

# 血栓形成倾向与反复自然流产的研究进展\*

董雪梅, 杜晓钟 综述, 赵翠生, 张 翀 审校(甘肃省妇幼保健院, 兰州 730050)

【关键词】 血栓; 自然流产; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.02.034 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)02-0197-04

近年来, 国内外研究认为反复自然流产(RSA)与血栓前状态(PTS)密切相关。PTS是指多种因素引起的凝血、抗凝和纤溶系统功能失调或障碍的一种病理过程, 有易导致血栓形成的多种血液学改变<sup>[1]</sup>。这种状态不一定发生血栓性疾病, 但可引起凝血功能的异常增高和纤溶功能的降低形成高凝状态。Rariela 等的研究表明, RSA 患者的蜕膜、胎盘绒毛及脐带血管内血栓形成, 可能是促使胎儿死亡的重要原因之一。根据其发病原因的不同, PTS 可分为遗传性和获得性两种。遗传性的主要有活化蛋白 C 抵抗(APCR)和 V 因子 Leiden(FVL)变异、亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变和高同型半胱氨酸血症、蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 III 缺乏、纤溶酶原激活因子缺乏, 纤溶酶原激活抑制因子 I 升高、脂蛋白 a 和凝血酶原基因 G20210A 变异等, 获得性的主要为抗磷脂抗体(aPL)引起的抗磷脂综合征(APS)。这些异常可使胎盘血流紊乱, 易于形成胎盘微血管血栓, 导致胎盘多发性梗死, 增加流产、胎儿宫内生长受限、胎死宫内、早产、先兆子痫、胎盘早剥等的危险性<sup>[2]</sup>。现就血栓形成倾向在 RSA 中的作用及影响作一简要综述。

## 1 遗传性血栓形成倾向与反复自然流产

遗传性血栓形成倾向是由于凝血基因异常或者某些抗凝蛋白缺陷而导致血液呈现高凝状态。这些异常可以引起胎盘内血管微血栓形成、胎盘梗死引起胎盘灌注不良, 最终导致流产。

**1.1 APCR 和 FVL 变异** 人体正常抗凝系统中, 活化的蛋白 C(APC)通过水解活化凝血因子 V 和凝血因子 VIII 使之灭活而发挥抗凝作用。APCR 是由于凝血因子 V 基因上 1 691 位的鸟嘌呤被腺嘌呤代替, 引起凝血因子 V 氨基酸序列 506 位精氨酸被谷氨酸置换<sup>[3]</sup>, 使活化凝血因子 V 对 APC 反应降低, 无法有效地水解、灭活 FVa、FVIIIa 使凝血酶原复合物、凝血酶生成增多, 造成体内的高凝状态, 使胎盘床血流紊乱, 易于形成胎盘微血管血栓导致胎盘多发性梗死, 使胎儿供血不足造成流产。此突变由荷兰 Leiden 大学的研究人员首次发现故命名为因子 V Leiden 突变<sup>[4]</sup>。APCR 在流产中的作用, 在国外已受到关注, Rai 等<sup>[5]</sup>研究发现, 在一些原因不明的流产患者中, APCR 阳性患者与 APCR 阴性患者相比, 晚期流产发生率明显增高, 活产率明显下降, 而早期流产发生无明显差异。国内董卫红等<sup>[6]</sup>研究报道, APCR 与复发性流产特别是晚期流产有一定联系。胎盘部位的血栓形成是 APCR 引起流产特别是晚期流产的重要原因。

**1.2 亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变和高同型半胱氨酸血症(HHcy)** HHcy 是指在空腹或蛋氨酸负荷后血浆总 Hcy 浓度超过健康对照人群同型半胱氨酸(Hcy)均值的 2 个标准差,

