

文章编号:1007-4287(2018)07-1205-04

人细小病毒 B19 抗体及抗心磷脂抗体(aCL) 在流产人群中的检测价值

高 阳,宋 阳,陈 陆,李 英,翟燕红

(首都医科大学附属北京妇产医院 检验科,北京 100026)

摘要:目的 探讨人细小病毒 B19 抗体及抗心磷脂抗体(aCL)在流产人群中的检测价值,为流产的预防提供理论依据。方法 本研究观察对象为 2015 年 1 月-2017 年 1 月于我院妇产科就诊的 386 例自然流产患者以及年龄配对的 200 例自愿终止妊娠的孕产妇,分别设为观察组与对照组。抽取空腹肘静脉血 4ml,离心分析血清后采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组孕产妇血清 aCLIgG、aCLIgM 水平和 B19IgG、B19IgM 水平,比较两组孕产妇 B19IgG、B19IgM、aCLIgG、aCLIgM 阳性率以及血清平均水平。结果 观察组 B19IgG、B19IgM、aCLIgG、aCLIgM 阳性率分别为 5.08%、41.71%、52.33%、55.44%,对照组分别为 6.00%、11.00%、7.00%、7.00%,观察组均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组血清 B19IgG、B19IgM、aCLIgG、aCLIgM 水平分别为(1.65±0.23)U/mL、(1.76±0.27)U/mL、(4.54±0.23)U/mL、(22.43±3.32)U/mL,对照组分别为(0.67±0.12)U/mL、(0.54±0.15)U/mL、(2.34±0.15)U/mL、(6.51±1.02)U/mL,观察组均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 自然流产孕产妇 B19 抗体、aCL 抗体水平均显著高于正常孕产妇,提示其可能参与孕产妇流产的发生,动态监测 B19 抗体、aCL 抗体水平对自然流产的预防具有十分重要的意义。

关键词:B19;aCL;流产人群;检测价值

中图分类号:R446.62

文献标识码:A

Detection Value of Human Parvovirus B19 Antibody and Anticardiolipin Antibody (aCL) in Abortion Population GAO Yang, SONG Yang, CHENG Lu, et al. (Clinical Laboratory, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100026, China)

Abstract: Objective To investigate the detection value of human parvovirus B19 antibody and anticardiolipin antibody (aCL) in abortion population, and to provide a theoretical basis for the prevention of abortion. **Methods** IN this study, 386 cases of spontaneous abortion treated in obstetrics and gynecology department of our hospital from January 2015 to January 2017 and 200 age-matched pregnant women received the induced abortion were selected and divided into observation group and control group respectively. The levels of aCLIgG and aCLIgM in the venous blood of the two groups were detected by ELISA, and the levels of B19IgG and B19IgM were detected by ELISA. Then the positive rates of B19 IgG, B19 IgM, aCLIgG and aCLIgM, and the mean serum levels of the two groups were compared. **Results** The positive rates of B19 IgG, B19 IgM, aCLIgG and aCLIgM were 5.08%, 41.71%, 52.33% and 55.44% in the observation group, which were significantly higher than 6.00%, 11.00%, 7.00%, 7.00% in the control group ($P<0.05$); The levels of B19IgG, B19IgM, aCLIgG and aCLIgM were (1.65±0.23) U/mL, (1.76±0.27) U/mL, (4.54±0.23) U/mL and (22.43±3.32) U/mL in the observation group, which were significantly higher than those in the control group [(0.67±0.12) U/mL, (0.54±0.15) U/mL, (2.34±0.15) U/mL and (6.51±1.02) U/mL; ($P<0.05$)]. **Conclusion** The levels of B19 antibody and anticardiolipin antibody (aCL) in abortion population are significantly higher than those in the normal women, suggesting that the two indexes may be involved into the abortion occurrence, so the dynamic monitoring of B19 antibody, aCL antibody levels on the prevention of spontaneous abortion is of great significance.

