

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.024

❖ 临床研究 ❖

复发性流产患者子宫动脉血流参数、胰岛素抵抗与血清 ACA-IgG/AEMAb 的表达变化及其临床意义

蔡杰¹, 王宾红², 李艺³

(北京市通州区妇幼保健院, 1. 妇科; 2. 生殖保健科; 3. 中医科, 北京 101100)

【摘要】目的: 探讨复发性流产 (RSA) 患者子宫动脉血流参数、胰岛素抵抗与血清抗子宫内膜抗体 (AEMAb)/抗心磷脂抗体 IgG (ACA-IgG) 的表达变化及其临床意义。**方法:** 选取 86 例有复发性流产史的孕妇为 RSA 组, 80 例无异常妊娠史的孕妇为正常妊娠组。比较两组孕妇妊娠第 6~10 周空腹胰岛素 (FINS)、空腹血糖 (FBG)、ACA-IgG、AEMAb、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、子宫动脉搏动指数 (PI) 及阻力指数 (RI)、子宫动脉收缩期最大血流速度与舒张末期血流速度的比值 (S/D); Spearman、Pearson 分析 RSA 患者 PI、RI、S/D 与胰岛素抵抗、血清指标的相关性。**结果:** 两组孕妇 FBG 无统计学差异 ($P > 0.05$)。RSA 组孕妇 PI、RI、S/D 大于正常妊娠组 ($P < 0.05$); ACA-IgG、AEMAb 阳性率及血清 HOMA-IR、FINS 浓度高于正常妊娠组 ($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示, PI、S/D、RI 与 ACA-IgG、AEMAb 表达水平呈正相关 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, PI、S/D、RI 与 HOMA-IR、FINS 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论:** RSA 患者 S/D、PI、RI、ACA-IgG 及 AEMA 阳性表达率、HOMA-IR、FINS 均高于正常妊娠孕妇; RSA 孕妇 PI、RI、S/D 与 HOMA-IR、FINS、ACA-IgG、AEMAb 均呈正相关。

【关键词】 复发性流产; 子宫动脉血流状态; 胰岛素抵抗; 抗心磷脂抗体 IgG; 抗子宫内膜抗体

【中图分类号】 R714.1 **【文献标志码】** A

Expression and clinical significance of uterine artery blood flow parameters, insulin resistance and serum ACA-IgG/AEMAb in patients with recurrent abortion

CAI Jie¹, WANG Bin-hong², LI Yi³

(1. Department of Gynecology; 2. Department of Reproductive Health; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital, Beijing 101100, China)

【Abstract】Objective: To explore the expression and clinical significance of uterine artery flow parameters, insulin resistance and serum anti-endometrial antibody (AEMAb)/anti-cardiolipin Antibody IgG (ACA-IgG) in patients with recurrent abortion (RSA). **Methods:** 86 pregnant women with a history of recurrent abortion were selected as RSA group, and 80 pregnant women with no history of abnormal pregnancy were included as normal pregnancy group. The fasting insulin (FINS), fasting blood glucose (FBG), ACA-IgG, AEMAb, insulin resistance index (HOMA-IR), uterine artery pulse index (PI), resistance index (RI) and the ratio of maximum systolic blood flow velocity to end-diastolic blood flow velocity (S/D) of the uterine artery of regnant women during 6~10 weeks were compared between the two groups. Spearman and Pearson were used to analyze the correlation between PI, RI, S/D and insulin resistance and serum indexes in RSA patients. **Results:** There was no statistically significant difference in FBG between the two groups ($P > 0.05$). The PI, RI, and S/D of pregnant women in the RSA group were higher than those in the normal pregnancy group ($P < 0.05$), and the positive rates of ACA-IgG and AEMAb, as well as the serum HOMA-IR and FINS concentrations, were higher than those in the normal pregnancy group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that PI, S/D, RI were positively correlated with the expression of ACA-IgG and AEMAb ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that PI, S/D, RI were positively correlated with HOMA-IR, FINS ($P < 0.05$). **Conclusion:** The S/D, PI, RI, positive expression of ACA-IgG and AEMA, HOMA-IR, and FINS of RSA patients are higher than those of normal pregnant women. At the same time. There is a certain correlation between PI, RI, S/D and HOMA-IR, FINS, ACA-IgG and AEMAb in RSA patients.

