

论著 · 临床研究

孕晚期妇女自身抗体发生率及量值检测分析*

段义飞¹, 李文胜¹, 沈 川¹, 陈小三², 柳 乐², 李庆春², 李纪阳², 江咏梅^{1△}

(1. 四川大学华西第二医院检验科, 成都 610041; 2. 江苏省免疫诊断工程技术研究中心, 江苏苏州 215123)

摘 要:目的 采用化学发光法(CLIA)对孕晚期妇女开展自身抗体定量检测, 分析各抗体的发生率及量值水平。方法 以 82 例甲状腺功能减退、肝功能异常和妊娠糖尿病的孕晚期妇女为病例组, 100 例健康孕晚期妇女为对照组, 应用 CLIA 开展抗核糖核蛋白(RNP)抗体、抗史密斯(Sm)抗体、抗干燥综合征抗原 A(SSA)抗体、抗干燥综合征抗原 B(SSB)抗体、抗硬皮病 70(Scl-70)抗体、抗组胺酰 tRNA 合成酶抗原(Jo-1)抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗心磷脂(Cal)抗体及抗 β_2 糖蛋白 1 型(β_2 GP I)抗体定量检测。结果 不同年龄段孕晚期妇女及具备不同临床表现(包括甲状腺功能减退、肝功能异常和妊娠糖尿病等)的孕晚期妇女间自身抗体发生率比较, 结果显示差异无统计学意义($P>0.05$)。抗 SSA 抗体 IgG 和抗 Cal 抗体 IgM 表现出较高的发生率和量值水平, 提示上述两种抗体对于产前自身抗体筛查具有重要的意义和价值。结论 抗 SSA 抗体 IgG 和抗 Cal 抗体 IgM 在孕晚期妇女中具有较高的抗体发生率及量值水平, 可作为孕晚期妇女自身抗体筛查的重点检测项目。

关键词:化学发光法; 孕晚期; 自身抗体; 定量检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.19.003 中图法分类号:R714.256

文章编号:1673-4130(2018)19-2345-04 文献标识码:A

The analysis to the prevalence and quantitative level of autoantibodies in the late trimester of pregnancy*

DUAN Yifei¹, LI Wensheng¹, SHEN Chuan¹, CHEN Xiaosan²,
LIU Le², LI Qingchun², LI Jiyang², JIANG Yongmei^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Jiangsu Immuno-diagnostic Engineering and Technology Research Center, Suzhou, Jiangsu 215123, China)

Abstract: Objective To investigate the prevalence and quantitative level of autoantibodies in the late trimester of pregnant women with chemiluminescent immunoassay (CLIA). **Methods** 82 pregnant women with at least one sign of hypothyroidism, hepatic dysfunction and gestational diabetes in the late trimester of pregnancy were constituted the cases and 100 normal pregnant women as controls. All sera were tested quantitatively with CLIA for autoantibodies to RNP, Sm, SSA, SSB, Scl-70, Jo-1, double stranded DNA (ds-DNA), cardiolipin(Cal) and β_2 glycoprotein I antibody (β_2 GP I). **Results** The positive rate of antibody was neither relevant with age nor with clinical manifestation, including hypothyroidism, hepatic dysfunction and gestational diabetes, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Among all tested antibodies, anti-SSA IgG and anti-Cal IgM not only showed the highest positive rate, but also maintained in a relatively high median level, which indicated these two antibodies may play an important role in screening the undiagnosed rheumatic disease in pregnant women. **Conclusion** Both anti-SSA and anti-Cal IgM showed the highest positive rate and antibody level in the late trimester pregnancy, these two antibodies should be considered as the utmost important parameter for screening the undiagnosed rheumatic disease in pregnant women.

