

孕期血清抗磷脂抗体水平变化及临床意义

王娜, 崔金全*, 邵文嘉, 张婧文

郑州大学第二附属医院妇产科, 河南 郑州

收稿日期: 2024年5月14日; 录用日期: 2024年6月8日; 发布日期: 2024年6月14日

摘要

目的: 通过检测全孕期健康女性血清抗心磷脂(aCL)及抗 β 2糖蛋白1抗体(a β 2GPI)水平, 建立郑州市健康孕期抗体的参考区间, 分析孕期抗体变化的特点及临床意义。方法: 纳入2023.5~2023.10于郑大二附院建档围保的134名健康孕期女性检测aCL和a β 2GPI-IgA/IgM/IgG血清水平, 使用非参数法计算各百分位值, 同期纳入78例孕前检测抗磷脂抗体阳性的孕妇, 收集其孕后抗体水平及治疗用药和妊娠结局。结果: 1) 正常妊娠妇女剔除离群值后, aCL和a β 2GPI-IgA/IgM/IgG的 P_{99} 值分别为: 4.78 RU/mL、29.18 RU/mL、3.33 RU/mL、4.88 RU/mL、11.44 RU/mL、<2 RU/mL, 与243例非孕期健康育龄期女性相比, 孕期健康育龄期女性aCL-IgM和a β 2GPI-IgM水平显著降低($P < 0.05$), 不同孕期抗体水平间无统计学差异。2) 孕前抗体阳性孕妇, 孕后各型抗体水平随孕周增加逐渐降低, 孕前、孕后抗体水平间比较具有显著的统计学差异($P < 0.01$); 26例恢复正常孕期范围后停用免疫抑制剂, 停药与未停药者20周后持续妊娠率及活产率均为100%; 以每项正常抗磷脂抗体95%截断值上限为1, 计算孕前阳性的抗磷脂抗体的最大倍数, ROC计算最大倍数的最佳截断值为2.725, $AUC = 0.91$; Logistic回归分析显示最大倍数、年龄、不良孕产次均为不良妊娠结局的独立影响因素($P < 0.01$)。结论: 健康孕期女性的aCL-IgM和a β 2GPI-IgM水平显著降低, 抗体阳性者孕后其水平显著降低, 孕前APLs升高2.725倍与不良妊娠结局相关。

关键词

抗磷脂抗体, 妊娠, 病理妊娠, 参考区间

Changes in Serum Antiphospholipid Antibody Levels during Pregnancy and Their Clinical Significance

Na Wang, Jinquan Cui*, Wenjia Shao, Jingwen Zhang

Department of Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

Received: May 14th, 2024; accepted: Jun. 8th, 2024; published: Jun. 14th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 王娜, 崔金全, 邵文嘉, 张婧文. 孕期血清抗磷脂抗体水平变化及临床意义[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 334-343. DOI: 10.12677/acm.2024.1461781

Abstract

Objective: By detecting serum levels of anticardiolipin (aCL) and anti- β -2-glycoprotein I antibody (a β 2GPI) in healthy women throughout pregnancy, establish a reference interval for healthy pregnancy antibodies in Zhengzhou city, and analyze the characteristics and clinical significance of changes in pregnancy antibodies. **Method:** Serum levels of aCL and a β 2GPI-IgA/IgM/IgG were tested in 134 healthy pregnant women who were included in the perioperative period of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from March 3, 2023 to October 2023. Non parametric methods were used to calculate the percentile values. During the same period, 78 pregnant women who tested positive for antiphospholipid antibodies before pregnancy were included, and their post pregnancy antibody levels, treatment medication, and pregnancy outcomes were collected. **Result:** 1) After excluding outliers in normal pregnant women, The P99 of aCL and a β 2GPI-IgA were 4.78 RU/mL, 29.18 RU/mL, 3.33 RU/mL, 4.88 RU/mL, 11.44 RU/mL, and <2 RU/mL, respectively. Compared with 243 non pregnant healthy reproductive age women, aCL-IgM and a β 2GPI-IgM significantly decreased ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in antibody levels between different pregnancy periods. 2) Pregnant women with positive antibodies before pregnancy have gradually decreased levels of various types of antibodies with increasing gestational age. There is a significant statistical difference in antibody levels between pre pregnancy and post pregnancy ($P < 0.01$); after returning to normal pregnancy range, 26 cases stopped using immunosuppressive agents. The sustained pregnancy rate and live birth rate after 20 weeks were 100% for those who stopped and those who did not; the upper limit of the 95% cutoff value for each normal antiphospholipid antibody is 1. Calculate the maximum multiple of positive antiphospholipid antibodies before pregnancy, and the optimal cutoff value for ROC calculation of the maximum multiple is 2.725, with AUC = 0.91; logistic regression analysis showed that maximum multiple, age, and number of adverse pregnancies were independent influencing factors for adverse pregnancy outcomes ($P < 0.01$). **Conclusion:** aCL-IgM and a β 2GPI-IgM in healthy pregnant women were significantly reduced, and those who were antibody positive had a significant decrease in their levels after pregnancy. An increase of 2.725 times in pre pregnancy APLs was associated with adverse pregnancy outcomes.

