

# 封闭抗体水平与复发性流产相关性的 Meta 分析



朱娟<sup>1</sup>, 段恬筱<sup>2</sup>, 羊在家<sup>2</sup>, 马燕琳<sup>1</sup>, 黄海溶<sup>2</sup>

1. 海南医学院第一附属医院生殖中心(海口 570102)

2. 海南医学院(海口 571199)

**【摘要】** 目的 系统评价封闭抗体水平与复发性流产的相关性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、CNKI、CBM、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集有关封闭抗体水平与复发性流产相关性的病例-对照研究, 检索时限均从建库至 2017 年 5 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 12 个病例-对照研究, 包括 3 413 名研究对象。Meta 分析结果显示: 封闭抗体阴性与复发性流产的发生具有相关性, 其差异具有统计学意义[OR=6.10, 95%CI (2.40, 15.51), P=0.000 1]。结论 当前证据表明, 封闭抗体缺乏是复发性流产的危险因素之一。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

**【关键词】** 复发性流产; 封闭抗体; Meta 分析; 系统评价; 病例-对照研究

## The association between the level of blocking antibody and recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis

ZHU Juan<sup>1</sup>, DUAN Tianxiao<sup>2</sup>, YANG Zaijia<sup>2</sup>, MA Yanlin<sup>1</sup>, HUANG Hairong<sup>2</sup>

1. Reproductive Center, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, 570102, P.R.China

2. Hainan Medical University, Haikou, 571199, P.R.China

Corresponding author: HUANG Hairong, Email: jialidog@qq.com

**【Abstract】 Objective** To systematically review the association between the level of blocking antibody and recurrent spontaneous abortion. **Methods** PubMed, CNKI, CBM, WanFang Data and VIP databases were electronically searched to collect case-control studies of the association between the level of blocking antibody and recurrent spontaneous abortion from inception to May, 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 12 case-control studies involving 3 413 patients were included. The results of meta-analysis showed that: there was a strong association between the blocking antibody negative and recurrent spontaneous abortion with statistical significance (OR=6.10, 95%CI 2.40 to 15.51, P=0.000 1). **Conclusion** Current evidence shows that the blocking antibody negative is a risk factor for recurrent spontaneous abortion. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

**【Key words】** Recurrent spontaneous abortion; Blocking antibody; Meta-analysis; Systematic review; Case-control study

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指与同一性伴侣连续自然流产 3 次或 3 次以上<sup>[1-3]</sup>。但有研究表明连续发生 2 次自然流产后,

妊娠后再发流产率可高达 50% 以上<sup>[6]</sup>, 故许多专家提议将其也归入 RSA 范围中。美国生殖医学学会 RSA 的诊断标准是 2 次或 2 次以上妊娠失败。RSA 发病率约为 1% ~ 5%<sup>[5]</sup>。随着环境问题、不良生活方式、快节奏生活压力以及婚育年龄推迟等影响, 流产率呈逐年上升趋势, 不孕症成为仅次于肿瘤和心血管疾病之后的第三大疾病<sup>[6]</sup>。RSA 病因复杂, 目

DOI: 10.7507/1672-2531.201705110

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81060016, 31140021, 81260032, 81460034, 81660433); 国家国际科技合作专项 (编号: 2014DFA30180); 海南省重大科技计划 (编号: ZDKJ2017007)  
通信作者: 黄海溶, Email: jialidog@qq.com

前已知的病因包括染色体异常、母体生殖道解剖异常、内分泌异常、感染性因素、血栓形成倾向、免疫因素异常、环境因素等<sup>[6-8]</sup>, 还有近 50% 的患者病因不明<sup>[6-9]</sup>, 为 RSA 的治疗与预防带来了巨大阻碍, 使其成为目前世界医学研究课题的难点与热点之一。

