

• 论 著 •

血清 $\alpha\beta_2$ GP1 在自身免疫性卵巢早衰患者中的表达及其与性激素水平的关系*

余 建, 周 婷, 汤 娟[△], 韩小梅

长沙市中医医院/长沙市第八医院妇产科, 湖南长沙 410100

摘要:目的 探讨血清抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体($\alpha\beta_2$ GP1)在自身免疫性卵巢早衰患者中的表达及其与性激素水平的相关性。方法 选取该院 2017 年 5 月至 2020 年 1 月收治的 114 例卵巢早衰患者及 62 例同期体检健康女性作为研究对象, 将其中的 62 例自身免疫性卵巢早衰患者作为试验组, 52 例非自身免疫性卵巢早衰患者作为对照组, 62 例同期体检健康女性作为健康组。检测并比较 3 组血清 $\alpha\beta_2$ GP1 表达情况和性激素[血清雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)]水平, 采用 Pearson 相关分析血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性率与性激素水平的相关性, 采用 Logistic 回归模型分析发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素。结果 试验组 $\alpha\beta_2$ GP1-免疫球蛋白(Ig)M 和 $\alpha\beta_2$ GP1-IgG 的阳性率均明显高于对照组和健康组($P < 0.05$)。与对照组和健康组比较, 试验组 E2、LH 水平明显降低($P < 0.05$), FSH 水平明显升高($P < 0.05$)。 $\alpha\beta_2$ GP1-IgM 和 $\alpha\beta_2$ GP1-IgG 的阳性率与患者 E2、LH 水平呈负相关($P < 0.05$), 与 FSH 水平呈正相关($P < 0.05$)。Logistic 回归模型分析结果显示, 血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性, E2、LH 水平降低及 FSH 水平升高是发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。结论 血清 $\alpha\beta_2$ GP1 在自身免疫性卵巢早衰患者中呈高表达, 其阳性率与性激素水平有关, 是发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素。

关键词:抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体; 自身免疫性卵巢早衰; 性激素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.015

中图法分类号:R711.75

文章编号:1673-4130(2022)15-1859-04

文献标志码:A

Expression of serum $\alpha\beta_2$ GP1 in patients with autoimmune premature ovarian failure and its relationship with sex hormone level*

YU Jian, ZHOU Ting, TANG Juan, HAN Xiaomei

Department of Gynaecology and Obstetrics, Changsha Hospital of Traditional Chinese Medicine/Changsha Eighth Hospital, Changsha, Hunan 410100, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of serum anti- β_2 -glycoprotein 1 antibody ($\alpha\beta_2$ GP1) in patients with autoimmune premature ovarian failure, and its correlation with sex hormone level. **Methods** A total of 114 patients with premature ovarian failure who were admitted to this hospital from May 2017 to January 2020 and 62 healthy women who underwent physical examination during the same period were selected as the research objects. Among them, 62 patients with autoimmune premature ovarian failure were selected as the experimental group, 52 patients with non-autoimmune premature ovarian failure were selected as the control group, and 62 healthy women who underwent physical examination during the same period were selected as the healthy group. The expression of serum $\alpha\beta_2$ GP1 and the levels of sex hormones [serum estradiol (E2), follicle-stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH)] were detected and compared among the three groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum $\alpha\beta_2$ GP1 positive rate and sex hormone levels, and Logistic regression model was used to analyze the independent risk factors of autoimmune premature ovarian failure. **Results** The positive rates of $\alpha\beta_2$ GP1-immunoglobulin (Ig) M and $\alpha\beta_2$ GP1-IgG in the experimental group were significantly higher than those in the control group and the healthy group ($P < 0.05$). Compared with in the control group and the healthy group, the levels of E2 and LH in the experimental group significantly decreased ($P < 0.05$), and the level of FSH significantly increased ($P < 0.05$). The positive rates of $\alpha\beta_2$ GP1-IgM and $\alpha\beta_2$ GP1-IgG were negatively correlated with the levels of E2 and LH ($P < 0.05$), and they were positively correlated with the level of FSH ($P < 0.05$). Logistic regression model analy-

* 基金项目:湖南省长沙市科技计划项目(kq1801150)。

作者简介:余建,女,副主任医师,主要从事妇产科生殖内分泌方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: xy2020tj@163.com。

sis showed that serum $\alpha\beta_2$ GP1 positive, decreased E2 and LH levels and increased FSH level were independent risk factors for autoimmune premature ovarian failure ($OR > 1, P < 0.05$). **Conclusion** Serum anti- $\alpha\beta_2$ GP1 is highly expressed in patients with autoimmune premature ovarian failure, its positive rate is related to the level of sex hormones, and it is an independent risk factor for autoimmune premature ovarian failure.