Keywords

Antiphospholipid Antibody, Pregnancy, Pathological Pregnancy, Reference Interval

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APLs)是作用于磷脂或/和磷脂结合蛋白的异质性免疫抗体,最常检测的APLs包括抗心磷脂抗体(anti-cardiolipin antibodies, aCL)、抗 β 2糖蛋白I抗体(anti- β -2-glycoprotein I antibodies, a β 2GPI)和狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA),本研究主要研究aCL及a β 2GPI。抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是以APLs持续高滴度阳性的自身免疫性疾病,其中以病理妊娠为主要临床表现时称为产科抗磷脂综合征(obstetric APS, OAPS) [1] [2] [3] [4]。根据诊断标准[3], OAPS的诊断标准需符合1项病理妊娠的临床标准和1项实验室诊断阳性,然而临床上有许多患者不能严格符合OASP

但临床表现有相关并发症, 此类患者被称为非典型 OAPS (non-criteria OAPS, NC-OAPS)。

有研究[5] [6] [7]表明, 是否妊娠以及妊娠的不同阶段健康人群的 APLs 是不断变化的。如使用非妊娠期诊断标准, 妊娠期检测阴性时也不能完全排除 OAPS 的诊断, 另外孕前 APLs 阳性的患者孕前 APLs 水平是否与妊娠结局相关, 经过治疗抗体水平转阴后是否继续给予免疫调节剂或抗凝治疗, 仍然存在争议。

因此为了更好地诊断 OAPS, 本研究采用磁微粒化学发光法(chemiluminescence microparticle immunoassay, CLIA)检测本地区健康孕龄期女性 aCL 及 $\alpha\beta 2\text{GPI}$ 的水平分布情况, 建立更适合产科人群的妊娠期参考区间, 同时收集妊娠前检测 APLs 为阳性的患者的妊娠前及不同孕期抗体水平变化、用药情况以及妊娠结局, 获取不良妊娠结局的 APLs 预测值, 以期 aPL 相关产科患者提供更精准的医疗。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

2.1.1. 实验组

选择 2023 年 5 月至 2023 年 10 月在郑大二附院建档围保的 134 例健康孕龄期女性志愿者。纳入标准: 1) 年龄: 18~45 岁女性; 2) 孕前 BMI: $18.5\sim 23.9\text{ kg/m}^2$; 3) 彩超提示宫内妊娠; 4) 此次孕期无先兆流产、先兆早产及各种妊娠期并发症。排除标准: 1) 有高血压、糖尿病、心脏病、肿瘤等病史; 2) 有内分泌功能异常; 3) 有多囊卵巢综合症; 4) 有自身免疫疾病; 5) 有家族和(或)个人血栓史; 6) 有感染性疾病; 7) 近期使用异丙嗪等药物; 8) 有不良孕产史; 9) 近期接种疫苗; 10) 一月内有上呼吸道感染史。志愿者均签署知情同意书, 本研究通过医学伦理委员会批准。

