

## • 临床检验研究论著 •

# 反复自然流产患者检测抗心磷脂抗体及 IgA 抗 $\beta$ 2-GP I 的临床意义<sup>\*</sup>

孙朋,董雪梅,杜晓钟,王临艳,张翀

(甘肃省妇幼保健院,甘肃兰州 730050)

**摘要:**目的 联合检测反复自然流产患者血清抗心磷脂抗体(ACA)与 IgA 抗  $\beta$ 2-糖蛋白-I 抗体(抗  $\beta$ 2-GP I)水平。方法 将 102 例反复自然流产患者按发生自然流产的时间分为早期流产组(孕周小于 12 周)57 例、晚期流产组(孕周大于或等于 12 周)45 例,另将 36 例健康经产妇作为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 ACA 和 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I。结果 反复自然流产组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 阳性率分别为 41.1%、12.7%、15.7%,IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性率为 36.2%,其中早期流产组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 阳性率分别为 40.3%、12.2%、15.7%,IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性率 36.8%;晚期流产组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 阳性率分别为 42.2%、13.3%、15.5%,IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性率 35.6%。健康对照组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 阳性率分别为 5.5%、0.0%、2.7%,IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性率 8.3%。早期流产组、晚期流产组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 和 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性率均显著高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而早期流产组与晚期流产组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 和 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 反复自然流产患者进行 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 和 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 检测有助于临床病因的诊断。

**关键词:**抗体,抗磷脂; IgA 抗  $\beta$ 2-GP I; 流产,自然**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2013.02.003**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2013)02-0134-02

## Clinical significance of the detection of anticardiolipin antibodies and IgA anti- $\beta$ 2-GP I in recurrent spontaneous abortion patients<sup>\*</sup>

Sun Peng, Dong Xuemei, Du Xiaozhong, Wang Linyan, Zhang Chong

(Child-Care Hospital, Lanzhou, Gansu 730050, China)

**Abstract: Objective** To combined detect the levels of anticardiolipin antibodies(ACA) and IgA anti- $\beta$ 2-GP I in recurrent spontaneous abortion patients. **Methods** 102 patients with recurrent spontaneous abortion were divided into two groups, including 57 women experienced recurrent early spontaneous abortion(gestational age shorter than 12 weeks) and 45 women experienced recurrent late spontaneous abortion(gestational age longer than or equal to 12 weeks). Normal control group included 36 normal fertile women who had no history of spontaneous abortion, fetal death and other systemic disease. ELISA had been used to determine the serum levels of ACA and IgA anti- $\beta$ 2-GP I. **Results** The positive rates of ACA-IgG, ACA-IgA, ACA-IgM were 41.1%, 12.7%, 15.7%, and the positive rate of IgA anti- $\beta$ 2-GP I was 36.2% in recurrent spontaneous abortion groups. The positive rates of ACA-IgG, ACA-IgA, ACA-IgM were 40.3%, 12.2%, 15.7% and the positive rate of IgA anti- $\beta$ 2-GP I was 36.8% in recurrent early spontaneous abortion group. The positive rates of ACA-IgG, ACA-IgA, ACA-IgM were 42.2%, 13.3%, 15.5% and the positive rate of IgA anti- $\beta$ 2-GP I was 35.6% in recurrent late spontaneous abortion group. The positive rates of ACA-IgG, ACA-IgA, ACA-IgM were 5.5%, 0.0%, 2.7%, and the positive rate of IgA anti- $\beta$ 2-GP I was 8.3% in normal control group. The positive rates of ACA-IgG, ACA-IgA, ACA-IgM and IgA anti- $\beta$ 2-GP I in recurrent early spontaneous abortion group and recurrent late spontaneous abortion group were significantly higher than those in normal control group( $P < 0.05$ ). The positive rates of ACA-IgG, ACA-IgA, ACA-IgM and IgA anti- $\beta$ 2-GP I had no significant difference between two recurrent spontaneous abortion groups( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The detection of the ACA-IgG, ACA-IgA, ACA-IgM and IgA anti- $\beta$ 2-GP I could contribute to the diagnosis of patients with recurrent spontaneous abortion.