随着生殖免疫学的不断发展, 近年来许多研究表明, 不明原因 RSA (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA) 的发生与免疫因素关系密切<sup>[6, 10]</sup>。现代生殖免疫学认为, 妊娠是成功的半同种器官移植<sup>[11]</sup>。封闭抗体 (block antibody, BA) 是胎儿来自父系的人类白细胞抗原 (HLA)、滋养层及淋巴细胞交叉反应抗原 (TLX) 等刺激母体免疫系统产生的 IgG 型抗体<sup>[11-14]</sup>。BA 通过与来自父系的抗原结合, 阻止母体 Th 细胞识别来自父系的抗原, 避免母体免疫系统对胚胎的攻击, 对胚胎产生免疫耐受和免疫保护, 是妊娠的重要保护因子之一<sup>[11, 15, 16]</sup>。如果妊娠母体未能产生有效的 BA 或产量不足, 可能导致胚胎遭受母体免疫排斥, 最终导致早期流产、胚胎停育等不良妊娠结局<sup>[12]</sup>。目前针对 BA 水平与原因不明 RSA 相关性的临床研究也已开展多年, 但结论尚不统一。因此, 本研究采用 Meta 分析方法评价 BA 水平与 RSA 的相关性, 以期为临床防治 RSA 提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 病例-对照研究。

1.1.2 研究对象 病例组为诊断明确的 RSA 患者; 对照组为基线情况与病例组均衡可比的正常孕妇。BA 检测采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 或改良补体微量淋巴细胞毒试验进行。

1.1.3 暴露因素 BA 阴性。

1.1.4 结局指标 RSA 发生率。

1.1.5 排除标准 ① 非中、英文文献; ② 重复发表的文献; ③ 动物研究; ④ 报告数据明显有误或数据不全, 无法提供结局的研究; ⑤ 无明确诊断或因生殖器畸形、夫妻染色体异常及其他原因等引起 RSA 的研究。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、CNKI、CBM、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集有关封闭抗体水平与复发性流产相关性的病例-对照研究, 检索时限均从建库至 2017 年 5 月。中文检索词包括: 复发性流产、复发流产、习惯性流产、习惯流产、封闭抗体。英文检索词包括: abortion、habitual、habitual

abortion、recurrent abortion、miscarriage、recurrent、antibody、block。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧, 则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要, 通过邮件、电话联系原始研究作者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括: ① 纳入研究的基本信息: 研究题目、第一作者、发表杂志等; ② 研究对象的基线特征; ③ 偏倚风险评价的关键要素; ④ 所关注的结局指标和结果测量数据。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 Cochrane 协作网推荐的纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 评价纳入研究的偏倚风险。

### 1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。二分类变量采用比值比 (odds ratio, OR) 为效应分析统计量, 各效应量均提供其 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验进行分析 (检验水准为  $\alpha=0.1$ ), 同时结合  $I^2$  定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性, 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各研究结果间存在统计学异质性, 则进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的水准设为  $\alpha=0.05$ 。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理, 或只行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得 1 368 篇文献, 经逐层筛选, 最终纳入 12 个病例-对照研究<sup>[1, 17-27]</sup>。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 1, 偏倚风险评价结果见表 2。