【Key words】 Recurrent abortion; Uterine arterial blood flow status; Insulin resistance; Anti-cardiolipin Antibody IgG; Anti-endometrial antibody

基金项目: 北京市通州区科技计划项目 (KJ2019CX011)

作者简介: 蔡杰 (1984 -), 女, 主治医师。E-mail: caijie202303@163.com

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 指在妊娠 < 28 周连续两次或两次以上胚胎或胎儿死亡的一种临床病症^[1], 在育龄女性中的发病率为 10% ~ 25%, 且随着生活方式及环境的改变, 发病率逐年升高, 是重要的临床问题之一^[2-3]。RSA 病因复杂, 是多种因素共同作用的结果^[4], 其中自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AD) 是重要原因之一。近年来, 抗子宫内膜抗体 (Antiendometrium antibody, AEMAb)、抗心磷脂抗体 (anti-cardiolipin antibody IgG, ACA-IgG) 检测越来越成为 RSA 辅助诊断中的常规项目^[5]。同时, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 或高胰岛素血症是多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 最重要的疾病发展阶段, 其中 30 ~ 75% 患者伴有 IR。胰岛素是调节血糖和脂肪代谢的重要激素之一。IR 的增加可能导致血糖水平升高、脂肪代谢紊乱, 进而影响机体内环境^[6]。在 RSA 患者中, IR 的增加可能进一步引发免疫系统的异常活化, 导致抗自身免疫反应, 造成先兆流产或习惯性流产。因此, IR 与复发性流产是否相关是一个值得探索的问题。同时, 子宫动脉血流参数的变化被认为是 RSA 诊断和治疗中的一个重要指标^[7]。目前国外一些研究调查了 RSA 患者的子宫动脉血流指标 (如血流速度和血流频谱等), 发现与正常孕妇相比, RSA 患者在某些指标上存在明显差异。目前国内关于 RSA 患者胰岛素抵抗研究相对较少, 尤其在 ACA-IgG/AEMAb 方面鲜有报道。本研究旨在探讨 RSA 患者子宫动脉血流参数、胰岛素抵抗与 AEMAb/ACA-IgG 的表达变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月北京市通州区妇幼保健院收治的 86 例有复发性流产史的孕妇为 RSA 组, 同期 80 例无异常妊娠史的孕妇为正常妊娠组。本研究经伦理委员会批准, 孕妇及家属知情同意, 两组孕妇一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准: (1) RSA 组孕妇符合 RSA 的诊断标准^[8], 自然流产次数至少 2 次, 在妊娠 28 周前发生流产; (2) 单胎妊娠, 孕期在 6 ~ 10 周之间; (3) 夫妻双方均不存在生殖器官感染。排除标准: (1) 存在高血压、羊水异常、妊娠期高血压等妊娠并发症 (可影响子宫动脉血流) 孕妇; (2) 胎儿先天发育异常; (3) 子宫畸形或前置胎盘孕妇; (4) 孕妇合并有内分泌疾病或血液系统疾病。

表 1 两组孕妇一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	孕前体质量指数 (kg/m ²)	检测孕周 (周)
RSA 组 (n = 86)	27.05 ± 3.50	21.56 ± 2.55	9.04 ± 0.61
正常妊娠组 (n = 80)	28.01 ± 3.84	22.14 ± 3.19	9.24 ± 1.08
t/χ ² 值	1.685	1.298	1.482
P 值	0.094	0.196	0.140

1.2 方法

1.2.1 腹部超声检查 采用彩色多普勒超声诊断仪 (飞利浦, GE-E10) 和凸阵探头 (频率 3 ~ 5 MHz) 对孕妇的子宫动脉进行检查。孕妇取平卧位, 医生定位双侧子宫动脉主干, 常在两侧髂内动脉分支处。然后在子宫动脉与髂内动脉交汇处内 1 cm 处显示子宫动脉, 并调整声束入射角度 < 30°。将设置脉冲多普勒取样容积为 2 mm, 并捕获连续 4 个形态一致、稳定的频谱。最后将数据储存于医学影像工作站中, 计算子宫动脉搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI)、子宫动脉收缩期最大血流速度与舒张末期血流速度的比值 (S/D)。

