

# 自身免疫相关复发性流产子宫动脉及 子宫内膜超声参数分析

孔晓晓, 陈萍, 牛建梅, 吕明丽, 王慧

(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院超声科, 上海市胚胎源性疾病重点实验室  
上海市临床重点专科建设项目-“强主体”妇产科, 上海 200030)

**[摘要]** 目的: 分析自身免疫相关复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)患者的子宫动脉及子宫内膜的超声血流参数, 为临床诊断提供RSA供参考。方法: 连续选取2021年3月至2022年3月间48例流产2次以上的连续病例, 于排卵后6~9 d经阴道三维探头检测子宫内膜厚度、子宫内膜容积、子宫内膜血流动力学指标[子宫内膜血管形成指数(vascularization index, VI)、血管形成-血流指数(vascularization flow index, VFI)]及双侧子宫动脉血流参数[子宫动脉阻力指数(resistance index, RI)、搏动指数(pulsatility index, PI)、收缩期/舒张期比值(peak systolic to lowest diastolic velocity ratio, S/D)]。检测患者自身免疫相关指标(抗核抗体、抗心磷脂抗体、 $\beta_2$ 糖蛋白 I、抗双链DNA抗体), 将结果均阴性者归入非自身免疫相关RSA组(对照组), 存在1项以上异常者为自身免疫相关RSA组(观察组)。比较2组间超声参数差异, 并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价超声参数预测自身免疫相关RSA的价值。结果: 本组自身免疫相关RSA病例数占临床RSA的25%。观察组VI、VFI值低于对照组( $P=0.005, 0.017$ ), 而双侧子宫动脉PI、RI值高于对照组( $P\leq 0.001, 0.001$ ), 余指标无差异。ROC曲线显示, 子宫动脉PI值 $>2.895$ 、RI值 $>0.885$ 、子宫内膜VI值 $<1.518\%$ 、VFI值 $<0.140$ , 预测自身免疫相关RSA的曲线下面积(AUC)分别为0.738、0.746、0.809、0.774。结论: 相对于非自身免疫相关RSA, 自身免疫相关RSA患者的子宫动脉PI值、RI值增高, 子宫内膜血流灌注减少; 临床超声检查发现此类参数变化, 应注意筛查自身免疫相关指标, 以明确RSA原因。

**关键词:** 复发性流产; 免疫; 子宫动脉; 血管形成指数; 血管形成-血流指数

中图分类号: R714.21; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 1671-2870(2023)06-0550-05

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2023.06.006

## Analysis of uterine blood flow parameters in immune-related recurrent spontaneous abortion

KONG Xiaoxiao, CHEN Ping, NIU Jianmei, LÜ Mingli, WANG Hui

The International Peace Maternity and Child Health Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Key Laboratory of Embryo Original Diseases, Shanghai Municipal Key Clinical Specialty, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the uterine artery and endometrial blood flow parameters by in patients with autoimmune-related recurrent spontaneous abortion (RSA) for providing clinical referene. **Methods:** A total of 48 patients with more than 2 consecutive miscarriages from March 2021 to March 2022 were selected. Transvaginal three-dimensional ultrasound were used to measure endometrial thickness, endometrial volume, hemodynamic parameters of the endometrium [vascularization index (VI) and vascularization flow index (VFI)], and blood flow parameters [resistance index (RI), pulsatility index (PI), and peak systolic to lowest diastolic velocity ratio (S/D)] of bilateral uterine arteries were assessed in 6–9 days after ovulation. According to the autoimmune-related indexes (antinuclear antibody, anti-cardiolipin antibody,  $\beta_2$  glycoprotein I, anti-double strand DNA antibody), patients were divided into observation group and control group. Patients with all negative results were classified as non-autoimmune-related RSA (control group), while those with one or more abnormal indexes were considered RSA (observation group). Ultrasonographic parameters were compared between the two groups, and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the predictive value of ultrasonographic parameters for autoimmune-related RSA. **Results:** Autoimmune-related RSA accounted for 25% of clinically recurrent miscarriages. The VI and VFI values in the observation group were lower than those in the control group ( $P=0.005, 0.017$ ). The average levels of PI and RI of bilateral uterine arteries in the observation group were significantly higher than those in

