

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.018

文章编号: 1005-8982 (2018) 27-0094-04

## 不明原因复发性流产孕妇检测狼疮抗凝物质和同型半胱氨酸的意义

何全利, 刘伟, 杨思伟, 任冬梅

(河南省焦作市人民医院 检验科, 河南 焦作 454002)

**摘要: 目的** 分析探讨狼疮抗凝物质 (LA)、同型半胱氨酸 (Hcy) 及抗心磷脂抗体 (ACA) 在临床不明原因复发性流产 (URSA) 孕妇中的应用价值。**方法** 选取 89 例 URSA 患者作为观察组和 60 例非孕期正常妇女为对照组。取外周血进行血浆 LA 和血清 Hcy、ACA 及叶酸 (FA) 水平检测统计分析。**结果** 与对照组相比较, 观察组 LA、Hcy 及 ACA 水平增高 ( $P < 0.05$ ), 而 FA 水平降低 ( $P < 0.05$ ); 观察组 LA 水平与 Hcy 水平呈正相关 ( $r = 0.586$ ,  $P = 0.008$ )。**结论** 通过检测 LA、Hcy 等指标, 对早期发现具有 URSA 风险的患者并进行预防性治疗。

**关键词:** 狼疮抗凝物质; 同型半胱氨酸; 复发性流产

**中图分类号:** R446.1

**文献标识码:** A

## Clinical significance of screening lupus anticoagulant and homocysteine in unknown recurrent spontaneous abortion women

Quan-li He, Wei Liu, Si-wei Yang, Dong-mei Ren

(Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Jiaozuo City, Jiaozuo, Henan 454002, China)

**Abstract: Objective** To investigate the application of screening lupus anticoagulant (LA), homocysteine (Hcy) and folic acid (FA) in recurrent spontaneous abortion pregnant women with unknown causes. **Methods** A total of 89 recurrent spontaneous abortion patients with unknown causes were enrolled in the URSA group, while another 60 non-pregnant healthy women were selected in the control group. Plasma levels of LA, Hcy, ACA and FA were measured. **Results** peripheral concentration of LA, Hcy and ACA increased while FA decreased significantly in URSA group when compared with control group ( $P < 0.05$ ). Concentration of LA was positively correlated with Hcy in URSA ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** LA, Hcy and ACA may be promising diagnostic biomarkers for early discovery of URSA.

**Keywords:** plasma lupus anti-coagulant; homocysteine; spontaneous abortion

研究表明, 多种病理因素导致血管内皮损伤、血小板活性增强及血液抗凝与纤溶系统抑制, 使得血液处于极易凝固的病理状态称为血液高凝状态。不明原因复发性流产 (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA) 的妊娠期妇女、死胎及妊娠期高血压患者存在原因尚不明确的血栓形成或高凝状态<sup>[1]</sup>。

狼疮抗凝物质 (lupus anticoagulant, LA) 和抗心磷脂抗体 (anti-cardiolipin antibody, ACA) 是抗磷脂抗体 (anti-phospholipid antibody, APLA)<sup>[2]</sup>, 其可促进血栓形成, 导致反复的动、静脉血栓, 目前认为是伴不明原因血栓患者的重要危险因素。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 代谢异常是血液高凝状态形成的

重要原因之一, 是动静脉栓塞性疾病的危险因素<sup>[3]</sup>。本文通过对非孕期正常妇女和不明原因反复性自然流产患者进行血浆 LA 和血清 Hcy、ACA 及叶酸 (folic acid, FA) 含量检测, 探讨其在不明原因反复性自然流产患者中的变化及意义, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 6 月-2015 年 11 月该院就诊的 89 例非孕期 URSA 患者作为观察组, 纳入标准<sup>[4-5]</sup>: ①年龄 18~45 岁, 无婴儿生育史; ②复发性流产 (连续  $\geq 2$  次不明原因流产), 且流产孕周  $\leq 12$  周; ③行 B 超、子宫输卵管造影等检查确诊无生殖器解剖学畸形、无子宫解剖学异常; ④夫妻染色体核型未见异常; ⑤内分泌正常、肝肾功能正常。排除标准: ①自身免疫病和感染性疾病 (生殖道感染、TORCH 等); ②动静脉血栓史和糖尿病、高血压等慢性病; ③近 3 个月内进行维生素补充治疗。选取同期在该院体检中心的未孕妇女 60 例作为对照组。其中, 年龄 20~42 岁, 平均 29.5 岁。入选者均无自然流产或胎儿死亡史; 无糖尿病、高血压、血栓史及肝肾功能异常等疾病; 在测试前均未服用影响凝血功能类药物。

