

产妇血清 ACA 和抗 $\beta 2$ -GP1 抗体与不良妊娠结局的相关分析*

崔佳¹, 郭莹², 刘巧³, 丁秀丽⁴

(1. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050051; 2. 秦皇岛市妇幼保健院, 河北 秦皇岛 066000; 3. 秦皇岛市卫生学校, 河北 秦皇岛 066001; 4. 解放军第二五一医院, 河北 张家口 075000)

[摘要] **目的:** 探讨产妇血清抗心磷脂抗体(ACA)和抗 $\beta 2$ -糖蛋白 1($\beta 2$ -GP1)抗体与不良妊娠结局的关系。**方法:** 选取不良妊娠产妇 130 例作为研究组, 同期正常分娩产妇 130 例作为对照组; 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 2 组产妇血清 ACA 及各亚型(ACA-IgA、ACA-IgG、ACA-IgM)、 $\beta 2$ -GP1 抗体及各亚型(抗 $\beta 2$ -GP1-IgA、抗 $\beta 2$ -GP1-IgG、抗 $\beta 2$ -GP1-IgM)水平, 并分析这些指标与围产儿死亡的相关性。**结果:** 研究组产妇血清 ACA-IgG 与 ACA-IgM 阳性率明显高于对照组($P < 0.01$), 抗 $\beta 2$ -GP1-IgG 及 $\beta 2$ -GP1-IgM 阳性率明显高于对照组($P < 0.01$); 研究组产妇血清 ACA、抗 $\beta 2$ -GP1 抗体及联合检查阳性率均明显高于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.01$); 研究组产妇血清抗 ACA-IgA、抗 $\beta 2$ -GP1-IgA、抗 $\beta 2$ -GP1-IgM 抗体水平与围产儿死亡具有相关性($r = 0.3126$, $P = 0.018$, $r = 0.3078$, $P = 0.007$, $r = 0.4012$, $P = 0.021$)。**结论:** 血清 ACA 各亚型及抗 $\beta 2$ -GP1 各亚型抗体检测可用于评估不良妊娠结局。

[关键词] 妊娠结局; 抗心磷脂抗体; 抗 $\beta 2$ -糖蛋白 1 抗体; 检测指标; 阳性率; 酶联免疫吸附法

[中图分类号] R714 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)01-0087-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.01.017

Analysis between Maternal Serum ACA and Anti- $\beta 2$ -GP1 Antibodies and Adverse Pregnancy Outcomes

CUI Jia¹, GUO Ying², LIU Qiao³, DING Xiuli⁴

(1. Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 2. Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital, Qinhuangdao 066000, Hebei, China; 3. Qinhuangdao Health School, Qinhuangdao, 066001, Hebei, China; 4. 251 Hospital of People's Liberation Army, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between maternal serum anticardiolipin antibody (ACA) and anti- $\beta 2$ -GP1 antibody ($\beta 2$ -GP1) and adverse pregnancy outcomes. **Methods:** 130 cases of adverse pregnancy were selected as study group, and during the same period, 130 cases of normal delivery were used as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of the two groups of maternal serum ACA and its subtypes(ACA-IgA, ACA-IgG and ACA-IgM), $\beta 2$ -GP1 antibodies and the level of subtypes(anti- $\beta 2$ -GP1-IgA, anti- $\beta 2$ -GP1-IgG, anti- $\beta 2$ -GP1-IgM) to analyze the correlation between these indicators and perinatal mortality. **Results:** The positive rate of serum ACA-IgG and ACA-IgM in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$), and the anti- $\beta 2$ -GP1-IgG and positive rate of $\beta 2$ -GP1-IgM was significantly higher than that of control group($P < 0.01$). The positive rate of serum ACA, anti- $\beta 2$ -GP1 antibody and combination test were significantly higher than those of control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The serum levels of anti-ACA-IgA, anti- $\beta 2$ -GP1-

*[基金项目] 河北省医学科学研究课题项目(20190329)
网络出版时间: 2020-01-09 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20200109.2011.017.html>

IgA and anti- β 2-GP1-IgM were correlated with perinatal death in the study group ($r = 0.3126$, $P = 0.018$, $r = 0.3078$, $P = 0.007$, $r = 0.4012$ and $P = 0.021$). **Conclusion:** serum ACA subtypes and anti- β 2-GP1 subtype antibody detection can be used to evaluate the outcomes of adverse pregnancy.