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 abortion OR habitual OR miscarriage OR recurrent
#2 antibody OR block
#3 #1 AND #2
```

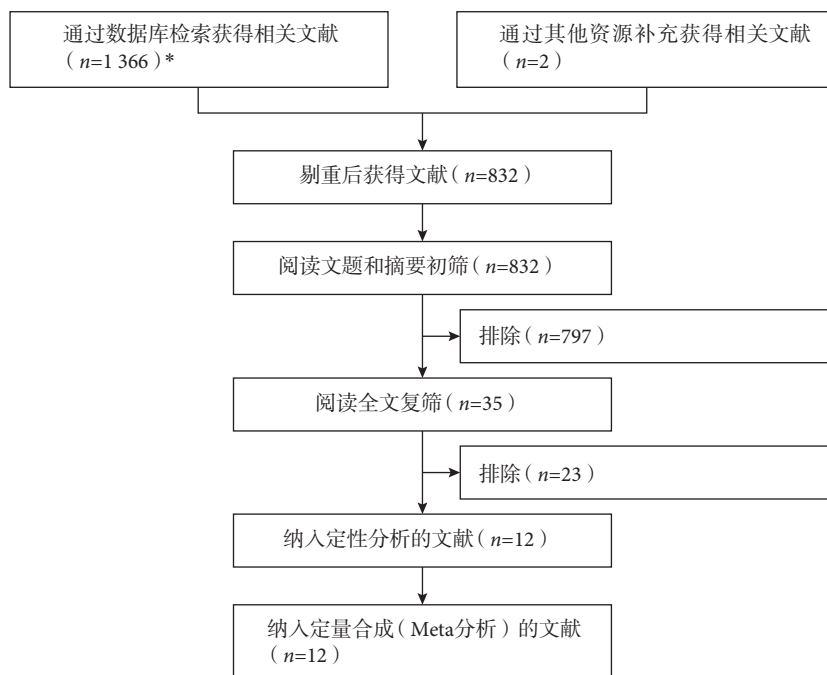


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	省市	患者纳入时限	例数 (T/C)	年龄 (T/C, 岁)	封闭抗体检测方法	检测结果 (阳性/阴性, 例)	
						T	C
刘伟2017 <sup>[1]</sup>	海南	2014年6月至2016年6月	120/120	29.9/29.9	酶联免疫吸附法	17/103	84/36
刘德琳2015 <sup>[17]</sup>	广东	2014年1月至2014年12月	168/120	21.0~38.0/28.0±6.2	酶联免疫吸附法	118/50	22/98
陈柳青2015 <sup>[18]</sup>	广东	2012年3月至2014年10月	144/188	26.4±3.6/26.3±3.2	酶联免疫吸附法	37/107	93/95
郭虹2013 <sup>[19]</sup>	湖北	2012年1月至2012年5月	356/135	26.5±3.2/24.0~36.0	酶联免疫吸附法	65/291	98/37
龚倩2013 <sup>[20]</sup>	重庆	2011年1月至2012年7月	183/100	-	酶联免疫吸附法	11/172	15/85
刘建华2012 <sup>[21]</sup>	山东	2010年11月至2011年11月	114/63	23.0~36.0/24.0~37.0	酶联免疫吸附法	11/103	20/43
许红2011 <sup>[22]</sup>	河北	2009年1月至12月	123/160	28.3/27.2	酶联免疫吸附法	3/120	10/150
覃志宏2011 <sup>[23]</sup>	广西	2010年11月至2011年11月	196/190	23.0~41.0/29.5	酶联免疫吸附法	55/141	170/20
金燕2011 <sup>[24]</sup>	湖南	2008年7月至2009年7月	67/20	23.0~42.0/25.0~36.0	酶联免疫吸附法	7/60	10/10
张运丽2009 <sup>[25]</sup>	湖南	2006年5月至2008年11月	426/60	29.5±0.5/29.5±0.5	酶联免疫吸附法	74/352	52/8