Key words: chemiluminescent immunoassay; late trimester pregnancy; autoantibody; quantitative measurement

自身免疫是机体免疫的重要组成部分, 主要发挥清除体内衰老和凋亡细胞和组织, 维持免疫系统平衡和稳定的功能。当机体在外界某些诱因的作用下对自身成分发生免疫应答紊乱时, 可导致自身免疫疾病(AIDs)的发生。AIDs 的发病机制复杂, 涉及的组织器官多种多样, 因此临床实践中往往在诊断和防治方

* 基金项目: 国家 863 计划重大项目(2011AA02A104); 江苏省重大科技成果转化项目(BA2013038)。
作者简介: 段义飞, 男, 主管技师, 主要从事免疫检测项目的临床应用研究。 △ 通信作者, E-mail: jyongmei@sina.cn。
本文引用格式: 段义飞, 李文胜, 沈川, 等. 孕晚期妇女自身抗体发生率及量值检测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(19): 2345-2348.

面都比较困难。由于大部分 AIDs 患者体内往往可以检测到一种或多种高滴度的自身抗体,因此自身抗体的临床检测对于 AIDs 患者的疾病进程、疗效和预后的监测都具有十分重要的临床意义和价值^[1]。AIDs 在育龄阶段的妇女中具有较高的发病率,此类疾病不仅在整个孕期内对孕妇产生不良影响,而且可能会进一步影响到宫内胎儿发育或导致新生儿异常,例如先天性心脏阻滞和新生儿狼疮等。AIDs 孕妇在孕晚期及分娩后的 3 个月内具有较高的疾病复发率。而且与健康孕妇相比较,AIDs 孕妇发生流产、死胎和早产等概率会更高。因此,针对孕妇开展自身抗体检测及量值水平的监测,将可以向孕妇提供相关疾病的预警及采取必要的诊疗措施^[2-6]。另外,孕晚期的妇女往往合并多种不同的临床表征,包括甲状腺功能减退、肝功能异常和妊娠糖尿病等^[7]。上述临床表现均可能提示 AIDs 的存在。本研究以具有上述临床表征的孕晚期妇女作为病例组,以健康孕妇作为对照组,具体分析自身抗体在孕晚期妇女的发生率及量值关系,为孕期妇女针对 AIDs 的预防和诊疗提供必要的研究基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年四川大学华西第二医院接受定期超声产检的孕妇作为研究对象。其中孕期内具有包括甲状腺功能减退、肝功能异常、妊娠糖尿病或既往病史等任意 1 种以上临床特点的 82 例孕妇作为病例组,平均年龄(31.0±2.0)岁,另选取 100 例孕期无异常表现的孕妇作为对照组,平均年龄(30.0±2.0)岁,采用化学发光法(CLIA)开展相关自身抗体定量检测研究。病例组样本的临床表现分布情况见表 1,其中甲状腺功能减退组中包含 7 例肝功能异常、3 例妊娠糖尿病和 4 例既往病史;肝功能异常组包含 3 例妊娠糖尿病;既往病史中包含 8 例具有乙肝或结核感染史、2 例异常妊娠史、2 例狼疮病史、1 例多囊卵巢综合征和 1 例先天性凝血因子缺乏、1 例哮喘病史、1 例药物过敏病史。

表 1 病例组样本临床表现分布情况(n)					
项目	甲状腺 功能减退	肝功能 异常	妊娠 糖尿病	既往病史	合计
甲状腺功能减退	18	7	3	4	32
肝功能异常	7	15	3	0	25
妊娠糖尿病	3	3	20	0	26
既往病史	4	0	0	12	16

1.2 方法 CLIA 自身抗体检测系统采用全自动化学发光分析仪(LumiRay 1260)由深圳雷杜生命科学股份有限公司提供。CLIA 抗核抗体谱常见靶抗原检测试剂由江苏浩欧博生物医药股份有限公司提供。主要检测靶抗原抗体项目包括抗核糖核蛋白(RNP)