[**Key words**] pregnancy outcome; anticardiolipin antibody; anti- β 2-glycoprotein 1 antibody; detection index; positive rate; enzyme-linked immunosorbent assay

不良妊娠是指产妇在妊娠后不能生产外观与功能正常的子代,常表现为发育迟缓、流产、生长迟缓、死胎和死产,属于临床上较为常见的妇科疾病,危害性较大^[1]。造成流产的因素较多,一半以上无法查明病因^[2]。由于大部分不良妊娠患者在发病后无明显临床症状,从而增加了诊断难度,使得误诊和漏诊发生率大大提高^[3]。有研究显示,正常产妇与不良妊娠产妇在抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)与抗 β 2-糖蛋白 1 抗体(anti- β 2glyco-protein antibody, 抗 β 2-GP1 抗体)指标方面具有显著区别^[4]。为提高妊娠结局预测的准确度,同时进一步验证 ACA 与抗 β 2-GP1 抗体联合分型检测对不良妊娠诊断的价值,本研究选取正常产妇与不良妊娠产妇进行对比研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月 - 2019 年 6 月收治的不良妊娠患者作为研究组,纳入标准:(1)凝血功能和认知功能正常患者,(2)符合不良妊娠诊断标准患者^[5],(3)了解本次研究内容、并签署知情同意书患者。排除标准:(1)肝肾功能异常患者,(2)合并全身疾病感染或其他妇科疾病患者,(3)精神障碍、依从性低患者,(4)内分泌疾病或生殖器病变患者,(5)不愿参与研究或临床数据不完善患者,(6)染色体异常患者。研究组共纳入患者 130 例,年龄 20 ~ 40 岁、平均年龄 (23.6 ± 1.5) 岁,经产妇 44 例、初产妇 86 例,体质量指数为 22 ~ 28 kg/m²、平均体质量指数 (25.4 ± 1.5) kg/m²,孕周 34 ~ 40 周、平均孕周 (36.7 ± 1.2) 周。同期正常分娩产妇作为对照组,共纳入正常分娩产妇 130 例,年龄 21 ~ 39 岁、平均年龄 (23.4 ± 1.6) 岁,经产妇 42 例、初产妇 78 例,体质量指数为 23 ~ 27 kg/m²、平均体质量指数为 (25.3 ± 1.4) kg/m²,孕周 35 ~ 40 周、平均孕周 (38.2 ± 1.5) 周。2 组产妇以上各项特征的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),提示资料可比。所有对象签署同意书。

1.2 检测方法

1.2.1 血清 ACA-IgA、ACA-IgG 及 ACA-IgM 检测

抽取所有产妇空腹静脉血 2 mL,应用 GK 全自动卧式刮刀离心机(张家港市越丰化工机械有限公司)以 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,20 ℃ 恒温储存^[6-7]。血清样本室温解冻,采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)对血清 ACA 三项(ACA-IgA、ACA-IgG 及 ACA-IgM)进行检测^[8-10]。ACA 各亚型阳性判定标准:待测血清与阴性对照吸光度比值(P/N) < 2.1 为阴性,≥ 2.1 判定为阳性;ACA 各亚型(ACA-IgA、ACA-IgG 及 ACA-IgM)中至少有 1 个亚型为阳性,ACA 即为阳性^[11]。

1.2.2 血清抗 β 2-GP1-IgA、抗 β 2-GP1-IgG 及抗 β 2-GP1-IgM 抗体检测

抽取产妇空腹静脉血 2 mL 离心处理,应用 ELISA 法对血清抗 β 2-GP1-IgA、抗 β 2-GP1-IgG 及抗 β 2-GP1-IgM 抗体进行检测,检测步骤按照各指标说明书进行^[12]。抗 β 2-GP1 抗体各亚型阳性判断是以正常对照组($\bar{x} \pm 2s$)为判断标准,大于该值即为阳性;抗 β 2-GP1 各亚型(抗 β 2-GP1-IgA、抗 β 2-GP1-IgG 及抗 β 2-GP1-IgM)中至少有 1 个亚型为阳性,抗 β 2-GP1 抗体即为阳性^[13]。