2.1.2. 病例组

收集 2023 年 1 月至 2023 年 6 月孕前在郑大二附院检测 APLs 阳性的 78 例患者为病例组。纳入标准: 1) 年龄: 18~45 岁女性; 2) 按照前期同一实验室制定的健康育龄期非孕龄期女性 APLs 阳性标准[8], 孕前有一项或多项阳性; 3) 孕后检测 APLs。排除标准: 1) 生殖道结构异常或恶性肿瘤; 2) 夫妇双方染色体核型异常; 3) 男方精液化验异常; 4) TORCH 相关检查 IgM 阳性; 5) 3 个月内服用氯丙嗪等药物; 6) 传染性疾病。

2.2. 检验方法

采集研究对象空腹静脉血 3~5 mL, 3 h 内分离血清。采用重庆科斯迈生物科技有限公司生产的 SMART 6500 型全自动化学发光测定仪和浩欧博检测试剂盒, 由检验科医师按照标准操作流程操作。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件及 Excel 软件进行统计学分析。计数资料用例数和百分数(%)表示, 组间比较采用 X 检验, 计量资料使用 Komogorov-Smirnov 检验评估是否呈正态分布, 若为正态分布, 用均数 $\pm$ 标准差表示; 若为非正态分布, 则以 M (P25, P75)表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验、Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 相关性分析评估变量间相关性。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 健康育龄期女性孕期 aCL 和 $\alpha\beta 2\text{GPI}$ 水平变化

3.1.1. 研究对象的一般资料

根据纳入及排除标准, 纳入 134 例健康孕龄期孕龄期女性, 平均年龄 32 岁, 范围 18~43 岁, <30 岁者

63 例(47.02%), 30 岁~35 岁者 43 例(32.09%), >35 岁 28 例(20.90%); <14 周者 45 例(33.58%), 14~28 周者 45 例(33.58%), >28 周者 44 例(32.84%); 有正常妊娠史者 102 例(76.12%), 无妊娠史者 32 例(23.88%)。

3.1.2. 抗体水平分布及频率

ACL-IgA/IgG、aβ2GPI-IgA/IgG 超过 80%平均值位于<2.00 RU/ml 区间内, 而 63.43%和 55.22%的 ACL-IgM 及 β2GPI-IgM 分布在 2.00~20.00 RU/ml, 其分布详见表 1。

Table 1. Distribution and frequency of aPL in healthy pregnant women (n, %)

表 1. 健康孕期女性 aPL 的分布及频率(n, %)

	<2 RU/mL	2~20 RU/mL	20~50 RU/mL	50~100 RU/mL	100 RU/mL
aCL-IgA	110 (82.09)	20 (14.93)	3 (2.24)	1 (0.75)	0 (0)
aCL-IgM	45 (33.58)	85 (63.43)	3 (2.24)	0 (0)	1 (0.83)
aCL-IgG	119 (88.81)	14 (10.45)	1 (0.75)	0 (0)	0 (0)
aβ2GPI-IgA	111 (82.84)	23 (17.16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
aβ2GPI-IgM	57 (42.5)	74 (55.22)	2 (1.49)	1 (0.75)	0 (0)
aβ2GPI-IgG	131 (97.76)	2 (1.49)	1 (0.75)	0 (0)	0 (0)

3.1.3. 抗体水平正常百分位数数值确定

根据上述散点图可见数据存在可疑离群值, 考虑可能与患者隐瞒病史等相关, 使用 Z-Score 方法剔除离群值后, 孕期 aCL-IgA/IgM/IgG、aβ2GPI-IgA/IgM/IgG 分别纳入 130/133/126、132/131/132 项数据, 均高于美国及国内要求的 120 例。经验证, aCL-IgA/IgM/IgG、aβ2GPI-IgA/IgM/IgG 均呈偏态分布, 使用非参数法计算其百分位数, 见表 2。

Table 2. Percentile values and 90%CI of aCL and aβ2GPI-IgA/IgM/IgG in healthy women of childbearing age during pregnancy (RU/mL)