Key words: anti- β_2 -glycoprotein 1 antibody; autoimmune premature ovarian failure; sex hormone

卵巢早衰指女性卵巢在 40 岁之前失去正常功能所致的疾病,是近些年来妇科较为多见的疾病之一^[1]。有 30% 患者与自身免疫异常相关,自身免疫性卵巢早衰患者常因为自身免疫系统失调并生成相应的识别卵巢抗体,抗体和抗原反应破坏卵巢,最终引起不孕,患者通常出现继发性闭经、不孕不育以及低雌激素等症状,临床上常常以血清卵泡刺激素(FSH)为金标准^[2]。研究认为,免疫因素是卵巢早衰的重要致病因素,已成为了临床上关注焦点^[3]。血清抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体($\alpha\beta_2$ GP1)是一种异质性抗体,有研究报道, $\alpha\beta_2$ GP1 是生殖免疫的重要检测指标,其在自身免疫性卵巢早衰的发生、发展过程中具有重要的意义^[4-5]。因此,本研究选取本院收治的 114 例卵巢早衰患者以及 62 例同期体检健康女性作为研究对象,探讨血清 $\alpha\beta_2$ GP1 在自身免疫性卵巢早衰患者中的表达情况及其与性激素水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2017 年 5 月至 2020 年 1 月收治的 114 例卵巢早衰患者及 62 例同期体检健康女性作为研究对象。将其中 62 例自身免疫性卵巢早衰患者作为试验组,52 例非自身免疫性卵巢早衰患者作为对照组,62 例体检健康女性作为健康组。试验组年龄 23~33 岁、平均(28.98 ± 1.23)岁,体质指数(BMI)19~24 kg/m²、平均(22.23 ± 1.42)kg/m²;对照组年龄 24~33 岁、平均(28.43 ± 1.21)岁,BMI 19~24 kg/m²、平均(22.38 ± 1.24)kg/m²;健康组年龄 24~33 岁、平均(28.52 ± 1.19)岁,BMI 19~24 kg/m²、平均(22.42 ± 1.34)kg/m²。3 组年龄、BMI 差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。卵巢早衰患者纳入标准:(1)试验组患者符合《中华妇产科学》^[6]中自身免疫性卵巢早衰诊断标准;(2)患者出现 4 个月以上闭经,且伴有围绝经期综合征;(3)患者年龄 < 40 岁;(4)腹腔镜检查见子宫和卵巢缩小,卵巢无卵泡,皮质比例失调;(5)患者阴道超声发现双卵巢切面无大卵泡,无排卵征象;(6)试验组患者存在自身免疫性疾病。排除标准:(1)合并严重凝血功能、肝肾功能异常患者;(2)近期接受激素类药物治疗患者;(3)存在生殖系统或者内分泌系统疾病患者;(4)临床资料不完整患者。

1.2 方法

1.2.1 $\alpha\beta_2$ GP1 检测 试验组及对照组于入院次日,健康组于体检当日抽取空腹静脉血 2.5 mL,以 3 500

r/min 离心 10 min,分离血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)及江苏浩欧博生物医药股份有限公司的相应试剂盒检测血清 $\alpha\beta_2$ GP1-免疫球蛋白(Ig)A、 $\alpha\beta_2$ GP1-IgM、 $\alpha\beta_2$ GP1-IgG 的表达情况。具体方法:取缓冲液稀释血清标本,随后将稀释液 10 倍浓缩处理,充分振荡摇匀,采用吸管将酶结合物与缓冲稀释液 1:10 混合处理,并且处理后在 4 h 内使用酶结合物,随后使用缓冲液冲洗干净,并予以 10 倍浓缩,采用干净的吸管将缓冲液吸出并与蒸馏水进行 1:10 稀释处理,同时将处理后的液体保持在 5℃ 左右。向对应的微孔加入 100 μ L 标准品、阳性对照物、阴性对照物和稀释后的标准品,随后在室温内进行温育,持续 30 min。洗板后使其与酶结合物温育,方法与上述一致,再次进行洗板,将 100 μ L 底物开始微孔温育,持续 15 min,随后向所有微孔内加入终止液,采用迈瑞医疗有限公司的 MR-96A 酶标仪进行比色处理,根据试剂盒说明书判定 $\alpha\beta_2$ GP1-IgA、 $\alpha\beta_2$ GP1-IgM、 $\alpha\beta_2$ GP1-IgG 检测结果(< 12 RU/mL 为阴性, ≥ 12 RU/mL 为阳性)。

