

青霉菌病病例比较及文献复习[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(12): 874-876.

[10] 莫武宁, 邓卓霖, 甘宝文, 等. 用糖原染色鉴别骨髓涂片中马尔尼菲青霉菌、荚膜组织胞浆菌及黑热病杜利小体[J]. 临床检验杂志, 2002, 20(4): 228-229.

[11] 吴琦嫦, 周裕林, 王文博, 等. 厦门地区 α 地中海贫血发病率及基因诊断前期研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(8): 26-28.

[12] 毕莹, 蒲昭质. 地中海贫血不同基因型血常规参数 MCV、MCH、RDW 及 HB 的差异研究[J]. 贵州医药, 2016, 40(4): 370-372.

• 个案与短篇 •

1 010 例复发性流产患者血清抗核抗体检测的临床分析

王文强, 薛霖, 钟田花, 闫琦

(广东省妇幼保健院检验科, 广东广州 510000)

关键词: 复发性自然流产; 自身抗体; 抗核抗体谱

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 21. 055

文献标识码: C

文章编号: 1673-4130(2017)21-3069-02

复发性流产(RAS)是指临床上连续发生 2 次或 2 次以上的自然流产, 发病率为 1%~2%。RAS 的病因十分复杂, 其中除染色体异常、内分泌失调、生殖道解剖异常、感染性因素、血栓前状态和自身免疫因素等已知原因外, 临床上仍有 40% 以上患者原因不明^[1]。近年来, 有研究显示免疫因素是其发病的重要原因, 免疫因素导致的 RAS 约占 50%~70%^[2], 其中约 1/3 与自身抗体产生有关。为了进一步探讨 RAS 与自身抗体的相关性, 本研究选取 2014 年 10 月至 2016 年 10 月本院就诊的 1 010 例复发性流产患者抗核抗体谱检测资料进行比较分析, 旨在为临床 RAS 的诊断和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 10 月至 2016 年 10 月本院就诊的 RAS 患者 1 010 例作为 RAS 组, 年龄 22~40 岁。入选标准: 连续自然流产 2 次或 2 次以上者; 夫妇双方染色体及内分泌激素检查均正常, 男方精液检查正常。排除标准: 排除生殖道解剖异常、感染性因素引起的 RAS 患者。同时选取无自然流产史的正常育龄妇女 384 例作为对照组。

1.2 方法 抽取静脉全血 3~5 mL, 采用分离胶促凝管制备标本, 离心后分离血清。采用线性免疫印迹法检测两组血清抗核抗体谱(抗 ds-DNA 抗体、抗着丝点蛋白 B 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 SSB 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 Ro-60 抗体、抗 U1-snRNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗核小体抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体、抗组蛋白抗体)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS18.0 进行统计学处理。计数资料以频数或百分率表示, 理论频数大于 1 小于 5 时采用连续性校正 χ^2 检验, 理论频数小于 1 时采用 Fisher 确切概率法检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

RAS 组中, 抗 Sm 抗体阳性率为 8%, 抗 Ro-52 抗体阳性率为 4%, 抗 Ro-60 抗体阳性率为 6%, 抗 SSB 抗体阳性率为

[13] 张瀚文, 朱宝生. 地中海贫血的治疗进展及预防[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3): 666-668.

[14] Keikhaei B, Rahim F, Zandian KH, et al. Comparison of different Indices for better differential diagnosis of iron deficiency anemia from thalassemia trait[J]. Blood, 2007, 4(2): 95.

[15] 刘政红. 某区婚检人群地中海贫血筛查结果分析[J]. 中国医药指南, 2011, 35(9): 346-347.

(收稿日期: 2017-05-01 修回日期: 2017-08-03)

4%, 抗 ds-DNA 抗体阳性率为 3%, 均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组抗组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗着丝点蛋白 B 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体、抗 Scl-70 抗体和抗 U1-snRNP 抗体阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组阳性率检测结果比较[n(%)]

检测指标	RAS 组	对照组	χ^2	P
抗组蛋白抗体*	8(0.01)	2(0.01)	0.033	>0.05
抗核小体抗体*	11(0.01)	0(0.00)	2.939	>0.05
抗着丝点蛋白 B 抗体*	4(0.00)	1(0.00)	0.000	>0.05
抗 Jo-1 抗体	4(0.00)	2(0.00)	0.000	>0.05
抗核糖体 P 蛋白抗体	3(0.00)	1(0.00)	0.000	>0.05
抗 Scl-70 抗体**	2(0.00)	1(0.00)	0.000	>0.05
抗 Sm 抗体	80(0.08)	14(0.04)	8.086	<0.05
抗 Ro-52 抗体	36(0.04)	4(0.01)	6.353	<0.05
抗 Ro-60 抗体	58(0.06)	11(0.03)	4.898	<0.05
抗 SSB 抗体	45(0.04)	7(0.02)	5.369	<0.05
抗 U1-snRNP 抗体*	5(0.00)	3(0.01)	0.055	<0.05
抗 ds-DNA 抗体	26(0.03)	2(0.01)	5.960	<0.05

注: * 表示采用连续性校正 χ^2 检验, ** 表示采用 Fisher 确切概率法检验。

3 讨论

RAS 是一种常见的妊娠相关疾病, 免疫因素是引起 RAS 的重要原因。免疫性 RAS 的病理机制分为自身抗体引起的自身免疫性 RAS 和同种免疫异常导致的 RAS。与 RAS 有关的自身抗体分为非器官特异性抗体和器官特异性抗体, 非特异性器官抗体主要有抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗磷脂抗体等, 器官