或超过健康对照人群 Hcy 的某一百分位数(如 97.5%)。发生 HHcy 的原因包括遗传性代谢障碍和获得性代谢障碍, 前者如参与蛋氨酸循环的酶基因(CBS、MS、MTHFR 等)缺陷; 后者如叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、维生素 B<sub>6</sub> 缺乏等<sup>[7]</sup>。HHcy 易造成血管内皮损伤, 导致血栓形成。

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是常见的凝血相关基因, 该基因产物是调节半胱氨酸和四氢叶酸代谢的关键酶。Frosst 等<sup>[8]</sup>于 1995 年首次发现了 MTHFR677C-T 突变位点, 它使编码后丙氨酸被缬氨酸替代, 导致酶活性降低, 这是目前发现的 MTHFR 最常见的突变。部分研究表明, MTHFR677T 基因突变与动静脉血栓形成、神经管畸形、胎盘早剥及先兆子痫有关。引起 RSA 的机制可能与下面的两种因素有关: (1) MTHFR 基因突变产生的高半胱氨酸血症, 损伤血管内皮细胞, 影响胎盘部位的血管网路形成, 产生血栓或引起子宫肌壁间动脉内血栓形成, 造成局部血液供应不足, 从而引起流产的发生。(2) 上述两种基因突变影响叶酸的代谢, 导致胎儿神经系统结构和功能性损伤, 如神经管畸形等, 导致流产的发生<sup>[9]</sup>。

**1.3 蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 III 缺乏** 蛋白 C 是由肝脏合成的一种维生素 K 依赖性糖蛋白, 为抗凝系统的关键成分。在血浆中以酶原存在, 有钙离子存在时活化为 APC, 并在蛋白 S 辅助下灭活 FVa 和 FVIIIa 发挥抗凝作用。蛋白 S 是一种相对分子质量为 71×10<sup>3</sup> 的维生素 K 依赖性蛋白, 它在生理抗凝血的调节过程中起着重要的作用。蛋白 S 作为激活蛋白 C 的一个非酶性的辅因子结合在磷脂表面, 加速 APC 灭活因子 Va、VIIIa。抗凝血酶 III 是肝素依赖的丝氨酸蛋白酶抑制剂。抗凝血酶 III 缺乏很少见, 属常染色体显性遗传。

血浆蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶 III 是体内的三大抗凝因子, 参与保持体内抗凝功能和纤溶系统与凝血系统的动态平衡。抗凝蛋白的缺陷会导致凝血-抗凝机制或纤溶活性失衡, 子宫螺旋动脉或绒毛血管微血栓形成, 导致胎盘灌注不良甚至梗死, 从而发生 RSA 等不良妊娠<sup>[10]</sup>, 近年来研究表明, 抗凝蛋白缺陷所致的血栓形成倾向与不良妊娠相关, 认为蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 III 缺陷与流产可能存在关联<sup>[11]</sup>, 国外学者研究报道蛋白 S 缺陷使 RSA 总的风险增加了 15 倍, 使 22 周以后晚期流产的风险增加了 7 倍; 但蛋白 C 和抗凝血酶 III 缺陷在一小部分研究与反复流产的发生无关<sup>[12]</sup>。香港学者报道, 静脉血栓患者中 53.2% 有蛋白 S、蛋白 C 和抗凝血酶 III 缺陷, 并且在这 3 种缺陷中, 蛋白 S 缺陷发生率最高, 但国内的研究多认为蛋白 C 缺陷与反复流产的发生无关, 如国内协和医院对 57 例既往有不明原因的自然流产史和 50 例健康妇女进行研

\* 基金项目: 甘肃省科技计划资助项目(1010RJZA182); 兰州市科技计划资助项目(010-1-81)。

究认为,蛋白 S 及抗凝血酶 III 缺陷与反复流产有关,而蛋白 C 缺陷与反复流产无关,抗凝蛋白缺陷发生与流产次数之间的关系不明显,而与流产发生的时间关系密切,特别是与晚期流产的发生密切相关<sup>[13]</sup>。

