

· 临床论著 ·

免疫异常增高型反复自然流产的
中西医结合治疗

李大金 李超荆 朱 影 王文君 王明雁 孙晓溪 孟 毅 邵彦红

内容提要 目的:探讨以中药为主的中西医结合疗法治疗免疫异常增高型反复自然流产的临床价值及其作用机理。方法:免疫异常增高型反复自然流产透明带抗体阳性者采用知柏地黄丸治疗;磷脂抗体及 ABO 血型抗体阳性者采用清热利湿、养血活血中药复方治疗,磷脂抗体阳性者加用阿司匹林口服。结果:经治疗后,再次妊娠成功率为 92.3%。在治疗过程中,透明带抗体、磷脂抗体及 ABO 血型抗体水平呈明显下降。妊娠后透明带抗体水平无明显再次升高现象;而磷脂抗体及 ABO 血型抗体水平于妊娠后再度升高,但经继续治疗后又呈明显下降。结论:中药复方主要通过降低异常增高的自身及同种抗体水平,可有效治疗免疫异常增高型反复自然流产。

关键词 反复自然流产 免疫异常增高型 透明带抗体 磷脂抗体 ABO 血型抗体 中西医结合治疗

Treatment of Integrated Traditional and Western Medicine in Recurrent Spontaneous Abortion of Immune Abnormality Type LI Da-jin, LI Chao-jing, ZHU Ying, et al *Laboratory of reproductive Immunology, Institute of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Medical University, Shanghai (200011)*

Objective: Immune abnormality type of recurrent spontaneous abortion (RSA) is an important etiological type, major findings of that are the abnormal increases in auto and/or allo-antibodies of anti-zona pellucida, anti-phospholipid and anti-ABO blood group. In the present study, to assess the clinical values of integrated traditional and Western medicine and its therapeutic mechanisms in treating immune abnormality type of RSA. **Methods:** Aborters were treated by Zhibai Dihuang Pills for anti - zona pellucida antibodies, and clear evil Heat, remove Dampness, replenish blood and activate circulation by Chinese medicinal herbs recipe for anti-phospholipid and anti-ABO group antibodies. **Results:** After they had been treated by these recipe, 92.3% of them became pregnant with normal delivery. It was found in dynamic investigation that level of the antibodies turned to decrease gradually during the treatment, and that of anti-phospholipid and anti-ABO group antibodies increased again at beginning of pregnancy and then decreased gradually with continuing pregnancy. **Conclusion:** Chinese herbs recipe could be used to treat RSA of the immune abnormality type by way of decreasing the elevated levels of auto and/or allo - antibodies.

Key words recurrent spontaneous abortion, immune abnormality type, anti - zona pellucida antibodies, anti - phospholipid antibodies, anti - ABO group antibodies, treatment of integrated traditional and Western medicine

反复自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA), 既往称习惯性流产, 是一种常见妊娠并发症。除少数因染色体异常、黄体功能不足及生殖器畸形等致病因素外, 多数原因不明⁽¹⁾。随着生殖免疫学科的

兴起, 国内外致力于 RSA 免疫性病因、诊断及治疗的研究, 使得这一临床难治疾患的诊疗取得了明显的进步⁽²⁾。根据较大样本, 免疫流行病学评价及免疫病因分析, RSA 可区分为以下三种类型; 母-胎免疫识别低下型、免疫异常增高型及免疫紊乱型。第一型主要采用配偶或供者白细胞免疫以增强母-胎免疫识别^(3,4);

第三型病因较为复杂,临床发生率低。本研究就第二型免疫异常增高型即自身免疫异常和(或)同种免疫异常,采用中西医结合治疗并观察其疗效。

临床资料

1 病例选择标准 RSA 病例选择参见以往制订的标准,即连续 2 次或 2 次以上自然流产,其中任何 1 次流产均未超出 20 周者为原发性流产,否则为继发性流产。双方染色体核型分析均正常;女方临床辅助检查未发现生殖道器质性病变,生殖内分泌测定无黄体功能不健证据;男方精液常规分析在正常范围⁽⁵⁾。免疫异常增高型 RSA 病例选择标准如下:(1)经免疫学评价,显示自身免疫异常:磷脂抗体或透明带抗体阳性;同种免疫异常:ABO 血型抗体阳性。(2)封闭抗体在正常生育水平,即封闭效率(MLR-BE)≥5%或细胞毒指数≥20%。

2 病例分析 本组收治免疫异常增高型 RSA 患者共 16 例,年龄 25~41 岁,平均 31.2 岁,病程 3~8 年,平均 5.4 年。在 16 例患者中,磷脂抗体阳性 8 例,占 50%;透明带抗体阳性为 4 例,占 25%;ABO 血型抗体阳性为 4 例,占 25%。

