

生物可利用度维生素 D 在抗磷脂抗体阳性的复发性流产患者中的临床意义

张 宾¹, 李思吟², 邹晋梅², 杨 静²

1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院, 四川 绵阳 621000

【摘要】 目的 探讨生物可利用度维生素 D(BAVD)在抗磷脂抗体(aPLs)阳性的复发性流产(RSA)患者中的临床意义。**方法** 收集2020年1月至2022年6月就诊于绵阳市中心医院风湿免疫科的93例流产患者,根据有无RSA分为RSA组62例和无RSA组31例,再根据有无aPLs将RSA组分为aPLs阳性RSA组37例和aPLs阴性RSA组25例,并对其BAVD与aPLs进行相关性分析。**结果** RSA组的BAVD水平显著低于无RSA组($P<0.05$);aPLs阳性RSA组BAVD的水平显著低于aPLs阴性RSA组($P<0.05$)。在RSA组中BAVD与 $\alpha 2$ GPI-IgM、aPS/PT-IgM、LA1/LA2负相关;在aPLs阳性RSA组中BAVD与aPS/PT-IgM、LA1/LA2负相关($P<0.05$)。BAVD是aPLs阳性RSA的保护性因素;BAVD预测aPLs阳性RSA曲线下面积(AUC)高于游离25羟维生素D[f-25(OH)D]。**结论** 研究显示BAVD水平降低与aPLs阳性的RSA发生风险显著相关。BAVD不仅是aPLs阳性RSA患者的保护性因素,且其预测价值优于f-25(OH)D,提示BAVD可能在aPLs介导的复发性流产病理机制中发挥重要作用。

【关键词】 生物可利用度维生素D;复发性流产;抗磷脂抗体

【中图分类号】 R593.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)03-0105-05

Clinical significance of bioavailable vitamin D in patients with recurrent spontaneous abortion and positive antiphospholipid antibodies ZHANG Bin¹, LI Si-yin², ZOU Jin-mei², YANG Jing² 1. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang 621000, China

【Corresponding author】 YANG Jing

【Abstract】 Objective To investigate the clinical significance of bioavailable vitamin D (BAVD) in recurrent spontaneous abortion (RSA) patients with positive antiphospholipid antibodies (aPLs). **Methods** Ninety-three abortion patients who attended the Department of Rheumatology and Immunology of Mianyang Central Hospital from January 2020 to June 2022 were collected. The patients were divided into a RSA group ($n=62$) and a no-RSA group ($n=31$) according to the presence or absence of RSA. The RSA group was further divided into an aPLs-positive RSA group ($n=37$) and an aPLs-negative RSA group ($n=25$) according to the presence or absence of aPLs. The correlation between BAVD and aPLs was analyzed. **Results** The BAVD levels in the RSA group were significantly lower than those in the non-RSA group ($P<0.05$). The BAVD levels in the aPLs-positive RSA group were significantly lower than those in the aPLs-negative RSA group ($P<0.05$). In the RSA group, BAVD was negatively correlated with $\alpha 2$ GPI-IgM, aPS/PT-IgM, and LA1/LA2 ($P<0.05$). In the aPLs-positive RSA group, BAVD was negatively correlated with aPS/PT-IgM, LA1/LA2. BAVD was a protective factor. The areas under the ROC curve (AUC) for BAVD in predicting aPLs positivity was higher than that for free 25-hydroxyvitamin D [f-25(OH)D]. **Conclusions** Reduced levels of BAVD are significantly associated with an elevated risk of RSA in patients with positive aPLs. BAVD not only serves as a protective factor against aPLs-positive RSA but also exhibits superior predictive value compared to f-25(OH)D. These results suggest that BAVD may play an important role in the pathological mechanism of recurrent spontaneous abortion mediated by aPLs.

