

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张惠敏,任明珠,滕艳秋.不同护理策略在乙型肝炎肝硬化失代偿期患者中的应用效果[J].中西医结合护理(中英文),2022(1):154-156.
- [2] 杨卫.利用多层螺旋CT测量肝脏体积对肝硬化患者肝脏储备功能的评估价值[J].医疗装备,2022,35(15):13-15.
- [3] 李彩东,张旭强,雷志萍,等.IL-1 β 、IL-6、TNF- α 在慢性HBV感染不同临床病程中的临床意义[J].检验医学,2021,36(8):790-794.
- [4] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].中华临床感染病杂志,2022,15(6):401-427.
- [5] 中华医学会肝病学会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.
- [6] 曹智丽,贾贤达,陈春,等.健肝方联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的效果[J].中国老年学杂志,2023,43(20):4940-4942.
- [7] 王燕慧,张秀真,刘芳,等.肝转移瘤患者TACE术后肝脏体积变化对肝功能及预后的影响[J].实用癌症杂志,2024,39(1):141-144.
- [8] 李珍,陈家明,褚建华,等.CT测定肝脏体积、SRS直径和SRS/PV值与肝硬化患者Child-Pugh分级的关系研究[J].医疗卫生装备,2022,43(2):56-59,82.
- [9] 石文达,崔志新,张丹,等.MSCT评价肝脏体积、脾脏体积在诊断肝硬化和肝脏储备功能中的应用[J].影像科学与光化学,2022,40(2):377-381.
- [10] 陈金良,李康,宋寄春.乙肝合并肝硬化患者CT肝脏体积测量与肝功能分级的相关性分析[J].中国CT和MRI杂志,2019,17(7):99-102.
- [11] ZHENG M H, LI J, FANG W Z, et al. The TNF- α rs361525 and IFN- γ rs2430561 polymorphisms are associated with liver cirrhosis risk: A comprehensive meta-analysis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1129767.
- [12] JIANG P L, JIA H Y, QIAN X Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the immunoregulatory roles of PegIFN- α in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2024, 79(1): 167-182.
- [13] ALSHAMMARY A F, FARZAN R, ALSOBAIE S F, et al. Strategy for immunological analysis of pro-inflammatory cytokine marker studies with chronic hepatitis B virus in Southwestern Region of Saudi Arabia[J]. J Infect Public Health, 2023, 16(10): 1613-1618.
- [14] KARABAY O, GUNEY ESKILER G, ALKURT U, et al. The predictive role of NF- κ B-mediated pro-inflammatory cytokine expression levels in hepatitis B vaccine response[J]. J Immunoassay Immunochem, 2023, 44(2): 192-203.

收稿日期:2024-02-19
(本文编辑:钟美春)

反复妊娠丢失患者单纯抗核抗体阳性对妊娠结局的影响

方玉,林华丽,赵倩倩,余海云

【关键词】 反复妊娠丢失;抗核抗体;妊娠结局;转阴

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.022

【中图分类号】 R714.2 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)08-1063-03

反复妊娠丢失(recurrent pregnancy loss, RPL)是严重影响育龄期女性身心健康的疾病^[1],各国家地区关于RPL的定义不同,2017年欧洲人类生殖与胚胎学学会(ESHRE)定义RPL为连续发生2次及以上妊娠24周前的胎儿丢失,包括生化妊娠流产^[2]。RPL的原因多种多样,排除胚胎染色体的因素后,生殖免疫学因素也是备受关注的热点问题^[3]。抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)是免疫细胞产生的以真核细胞核成分为靶抗原的抗体总称,与多种自身免疫性疾病相关,有研究发现ANA阳性与RPL存在相关性^[4],但

仍缺乏高级别的证据,且在正常女性中,ANA也有一定的阳性率,故ANA是否为RPL的直接原因尚存在争议。本研究观察单纯ANA阳性的RPL患者再次妊娠期间ANA的变化及对妊娠结局的影响,为临床诊疗及产前咨询提供理论参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性收集2021年4月至2023年4月衢州市妇幼保健院收治的既往有RPL病史现再次妊娠孕妇124例,纳入标准:(1)RPL的定义符合2017年ESHRE建议:连续发生2次及以上妊娠24周前胎儿丢失,包括生化妊娠流产;(2)年龄20~40岁;(3)单纯ANA阳性(孕前ANA滴度 $\geq 1:80$);

基金项目:衢州市指导性科技攻关项目(2022073)

作者单位:324000 浙江省衢州,衢州市妇幼保健院

通信作者:方玉,Email:13957018705@163.com

(4)未应用肝素、阿司匹林、免疫抑制类等药物治疗；(5)于本院定期产检。排除标准：(1)存在《自然流产诊治中国专家共识(2020年版)》^[5]中遗传学、解剖学、内分泌、男方精液等与RPL相关的因素；(2)患有风湿免疫性疾病。另选择ANA阴性正常产检的孕妇120例作为对照组。本研究获得衢州市妇幼保健院医学伦理委员会批准，所有研究对象均自愿参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 ANA检测方法 妊娠后每12周复查ANA，采集空腹肘静脉血5 ml，于室温环境下静置30 min后离心，收集上层血清液，抗原基质为猴肝片及HEP-2细胞，严格按照试剂盒说明应用免疫印迹法检测ANA。

