

血小板抗体与不良孕产史及妊娠次数的关系

董青青¹ 叶光勇¹

[摘要] **目的:**通过分析孕妇妊娠期的血小板抗体检测结果,探讨血小板抗体与不良孕产史以及妊娠次数的关系。**方法:**选取 2021 年 1 月—2022 年 10 月在医院产科分娩的 484 例孕妇,孕妇妊娠期均接受血小板抗体检测,分析其临床资料,根据不良孕产史情况分为有不良孕产史组(84 例)及无不良孕产史组(400 例),比较 2 组血小板抗体阳性率;根据妊娠次数分为甲乙丙 3 组:甲组(1 次),乙组(2~3 次),丙组(>3 次),比较其血小板抗体阳性率;比较血小板抗体阳性组(42 例)和抗体阴性组(442 例)的分娩方式。**结果:**有不良孕产史组和无不良孕产史组血小板抗体阳性率分别是 14.3% 和 7.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$);妊娠次数不同,3 组血小板抗体阳性率(甲组:6.3%;乙组:7.5%;丙组:15.5%)比较差异有统计学意义($P < 0.05$);组间比较,妊娠次数和血小板抗体阳性有线性趋势($P < 0.05$)。**结论:**有不良孕产史孕妇血小板抗体阳性率增高;随着妊娠次数增加,孕妇血小板抗体阳性率升高;将血小板抗体检测作为妊娠期的产检项目可以更好地监测孕妇和胎儿的健康状态,可以有效地探讨流产的原因、预测及早期预防胎儿和新生儿同种免疫性血小板减少症。

[关键词] 血小板抗体;不良孕产史;妊娠次数

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.12.005

[中图分类号] R446.11 **[文献标志码]** A

Correlation analysis of platelet antibodies with adverse pregnancy outcome history and number of pregnancies

DONG Qingqing YE Guangyong

(Blood Transfusion Department of Clinical Laboratory, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310006, China)

Corresponding author: YE Guangyong, E-mail: ygy20518158@zju.edu.cn

Abstract Objective: To analyze the testing results of platelet antibody in pregnant women during pregnancy, so as to explore the relationship between platelet antibody and adverse pregnancy outcome history and the number of pregnancies. **Methods:** A total of 484 pregnant women who delivered in the obstetrics department of our hospital from January 2021 to October 2022 were selected. All of them received platelet antibody detection during pregnancy, and their clinical data were analyzed. According to the outcome of adverse pregnancy, they were divided into the group with adverse pregnancy history(84 cases) and the group without adverse pregnancy history(400 cases), the positive rate of platelet antibody was compared between the two groups. Cases were divided into three groups according to the number of pregnancies: group A(1 time), group B(2-3 times), and group C(>3 times), and the positive rates of platelet antibody were compared; The mode of delivery was compared between the platelet antibody positive group(42 cases) and the platelet antibody negative group(442 cases). **Results:** The positive rate of platelet antibody in groups with and without adverse pregnancy outcome was 14.3% vs 7.5%, showing statistical significance($P < 0.05$). The positive rate of platelet antibody of Group A, B and C was 6.3%, 7.5% and 15.5% respectively, with the significant differences($P < 0.05$). The statistical analysis of inter-group χ^2 test demonstrated a linear trend between the number of pregnancies and platelet antibodies yielding($\chi^2 = 5.54, P < 0.05$). **Conclusion:** Platelet antibody positivity rate increased in pregnant women with adverse pregnancy history. As the number of pregnancies increased, the positive rate of platelet antibodies in pregnant women increased. Platelet antibody testing as a maternity test during pregnancy could better monitor the health status of pregnant women and fetuses, and could be effective in exploring the causes of miscarriage, prediction and early prevention of fetal and neonatal isoimmune thrombocytopenia.