### 1.2 仪器与试剂

采用 Sysmex CS5100 全自动凝血分析仪检测 LA, 仪器和试剂均购自德国西门子公司。检测原理为改良蝰蛇毒磷脂时间法, 结果取 LA 比值, LA 比值 = LA 筛查实验值 / LA 确证实验值; 日立 7600-020 全自动生化分析仪 (日本日立株式会社) 检测 Hcy, 试剂购自宁波波美康生物科技有限公司, 检测原理为酶循环法; MAGLUMI 2000 Plus 全自动化学发光仪 (深圳新产业生物医学工程有限公司) 检测 FA; 采用德国欧蒙医学实验诊断公司提供的 ELISA 试剂盒检测 ACA, 试剂和标准品均为原装产品, 严格按照仪器和试剂的标准操作规程操作。

### 1.3 方法

观察组和对照组均禁食 12 h, 于清晨空腹静脉采血。以枸橼酸三钠抗凝 1:9 采血 2 ml, 用于 LA 含量检测; 普通干燥管采血 2 ml, 用于 Hcy、ACA 及 FA 检测。样本以离心力 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆或血清。观察组和对照组标本于 4 h 内完成测定, 每组标本均带质控品同时测定。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 11.5 统计软件, 计量资料以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用 *t* 检验, 观察组整体比较和组内两两比较分别采用单因素方差分析和 Tukey 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验, 相关分析采用 Pearson 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 LA、Hcy 及 FA 水平的比较

两组 LA、Hcy 及 FA 水平的比较, 采用 *t* 检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组 LA、Hcy 水平均高于对照组, 而 FA 水平低于对照组。见表 1。

### 2.2 不同流产次数组 LA、Hcy 及 FA 水平比较

反复流产 2 次组、3 次组及  $\geq 4$  次流产组 LA、Hcy 及 FA 水平整体之间的比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 经 Tukey 检验进行两两比较发现, 反复流产  $\geq 4$  次组和反复流产 3 次组 LA、Hcy 水平均高于 2 次流产组 ( $P < 0.05$ ), 且反复流产  $\geq 4$  次组 FA 水平低于 2 次和 3 次流产组 ( $P < 0.05$ ); 反复流产  $\geq 4$  次组 Hcy 水平高于流产 3 次组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 不同流产次数组 ACA 阳性率比较

反复流产 2 次组、3 次组及  $\geq 4$  次流产组 ACA

表 1 两组 LA、Hcy 及 FA 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LA	Hcy/ ( $\mu\text{mol/L}$ )	FA/ ( $\mu\text{mol/L}$ )
观察组 ( $n=89$ )	1.38 $\pm$ 0.28	12.89 $\pm$ 3.79	6.67 $\pm$ 1.57
对照组 ( $n=60$ )	1.02 $\pm$ 0.13	8.12 $\pm$ 2.31	10.11 $\pm$ 1.41
<i>t</i> 值	9.262	9.526	-13.911
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

表 2 不同流产次数组 LA、Hcy 及 FA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LA	Hcy/ ( $\mu\text{mol/L}$ )	FA/ ( $\mu\text{mol/L}$ )
2 次流产组 ( $n=45$ )	1.27 $\pm$ 0.29	11.47 $\pm$ 2.91	7.22 $\pm$ 1.19
3 次流产组 ( $n=28$ )	1.44 $\pm$ 0.25 <sup>1)</sup>	13.66 $\pm$ 3.61	6.81 $\pm$ 0.87
$\geq 4$ 次流产组 ( $n=16$ )	1.48 $\pm$ 0.33 <sup>1)</sup>	15.52 $\pm$ 4.65 <sup>2)</sup>	4.88 $\pm$ 2.15
<i>F</i> 值	4.623	8.934	18.406
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与 2 次流产组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 3 次流产组比较,  $P < 0.05$

阳性率比较,采用  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。反复流产 3 次组、反复流产  $\geq 4$  次组 ACA 阳性率高于 2 次流产组 ( $P < 0.05$ );且反复流产  $\geq 4$  次组 ACA 阳性率高于流产 3 次组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

