

探讨不孕患者抗精子抗体阳性与一氧化氮水平的关系及中西医结合治疗方法

廖玎玲 余立群 辛 华 谭布珍 贺晓菊

摘要 目的 探讨不孕患者血中抗精子抗体(AsAb)阳性与一氧化氮(NO)含量的关系及中西医结合治疗方法。方法 选择 75 例 AsAb 阳性和 68 例 AsAb 阴性不孕患者,采用中西医结合治疗,并随访 5 年,观察两组足月妊娠率和流产率。治疗前均检测血清 NO 水平,观察其与 AsAb 阳性的关系。结果 AsAb 阳性者血清 NO 水平显著高于正常育龄妇女($P < 0.01$),AsAb 阴性者血清 NO 水平与正常育龄妇女比较,差异无显著性。治疗后 5 年足月妊娠分娩差异无显著性($P > 0.05$)。结论 AsAb 阳性和 NO 水平异常可能互相影响,干扰生殖过程。中西医结合治疗能有效调节自身免疫及内分泌功能,使 AsAb 阳性不孕患者获得满意的疗效。

关键词 不孕;抗精子抗体;黄体功能不健;一氧化氮

Exploration on the Relationship between Positive Antisperm Antibody and Nitric Oxide Level of Infertile Patients and on Integrative Chinese and Western Medicine Treatment LIAO Ding-ling, YU Li-qun, XIN Hua, et al *The Second Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College, Nanchang (330006)*

Objective To study the relationship between the positive antisperm antibody (AsAb) and nitric oxide (NO) content in blood of infertile patients and the therapeutic effect of integrative Chinese and western medicine (ICWM) treatment on the disease. **Methods** Infertile patients, 75 of AsAb positive and 68 of AsAb negative were selected to observe the mature parturient rate and abortion rate. Serum NO level were measured before treatment to observe the relationship between NO and positive AsAb. Patients were treated with ICWM and followed-up for five years. **Results** Mean value of serum NO in patients with positive AsAb was significantly higher than that in fertile women, and there was no significant difference between patients with negative AsAb and fertile women ($P < 0.01$). In the 5 years after treatment, the mature parturient rate between the two groups showed insignificant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** AsAb positive and NO level abnormal may interfere mutually, to intervent the reproductive process. ICWM therapy could effectively regulate auto-immunity and endocrine function, and make the infertile patients obtain satisfactory efficacy.

Key words infertility; antisperm antibody; corpus luteum insufficiency; nitric oxide

现代研究发现,抗精子抗体(antisperm antibody, AsAb)是干扰女性生殖过程的重要因素之一。一氧化氮(nitric oxide, NO)也参与排卵、受精、着床,其含量异常可导致不孕或妊娠失败。本研究选择 75 例 AsAb 阳性和 68 例 AsAb 阴性的不孕患者,均采用中西医结合方法治疗,并陆续随访 5 年,于治疗前检测血中 NO,探讨 AsAb 阳性患者与 NO 水平关系,以及 AsAb 阳性不孕患者的治疗方法,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 143 例均为 1997 年 6 月—1999

年 3 月在本院妇科门诊就诊的不孕患者,经基础体温测定、经前子宫内膜活检、B 超监测,证实为有排卵月经周期,其中黄体功能不健 62 例,有生殖器感染史者做子宫输卵管碘油造影,除外输卵管性不孕。所有患者均做血清和宫颈粘液 AsAb 测定。按 AsAb 检查结果分组。AsAb 阳性者 75 例,年龄 22~36 岁,平均(29.0 ± 3.4)岁,病程 2~14 年,平均(4.47 ± 2.53)年,原发性不孕 32 例,继发性不孕 43 例。AsAb 阴性者 68 例,年龄 22~36 岁,平均(27.4 ± 3.1)岁,病程 2~10 年,平均(4.51 ± 2.12)年,原发性不孕 35 例,继发性不孕 33 例。配偶精液检查均正常,血清 AsAb 阴性。

2 方法

2.1 标本采集 143 例患者于月经干净 1 周的上午 8:00—10:00 取静脉血 6ml,分两管自然凝血,分离血清,同时用一次性 5ml 空针取宫颈粘液 0.3ml,用