1.2.2 血液指标检测 采集所有孕妇外周静脉血 3 mL, 离心分离上层清液处理后置于 -80 °C 下保存备用。采用全自动生化分析仪检测空腹胰岛素 (FINS)、空腹血糖 (FBG)、AEMAb 及 ACA-IgG。胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FPG × FINS / 22.5。

1.3 观察指标

(1) 子宫动脉血流参数: 包括 PI、RI 和 S/D; (2) 血清学指标: 包括 FINS、FBG、HOMA-IR 水平及 AEMAb/ACA-IgG 阳性表达率; (3) 子宫动脉血流参数与血清学指标的相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行独立样本 t 检验; 计数资料以 [n (%)] 表示, 组间比较行独立样本 χ² 检验; 相关性采用 Spearman 相关性或 Pearson 相关性分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇产前子宫动脉血流参数比较

RSA 组孕妇 PI、RI 及 S/D 大于正常妊娠组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 两组孕妇产前子宫动脉血流参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PI	RI	S/D
RSA 组 (n = 86)	1.60 ± 0.49	0.90 ± 0.28	3.45 ± 1.12
正常妊娠组 (n = 80)	1.28 ± 0.30	0.61 ± 0.20	2.70 ± 0.85
t 值	5.029	7.628	4.833
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 两组孕妇血清学指标比较

RSA 组孕妇 ACA-IgG、AEMAb 阳性表达率高于正常妊娠组 ($P < 0.05$); 血清 HOMA-IR、FINS 水平

大于正常妊娠组 ($P < 0.05$)。两组孕妇 FBG 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组孕妇血清学指标比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	ACA-IgG 阳性 (%)	AEMAb 阳性 (%)	HOMA-IR	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)
RSA 组 ($n = 86$)	18 (20.93)	11 (12.79)	2.86 ± 0.91	4.41 ± 0.81	14.58 ± 4.72
正常妊娠组 ($n = 80$)	3 (3.75)	2 (2.50)	2.14 ± 0.66	4.50 ± 1.09	10.69 ± 3.04
χ^2/t 值	11.071	6.081	5.798	0.607	6.261
P 值	0.001	0.014	< 0.001	0.545	< 0.001

2.3 子宫动脉血流参数与血清学指标的相关性

Spearman 相关性分析显示, RSA 孕妇 ACA-IgG、AEMAb 表达与 PI、RI、S/D 呈正相关 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 血清 HOMA-IR、FINS 与 PI、RI、S/D 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4 及表 5。

正常妊娠组 ($P < 0.05$)。在生理状态下, 妊娠女性的子宫动脉阻力下降, PI、RI 和 S/D 水平亦呈逐步降低趋势, 由此可推测 RSA 患者存在子宫动脉的相对高阻力。

研究^[13-14]表明, RSA 除了与遗传、感染、生殖道畸形有关, 还与免疫因素相关。本研究结果显示, RSA 组 ACA-IgG 阳性表达率高于正常妊娠组 ($P < 0.05$); 相关性分析显示, RSA 孕妇 ACA-IgG 表达与其子宫动脉血流参数 PI、RI、S/D 呈正相关 ($P < 0.05$)。研究^[15]指出, 产妇自身抗体水平异常与 RSA 的发生存在密切联系, AEMAb、ACA-IgG 均为自身抗体, 可抑制前列腺素生成, 激活血小板的作用, 当血液处于高凝状态时, 会引发胎盘功能不足, 导致对胎儿供氧不足, 最终引发胎儿死亡, 需要采取相应的治疗措施以降低风险。岳超等^[16]研究认为, RSA 孕妇 ACA-IgG 水平升高可能会导致孕妇产内血液循环异常, 从而导致胎儿宫内生长受限等, 在此情况下 PI 和 RI 值可能会明显增加。丁林丽等^[17]研究显示, RSA 孕妇 ACA-IgG 水平与 PI、RI 值存在相关性, 本研究结果与之一致。同时, AEMAb 可导致宫内生长受限和胎盘早剥等疾病^[18]。本研究中, RSA 孕妇 AEMAb 表达水平比正常妊娠者更高 ($P < 0.05$)。高水平 AEMAb 在 RSA 的发病机制中起到了重要的作用, 高水平表达对胚胎和胎盘发育有负面影响, 可导致孕妇自体免疫性疾病的发生或恶化, 从而增加了流产的风险。此外, RSA 孕妇 AEMAb 表达与其 PI、RI、S/D 呈正相关, 可能是因为 AEMAb 水平升高可导致宫内胎儿宫内发育不良等问题, 进而影响到子宫动脉血流的参数。此外, 子宫动脉血流参数的异常也可能影响到 AEMAb、ACA-IgG 的表达水平^[19], 具体的影响机制还需要在更多的研究中进一步探讨。

