎,经临床分析无任何非生理性不良反应和表现;(2)年龄不大于 35 岁。

1.1.2 URSA 组符合以下条件 (1)连续发生 2 次或 2 次以上的早期自然流产。自然流产指与同一配偶连续发生 2 次或 2 次以上的在妊娠 20 周之前的妊娠产物或胎儿(体质量不大于 500 g)丢失^[2];(2)夫妇双方染色体检查正常;(3)宫颈分泌物沙眼衣原体、解脲支原体检查阴性;(4)生殖内分泌激素测定正常;(5)抗磷脂抗体、抗核抗体等自身免疫抗体阴性;(6)男方精液常规检查正常或治疗后恢复正常;(7)就诊时未妊娠,且距最后一次流产 3 个月及以上。

1.1.3 继发性不孕组符合以下条件 曾有过妊娠(包括足月妊娠、早产、流产、停育,以及其他异常妊娠如宫外孕等)而后又有 2 年未能再受孕者。

1.1.4 偶发性自然流产组符合以下条件 (1)既往自然流产 1 次,无内分泌疾病、免疫疾病史,就诊时为非妊娠期,距最后

* 基金项目:广东省医学科研基金资助项目(A2010605)。 △ 通讯作者, E-mail: ahlzbb@gmail.com。

一次流产 3 个月及以上者^[6]。(2)既往有正常生育史或是人工流产史后发生偶发性自然流产。

1.1.5 病例排除标准 (1)各种心、肝、肾、脑、盆腔等各种慢性病等;(2)各类遗传性疾病、自身免疫性疾病、血液病和内分泌疾病、恶性疾病;(3)妇科器质性病变和宫颈解剖结构异常者;(4)年龄大于 45 岁者。

1.2 仪器与试剂 瑞典 TECAN 公司生产 Freedom Evolyzer-2150 型全自动酶免分析仪;美国 B&D System 公司生产 96 人份 ELISA 酶免试剂盒。

1.3 方法 检测血清样本,未孕妇女于排卵期采样。在酶标板孔中加入 5 个标准品和血清样本,37 ℃孵育 30 min 后洗板,加酶标记物后再次 37 ℃孵育 30 min,洗板后加入底物和显色剂 10 min,最后加入终止液读数。依据标准品作 OD 值与浓度的标准曲线,计数各样本的定量和定性结果。以上操作均由仪器执行。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析, $\alpha=0.05$ 为统计阈值,以 χ^2 检验分析各组 BA 阳性率的差异;组间比较 BA 阳性率时,对 α 进行校正,以 $\alpha=0.008$ 为统计阈值。

2 结 果

2.1 各组 BA 阳性率及总体比较 各组 BA 阳性率及总体之间比较差异有统计学意义($\chi^2=27.33,P<0.05$)。见表 1。

2.2 对照组与不良妊娠组 BA 阳性率比较 对照组与 URSA 组 BA 阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2=13.94,P<0.05$;与继发性不孕组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.92,P=0.166$);与偶发性自然流产组比较差异无统计学意义($\chi^2=6.56,P=0.014$),见表 1。

表 1 各组 BA 检测率比较[n(%)]			
组别	n	BA 阳性率	BA 阴性率
对照组	212	108(50.9)	104(49.1)
URSA 组	82	22(26.8)	60(73.2)
继发不孕组	112	48(42.9)	64(57.1)
偶发性自然流产组	54	38(70.4)	16(29.6)
合计	460	216(47.0)	244(53.0)

3 讨 论

现代免疫学认为,妊娠是成功的半同种器官移植^[1,3]。BA 是妊娠时母体免疫识别父系抗原,针对人类白细胞抗原 HLA 和滋养叶淋巴细胞交叉抗原 TLX 产生的 IgG 型抗体,对母体自身对胎儿胎盘等妊娠组织的免疫排斥进行免疫保护,是维持妊娠正常进行的保护性抗体^[2,3]。孕早期是母体对胚囊产生免疫识别进而产生免疫保护的重要阶段,BA 产生障碍或不足,不能形成有效的妊娠免疫耐受和免疫保护状态,会对孕囊的种植和胎盘的生长产生免疫排斥而导致早期流产,这也是 URSA 的免疫病理基础。