**1.4 纤溶酶原激活抑制因子 I (PAI-1) 升高** PAI-1 是组织型纤溶酶原激活物(t-PA)的抑制物,其水平升高导致纤溶活性降低,促使血栓形成,是血栓性疾病的独立危险因素之一。它主要分为血管内皮型 PAI-1 和胎盘型 PAI-2。PAI 主要由血管内皮细胞合成并释放入血液,它能迅速地使 t-PA 失活,PAI 活性增高,可导致血栓前状态的发生。PAI-2 和 PAI-1 对胎盘的纤维蛋白局部沉积起很重要的作用。施选性等<sup>[14]</sup>研究发现,RSA 患者的 t-PA 与 PAI 之间的比例严重失衡,导致血栓前状态的发生。这可能是习惯性流产患者先发生血栓前状态,导致血液在胎盘中流动缓慢,供氧不足,致使习惯性流产患者多次流产的主要原因之一。Sheppard 和 Bonnar<sup>[15]</sup>认为,PAI-1 表达产物的增加致使凝血和纤溶系统失调,并使妊娠早期内膜血管纤维蛋白沉积增加,子宫、胎盘血流减少,引起流产。

**1.5 脂蛋白(a)[Lp(a)]** 目前关于 Lp(a)有助于血栓形成的机制还不是很明确,但有研究认为,Lp(a)与纤溶酶对纤溶酶原结合点有相似的亲和力,能抑制纤溶酶原转变为纤溶酶,同时 Lp(a)还是纤溶酶原激动剂的抑制剂,可以增加纤溶酶原激动剂抑制因子活性,阻止纤维蛋白溶解,导致血栓形成<sup>[16]</sup>。因此,Lp(a)对于包括动脉、静脉及胎盘在内的各种血管系统都有危害性。Krause 等<sup>[17]</sup>的研究认为在白种人中 Lp(a)水平的升高与 RSA 有相关性,并且认为 Lp(a)是 RSA 的独立影响因素。而国内胡乔飞等<sup>[10]</sup>研究结果认为,早期 RSA 组和对照组间 Lp(a)水平并无相关性,Lp(a)水平的升高对妊娠的危害性或许主要发生在孕中期以后。

**1.6 凝血酶原基因 G20210A 变异** 凝血酶原基因 20210GA 变异是新发现的血栓性疾病危险因素,与静脉血栓的发生有密切的关系。这是继发现因子 V Leiden 突变后在血栓领域分子生物学研究的又一重大进展<sup>[18]</sup>。由 Poort 等<sup>[19]</sup>于 1996 年提出并指出了与 RSA 的关系,是凝血酶原基因 3'末端翻译区 20 210 位点核苷酸序列 G-A 置换,导致血液循环中凝血酶原增多及聚集增强,从而易于形成静脉血栓栓塞<sup>[20-21]</sup>。英国学者 Brown 等研究认为 IIIG20210A 与 FVL 之间有关联,Gerhardt 等研究认为 FIIG20210A 或 FVLeiden 变异在妇女怀孕及产褥期可以增加静脉血栓形成的风险,若合并有两种基因突变,则风险大大增加。Zivelin 等的研究显示 IIG20210A 突变基因杂合子发生率白种人为 1%~6%,而在非白种人群中,该等位基因杂合子发生率非常罕见甚至缺失,同时该基因为单一遗传。Rosedaal 等<sup>[22]</sup>研究发现,凝血酶原基因 G20210A 变异的发生率与地理分布有关,其主要发生在南欧。北欧人群发生率很低,这与凝血因子 V Leiden 变异的地理分布正好相反,但在亚洲和非洲凝血因子 V Leiden 突变和凝血酶原基因 G20210A 变异的发生率均很低。国内也有报道该基因变异在我国发生率很低,可能与种族有关<sup>[23]</sup>。