the control group ( $P \leq 0.001, 0.001$ ). There was no statistical difference in endometrial thickness and endometrial volume between the two groups. ROC curve analysis showed that uterine artery PI  $> 2.895$ , RI  $> 0.885$ , endometrial VI  $< 1.518\%$ , and VFI  $< 0.140$  predicted autoimmune-related RSA with area under the curve (AUC) values of 0.738, 0.746, 0.809, 0.774, respectively. **Conclusions:** Compared to other RSA cases, patients with autoimmune-related RSA have increased uterine artery PI and RI values and reduced endometrial blood flow perfusion. Clinicians should be vigilant in screening for autoimmune-related indexes in such patients during clinical ultrasound examinations.

**Key words:** Recurrent spontaneous abortion; Immunity; Uterine artery; Vascularization index; Vascularization flow index

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指连续 2 次以上的自然流产。在全球女性中, 每年发生 2 300 万例流产; RSA 发病率为 1% ~ 9%<sup>[1]</sup>。RSA 的发病机制较为复杂, 高龄、遗传基因异常、解剖因素、感染、内分泌功能障碍均为其高危因素, 而免疫功能障碍导致的 RSA 可能占有 RSA 患者的 60%<sup>[2]</sup>。子宫内膜对胚泡的容受性 [子宫内膜容受性 (endometrial receptivity, ER)] 是影响妊娠的主要因素<sup>[3]</sup>。子宫动脉超声血流参数及子宫内膜血流动力学指标可作为评估 ER 的灵敏指标<sup>[4]</sup>。子宫超声作为 RSA 患者的常规检查, 如能在超声检查中做到早期筛查免疫相关 RSA, 则对免疫相关 RSA 的早期识别具有重要意义。本研究观察子宫动脉超声及内膜血流灌注参数, 为临床筛查自身免疫相关 RSA 者提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

连续选取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月间上海交通大学附属国际和平妇幼保健院复发性流产门诊就诊的病例, 最终入组 48 例。纳入标准为符合复发性流产专家共识 (2022 年版)<sup>[5]</sup> 的标准, 且与同一配偶连续发生 2 次及以上在 28 周之前的妊娠丢失。排除标准包括以下任意一项: 夫妻的染色体 (基因) 异常、内分泌系统紊乱、子宫解剖结构异常等引起的 RSA。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 抗体检测及分组

参考 2006 年悉尼抗磷脂抗体综合征会议修订的分类标准中的实验室标准<sup>[6]</sup>, 血清中检测到至少一项高滴度的自身免疫相关的抗体, 如抗核抗体、抗心磷脂抗体、 $\beta_2$  糖蛋白 I、抗双链 DNA 抗体。有一项阳性可诊断为自身免疫相关 RSA。

对本研究纳入的 48 例 RSA 患者进行免疫学检查, 采用酶联免疫吸附测定法, 抗心磷脂抗体、 $\beta_2$  糖蛋白 I 正常值小于 20 RU/mL, 抗核抗体、抗双链

DNA 抗体正常值小于 2 RU/mL。以上免疫学指标 1 项以上异常者纳入自身免疫相关 RSA 组 (观察组), 4 项免疫学指标均阴性者纳入非自身免疫相关 RSA 组 (对照组)。

#### 1.2.2 阴道超声检查

采用 GE voluson E10 腔内容积探头进行检查, 探头频率为 5 ~ 9 MHz。所有研究对象均于月经第 10 天开始在超声下行卵泡监测, 优势卵泡消失后 6 ~ 9 d 对双侧子宫动脉及内膜进行测量, 记录以下参数。①于子宫矢状切面距宫腔底部约 1 cm 处测量子宫内膜双层厚度。②于宫体及宫颈交界处两侧横切面先后显示双侧子宫动脉, 取样门宽度为 2 mm, 取样线与血流方向夹角  $< 30^\circ$ , 至少获取 5 个连续清晰的血流频谱图像, 测量子宫动脉收缩期峰值血流速度与舒张末期血流速度比值 (S/D)、搏动指数 (pulsatility index, PI) 及阻力指数 (resistance index, RI)。取双侧子宫动脉 S/D、PI、RI 平均值为最终子宫动脉参数。③开启三维功能, 激活能量多普勒, 应用三维成像模式, 调整取样框完整包裹内膜, 选择容积角度为  $120^\circ$ , 通过 VOCAL 软件, 获得内膜容积、内膜血流动力学指标数值 [子宫内膜血管形成指数 (vascularization index, VI)、血流指数 (flow index, FI)、血管形成-血流指数 (vascularization flow index, VFI)]。