【Key words】 Bioavailable vitamin D; Recurrent spontaneous abortion; Antiphospholipid antibody

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是一种病理性妊娠,其发病原因及机制复杂,至今尚未被完全阐明。RSA的病因主要包括:染色体或基因异常、解剖结构异常、自身免疫性疾病、血栓前状态、内分泌因素、感染因素、男方因素以及环境心理因素等^[1]。在自身免疫性因素中,抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPLs)阳性的RSA日益受到风湿免疫科医师的关注。目前有文献显示

维生素D缺乏可能与RSA有关,但是大多数研究均应用游离25羟维生素D[free 25-hydroxyvitaminD, f-25(OH)D]或者25(OH)D来评估维生素D缺乏情况。近年来,有学者提出应用生物可利用度维生素D(bioavailable vitamin D, BAVD)替代f-25(OH)D、25(OH)D作为新的评估指标。BAVD由f-25(OH)D和与白蛋白结合的25(OH)D组成,与白蛋白结合的25(OH)D能够在动态灌注的组织中快速解离,并和f-25(OH)D共同起到生物学效应^[2],因此认为BAVD可以对特定疾病起到更好的预测作用。本研究通过测算RSA患者血清中BAVD水平,探讨其在aPLs阳性的RSA患者中的临床意义。

【基金项目】 四川省科学技术厅科技计划项目(编号:2017SZ0148);四川省卫生健康委医学科技项目(编号:21PJ180);绵阳市中心医院课题(编号:2023YJ010)

【通讯作者】 杨 静

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020 年 1 月至 2022 年 6 月就诊于绵阳市中心医院风湿免疫科的 93 例流产患者,诊断标准:目前我国将 3 次或 3 次以上在妊娠 28 周之前的胎儿丢失定义为 RSA^[1]。但有大量研究显示,连续 2 次流产与连续 3 次流产的患者再次流产的风险相当接近^[1,3]。临床中倾向于将连续发生两次及以上的流产定义为 RSA^[4]。故本研究中选择发生 2 次及以上的流产为 RSA。纳入标准:①既往与同一性伴侣连续发生 2 次或 2 次以上在妊娠 28 周之前的胎儿丢失的 RSA 患者;发生 1 次在妊娠 28 周之前的胎儿丢失的无 RSA 患者;②年龄 21~40 岁;③签署知情同意书。排除标准:①夫妻任意一方存在染色体核型异常;②存在解剖因素异常(如纵膈子宫、单角子宫等);③存在感染因素异常(包括生殖道炎症及其他病毒感染);④存在甲状腺功能异常、多囊卵巢综合征等内分泌疾病;⑤存在 ANA 抗体谱阳性或明确诊断为系统性红斑狼疮、干燥综合征等自身免疫性疾病;⑥合并慢性高血压、心脏病等基础疾病。93 例患者中 62 例发生 RSA(RSA 组),年龄(31.94±4.86)岁,31 例未发生 RSA 组(无 RSA 组),年龄(31.71±3.96)岁;再根据有无 aPLs 将 RSA 患者分为两组,aPLs 阳性 RSA 组 37 例,年龄(31.81±5.07)岁,aPLs 阴性 RSA 组 25 例,年龄(32.12±4.61)岁。本研究获得医学伦理审核批准。

1.2 方法 ①资料收集:通过电子病历回顾性收集患者的一般资料和实验室检查资料。包括年龄、白蛋白(ALB)、aPLs、维生素 D 代谢物。②aPLs 测定:采用 ELISA 方法测量抗心磷脂抗体 IgG 型(aCL-IgG)、抗心磷脂抗体 IgM 型(aCL-IgM)、抗心磷脂抗

体 IgA 型(aCL-IgA)、抗 β2 糖蛋白 1 抗体 IgG 型(aβ2GP1-IgG)、抗 β2 糖蛋白 1 抗体 IgM 型(aβ2GP1-IgM)、抗 β2 糖蛋白 1 抗体 IgA 型(aβ2GP1-IgA)、抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原抗体 IgG 型(aPS/PT-IgG)、抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原抗体 IgM 型(aPS/PT-IgM)、狼疮抗凝物比值(LA, LA1/LA2)。③维生素 D 代谢物水平测定:采用 ELISA 方法检测 f-25(OH)D,采用超高效液相色谱-串联质谱法测定 25(OH)D 水平。④BAVD 计算方法:计算公式如下:BAVD=(KaALB×CALB+1)×f-25(OH)D^[5,6],其中 KaALB 表示 25(OH)D 与 ALB 的结合的亲和常数^[6],为 6×10⁵ M⁻¹,CALB 代表 ALB 的浓度(mol/L)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验,非正态分布数据以中位数及四分位间距表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验;计量资料以例数(%)表示,组间比较采用卡方检验;相关性分析采用 Spearman 相关检验;危险因素分析采用 Logistic 回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 BAVD 对 aPLs 阳性 RSA 的预测价值,约登指数评估 BAVD 对诊断 aPLs 阳性 RSA 的灵敏度和特异性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RSA 组与无 RSA 组临床一般资料比较 RSA 组 aPLs、aβ2GP1-IgM、aPS/PT-IgM、BAVD、f-25(OH)D 与无 RSA 组比较差异有统计学意义(*P*<0.05),其他指标差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 RSA 组与无 RSA 组临床一般资料比较