吴勤如2008 <sup>[26]</sup>	广东	-	112/98	20.0~38.0/20.0~35.0	酶联免疫吸附法	12/100	76/22
梁月华2007 <sup>[27]</sup>	广东	2004年4月至2006年12月	120/50	24.0~40.0/20.0~38.0	改良补体微量淋巴细胞毒试验	21/99	46/4

T: 病例组; C: 对照组; -: 未描述。

### 2.3 Meta 分析结果

在纳入的 12 个研究<sup>[1, 17-27]</sup>中, 病例组 2 129 例患者中 1 698 例为 BA 阴性, 对照组 1 284 名产妇中 608 例为 BA 阴性。随机效应模型 Meta 分析结果显示: 两组 BA 阴性情况差异有统计学意义[OR=6.10, 95%CI (2.40, 15.51), P=0.000 1] (图 2)。

### 2.4 亚组分析结果

**2.4.1 不同流产次数** 根据纳入研究病例的流产次数进行亚组分析。在流产次数 ≥ 2 次的 8 个研究<sup>[17-19, 21, 22, 24, 26, 27]</sup>中, 病例组 1 204 名患者中 930 名 BA 阴性, 对照组 832 名产妇中 459 名 BA 阴性。在流

产次数 ≥ 3 次的 4 个研究<sup>[1, 20, 23, 25]</sup>中, 病例组 925 名患者中 768 名 BA 阴性, 对照组 470 名产妇中 149 名 BA 阴性。Meta 分析结果均显示病例组的 BA 阴性率高于对照组, 两组差异有统计学意义 (图 3)。且 BA 与 RSA 的相关性随着流产次数增加而增强。

**2.4.2 不同样本量** BA 水平与 RSA 的相关性可能受纳入研究的样本量影响, 因此根据样本量大小进行亚组分析 (小样本量: 样本量 < 200 例)。小样本量组纳入了 3 个研究<sup>[20, 24, 27]</sup>, 病例组 301 名产妇中 262 名 BA 阴性, 对照组 133 名产妇中 57 名 BA 阴性。大样本量组纳入了 9 个研究<sup>[1, 17, 18, 21-23, 25, 26]</sup>, 病例

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果 (分)

纳入研究	病例确定是否恰当	病例的代表性	对照的选择	对照的确定	病例和对照的可比性	暴露因素的确定	采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素	无应答率	总分
刘伟2017 <sup>[1]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