Key words platelet antibody; adverse pregnancy outcome; number of pregnancies

不良孕产史是指发生过孕期流产、死胎、死产、

新生儿或婴儿死亡以及出生缺陷、先天发育相关疾病的生育史^[1]。不良孕产可能为多种因素导致,包括遗传基因缺陷^[2]、母体因素、免疫因素、胎盘内分

¹浙江大学医学院附属妇产科医院输血科(杭州,310006)
通信作者:叶光勇,E-mail:ygy20518158@zju.edu.cn

泌功能不足等,其中免疫因素又包括血小板抗体、抗磷脂抗体等。血小板抗体产生与妊娠密切相关^[3-4],妊娠期间孕妇由于同种免疫性因素或自身免疫性因素产生抗血小板抗体,这些抗体以 IgG 类为主,多数能够透过胎盘屏障到达胎儿血液循环^[5],引起胎儿血小板被破坏而计数减少、胎儿/新生儿出现皮肤出血如瘀点瘀斑,严重的可以发生胎儿内脏出血或颅内出血导致宫内死亡。因此对于发生过不良孕产史的孕妇除了关注遗传因素、内分泌因素等,也应高度关注免疫因素所致的不良孕产结局,可对其造成不良孕产的原因作出辅助诊断,预防胎儿和新生儿同种免疫性血小板减少症(foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia, FNAIT)的发生,为临床预防和诊治提供支持。本研究纳入了 484 例病例,分析孕妇妊娠期血小板抗体及相关临床资料,探讨血小板抗体与不良孕产史及其与妊娠次数的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 1 月—2022 年 10 月在我院产科住院分娩的孕妇 484 例,根据有无不良孕产史分为 2 组:不良孕产史组 84 例,包括发生过自然流产、难免流产、稽留流产、胚胎停育、死胎,排除妊娠有先天畸形胎儿、染色体异常胎儿、生殖道解剖异常的孕妇;无不良孕产史、为正常妊娠结局的孕妇 400 例作为对照组。2 组人群均无输血史、不规则抗体筛查阴性,均排除易栓症和抗磷脂抗体综合征;就诊者临床资料完整,2 组孕妇年龄、孕周和血小板计数比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 有无不良孕产史孕妇相关指标比较

| 不良孕产史 | 合计/例 | 年龄/岁 | 孕周/周 | 血小板计数/($\times 10^9/L$) | 甲组/例 | 乙组/例 | 丙组/例 |
|-------|------|------------------|------|---------------------------|------|------|------|
| 有 | 84 | 32.96 \pm 4.04 | 38.5 | 203.46 \pm 48.23 | 0 | 39 | 45 |
| 无 | 400 | 32.77 \pm 4.06 | 39.0 | 199.67 \pm 49.11 | 160 | 188 | 52 |

2 结果

2.1 有无不良孕产史孕妇血小板抗体阳性率比较

84 例有不良孕产史组的孕妇,血小板抗体阳性者 12 例(14.3%);无不良孕产史组的 400 例孕妇,血小板抗体阳性者 30 例(7.5%);有无不良孕产史 2 组血小板抗体阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.034, P < 0.05$)。

2.2 不同妊娠次数血小板抗体阳性率的比较

根据妊娠次数分为甲乙丙 3 组:甲组(1 次),乙组(2~3 次),丙组(>3 次)。甲组 160 例,其中血小板抗体阳性 10 例(6.3%);乙组 227 例,其中血小板抗体阳性 17 例(7.5%);丙组 97 例,其中血小板抗体阳性 15 例(15.5%);3 组间血小板抗体

1.2 仪器和试剂

采用固相凝集法检测血小板抗体,检测所用试剂盒(96 测试/盒)、血小板冻干粉、血小板抗体检测用指示红细胞均由长春博德生物技术有限责任公司提供,所有试剂均在有效期内使用。TDL-36B 型血小板专用低速离心机购自山东百欧医疗科技有限公司。