1.2.3 不良妊娠结局判定 通过彩色多普勒探测研究组围产儿死亡状况,判断不良妊娠结局。

1.3 统计学分析

数据采用 SPSS 17.0 分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验,用多因素 Logistic 回归分析抗体与不良妊娠结局相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 ACA 各亚型

研究组产妇血清 ACA-IgA 与 ACA-IgG 阳性率明显高于对照组产妇,差异均有高度统计学意义 ($P < 0.01$),但 2 组产妇血清 ACA-IgM 阳性率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组产妇血清 ACA 各亚型阳性率比较
Tab. 1 Comparison of positive rates of each subtype of ACA in two groups

阳性抗体	对照组/ [<i>n</i> (%)]	研究组/ [<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
ACA-IgA	0(0.0)	8 (6.2)	2.603	0.009
ACA- IgG	10(8.3)	34(26.2)	2.694	0.007
ACA-IgM	2(1.7)	20(15.4)	1.945	0.052

2.2 血清抗 $\beta 2$ -GP1 抗体及各亚型

研究组产妇血清抗 $\beta 2$ -GP1-IgG 及抗 $\beta 2$ -GP1-IgM 阳性率明显高于对照组,差异有高度统计学意义($P < 0.01$),但 2 组产妇血清抗 $\beta 2$ -GP1-IgA 阳性率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组产妇血清抗 $\beta 2$ -GP1 抗体阳性率比较
Tab. 2 Comparison of serum anti- $\beta 2$ -GP1 antibody test results in two groups

阳性抗体	对照组/ [<i>n</i> (%)]	研究组/ [<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
抗 $\beta 2$ -GP1-IgA	0(0.0)	6 (4.6)	1.678	0.093
抗 $\beta 2$ -GP1-IgG	6(5.0)	30(23.1)	2.864	0.004
抗 $\beta 2$ -GP1-IgM	0(0.0)	18(13.9)	2.980	0.003

2.3 血清 ACA、抗 $\beta 2$ -GP1 抗体及联合检查

研究组产妇血清 ACA、抗 $\beta 2$ -GP1 抗体单项检测及联合检测阳性率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组产妇血清 ACA 和抗 $\beta 2$ -GP1 抗体单项检测及联合检测阳性率比较
Tab. 3 Comparison of serum ACA and anti- $\beta 2$ -GP1 antibody test results in two groups

检测项目	对照组/ [<i>n</i> (%)]	研究组/ [<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
ACA	12(10.0)	62(47.7)	4.594	< 0.001
抗 $\beta 2$ -GP1 抗体	6 (5.0)	54(41.5)	4.760	< 0.001
CAC + 抗 $\beta 2$ -GP1 抗体	4 (3.3)	48(36.9)	4.604	< 0.001

2.4 研究组产妇血清 ACA 各亚型抗体与围产儿死亡的相关性

相关分析结果显示,研究组产妇血清抗 ACA-IgA 抗体水平与围产儿死亡有相关性($r = 0.312\ 6$, $P = 0.018$),但抗 ACA-IgM ($r = 0.014\ 2$, $P = 0.068$)和抗 ACA-IgG($r = 0.204\ 6$, $P = 0.081$)则不具有相关性。研究组产妇血清抗 $\beta 2$ -GP1-IgA、抗 $\beta 2$ -GP1-IgM 抗体水平与围产儿死亡有相关性($r = 0.307\ 8$, $P = 0.007$; $r = 0.401\ 2$, $P = 0.021$),但抗