项目	RSA 组(<i>n</i> =62)	无 RSA 组(<i>n</i> =31)	统计量	<i>P</i>
年龄(岁)	31.94±4.86	31.71±3.96	<i>t</i> =0.224	0.823
aPLs[<i>n</i> (%)]	37(59.70)	10(32.20)	$\chi^2=5.167$	0.023
aCL-IgG	1(1.60)	3(9.70)	$\chi^2=1.600$	0.206
aCL-IgM	6(9.70)	1(3.20)	$\chi^2=0.483$	0.487
aCL-IgA	0(0)	0(0)	-	-
aβ2GP1-IgG	4(6.50)	0(0)	$\chi^2=2.090$	0.148
aβ2GP1-IgM	27(43.50)	6(19.40)	$\chi^2=5.284$	0.022
aβ2GP1-IgA	0(0)	0(0)	-	-
aPS/PT-IgG	1(1.60)	0(0)	$\chi^2=0.505$	0.477
aPS/PT-IgM	17(27.40)	1(3.20)	$\chi^2=7.750$	0.005
LA1/LA2	3(4.80)	0(0)	$\chi^2=1.550$	0.213
BAVD(ng/ml)	2.00±0.76	2.81±0.90	<i>t</i> =4.574	0.000
25(OH)D(ng/ml)	19.03(13.92,25.50)	21.95(17.46,33.04)	<i>Z</i> =-1.622	0.105
f-25(OH)D(ng/L)	4.935(3.93,6.20)	6.39(5.28,8.95)	<i>Z</i> =-3.806	0.000
ALB(g/L)	43.265(40.27,46.40)	42.34(38.63,44.74)	<i>Z</i> =-0.791	0.429

2.2 RSA 组与无 RSA 组中 BAVD 与 aPLs 的相关性分析 RSA 组中 BAVD 与 a β 2GP1-IgM、aPS/PT-IgM、LA1/LA2 呈负相关 ($P < 0.05$), 与其他抗体无

显著相关性; 无 RSA 组中, BAVD 仅与 a β 2GP1-IgM 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 RSA 组与无 RSA 组中 BAVD 与 aPLs 相关性分析

组别		aCL-IgG	aCL-IgM	a β 2GP1-IgG	a β 2GP1-IgM	aPS/PT-IgG	aPS/PT-IgM	LA1/LA2
RSA 组	<i>r</i>	0.14	-0.241	0.105	-0.339	0.082	-0.496	-0.313
	<i>P</i>	0.279	0.059	0.419	0.007	0.525	0.000	0.013
无 RSA 组	<i>r</i>	-0.073	0.036	-	-0.420	-	-0.225	-
	<i>P</i>	0.696	0.094	-	0.019	-	0.225	-

2.3 aPLs 阳性 RSA 组与 aPLs 阴性 RSA 组 BAVD 水平比较 aPLs 阳性 RSA 组 BAVD 水平为 (1.71 \pm 0.61) ng/ml, aPLs 阴性 RSA 组 BAVD 水平为 (2.42 \pm 0.75) ng/ml, 差异有统计学意义 ($t = -4.146, P < 0.05$)。

RSA 的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 aPLs 阳性 RSA 组 BAVD 与 aPLs 的相关性分析

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
aCL-IgG	0.250	0.136
aCL-IgM	-0.144	0.394
a β 2GP1-IgG	0.261	0.119
a β 2GP1-IgM	-0.066	0.700
aPS/PT-IgG	0.156	0.356
aPS/PT-IgM	-0.434	0.007
LA1/LA2	-0.352	0.032

2.4 aPLs 阳性 RSA 组 BAVD 与 aPLs 的相关性分析 aPLs 阳性 RSA 组 BAVD 与 aPS/PT-IgM、LA1/LA2 呈负相关 ($P < 0.05$), 与其他抗体无显著相关性。见表 3。

2.5 aPLs 阳性 RSA 的影响因素分析 Logistic 回归分析结果显示, f-25(OH)D、BAVD 是 aPLs 阳性

表 4 aPLs 阳性 RSA 的影响因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
f-25(OH)D	-0.497	0.177	7.874	0.005	0.608	0.430 ~ 0.861
BAVD	-1.663	0.516	10.379	0.001	0.190	0.069 ~ 0.521