表 2. 健康育龄女性孕期 aCL 和 aβ2GPI-IgA/IgM/IgG 的各百分位值及 90%CI (RU/mL)

	aCL-IgA	aCL-IgM	aCL-IgG	aβ2GPI-IgA	aβ2GPI-IgM	aβ2GPI-IgG
P ₉₉	4.83 (4.59~4.83)	22.55 (16.57~25.58)	3.11 (2.66~3.14)	4.13 (3.65~4.16)	13.74 (10.57~14.51)	2.11 (1.97~2.15)
P _{97.5}	4.62 (3.94~4.83)	17.85 (14.53~24.67)	2.87 (2.24~3.11)	3.77 (2.81~4.13)	10.80 (8.13~13.83)	1.99 (1.92~2.11)
P ₉₅	4.16 (3.37~4.59)	14.55 (10.45~17.37)	2.30 (2.02~2.79)	2.83 (2.57~3.53)	8.38 (5.04~10.43)	1.93 (1.85~1.99)

3.1.4. 非孕期和孕期抗体水平比较

剔除离群值后, 与使用同一试剂盒所确定的非孕期郑州健康育龄期女性正常值[8]相比, 孕期 aCL 和 aβ2GPI 血清水平有降低趋势, 其中孕期 aCL-IgM、aβ2GPI-IgM 血清值显著降低, P 值分别 0.017 和 0.005, 不同孕周之间的血清抗体水缺乏统计学差异(表 3)。

Table 3. Comparison of serum levels of aCL and aβ2GPI between healthy women of childbearing age at different gestational weeks and non gestational periods (mean ± standard deviation)

表 3. 健康育龄女性不同孕周及与非孕期 aCL 和 aβ2GPI 血清水平比较(均值 ± 标准差)

	aCL-IgA(n)	aCL-IgM(n)	aCL-IgG(n)	aβ2GPI-IgA(n)	aβ2GPI-IgM(n)	aβ2PI-IgG(n)
妊娠与否						
孕期	1.741 ± 1.075 (130)	4.097 ± 4.615 (133)	1.161 ± 0.701 (126)	1.301 ± 0.865 (132)	2.488 ± 2.327 (131)	1.013 ± 0.583 (132)
非孕期	1.530 ± 1.679 (239)	7.915 ± 30.750 (241)	1.224 ± 1.251 (240)	1.535 ± 1.792 (239)	3.942 ± 4.422 (238)	1.022 ± 0.755 (241)
t 值	-0.799	-2.395	-1.1471	-0.062	-2.795	-0.866
P 值	0.425	0.017	0.141	0.062	0.005	0.386
孕周						
<12	1.638 ± 1.272 (45)	5.231 ± 5.911 (44)	1.003 ± 0.597 (43)	1.188 ± 0.857 (44)	2.942 ± 2.772 (43)	1.076 ± 1.026 (43)
12~28	1.230 ± 1.022 (43)	5.881 ± 4.826 (45)	1.025 ± 0.869 (42)	1.376 ± 0.793 (44)	2.948 ± 2.378 (44)	1.056 ± 0.540 (45)
>28	1.569 ± 1.218 (42)	4.472 ± 3.773 (44)	1.073 ± 0.724 (41)	1.479 ± 1.076 (44)	2.342 ± 2.025 (44)	1.125 ± 0.583 (44)
t 值	2.479	1.931	0.681	2.059	1.808	1.666
P 值	0.290	0.381	0.711	0.357	0.450	0.435

3.2. 抗体阳性患者妊娠前后变化比较

抗体阳性患者的一般资料

依据非孕期抗磷脂抗体正常值参考范围，共纳入 78 例孕前抗体阳性的孕妇，平均年龄 32 岁，范围 22~40 岁，有少数患者合并其他自身免疫性疾病，因数量较少，且可能与 aPLs 升高相关，因此未做统计。详见表 4。

Table 4. General information of pregnant women with positive anti phospholipid antibodies before pregnancy

表 4. 孕前抗磷脂抗体阳性孕妇的一般资料

	例数	百分率%
年龄		
<30 岁	18	23.08
30 岁~35 岁	45	57.69
>35 岁	15	19.23
妊娠史		
有	71	91.03
无	7	8.97