0.5ml 生理盐水中稀释 ,血清和宫颈粘液冻存待测。

2.2 不孕患者血清 NO 平均水平检测 采用硝酸还原酶法 ,NO 试剂盒购于南京建成生物工程研究所 ,按说明书操作 ,NO 用 755 β 紫外分光光度计测量吸光度。

2.3 不孕患者血清和宫颈粘液 AsAb 检测 采用 ELISA 法测定 ,试剂盒由南京聚力生物医学工程研究所提供 ,按说明书操作。AsAb 在酶标仪上测标本吸光度(P)和对照标本吸光度(N), $P:N>2:1$ 判为阳性。

2.4 治疗方法 所有患者均采用疏肝理气 ,补肾填精法治疗。基本方 柴胡 8g 牡丹皮 10g 白芍 10g 白术 10g 茯苓 10g 炒山栀子 10g 当归 6g。肾阳虚型加鹿角霜 10g,仙灵脾 10g,杜仲 12g ;肾阴虚型加女贞子 10g,旱莲草 10g,山萸肉 10g。AsAb 阳性者加鹿衔草 15g,白花蛇舌草 15g。月经干净后每天服 1 剂 ,连服 15 天 3 个月为 1 个疗程。AsAb 阳性者 ,用避孕套避孕 3~6 个月 ,于月经第 3 天开始口服氯米酚 50~100mg ,共 5 天 ,同时于月经第 5 天开始口服地塞米松 0.5mg ,连用 10 天 ,于基础体温(BBT)上升第 1 天起 ,每日肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)500 U ,连用 7 天 3 个月为 1 个疗程。黄体功能不健者 ,BBT 高温相持续 18 天以上 ,拟诊妊娠 ,继续每日肌注 HCG 500 U ,直至妊娠 8 周为止。所有观察对象 ,妊娠后复诊并接受孕期宣传教育和必要的治疗。久治未孕或流产患者 ,0.5 年随访 1 次 ,酌情调整治疗方案 ,追踪观察 ,止于 2003 年 7 月。

2.5 观察项目 (1)原发性不孕和继发性不孕患者血清和宫颈粘液 AsAb 阳性的关系 ;(2)血清 AsAb 阳性与 NO 的关系 ;(3)5 年随诊或随访足月妊娠及流产情况。

2.6 统计学方法 采用 t 检验及 χ^2 检验。

结 果

1 原发性不孕和继发性不孕患者血清和宫颈粘液 AsAb 阳性率比较 继发性不孕患者血清 AsAb 阳性率显著高于原发性不孕患者($P<0.01$)。宫颈粘液 AsAb 阳性率 继发不孕患者也高于原发性不孕患者 ,但差异无显著性($P>0.05$)。继发性不孕患者中 AsAb 阳性多数出现于有生殖器手术或感染史的患者。原发性不孕患者 AsAb 阳性也多数发生于多次诊刮或曾有生殖器炎症史的患者。

2 AsAb 阳性与血清 NO 水平的关系 见表 1。AsAb 阴性的不孕患者 ,血清 NO 水平与正常育龄妇女组 差异无显著性($P>0.05$) ;AsAb 阳性患者血清 NO

表 1 血清 NO 均值和血清 AsAb 阳性的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO($\mu\text{mol/L}$)
AsAb 阳性	75	82.91 \pm 9.74*
AsAb 阴性	68	78.44 \pm 9.96
正常育龄妇女	38	75.68 \pm 11.20

注 :与正常育龄妇女组比较 ,* $P<0.01$,正常育龄妇女 NO 值来源于本院实验室

水平明显高于正常育龄妇女($P<0.01$)。

3 5 年随诊或随访结果 见表 2。143 例不孕妇女 ,接受随诊或随访 136 例 ,7 例失访。AsAb 阳性组和 AsAb 阴性组足月妊娠分娩分别为 66、58 例 ,其中 2 例双胎。两组 5 年足月分娩率差异无显著性($P>0.05$)。自然流产率(人工流产除外)AsAb 阳性组大于 AsAb 阴性组 ,但差异无显著性($P>0.05$)。AsAb 阳性组 17 例用避孕套避孕 3~6 个月 ,同时用中西药治疗 1~2 个疗程后获得足月妊娠分娩。23 例自然流产患者经中西医结合治疗后 ,19 例获得足月妊娠 ,分娩 19 个健康的胎儿。2 例自然流产一次后继发不孕 2 年 2 例反复流产 ,原因不明、久治未愈。5 年随访 ,现有 3 例正在妊娠过程中 ,5 例久治未孕患者 ,其中 2 例 AsAb 反复阳性 ,仍在诊治和观察中。