1.3 观察指标 根据妊娠后ANA复查结果将ANA阳性孕妇分为ANA转阴组(在随访期间ANA转阴)与ANA持续阳性组(随访期间ANA持续阳性)，比较各组妊娠结局的差异，包括流产、分娩孕周及方式、妊娠期合并症或并发症、新生儿出生体质量等。相关定义参考第九版《妇产科学》，早期流产定义为妊娠<12周发生的流产，晚期流产定义妊娠12~28周的流产。低出生体质量儿：足月胎儿出生时体质量<2 500 g。

1.4 统计方法 采用SPSS 26.0统计软件进行分析，计量资料以均数±标准差表示，组间比较采用方差分析或独立样本t检验，计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ANA阳性组与对照组一般资料及流产情况 ANA组与对照组孕妇年龄、BMI差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。ANA阳性组流产率明显高于对照组

($P < 0.05$)；两组早期流产与晚期流产构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表1。

2.2 ANA阳性孕妇妊娠期间转阴情况 124例ANA阳性孕妇，早期流产10例，中晚期流产5例，早产9例。故妊娠12周时ANA阳性随访例数114例，ANA转阴率1.75%(2/114)；妊娠24周时ANA阳性随访例数为107例，ANA转阴率17.75%(19/107)；妊娠36周时随访例数为88例，无转阴病例。妊娠期间ANA转阴21例，总转阴率19.27%(21/109)。

2.3 对照组、ANA转阴组及ANA持续阳性组妊娠期及分娩情况 3组孕妇分娩孕周差异无统计学意义($P > 0.05$)，ANA持续阳性组早产率、妊娠期合并症及并发症发生率、剖宫产率均明显高于ANA转阴组及对照组(均 $P < 0.05$)，对照组与ANA转阴组早产率、妊娠期合并症及并发症发生率、剖宫产率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)，见表2。

2.4 对照组、ANA转阴组及ANA持续阳性组新生儿情况 3组新生儿出生体质量、Apgar评分(1、5 min)差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)，ANA持续阳性组低出生体质量儿、转NICU率均高于ANA转阴组及对照组(均 $P < 0.05$)，对照组与ANA转阴组低出生体质量儿、转NICU率差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表3。

3 讨论

RPL是十分棘手的疾病，在临床中会出现某项指标阳性，但尚不能构成一项疾病的诊断，这种情况为临床诊疗带来了困惑。ANA是一群对真核细胞细胞核内的DNA和RNA等分子复合物产生的自身抗体的总称，与自身免疫性疾病有关，如系统性红

表1 ANA阳性组与对照组一般资料及流产情况

组别	例数	年龄(岁)	体质量指数	流产[例(%)]	早期流产[例数比(%)]	晚期流产[例数比(%)]
ANA阳性组	124	30.6±9.2	20.22±7.90	15(12.09)	10/15(66.67)	5/15(33.33)
对照组	120	30.6±9.2	20.22±7.90	6(5.00)	3/6(50.00)	3/6(50.00)
$\chi^2(t)$ 值		(0.78)	(0.07)	3.92		0.51
P 值		> 0.05	> 0.05	< 0.05		> 0.05

表2 对照组、ANA转阴组及ANA持续阳性组妊娠期及分娩情况

组别	例数	分娩孕周(周)	剖宫产分娩[例(%)]	早产[例(%)]	妊娠期合并症及并发症[例(%)]
对照组	114	38.2±4.9	25(21.93)	3(2.63)	18(15.79)
ANA转阴组	21	37.6±5.6	7(33.33)	0	4(19.05)
ANA持续阳性组	88	38.3±5.1	43(48.86) ^{ab}	9(10.23) ^{ab}	31(35.23) ^{ab}
$\chi^2(F)$ 值		(1.00)	16.14	6.95	10.64
P 值		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注：与对照组比较，a $P < 0.05$ ；与ANA转阴组比较，b $P < 0.05$

表3 对照组、ANA转阴组及ANA持续阳性组新生儿情况

组别	例数	新生儿出生体质量(kg)	Apgar评分(1 min)(分)	Apgar评分(5 min)(分)	低出生体质量儿[例(%)]	转NICU[例(%)]
对照组	114	3.25±1.01	9.8±0.6	9.9±0.8	1(0.88)	1(0.88)
ANA转阴组	21	3.37±0.97	9.7±0.7	9.9±0.5	0	1(4.76)
ANA持续阳性组	88	3.02±1.03	9.4±0.6	9.9±0.2	7(7.95) ^{ab}	7(7.95) ^{ab}
$\chi^2(F)$ 值		(2.11)	(1.23)	(2.31)	8.06	6.86
P值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