Key words: B19;aCL; Abortion population; Detection value

(Chin J Lab Diagn, 2018, 22:1205)

非人为自然状态下出现的提前终止妊娠被称为自然流产,世界卫生组织(WHO)一项报告指出,在全部确认的妊娠中,发生自然流产的比例超过15%。目前认为孕周<12周的流产为早期流产,孕

周12-28周的流产为晚期流产。超过80%的流产发生于12周之前,随后随孕周增加流产率迅速降低^[1]。虽然至今尚未完全明确自然流产的确切病理、生理机制,但多数学者认为其与染色体异常、母

体内分泌失调、母体生殖道的异常、生殖道感染等众多因素均有一定联系。随着医学检验、诊断技术的提高,自然流产分子领域的研究取得一定进展^[2]。有报道称约40%的胎内死胎、自然流产妇女血清能检测到高滴度的B19IgM以及B19IgG,而这一比例在正常孕产妇中仅为3%-15%^[3]。抗磷脂综合征已被证实与稽留流产具有明显的关系,而抗磷脂综合征的发生与血清aCL水平具有直接的关系。aCL是一组异质自身抗体,通过对血浆蛋白-磷脂免疫复合物的直接拮抗作用以及单纯对血浆蛋白起作用参与到流产过程^[4]。当前国内对B19与aCL与流产人群的关系报道较为缺乏,现进一步研究人细小病毒B19抗体及抗心磷脂抗体(aCL)在流产人群中的检测价值,为流产的预防提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究观察对象为2015年1月-2017年1月于我院妇产科就诊的386例自然流产患者以及年龄匹配的200例自愿终止妊娠的孕产妇,分别设为观察组与对照组。观察组最低年龄21岁,最高43岁,平均(30.23±3.43)岁;有流产史176例,无流产史210例;有分娩史75例,无分娩史311例;自然流产孕周最短3周,最长22周,平均(10.34±1.21)周;对照组最低年龄20岁,最高39岁,平均(29.43±3.65)岁;有流产史86例,无流产史114例;有分娩史35例,无分娩史165例;要求流产孕周最短4周,最长15周,平均(7.34±1.03)周;本研究取得我院伦理委员会许可。纳入标准:年龄>20岁;无停经史;血清HCG检测阳性;B超检查子宫内有孕囊;观察组均于孕周28周发生自然流产;对照组自愿终止妊娠;孕产妇对研究知情并签署知情同意书;单胎妊娠;排除标准:跌倒、碰撞等其他物理因素导致的流产;合并肝病、高血压、肾病等全身性疾病。比较两组孕产妇年龄、流产史、分娩史差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

抽取空腹肘静脉血4ml,采用离心机以3000r/min转速离心15min,分吸上层血清后保存于

-30℃恒温冰箱。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组孕产妇血清aCLIgG、aCLIgM水平,提取待检血清,室温下解冻,采用酶联免疫吸附试验ELISA检测试剂盒(德国AESKU公司)检测aCLIgG、aCLIgM水平,根据配套的试剂及底物严格按照试剂盒说明书操作。根据试剂盒厂家阳性样本单克隆抗体校验结果进行阳性评价,aCLIgG>3U/mL,aCLIgM>20U/mL判定为阳性。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测B19IgG、B19IgM水平,ELISA试剂盒由德国赛润公司提供,试剂盒包括样本孔、标准品孔以及空白孔,标准品孔按照持续滴加浓度不同的标准品50μl;样本孔先加待测样本10μl,再加样本稀释液40μl,空白孔不加,空白孔除外,样本孔、标准品孔分别滴加100μl已由辣根过氧化物酶(HRP)标记后的检测抗体,反应孔采用配套封板膜做密封处理,恒温箱温育(37℃,60min)后丢弃液体并用专用吸水纸吸干,每孔加满洗涤液,洗涤液为按1:19比例的洗涤缓冲液与蒸馏水混合物,静置1min后将洗涤液甩干并采用吸水纸吸干,重复此步骤5次;每孔各加入50μlA、B底物,避光孵育(37℃,15min)。每孔添加终止液50μl后15min内于450nm波长处进行各孔的光密度值的测定,根据试剂盒说明书得出浓度。所有操作均由我院检验科经验丰富的医师完成。