刘德琳2015 <sup>[17]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
陈柳青2015 <sup>[18]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
郭虹2013 <sup>[19]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
龚倩2013 <sup>[20]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
刘建华2012 <sup>[21]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
许红2011 <sup>[22]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
覃志宏2011 <sup>[23]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
金燕2010 <sup>[24]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
张运丽2009 <sup>[25]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
吴勤如2008 <sup>[26]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
梁月华2007 <sup>[27]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8

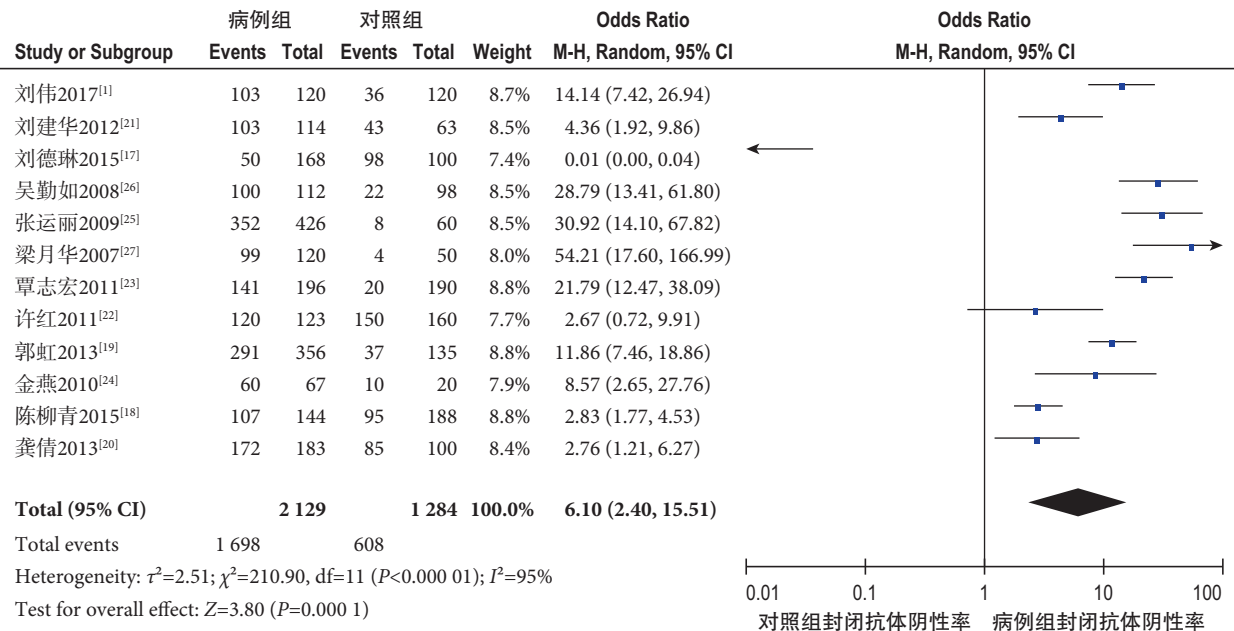


图 2 复发性流产患者与正常孕妇封闭抗体水平比较的 Meta 分析

组 1 828 名产妇中 1 436 名 BA 阴性, 对照组 1 151 名产妇中 551 名 BA 阴性。Meta 分析结果均显示, 病例组的 BA 阴性率高于对照组, 两组差异有统计学意义 (图 4)。

### 2.5 发表偏倚

漏斗图显示: 以对称轴为中心, 各散点分布不均匀, 提示存在发表偏倚的可能性大 (图 5)。

## 3 讨论

RSA 的病因很多, 且目前仍约有 40% ~ 80% 的患者病因不明, 考虑与自身免疫有关。BA 最初发现于肿瘤免疫研究中, 因血清中一种 IgG 成分能抑制自身淋巴细胞对癌细胞的杀伤而得名。尽管对 BA 的研究由来已久, 但对其免疫学及生物学特征