**Key words:**antibodies, antiphospholipid; IgA anti- $\beta$ 2-GP I; abortion, spontaneous

随着生殖免疫学的发展,由免疫因素导致的反复自然流产(RSA)越来越受到重视。RSA 是指连续 2 次或以上的自然流产,其病因除与遗传、解剖、内分泌、感染等因素有关外,相当比例的 RSA 与抗心磷脂抗体(ACA)有关<sup>[1]</sup>,是抗磷脂综合征(APS)的主要临床表现之一。目前,有 ACA-IgG、IgM 和 IgG、IgM 型抗  $\beta$ 2 糖蛋白-I 抗体(抗  $\beta$ 2-GP I)与 RSA 的相关报道。但对 ACA-IgA 和 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 与 RSA 关系研究较少。该研究对 RSA 患者血清中的 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 和

IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 进行检测,探讨它们与 RSA 的相关性,为 RSA 的临床诊断和治疗提供一定的理论依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将 2011 年 1~11 月因复发性流产于本院生殖免疫中心就诊的患者 102 例纳入 RSA 组,按发生自然流产时间分为:早期流产组(孕周小于 12 周)57 例,年龄 22~36 岁,平均 28.3 岁,自然流产次数 2~5 次,平均 3.5 次;晚期流产组(孕周大于或等于 12 周)45 例,年龄 23~38 岁,平均 27.6

\* 基金项目:甘肃省科技计划资助项目(1010RJZA182);兰州市科技计划资助项目(2010-1-81)。 作者简介:孙朋,女,副主任检验师,主要从事临床免疫研究。

岁,自然流产次数 3~4 次。选择同期健康经产妇 36 例作为健康对照组,年龄 25~35 岁,平均 26.8 岁,均排除遗传、内分泌、子宫畸形、病毒感染等因素造成的流产,无其他内科系统疾病。

**1.2 仪器与试剂** 血清 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 的 ELISA 检测试剂由浙江伊利康公司提供,IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 检测试剂由美国 RB 公司提供。

**1.3 方法** 所有对象于清晨空腹抽取静脉血 2 mL,分离血清于 -20 ℃ 保存待测。采用 ELISA 法进行血清 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 和 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 检测,操作和结果判断均按试剂盒说明书进行。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS11.0 统计学软件进行统计学分析,组间 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 及 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性率比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

RSA 组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 阳性例数分别为 42、13、16 例,阳性率分别为 41.1%、12.7%、15.7%,IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性 37 例,阳性率为 36.2%,其中早期流产组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 阳性例数分别为 23、7、9,阳性率分别为 40.3%、12.2%、15.7%,IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性 21 例,阳性率 36.8%;晚期流产组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 阳性例数分别为 19、6、7 例,阳性率分别为 42.2%、13.3%、15.5%,IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性 16 例,阳性率 35.6%。健康对照组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 阳性例数分别为 2、0、1 例,阳性率分别为 5.5%、0.0%、2.7%,IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性 3 例,阳性率 8.3%。与健康对照组比较,早期流产组、晚期流产组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 和 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性率均显著高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而早期流产组与晚期流产组 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 和 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性率无统计学差异( $P > 0.05$ )。

## 3 讨 论

越来越多的研究表明 RSA 与 APA 有关,是 APS 的主要的临床表现之一。APA 大体可分为两类:一类抗体作用于磷脂,其中与 RSA 关系密切的主要为 ACA;另一类抗体作用于磷脂结合蛋白,这些磷脂结合蛋白中  $\beta$ 2-GP I 在 APA 的活性上起主要作用,是主要的自身抗原和必要的辅助因子<sup>[2-3]</sup>。ACA 的靶抗原是存在于细胞膜和线粒体膜中带负电荷的心磷脂,为甘油磷脂类结构。ACA 与心磷脂的免疫病理反应是通过  $\beta$ 2-GP I 而起作用的<sup>[4]</sup>。病理状态下这类磷脂分布到细胞膜外,当其与血清中的  $\beta$ 2-GP I 结合后即暴露出抗原位点,诱导产生相应的自身抗体。 $\beta$ 2-GP I 依赖性的 ACA 与 RSA 存在密切关联。ACA 在 RSA 中的作用可总结为:(1)ACA 作用于滋养层表面的磷脂依赖抗原,影响其黏附、融合和分化过程,