1.3 方法

用 EDTA 抗凝管采集待检者静脉血 3 mL,经 $1\ 000 \times g$ 离心 5 min,吸取血浆,按照血小板抗体检测试剂盒说明书进行。①制备血小板悬液浓度为 $50 \times 10^9/L \sim 150 \times 10^9/L$;②向反应孔中加 1 滴(50 μL)血小板,轻摇反应板放入平板离心机 $50 \times g$ 离心 5 min,使血小板固定在反应孔底部,倒出反应孔内液体,加洗涤工作液洗涤 3 次,第 3 次洗涤后吸干残留液体;③向每个反应孔中立即加 2 滴(100 μL)低离子强度溶液,随后加 50 μL 患者样本,质控品对照,贴封口膜轻摇混匀 37 $^{\circ}C$ 水浴孵育 30 min;④孵育结束,洗涤反应板 5 次,每孔加 50 μL 抗人 IgG 和指示红细胞轻摇混匀, $200 \times g$ 离心 5 min^[6]。结果判断:指示红细胞平铺在反应孔底部表面,出现红细胞层判定为阳性;指示红细胞在反应孔底部中央形成聚集判定为阴性^[7]。

1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件进行,正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 描述,2 组间比较行 t 检验。偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述;计数资料以例(%)描述,计数资料的比较行 Pearson χ^2 检验或多组独立样本的秩和检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中甲组与丙组比较 $\chi^2 = 4.856, P < 0.05$;乙组与丙组比较 $\chi^2 = 5.838, P < 0.05$;采用趋势 χ^2 检验分析甲乙丙组的阳性率, $\chi^2 = 5.545, P < 0.05$ 。

2.3 血小板抗体与孕妇分娩方式的关系

42 例血小板抗体阳性的孕妇,进行阴道分娩者 17 例(40.5%),剖宫产手术者 25 例(59.5%);442 例血小板抗体阴性的孕妇,其中阴道分娩者 205 例(46.4%),剖宫产手术者 237 例(53.6%);血小板抗体阴阳性与孕妇分娩方式比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.538, P > 0.05$)。

3 讨论

人血小板血型抗原主要包括两类,一类是血小

板与其他细胞或组织共有的抗原,称为血小板相关抗原,如红细胞的 ABH 血型系统抗原及人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA);另一类是存在于血小板膜糖蛋白上的血小板特异性抗原(human platelet antigen, HPA),此类抗原由特定的遗传基因编码,具有独特的遗传多态性^[8]。与血小板抗原对应的人类血小板抗体也主要包括两类:一类是针对 HLA-I 类抗原的抗体,另一类是针对 HPA 的抗体^[9]。血小板抗原不相容是导致机体产生血小板抗体的重要原因,输血^[10]、妊娠、自身免疫系统疾病都可以刺激机体产生血小板抗体^[11-12]。妊娠-分娩过程也是母体与胎儿半同种异体抗原建立免疫耐受的过程,与红细胞相比,血小板更容易在妊娠早期进入母体的血液循环^[7],当母体与胎儿血小板血型不相容时发生同种异体免疫反应,母体产生针对胎儿父系来源血小板血型抗原的抗体,母体针对血小板的 IgG 抗体最早可在妊娠第 14 周时透过胎盘屏障^[13],进入胎儿血液循环。近年来研究发现,血小板抗体是导致 FNAIT^[14]、新生儿血小板减少性紫癜(ITP)以及血小板输注无效的原因^[15-16]。

本文对 484 例妊娠晚期的孕妇进行血小板抗体筛查,共检测出血小板抗体阳性者 42 例,阳性率为 8.7%,这与文献中报道的孕晚期血小板抗体阳性率 8.1%接近^[17]。本研究显示,有不良孕产史的孕妇血小板抗体阳性率明显高于无不良孕产史组,阳性率分别为 14.3%和 7.5%,差异有统计学意义;分析原因,孕妇血小板抗体与胎儿血小板表面抗原结合之后被单核-吞噬系统清除,可造成胎儿血小板减少^[18],是引起 FNAIT 的主要原因;血小板抗体参与 FNAIT 相关出血的发病机制表现为某些抗体可以与内皮细胞结合,抑制血管生成信号传导,诱导内皮细胞凋亡,影响内皮细胞的完整性,介导血管损伤^[19];症状重的胎儿出现内脏出血或颅内出血(ICH)^[20],约 80%的 ICH 发生于子宫内,且 1/3 的 ICH 是致命的,严重时会引起胎儿早期流产、宫内死亡等不良孕产结局。