**1.7 其他缺陷** (1)因子 XIII-A 缺乏。因子 XIII 缺乏是遗传性染色体隐性出血异常,患者一生中都有出血倾向,此外,25%的患者有伤口愈合不良及 RSA<sup>[24]</sup>。近来报道因子 XIII 缺乏的妇女,在胎盘缺少因子 XIII-A,引起细胞滋养层形成不良,这样胎盘种植部位不利于形成纤维蛋白及纤维结合素,导致胎盘与子宫壁分离引起流产<sup>[25]</sup>。(2)因子 VII 水平的升高。因子 VII 是维

生素依赖的丝氨酸蛋白酶,它与损伤部位的组织因子结合被激活成因子 VII a,然后激活因子 IX 为因子 IX a 及因子 X 为因子 X a。有报道妊娠期间因子 VII 水平升高及高母体因子 VII 水平可能与低出生体质量儿有关<sup>[26]</sup>。Miller 等<sup>[27]</sup>对 65 例妇女研究表明,未孕时因子 VII 水平升高可能是 RSA 的危险因素。(3)因子 VIII 水平的升高。Glaninger 等<sup>[28]</sup>通过对 97 例妇女的病例对照研究认为,因子 VIII 血浆水平的升高与 RSA 有关。目前,高水平的因子 VIII 的遗传学机制还不很明确,有人认为同 C 反应蛋白及纤维蛋白原相比,因子 VIII 更是急性炎症时相反应的敏感标志。因此,也有人认为高水平的因子 VIII 可能不是 RSA 的原因而是急性炎症的症状。

## 2 获得性血栓形成倾向与 RSA

获得性血栓形成倾向临床表现为抗磷脂综合征(APS)。抗磷脂抗体综合是以各种血栓症状、习惯性流产、血小板减少等为临床症状和其抗心肌磷脂抗体(ACA)、狼疮抗凝因子(LA)等抗磷脂抗体(APA)阳性为特征的自身免疫性疾病。APS 大多数症状与血栓形成有关,是导致复发性自然流产的主要免疫因素,其机制认为是抗磷脂抗体介导激活血液高凝状态,形成多发性胎盘血栓、梗死和螺旋动脉血管病变,导致胎盘功能不足,从而使胚胎缺血死亡而流产。越来越多的研究表明 RSA 与抗磷脂抗体有关。APA 大体可分为两类:一类抗体作用于磷脂,其中与 RSA 关系密切的 ACA;另一类抗体作用于磷脂结合蛋白,这些磷脂结合蛋白中  $\beta_2$ -糖蛋白 I( $\beta_2$ -GPI),在 APA 的活性上起主要作用,是主要的自身抗原必要的辅助因子。

**2.1 ACA** ACA 是一种以血小板和内皮细胞膜上带负电荷的心磷脂作为靶抗原的自身抗体,在多种自身免疫性疾病中具有阳性意义<sup>[29]</sup>。所以能引起 RSA,是由于这种抗体与带负电荷的磷脂抗原结合,直接诱发血液高凝状态。其作用机制是:(1)ACA 与胎盘血管内皮细胞和血小板膜上的一种或多种带负电荷的磷脂结合,使前列腺素合成减少,同时激活血小板,使血小板黏附、聚集并释放血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>),引起血小板凝聚乃至血栓形成;(2)ACA 可抑制蛋白 C 的活性及肝素依赖性抗凝酶 III 的活化;(3)ACA 可干扰组织纤维蛋白纤溶酶原激活剂的释放及干扰羊膜的生长发育;(4)ACA 产生时需  $\beta_2$ -GPI 介导,而  $\beta_2$  糖蛋白 I 可抑制磷脂依赖性的凝血反应,当 ACA 与  $\beta_2$ -GPI 结合后,可使其结构发生改变,导致其对血液凝固调节发生障碍。因此 ACA 是强效凝血活性物质,激活血小板和促进凝血,导致血栓形成。由于蜕膜血管内血栓形成,胚胎血供受阻,抑制胎儿发育,导致流产。近年来的研究还发现,ACA 对早期病理妊娠的影响是多方面的:抑制细胞滋养细胞分化为合体滋养细胞,使胎盘性激素合成和分泌减少;抑制滋养细胞增殖及降低滋养细胞的种植能力,干扰子宫动脉血管重铸等,这些因素可以通过干扰细胞滋养层与合体细胞滋养层的融合及羊膜的生长发育而导致妊娠的失败。国内梁卓和王昕<sup>[30]</sup>研究报道自然流产与 ACA 有关,而且 ACA 阳性与自然流产次数密切相关。Hughes 等<sup>[31]</sup>总结了多个观察结果认为,ACA 也存在于非自身免疫性疾病患者的血液中,常与血栓形成、血小板减少以及习惯性流产、早产、死产共存。ACA 的发生率男女差异无统计学意义。