1.3 统计学分析

所有数据经核对无误后记录于本课题数据库,采用SPSS17.00软件,阳性率等计数资料以百分比“%”形式表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以均数“ $\bar{x}\pm s$ ”形式表示,组间比较采用独立样本 t 检验, $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组B19IgG、B19IgM、aCLIgG、aCLIgM阳性率比较

观察组B19IgG、B19IgM、aCLIgG、aCLIgM阳性率分别为5.08%、41.71%、52.33%、55.44%,对照组分别为6.00%、11.00%、7.00%、7.00%,观察组均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组B19IgG、B19IgM、aCLIgG、aCLIgM阳性率比较[n(%)]

组别	n	B19IgG	B19IgM	aCLIgG	aCLIgM
观察组	386	174(45.08)	161(41.71)	202(52.33)	214(55.44)
对照组	200	12(6.00)	22(11.00)	14(7.00)	14(7.00)
χ^2	/	40.155	24.295	29.340	31.982
P	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组血清 B19IgG、B19IgM、aCLIgG、aCLIgM 水平比较

观察组血清 B19IgG、B19IgM、aCLIgG、aCLIgM 水平分别为(1.65±0.23)U/mL、(1.76±0.27)U/mL、(4.54±0.23)U/mL、(22.43±3.32)

U/mL,对照组分别为(0.67±0.12)U/mL、(0.54±0.15)U/mL、(2.34±0.15)U/mL、(6.51±1.02)U/mL,观察组均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组血清 B19IgG、B19IgM、aCLIgG、aCLIgM 水平比较(U/mL)

组别	n	B19IgG	B19IgM	aCLIgG	aCLIgM
观察组	386	1.65±0.23	1.76±0.27	4.54±0.23	22.43±3.32
对照组	200	0.67±0.12	0.54±0.15	2.34±0.15	6.51±1.02
t	/	5.453	6.325	6.875	12.342
P	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

所有妊娠中自然流产比例占到15%-30%,目前大量的流行病学调查以及影响因素报道均显示引起女性自然流产的原因较多,有报道显示母婴血型不合、胎盘发育不良、外伤、生殖器官疾病、内分泌功能失调、孕妇全身性疾病等均可能导致。近年来报道显示50%-60%的自然流产与免疫因素有关,而其中约30%与抗磷脂抗体等自身免疫性抗体有关^[5]。抗磷脂抗体(aPL)包括aCL、抗磷脂酰丝氨酸抗、抗磷脂酸抗体、狼疮抗凝物(LA)等,又以LA与aCL与流产关系最为紧密,已成成为当前关于自然流产分子领域的研究热点^[6]。有研究证实表面而抗磷脂综合征的发生与血清aCL水平具有直接的关系,aCL可能通过对前列环素(PGI₂)合成的阻止作用导致血栓素A₂(TXA₂)/PGI₂平衡失常,而TXA₂相对增多可造成孕产妇全身以及胎盘血管痉挛缺血而引起流产^[7]。