本研究根据妊娠次数将病例分为甲、乙、丙 3 组,其血小板抗体阳性率分别为 6.3%、7.5%和 15.5%,差异有统计学意义;随着妊娠次数增加,孕妇血小板抗体阳性率升高。考虑反复多次妊娠导致母胎不相容的 HLA 和 HPA 抗原刺激母体,产生血小板相关抗体、特异性抗体,这与国内文献报道相符^[21];同时本研究发现,血小板抗体阴阳性与孕妇分娩方式无关,差异有统计学意义;文献显示在有 FNAIT 风险时,应该评估其严重程度,常规选择剖宫产;尚无证据表明剖宫产能减少胎儿出血风险,但理论上经阴道分娩增加了出血风险,然而目前对于最佳分娩方式还没有共识^[22]。

综上所述,血小板抗体与不良孕产史有关,且随着妊娠次数增加,血小板抗体阳性率呈升高趋势。目前临床对 FNAIT 管理的产前干预措施主要是对孕妇输注免疫球蛋白(IVIG)或 IVIG 联合类固醇治疗,IVIG 可阻断母体血小板 IgG 抗体经胎盘转运到胎儿体内^[23];胎儿出生后治疗包括免疫球蛋白输注、激素治疗及血小板输注^[24],治疗的首要目标是预防出血或止血。孕产妇作为我国卫生事业的重点关注人群,孕产妇的健康关系到人口质量,对于有多次流产史、妊娠史、辅助生殖失败、死胎或死产等不良孕产史的孕妇,进行血小板抗体筛查能够有效地分析流产的原因,预测和早期预防 FNAIT,可以帮助明确病因及指导临床治疗。将血小板抗体筛查检测作为妊娠期的产检项目可以更好地监测孕妇和胎儿的健康状态,确保优生优育。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 侯巧芳,廖世秀.不良孕产史的再生育咨询[J].实用妇产科杂志,2023,39(3):164-167.
- [2] 邹甜甜,费安兴,魏莉平,等.染色体平衡易位致不良孕产史 3 例报道[J].检验医学,2022,37(9):894-896.
- [3] 王彩莲,张军.孕期血小板抗原抗体检测的研究进展[J].中华全科医学,2018,16(8):1355-1359.
- [4] 冯红梅,蔡祥胜,杨兆收,等.血小板抗体产生的影响因素分析[J].广东药科大学学报,2019,35(5):674-678.
- [5] 苏金花,陈宇锋,刘飒爽.血小板抗体检测在复发性流产及新生儿免疫性血小板减少症中的诊断价值探讨[J].中国实用医药,2021,16(10):97-99.
- [6] 邱亚娟,付晓艳,郭凯,等.60 例血小板抗体初筛强阳性患儿的抗体效价分析[J].临床输血与检验,2021,23(6):704-707.
- [7] 林燕,聂宇波,徐静,等.固相凝集法血小板抗体检测与早期流产相关性探讨[J].中国生化药物杂志,2016,36(10):146-148.
- [8] 陆乐,李平,刘婷婷,等.不同性别、临床科室患者血小板抗体筛查结果分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(3):263-265,269.
- [9] 马德冉,赵莉,田野,等.6 例新生儿同种免疫性血小板减少症临床资料回顾分析[J].中国输血杂志,2020,33(10):1026-1028.
- [10] 陈丽,周浩,郭博,等.孕妇孕期血小板抗体检测的影响因素分析[J].中国输血杂志,2019,32(6):575-577.
- [11] 魏亚明,桂嵘,王秋实,等.血小板抗体检测专家共识[J].临床输血与检验,2020,22(1):1-5.
- [12] 周婕,徐敏,黄琳琳,等.血小板特异性自身抗体在免疫性血小板减少症患者的临床特征和预后评估中的作用[J].临床血液学杂志,2022,35(7):469-473,478.
- [13] 汤洁,赵莹莹,魏威,等.血小板血型抗体与妊娠次数及复发性流产关系的研究[J].沈阳医学院学报,2016,18(6):445-446,450.

