

常见免疫因素所致复发性自然流产的中西医治疗进展

曾琼连 姚美玉

复发性自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指自然流产连续发生 2 次或 2 次以上, 是妊娠常见并发症, 文献报道 0.4% ~ 5% 之间。除少数染色体、内分泌、解剖、感染等因素外, 80% 以上原因不明, 主要与免疫因素有关^[1]。免疫因素引起的 RSA 有自身免疫和同种免疫两种, 自身免疫患者体内自身抗体阳性, 包括抗磷脂抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体等, 同种免疫主要与封闭抗体缺乏有关。实际上 RSA 病因复杂、容易复发, 是临床难治的不育症, 给患者带来很大痛苦。RSA 的抗生殖抗体目前研究最多、临床最常见的是封闭抗体、抗心磷脂抗体和抗精子抗体。

1 封闭抗体缺乏性 RSA 免疫因素占 RSA 的大部分, 其中母胎免疫识别低下型即封闭抗体缺乏是主要原因^[1]。胎儿携带 1/2 的父方抗原, 正常妊娠时母体血清能产生一种封闭抗体, 可通过覆盖胚胎的 1/2 父系抗原或与母体淋巴细胞结合的方式诱导母胎间的免疫耐受。如果妊娠母体缺乏足够的封闭抗体会引起母体同种免疫识别低下, 母体免疫系统很容易对胚胎产生异物排斥反应, 造成流产的发生。因此封闭抗体产生与否可作为判断妊娠结局的重要因素^[2]。

1.1 西医治疗 采用供者或配偶白细胞免疫治疗, 以该方法刺激母体产生保护性抗体, 使妊娠得以维持。目前多认为两者的疗效相近, 但由于血制品难于取得, 并难以与孕妇达到一体性, 故供者淋巴细胞主动免疫治疗较少采用。Nonaka T^[3] 观察 228 例 RSA 患者, 其中 165 例封闭抗体缺乏, 用配偶淋巴细胞主动免疫治疗后 140 例妊娠, 成功分娩 110 例 (78.6%), 封闭抗体阳性未接受主动免疫治疗的 RSA 患者成功分娩 24 例, 有效率 75.0% (24/32), 两者差异无统计学意义, 而 18 例封闭抗体缺乏又未接受配偶淋巴细胞主动免疫治疗的 RSA 患者妊娠成功率只有 30.0%, 差异有显著意义, 提示配偶淋巴细胞主动免疫治疗对封闭抗体缺乏的 RSA 患者有效。Adachi H^[4] 报道 26 例封闭抗体缺乏的 RSA 患者经配偶淋巴细胞主动免疫治疗后封闭抗体转阳, 22 例妊娠中成功分娩 20 例, 有效率达 90.9% (20/22), 对比封闭抗体缺乏未接受主动免疫治疗的妊娠成功率 18.2%, 差异有显著意义。彭桂元^[5] 系统评价了 1981 年以来的 991 例主动免疫治疗 (治疗组) 的 RSA 患者的疗效, 与对照组比较, 成功率 (OR 值 6.72, 95% 可信区间 2.65-17.02) 及治疗后的妊娠成功率 (OR 值 2.45, 95% 可信区间 1.65-3.65) 明显提高, 提示主动免疫治疗对原因不明复发性流产 (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA) 疗效确切。但同时应看到国内外文献对主动免疫治疗 RSA 的疗效报道不

一 (70% ~ 90%)^[6], 甚至有学者认为此种方法相比安慰剂组并没有明显提高 RSA 患者的妊娠成功率。分析可能与有些研究的样本量小、病因筛查不全面 (必须排除现有的已知的流产病因)、封闭抗体检测技术、免疫治疗方案不统一有关, 并且在淋巴细胞来源及制备, 治疗的起始时间、疗程、间隔时间、剂量、注射部位之间的关系尚须进一步研究。目前多认为配偶淋巴细胞主动免疫治疗对 RSA 是有效的, 对子代的影响与同龄儿童无差异, 同时也应注意到主动免疫可能导致过敏、输入传染源 (如肝炎、梅毒、艾滋等) 及可能导致潜在的自身免疫疾病加重, 提示我们对治疗方法改进的同时, 应寻求其他能诱导母胎免疫耐受的新方法、新途径。