1.2.2 性激素水平检测 所有研究对象均抽取空腹静脉血 2.5 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min,分离血清。采用固相 ELISA 及上海酶联生物科技有限公司血清雌二醇(E2)ELISA 试剂盒检测 E2,采用 ELISA 及上海晶抗生物工程有限公司卵泡刺激素(FSH)ELISA 试剂盒检测 FSH,采用胶体金免疫层析法及河南维锐生物科技有限公司的黄体生成素(LH)试剂盒检测 LH。

1.2.3 观察指标 比较 3 组血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性率和性激素(E2、FSH、LH)水平,分析血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性率与性激素的相关性,分析发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性率与性激素的相关性,采用 Logistic 回归模型分析发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性率比较 3 组的 $\alpha\beta_2$ GP1-IgA 阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$);3 组的

$\alpha\beta_2$ GP1-IgM 和 $\alpha\beta_2$ GP1-IgG 阳性率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中试验组的 $\alpha\beta_2$ GP1-IgM 和 $\alpha\beta_2$ GP1-IgG 阳性率均明显高于对照组和健康组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性率比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	$\alpha\beta_2$ GP1-IgA	$\alpha\beta_2$ GP1-IgM	$\alpha\beta_2$ GP1-IgG
试验组	62	3(4.84)	7(11.29)	19(30.65)
对照组	52	0(0.00)	0(0.00) ^a	2(3.85) ^a
健康组	62	0(0.00)	0(0.00) ^a	3(4.84) ^a
χ^2		5.124	12.258	23.537
<i>P</i>		0.077	<0.001	<0.001

注:与试验组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 3 组性激素水平比较 3 组患者 E2、FSH 和 LH 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组和健康组 E2、FSH 和 LH 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组和健康组比较, 试验组 E2、LH 水平降低, FSH 水平升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	E2(pmol/L)	FSH(U/L)	LH(U/L)
试验组	62	89.56 ± 5.98	45.32 ± 1.41	21.54 ± 1.58
对照组	52	220.83 ± 5.38 ^a	8.19 ± 1.04 ^a	53.87 ± 1.48 ^a
健康组	62	222.23 ± 5.21 ^a	8.23 ± 1.26 ^a	53.98 ± 1.76 ^a
<i>F</i>		11 397.808	17 503.885	8 045.922
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与试验组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性率与性激素水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示, $\alpha\beta_2$ GP1-IgM 和 $\alpha\beta_2$ GP1-IgG 的阳性率与患者 E2、LH 水平均呈负相关 ($P < 0.05$), 与 FSH 水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性率与患者性激素水平的相关性

项目	E2		FSH		LH	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
$\alpha\beta_2$ GP1-IgM 阳性率	-0.421	<0.001	0.377	0.010	-0.365	0.014
$\alpha\beta_2$ GP1-IgG 阳性率	-0.389	0.008	0.298	0.042	-0.352	0.020

2.4 发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素分析 以是否发生自身免疫性卵巢早衰作为因变量, 以血清 $\alpha\beta_2$ GP1、年龄、E2、LH、FSH 作为自变量, 建立 Logistic 回归模型, 分析结果显示, 血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性, E2、LH 水平降低及 FSH 水平升高均是发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素 ($OR > 1, P < 0.05$)。见表 4。

表 4 发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素分析

自变量	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR(95%CI)
$\alpha\beta_2$ GP1	0.566	0.171	10.966	0.001	1.762(1.208~2.362)
E2	0.848	0.270	9.836	0.002	2.335(1.598~4.612)
LH	0.765	0.267	8.191	0.004	2.149(1.446~4.123)
FSH	0.967	0.286	11.402	0.001	2.629(1.708~5.246)