ACA-IgG ($r = 0.054\ 2$, $P = 0.072$) 则不具有相关性。

3 讨论

有研究表明,ACA 累及子宫胎盘会导致复发性流产、胎儿宫内生长受限、子痫前期、胎儿窘迫、胎盘早剥等多种病理妊娠^[14]。在免疫学系统中,女性较为独特的生殖免疫能够通过各个环节排斥机体免疫系统胚胎和受精卵产生,可保障整个妊娠过程^[15-16]。如果生殖免疫某个环节出现过失,则会提高不良妊娠结局发生率^[17]。ACA 为急性早幼粒细胞白血病的重要抗体,在组织细胞膜和血细胞中广泛存在,通常免疫系统不会自动识别,但在异常机体状况下,机体会受心磷脂抗原影响,提升抗心磷脂水平^[18]。有研究显示,抗心磷脂过量表达与胎儿发育迟缓、先兆流产和宫内死胎明显相关^[19];抗心磷脂通过与子宫及卵巢结合磷脂,形成复合物,促进炎症进展,易致子宫炎症^[20];ACA 表达还会增加血管内皮损伤,引发微血管栓形成,对患者妊娠结局产生非常不利影响,影响预后^[21]。

抗 $\beta 2$ -GP1 抗体是一种单链糖蛋白,血栓形成过程中,患者出现抗 $\beta 2$ -GP1 抗体水平明显上升,对致病作用进行有效体现^[22]。有研究表明,子宫中抗 $\beta 2$ -GP1 抗体会抑制血小板凝血酶原活性和内源性凝聚通路活性的产生,与子宫内部血栓形成进行配合,引发不良妊娠结局发生^[23];已有研究表明 $\beta 2$ -GP1 抗体水平检测可提高不良妊娠结局检测的准确性,但 $\beta 2$ -GP1 联合 ACA 及其分型检测对不良妊娠结局的预测临床上未见报道^[24]。本研究分析 2 组产妇血清抗心磷脂抗体各分型阳性率,研究结果显示,研究组抗 $\beta 2$ -GP1-IgG 与抗 $\beta 2$ -GP1 -IgM 阳性率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。对照组患者中共 6 例抗 $\beta 2$ -GP1-IgG 检测结果判定为阳性,无抗 $\beta 2$ -GP1-IgM 与抗 $\beta 2$ -GP1-IgA 阳性检测结果。研究组患者中抗 $\beta 2$ -GP1-IgG 阳性 30 例,抗 $\beta 2$ -GP1-IgM 阳性 18 例,抗 $\beta 2$ -GP1-IgA 阳性 6 例。这一结果提示 2 组产妇血清抗心磷脂抗体各分型阳性率、血清抗 $\beta 2$ -GP1 抗体检测结果、 $\beta 2$ -GP1 抗体与 ACA 检测结果均存在差别,可为患者临床诊断提供有效的依据^[24]。在与围产儿死亡相关性的分析中显示,研究组产妇血清抗 ACA-IgA 抗体、抗 $\beta 2$ -GP1-IgA、抗 $\beta 2$ -GP1-IgM 抗体水平与围生儿死亡具有相关性($P < 0.05$)。以上结果可作为早期孕前检查重要的参考依据^[25]。

综上所述,血清 ACA 与抗 $\beta 2$ -GPI 抗体表达可能会是不良妊娠的危险因素,临床中可 ACA 与抗 $\beta 2$ -GPI 抗体联合分型检测为不良妊娠结局提供的参考依据。