续表		
不良孕产次		
0 次	8	10.26
1 次	32	41.03
2 次	29	37.18
3 次	6	7.69
>3 次	3	3.85

3.3. 各组间抗体水平比较

妊娠后 aCL 和 aβ2GPI 各型抗体水平逐渐降低, 孕前抗磷脂抗体阳性孕妇的孕期前后抗磷脂抗体比较结果显示, 除 aβ2GPI-IgA 外余均有统计学差异。孕前期与孕早期均没有统计学差异, 孕前与孕中期的 aCL-IgA/IgM/IgG、aβ2GPI-IgM/IgG 有统计学差异, 孕前与孕晚期的 aCL-IgA/IgM/IgG、aβ2GPI-IgM/IgG 有统计学差异, 孕早期与孕中期的 aCL-IgM、aβ2GPI-IgM 有统计学差异, 孕早期和孕晚期的 aCL-IgM/IgG、aβ2GPI-IgM 有统计学差异, 孕中期和孕晚期的 aCL-IgM、aβ2GPI-IgM 有统计学差异, 具体见表 5。

Table 5. Comparison of serum levels of antibody positive patients before and after pregnancy and at different gestational weeks (mean ± standard deviation)

表 5. 抗体阳性患者妊娠前后及不同孕周血清水平比较(平均值 ± 标准差)

	aCL-IgA(n)	aCL-IgM(n)	aCL-IgG(n)	aβ2GPI-IgA(n)	aβ2GPI-IgM(n)	aβ2PI-IgG(n)
妊娠状态						
妊娠前	2.421 ± 3.187 (78)	16.205 ± 20.686 (78)	2.691 ± 2.787 (78)	1.704 ± 1.205 (78)	13.916 ± 11.416 (78)	2.575 ± 2.561 (78)
妊娠后	1.668 ± 1.612 (78)	10.635 ± 17.851 (78)	1.748 ± 2.010 (78)	1.346 ± 0.971 (78)	8.990 ± 13.151 (78)	1.655 ± 1.219 (78)
t 值	13.703	79.613	23.982	4.755	89.654	16.820
P ₀ 值	0.003	0.000	0.000	0.191	0.000	0.001
组间比较						
妊娠前	2.421 ± 3.187 (78)	16.205 ± 20.686 (78)	2.691 ± 2.787 (78)	1.704 ± 1.205 (78)	13.916 ± 11.416 (78)	2.575 ± 2.561 (78)
<12	2.127 ± 2.162 (76)	12.901 ± 19.929 (76)	1.949 ± 2.124 (76)	1.501 ± 1.254 (76)	10.347 ± 9.032 (76)	1.833 ± 1.558 (76)
12~28	1.461 ± 1.172 (70)	9.208 ± 16.936 (70)	1.731 ± 2.050 (70)	1.264 ± 0.785 (70)	9.521 ± 18.721 (70)	1.674 ± 0.959 (70)
>28	1.241 ± 0.778 (47)	9.60 ± 16.072 (47)	1.424 ± 1.750 (47)	1.221 ± 0.626 (47)	6.051 ± 7.204 (47)	1.341 ± 0.851 (47)
Z ₁ 值	0.822	1.796	1.408		1.956	2.204
P ₁ 值	1.000	0.435	0.954		0.303	0.074
Z ₂ 值	3.052	4.736	3.717		5.399	2.973
P ₂ 值	0.014	0.000	0.001		0.000	0.018

续表

Z₃ 值	2.856	8.328	4.264	8.764	3.912
P₃ 值	0.026	0.000	0.000	0.000	0.001
Z₄ 值	2.230	2.939	2.308	3.443	0.469
P₄ 值	0.154	0.020	0.126	0.003	1.000
Z₅ 值	2.034	6.532	2.856	6.807	1.408
P₅ 值	0.251	0.000	0.026	0.000	0.954
Z₆ 值	-0.196	3.593	0.548	3.365	0.939
P₆ 值	1.000	0.002	1.000	0.005	1.000

备注：P < 0.05 时差异性显著，₀ 为孕前 APLs 与孕期之间比较，₁ 为孕前与孕早期两组间比较，₂ 为孕前与孕中期两组间比较，₃ 为孕前与孕晚期两组间比较，₄ 为孕早期与孕中期两组间比较，₅ 为孕早期与孕晚期两组间比较，₆ 为孕中期与孕晚期两组间比较。