注:与对照组比较,aP < 0.05;与ANA转阴组比较,bP < 0.05;NICU为新生儿重症监护病房

斑狼疮^[6]。除此之外,临床上很多非自身免疫性疾病的单纯ANA阳性患者,尤其在RPL患者中较常见^[7]。

有研究对比RPL与正常人群中的ANA阳性率,发现RPL患者ANA阳性率远远高于正常人群,进而推测ANA阳性与RPL有关,机制为ANA与体内抗原反应后形成免疫复合物,其会引发自身炎症反应和补体激活,影响蜕膜的血供,进而增加流产及产科不良并发症的风险^[8-9]。有文献报道,在ANA阳性患者中,子痫前期及胎儿生长受限的发生率也高于ANA阴性孕妇,但进一步分析ANA阳性与子痫前期并不具有独立的相关性^[10-11]。一项纳入343例RPL患者的回顾性研究指出ANA阳性是早产的危险因素(OR=13.9)^[12]。ANA阳性孕妇自然流产发生率远远高于正常人群,此外,新生儿出生体质量明显低于正常人群^[13]。另外有部分研究指出仅凭ANA阳性不足以预测早期流产的风险及妊娠结局^[14],ANA的滴度对妊娠结局起重要作用,截断值为1:100,换言之,若ANA滴度<1:100,其对再次妊娠的结局无影响。

本研究以ANA > 1:80作为ANA阳性的筛选标准,符合2020年自然流产专家共识推荐的标准。在随访中,本研究剔除了自然流产的孕妇,最终发现在妊娠过程中ANA有转阴的概率,约19.27%。本研究ANA转阴的21例孕妇中,后期复查未出现ANA再复阳。本研究结果显示,ANA阳性的孕妇流产风险会高于正常孕妇,可见即便单纯ANA阳性,也会较正常孕妇更容易出现自然流产。本研究未发现早期流产和晚期流产的构成比有差异,可能与病例数不多有关。ANA持续阳性孕妇早产率、妊娠期合并症及并发症发生率、剖宫产率、低出生体质量儿发生率、新生儿转NICU率均高于ANA转阴组及对照组,推测ANA持续阳性会通过各种机制增加不良妊娠结局发生率。此外,本研究还发现,ANA转阴的孕妇其妊娠结局与正常孕妇无明显差异,可见,孕前ANA阳性并不是作为判断妊娠结局的唯一

标准,持续动态变化是关键因素。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] CHEN S, YANG G, WU P, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(4): 534-543.
- [2] ESHRE Guideline Group on RPL, BENDER ATIK R, CHRISTIANSEN O B, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss[J]. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018(2): hoy004.
- [3] 朱亚茹,郑晶.从免疫细胞的变化探讨不明原因复发性流产的病因和治疗[J].*中国性科学*,2023,32(2):87-91.
- [4] 谢立汉,谢美芬,谢强,等.抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗心磷脂抗体、抗核抗体检测对复发性流产的诊断价值分析[J].*中国社区医师*,2023,39(8):88-90.
- [5] 自然流产诊治中国专家共识编写组.自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J].*中国实用妇科与产科杂志*,2020,36(11):1082-1090.
- [6] 蔡煊煌,陈李好.抗核抗体与抗核抗体谱检测对系统性红斑狼疮的诊断价值[J].*医疗装备*,2023,36(12):88-90.
- [7] HO Y, MO S, T K, et al. Association between antinuclear antibodies and pregnancy prognosis in recurrent pregnancy loss patients[J]. *Hum Reprod*,2021,36(S1):370-376.
- [8] 陈洁.抗SSA抗体对抗核抗体阳性孕产妇妊娠的影响及相关因素分析[D].广州:广州医科大学,2022.
- [9] 王文强,薛霖,钟田花,等.1010例复发性流产患者血清抗核抗体检测的临床分析[J].*国际检验医学杂志*,2017,38(21):3069-3070.
- [10] 沈月秋.1148例复发性流产患者病因分析及抗核抗体阳性复发性流产患者再妊娠结局分析[D].苏州:苏州大学,2021.
- [11] LI T C, YIP B H K, CHEN X. Recurrent miscarriage and risk of obstetric and perinatal complications in subsequent pregnancy: Abridged secondary publication[J].*Hong Kong Med J*, 2023, 29 Suppl 1(1): 44-46.
- [12] 林梦园,杨越波,廖晨怡,等.343例复发性流产再次妊娠的妊娠结局影响因素分析[J].*中国医学创新*,2019,16(9):15-19.
- [13] 余倩,王露,王文,等.不良妊娠结局的危险因素及血清中抗核抗体和抗心磷脂抗体检测的临床意义[J].*广西医科大学学报*,2020,37(3):454-458.
- [14] JEONG S, YANG D, LEE W, et al. Diagnostic value of screening enzyme immunoassays compared to indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies in patients with systemic rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 48(2): 334-342.

收稿日期:2024-04-19

(本文编辑:陈志翔)