

抗心磷脂抗体在卵巢储备功能减退患者中的检测价值

李霞霞¹, 王芬^{2*}

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院生殖医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月28日

摘要

目的: 本研究旨在考察抗心磷脂抗体(aCL)与卵巢储备功能减退(DOR)患者表达水平间的相关性分析。方法: 2021年12月~2023年12月期间于新疆维吾尔自治区人民医院生殖医学科就诊的育龄期女性作为研究对象。根据纳入排除标准分为病例组和对照组, 收集两组患者一般信息: 年龄, 身高, 体重, 体重指数(BMI), 稽留流产史、自然流产史、晚期流产史、生化妊娠史, 抽取两组患者血液, 检查AMH、性激素全套水平、aCL, 比较两组患者间aCL水平及是否存在差异。统计学分析: 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 两组间比较采用独立样本t检验, 非正态分布的计量资料以中位数和四分位间距[M(Q1,Q3)]描述, 两组间比较采用Mann-Whitney U秩和检验, 计数资料以例数和构成比N(%)描述, 两组间比较采用卡方检验。使用SPSS 26.0软件进行统计分析, 使用Graphpad Prim8.0绘图。采用双侧检验, 当 $P < 0.05$ 时有统计学意义。结果: 1) 对照组和病例组两组患者间年龄($P = 0.488$)、不孕年限($P = 0.077$)、BMI ($P = 0.111$)、流产类型($P = 0.571$)没有差异。2) 对照组有抗心磷脂抗体阳性的5例(6.85%), 病例组有抗心磷脂抗体阳性15例(17.86%), 两组患者间抗心磷脂抗体阳性率($\chi^2 = 4.257, P = 0.039$)差异有统计学意义。结论: 对育龄期DOR患者推荐进行血清aCL的筛查, 及时发现DOR患者潜在病因, 为DOR患者针对病因进行临床干预提供参考。

关键词

卵巢储备功能减退, 抗心磷脂抗体, 自身免疫性疾病

Detection Value of Anticardiolipin Antibodies in Patients with Reduced Ovarian Reserve

Xiaxia Li¹, Fen Wang^{2*}

*通讯作者。

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Reproductive Medicine Department of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 28th, 2024

Abstract

Objective: This study aims to examine the correlation between anticardiolipin antibody (aCL) and expression levels in patients with ovarian reserve decline (DOR); **Methods:** General information was collected from both groups: age, height, weight, body mass index (BMI), history of abortion, history of spontaneous abortion, late abortion, and history of biochemical pregnancy. Blood was drawn from the two groups to check AMH, sex hormone set levels, aCL, and compare the aCL levels and differences between the two groups. **Statistical analysis:** measurement data with normal distribution in mean \pm standard deviation ($\bar{x} \pm s$), comparison between two groups using independent sample t-test, non-normal distribution measurement data in the median and interquartile spacing [M (Q1, Q3)], comparison between the two groups using Mann-Whitney U rank sum test, count data in the number and composition ratio N (%), and comparison between two groups using chi-square test. **Statistical analysis** was performed using SPSS 26.0 software and plot using Graphpad Prim8.0. A two-sided test was used with statistical significance when $P < 0.05$. **Results:** 1) There was no difference in age ($P = 0.488$), in years of infertility ($P = 0.077$), BMI ($P = 0.111$), and abortion type ($P = 0.571$) between the control and case groups. 2) In the control group, 5 (6.85%) were positive for anti-cardiolipin antibody and 15 (17.86%) were positive in the case group. There was a statistically significant difference in the positive rate ($\chi^2 = 4.257$, $P = 0.039$) between the two groups. **Conclusion:** It is recommended to screen serum aCL for DOR patients of childbearing age, so as to timely detect the potential etiology of DOR patients, and to provide reference for clinical intervention of DOR patients.