3.4. 抗体水平与临床预后的关系

78 例抗体阳性患者中，8 例出现不良妊娠结局，其中孕早期流产 5 例，孕中期胎儿丢失 1 例，早产 2 例。26 例恢复正常孕期范围后停用免疫抑制剂，恢复者与未恢复者 20 周后活产率均为 100%。以每项 95% 抗磷脂抗体截断值上限为 1，计算孕前阳性的 APLs 的最大倍数，进行年龄、不良孕产次及最大倍数的 ROC 曲线，其中最大倍数的最佳截断值为 2.725，见图 1、表 6。以最大倍数、年龄、不良孕产次做 Logistic 回归，发现排除年龄、不良孕产次外最大倍数仍是导致不良妊娠结局的独立影响因素，同时，年龄、不良孕产次也均为不良妊娠结局的独立影响因素，见表 7。

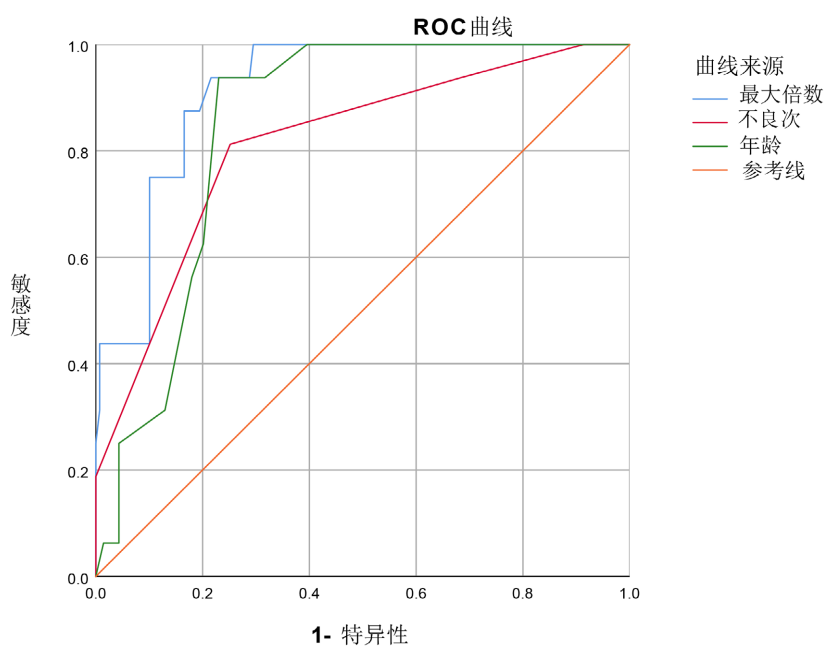


Figure 1. ROC curve of maximum multiple, age, number of adverse pregnancies and pregnancy outcomes
图 1. 最大倍数、年龄、不良孕产次与妊娠结局的 ROC 曲线

Table 6. ROC curve analysis of maximum positive multiple, age, and adverse pregnancy frequency in patients with positive antiphospholipid antibodies before pregnancy

表 6. 孕前抗磷脂抗体阳性患者最大阳性倍数、年龄、不良孕产次的 ROC 曲线分析

	AUC	95%CI	P	特异度	敏感度	约登指数	最佳截断值
最大倍数	0.916	0.864~0.968	0.001	0.784	0.938	0.722	2.725
年龄	0.846	0.781~0.911	0.001	0.748	0.813	0.561	2.5
不良孕产次	0.813	0.700~0.926	0.001	0.770	0.938	0.708	33.5

Table 7. Logistic regression analysis of maximum positive multiple, age, and adverse pregnancy frequency in patients with positive antiphospholipid antibodies before pregnancy

表 7. 孕前抗磷脂抗体阳性患者最大阳性倍数、年龄、不良孕产次的 Logistic 回归

	P 值	OR 值	95%CI	Wald 卡方	Se	B
最大倍数	0.001	3.246	1.587~6.637	10.406	0.365	1.177
年龄	0.010	12.210	1.817~82.031	6.895	0.148	2.502
不良孕产次	0.009	1.475	1.104~1.973	6.628	0.972	0.389