RSA 孕妇胰岛素代谢和分泌与其它代谢紊乱疾病 (如糖尿病等) 比较相似, RSA 患者的 IR 发生风险明显高于正常妊娠人群^[20]。高 HOMA-IR、FINS 水平也与孕妇体重增加、高血压、妊娠糖尿病

表 4 子宫动脉血流参数与血清学指标的相关性

指标	ACA-IgG		AEMAb	
	r 值	P 值	r 值	P 值
PI	0.294	0.007	0.366	< 0.001
RI	0.266	0.016	0.298	0.009
S/D	0.223	0.020	0.222	0.020

表 5 子宫动脉血流参数与血清学指标的相关性

指标	HOMA-IR		FINS	
	r 值	P 值	r 值	P 值
PI	0.657	< 0.001	0.771	< 0.001
RI	0.539	< 0.001	0.651	< 0.001
S/D	0.594	< 0.001	0.690	< 0.001

3 讨论

子宫动脉对子宫和胎盘的灌注提供了必要的氧气和养分, 确保胚胎和胎儿的正常生长和发育, 子宫动脉血流对维持妊娠非常重要。子宫动脉血流量异常会影响到胚胎和胎儿的生长发育, 甚至导致流产^[9]。子宫动脉 PI 和 RI 可以反映子宫血管的血流阻力, 收缩压最大血流速度和舒张末期最大血流速度比值则可以反映子宫血管的收缩和松弛情况^[10]。通过这些参数, 可对孕妇和胎儿的生理状态和预测孕妇可能发生的并发症风险进行评估。妊娠伴随着子宫动脉血流灌注的改变, 根据正常妊娠的变化规律, 随孕周增加子宫动脉逐步变直变粗, 血流速度加快, 整体表现为低阻高速状态。但对 RSA 患者, 多数存在宫腔微环境与胎盘着床的不相容性, 较多学者推测可能与子宫动脉阻力的异常增高相关^[11-12]。本研究结果也显示, RSA 组 PI、RI 和 S/D 水平高于

等存在关联^[21],均是 RSA 孕妇发生孕期并发症的危险因素,例如妊高症、胎儿宫内生长受限等。本研究表明,RSA 组患者的血清 HOMA-IR、FINS 与其 PI、S/D 和 RI 呈正相关 ($P < 0.05$),可能是因为 IR 和高胰岛素水平会导致子宫动脉的阻力增加,进而影响到 PI、RI 和 S/D 等参数的水平。随着对 RSA 机制的深入研究及治疗方法的不断改进,评估子宫动脉血流参数和胰岛素代谢紊乱指标的综合价值也在逐渐凸显。

综上,RSA 孕妇子宫动脉血流参数、代谢情况以及免疫功能均发生变化,且子宫动脉血流参数与 IR、自身免疫指标均存在一定相关性。HOMA-IR、FINS 为代谢紊乱状态指标,与糖代谢异常有关,同时血清 ACA-IgG 及 AEMAb 可反映自身免疫功能。本研究推测,RSA 孕妇身体代谢状态和免疫功能异常可能与其子宫动脉的血流情况密切相关。需要注意的是 RSA 的发病机制过于复杂,子宫动脉血流参数变化并不仅仅与 IR、血清抗体表达水平有关,而且本研究样本量过少无法控制其他相关影响因素,RSA 孕妇 ACA-IgG 水平和子宫动脉血流参数 PI、RI 的相关性还需要在更多的研究加以验证和探究。

参考文献

[1] Vidali A, Riccio LGC, Abrao MS. Endometriosis and recurrent pregnancy loss: two manifestations of the same underlying dysfunction? [J]. *Fertility and Sterility*, 2023, 119(5): 836-837.