#### 2.4 观察组 Hcy 水平与 LA 水平相关性分析

观察组 Hcy 水平与 LA 水平采用 Pearson 相关系数分析,分别将每位患者 Hcy 检测值与同一患者体内 LA 水平进行比较,计算 Pearson 相关系数。结果显示,Hcy 水平与 LA 水平呈正相关 ( $r = 0.586, P = 0.008$ )。

表 3 不同流产次数组 ACA 阳性率比较

组别	阳性 / 例	阴性 / 例	ACA 阳性率 / %
2 次流产组 ( $n = 45$ )	11	34	24.44
3 次流产组 ( $n = 28$ )	8	20	28.57
$\geq 4$ 次流产组 ( $n = 16$ )	6	10	37.5
$\chi^2$ 值			19.915
$P$ 值			0.000

### 3 讨论

连续  $\geq 2$  次的自然流产称为复发性流产,引起复发性流产的因素复杂多样(包括染色体疾病、感染因素、内分泌异常、生殖系解剖异常及免疫系统紊乱等<sup>[6]</sup>)。自然流产占全部妊娠的发生率的 15%,其中有 40% ~ 50% 的患者流产原因未明<sup>[7]</sup>。免疫功能异常被认为是导致 URSA 主要原因,包括 ACA、LA 在内的抗磷脂抗体类异常增高与 URSA 的关系是研究热点<sup>[8]</sup>。抗磷脂抗体含量增高引起孕妇抗磷脂综合征,临床表现为连续  $\geq 2$  次的妊娠不良结局。检测孕妇 ACA 可有效提高 URSA 的检出率,LA 在 URSA 发生中的作用也被更多研究者关注。SCHREIBER 等<sup>[9]</sup> 研究发现,抗磷脂抗体阳性患者的 LA 比较 ACA,能更好的预测不良妊娠结局。NAGAYOSHI 报道,日本不明原因 263 例 URSA 中,LA 阳性率为 17.9%<sup>[10]</sup>;而国内报道为 8.5% ~ 13.7%,结果存在一定差异。究其原因:首先 LA 检测属于定量测定,被检测标本可存在轻度、中度及重度增高的现象,若轻度增高即判为 LA 阳性则会导致得到较高阳性率,同样若以中度以上增高为评判标准,阳性率则低于国外报道;其次国内现存多种检测 LA 的方法(如改良蝾螈毒磷脂法、硅凝固时间法及部分活化部分凝血活酶时间法等),且不同方法临床诊断效能有差异<sup>[11]</sup>。本研究认为,采用 LA 阳性率评价反

复流产患者再次妊娠流产风险的做法值得商榷,目前笔者更认同采用 LA 检测结果水平的变化去探讨其临床意义。

研究显示,非狼疮患者中如子宫内膜异位症、高凝状态患者及特发性血小板减少症等疾病,都存在 LA 阳性率更高的现象<sup>[12]</sup>。本研究发现,URSA 患者 LA 含量增高,且随着不良妊娠次数增多存在 LA 增高趋势越明显。提示 LA 的增高与妊娠妇女免疫系统紊乱有关,或许胎盘在发育中产生包括 LA 在内的多种免疫球蛋白,进入母体血液中引发凝血抗凝系统紊乱、血小板激活及微血栓形成等一系列反应,导致胎盘灌注不良,最终发生不良妊娠。

妊娠期 FA 和维生素 B<sub>12</sub> 摄入量不足是高 Hcy 血症的主要原因。ARONI 发现,孕早期高 Hcy 血症可抑制绒毛膜形成、减少绒毛血管数量、影响胚胎血流灌注、导致胚胎着床不良,引起不良的妊娠结局<sup>[13]</sup>。国内报道显示,高 Hcy 可损伤血管内皮细胞,促进血管平滑肌细胞增生、产生氧自由基,增加血小板的黏附率和聚集率、激活凝血因子,导致血液高凝状态<sup>[14-15]</sup>。此外,高 Hcy 孕妇发生神经管畸形、先天性心脏病等胚胎发育异常的比例高于正常组<sup>[16]</sup>,是流产发生的常见原因之一。笔者推测,Hcy 与 LA 及 ACA 作用于孕妇的机制存在共同途径或相同机理,即 Hcy、LA 及 ACA 可能是通过影响妊娠期孕妇机体凝血/纤溶功能,促进血小板的黏附和聚集、凝血因子激活及血管内皮损伤等增加血栓形成风险,导致胎盘局部血管病变和血栓形成,从而诱发复发性流产、死胎等不良妊娠结局。黄华等研究发现<sup>[17]</sup>,Hcy 可通过产生超氧化物及过氧化物损伤血管内皮,使凝血因子功能改变,形成血栓而诱发流产,这与笔者的推测较一致。此外,研究者采用小剂量阿司匹林、低分子肝素联合免疫球蛋白治疗反复性自然流产疗效较好,提高妊娠成功率、改善妊娠结局<sup>[18]</sup>。抗栓塞、抗凝及免疫抑制剂的使用有效,也是对笔者观点的支持。