2.6 BAVD 和 f-25(OH)D 对 aPLs 阳性 RSA 的预测价值分析 BAVD、f-25(OH)D 预测 aPLs 阳性 RSA 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.755、0.728,

BAVD 对 aPLs 阳性 RSA 的预测特异性高于 f-25(OH)D。见表 5 及图 1。

表 5 BAVD 和 f-25(OH)D 对 aPLs 阳性 RSA 的预测价值分析

变量	截断值	灵敏度	特异性	约登指数	AUC	95% CI
BAVD	2.025 ng/ml	0.720	0.730	0.450	0.755	0.636 ~ 0.873
f-25(OH)D	4.970 ng/L	0.720	0.676	0.396	0.728	0.603 ~ 0.852

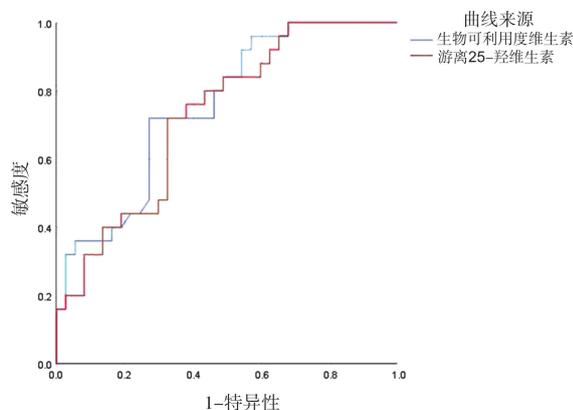


图 1 f-25(OH)D、BAVD 对 aPLs 阳性 RSA 预测的 ROC 曲线

3 讨论

RSA 在临床上并不罕见, 病因相当复杂。自身

免疫性因素作为 RSA 的病因之一, 多为全身性疾病的胎盘局部受累, 或体内存在胎盘或胎儿的组织特异性致病物质, 其中, aPLs 是自身免疫性疾病造成 RSA 的主要原因^[7]。aPLs 可导致母胎界面血管内皮损伤、局部补体激活、中性粒细胞和单核细胞聚集等, 继而引起微血栓形成, 影响胚胎血供, 导致胎盘功能障碍, 最终导致 RSA^[8]。Robertson 等^[9]发现, 20% 的流产妇女体内存在 aPL。本研究中 RSA 患者 aPLs 阳性率高达 59.7%。

维生素 D 作为基本生物效应的重要调节剂, 参与调节免疫功能。既往文献报道, 孕期血清维生素 D 水平下降可能会增加流产的风险, 主要与维生素 D 缺乏影响免疫平衡、诱发炎症等危险因素有关^[10]。Ota 等^[11]的临床研究证实, 大部分 RSA 患

者维生素 D 缺乏,因此发生自身免疫和细胞免疫异常的风险增加。Du 等^[12]的一项前瞻性研究也证实了 RSA 患者维生素 D 缺乏率较高,补充维生素 D 可能会降低 RSA 发生的风险。Li 等^[13]对 RSA 患者的蜕膜组织中的维生素 D 进行测量,RSA 组的维生素 D 显著降低,并发现蜕膜中的维生素 D 高低与炎症细胞因子的产生有关,这表明维生素 D 可能在 RSA 的病因中起作用。上述研究与本研究中 RSA 患者的 BAVD 显著低于无 RSA 患者相符。