[2] 白诗雨, 陈慧. 复发性流产的诊疗 [J]. *中国医刊*, 2020, 55(3): 233-235, 228.

[3] Qiu J, Du T, Li W, et al. Impact of recurrent pregnancy loss history on reproductive outcomes in women undergoing fertility treatment [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2023, 228(1): 66.e1-66.e9.

[4] 何英明, 张哲慧, 薛吟霜, 等. 不同受孕方式复发性流产患者的临床特征分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(2): 297-301.

[5] 周燕, 罗孟军, 陈莉农, 等. 抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗心磷脂抗体和抗核抗体检测在复发性流产诊断中的价值 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(5): 25-28, 51.

[6] 叶春雨, 陈秀荣, 邱凌钰, 等. 胰岛素抵抗与复发性流产相关性研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(2): 243-246.

[7] 王琼. 不明原因复发性流产者早孕期子宫动脉血流参数预测孕 28 周内流产价值 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(5): 1159-1162.

[8] 自然流产诊治中国专家共识编写组, 赵爱民. 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.

[9] Gasiorowska A, Zawiejska A, Dydowicz P, et al. Maternal factors, ultrasound and placental function parameters in early pregnancy as predictors of birth weight in low-risk populations and among patients with pre-gestational diabetes [J]. *Ginekologia Polska*, 2019, 90(7): 388-395.

[10] Hasan S, van Dijk LA, Nelissen RG, et al. RSA migration of unicompartmental knee arthroplasties is comparable to migration of total knee arthroplasties: a meta-analysis [J]. *Journal of ISAKOS*, 2022, 7(3): 17-23.

[11] Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity [J]. *Fertility and Sterility*, 2019, 111(4): 629-640.

[12] 万书婷, 王谢桐. 子宫动脉血流监测在产科的应用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(4): 403-406.

[13] 陈远莹, 黄伟育, 杨一华. 静脉注射免疫球蛋白治疗对复发性流产患者的外周血自然杀伤细胞及妊娠结局影响的 Meta 分析 [J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(1): 79-88.

[14] 董雪梅, 张翀, 马宁霞, 等. 复发性流产患者抗磷脂抗体分布分析 [J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(5): 1152-1157.

[15] 王蕴颖, 杨英, 赵静, 等. 人类白细胞抗原-G、可溶性血管内皮生长因子受体-1、抗心磷脂抗体与复发性流产临床特征相关性分析 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(1): 54-56.

[16] 岳超, 李捷. 抗心磷脂抗体、抗 β_2 糖蛋白 I 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 C1q 抗体在复发性流产诊断中的价值分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(11): 1631-1635.

[17] 丁林丽, 郭巧霞. 复发性流产患者子宫动脉血流参数水平及其与自身抗体、胰岛素抵抗的相关关系 [J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(6): 909-911.

[18] Edugbe AE, James B, Akunaeziri UA, et al. Beta-cell dysfunction and abnormal glucose metabolism among non-diabetic women with recurrent miscarriages [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2020, 301(2): 559-564.

[19] 朱晓芳, 张海燕, 何丽, 等. 抗心磷脂抗体及抗子宫内膜抗体与复发性流产的关系探讨 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(2): 249-251.

[20] Liabsuetrakul T, Sriwimol W, Jandee K, et al. Relationship of anthropometric measurements with glycated hemoglobin and 1-h blood glucose after 50 g glucose challenge test in pregnant women: a longitudinal cohort study in Southern Thailand [J]. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2022, 48(6): 1337-1347.

[21] McCormack C, Leemaqz S, Furness D, et al. Do raised two-hour pre-pregnancy insulin levels confer the same risks of developing GDM, as raised fasting levels, in recurrent miscarriage patients? [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: the Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 2020, 40(6): 803-807.

(收稿日期: 2023-05-19

修回日期: 2023-07-06)