抗体、抗史密斯(Sm)抗体、抗干燥综合征抗原 A(SSA)抗体、抗干燥综合征抗原 B(SSB)抗体、抗硬皮病 70(Scl-70)抗体、抗组胺酰 tRNA 合成酶抗原(Jo-1)抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗心磷脂(Cal)抗体及抗 β 2 糖蛋白 1 型(β 2GP I)抗体。CLIA 检测试剂均严格按照说明书流程开展检测,所有检测均在配套的全自动化学发光分析仪(LumiRay 1260)上全自动开展。除抗 ds-DNA 抗体的检测临界值为 10 IU/mL 之外,其他抗体的检测临界值均为 20 RU/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。不同样本组之间抗体阳性比例差异的分析采用 χ^2 检验进行多组间比较,不同自身抗体的量值采用 *t* 检验进行分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自身抗体在孕晚期妇女的发生率分析 182 例孕晚期的人组样本应用 CLIA 开展抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 Cal 抗体 IgA、抗 Cal 抗体 IgM、抗 Cal 抗体 IgG、抗 β 2GP I 抗体 IgA、抗 β 2GP I 抗体 IgM 和抗 β 2GP I 抗体 IgG 等定量检测。以至少 1 种以上抗体阳性的样本列为阳性例数,在病例组和对照组中开展自身抗体检测结果的比较分析,结果显示病例组阳性例数为 17 例,阴性例数为 65 例,阳性率为 20.7%;对照组阳性例数为 11 例,阴性例数为 89 例,阳性率为 11.0%;两组样本自身抗体阳性率比较差异无统计学意义($\chi^2=3.28,P>0.05$)。

采用不同抗体在 182 例入组样本中的阳性检测例数,具体分析不同抗体在孕晚期妇女的抗体发生率。结果显示在所有入组样本中,除抗 SSB 抗体和抗 Scl-70 抗体之外,其余自身抗体均具有一定的抗体发生率(0.5%~6.6%)。在所有抗体中,发生率最高的 3 个抗体分别为抗 Cal 抗体 IgM(6.6%,12/182)、抗 SSA 抗体(4.9%,9/182)和抗 ds-DNA 抗体(3.3%,6/182)。值得注意的是,抗 SSA 抗体在对照组(7%)的抗体发生率要高于病例组(2.4%)。见表 2。

2.2 不同年龄段孕晚期妇女自身抗体阳性发生率分析 由于不同年龄段的孕妇存在不同的生理状态,而且随着孕妇年龄的增长怀孕期间的相关风险因素亦会增加。本研究中通过不同年龄段孕妇自身抗体的检测结果,分析和研究怀孕年龄与自身抗体阳性的相关性。结果显示,不同年龄孕妇之间自身抗体检测结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3,其中阳性例数指入组样本至少 1 种以上抗体阳性。

2.3 病例组中不同临床表征与自身抗体检测结果分析 本研究中将 82 例病例组孕妇按照甲状腺功能减退、肝功能异常和妊娠糖尿病等临床表征开展分组比较,具体分析孕晚期妇女最常见临床表征与自身抗体检测结果的关系。结果显示,不同临床表征的样本组之间自身抗体检测结果比较,差异无统计学意义($P>$

0.05),见表 4,其中阳性例数指入组样本至少 1 种以上抗体阳性。

表 2 不同自身抗体在孕晚期妇女中的抗体发生率分析

抗体	样本总数(n=182)		病例组(n=82)		对照组(n=100)	
	阳性例数(n)	抗体发生率(%)	阳性例数(n)	抗体发生率(%)	阳性例数(n)	抗体发生率(%)
抗 RNP 抗体	1	0.5	1	1.2	0	0.0
抗 Sm 抗体	2	1.1	2	2.4	0	0.0
抗 SSA 抗体	9	4.9	2	2.4	7	7.0
抗 SSB 抗体	0	0.0	0	0.0	0	0.0
抗 Scl-70 抗体	0	0.0	0	0.0	0	0.0
抗 Jo-1 抗体	1	0.5	1	1.2	0	0.0
抗 ds-DNA 抗体	6	3.3	6	7.3	0	0.0
抗 Cal 抗体 IgA	3	1.6	2	2.4	1	1.0
抗 Cal 抗体 IgM	12	6.6	8	9.8	4	4.0
抗 Cal 抗体 IgG	3	1.6	2	2.4	1	1.0
抗 β2GP I 抗体 IgA	3	1.6	2	2.4	1	1.0
抗 β2GP I 抗体 IgM	4	2.2	3	3.7	1	1.0
抗 β2GP I 抗体 IgG	2	1.1	1	1.2	1	1.0

表 3 不同年龄段孕晚期妇女自身抗体检测结果对比分析

年龄(岁)	样本总数(n)	阳性例数(n)	阴性例数(n)	抗体阳性率(%)
0~≤30	82	12	70	14.6
30~36	81	13	68	16.0
≥36	19	3	16	15.8

