

自然流产与 HLA-I 类抗原的相关研究

罗颂平 梁国珍 方舜华 陈盛强^① 邓维意^②

(广州中医学院妇科教研室 广州510407)

〔摘要〕 本文对有自然流产史的妇女及其配偶进行了HLA-I 类抗原测定。其中流产仅1~2次者47对, 流产3次或以上(习惯性流产)者42对。并以40对正常生育的夫妇作比较。结果显示有流产史的夫妇间存在 HLA 相容性增加的趋势。流产组夫妇间共有2个或以上抗原者显著高于正常对照组。而夫妇间无一抗原相同者, 则习流组显著低于对照组。与国外的许多报导一致。提示夫妇间的人类主要组织相容性抗原相容性增加, 即双方共有2个或以上的 HLA 抗原, 产生HLA 抗原纯合子胎儿的机会增加, 以致妊娠得不到足够的免疫防护, 可能是导致自然流产的一个因素。

〔关键词〕 流产; 习惯性流产; HLA

对于自然流产的病因学研究, 以往主要着眼于遗传、内分泌等因素。但由于部分流产患者并无遗传、细菌学、内分泌以及子宫发育等方面的异常, 因而在近十几年来开始注意对免疫因素的研究。国外许多学者的研究表明, 1~2 有自然流产史的夫妇间 HLA 相容性增大, 提示 HLA 纯合子妊娠有较高的流产率, 国内在这方面的研究起步较晚, 有关的报道还不多见。本文仅就夫妇间 HLA-I 类抗原的相容性与自然流产的关系作初步的探讨。

材料与方法

一、研究对象

选择有自然流产史的夫妇89对。纳入标准: (1)、自然流产史。其中流产1次12例, 流产2次35例, 流产≥3次42例。本组流产次数最多为9次。自然流产前有人流史者7例。(2)、染色体正常; (3)、地中海贫血常规和G-6pD 活性正常; (4)、内分泌检查(PRL、E₁、Prog、T₃、T₄等)基本正常; (5)男方精液大致正常。“排除标准: (1)、采用 AID(非配偶精液人工授精)妊娠流产者; (2)子宫畸形或发育不良者; (3)子宫肌瘤或盆腔炎者; (4)内分泌检查不正常; (5)男方精液指标明显低于正常。正常对照组为经产妇或临产孕妇, 共40对夫妇。既往无不良生育史。

病人及对照夫妇间均无血缘关系。

二、HLA 标准抗血清

采用广州医学院神经科学研究所制备的 HLA 血清盘, 有A 位点17个, B 位点35个, C 位点5个。

三、HLA 分型方法

采用 NIH 标准的微量淋巴细胞毒试验进行分型。“)。实验所用补体为30只健康家兔的混合血清。使用前经补体效价试验和毒性试验均达到标准。

四、计算分析方法

按国际通用公式计算抗原频率。相对危险率采用Haldane 修正式。x² 检验用Yates 校正式(”。

结 果

一、夫妇间 HLA 相容性

本研究共测定自然流产≥3次夫妇(习流组)42对, 自流1~2次夫妇(流产组)47对, 正常生育夫妇(对照组)40对。表1比较了各组夫妇间HLA 抗原的相容性。发现习流组夫妇间 HLA 抗原无一相同者仅19.05%, 对照组则为42.50%, 二者有显著差异(P<0.05)。流产组夫妇间无相同抗原者为25.53%, 与对照组比较, P 值<0.2。但略大于0.1, 差异不够显著。若两组合并后与对照组比较, 差异仍有显著性(P<0.05)。夫妇间只有一个位点相同者, 组间无显著差异。有2个或以上位点相同者, 则习流组为38.09%, 流产组为25.53%, 分别与对照组的7.50%比较, 均有显著性差异, 且习流组差异更显著。

比较夫妇间在 HLA-A、B、C 不同位点的相容性(表2), 发现夫妇间A 位点相同者, 习流组和流产组分别为69.05%和59.57%, 对照组为42.55%, 经 X² 检验未见显著性差异。C 位点相同者差异亦不显著。唯B 位点相同者, 习流组和流产组均达30%以

^① 广州医学院神经科学研究所

^② 本课意由国家中医药管理局资助

表1. 习流组. 流产组与对照组夫妇间 HLA 相容性比较

HLA抗累	习流组		流产组		习流组+流产组		对照组	
无相周	8△	19.05%	12	25.53%	20	22.47%	17	42.50%
1个位点相同	18	42.86%	23	48.94%	41	46.07%	20	50.00%
22个位点相同	16*	38.09%	12**	25.53%	28*	31.46%	3	7.50%
n	42		47		89		40	

△与对照组比较P<0.05* 与对照组比较P<0.01** 与对照组比较P<0.1

表2. 习流组. 流产组和对照组夫妇在HLA-A.B.C 不同位点的相容性比较

HLA抗累	习流组		流产组		对照组	
A位点相同	29	69.05%	28	59.57%	20	42.55%
B位点相同	15#*	33.33%	15△	31.91%	15△	31.91%
C位点相同	5	11.90%	2	4.26%	0	
A、B位点相同	13 *	30.95%	9△	19.15%	1	2.50%
A、C位点相同	1	2.38%	1	2.13%	0	
B、C位点相同	1	2.38%	0		0	

△与对照组比较P<0.05 • 与对照组比较P<0.01** 与对照组比较P<0.02

上, 对照组仅10%, 有显著性差异。夫妇间共有 A、B 位点抗原者, 习流组和流产组分别为30.95%和19.15%, 对照组为2.5%, 差异非常显著。二、HLA 抗原频率