综上所述,孕妇外周血 LA、Hcy 及 ACA 水平升高,对孕早期诊断流产风险有一定的临床意义;同时 Hcy 水平与 FA 浓度呈相关,可作为育龄或者早孕女性评价和预测反复自然流产的敏感性指标。

#### 参 考 文 献:

- [1] 肖欢,高洁,金艳荣,等. 妊娠期血栓前状态孕妇凝血功能的变化分析[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(3): 382-384.

- [2] SONG Y, WANG H Y, QIAO J, et al. Antiphospholipid antibody titers and clinical outcomes in patients with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibody syndrome: a prospective study[J]. Chinese Medical Journal ( 英文版 ), 2017, 130(3): 267.
- [3] 郑超, 方英, 郭文建, 等. 血浆 NO 水平与高同型半胱氨酸中毒患者颈动脉斑块稳定性的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2016(22): 3201-3202.
- [4] JAUME A R, RAQUEL F O, MARIAJOSE R A, et al. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I and antiphosphatidylserine antibodies in women with spontaneous pregnancy loss[J]. Fertility and Sterility, 2010, 93(7): 2330-2336.
- [5] 王英, 林向华, 罗晓红, 等. 狼疮抗凝物质与复发性流产关系探讨 [J]. 实用医学杂志, 2016, 11(31): 1796-1798.
- [6] 李莉, 乔杰, 王海燕. 不明原因复发性流产免疫学发病机制的研究进展 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 46-49.
- [7] 乐元芬. 胎儿生长受限孕妇妊娠晚期血清同型半胱氨酸表达水平及意义 [J]. 中国妇幼保健, 2017(6): 1184-1185.
- [8] 宋钰, 王海燕. 复发性流产合并抗磷脂抗体综合征诊疗进展 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2016(5): 9-13.
- [9] SCHREIBER K. Pregnancies in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies[J]. Lupus, 2016, 25(4): 343.
- [10] NAGAYOSHI U, TADA O T A. The incidence of various antiphospholipid antibodies, measured by commercial-based laboratory, with recurrent spontaneous abortion and the impact of their profiles on reproductive outcome with active anticoagulant therapy[J]. Isrn Obstetrics and Gynecology, 2012, 20(12): 819356.
- [11] 寿玮龄, 陈倩, 吴卫, 等. 不同狼疮抗凝物检测试验的临床诊断效能研究 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(34): 2760-2765.
- [12] 刘伟, 何全利, 柴琳, 等. 血浆狼疮抗凝物质、D-二聚体、纤维蛋白原和抗心磷脂抗体在血液高凝状态患者诊疗中的价值 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(3): 39-41.
- [13] ARONI K IOANNIDIS E, VOUDOURIS S. Homocysteinemia-associated anetoderma, in a young woman with anorexia nervosa history[J]. International Journal of Dermatology, 2011, 25(3): 343-345.
- [14] 陆竹梅, 孟晓红, 邱小菊. 复发性流产患者血清同型半胱氨酸和抗心磷脂抗体水平的检测及临床意义 [J]. 广东医学院学报, 2015, 33(3): 296-298.
- [15] 陈华干, 杨婷, 高干, 等. 血清同型半胱氨酸、叶酸水平、凝血功能与先兆流产及其妊娠结局的关系 [J]. 血栓与止血学, 2016(1): 53-56.
- [16] 骆婵珍, 万波, 吴瑕, 等. 母亲高同型半胱氨酸血症对胎儿的影响 [J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 56(1): 62-65.
- [17] 黄华, 梁红梅, 罗奇智, 等. 孕妇血清同型半胱氨酸、FA、维生素 B12 水平与妊娠高血压综合征关系探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 61(21): 76-77.
- [18] 袁燕, 郑九生. 低分子肝素在产科应用中的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(8): 631-632.

( 唐勇 编辑 )