**2.2  $\beta_2$ -GPI**  $\beta_2$ -GPI 是肝细胞产生的存在于血浆中的一种糖蛋白,因其在血浆中与脂蛋白的结合又称为载脂蛋白 H (apoH)。大量研究显示, $\beta_2$ -GPI 与  $\beta_2$ -GPI 抗体形成的复合物

诱导内皮细胞活化,从而诱导炎症分子和黏附分子等的表达,是血栓形成重要的危险因素。目前认为  $\beta_2$ -GPI 引起流产的可能机制是: $\beta_2$ -GPI 抗体与  $\beta_2$ -GPI 及血管内皮细胞膜表面的磷脂结合,使胎盘血管出现多发性的堵塞和血管收缩,胎盘血流量减少,形成血栓; $\beta_2$ -GPI 抗体能抑制前列环素的合成, TXA<sub>2</sub> 导致血栓的形成。而且前列环素是维持胎儿正常循环的重要因素,缺乏前列环素可能会导致胎儿循环障碍; $\beta_2$ -GPI 抗体这种抗体可下调滋养层细胞 HCG 的合成和分泌,从而导致胎盘功能的下降; $\beta_2$ -GPI 抗体与  $\beta_2$ -GPI 结合,阻碍蛋白 C 对活化的 FV a 的灭活,凝血功能亢进,血栓形成,这些因素都可使胎盘血管出现多发性梗死,绒毛老化,致胎盘血流减少,抗原抗体免疫复合物在胎盘血管沉着,胎盘-胚胎微循环阻断而导致流产。有学者研究显示<sup>[32]</sup> 122 例不明原因习惯性流产史的患者中, $\beta_2$ -GPI、IgA、IgG、IgM 抗体阳性率分别为 13.1%、9.0% 和 15.6%。这 3 种类型自身抗体阳性率均明显高于健康对照组。Pereira 等<sup>[33]</sup> 研究表明,流产患者 IgA  $\beta_2$ -GPI 抗体阳性率较低。Walid<sup>[34]</sup> 发现 IgM 型  $\beta_2$ -GPI 抗体与早期流产有关。国内报道<sup>[35]</sup> RSA 组  $\beta_2$ -GPI 及其 IgG 型抗体阳性率分别为 42.0% 和 40.8%,显著高于健康对照组(7.7%);IgM 型抗体阳性率与健康对照组比较差异无统计学意义。尽管目前对哪一型抗体可引起流产的意见还不统一,但  $\beta_2$ -GPI 抗体与 RSA 间的关系已经逐步被人们所认可。

### 3 小 结

不同原因血栓前状态的具体作用环节不同,但最终都可以引起凝血功能的异常增高和纤溶功能的降低形成高凝状态。大量临床研究表明,血栓性预防对于防止反复性血栓的发生很有价值,对防止流产和提高新生儿和母体的妊娠结局很有帮助,因此深入研究血栓前状态导致的 RSA 的发病机制,积极进行最佳的对症治疗,对于降低不良妊娠结局具有重要意义。