3 讨论

卵巢早衰是指女性在 40 岁之前因为机体出现某种原因而造成的卵巢功能减退, 临床上可出现闭经、不孕以及雌激素水平异常, 同时促性腺激素水平增加。目前, 卵巢早衰的发病机制并不明确, 可能与盆腔炎、化学治疗、手术因素等有关^[7-8], 也有研究认为可能与患者自身免疫功能障碍有关^[9]。近些年来, 生殖免疫学研究逐渐深入, 发现生育力降低、胚胎的丢失等可能与患者自身免疫功能障碍存在密切关系^[10]; 血清 $\alpha\beta_2$ GP1 被认为在复发性流产和不孕不育症的发生、发展过程中发挥着重要的作用^[11-12]。因此, 本研究检测卵巢早衰患者和同期体检健康女性血清 $\alpha\beta_2$ GP1 并进行对比, 为临床的诊治提供参考。

国外有学者发现自身免疫性卵巢功能衰退存在不同阶段性的卵巢功能异常, 这与患者自身免疫障碍紧密相关^[13]。毛小莉等^[14]认为卵巢早衰患者常合并一种以上的自身免疫性疾病, 所以对卵巢早衰患者自身免疫抗体进行检测较为重要。血清 $\alpha\beta_2$ GP1 是一种针对磷脂结合蛋白的异质性抗体, 主要将 β_2 糖蛋白 1 作为靶抗原^[15]。本研究显示, 试验组 $\alpha\beta_2$ GP1-IgM 和 $\alpha\beta_2$ GP1-IgG 的阳性率均明显高于对照组和健康组 ($P < 0.05$), 表明血清 $\alpha\beta_2$ GP1 在自身免疫性卵巢早衰患者的发病中发挥着重要的作用。血清 $\alpha\beta_2$ GP1 能够与内皮细胞、单核细胞、滋养层细胞等多种细胞表面受体结合, 介导细胞炎症反应、凝血功能障碍从而引发病理性改变^[16]。本研究发现, 与对照组和健康组比较, 试验组 E2、LH 水平降低 ($P < 0.05$), FSH 水平升高 ($P < 0.05$)。可能原因: 卵巢早衰患者因卵巢萎缩, 引起血管阻力升高以及血流灌注降低, 进而导致管壁顺应性下降, 引发卵巢缺血、缺氧等, 使 E2 水平明显降低; 卵巢血管收缩和窦状卵泡产生, 导致血管网和卵巢血流的改变, 引起 LH 以及 FSH 水平异常^[17]。卵巢早衰患者血液循环内可能存在针对卵巢的抗体, 同时可能因为机体免疫反应出现改变, 抑制了卵泡反应。相关性分析显示, $\alpha\beta_2$ GP1-IgM 和 $\alpha\beta_2$ GP1-IgG 的阳性率与患者 E2、LH 水平均呈负相关 ($P < 0.05$), 与 FSH 水平均呈正相关 ($P < 0.05$), 表明血清 $\alpha\beta_2$ GP1 与患者性激素水平存在一定的相关性。血清 $\alpha\beta_2$ GP1 能够干扰活化的蛋白 C, 促进凝血因子的形成, 从而促进血栓的生成, 同时血清 $\alpha\beta_2$ GP1

能够介导抗磷脂抗体结合到细胞膜上,对于抗磷脂抗体综合征的发病具有重要的促进作用^[18]。本研究采用 Logistic 回归模型分析,发现血清 $\alpha\beta_2$ GP1 阳性是患者发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素($OR=1.762, P<0.05$),提示血清 $\alpha\beta_2$ GP1 可以作为自身免疫性卵巢早衰的检测指标。E2 能够以协调作用的方式影响 FSH 以及 LH 水平的变化,在 E2 高水平时,又可对下丘脑和腺垂体进行抑制,从而降低 FSH 和 LH 水平,是一种正负反馈的影响。本研究显示,血清 E2、LH 水平降低及 FSH 水平升高是患者发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素($OR=2.335, 2.149, 2.629, P<0.05$),这也提示血清 E2、LH、FSH 可以作为自身免疫性卵巢早衰的检测指标。但需要注意的是,卵巢早衰患者可能会存在短暂的卵巢功能改善,甚至可出现再次排卵,会引起性激素的波动和异常,因此,对于性激素需要进行多次检测^[19-20]。本研究检测血清 $\alpha\beta_2$ GP1,发现其阳性率在自身免疫性卵巢早衰患者中具有重要的意义,但本研究样本量较少,可能导致结果存在一定偏差,需扩大样本量进一步研究。