近年对B19结构研究显示B19是已知的结构最简单、体积最小的DNA病毒,属于一类微小病毒科微小病毒属病毒,编码B19,能感染各年龄段人群并于人体细胞内自主复制而出现相关疾病^[8]。自首次报道B19感染可引起流产以来,研究人员逐步开展了B19与妊娠的相关研究,报道显示B19感染能够引起血管相关病症、造血功能障碍、中枢神经系统感染等,孕妇感染B19是造成胎儿死亡、流产、胎儿畸形、非免疫性胎儿水肿的常见原因^[9]。孕妇感染B19后30%出现母胎垂直感染,但部分孕产妇能分娩正常婴儿,但流产、胎儿水肿、胎儿死亡等均会发生^[10]。研究发现胎儿细胞处于快速分裂阶段,而B19对快速分裂的细胞亲嗜力较强,在感染B19后细胞内可见特征性染色质着边现象以及核内包涵体,电镜下观察细胞质、细胞核明显变性,包涵体内发现病毒颗粒^[11]。观察组孕产妇血清B19IgG、

B19IgM水平明显高于对照组,提示B19含量增加,由于胎儿细胞受病毒的作用而变性死亡,引发一系列的功能障碍,胎儿发生缺氧、贫血,形成水肿,最终诱发流产^[12]。

国内外相关报道均认为aPL属于一组自身免疫抗体,而aPL阳性率在患者妊娠并发症等高危妊娠群体中明显较高^[13]。国内报道aCL在所有人人群中检出阳性率为3%-7%,国内有关报道显示育龄妇女aCL阳性率约5%-11%^[14]。本研究结果显示对照组血清aCLIgG、aCLIgM阳性率均为7.00%,观察组这一比例分别为41.71%与52.33%,与其研究结果相符。上文提到aCL可造成胎盘血管痉挛缺血,aCL还对争夺胎盘血管内的磷脂受体,磷脂受体缺乏引起胎盘栓塞及蜕膜血管病变。此外,有研究称aCL还能促进合成血小板活性因子,蛋白C活性降低,加速血小板聚积,促进血栓形成^[15]。血栓形成导致胎盘发生一系列病理改变,胎儿-胎盘单位功能受到损害,引起胎儿缺氧、缺血、死亡,最终诱发流产^[16]。

综上所述,自然流产孕产妇B19抗体、aCL抗体水平均显著高于正常孕产妇,提示其可能参与孕产妇流产的发生,动态监测B19抗体、aCL抗体水平对自然流产的预防具有十分重要的意义。

作者简介:高阳(1977-),女,蒙古族,主管技师,大学本科,从事检验工作。

参考文献:

- [1]叶晓洁,蔡安利.原发性与继发性反复自然流产妇女的流行病学特点比较[J].中国妇幼保健,2017,32(13):2977.
- [2]陈芳,方杰,王婷,等.稽留流产患者抗心磷脂抗体和抗β₂糖蛋白I抗体的检测及临床意义[J].中国综合临床,2016,32(4):304.
- [3]Sabbatini G, Baldoni G. Detection of cytomegalovirus, human parvovirus B19, and herpes simplex virus-1/2 in women with first-trimester spontaneous abortions; Detection of CMV, B19V, HSV-1/2 in Women With First-Trimester Spontaneous Abortions[J]. Journal of Medical Virology, 2015, 87(10):1749.

[4] 顾华芬, 衣欢, 赵海红, 等. 1945例稽留流产的流行病学及高危因素分析[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(3): 195.

[5] Wang Y, Hedman L, Nurmi V, et al. Microsphere-based IgG avidity assays using as model human parvovirus B19 and CMV[J]. Journal of Clinical Virology, 2015, 70(1): S104.

[6] Zavattoni M, Paolucci S, Sarasini A, et al. Diagnostic and prognostic value of molecular and serological investigation of human parvovirus B19 infection during pregnancy[J]. New Microbiologica, 2016, 39(3): 181.

[7] 曾勇, 梁佩燕, 刁梁辉, 等. 不明原因不孕患者血清中抗核抗体、抗心磷脂抗体和抗β2糖蛋白I抗体的检测价值[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(12): 998.

[8] 曾晓虹, 薛原. 抗β2糖蛋白I抗体在系统性红斑狼疮合并自身免疫性溶血性贫血中的意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2014, 8(1): 28.