### 参考文献

[1] 张建平,吴晓霞.低分子肝素在复发性流产中的应用[J].中国处方药,2006,9(54):34-36.  
 [2] 胡乔飞,李坚.遗传性血栓形成倾向与反复自然流产的研究进展[J].生殖与避孕,2006,26(10):610-617.  
 [3] Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C[J]. Nature, 1994, 369(1): 64-67.  
 [4] Voelkerding KV. Resistance to activated protein C: a novel factor V gene mutation[J]. Clin Lab Med, 1996, 16(1): 169-186.  
 [5] Rai R, Regan L, Hadley E, et al. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated C resistance[J]. Br J Haematol, 1996, 92: 489-490.  
 [6] 董卫红,魏文宁,林美华.活化蛋白 C 抵抗与复发性流产关系的研究[J].中华妇产科杂志,2000,35(2):85-87.  
 [7] 任爱国,杨旭辉,李竹.同型半胱氨酸代谢与习惯性流产关系的研究进展[J].中国生育健康杂志,2005,16(6):374-376.  
 [8] Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease; a common mutation in ethylenetetrahydrofolate reductase [J]. Nature Genetic, 1995, 10(1): 111-113.

[9] Kumar KS, Govindaiah V, Naushad SE, et al. Plasma homocysteine level correlated to interactions between folate status and methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss[J]. J Obstet Gynaecol, 2003, 23(1): 55-58.  
 [10] 胡乔飞,李坚.脂蛋白(a)及某些抗凝因子与反复自然流产的相关性研究[J].生殖与避孕,2008,28(2):116-119.  
 [11] Brenner B, Mandel H, Lanir N, et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss[J]. Br J Haematol, 1997, 97(3): 551-554.  
 [12] Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss; a meta-analysis [J]. Lancet, 2003, 361(9361): 901-908.  
 [13] 马水清,白春梅,盖铭英,等.抗凝缺陷在自然流产发病中的作用[J].中华围产医学杂志,2003,6(1):17-20.  
 [14] 施选性,孙月玲,李俊华,等.习惯性流产与血栓前状态的实验研究[J].中国优生与遗传杂志,2003,11(5):77-78.  
 [15] Sheppard BL, Bonnar J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation [J]. Semin Thromb Hemost, 1999, 25(5): 443-446.  
 [16] Kwiterovich Po Jr, Virgild G, Garrette S, et al. Lipoprotein Heterogeneity at Birth; influence of Gestational age and race on lipoprotein subclasses and Lp(a) Lipoprotein [J]. Ethn Dis, 2004, 14(3): 351-359.  
 [17] Krause M, Sonntag B, Klamroth R, et al. Lipoprotein (a) and other prothrombotic risk factors in Caucasian women with unexplained recurrent miscarriage[J]. Thromb Haemost, 2005, 93(5): 867-871.  
 [18] 王兆钺.凝血酶原基因 G20210A 变异与血栓性疾病[J].山东医药,2010,50(4):71-72.  
 [19] Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increased risk of venous thrombosis [J]. Blood, 1996, 88(10): 3698-3703.  
 [20] Dahlback B. Resistance to activated protein C as a risk factor for thrombosis[J]. Sem Haematol, 1997, 34(3): 64-67.  
 [21] Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnancy patients[J]. Prenat Neonat Med, 2001, 6(1): 3-14.  
 [22] Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivein A, et al. Geographic distribution of the 20210G to A prothrombin variant [J]. Thromb Haemostasis, 1998, 79: 706-708.  
 [23] 白春梅,潘家琦,李秀荣,等.静脉血栓患者和正常人凝血因子 V Leiden 和凝血酶原基因 G20210A 变异的研究 [J].中华医学杂志,1999,79(12):900-902.  
 [24] Fisher S, Rikover M, Naor S. Factor X III deficiency with severe hemorrhagic diathesis [J]. Blood, 1996, 28(1): 34-39.  
 [25] Asahina T, Kobayashi T, Okada Y, et al. Maternal blood coagulation factor XIII is associated with the development of cytotrophoblastic shell [J]. Placenta, 2000, 21(4): 388-393.  
 [26] Wright D, Poller L, Thomson JM, et al. A longitudinal

study of the factor VII rise during pregnancy[J]. Thromb-Haemost, 1998, 79(2): 328-330.