至今仍无明确认识, 作用的抗原本质也所知甚少。对于促使患者产生 BA 的免疫疗法, 尽管有多个研究均显示其能产生较好的治疗效果, 但由于治疗后并非所有患者 BA 都转阳, 且 BA 阴性患者也能达到一定的治疗效果, 故其作用机制尚不明确。

上世纪 80 年代初, Taylor 等<sup>[28]</sup>首次报道对不明原因 RSA 且 BA 阴性的患者采用免疫治疗, 取得了一定效果。但是, 2000 年后的国外研究<sup>[29, 30]</sup>却发现免疫治疗可能并不能使 BA 阴性患者受益, 由此引发人们对免疫治疗疗效的疑问, 因此近年来国外关于 BA 的研究较少。本研究显示, BA 阴性人群发生流产的危险性是 BA 阳性人群的 6.10 倍, 支持 BA 缺乏是 RSA 的危险因素, 为临床防治 RSA 提供了较有力的证据。建议临床对于不明原因 RSA 患

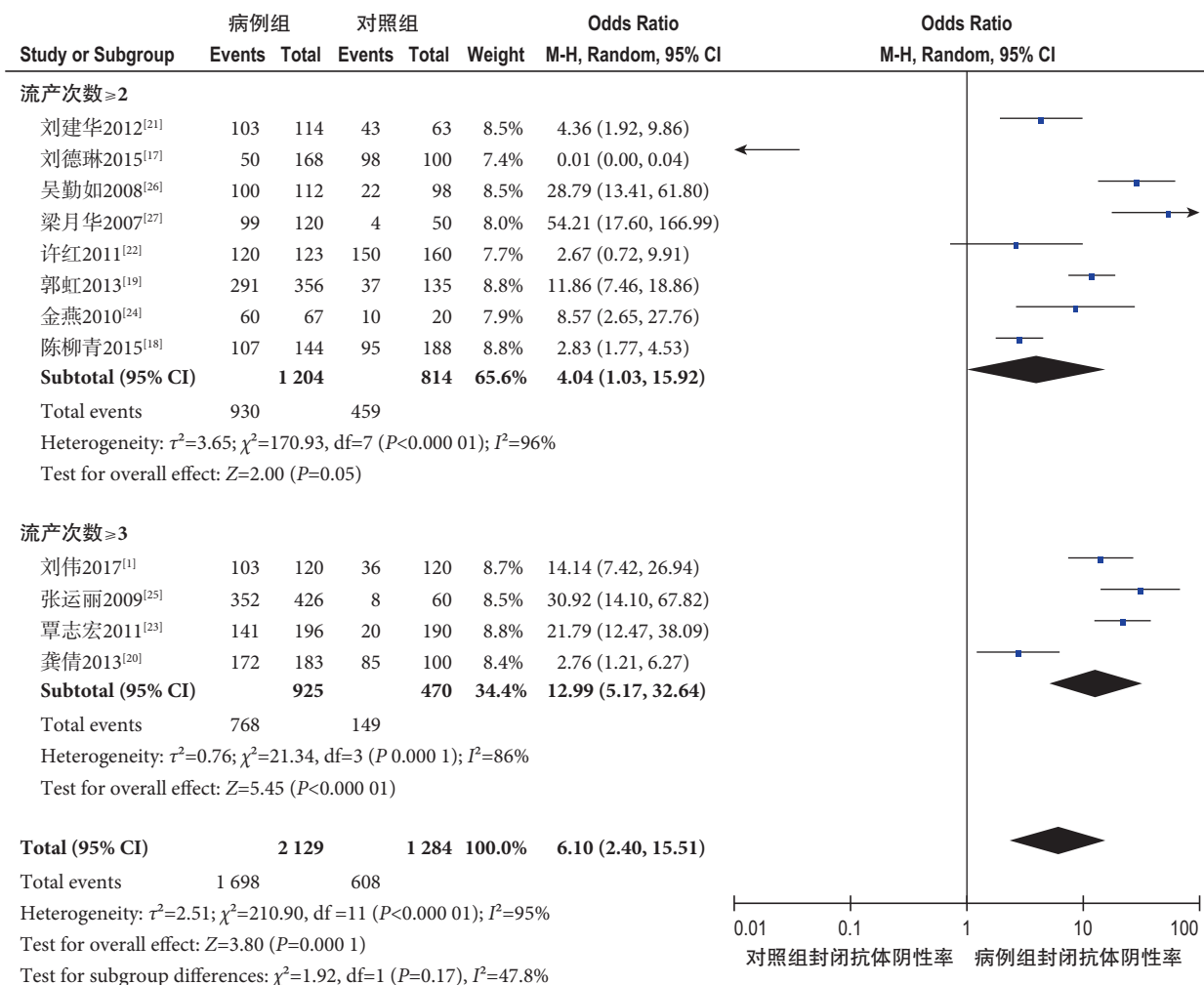


图3 复发性流产患者与正常孕妇封闭抗体水平比较的亚组分析 (不同流产次数)

者可进行 BA 检测。

本研究的局限性：① 本研究只纳入了中文研究，英文研究缺乏，其他语言发表的文献和灰色文献未纳入，漏斗图也显示存在发表偏倚的可能性很大；② 纳入研究为病例-对照研究，可能存在回忆偏倚、测量偏倚和实施偏倚；③ 本研究在进行 Meta 分析时，发现纳入研究之间存在一定的异质性，根据不同流产次数和不同样本量进行亚组分析，仍不能消除异质性。我们考虑不同的研究对象可能是异质性产生的原因，如刘建华等<sup>[21]</sup>选取的是中期妊娠妇女，而吴勤如等<sup>[26]</sup>选取的是晚期妊娠妇女。但由于本次 Meta 分析纳入研究中很多相关信息不明确，故无法按照不同研究对象进行亚组分析，可能影响结果的准确性。

综上所述，当前证据表明，封闭抗体缺乏是复发性流产的危险因素之一。受纳入研究数量和质量的限制，上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

- 刘伟, 农翠茵. 封闭抗体和抗心磷脂抗体与复发性流产的相关性研究. 海南医学, 2017, 28(4): 597-599.
- 汪丹, 李伟莉. 封闭抗体与反复自然流产的研究进展. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(11): 124-125.
- 李春萍. 复发性流产 42 例的临床治疗及病因分析. 临床合理用药杂志, 2017, 10(1): 157-158.
- 肖世金, 赵爱民. 复发性流产病因学研究新进展. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(1): 41-45.