4. 讨论

由于 aPLs 检测标准化及相关研究的局限性，适合产科人群的阳性临界值仍存在争议，且指南建议根据患者的临床特征选择相应的参考人群和临界值[3]，因此本研究以 134 例妊娠期健康女性志愿者为研究对象，检测其 aCL 及 aβ2GPI 的水平，建立了妊娠期健康人群的参考区间，其与厂家提供的参考值及同一实验室建立的非孕期健康人群参考区间[8]均不相同，或许更加适合产科人群，提高了妊娠期女性 OAPS 的诊断敏感性，对妊娠期女性 OAPS 的诊断提供了一定帮助。

本研究结果显示，部分 APLs 孕期较非孕期轻微下降，部分有统计学意义，不同妊娠阶段之间没有明显差异，这与 Elbagir、周慧如等[5] [6] [7]多项研究结果相同。一些学者认为这与孕妇本身的生理变化相关，孕期血容量增加会导致其检测数值轻微下降，同时，母体度胎儿的天然免疫耐受也可能是母体产生的抗体减少；该现象可能也与蜕膜细胞和滋养层细胞表达过度的 β2GPI 导致血液中 APLs 在脏器沉积相关[9]。有研究妊娠其降低并不影响妊娠结局，并且他们认为妊娠早期的 LAC 测定和 APS 病史足以识别 APO 高风险患者，如果妊娠早期筛查 APLs 阴性，没有必要在怀孕期间重复进行测试[6] [10]。但也有学者认为孕期 APLs 的下降可能与良好妊娠结局有关[11] [12] [13]，结果显示在分娩活产婴儿的患者中，其滴度在妊娠期间保持稳定或下降。对于这种矛盾观点，考虑可能与 APLs 阳性的检测方法 & 诊断标准不同有关，近年来常用的检测 APLs 的方法有酶联免疫吸附法(ELISA, enzyme linked immunosorbent assay), 还包括化学发光(CLIA, chemiluminescence microparticle immunoassay)和荧光酶免疫测定(FEIA, fluorescence enzyme immunoassays)等，其中化学发光法能具有快速、准确、高通量等良好的临床性能，是目前逐渐被推荐替代 ELISA 的检测技术，不同检测方法检测出的 APLs 结果会有一定差异。同时，APL 的检测结果还会因为不同实验室、不同试剂厂家、不同检测方法、以及抗体异质性问题受到干扰，临床指南建议各个实验室建立自己的阳性诊断标准，因此不同研究者使用的诊断标准可能是不同的，其可能会对统计学结果造成一定影响。

孕前 aPLs 检测阳性的孕妇，产后也会下降，这与 Yelnic [6]的研究结果相同，本研究显示抗磷脂抗

体升高 2.725 倍可能是不良妊娠结局的独立影响因素,与郑晓娟等人[14]的研究结果相似。其下降原因除上述与健康人群原因外,还考虑与用药有关,本研究中收集的 78 名孕前 APLs 阳性女性在孕前及孕期均使用免疫抑制剂及抗凝药物,有明确文献表示其可使 APLs 下降[15] [16] [17] [18]。

有学者认为[6],孕期 aPLs 水平不能作为停药指征,但目前关于羟氯喹的研究较少,且指南中对于其停药时机并未明确。本研究中 78 名女性中有 26 名女性在 aPLs 水平降至正常后 1 月后复查阴性,不伴有其他免疫问题,无出血腹痛等不适症状后停用免疫抑制剂,仅有 1 名孕妇早产,胎儿存活。因故本研究认为,妊娠期间 aPLs 降至正常范围内后,在一定情况下可考虑停用免疫抑制剂,并不影响妊娠结局,但因数据有限,为单中心研究,未来需更多研究进一步探讨孕期免疫抑制剂是否可以停用以及停用条件。

综上根据本实验结果,孕期 aPLs 较非孕期轻微下降,aCL-IgA/IgM/IgG、 $\alpha\beta$ 2GPI-IgA/IgM/IgG 的 P99 分别为 4.78、29.18、3.33、4.88、11.44、<2,孕前 APLs 阳性的孕妇在孕后有所下降,孕前 APLs 升高 2.725 倍时提示不良妊娠结局,在 APLs 转阴后,在一定条件下可考虑停用免疫抑制剂。