[9] Jain A, Jain P, Prakash S, et al. Genotype 3b of human parvovirus B19 detected from hospitalized children with solid malignancies in a North Indian tertiary care hospital[J]. Journal of Medical Virology, 2016, 88(11): 1922.

[10] Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease[J]. Journal of Clinical Pathology, 2016, 69(4): 279.

[11] Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, et al. The role of human parvovirus B19 and hepatitis C virus in the development of thyroid disorders[J]. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 2016, 17(4): 1.

[12] 卢莎, 张文. 抗磷脂综合征的临床分型与治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 234.

[13] Wang Y, Hedman L, Perdomo MF, et al. Microsphere-based antibody assays for human parvovirus B19V, CMV and T. gondii[J]. Bmc Infectious Diseases, 2015, 16(1): 8.

[14] Cubel Garcia RC, Pereira RF, Azevedo KM, et al. Molecular diversity of human parvovirus B19 during two outbreaks of erythema infectiosum in Brazil[J]. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2016, 21(1): 102.

[15] 许福亮, 王云海, 张霞. 育龄期妇女抗心磷脂抗体和抗β2-糖蛋白I抗体检测及临床应用[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(1): 129.

[16] Sharif A, Aghakhani A, Velayati AA, et al. Frequency and Genotype of Human Parvovirus B19 among Iranian Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients[J]. Intervirology, 2017, 59(3): 179.

(收稿日期: 2017-06-24)

文章编号: 1007-4287(2018)07-1208-03

7例宫颈淋巴瘤样病变临床病理特点观察与分析

黄礼燕, 刘金星, 黄安亮, 杨帆*

(四川大学华西第二医院病理科/四川大学华西第二医院出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

子宫颈淋巴瘤样病变(Lymphoma-like lesion, LLL)是一种在慢性炎症、特殊感染或机体特殊免疫状态下,子宫颈间质淋巴组织反应旺盛性增生所形成的与淋巴瘤相似的良性病变^[1]。在日常外检工作中常有发现。由于其在组织形态上与淋巴瘤相似,易误诊为恶性淋巴瘤,有必要对其临床病理特点进行探讨总结,提高对其认识,避免误诊。在本研究中,我们收集了子宫颈 LLLs 病例 7 例,观察其临床病理特点、组织形态及免疫组化特征,并进行总结,旨在探讨该病的病理诊断和鉴别诊断要点。

1 材料与方法

1.1 临床病理资料 收集 2010 年 1 月-2016 年 12 月在我院病理科病理活检诊断为宫颈淋巴瘤样病变的病例 7 例。7 例淋巴瘤样病变患者年龄 36-72 岁,

平均 48 岁;临床表现,7 例均有接触性出血,其中 1 例伴有血性白带。妇科检查,有 4 例有宫颈糜烂,3 例呈宫颈糜烂伴有息肉,宫颈未见明显肿块,宫旁亦未见异常。7 例均进行了宫颈病理活检,并根据活检结果进行抗炎治疗。对 7 例患者均进行随访。

1.2 病理检查 常规方法进行标本组织处理,经 10% 中性福尔马林固定,leika 全自动组织脱水机脱水,经常规石蜡包埋和切片(3 μm)后,进行 HE 染色和 EnVision 两步法免疫组织化学染色。免疫组化染色所采用的一抗 CD3、CD20、CD30、κ、λ、LCA、Vim、Ki-67 均购自北京中杉金桥公司。两位病理医生对所有 HE 和免疫组织化学切片进行独立判读。

2 结果

2.1 病理学检查 (1)大体观察 7 例活检标本为直径约 3-5 mm 大小组织 3-4 块。(2)镜下观察 7 例标本组织表面可见少量残存鳞状上皮或单层柱状上皮,鳞状上皮化生可见于部分腺上皮,常见较广泛的

基金项目:成都市科技局惠民项目(2015-HM01-00017-SF)

* 通讯作者