Keywords

Decreased Ovarian Reserve, Anti-Cardiolipin Resistance, Autoimmune Disease

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. 背景介绍

抗心磷脂抗体(aCL)是一种自身抗体,一种包括血小板、内皮细胞膜上心磷脂等靶抗原抗体,与系统性红斑狼疮(SLE)、血栓性疾患及复发性流产等密切相关。aCL可在许多疾病中检测到,包括自身免疫性疾病、反复流产、脑血管疾病、传染性疾病和女性卵巢功能减退[1],另外,女性的生育能力可能会因下丘脑-垂体-卵巢轴功能障碍、自身免疫性卵巢损伤或高催乳素血症而受损,所有这些都导致卵巢储备的改变[2]。虽然aCL在生育能力中的潜在作用已经在一些体外实验和动物模型以及一些临床研究中进行了研究,但aCL阳性患者的卵巢储备很少被研究。目前已有的研究表明aCL阳性与育龄期女性不孕相关,亦有来自动物模型和临床不孕症实践的理论证据表明,aCL在不孕症中起着重要作用[3]。卵巢储备功能减退DOR是女性患者生殖能力衰减的病理症状,表现为患者卵巢中正常的卵泡闭锁过程加速进行或者由于不同卵泡发育机制被破坏从而使卵泡提前耗竭,使卵母细胞的数量减少或卵母细胞质量降低。DOR不但可以导致生育力减退,还可能持续发展为卵巢早衰(POF)[4]。因此,本研究对DOR患者和正常妇女

进行对照研究, 通过测定血清中 aCL 从分子水平进一步探讨 DOR 的自身免疫致病机制。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性分析 2021 年 12 月至 2023 年 12 月在我院生殖医学科就诊的育龄期妇女共 157 对夫妇的临床资料。

2.2. 研究方法

1、分组: 将育龄期妇女按照纳入标准: 年龄 20~35 岁; 抗缪勒氏管激素(AMH): AMH < 1.1 ng/ml, 排除 3 个月内使用过甾体类激素药物、激素治疗; 有卵巢手术史; 有染色体疾病等患者设为病例组, 其余为对照组。

2、资料收集: 所有患者均按照科室诊疗常规, 经过病史询问、全身及妇科检查以及内分泌等系统性检查后入组。收集患者一般信息: 年龄, 身高, 体重, 体重指数(BMI) = 体重(KG)/身高(cm)², 流产类型。抽取患者血液, 检查 AMH、性激素全套水平及 aCL 水平(根据自治区人民医院实验室标准将 aCL \geq 12 U/mL 定义为阳性)。

3、数据处理及数据分析。

3. 统计学分析

符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 非正态分布的计量资料以中位数和四分位间距[M(Q₁, Q₃)]描述, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验, 计数资料以例数和构成比 N(%)描述, 两组间比较采用卡方检验。使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 使用 Graphpad Prim8.0 绘图。采用双侧检验, 当 P < 0.05 时有统计学意义。

4. 结果

4.1. 病例组和对照组两组研究对象组间基线资料比较

我们对比分析了病例组与对照组在平均年龄(P = 0.488)、不孕年限(P = 0.077)、体质指数(BMI) (P = 0.111)、流产类型(P = 0.571)等方面的数据。研究表明, 这些指标在两组间并无显著性差异, 即病例组与对照组在这些方面的表现并无明显区别(P > 0.05)。具体数据可见表 1。

Table 1. Comparison of baseline data between the two study groups

表 1. 两组研究对象组间基线资料比较

	对照组(n = 73)	病例组(n = 84)	P
年龄, $\bar{x} \pm s$	31.23 \pm 2.83	31.57 \pm 3.21	0.488
不孕年限, M (Q ₁ , Q ₃)	0.40 (0.00, 1.00)	1.00 (0.00, 1.50)	0.077
BMI, $\bar{x} \pm s$	22.13 \pm 2.86	23.47 \pm 4.47	0.111
流产类型			0.571
稽留流产	36 (69.2)	32 (56.3)	
完全流产	8 (15.4)	11 (20.4)	
晚期流产	2 (3.8)	1 (1.9)	
生化妊娠	6 (11.5)	10 (18.5)	