本研究仍存在一定局限性,首先健康妊娠期人群的 APLs 数据量有限,仅满足建立参考区间的最低要求,未能建立不同孕期的正常值参考区间;其次实验室条件有限,检验结果有上限及下限,可能会对实验结果造成一定影响;最后关于在满足一定条件后是否可以停用免疫抑制剂的研究中存在研究数据有限、研究结果单一等方面问题,未来需要更多的研究来明确是否可以停用免疫抑制剂。

基金项目

子宫血流灌注与免疫易栓型复发性流产妊娠结局的相关性项目 LHGJ20200409。

参考文献

- [1] 孙莹,杜惠兰,李蓉,等. 复发性流产中西医结合诊疗指南[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(9): 2544-2556. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20240130.501>
- [2] 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(8): 517-522.
- [3] Miyakis, S., Lockshin, M.D., Atsumi, T., et al. (2006) International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **4**, 295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
- [4] Tektonidou, M.G., Andreoli, L., Limper, M., et al. (2019) EULAR Recommendations for the Management of Antiphospholipid Syndrome in Adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 1296-1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
- [5] Elbagir, S., Mohammed, N.A., Kaihola, H., et al. (2020) Elevated IgA Antiphospholipid Antibodies in Healthy Pregnant Women in Sudan But Not Sweden, without Corresponding Increase in IgA Anti- β_2 Glycoprotein I Domain 1 Antibodies. *Lupus*, **29**, 463-473. <https://doi.org/10.1177/0961203320908949>
- [6] Yelnik, C.M., Porter, T.F., Branch, D.W., et al. (2016) Brief Report: Changes in Antiphospholipid Antibody Titers during Pregnancy: Effects on Pregnancy Outcomes. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 1964-1969. <https://doi.org/10.1002/art.39668>
- [7] 周慧如,周玉侠,周凤荣,等. 化学发光免疫分析法检测正常孕妇抗磷脂抗体水平及在不同孕期的比较[J]. 中华围产医学杂志, 2022, 25(11): 823-828.
- [8] 李诗雅,邵文嘉,冀恒涛,等. 郑州地区健康育龄女性抗磷脂抗体参考区间的建立[J]. 河南医学研究, 2023, 32(12): 2130-2134.
- [9] Viall, C.A. and Chamley, L.W. (2015) Histopathology in the Placentae of Women with Antiphospholipid Antibodies: A Systematic Review of the Literature. *Autoimmunity Reviews*, **14**, 446-471. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.008>
- [10] Lynch, A.M., Rutledge, J.H., Stephens, J.K., et al. (1995) Longitudinal Measurement of Anticardiolipin Antibodies during Normal Pregnancy: A Prospective Study. *Lupus*, **4**, 365-369. <https://doi.org/10.1177/096120339500400506>
- [11] Topping, J., Quenby, S., Farquharson, R., et al. (1999) Marked Variation in Antiphospholipid Antibodies during Pregnancy: Relationships to Pregnancy Outcome. *Human Reproduction*, **14**, 224-228. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.1.224>

-
- [12] Alazar-Páramo, M., Jara, L.J., Ramos, A., *et al.* (2002) Longitudinal Study of Antinuclear and Anticardiolipin Antibodies in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Rheumatology International*, **22**, 142-147. <https://doi.org/10.1007/s00296-002-0207-x>
- [13] Garcia, D. and Erkan, D. (2018) Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *The New England Journal of Medicine homepage*, **378**, 2010-2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1705454>
- [14] 郑晓娟, 邓晓莉, 刘湘源. 54 例抗磷脂综合征患者的妊娠结局[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(2): 323-328.
- [15] 施君, 赵爱民. 妊娠合并抗磷脂综合征的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(10): 948-952.
- [16] 刘平, 樊尚荣. 产科抗磷脂综合征的诊断和治疗[J]. 中华产科急救电子杂志, 2019, 8(2): 87-92.
- [17] 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, 24(5): 9-13. <https://doi.org/10.13404/j.cnki.cjbhh.2016.05.004>
- [18] 王丽萍, 郭少华, 王春燕, 等. 小剂量丙种球蛋白治疗狼疮妊娠合并抗磷脂综合征患者的疗效观察[J]. 临床荟萃, 2019, 34(8): 724-729.