1.2 中医治疗 罗颂平^[7] 认为人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 相容性增加、封闭抗体缺乏所导致的 RSA 临床辨证多以脾肾两虚尤以气虚为甚。肾为先天之母, 主生殖, 脾为后天之母, 为气血生化之源, 肾气充足, 则能系胎, 脾血充足, 才能养胎。先天禀赋不足或孕后不节房事或多次流产, 损伤肾气, 肾虚则系胎无力、胎元失固; 素体虚弱、过度忧思劳累伤脾, 脾虚气血化源匮乏, 不能载胎养胎故出现屡孕屡堕。临床封闭抗体缺乏性复发性流产患者多表现腰酸畏寒、腹胀纳差、舌暗淡、脉沉等脾肾阳虚的症候。张剑峰^[8] 用自制保胎冲剂 (党参、白术、白芍、黄芩、苏梗、桑寄生、菟丝子等组成) 治疗封闭抗体缺乏型反复自然流产患者 34 例, 保胎成功 30 例, 占 88.2%, 治疗后抗 CD3、CD4 和 CD8 的封闭效率均明显高于治疗前。同时外周血泌乳素 (prolactin, PRL)、孕酮 (progesterone, P) 水平随孕期增加显著升高, 提示中药可能通过调节母胎内分泌和免疫网络的相互应答达到保胎治疗作用。王冰洁^[9] 用温肾补阳中药 (菟丝子、川断、杜仲、巴戟天、肉苁蓉、淫羊藿、女贞子、知母) 治疗封闭抗体缺乏性 RSA 患者, 妊娠成功率为 74.2%, 封闭抗体转阳率 67.8%, 与静脉注射免疫球蛋白对比差异没有统计学意义, 说明中药治疗封闭抗体缺乏复发性流产也可收到很好的疗效。葛荣跃^[10] 用孕前服用补中益气汤, 孕后继加服寿胎丸脾肾双补治疗封闭抗体缺乏性 RSA 也收到很好的疗效。

2 抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibodies, ACA) 阳性 RSA RSA 原因复杂, 除染色体、解剖、内分泌、感染等因素外, 大多与免疫因素有关, 其中 1/3 与抗磷脂抗体相关, 尤其是 ACA 阳性^[11]。主要的发病机制有: ACA 作用于血管内皮细胞和血小板的磷脂, 导致内皮细胞和血小板的激活和聚集, 上调细胞表面的黏附因子, 增强 T 细胞的免疫反应, 活化炎症前细胞因子, 使血液处于高凝状态, 血管收缩, 胎盘血管内血栓形成, 使胎儿缺血缺氧。ACA 还可抑制滋养细胞向合体滋养细胞转化, 直接抑制细胞滋养层的侵入, 最终使胎盘合成的人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 减少导致病理妊娠的出现^[12]。

作者单位: 黑龙江中医药大学附属第一医院妇科 (哈尔滨 150040)