特异性抗体主要是抗精子抗体、抗子宫内膜抗体等^[2]。抗核抗体是指细胞核内成分(如 RNA、DNA、各种酶、蛋白质)和核内成分相同的物质所产生的抗体,几乎在所有的自身免疫性疾病或自身免疫活跃相关的状态下都可发现抗核抗体。有研究显示,RAS 患者中抗核抗体阳性率为 5%~50%,既往流产史患者的抗核抗体阳性率较正常妊娠妇女高很多倍^[3]。

研究发现,一些风湿免疫病患者 RAS 发生率明显增加^[4],如系统性红斑狼疮(SLE)、原发性干燥综合征(SS)、抗磷脂抗体综合征、皮炎和混合性结缔组织病等。研究数据显示,患有 SLE 的孕妇流产率为 14.8%~21.7%^[5-6]。SLE 疾病本身并不影响女性的受孕能力,但是 SLE 患者妊娠期发生自然流产的概率明显高于健康受孕人群,这可能与某些自身抗体的存在有关。而在 SLE 患者自身抗体中,抗 SSA、抗 SSB、抗磷脂抗体等与 RAS 具有一定的相关性。

El-Roeiy 等^[7]发现,抗 ds-DNA 抗体在健康人群中的阳性率为 4%,而 RAS 患者抗 ds-DNA 抗体阳性率为 29.2%,抗 ds-DNA 抗体和 RAS 显著相关。本研究结果显示,RAS 组抗 ds-DNA 抗体阳性率(3%)高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这与上述研究结果一致,进一步证实 RAS 患者抗 ds-DNA 抗体高于健康人群。近年来,有研究采用静脉内输注免疫球蛋白对患有 SLE 的孕妇进行治疗,通过 Fc 受体介导免疫调节作用、抗炎作用、自身抗体作用及 Treg 功能等多个方面,从而抑制狼疮活动性或者降低抗 ds-DNA 抗体及补体的水平^[8]。患有 SLE 的孕妇经过治疗后产生 RAS 的概率明显降低。

研究证实,妊娠期抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体水平升高会导致流产的发生^[3]。本研究结果显示,RAS 组抗 Ro-52、抗 Ro-60、抗 SSB 抗体阳性率分别为 4%、6%、4%,均高于对照组。这进一步印证了上述文献的报道。Takaya 等^[9]研究发现,患有 SS 的孕妇与正常孕妇相比,其自然流产率并没有明显增高,但合并 SLE 的 SS 患者的自然流产率和早产率明显升高。而 Julkunen 等^[10]报道患有 SS 孕妇的流产率与患有 SLE 孕妇相似,均高于正常孕妇,但这种增高与抗 SSA 抗、抗 SSB 抗体水平升高程度无关。有研究采用血液透析联合地塞米松治疗 SS 患者,有效降低了患者体内抗 SSA、抗 SSB 抗体的水平,减少了流产的发生,但是目前仍缺乏大量标本的研究。

本研究发现抗 Sm、抗 Ro-52、抗 Ro-60、抗 SSB、抗 ds-DNA 抗体与 RAS 具有密切关系,但是其机制尚不明确。可能是由于抗核抗体的存在,影响了子宫内膜的发育,造成胚胎着床和发育受阻而流产;也可能是影响了凝血功能,引起蜕膜血管病变和胎盘血栓形成和梗死,造成胚胎缺血死亡而流产;又或者是抑制了细胞滋养细胞分化为合体滋养细胞,使 β -HCG 的合成和分泌减少,进而造成流产。范开蓉等^[11]发现,原因不明的 RAS 患者血液流变学指标发生了改变,血液黏度显著增加。胡晶晶等^[12]研究表明自身抗体阳性的 RAS 患者子宫动脉血流容易出现高阻,可能引起子宫动脉血流灌注不足,进而导致流产。抗核抗体阳性患者需结合其原发疾病进行综合评估,具

体机制仍需从多方面进一步研究。

综上所述,抗核抗体谱中抗 Sm、抗 Ro-52、抗 Ro-60、抗 SSB 和抗 ds-DNA 抗体检测为临床上辅助诊断 RSA 提供了很好的理论依据。对抗核抗体阳性患者予以必要的治疗,有助于提高妊娠的成功率。

参考文献

- [1] 肖世金,赵爱民.复发性流产病因学研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(1):41-45.
- [2] 蔺莉,蔡晓辉.复发性流产免疫学病因研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志 2013,29(2):152-155.
- [3] Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, et al. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss[J]. Am J Reprod Immunol, 2010, 64(6):384-392.
- [4] 张建平,聂晓露.风湿免疫病与复发性流产[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(7):2777-2779.
- [5] Canti V, Castiglioni MT, Rosap S, et al. Pregnancy outcomes in patients with systemic autoimmunity[J]. Autoimmunity, 2012, 45(2):169-175.
- [6] Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(5):668-674.
- [7] El-Roeiy A, Myers TA, Gleicher N. The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnancy women[J]. J Obstet Gynecol, 1990, 75(3):390-396.
- [8] Buyukhatipoglu H, Pehlivan Y, Onat AM. Comment on: Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(9):1439-1440.
- [9] Takaya M, Ichikawa Y, Shimizu H, et al. Sjögren's syndrome and pregnancy[J]. Tokai J Exp Clin Med, 1991, 16(2):83-88.
- [10] Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, et al. Fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome. A retrospective case-control study[J]. Clin Exp Rheumatol, 1995, 13(1):65-71.
- [11] 范开蓉,吴仲环,陈艳.复发性流产患者血液流变学的临床意义[J].中国医药科学,2015,5(8):70-72.
- [12] 胡晶晶,朱盈,李国华,等.自身抗体阳性复发性自然流产患者的子宫动脉血流阻力变化[J].现代妇产科进展,2015,24(8):573-576.