表 4 孕晚期妇女不同临床表征与自身抗体检测结果对比分析

项目	样本总数(n)	阳性例数(n)	阴性例数(n)	抗体阳性率(%)
甲状腺功能减退	32	7	25	21.9
肝功能异常	25	2	23	8.0
妊娠糖尿病	26	5	21	19.2

2.4 自身抗体在孕晚期妇女的量值分析 本次研究中抗体发生率最高的抗 SSA 抗体、抗 ds-DNA 抗体和抗 Cal 抗体 IgM 同时开展抗体量值水平分析。结果显示,抗 SSA 抗体和抗 Cal 抗体 IgM 在孕晚期抗体阳性的妇女中表现出较高的抗体水平,见表 5。

表 5 孕晚期妇女自身抗体量值水平分析					
抗体	均值	标准差	中位数	最小值	最大值
抗 SSA 抗体(RU/mL)	169.06	54.21	76.33	27.72	400.00
抗 ds-DNA 抗体(IU/mL)	17.06	2.86	14.88	10.45	29.03
抗 Cal 抗体 IgM(RU/mL)	60.09	17.13	29.85	20.08	203.37

3 讨 论

AIDs 是一类异质性且多器官受累的疾病,该类

疾病的发病机制主要以自身抗体或细胞因子介导炎症反应^[1]。相比之下,女性比男性具有更高发病率,患者人群中女性占比 78%以上,尤其是处于育龄和怀孕阶段的妇女,而且孕期和哺乳期的妇女由于生理上的改变,可能会诱发 AIDs^[2]。更为重要的是,AIDs 患病或潜在患病的孕妇其体内的自身抗体可穿过胎盘屏障,直接进入胎儿儿影响到胎儿的发育并引发新生儿的相关临床疾病和表现,包括先天性心脏阻滞或新生儿狼疮等^[4-5,8]。由于自身抗体在 AIDs 临床疾病诊断、病情发展和治疗监测等方面发挥重要的作用,因此针对孕期妇女定期开展自身抗体的定量检测,可视为针对孕期妇女在 AIDs 相关疾病预警的一项重要临床措施。本研究首次在国内运用 CLIA 技术,针对孕晚期妇女开展自身抗体的定量检测,初步探讨自身抗体在孕晚期妇女的抗体发生率及量值水平,为将来与孕期妇女有关的 AIDs 疾病控制和预警提供依据。

本研究显示,在孕晚期的妇女体内可以检测到一定比例的自身抗体阳性例数,且抗体检出率与以往的文献报道育龄妇女自身抗体的发生率基本一致^[5]。所有检测的自身抗体中抗 Cal 抗体 IgM(6.6%,12/182)和抗 SSA 抗体(4.9%,9/182)抗体具有最高的检出率。当入组样本按照年龄分组进行自身抗体阳性率比较分析时,结果显示自身抗体的发生率在不同年龄段孕妇之间比较,差异无统计学意义(P>0.05)。与此同时,以具有甲状腺功能减退、肝功能异常和妊娠糖尿病等任意 1 种以上临床特点的孕妇作为病例组,而健康孕妇作为对照组,比较自身抗体在上述两组样本中的发生率时,结果表明病例组与对照组之间

抗体发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对病例组的孕妇按照甲状腺功能减退、肝功能异常和妊娠糖尿病等临床表现进行分组,比较不同分组之间的自身抗体发生率,结果同样显示不同分组的自身抗体发生率相互比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。上述研究结果表明,在未来针对孕期妇女开展自身抗体筛查检测时,无需考虑年龄和具体的临床表征等因素。