表 2 5 年随诊或随访结果

组别	例数	足月妊娠分娩(例)		足月妊娠 分娩率(%)	流产(例)		流产率 (%)
		<2.5 年	2.5~5 年		<2.5 年	2.5~5 年	
AsAb 阳性	72	37	29	91.67	10	3	18.06
AsAb 阴性	64	30	28	90.63	9	1	15.63

讨 论

正常育龄妇女生殖道存在天然解剖、生理屏障和粘膜相关的免疫网络系统 ,在正常情况下 ,对精子不会产生免疫反应。当生殖道受到外伤、感染或某些理化因素影响时 ,生殖道的解剖生理屏障或免疫网络系统受到破坏 ,大量精子进入血液循环 ,产生抗精子抗体^[1]。现代研究发现 ,抗精子抗体可从多环节干扰生殖过程^[2,3] (1)阻碍精子运行 (2)降低精子获能和顶体反应 (3)影响精子穿过透明带及精卵融合。本研究 AsAb 阳性患者用避孕套避孕 3~6 个月 ,使女性生殖道暂时与精子隔绝 ,加用中西医结合治疗 ,调整自身免疫功能 ,促使 AsAb 消灭 ,达到妊娠目的。本研究显示 AsAb 阳性患者 5 年随访结果 ,总妊娠足月分娩率与 AsAb 阴性组差异无显著性 ,表明用避孕套避孕加中西医结合方法是治疗 AsAb 阳性不孕患者的有效方法。

NO 为脂溶性非肽类分子 ,具有介质、信使、免疫调节及细胞毒效应 ,并与许多免疫因子互相作用 ,构成复杂的免疫调节网络^[4~6]。NO 的合成有赖于一氧化氮合成酶(iNOS)。与生殖有关的 iNOS 主要来源于巨

噬细胞。子宫组织中的粒细胞、NK 细胞、巨噬细胞均可产生 iNOS。有研究揭示^[7], 流产前即有巨噬细胞侵入, 并产生大量 iNOS, 使局部 NO 含量增加, 产生细胞毒效应, 使滋养叶细胞及胚胎停育。当子宫组织创伤或感染时, 不仅大量精子进入血循环, 产生 AsAb, 并激活子宫组织中的 NK 细胞、巨噬细胞产生 iNOS, 使局部及血循环中 NO 增加, 并与神经内分泌系统互相作用影响排卵、受精、着床^[8]。本研究显示, AsAb 阳性组的 NO 平均水平高于正常育龄妇女, 提示 NO 水平异常可能与 AsAb 阳性互相影响, 干扰生殖过程, 导致不孕或不育。

中医学认为肾主生殖, 肾主骨生髓通于脑, 肾和脑相通共同主人体生理活动。中医学理论中的天癸—冲任—胞宫与西医中的下丘脑—垂体—卵巢轴功能极为相似。妇女从童年开始, 肾气逐渐长养, 二七之年肾气盛, 天癸至, 任通冲盛, 月事以时下。青春期下丘脑发育成熟, 分泌促性腺激素释放激素, 促进垂体、卵巢分泌促性腺激素和性激素, 并使下丘脑—垂体—卵巢轴建立协调、平衡的调节功能, 使月经按月来潮。本研究采用疏肝理气, 补肾填精法治疗, 意在肝肾同治, 肝血充足, 疏泄调和, 从而滋养肾精, 使肾精充盈, 冲任脉盛, 相辅相成, 滋润胞宫, 才能获得足月分娩的结果, 使 AsAb 阳性不孕患者获得满意的临床疗效。

参 考 文 献

- 1 李笑梅, 曹淑莉, 陈永华, 等. 116 例人工流产后不孕妇女抗精子抗体和抗子宫内膜抗体分析. 生殖与避孕 1999; 20(3): 182—183.