#### 1.2.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用均数  $\pm$  标准差或中位数, 组间比较正态分布数据采用独立样本  $t$  检验, 非正态分布数据采用中位数表示, 并用曼惠特妮检验。采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 评价超声参数对自身免疫相关 RSA 的筛查价值。

## 2 结果

### 2.1 组间参数

观察组患者年龄为 (34.67  $\pm$  3.96) 岁, 对照组年

龄为(31.69±4.98)岁,2组间差异无统计学意义( $P=0.067$ )。2组间内膜厚度、容积差异均无统计学意义( $P$ 值分别为0.478、0.518)。观察组的子宫内膜VI值、VFI值均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P$ 值分别为0.005、0.017);观察组双侧子宫动脉PI均值、RI均值高于对照组( $P$ 值分别为 $<0.001$ 、 $0.001$ )(见表1)。

表1 2组间年龄及各项超声指标参数

Indice	Control group ( $n=36, \bar{x} \pm s$ )	Observation group ( $n=12, \bar{x} \pm s$ )	$P$
Age (year)	31.69±4.98	34.67±3.96	0.067
Endometrial thickness (mm)	8.16±2.70	8.79±1.95	0.478
Endometrial volume (mL)	3.92±2.18	4.32±1.63	0.518
Endometrial hemodynamics			
VI*	9.01	1.43	0.005
FI	12.14±4.28	9.61±2.42	0.069
VFI*	1.176	0.126	0.017
Uterine artery			
S/D*	6.58	11.28	0.415
PI	2.33±0.44	3.49±1.50	0.000
RI	0.84±0.04	0.90±0.07	0.001

\*: VI, VFI and S/D were non-ecological distribution. Manwhitney test was used to compare indice between two groups.

### 2.2 ROC 曲线分析

ROC 曲线结果显示,子宫动脉PI值、RI值以及子宫内膜VI值、VFI值单独筛查自身免疫相关RSA的AUC分别为0.738、0.746、0.809、0.774,其截断值分别为2.895、0.885、1.518%、0.140,有一定预测价值( $P$ 值分别为0.015、0.028、0.001、0.013)。对上述4个指标两两联合检测发现仅有PI与VFI联合有统计学意义,其AUC为0.679( $P$ 值为0.028)(见表2、图1)。4个指标联合检测的AUC为0.573( $P$ 值为0.518)。

### 3 讨论

患自身免疫疾病的孕妇发生RSA的概率是正

常孕妇的1.7~5.3倍<sup>[7]</sup>。RSA病因复杂,仍有50%女性的发病机制尚不清楚,但其中80%与免疫因素相关<sup>[4]</sup>。正常人体血清内含有多种抗体,其效价较低,不足以引起异常,而自身免疫疾病患者体内抗体滴度过高,可导致不同器官病理改变和功能障碍。妊娠过程中,免疫反应与每个阶段都紧密相关,如受精卵着床、滋养细胞侵入、螺旋动脉重构、胎儿生长和分娩等<sup>[8-9]</sup>。Habets等<sup>[10]</sup>对8项非随机对照实验共478例经静脉注射免疫球蛋白治疗RSA的免疫异常女性患者进行荟萃分析,结果显示,治疗后,自身免疫相关RSA和潜在免疫疾病妇女的活产率提高了2倍。该研究认为,静脉注射免疫球蛋白可以抑制患者体内过度和不必要的免疫反应,重新恢复平衡良好的母体免疫系统,是其活产率提高的原因。