使合体滋养层细胞形成不足,造成子宫对胚胎接受性降低,维持妊娠的胎盘激素分泌减少。(2)ACA 可干扰血栓素 A2 和前列腺环素的平衡,导致血小板聚集,形成微血栓,引起胎盘梗死,从而造成不良妊娠结局。(3)ACA 作用于胎盘血管内皮细胞膜的磷脂上,引起胎盘血栓形成和血管收缩,胎盘血流量减少,或引起胎盘血管炎;致使胎儿氧供及营养不足而死亡。(4)ACA 可干扰钙依赖磷脂结合蛋白-V 的作用(钙依赖磷脂结合蛋白-V 是一种具有抗凝特性的磷脂结合蛋白),抑制蛋白 C 的激活,降低抗凝血酶 III 的功能。ACA 可诱导内皮细胞表达血管内皮细胞黏附分子以及细胞内黏附分子等黏附蛋白,从而导致血栓形成。但 ACA 产生时需  $\beta$ 2-GP I 介导,而  $\beta$ 2-GP I 可抑制磷脂依赖性的凝血反应。当 ACA 与  $\beta$ 2-GP I 结合后,可使其结构发生改变,导致 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 对血液凝固调节发生障碍。

综上所述,各种原因导致凝血异常,血管内血栓形成,尤其以胎盘循环为主,造成胎盘功能减退,从而导致 RSA 发生。国外报道 ACA 在 RSA 患者中的阳性率为 5%~51%<sup>[5]</sup>。国内研究者报道 ACA 在 RSA 患者中阳性率为 14.29%。本研究结果显示 ACA-IgG、ACA-IgA、ACA-IgM 在 RSA 患者中的阳性率分别是为 41.1%、12.7%、15.7%。同时笔者检测出 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I 阳性 37 例,阳性率为 36.2%。对于 RSA 患者检测 ACA 的同时再配合检测 IgA 抗  $\beta$ 2-GP I,将有助于 RSA 患者病因的诊断,以便及时通过特异性的免疫治疗,提高妊娠成功率,减少妊娠并发症。

## 参 考 文 献

- [1] 林其德.免疫所致复发性流产和习惯性流产[J].中华妇产科杂志,2000,35(12):760-760.
- [2] Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, et al. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome[J]. Blood, 2007,109(2):422-430.
- [3] Lin WS, Chen PC, Yang CD, et al. Some antiphospholipid antibodies recognize conformational epitopes shared by beta2-glycoprotein I and the homologous catalytic domains of several serine proteases[J]. Arthritis Rheum, 2007,56(5):1638-1647.
- [4] Keane PA, Ravikumar K, O'shea SI, et al. Anti-beta2 glycoprotein 1 and the anti-phospholipid syndrome[J]. Am J Ophthalmol, 2006,142(4):701-702.
- [5] Vinatier D, Dufour P, Cosson M, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001,96(1):37-50.

(收稿日期:2012-09-12)

(上接第 133 页)

## 参 考 文 献

- [1] Hahn S, Chitty LS. Noninvasive prenatal diagnosis: current practice and future perspectives[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2008, 20(2):146-151.
- [2] Cleary-Goldman J, D'Alton ME, Berkowitz RL. Prenatal diagnosis and multiple pregnancy[J]. Semin Perinatol, 2005, 29(5):312-320.
- [3] Tong YK, Lo YM. Plasma epigenetic markers for cancer detection and prenatal diagnosis[J]. Front Biosci, 2006, 11(13):2647-2656.

- [4] Hahn S, Zhong XY, Holzgreve W. Recent progress in non-invasive prenatal diagnosis[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2008, 13(2):57-62.
- [5] Dworkin AM, Huang TH, Toland AE. Epigenetic alterations in the breast: implications for breast cancer detection, prognosis and treatment[J]. Semin Cancer Biol, 2009, 19(3):165-171.
- [6] Tost J. DNA methylation: an introduction to the biology and the disease-associated changes of a promising biomarker[J]. Methods Mol Biol, 2009, 507(1):3-20.

(收稿日期:2012-07-08)