Li XM, Cao SL, Cheng YH, et al. Analysis on the relationship between AsAb and antiendometria antibody of 116 infertile women after artificial abortion. Reprod Contraception 1999; 20(3):

182—183.

- 2 Pagidas K, Hemmings R, Falcone T, et al. The effect of anti-sperm autoantibodies in male or female partners undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 1994; 62(2): 363.
- 3 Kutteh WH, Kilian M, Ermel LD, et al. Antisperm antibodies in infertile women: subclass distribution of immunoglobulin (Ig) A antibodies and removal of IgA sperm-bound antibodies with a specific IgA, Protease. Fertil Steril 1995; 63(1): 63.
- 4 余立群, 廖玳玲, 辛 华, 等. 一氧化氮与抗精子抗体对女性原因不明不孕影响的研究. 实用临床医学 2002; 3(2): 7—9. Yu LQ, Liao DL, Xin H, et al. The research of the effect of NO and AsAb on cryptogenic female infertility. Pract Clin Med 2002; 3(2): 7—9.
- 5 杨麦贵, 张竹映, 郑善奎, 等. 一氧化氮与男性免疫性不育的相关性. 细胞与分子免疫学杂志 2001; 17(6): 588—589. Yang MG, Zhang ZY, Zheng SL, et al. The correlation between NO and male infertility. J Cell Mol Immunol 2001; 17(6): 588—589.
- 6 吴世木, 王培书, 郑金川, 等. 男性不育者精浆一氧化氮及其与抗精子抗体的关系. 临床泌尿外科杂志 2002; 17(5): 248—249. Wu SM, Wang PS, Zheng JC, et al. The relationship between the NO and AsAb in the sperm of infertile men. J Clin Urol 2002; 17(5): 248—249.
- 7 Hunt JS, Miller L, Roby KF, et al. Female steroid hormones regulate production of pro-inflammatory molecules in uterine leukocytes. J Reprod Immunol 1997; 35(2): 87—89.
- 8 Harada S, Imaki T, Chikada N, et al. Distinct distribution and time-course changes in neuronal nitric oxide synthase and inducible Nos in the paraventricular nucleus following lipopolysaccharide injection. Brain Res 1999; 852(2): 322.

(收稿 2003-09-11 修回 2004-01-08)

理洮王牌血塞通软胶囊临床应用学术研讨会征文通知

“理洮王牌血塞通软胶囊”是云南昆明圣火制药有限公司独家生产的中药制剂, 多年来已在全国城乡医疗单位广泛应用, 并获得好评。为了系统地总结临床医生的应用经验及体会, 促进学术交流, 鼓励临床医生进一步研究应用, 云南昆明圣火制药有限公司与中国中西医结合杂志社将于 2004 年秋联合举办“理洮王牌血塞通软胶囊临床应用学术研讨会”。现将征文事宜通知如下。

(1) 征文内容: 理洮王牌血塞通软胶囊在临床各科的应用经验、体会总结及有关机理研究。(2) 征文要求: 每篇论文字数不超过 4 000 字, 并附 500 字左右的摘要(包括目的、方法、结果和结论 4 部分)及单位介绍信, 请写清单位详细名称、地址、作者姓名、科室及邮编, 论文要求用 A4 纸隔行打印, 或誊写清楚。来稿请邮寄至北京西苑操场 1 号中国中西医结合杂志社 王卫霞收(邮编 100091), 并在信封左下角注明“理洮王征文”。(3) 征文截稿日期: 2004 年 8 月 31 日(以邮戳为准)。(4) 来稿经专家评审, 入选文稿将汇编成论文集。作者将被邀参会。对优秀论文将颁发证书, 其中部分将在《中国中西医结合杂志》陆续发表。凡参会者将由中国中西医结合学会授予继续教育学分。(5) 详细情况请访问昆明圣火制药有限公司网站: <http://www.ynshenghuo.net>。(6) 研讨会具体日期、地点另行通知。联系人: 王卫霞 中国中西医结合杂志社, Tel 010-62886827, Fax 010-62877592; 吴 瑞 云南昆明圣火制药有限公司, Tel 0871-7278014, Fax 0871-7276446。