通讯作者: 姚美玉, Tel: 0451-82111401 转 5189, E-mail: zengqionglian@sina.com

2.1 西医治疗 ACA 阳性导致 RSA 的关系已得到公认。Salafia CM^[13]报道若 ACA 阳性的患者得不到及时治疗,自然流产率高达 50%~70%。目前主要的治疗药物有低剂量的阿司匹林、肝素、泼尼松、静脉注射免疫球蛋白,单用或联合应用:泼尼松 20~40 mg/d,肝素 5 000~12 000 IU,每 12 h 1 次,阿司匹林 80 mg/d,前两者建议从妊娠到分娩前应用,阿司匹林可服至孕 36 周左右^[14]。Goel N^[15]报道 450 例 RSA 患者中 ACA 阳性检出 72 例,占 16% (72/450),随机分为 39 例单独用小剂量阿司匹林 80 mg/d,妊娠成功率 61.5% (24/39),联合普通肝素 5 000 IU 每 12 h 1 次,妊娠成功率达到了 84.8% (28/33),差异有统计学意义,提示低剂量阿司匹林联合肝素效果优于单用阿司匹林。Sarif G^[16]报道单用低分子肝素妊娠成功率 80.5% (70/87)。Triolo G^[17]的一项随机对照研究中发现低剂量阿司匹林联合低分子肝素治疗的妊娠成功率为 84%,静脉注射免疫球蛋白组为 57%。美国围生期协作计划对 14 864 在早孕期服用及 32 164 例在各个孕期服用过阿司匹林孕妇调查发现,其子代并没有明显地致畸作用。目前普遍认为低剂量的阿司匹林可以安全用于整个孕期。而关于普通肝素的应用,由于它可能引起出血、血小板减少症、骨质疏松症等不良反应,且肝素应用过程中要求动态监测血小板计数、出凝血时间等,有学者提出用低分子的肝素替代普通肝素,低分子肝素的生物利用度高以及有相对较长的半衰期(每天仅需 1 次注射),且不需要动态监测,初步结果表明它可能导致的骨质疏松症的机会减少,在欧洲广泛使用已超过 10 年,并且低分子肝素不通过胎盘屏障,没有胎儿致畸作用的证据^[18],静脉注射免疫球蛋白的治疗目前争议也比较大,有学者建议使用,有学者则认为无效,而且由于费用昂贵并可能输入病毒等血缘感染,临床应用受到了限制。免疫抑制剂泼尼松可能导致假尿欣综合征等并发症, Laskin CA^[19]报道泼尼松并不能有效预防流产。因此大多学者更倾向于认为低分子肝素联合小剂量阿司匹林是 ACA 阳性的 RSA 患者的标准治疗方案。总体来说,关于这方面的报道已有一些相关文献,但数据有限,关于用药的起始时间、疗程、剂量,还没有统一的方案,尚需要更多的大样本,多中心,随机对照研究,开辟新的治疗方法也显得尤为必要。

2.2 中医治疗 ACA 阳性导致的 RSA,中医多认为与肾虚血瘀有关。肾主生殖,肾虚则胎失所系,气虚则血瘀,肾精亏虚生热,热灼精血成瘀。故大多医家采取补肾化瘀的方法治疗。起始治疗的时间可以在孕前开始调养,也可以在确诊妊娠后开始。王昕^[20]自拟补肾活血安胎中药(菟丝子、寄生、川断、阿胶、白芍、炙甘草、党参、黄芪、当归、川芎、丹参、益母草)加减治疗 43 例 ACA 阳性的 RSA 患者,足月妊娠 24 例,早产 13 例,有效率达 86%。许钧^[21]用滋肾活血中药(党参、炒白术、丹参、赤芍、白芍、菟丝子、桑寄生、杜仲、益母草)治疗 42 例 ACA 阳性的 RSA 患者,有效率达 88.1%。舒静^[22]用益气活血清热中药(党参、黄芪、当归、白术、黄柏、茵陈、知母、黄芩、丹参、茯苓)孕前 2~3 个月用药治疗 23 例 ACA 阳性的 RSA 患者,对照组仅采用维生素治疗,结果治疗组 ACA 转阴率 86.9% (20/23),流产治愈率 82.6% (19/23),对比对照组流产治愈率 16.75% (3/18)。