本研究中针对入组样本开展自身抗体定量检测,结果显示在所有检测的自身抗体中,抗 Cal 抗体 IgM (6.6%, 12/182) 和抗 SSA 抗体 (4.9%, 9/182) 不仅具有最高的抗体检出率,而且抗体量值水平也呈现较高的均值水平。抗 Cal 抗体 IgM 作为抗磷脂综合征 (APS) 的实验室诊断标准之一,该抗体持续阳性与抗磷脂综合征的临床诊断具有较高的相关性^[9]。但在部分感染性疾病中,该抗体也具备一定的阳性率,但往往为一过性阳性。本研究中出现抗 Cal 抗体 IgM 阳性的孕晚期妇女,仍需要持续检测该抗体的阳性(例如 6~12 周开展复测),以便确认该抗体阳性是否与 APS 有关。抗 SSA 抗体对于干燥综合征具有较高的诊断价值,同时该抗体在其他疾病例如系统性红斑狼疮、新生儿狼疮及原发性胆汁性胆管炎等也具有一定程度的发生率^[10]。尤其是抗 SSA 抗体阳性的孕妇,该抗体可经胎盘屏障直接进入胎儿并影响胎儿的正常发育^[11]。其中先天性心脏阻滞是由母体抗 SSA 抗体引起胎儿异常证据最充分的新生儿疾病。母体抗体阳性时先天性心脏阻滞的发病风险为 2%,而当母体二次怀孕时,风险将提高到 15%^[12-13]。同时有研究表明,抗 SSA 抗体在 SLE 临床症状出现 9 年前即可在患者体内检测到,因此具有极高的 AIDs 预警价值^[14]。

4 结 论

总之,本研究首次在国内孕晚期妇女人群中报道自身抗体的发生率及量值水平。在孕晚期妇女体内可以检测到一定数量和种类的自身抗体,但抗体的表现与年龄和具体临床表征无显著性关系。由于自身抗体对 AIDs 具有良好的早期预警价值,因此自身抗体定量检测应作为孕期妇女人群中 AIDs 筛查的首选方式,从而不断提高对孕期妇女自身免疫相关疾病的预警和诊疗工作。

参考文献

- [1] WAHREN H M, DORNER T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease[J]. Lancet, 2013, 382(9894): 819-831.
- [2] SAAR P, HERMANN W, MULLER L U. Connective tissue diseases and pregnancy[J]. Rheumatology, 2006, 45(3): 30-32.
- [3] GEVA E, LERNER G L, BURKE M, et al. Undiagnosed systemic lupus erythematosus in a cohort of infertile women[J]. Am J Reprod Immunol, 2004, 51(5): 336-340.
- [4] MAVRAGANI C P, DAFNI U G, TZIOUFAS A G, et al. Pregnancy outcome and anti-Ro/SSA in autoimmune diseases: a retrospective cohort study[J]. Br J Rheumatol, 1998, 37(7): 740-745.
- [5] TINCANI A, REBAIOLI C B, FRASSI M, et al. Pregnancy and autoimmunity: maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome[J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(7): 423-428.
- [6] LE HUONG D, WECHSLER B, VAUTHIER B D, et al. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies[J]. Br J Rheumatol, 1997, 36(7): 772-777.
- [7] KARAKOSTA P, ALEGAKIS D, GEORGIU V A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes [J]. J Clin Endo Metab, 2012, 97(12): 4464-4472.
- [8] MAZZUCHELLI I, DECEMBRINO L, GAROFOLI F, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with autoimmune diseases in Pavia, Italy[J]. BMC Pediatrics, 2015, 15(1): 217-222.
- [9] MIYAKIS S, LOCKSHIN M D, ATSUMI T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2): 295-306.
- [10] FRANCESCHINI F, CAVAZZANA I. Anti-Ro/SSA and la/SSB antibodies[J]. Autoimmunity, 2005, 38(1): 55-63.
- [11] PALMEIRA P, QUINELLO C, SILVEIRA-LESSA A L, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies[J]. Clin Dev Immunol, 2012(2012): 985646.
- [12] FRIEDMAN D M, KIM M Y, COPEL J A, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study[J]. Circulation, 2008, 117(4): 485-493.
- [13] ESCOBAR M C, GOMEZ -PUERTA J A, ALBERT D, et al. Recurrent congenital heart block in neonatal lupus[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(7): 1161-1163.
- [14] ARBUCKLE M R, MCCLAIN M T, RUBERTONE M V, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med, 2003, 349(16): 1526-1533.

(收稿日期: 2018-01-26 修回日期: 2018-03-21)