4.2. 两组患者性激素水平比较

病例组的促卵泡生成激素水平明显高于对照组($P = 0.017$), 这一差异具有显著的统计学意义。而雌激素、促黄体生成素、催乳素、睾酮及孕酮水平差异不大($P > 0.05$), 无意义统计学。见表 2。

Table 2. Comparison of sex hormone levels between the two patient groups

表 2. 两组患者性激素水平比较

	对照组(n = 73)	实验组(n = 84)	P
雌激素, M (Q ₁ , Q ₃)	97.00	56.36	0.235
促黄体生成激素, M (Q ₁ , Q ₃)	6.40	5.75	0.886
促卵泡生成激素, M (Q ₁ , Q ₃)	6.33	11.66	0.017
催乳激素, M (Q ₁ , Q ₃)	16.48	13.56	0.141
睾酮, M (Q ₁ , Q ₃)	0.42	0.40	0.891
孕酮, M (Q ₁ , Q ₃)	0.41	0.37	0.760

4.3. 两组患者组间抗心磷脂抗体水平比较

经差异性分析可知, 对照组有抗心磷脂抗体阳性的 5 例, 占比 6.85%, 病例组有抗心磷脂抗体阳性 15 例, 占比 17.86%, 两组患者间抗心磷脂抗体阳性率($\chi^2 = 4.257, P = 0.039$)差异有统计学意义。见表 3。

Table 3. Comparing the anticardiolipin antibody levels in the two patient groups

表 3. 比较两组患者抗心磷脂抗体水平

抗心磷脂抗体, n(%)	对照组(n = 73)	实验组(n = 84)	P
阴性	68 (93.15)	69 (82.14)	0.039
阳性	5 (6.85)	15 (17.86)	

5. 讨论

aCL 是一种自身免疫性抗体, 是一种抗磷脂抗体(aPLs)。在 1906 年对梅毒阳性的病人做了血清检查, 首次出现抗磷脂抗体, 1950 年 Conley 首先发现在 SLE 患者中出现有“血凝抑制物”, 它具有抗凝活性称为“狼疮抗凝物”。在 1983 年又有学者发现了抗心磷脂的抗体, 这二个抗体都是一个有关联的高获取度自身抗体, 叫做抗磷脂抗体(aPL)。抗磷脂抗体综合征是一种获得性血栓形成症, 与动脉和静脉血栓形成有关, 可发生在不寻常的部位, 如卵巢静脉等[5]。而 aCL 则是一个异质化抗体。aCL 是一组异质性抗体, 可分为, IgG、IgA 和 IgM, 磷脂是组成细菌细胞壁的最重要元素, 而 aCL 有抗磷脂活性, 当 aCL 作用于毛细血管内皮细胞后, 与磷脂结合进而破坏毛细血管内皮, 组织向脑微血管内皮细胞排出纤溶酶的致活产物, 使前列腺环素(PGI)合成减少, 并且抑制有抗凝血作用的蛋白 c 及蛋白 S 的活性, 使凝血机制异常[6], 而在实验室条件下, 它能够延长依赖于磷脂的血液凝结试验时间[7] ACA 吸引单核细胞进入血管壁, 诱导其与内皮细胞的粘附, 这是由粘附分子如细胞间粘附分子-1、血管细胞粘附分子-1 和 e-选择素[8]介导的。有研究表明 aCL 被认为可诱导巨噬细胞转化为泡沫细胞, 在一些情况下能引起内皮细胞损伤[9], 会增加发生血栓事件的风险[10]。也有研究表明, aCL 能够在蛋白和 mRNA 水平上增强单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达, 而 MCP-1 的过表达与多种病理条件有关, 包括炎症性疾病[11]。Alves 等人发现, aCL 在体内和体外模型中, 通过增加诱导型一氧化氮合酶的表达, 急性诱导一氧化氮的产生,