3 抗精子抗体阳性 由于精浆中的一些免疫抑制因子及女性生殖道内的某些蛋白可包裹精子。正常情况下女性不会产生抗精子抗体。若经期或产后不慎房事、感染等因素损伤生殖道,人体的免疫系统便有机会接触精子,产生抗精子抗体。此外体内的抗独特性抗体缺乏或功能紊乱也可使女性产生抗精子抗体^[23]。抗精子抗体引起复发性流产的机制主要有以下 3 个方面^[24]:(1)抗体与受精卵结合干扰受精卵着床;(2)活化巨噬细胞、产生细胞因子并通过补体介导使受精卵溶解;(3)滋养层可能与精子有共同的抗原特异性,可直接损伤滋养层,而妊娠早期正好是胚胎发育吸收滋养层营养的时期。张秀成等^[25]用酶联免疫法检测 RSA 患者血清抗精子抗体占 31.5%, Witkin^[26]报道 RSA 患者抗精子抗体检出率为 36.4%,提示抗精子抗体是 RSA 的一个重要因素。但近年来的研究倾向,两者没有相关性^[27,28],抗精子抗体虽然不能直接解释 RSA 的原因,但至少可以说明患者体内存在免疫功能紊乱。治疗方面,西医多用避孕套隔绝疗法、免疫抑制剂等,但疗效多不肯定,停药后容易复发,副作用大。中医中药在这方面显示了独特的优势。肾主生殖,藏精生髓。现代中医学家多认为肾虚尤其是肝肾阴虚是本病的根本,瘀血、湿热、邪毒是本病之标,治疗多以滋肾补肾以治本,活血化瘀、清热利湿以治标^[29,30]。赵红艳^[31]曾用滋肾补肾、活血化瘀中药治疗 62 例抗精子抗体阳性的不孕不育或有 RSA 患者,抗精子抗体转阴率为 93.5%。

综上所述,RSA 主要与免疫因素有关,其病因复杂、容易复发,是临床难治的不育症,中西医结合治疗将提高患者妊娠率,减少单纯服用西药带来的不良反应,并且中药保胎效果确切、经济实惠、患者依从性较好。相信随着研究的不断深入,诊断水平的进一步提高,复发性流产患者终将孕育出新的生命。

参 考 文 献

- [1] 李大金. 生殖免疫学[M]. 上海:复旦大学出版社, 2008:273-274.
Li DJ. Reproductive immunology[M]. Shanghai: Fudan University Press, 2008:273-274.
- [2] Pandey MK, Agrawal S. Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion[J]. Int Immunopharmacol, 2004, 4(2):289-298.
- [3] Nonaka T, Takakuwa K, Ooki I, et al. Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions-prospective non-randomized cohort study[J]. Am J Reprod Immunol, 2007, 58(6):530-536.
- [4] Adachi H, Takakuwa K, Mitsui T, et al. Results of immunotherapy for patients with unexplained secondary recurrent abortions[J]. Clin Immunol, 2003, 106(3):175-180.
- [5] 彭桂元,伍招娣,黄向红,等. 主动免疫治疗不明原因反复自然流产的循证医学评价[J]. 中国医学工程, 2006, 14(5):489-499.
Peng GY, Wu ZD, Huang XH, et al. Evidence-based medicine assessment about the curative effects of active immunotherapy on recurrent spontaneous abortion[J]. China Med Eng, 2006, 14(5):489-499.