4 参考文献

- [1] 刘丽,张会芬,杨宏秀,等. 糖尿病肾病患者自身抗体指标、微炎症指标与肾功能的关系[J]. 广东医学, 2018, 2(1):2332-2335.
- [2] 李记,郑莉,石连杰,等. 可溶性内皮糖蛋白在抗磷脂综合征患者的血清水平及临床意义[J]. 北京大学学报(医学版), 2018,50(6):85-90.
- [3] 张菲,彭伟,林彦琳,等. 妊娠前半期妇女血清 TSH 水平与妊娠结局的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017,33(1):52-55.
- [4] TOYGAR H, SEYDAOGLU G, KURKLU S, et al. Periodontal health and adverse pregnancy outcome in 3,576 Turkish women[J]. Journal of Periodontology, 2017, 78(11):2081-2094.
- [5] 冯静,李红艳,王新玲,等. 内脂素在妊娠期代谢综合征患者中的水平变化及与妊娠不良结局的相关性[J]. 实用医学杂志, 2018,34(20):106-109.
- [6] 李轶,谭嘉琦,麦卓瑶,等. 抗苗勒管激素水平对多囊卵巢综合征辅助生殖治疗结局的预测价值[J]. 中华妇产科杂志, 2018,53(1):23-30.
- [7] 梁媛,刘洁玲,占晓兰,等. 解脲支原体感染孕妇对妊娠结局影响与预防措施分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018,28(23):129-131.
- [8] PORLLAR D, GOODACRE S, STEVENSON M, et al. 10 Decision analysis modelling of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism in pregnancy: the DiPEP economic evaluation[J]. Emergency Medicine Journal, 2017, 34(12):867-868.
- [9] 谢俊豪,刘玉环,黄勤. 妊娠期低甲状腺素血症对妊娠结局影响的回顾性分析[J]. 解放军医学杂志, 2017,2(3):39-44.
- [10] 李楠,唐妮,韦立红,等. 颗粒细胞端粒长度预测胚胎发育潜能及妊娠率的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2018,34(12):105-108.
- [11] 陈礼文,程娟,王爱华,等. 结缔组织病中抗心磷脂抗体和抗 $\beta 2$ -糖蛋白 I 抗体的表达特点[J]. 临床检验杂志, 2018,36(7):496-499.
- [12] 郑丽萍,苏畅,蓝允莲,等. 妊娠期阴道假丝酵母感染与胎膜早破的关系及对妊娠结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018,28(9):58-61.
- [13] GRIS J C, BOUVIER S, NOUVELLON E, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of pregnancy complications[J]. Thrombosis Research, 2017, 151(1):34-37.
- [14] FLATLEY C, GREER R M, KUMMAR S. Magnitude of change in fetal cerebroplacental ratio in third trimester and risk of adverse pregnancy outcome[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2017, 50(4):514-519.
- [15] 厉晓帆,迟洪滨,乔杰. 自身免疫性甲状腺炎与多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植妊娠结局相关性的研究[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(33):2609-2613.
- [16] 龚晓丽,陈东辉,李利民,等. 泻火达衡汤对雌性大鼠抗精子抗体和小鼠血清抗心磷脂抗体的抑制作用[J]. 中药药理与临床, 2017,2(4):127-130.
- [17] 刘丹瑜,刘业成,于学忠. 表现为重度血小板减少的灾难性抗磷脂抗体综合征 1 例并文献复习[J]. 中国急救医学, 2018,1(7):645-648.
- [18] EGAN A M, GALIGAARD S, MARESH J A, et al. A core outcome set for studies evaluating the effectiveness of prepregnancy care for women with pregestational diabetes[J]. Diabetologia, 2017, 60(7):1190-1196.
- [19] 张贵婷,周红,何超,等. OXLDL/ $\beta 2$ GPI/抗 $\beta 2$ GPI 抗体复合物促进人脐静脉内皮细胞黏附分子表达的机制[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017,2(11):1472-1478.
- [20] 刘颖琳,冯紫雅,谭剑平,等. 羊水炎症介质水平与子宫颈机能不全孕妇妊娠结局的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2018,53(8):517-521.
- [21] TORKY H A, MOUSSA A A, AHMAD A M, et al. Three-dimensional ultrasound first trimester fetal volume measurement and its relation to pregnancy outcome[J]. Journal of Perinatal Medicine, 2017, 45(9):1039-1044.
- [22] GHANEM-ZOUBI N, ELJAY S P, ANIS E, et al. Association between human brucellosis and adverse pregnancy outcome: a cross-sectional population-based study[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2018, 37(8):1-6.
- [23] MILLER N M, JOHNSON S T, CARPENTER E, et al. Patient factors associated with unidentified reactivity in solid-phase and polyethylene glycol antibody detection methods[J]. Transfusion, 2017, 57(5):1288-1293.
- [24] 华胄,马雁鸿,陈亮亮,等. 伴肾小球 IgA 沉积的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎的分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2018,34(3):173-178.
- [25] VESTERGAARD T, JORGENSEN S M D, CHRISTENSEN L A, et al. Pregnancy outcome in four women with inflammatory bowel disease treated with budesonide MMX[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2019, 53(12):1-4.

(2019-10-30 收稿,2020-01-05 修回)

中文编辑:严征;英文编辑:乐萍