- [14] 周超,徐军,马继华,等. 新生儿同种免疫性血小板减少症血清学诊断结果和临床资料分析[J]. 中国实验血液学杂志,2022,30(4):1219-1223.
- [15] 代凤,王锐,胡梦思,等. HLA 抗体的产生与孕妇妊娠次数关系的研究[J]. 中国输血杂志,2017,30(7):674-676.
- [16] 郝欣欣,邓晶,丛桂敏,等. 胎儿/新生儿同种免疫性血小板减少症的诊断——附 1 例并文献复习[J]. 中国输血杂志,2020,33(11):1167-1172.
- [17] 谢仁伟,王明泉,李丽群,等. 孕晚期孕妇 2038 例血小板抗体筛查分析[J]. 福建医药杂志,2016,38(2):98-99.
- [18] 谢一唯,王莹,李育,等. 血小板抗体对早期流产和新生儿同种免疫性血小板减少性紫癜的预测价值[J]. 浙江医学,2019,41(6):533-536.
- [19] Kjeldsen-Kragh J, Bengtsson J. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia-new prospects for fetal risk assessment of HPA-1a-negative pregnant women [J]. *Transfus Med Rev*,2020,34(4):270-276.
- [20] 吴远军,隗伏冰,张咏梅,等. 胎儿及新生儿同种免疫性血小板减少症研究进展[J]. 中华围产医学杂志,2020,(5):348-353.
- [21] 张文丽,宗朋,周鸿晨,等. 孕妇孕期血小板抗体筛查的影响因素分析[J]. 中国输血杂志,2021,34(1):34-36.
- [22] Mark KF. 美国血库协会技术手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2020:409-410.
- [23] Yougbaré I, Lang SA, Yang H, et al. Maternal anti-platelet $\beta 3$ integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(4):1545-1556.
- [24] Winkelhorst D, Oostweegel M, Porcelijn L, et al. Treatment and outcomes of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia;a nationwide cohort study in newly detected cases [J]. *Brit J Haematol*, 2019, 184(6):1026-1029.

(收稿日期:2023-07-08)

(上接第 864 页)

- [10] Andoh M, Koyama R. Comparative review of microglia and monocytes in CNS phagocytosis [J]. *Cells*, 2021,10(10):2555.
- [11] Kloc M, Kubiak JZ. Monocyte and macrophage function diversity [J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(20):12404.
- [12] 何婧瑜,王晶. 单核细胞与成人支原体肺炎病程的关系及其在预测病程中的应用[J]. 首都医科大学学报,2021,42(1):111-116.
- [13] Zamora C, Cantó E, Vidal S. The dual role of platelets in the cardiovascular risk of chronic inflammation [J]. *Front Immunol*,2021,12:625181.
- [14] Sun S, Urbanus RT, Ten Cate H, et al. Platelet activation mechanisms and consequences of immune thrombocytopenia [J]. *Cells*,2021,10(12):3386.
- [15] Rolfes V, Ribeiro LS, Hawwari I, et al. Platelets fuel the inflammasome activation of innate immune cells [J]. *Cell Rep*,2020,31(6):107615.
- [16] Liao Y, Liu CG, He WJ, et al. Study on the value of blood biomarkers NLR and PLR in the clinical diagnosis of influenza a virus infection in children [J]. *Clin Lab*,2021,67(11).
- [17] Asik Z. The role of the NLR and PLR in urinary tract infection [J]. *Clin Lab*,2021,67(10).
- [18] Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases [J]. *Ann Lab Med*, 2019,39(4):345-357.

(收稿日期:2023-04-04)