[27] Miller CH, de Staercke C, Benson J, et al. Elevated factor VII as a risk factor for recurrent fetal loss[J]. Thromb Haemost 2005, 93(6): 1089-1094.

[28] Glaninger A, van Trotsenburg M, Krugluger W, et al. Elevated coagulation factor VII and the risk for recurrent arlypregnancy loss[J]. ThrombHaemost, 2004, 91 (4): 694-699.

[29] 王述昀. 抗心磷脂的研究进展[J]. 国外医学: 儿科分册, 2000, 27(1): 27-30.

[30] 梁卓, 王昕. 抗心磷脂抗体与自然流产关系的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(6): 1163-1164.

[31] Hughes JR, Davies J, Prentice CR. The effect of different m-I crotitre plates on the enzyme- linked immunosorbent assay ( ELIEA) for anticardiolipin antibodies(ACAS)1J2

[J]. Thromb Res, 1996, 84(6): 481.

[32] 沈猷忱, 孟文珍, 罗军, 等. 抗  $\beta_2$  糖蛋白 1 抗体与习惯性流产[J]. 中国妇产科临床杂志, 2004, 5(2): 103-105.

[33] Pereira ML, Bertolaccini A, Escudero C, et al. Value of IgA anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibody testing in patients with pregnancy morbidity [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(6): 540-543.

[34] Walid Zammiti. A case-control study on the association of idiopathic recurrent pregnancy loss with autoantibodies against beta2-glycoprotein I and annexin V[J]. Reproduction, 2006, 131(4): 817-822.

[35] 刘晶珠, 林丽, 胡静, 等. 抗  $\beta_2$  糖蛋白 I 抗体与反复自然流产的关系[J]. 吉林大学学报, 2006, 32(3): 486-487.

(收稿日期: 2012-09-15 修回日期: 2012-11-19)

# ABO 新生儿溶血病实验室检测方法及临床应用

黎海澜 综述, 焦伟 审校(广西壮族自治区人民医院输血科, 南宁 530021)

**【关键词】** 新生儿溶血病; 实验室检测; 综述

**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 02. 035 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)02-0200-03**

近年来对新生儿溶血病(HDN)的研究越来越受关注, HDN 的早期诊断与防治已成为临床研究的热点。现就 ABO-HDN 实验室检测方法及临床应用等进行综述。

## 1 ABO-HDN 的发病机制及实验室检测的临床意义

新生儿溶血病是由于母婴血型不合而引起的同族免疫性溶血, 临床表现为不同程度的黄疸、贫血、肝脾肿大, 严重者可有核黄疸, 甚至死亡<sup>[1]</sup>。ABO-HDN 是 ABO 血型抗体引起的, 在 O 型母亲所生的 A 型或 B 型婴儿中有较高的发生率, 由于自然界广泛存在类 A 和类 B 物质, 故 ABO-HDN 第 1 胎即可发病, 但通常病情较轻, 随着妊娠次数增加, 发病率会相应增高, 病情相对严重<sup>[2]</sup>。一般由抗-A 引起的 HDN 要比抗-B 常见<sup>[3]</sup>。在 A 型、B 型等母亲所生 B、A、AB 型婴儿仅少数发生溶血病。Wang 等<sup>[4]</sup>曾报道 1 位 A 型母亲的血清中具有高滴度的 IgG B 抗体, 其效价大于 1: 1 024, 导致 B 型新生儿发生溶血; Deng 等<sup>[5]</sup>报道了 1 例更罕见的 ABO-HDN, 1 位 O 型母亲所生具有 cisAB 血型的婴儿发生 ABO 新生儿溶血, 在新生儿血清中同时检测出 IgG 抗-A 和抗-B 两种抗体, 该婴儿具有高水平的胆红素血症以及严重的贫血。因此 ABO-HDN 不局限于 O 型母亲所生血型不合婴儿, A 型/B 型母亲所生血型不合婴儿也可发生, 其研究显得越来越重要。