综上所述,血清 $\alpha\beta_2$ GP1 在自身免疫性卵巢早衰患者中呈高表达,与患者性激素水平密切相关,是发生自身免疫性卵巢早衰的独立危险因素。

参考文献

- [1] 张于念,田海清,腊晓琳. 免疫性卵巢早衰小鼠外周血 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞及其相关因子变化与 Tim-3 的关系[J]. 山东医药,2020,60(2):35-38.
- [2] 汪庆如,陈小莹,李欣然,等. 过表达 miR-21 的骨髓间充质干细胞对化疗性卵巢早衰的修复作用[J]. 解放军医学杂志,2019,44(3):203-209.
- [3] 李莉,卢鹏,高霞. 当归多糖通过 AKT/FOXO3 通路调节免疫性卵巢早衰小鼠内分泌功能[J]. 基因组学与应用生物学,2019,38(7):3268-3272.
- [4] 崔佳,高伟,霍丽静,等. 血清 ACA、抗 β_2 -GP I 抗体水平与不良妊娠结局的关系研究[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(12):2017-2020.
- [5] 许咏乐,王家雄,韩慕天,等. 不同亚型抗心磷脂抗体和抗 β_2 糖蛋白 1 抗体与体外受精结局的关系[J]. 生殖医学杂志,2019,28(2):112-116.
- [6] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [7] 刘小虎,赵志慧,周玥,等. PI3K/Akt/mTOR 自噬通路在人参皂苷 Rg1 延缓 D-gal 诱导的卵巢早衰小鼠模型卵巢早衰中的作用[J]. 中国中药杂志,2020,45(24):6036-6042.
- [8] 刁瑞英,蔡学泳,甘辉梅,等. 坤泰胶囊对卵巢早衰患者血清炎症指标、相关激素及血脂水平的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(3):308-311.
- [9] 郭东艳,周桦,范好,等. 生地黄汤对卵巢早衰大鼠卵巢保护作用及机制的实验研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(21):4698-4703.
- [10] 欧亚龙,李芳,尹亚楠,等. 卵复春治疗卵巢早衰 30 例临床观察[J]. 四川中医,2020,38(4):165-167.
- [11] 周柯宁,何颖颖,范素鸿,等. 不同途径补充雌激素对卵巢早衰女性 LEEP 术后宫颈创面愈合影响的研究[J]. 中国妇幼保健,2019,34(9):1980-1983.
- [12] 王君君,章帆,姜丰,等. 动脉粥样硬化指数与血清抗心磷脂抗体及抗 β_2 糖蛋白 1 抗体水平的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志,2019,27(7):611-614.
- [13] 陈云霞,白巍,杨步琴,等. MIF 和 HLA-DR 表达在自身免疫性卵巢早衰患者临床意义[J]. 生物医学工程与临床,2019,23(6):714-718.
- [14] 毛小莉,熊阿莉,卢忠心. 自身免疫性疾病患者血清抗 bFGF 自身抗体的检测及对疾病诊断价值的临床分析[J]. 现代免疫学,2019,39(3):222-225.
- [15] 曾富玲,孙维峰,李静,等. 活血滋肾方治疗肾虚血瘀型免疫性卵巢早衰临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(5):536-541.
- [16] 于晨媛. 滋肾益坤清心汤联合地屈孕酮对卵巢早衰患者性激素水平及免疫指标的影响[J]. 陕西中医,2019,40(6):740-742.
- [17] 赵波涛. 抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体和抗心磷脂抗体联合分型检测在不良妊娠诊断中的意义[J]. 中国妇幼保健,2019,34(8):1908-1910.
- [18] 崔佳,郭莹,刘巧,等. 产妇血清 ACA 和抗 β_2 -GP1 抗体与不良妊娠结局的相关分析[J]. 贵州医科大学学报,2020,45(1):87-90.
- [19] NAMBU M, MASUDA T, ITO S, et al. Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 in serum is a possible biomarker to predict response to preoperative chemoradiotherapy for esophageal cancer[J]. Biol Pharm Bull,2019,42(10):1766-1771.
- [20] CHEN C, LI S, HU C, et al. Protective effects of puerarin on premature ovarian failure via regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway and oxidative stress[J]. Reprod Sci,2020,47(17):1-9.

(收稿日期:2021-06-18 修回日期:2022-04-21)