这可能导致反馈抑制内皮来源的一氧化氮, 并增加血栓形成[12]的风险 ACA 引起血栓形成增加体内凝血活性, 从而促进血栓形成, [13]血栓形成因素增加, 可导致卵巢血管病变, 从而导致卵巢血供减少, 干扰正常卵细胞的生长发育, 从而是卵巢功能下降[14]。

目前关于育龄期 DOR 患者自身免疫异常的研究较少, 缺乏育龄期 DOR 患者自身免疫状态筛查的有效指标, aCL 被认为是生殖免疫的重要筛查指标, 其抗体阳性的存在可能与复发性流产和反复种植失败有关[15], 但与 DOR 的关系尚不明确。本研究通过检测并分析 DOR 患者血清中的抗 aCL, 判断 aCL 对 DOR 的临床应用价值, 为寻找 DOR 患者的致病因素提供新的诊断指标, 本研究可在 DOR 疾病发展早期对患者进行免疫病因筛查, 可为育龄期 DOR 患者进行早期干预提供依据。在许多国内外研究表明 aCL 与 DOR 之间存在一定相关性, 不明原因不孕患者 aCL 阳性率升高, 但该研究样本量小, 且年龄对 DOR 存在很大感干扰[16], 本研究可以看出对照组及病例组两组之间患者间年龄、不孕年限、怀孕次数和生育次数没有差异, 两组间有可比性。后续对两组患者血清性激素水平进行比较提示病例组的雌激素($P = 0.040$)、促黄体生成激素($P = 0.001$)、促卵泡生成激素($P = 0.017$)、催乳激素($P = 0.005$)、睾酮($P = 0.019$)和孕酮($P < 0.001$)均高于对照组, 有统计学意义。这可能提示了女性激素水平变化情况与 aCL 抗体阳性之间有一定关联, 且 aCL 阳性患者性激素分泌紊乱存在一定联系。本研究表明对照组有 aCL 阳性的 5 例, 占比 6.85%, 病例组有 aCL 阳性 15 例, 占比 17.86%, 两组患者间 aCL 阳性率($\chi^2 = 4.257, P = 0.039$)差异有统计学意义, 研究中 DOR 的阳性率约 17.86%, 这与之前研究已有的研究结果相似。说明 aCL 对于 DOR 患者存在一定检测价值。另有研究表明, 对于 aCL 阳性患者卵巢功能减退者给予地塞米松片 + 小剂量阿司匹林预处理[17], DOR 患者的卵巢功能的自然恢复率提高[18], 但是该研究中存在一定局限性, 且免疫抑制剂的副作用较大, 因此需完善进一步研究, 但这从侧面进一步证实 aCL 阳性对育龄期女卵巢功能有一定影响。

6. 结论

综上所述, 本研究发现育龄期 DOR 患者血液中抗心磷脂抗体阳性率高于对照组, 建议对育龄期 DOR 检测抗心磷脂抗体有意义, 对发现 DOR 的潜在原因, 以期尽早为 DOR 患者针对病因进行临床干预提供参考。但本研究为一项回顾性研究, 此次样本量较小, 将来需要继续扩大样本量, 纳入更多自身免疫指标进行分析, 以期对 DOR 患者早期诊断和治疗提供一定的参考。