维生素 D 缺乏会导致血浆中 aPLs 异常,使 RSA 风险增加^[12]。Ota 等^[14]的另一项研究证实了较低的维生素 D 表达与 RSA 患者中 aPLs 的较高发生率相关,维生素 D 可能是通过干扰 NK 细胞脱颗粒过程来抑制 NK 细胞的细胞毒性以及降低炎症因子的产生,从而降低 aPLs 的发生率。此外有研究发现,充足的维生素 D 可抑制 a β 2GP1 所刺激的单核细胞中 TF 的表达,从而降低血栓形成的风险,进一步降低流产风险^[15]。LA 通过诱导核因子(NF)- κ B 的核转位,进而增加内皮细胞 TF 合成、血管粘附分子的表达以及参与血栓形成过程的炎症细胞因子的产生,从而造成患者血栓风险及流产风险增加^[16]。同时,aPS/PT 结合 PT 与磷脂酰丝氨酸的复合物来激活内皮细胞,诱导促凝血物质的产生,导致胎盘微血栓形成进而导致流产^[17]。维生素 D 可在 a β 2GP1、LA、aPS/PT 的致病过程中发挥作用,改善内皮功能并减少炎症细胞因子的产生,使内皮粘附分子减少、NF- κ B 激活的减弱以及血小板聚集减少^[18],起到抗血栓作用,降低流产风险。本研究发现 RSA 组的多个 aPLs 与 BAVD 相关,主要是 a β 2GP1-IgM、aPS/PT-IgM、LA1/LA2,其中 aPLs 阳性 RSA 组的 BAVD 显著低于 aPLs 阴性 RSA 组,并与 aPS/PT-IgM、LA1/LA2 抗体相关。同时,本研究也证实了 BAVD 是 aPLs 阳性的 RSA 的保护性因素,且对 aPLs 阳性 RSA 有一定预测价值。

近年来研究证实了 BAVD 比 f-25(OH)D 有更好的变化趋势,能更好地评估病情。Fang 等^[2]研究发现 BAVD 与肝癌生存率独立相关,而 f-25(OH)D 无相关性。Aggarwal 等^[19]对肾病综合征的研究中,BAVD 是肾病综合征患者骨矿物质密度和矿物质代谢方面维生素 D 状态的更好衡量指标。Li 等^[20]指出,在评估骨相关疾病的风险时,BAVD 优于 f-25(OH)D。这与本研究中 BAVD 对 aPLs 阳性 RSA 的预测特异性高于 f-25(OH)D 的结论是一致的。

本研究的局限性:本研究为横断面设计,仅对维生素 D 的相关指标进行了一次性测量,未对包括采样季节在内的若干潜在混杂因素进行控制。无

RSA 组样本量较少,aPLs 阳性率较低,故本研究未对无 RSA 组进行 aPLs 相关性分析。未来将扩大样本数量,并进行多中心、前瞻性的队列研究。

综上,本研究显示在 aPLs 阳性 RSA 组中,BAVD 水平更低,同时,BAVD 水平越低,aPS/PT-IgM、LA1/LA2 发生率越高,aPLs 阳性 RSA 发生风险越高,BAVD 对 aPLs 阳性 RSA 的预测特异性高于 f-25(OH)D。因此,对 RSA 特别是 aPLs 阳性 RSA 患者,监测并干预维生素 D 及其代谢状态或可为改善 aPLs 阳性 RSA 患者的妊娠结局提供新方向,使患者获得更好的妊娠结局。

【参考文献】

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2022,57(9):653-667.
- [2] Fang AP, Long JA, Zhang YJ, et al. Serum Bioavailable, Rather Than Total, 25-hydroxyvitamin D Levels Are Associated With Hepatocellular Carcinoma Survival[J]. Hepatology, 2020, 72(1): 169-182.
- [3] 张丽梅,杨燕宁,张瑞晓,等. 自然流产两次与三次及以上的早期复发性流产患者病因构成的比较[J]. 中华妇产科杂志, 2018,53(12):855-859.
- [4] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020,36(11): 1082-1090.
- [5] Tsuprykov O, Chen X, Hoche CF, et al. Why should we measure free 25(OH) vitamin D[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 180:87-104.
- [6] Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, et al. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH) D to assess vitamin D status[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 173: 105-116.
- [7] 秦朗,高睿. 自身免疫型复发性流产诊治中的争议与展望[J]. 西南医科大学学报, 2023,46(3):189-195.
- [8] Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018,4:18005.
- [9] Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review[J]. Br J Haematol, 2006, 132(2): 171-196.
- [10] Liu DY, Li RY, Fu LJ, et al. SNP rs12794714 of CYP2R1 is associated with serum vitamin D levels and recurrent spontaneous abortion (RSA): a case-control study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 304(1):179-190.
- [11] Ota K, Dambaeva S, Han AR, et al. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity[J]. Hum Reprod, 2014, 29(2): 208-219.
- [12] Du W, Ye C, Lin Y, et al. Study on the clinical value of Vitamin D in recurrent spontaneous abortion: Revisiting the Importance of Vitamin D[J]. Am J Reprod Immunol, 2024,91(1):e13810.
- [13] Li N, Wu HM, Hang F, et al. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface[J]. Braz J Med Biol Res, 2017,50(11):e6527.