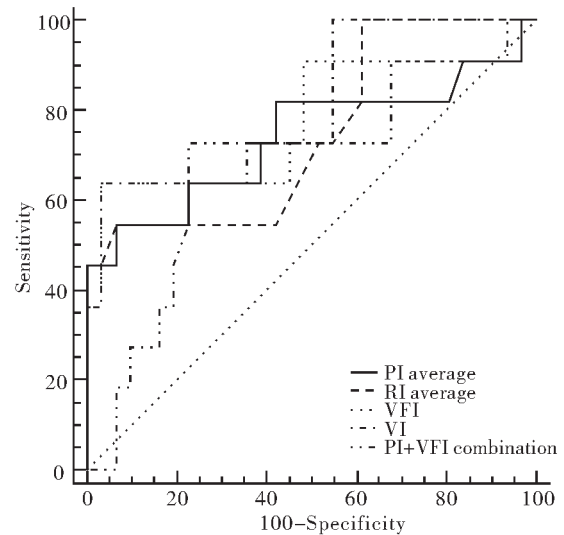


图1 超声指标预测自身免疫相关RSA的ROC曲线分析图

Figure 1 ROC curve analysis of ultrasound parameters in immune-related RSA

### 3.1 自身免疫相关RSA患者子宫动脉PI、RI值升高

子宫动脉PI值被认为在预测不良妊娠、反复流

表2 超声参数预测自身免疫相关RSA的ROC曲线分析

Indice	AUC	95%CI of AUC	SE	$P$	cut off value	Sensitivity	Specificity	Youden index
VI	0.809	0.629-0.890	0.085	0.001	1.518%	63.64%	91.67%	0.553
VFI	0.774	0.599-0.870	0.102	0.013	0.140	63.64%	91.67%	0.553
PI	0.738	0.574-0.852	0.111	0.015	2.895	58.33%	93.94%	0.523
RI	0.746	0.579-0.856	0.098	0.028	0.885	50.00%	93.94%	0.440
PI+VFI combination	0.679	0.517-0.814	0.103	0.029	—	75.00%	78.79%	0.538

产、子痫前期等疾病中具有重要价值。子宫动脉是子宫最主要的供血动脉,其在子宫壁内发出分支,形成几组弓状动脉,弓状动脉放射状分支向内膜走行,成为螺旋动脉,供应子宫内膜血流。研究认为,妊娠早期母体子宫动脉灌注与胚胎着床以及胎盘功能密切相关,血流灌注异常可能导致滋养细胞损伤<sup>[11]</sup>。

在月经周期中,子宫动脉阻力逐渐下降,在“种植窗”时达到最低,以促进子宫血流量上升,利于胚胎着床<sup>[12]</sup>。“种植窗”是指子宫内膜能够接受囊胚植入的一个特定时期<sup>[13]</sup>,通常意义上种植窗是在正常月经周期的 20~24 d,排卵后 6~9 d。

自身免疫疾病是全身性疾病,可以累及动脉、静脉及小血管。自身免疫异常可介导血管炎性反应,包括内皮细胞和单核细胞活化、细胞因子和黏附分子表达、中性粒细胞外陷形成、血小板活化和聚集;以及参与凝血酶的产生,增加血栓形成的风险,可表现为血管僵硬增加,扩张调节能力降低以及内皮功能障碍<sup>[14-16]</sup>,导致血管阻力上升。

在本研究中,自身免疫相关 RSA 患者种植窗内子宫动脉 PI、RI 各值均高于对照组,提示自身免疫相关 RSA 患者的子宫动脉可能受免疫因素影响,子宫动脉的血供降低。

### 3.2 自身免疫相关 RSA 患者 ER 指标变化

良好的 ER 是胚胎着床和妊娠的先决条件。ER 是指子宫内膜在着床窗口期对囊胚的接受能力。分子水平免疫组化检测是评价 ER 的金标准,但其具有侵入性、价高,且对实验室要求高,近年,有研究者运用经阴道超声来评估 ER。目前运用超声对于 ER 的评价主要依靠测量子宫内膜厚度、容积和内膜动脉血流灌注。