据统计, 孕妇与胎儿发生 ABO 血型不合的概率为 20%~25%, 而其中发生溶血病的概率为 10% 左右。西安地区 3 876 例新生儿溶血病产后检测资料的分析结果显示, 由 A、AB 血型不合引起的 HDN 占被检样本的 0.08%, 由 B、AB 血型不合引起的 HDN 占被检样本的 0.1%, 而由 O、A 血型不合引起的 HDN 占被检样本的 20.12%, 由 O、B 血型不合引起的 HDN 占被检样本 19.74%, 后两种血型不合共占 39.86%<sup>[6]</sup>。因此对 ABO-HDN 进行早期、准确诊断有重要临床意义。

## 2 ABO-HDN 实验室检测方法

血型血清学诊断是确诊 HDN 的主要依据。其基本程序

为第一步血型鉴定, 第二步进行三项试验, 第三步从三项检查结果对 ABO-HDN 进行实验室诊断。

**2.1 新生儿及父母血型鉴定方法** 这是检查 HDN 的第一步, 以便考虑以后进一步检查的程序。血型鉴定的方法很多, 常用试管法, 被认为是最可信赖的方法。随着实验技术的不断发展, 单克隆凝胶血型卡已广泛应用于临床, 全自动血库系统血型鉴定也逐步在临床推广应用<sup>[7]</sup>。

### 2.2 检测导致新生儿红细胞破坏的 IgG 抗-A(B)的方法

**2.2.1 临床上对 HDN 的实验室诊断主要依靠 HDN 血型血清学检查, 最有力的证据是证实新生儿红细胞被来自母亲的 IgG 抗体致敏。常用的检测方法包括红细胞致敏抗体放散试验、血清游离抗体试验、红细胞直接抗球蛋白试验, 被称为 HDN“三项试验”。**

**2.2.2 新生儿溶血病红细胞致敏抗体放散技术** 在 HDN“三项试验”中, 患儿红细胞致敏抗体放散试验敏感度最高, 是判定新生儿溶血病最为重要的依据。热放散法是 ABO-HDN 诊断最常用、最经典的试验, 它是通过热释放的方法将致敏在红细胞表面的抗体放散到盐水(或 AB 型血清)中, 再用已知的抗原检测盐水中的相应抗体。然而, 因其为物理方法, 热放散试验效果受诸多因素的影响, 摇动的频率与力度、放散时间和温度等均难以控制<sup>[8]</sup>。多年来人们对实验室检测方法进行不断地探索, 以寻找更为敏感、简捷的放散方法, 如 2004 年孙爱农等<sup>[9]</sup>研究发现改良氯仿放散法适合检测由 IgG 抗-A 或抗-B 导致的 ABO-HDN, 且敏感性并不比传统热放散试验低; 2000 年周晓华等<sup>[10]</sup>报道微波放散法可以作为红细胞抗体放散的一种方法。但由于客观原因, 均未能在临床上推广应用。近年来酸放散试验逐渐应用于 HDN 的实验室诊断<sup>[11]</sup>, 且越来越受到人们的重视, 已被英国血液学标准委员会列为红细胞血液免疫学检测常规方法。

**2.2.3 患儿红细胞释放抗体及血清游离抗体检测方法** 新生