从各型HLA 抗原的检测结果来看, 习流组和流产组妇女 A₂、B₂、B₁₂、B₁₅、B₁₇和C₁ 的抗原频率升高, RR>5, B₁、B₁₁和B₁频率较低, RR<0.3。在习流组和流产组配偶中, A₂、B₂、B₁和Cw1 频率有升高的趋向, RR>5, 而, B₁和B₁ 频率则有降低的趋向, RR<0.3。

本文所调查的病人和对照组大多数是广东人, 全部为汉族。与王氏”和林氏”所作的广东地区汉族人群调查结果比较, 大多数抗原的频率分布基本一致。

讨 论

本文对自然流产夫妇的 HLA 分型显示 HLA-I 型抗原的相容性增大与自然流产显著相关, 且习流组比流产组更显著, 从免疫遗传学的角度来看, 妊娠是一种同种异体移植。胎儿的一半基因来自父体。母体对父体抗原的识别和由此引起的免疫反应, 产生封闭性抗体以保护胎儿不被排斥, 是妊娠得以维持的重要因素。HLA 是人类的主要组织相容性抗原, 其基因定位于第6号染色体的短臂上。近几十年的研究表明, HLA 抗原广泛存在于人类的白细胞和

其他组织细胞上, 是最强的同种抗原, 也是最复杂的一个人类遗传多态性系统。与亲代的 HLA 相容性增大时, 妊娠来自父体的 HLA 抗原未能引起母体足够的免疫应答, 母体的免疫反应性下降, 妊娠得不到适当的免疫防护, 则可能出现流产的结局。国外许多学者的研究表明, 自然流产者夫妇间HLA-I 类和I类抗原的相容性均显著增加。“~”本文因条件所限, 未作II类抗原测定, 即 DR分型。从I类抗原的不同位点相容性分析, 本文以B位点相容性增大较显著。而A位点相同者, 主要是汉族人群常见的抗原如 A₂、A_n等, 与对照组比较差异不大。美国 Beer 等早期的研究”认为流产夫妇间 A 位点和 DR 位点相同者与正常生育夫妇比较有显著差异, 与本文结果不一致。可能是因中国汉族人中A_n的基因频率较高, 尤其在华南地区, A_n频率占首位, 而白种人A 频率较低。故广东汉族人夫妇共有A_n的机率较高。在我们的研究中, 病人与对照组比较, 共有A位点者无显著差异。Beer 等后期的研究(”也证实流产夫妇B位点相同的比率显著高于对照组, 与本文结果相符。而A、B位点(各1或/和2个抗原)相同者, 则病人组明显高于对照组, 差异非常显著。Beer 等的结果也与此一致。”。

以往的研究均未发现与自然流产关联的 HLA 抗原。本研究中病人组的A₂ 频率升高, RR 值为

13.941。A, 在黄种人中频率颇低, 我们在病人组检出13例, 抗原频率为0.1461, 显著高于对照组妇女的0.0250, 而不同作者对广东汉族人群的调查, A, 频率分别为0.0615和0, 检出率有一定差异。为慎重起见, 我们暂不对A, 的RR值作显著性检验。A, 抗顺与自然流产有无关联? 则有待进一步研究和更大范围的调查才能得出结论。

本研究仅对正常对照组的12对夫妇为孩子作了HLA分型, 未能作家系的单倍型分析。

参考文献

(1) Beer AE, et al. Am J Obatet Gynecol 1981,141:987.

(2) Thomas ML, et al. Am J Obatet Gynecol 1985,151:1053.

(3) Ober CL, et al. Feril & Steril 1985,44:227.

(4) 赵桐茂, 等。HLA分型原理和应用, 第一版, 上海, 上海科技出版社, 1984:275.

(5) 赵桐茂, 等。HLA分型原理和应用。第一版。上海, 上海科技出版社, 1984:275. p. 210~213.

(6) 王增意, 等。广州医学院学报 1987, 15(4):1.

(7) 林剑, 等。免疫学杂志 1986, 2(1):6.

(8) Beer AE, et al. Expl Clin Immunogenet 1985,2:137.

(1992年6月收稿6月修回)

(编辑 徐杰)

Spontaneous Abortion and HLA-class I Antigens Sharing in Chinese

LWo Song-ping, LIANG Guo-zhang, FANG Xun-hua, ChEN Sheng-Qiang, Deng Wei-yi
Guangzhou Cdllge of TCM, Guangzhou 510407 China

89 couples with spontaneous abortions were tested for HLA-ABC typing. In this group, 47 couples had one or two miscarriages and 42 couples had three or more recurrent abortions. Comparing with 40 normal fertile couples, the couples with spontaneous abortions had higher HLA class I antigens sharing. The observed frequency of two or more antigens sharing in abortion group is 31.46%, significantly higher than 7.5% in the fertile couples. The frequency of none antigen sharing in abortion couples is 22.47%, in control group is 42.5%, a significant difference. Our data is in agreement with many studies to date. It suggests that an increase of HLA class I antigens sharing in couples, i.e. sharing two or more antigens, may be at higher risk to conceive a HLA homozygote embryo. It may be a factor to be at higher risk to conceive a HLA homozygote embryo. It may be a factor of spontaneous abortion because of lacking the immunological protection during pregnancy.

Key words: abortion/recurrent; HLA

(Chinese Journal of Immunology 1992, 8(4):233)