- Kuon RJ, Wallwiener LM, Germeyer A, et al. Establishment of a standardized immunological diagnostic procedure in RM patients. J Reprod Immunol, 2012, 94(1): 55.
- 何培, 李正伟, 许益娟. 主动免疫疗法对体外受精-胚胎移植反复着床失败影响的研究. 重庆医学, 2017, 46(5): 673-676.
- 杨岚, 钱芳波, 王俏霞, 等. 反复早期自然流产的遗传因素分析及咨询指导. 中国现代医学杂志, 2017, 27(5): 108-111.
- Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. Lancet, 2006, 368(9535): 601-611.
- 张杨, 李娜, 赵颜, 等. 调节性 T 细胞与复发性流产关系的研究进展. 现代妇产科进展, 2016, (12): 951-953.
- 李莉, 乔杰, 王海燕. 不明原因复发性流产免疫学发病机制的研究进展. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 160-165.
- 张华坤, 刘庆芝, 谢建生, 等. 封闭抗体缺失与不同类型复发性自

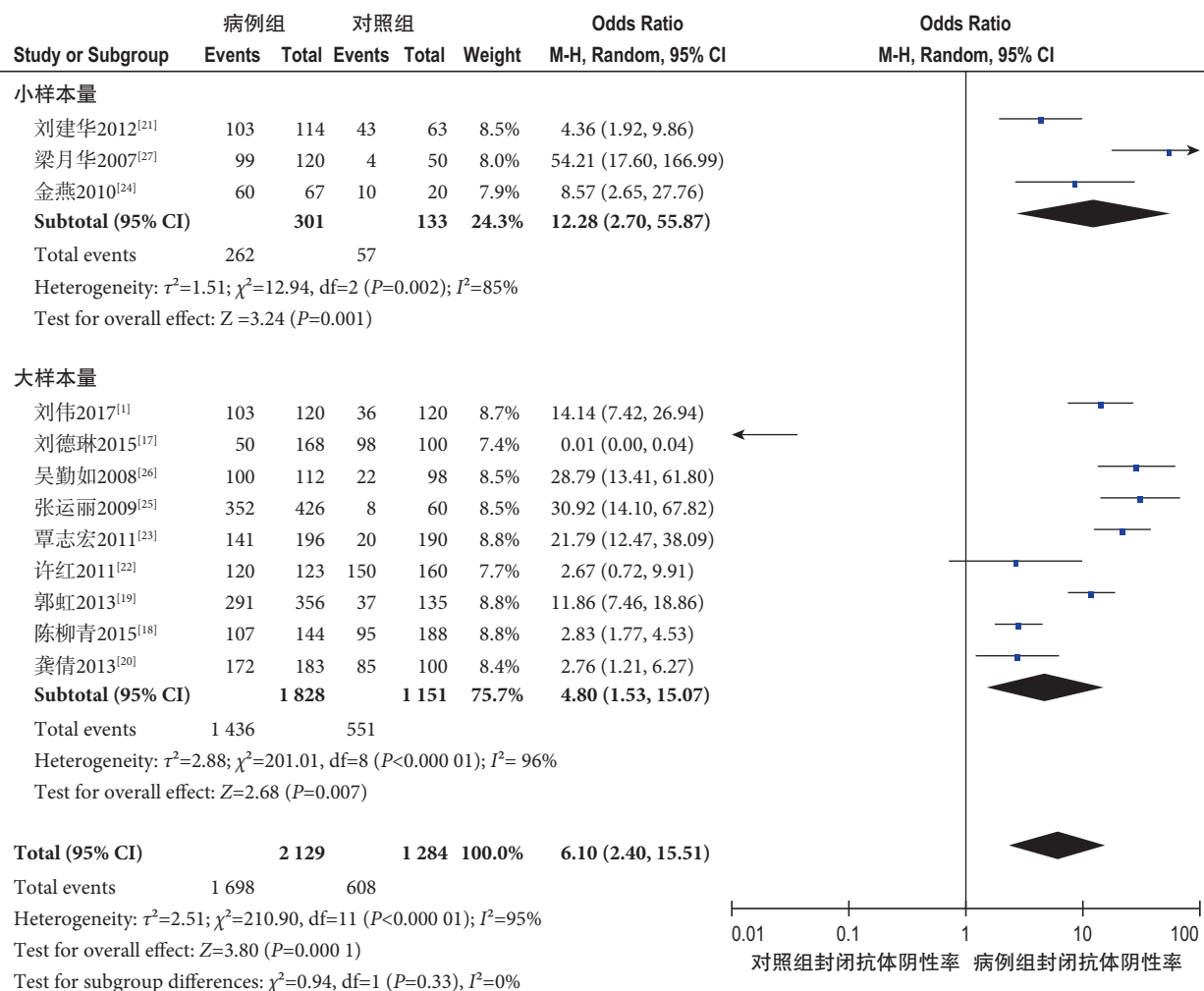


图 4 复发性流产患者与正常孕妇封闭抗体水平比较的亚组分析 (不同样本量)

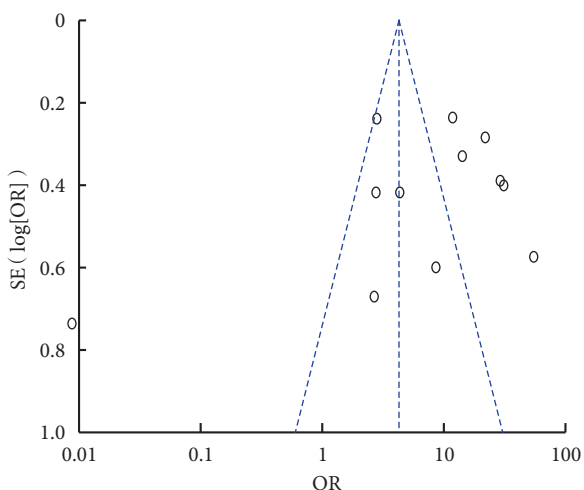


图 5 封闭抗体水平与复发性流产相关性的发表偏倚检测漏斗图

然流产关系分析. 实用妇产科杂志, 2015, 31(10): 787-789.

- 12 张劲丰, 苏荣, 庄健海, 等. 封闭抗体与不良妊娠的相关性研究. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24): 2949-2950.
- 13 雷春荣. 198 例黄体功能不足引起习惯性流产的临床分析. 中国

妇幼保健, 2008, 23(8): 1166-1166.

- 14 靳荣, 金平. 原因不明复发性流产病因和治疗研究进展. 中国妇幼保健, 2008, 23(13): 1891-1893.
- 15 卢巧云, 刘珮瑜. 封闭抗体、抗心磷脂抗体与复发性流产间的关系研究. 中国当代医药, 2011, 18(12): 33, 35.
- 16 宿凌云, 孙何平. 反复流产与抗心磷脂抗体关系的探讨. 中国误诊学杂志, 2007, 7(20): 4754-4755.
- 17 刘德琳, 周盛杰. 抗心磷脂抗体等 4 种自身抗体与不明原因复发性流产的关系. 中国医刊, 2015, (6): 60-62.