基金项目

实践创新项目(编号 XJ2023G206)。

参考文献

- [1] Wang, D., Lv, W., Zhang, S., *et al.* (2019) Advances in the Research on Anticardiolipin Antibody. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 8380214. <https://doi.org/10.1155/2019/8380214>
- [2] Yamakami, L.Y.S., Serafini, P.C., de Araujo, D.B., *et al.* (2014) Ovarian Reserve in Women with Primary Antiphospholipid Syndrome. *Lupus*, **23**, 862-867. <https://doi.org/10.1177/0961203314529468>
- [3] Youssef, M.A., van Wely, M., Al-Inany, H., *et al.* (2017) A Mild Ovarian Stimulation Strategy in Women with Poor Ovarian Reserve Undergoing IVF: A Multicenter Randomized Non-Inferiority Trial. *Human Reproduction*, **32**, 112-118.
- [4] Ata, B., Seyhan, A. and Seli, E. (2019) Diminished Ovarian Reserve versus Ovarian Aging: Overlaps and Differences. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **31**, 139-147. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000536>
- [5] Gleicher, N. and El-Roeiy, A. (1988) The Reproductive Autoimmune Failure Syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **159**, 223-227. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90525-X](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90525-X)
- [6] 马小红, 徐仙. 卵巢早衰患者血清 AOA b、ACA 及 TG-Ab 的水平及临床意义[J]. 中国计划生育学志, 2008, 16(12):

744-747.

- [7] 高干. 疫苗勒管激素在卵巢功能评估中的应用效果分析[J]. 医学临床研究, 2020, 37(3): 438-440. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7171.2020.03.035>
- [8] Meroni, P.L., Borghi, M.O., Grossi, C., *et al.* (2018) Obstetric and Vascular Antiphospholipid Syndrome: Same Antibodies But Different Diseases? *Nature Reviews Rheumatology*, **14**, 433-440.
- [9] Harifi, G., Nour-Eldine, W., Noureldine, M.H.A., *et al.* (2018) Arterial Stenosis in Antiphospholipid Syndrome: Update on the Unrevealed Mechanisms of an Endothelial Disease. *Autoimmunity Reviews*, **17**, 256-266. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.016>
- [10] Mizutani, H., Kurata, Y., Kosugi, S., *et al.* (1995) Monoclonal Anticardiolipin Autoantibodies Established from the (New Zealand White x BXSB)F1 Mouse Model of Antiphospholipid Syndrome Cross-React with Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Arthritis and Rheumatism*, **38**, 1382-1388. <https://doi.org/10.1002/art.1780381005>
- [11] Roselli, D., Bonifacio, MA, Barbuti, G, *et al.* (2023) Anti-Phosphatidylserine, Anti-Prothrombin, and Anti-Annexin V Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Real-Life Study. *Diagnostics (Basel)*, **13**, 2507. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152507>
- [12] Cho, C.S., Cho, M.L., Chen, P.P., *et al.* (2002) Antiphospholipid Antibodies Induce Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Endothelial Cells. *The Journal of Immunology*, **168**, 4209-4215. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.8.4209>
- [13] Alves, J.D., Clapp, B.R., Stidwill, R., *et al.* (2006) Human Monoclonal IgG Anticardiolipin Antibodies Induce Nitric Oxide Synthase Expression. *Atherosclerosis*, **185**, 246-253. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.044>
- [14] Hoppensteadt, D.A. and Walenga, J.M. (2008) The Relationship between the Antiphospholipid Syndrome and Heparin-induced Thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **22**, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.11.001>
- [15] Chen, X.X., Gu, Y.Y., Li, S.J., *et al.* (2007) Some Plasmin-Induced Antibodies Bind to Cardiolipin, Display Lupus Anticoagulant Activity and Induce Fetal Loss in Mice. *The Journal of Immunology*, **178**, 5351-5356. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.8.5351>
- [16] Graham, A., Ford, I., Morrison, R., Barker, R.N., Greaves, M. and Erwig, L.P. (2009) Anti-Endothelial Antibodies Interfere in Apoptotic Cell Clearance and Promote Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *The Journal of Immunology*, **182**, 1756-1762. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.3.1756>
- [17] 方剑雄, 钟林, 刘智. 卵巢功能减退者抗卵巢抗体、抗心磷脂抗体水平检测的意义及对恢复卵巢功能提示作用[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(2): 207-208.
- [18] 陈冀莹. 卵巢功能减退的血清抗体检测及残存卵泡功能的复苏治疗[J]. 中国生育健康杂志, 2014(5): 452-453, 458.