方 法

1 治疗方法 透明带自身抗体阳性患者治则为滋补肾阴、清泻虚火。治疗采用中成药知柏地黄丸(河南宛西制药厂产品),每次 6g,每天 3 次⁽⁶⁾。对磷脂抗体及 ABO 血型抗体阳性患者治则为清热利湿,养血活血,标本兼治。处方:茵陈 15g 青蒿 15g 制大黄 12g 栀子 6g 炒黄芩 12g 当归 9g 赤芍 12g 白芍 12g 益母草 18g 甘草 6g。服法:于孕前开始服药,每天 1 剂,直至孕晚期。磷脂抗体阳性者加用阿司匹林 50mg,每晚 1 次。

2 观测指标 磷脂抗体采用 ELISA 法:酶标板经牛心磷脂包被后,先以含 20% 成年牛血清的 PBS 封板处理,加入 1:100 稀释的待测血浆,经 37℃ 孵育 60min,洗涤后加 HRP-抗人 IgG,37℃,30min(样本及酶标抗体均以含 10% 成年牛血清 PBS 稀释),洗涤后加底物 37℃ 10~15min 即加终止液,于酶标仪检测 A450 光密度吸收值(A)。阳性判别标准 = $1/3 \times (\text{阳性对照平均 A 值} + 2 \times \text{阴性对照平均 A 值})$ 。

透明带抗体采用 BA-ELISA 法,实验步骤参见另文报道⁽⁷⁾。阳性判别标准同磷脂抗体;ABO 血型抗体检测采用间接凝集法;实验方法参见文献⁽⁸⁾。抗 A 及抗 B 凝集效价 ≥ 1:128 为血型抗体阳性。

结 果

1 临床疗效分析 16 例患者在中西医结合治疗中,有 13 例受孕,其中仅 1 例在治疗期间再次发生流产,12 例(92.3%)皆已足月分娩。在 4 例透明带抗体阳性患者中,3 例受孕并足月分娩;8 例磷脂抗体阳性患者 7 例受孕,其中 6 例足月分娩;4 例 ABO 血型抗体阳性患者 3 例受孕并足月分娩。因此,对于免疫异常增高型 RSA 审因论治,可获得再次妊娠成功率达 92.3% 的良好临床效果。

2 中西医结合治疗对免疫异常增高型 RSA 免疫异常指标的影响

2.1 磷脂抗体变化规律 结果见附表。磷脂抗体阳性患者经用清热利湿、养血活血,加西药阿司匹林治疗后均转为阴性。但在再次受孕后,磷脂抗体再次升高,经继续服药后遂逐步转为阴性,磷脂抗体阴转率可达 100%。

附表 中西医结合治疗免疫异常增高型 RSA 磷脂抗体水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)

		磷脂抗体			
例数		第 1 月	第 3 月	第 6 月	第 9 月
妊娠前	7	0.11 ± 0.10	0.04 ± 0.05	0.01 ± 0.02	-
妊娠后	6	0.08 ± 0.07	0.03 ± 0.04	-	0.01 ± 0.01

2.2 ABO 血型抗体变化规律 4 例 ABO 血型抗体滴度 2 例为 1:512,2 例为 1:128,经治疗后抗体滴度分别下降为 1:128、1:64、<1:64 及 1:64。3 例妊娠时血型抗体再次升高,经进一步治疗,抗体滴度维持在 1:128 左右。

2.3 透明带自身抗体变化规律 经服知柏地黄丸后,反映透明带抗体水平的 A 值呈进行性下降趋势,直至阴性。3 例患者再次受孕后未发现透明带抗体再次升高现象,仍维持在阴性状态。

讨 论

1 免疫异常增高型 RSA 的发病机制 免疫异常增高型是 RSA 的重要类型。由于多种免疫异常因素均可能参与 RSA 的发病过程。依据其病因,发病机理有所不同。磷脂抗体是免疫异常增高型 RSA 的主要病因⁽⁶⁾。磷脂抗体主要与血浆中 β_2 糖蛋白结合⁽⁹⁾,并能介导血小板与脐静脉血管内皮粘着⁽¹⁰⁾,因而可导致胎盘及脐静脉血栓形成,进而影响母-胎间物质交换,甚至导致胎盘梗死。最终造成胎儿-胎盘单位不能存活。因此,由磷脂抗体引起的 RSA 常表现为继发性流产。