- 18 陈柳青, 连炬飞, 曾丽, 等. 探讨 BA、EMAb 及 ACA 与不明原因复发性自然流产的相关性. 现代检验医学杂志, 2015, (4): 137-140.
- 19 郭虹, 杨华, 王维鹏. 反复自然流产中封闭抗体、抗心磷脂抗体检测的临床意义. 国际检验医学杂志, 2013, 34(7): 773, 775.
- 20 龚倩. 封闭抗体与反复自然流产的相关性分析. 河北医学, 2013, 19(2): 239-240.
- 21 刘建华. 反复自然流产患者抗  $\beta$ -2 糖蛋白 I 抗体、抗心磷脂抗体、封闭抗体检测及意义. 社区医学杂志, 2012, (14): 16-18.
- 22 许红, 雷灵梅. 反复流产与封闭抗体缺乏的关联研究. 河北医药, 2011, 33(5): 690-691.
- 23 覃宏志. 封闭抗体与反复自然流产相关性分析. 健康必读 (中旬刊), 2011, (2): 123-124.
- 24 金燕, 刘小兰. 复发性流产患者血清三种抗体检测及应用分析.

- 实用预防医学, 2010, 17(2): 355-357.
- 25 张运丽, 郭婧婧, 金燕, 等. 反复自然流产患者封闭抗体检测的临床意义. 实用预防医学, 2009, 16(6): 1917-1918.
- 26 吴勤如, 钟永红, 何惠玲, 等. AcA、AsAb、EmAb、BA 抗体与反复自然流产关系的研究. 国际检验医学杂志, 2008, 29(11): 967-969.
- 27 梁月华, 梁宝珠, 黄显文. 复发性流产免疫因素分析. 河北医学, 2007, 13(9): 1113-1114.
- 28 Taylor C, Faulk WP. Prevention of recurrent abortion with leucocyte transfusions. *Lancet*, 1981, 2(8237): 68-70.
- 29 Ober C, Karrison T, Odem RR, *et al.* Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet*, 1999, 354(9176): 365-369.
- 30 Takeshita T. Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorders: Is paternal lymphocyte immunization a relic of the past? *J Nippon Med Sch*, 2004, 71(5): 308-313.

收稿日期: 2017-05-30 修回日期: 2018-02-01  
本文编辑: 雄鹰