种植窗内子宫内膜组织学改变包括,子宫内膜腺体粗大弯曲、腺上皮呈假复层,间质细胞增生、血管丰富等,表现为子宫内膜增厚,子宫螺旋动脉重构,内膜动脉扩张增宽,阻力降低,血流量增加。当自身免疫紊乱时,自身抗体作用于血管内皮靶位点以抑制内皮细胞的增殖、迁移和形成,从而减少新生血管的形成<sup>[17]</sup>。苏倩等<sup>[18]</sup>发现 RSA 患者子宫内膜氧诱导因子、血管内皮生长因子表达水平降低,可能导致子宫内膜微血管密度减少。另有研究发现,免疫因子会导致滋养细胞侵袭受阻,子宫螺旋动脉无法扩张,导致螺旋动脉重构失败<sup>[18-19]</sup>。

超声检查可以客观评价子宫内膜的厚度,子宫内膜容积成像可以客观显示子宫内膜体积,而子宫内膜能量多普勒容积成像可定量评估目标区域的

血流灌注情况。VI 代表目标容积内的血管数量,VI 值越大表示新生血管数目越多;FI 代表目标容积内血流信号平均强度,FI 值越大表示血流量增加;VFI 代表目标容积内组织血流灌注。本研究中,观察组与对照组间的内膜厚度及内膜容积无差异,但观察组的内膜 VI、VFI 值明显低于对照组,由此可见自身免疫相关 RSA 患者的内膜下血管数量减少、血流灌注不足可能是引起胚胎种植失败或 RSA 的原因。

### 3.3 子宫动脉以及子宫内膜血流参数预测自身免疫相关 RSA 的价值

本研究发现,自身免疫相关 RSA 的子宫动脉 PI、RI 值较非免疫相关 RSA 患者显著升高,而子宫内膜 VI、VFI 值较非免疫相关 RSA 患者明显降低。进一步对子宫动脉 PI 值、RI 值以及子宫内膜 VI 值、VFI 值行 ROC 曲线分析。结果表明,这 4 个血流动力学指标对 RSA 患者伴有免疫学指标异常均有一定的预测价值。当双侧子宫动脉 PI 值大于 2.895,或 RI 值大于 0.885,或 VI 值小于 1.518%,或 VFI 小于 0.140 时,提示 RSA 患者可能存在免疫方面的异常。这提示临床 RSA 患者的超声检查中,如出现上述指标异常时,应检测患者免疫学相关指标,以便明确流产原因。

本研究发现,自身免疫相关 RSA 患者超声检测子宫动脉 PI 值、RI 值增高,子宫内膜血流灌注减少,超声表现为子宫内膜 VI、VFI 值降低。因此,当 RSA 患者检测子宫动脉或者子宫内膜血流参数时,如参数出现异常增高或降低,应考虑是否伴有免疫学异常。今后本研究将进一步扩大样本量,前瞻性观察免疫治疗前、后子宫动脉血流参数及内膜血流动力学指标在预测、筛查自身免疫相关 RSA 患者的价值。

#### 利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

#### 作者贡献/Authors' Contributions

孔晓晓负责文献调研,数据分析,论文撰写;吕明丽供思路,框架构建,文章修改;牛建梅进行观点提炼,创新性分析;陈萍对文章知识性内容作批评性审阅,质量把关;王慧负责确定选题,指导修改。

#### [参考文献]

[1] QUENBY S, GALLOS I D, DHILLON-SMITH R K, et al.

- Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss[J]. *Lancet*,2021,397(10285):1658-1667.
- [ 2 ] SHI Y, TAN D, HAO B, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Reprod Immunol*,2022,88(5):e13615.
- [ 3 ] 高戈, 张云山. 影响胚胎种植率关键因素的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*,2019,38(2):154-157.  
GAO G, ZHANG Y S. Main Factors Related to the Rate of Embryo Implantation[J]. *J Int Reprod Health/Fam Plann*,2019,38(2):154-157.
- [ 4 ] 余彩茶, 水旭娟, 焦岩, 等. 子宫动脉及内膜血流在评估子宫内膜容受性及预测妊娠结局中的应用价值[J]. *医学研究杂志*,2022,51(3):75-79.  
YU C C, SHUI X J, JIAO Y, et al. Application value of uterine artery and endometrial blood flow in evaluating endometrial receptivity and predicting pregnancy Outcome[J]. *J Med Res*,2022,51(3):75-79.
- [ 5 ] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产抗血栓药物治疗中国专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*,2022,42(12):1207-1217.  
Expert consensus writing group of Reproductive Immunology Professional Committee of National Maternal and Child Health Research Association. Antithrombotic drug use for recurrent spontaneous abortion: a Chinese expert consensus[J]. *Chin J Reprod Contracept*, 2022, 42(12): 1207-1217.
- [ 6 ] 秦诗, 高玉平. 复发性流产的免疫学因素研究进展[J]. *中华生殖与避孕杂志*,2018,38(2):165-169.  
QIN S, GAO Y P. Process in immune etiology of recurrent spontaneous abortion[J]. *Chin J Reprod Contracept*, 2018,38(2):165-169.
- [ 7 ] CHRISTIANSEN O B, STEFFENSEN R, NIELSEN H S, et al. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications[J]. *Gynecol Obstet Invest*,2008,66(4):257-267.
- [ 8 ] MOR G, CARDENAS I, ABRAHAMS V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2011,1221(1):80-87.
- [ 9 ] MOR G, ALDO P, ALVERO A B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy[J]. *Nat Rev Immunol*,2017,17(8):469-482.
- [10] HABETS D H J, PELZNER K, WIETEN L, et al. Intravenous immunoglobulins improve live birth rate among women with underlying immune conditions and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*,2022,18(1):23.
- [11] RIDDER A, GIORGIONE V, KHALIL A, et al. Pre-eclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(13):3263.
- [12] LLOYD-DAVIES C, COLLINS S L, BURTON G J. Understanding the uterine artery Doppler waveform and its relationship to spiral artery remodelling[J]. *Placenta*, 2021,105:78-84.
- [13] BAZER F W, SPENCER T E, JOHNSON G A, et al. Uterine receptivity to implantation of blastocysts in mammals [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*,2011,3(2):745-767.
- [14] TEKTONIDOU M G. Cardiovascular disease risk in antiphospholipid syndrome: Thrombo-inflammation and atherothrombosis[J]. *J Autoimmun*,2022,128:102813.
- [15] 张译爻, 王玉贤, 崔向荣. 复发性流产与遗传性易栓症的研究进展[J]. *中国临床研究*,2022,35(10):1449-1453.  
ZHANG Y Y, WANG Y X, CUI X R. Research progress of recurrent abortion and hereditary thrombophilia[J]. *Chin J Clin Res*,2022,35(10):1449-1453.
- [16] 王世帅, 叶利群, 单丽华, 等. 加味寿胎丸治疗多囊卵巢综合征合并复发性流产临床效果及对血栓前状态的影响[J]. *中华全科医学*, 2023, 21(8): 1339-1342.  
WANG SS, YE LQ, SHAN LH, et al. Clinical efficacy of Jiawei Shoutai Pills in the treatment of polycystic ovary syndrome with recurrent miscarriage and its impact on pre thrombotic state[J]. *Chin J General Prac*, 2023, 21(8): 1339-1342.
- [17] ARREOLA - DIAZ R, MAJLUF - CRUZ A, SANCHEZ - TORRES L E, et al. The pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: a perspective from the blood coagulation system[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*,2022, 28:10760296221088576.
- [18] 苏倩, 凌琳, 虞红珍, 等. 复发性流产患者微小RNA155与子宫内膜HIF-1 $\alpha$  VEGF微血管密度的关系[J]. *安徽医学*,2022,43(3):314-317.  
SU Q, LING L, YU H Z, et al. The relationship between VEGF microvascular density and micro RNA155 and endometrial HIF-1 in patients with recurrent miscarriage[J]. *Anhui Med J*,2022,43(3):314-317.
- [19] ALBRECHT E D, PEPE G J. Regulation of uterine spiral artery remodeling: a review[J]. *Reprod Sci*,2020, 27(10): 1932-1942.

(收稿日期:2023-09-06)

(本文编辑:褚敬申)