由透明带抗体造成的 RSA 可能仅引起孕早期流产或不孕症⁽⁷⁾。透明带抗体可结合于孕卵表面,影响其着床。即使孕卵着床,亦由于透明带抗体对孕卵的损伤作用,而导致早期流产。因此由透明带抗体导致的流产常表现为原发性流产。

母体内较高水平的血型抗体通过胎盘进入胎儿体内(IgG),使胎儿红细胞凝集受损,最终胎儿可因严重贫血或因多脏器损伤而死亡。因此由 ABO 血型不合所引起的 RSA 常表现为继发性流产。

2 免疫异常增高型 RSA 的治疗 国外对磷脂抗体导致的妊娠失败主要采用阿司匹林或肝素治疗^(11,12),能获得一定临床疗效。本研究应用清热利湿养血活血中药加阿司匹林治疗,临床疗效明显优于国外的研究报道。对由于夫妇间 ABO 血型不合所致的流产,国内主要采用中药治疗,已获得较好疗效⁽¹³⁾。本研究临床疗效与之类似。对于由透明带抗体导致的不孕症或流产,我们尝试应用知柏地黄丸治疗,亦获得较好效果⁽⁶⁾。

3 免疫异常增高型 RSA 中西医结合治疗的作用机理 对于磷脂抗体阳性的 RSA 患者,本研究应用中药复方,旨在抑制患者体内磷脂抗体的产生,并抑制磷脂抗体对胚胎的损伤作用;用西药阿司匹林,旨在拮抗磷脂抗体介导的血栓形成,从而达到改善胎盘血流量及胎儿血循环的作用;达到标本兼治之功。与国外单独应用阿司匹林的治疗方法比较,显示出明显的优越性。对于 ABO 血型不合患者应用中药复方治疗,主要在于抑制母体产生 ABO 血型抗体,以及血型抗体对胎儿的损伤作用。应用知柏地黄丸治疗由透明带抗体异常升高引起的 RSA,一是降低抗体水平,二是改善患者的生殖能力,最终有利于胚胎在母体内存活。

参 考 文 献

1. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1991;26(1):23—27.
2. Coulam CB, Clark DA. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32(3):257—260.
3. 李 大金,李超荆.原发性反复自然流产的白细胞免疫治疗. *生殖与避孕* 1995;15(6):457—458.
4. 李 大金,李超荆.原发性反复自然流产白细胞免疫治疗的细胞免疫功能动态变化. *上海医科大学学报* 1996;23(2):101—102.
5. 李 大金,李超荆.反复自然流产患者血清中封闭抗体的检测. *中国免疫学杂志* 1993;9(4):241—243.
6. 李 大金,李超荆,朱 影,等.流产患者的封闭抗体对配偶 T 细胞 CD 抗原的影响. *中华医学杂志* 1994;74(9):568—569.
7. 李 大金,李超荆,朱 影.不育的免疫性因素分析研究. *中国免疫学杂志* 1995;11(4):232—235.
8. 李 大金,李超荆.继发性反复自然流产与自身同种免疫功能的关系. *中国实用妇科与产科杂志* 1994;10(1):33—34.
9. 李 大金,李超荆,朱 影.滋阴降火中药治疗免疫性不孕症. *中国中西医结合杂志* 1995;15(1):3—5.
10. Tribble DA. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1989;20(1):52—67.
11. Wang M - X, Kandiah DA, Ichikawa K, et al. Epitope Specificity of monoclonal anti - β_2 -glycoprotein I antibodies derived from patients with the antiphospholipid syndrome. *Immunol* 1995;155(9):1629—1636.
12. Silver RK, Mullen TA, Caplan MS, et al. Inducible platelet adherence to human umbilical vein endothelium by anticardiolipin antibody-positive sera. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(3):702—707.
13. McIntyre JA, Coulam CB, Faulk WP. Recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1989;21(2):100—104.

(收稿:1996—11—18 修回:1997—04—01)

· 消 息 ·

《中文核心期刊要目总览》将《中国中西医结合杂志》列为核心期刊

由林被甸、张其苏、武振江等主编,北京大学出版社出版的《中文核心期刊要目总览》即 A Guide to the Core Journals of China(第 2 版,1996 年 8 月)一书,将《中国中西医结合杂志》中文版列入“R2 中国医学核心期刊表”第 1 号(74 页)、“R5 内科学类核心期刊表”第 18 号(77 页)及“R 综合性医药卫生类核心期刊表”第 21 号(83 页)。

该书“附录三 国内版外文期刊一览表”还收录了《中国中西医结合杂志》英文版——《CHINESE JOURNAL OF INTEGRATED TRADITIONAL AND WESTERN MEDICINE》(701 页)。

(本刊讯)