自 1976 年有学者研究认为 BA 缺失与 RSA 有关以来^[7],对 BA 研究持续至今,对 BA 缺失 URSA 患者的主动免疫治疗也已开展多年。但报道不一,甚至呈相反的结果^[4]。有资料认为正常孕妇 BA 均为阳性,妊娠 12 周水平最高,而 RSA 患者

88%为阴性。本研究显示对照组 BA 阳性率为 50.9%,URSA、继发性不孕组、偶发性自然流产组 BA 阳性率分别为 26.8%、42.9%和 70.4%。虽然偶发性自然流产组与对照组 BA 阳性率的差异无意义,但是其 BA 阳性率 70.4%高于对照组的 50.9%,这可能因为偶发性自然流产组有部分病例既往已有正常生育史或是妊娠史,BA 阳性率会随妊娠次数而升高;而对照组妇女均处于初次妊娠的孕早期(5~10 周),BA 初生成,浓度较低;如果夫妇间白细胞组织相容性抗原(HLA)组织相容性高,妊娠时母体则不能有效免疫识别而不能产生 BA,还有一些影响因素如 HLA 的基因多态性等有待研究。因此,表明 BA 的缺失与 URSA 的发生有关,而与继发性不孕和偶发性自然流产无相关。URSA 病例纳入标准和 BA 检测方法会影响此结果^[8]。URSA 病因复杂多样,免疫因素是其中之一。因此,必须对 URSA 患者进行系统全面的检查和诊断排除,找出正确病因,严格把握 URSA 的诊断和治疗标准,提高诊疗效益。

不同 BA 检测方法,其准确性不同,对研究结果会产生较大影响^[3,9]。Rogenhofer 等^[10]于 2008 年研究认为应用 ELISA 法检测 BA,操作标准规范化,结果客观有可比性,可以作为通用方法。

综上所述,BA 的缺失和 URSA 的发生相关,如能进一步研究透彻 BA 生成、变化规律,采用全面有效的定量检测方法,则能更加准确有效的对不良妊娠妇女人群进行监测、诊断和治疗。

参考文献

[1] 汪丹,李伟莉.封闭抗体与反复自然流产的研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2009,15(11):124-125.
[2] 林其德.原因不明复发性流产的基础与临床研究进展[J].中华妇产科杂志,2003,38(8):481-483.
[3] 李大金.生殖免疫学[M].上海:复旦大学出版社,2008:149-153.
[4] 陈巧儿,叶嘉玲,许玉芳,等.反复自然流产免疫治疗的评估系统及治疗效果的研究[J].中国妇幼保健,2001,16(11):708-709.
[5] 梁宝珠,谭忠伟,黎彩鹏,等.淋巴细胞主动免疫治疗复发性流产的临床研究[J].中国妇幼保健,2007,22(25):3561-3562.
[6] 谭剑平,陈慧,宋小侠,等.URSA 患者免疫治疗前后免疫细胞特征变化及其意义[J].广东医学,2010,31(17):2219-2221.
[7] 余江,张进.封闭抗体在反复自然流产中的作用[J].中华妇产科杂志,2000,35(4):248-249.
[8] 曾琼连,姚美玉,吴效科,等.复发性自然流产患者封闭抗体的检测与临床应用[J].中国优生与遗传杂志,2011,19(4):115-116.
[9] 韩宝生,吴剑华,郭畅,等.改良微量淋巴细胞毒实验在反复自然流产免疫病因方面的实验诊断研究[J].中国妇幼保健,2005,20(17):2233-2235.
[10] Rogenhofer N, Toth B, Kiessig S, et al. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) as screening method for anti-paternal allo-antibodies in patients with recurrent pregnancy loss (RPL) [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 136(2):155-159.