- [6] 林其德. 原因不明复发性流产的基础与临床研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8):481-483.
Lin QD. Basic and clinical research on unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2003, 38(8):481-483.
- [7] 罗颂平, 张玉珍, 梁国珍, 等. 自然流产的免疫性因素与中医药治疗[J]. 中国医药学报, 1996, 11(4):27-29.
Luo SP, Zhang YZ, Liang GZ, et al. Study on relationship between immunity and Chinese herbal medicine in women with miscarriage[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 1996, 11(4):27-29.
- [8] 张剑锋, 归绥琪. 中药治疗对反复自然流产患者抗 CD 抗原封闭效率和血清泌乳素及孕酮的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(4):303-305.
Zhang JF, Gui SQ. Effect of Chinese herbal treatment on the efficiency of blocking CD antigen and on prolactin and progesterone in women with recurrent spontaneous abortion[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2004, 24(4):303-305.
- [9] 王冰洁, 林飞燕. 温肾补阳法治疗封闭抗体缺乏性复发性流产临床研究[J]. 中国医药学报, 2003, 18(3):447-448.
Wang BJ, Lin FY. Clinical research of Wenshenyang on effect of recurrent abortion patients without blocking antibody[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2003, 18(3):447-448.
- [10] 葛荣跃, 刘永林, 许志良, 等. 补中益气汤对反复自然流产患者患者生殖免疫调节作用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(10):602-604.
Ge RY, Liu YL, Xu ZL, et al. Observation of Buzhong Yiqi Decoction on adjuvant immunity of recurrent spontaneous abortion patients of insufficient maternal-fetal recognition[J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2007, 17(10):602-604.
- [11] 林其德. 免疫所致复发性流产和习惯性流产[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(12):760.
Lin QD. Immunity due to recurrent spontaneous abortion and habitual abortion[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2000, 35(12):760.
- [12] 王艳玲, 吴华香. 抗磷脂综合征与妊娠丢失的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2007, 18(1):44-46.
Wang YL, Wu HX. Progress in study on relationship between antiphospholipid syndrome and fetal loss[J]. Chin J Maternal Child Health Res, 2007, 18(1):44-46.
- [13] Salafia CM, Parke AL. Placental pathology in systemic lupus erythematosus and phospholipid antibody syndrome[J]. Rheum Dis Clin North Am, 1997, 23(1):85-97.
- [14] 徐亮, 林其德, 汪希鹏, 等. 个体化免疫抑制-抗凝疗法在抗心磷脂抗体阳性复发性流产患者治疗中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(9):666-668.
Xu L, Lin QD, Wang XP, et al. The application of individualised immune-suppression and anticoagulant in therapy of RSA with ACA[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2006, 22(9):666-668.
- [15] Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies[J]. Med Sci Monit, 2006, 12(3):132-136.
- [16] Sari G, Blumenfeld Z, Leiba R. Modulation of systemic hemostatic parameters by enoxaparin during gestation in women with thrombophilia and pregnancy loss[J]. Thromb Haemost, 2005, 94(5):980-985.
- [17] Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(3):728-731.
- [18] Bazzan M, Donvito V. Low-molecular-weight heparin during pregnancy[J]. Thromb Res, 2001, 101(1):175-186.
- [19] Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss[J]. N Engl J Med, 1997, 337(3):148-153.
- [20] 王昕. 中药治疗抗心磷脂抗体阳性习惯性流产 43 例分析. 中医药学刊, 2004, 22(5):945.
Wang X. Analysis on effect of Chinese herbal medicine in treating anticardiolipin antibody-positive 43 cases of habitual abortion[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2004, 22(5):945.
- [21] 许钧, 归绥琪. 抗磷脂抗体阳性流产的中医药治疗[J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(3):33.
Xu J, Gui SQ. Effect of traditional Chinese medicine in treating antiphospholipid antibodies-positive abortion[J]. Acta Univ Tradit Med Sinensis Pharmacol Shanghai, 2000, 14(3):33.
- [22] 舒静, 缪频, 王若楷. 中西医结合治疗抗心磷脂抗体阳性反复早期自然流产临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(6):414-416.
Shu J, Miao P, Wang RJ. Clinical observation on effect of Chinese herbal medicine plus human chorionic and progesterone in treating anticardiolipin antibody-positive early recurrent spontaneous abortion[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2002, 22(6):414-416.
- [23] Coticchio G, Sereni E, Serrao L, et al. What criteria for the definition of oocyte quality? [J]. An N Y Acad Sci, 2004, 103(4):132-144.
- [24] 郑燕君, 陈佩珊, 林美珊, 等. 抗精子抗体与早期自然流产的相关性分析[J]. 实用医技杂志, 2004, 11(6):981-983.
Zheng YJ, Chen PS, Lin MS, et al. The analysis on relationship between AsAb and early spontaneous abortion[J]. J Pract Med Tech, 2004, 11(6):981-983.
- [25] 张秀成, 贾丽莉, 李伟, 等. 反复流产夫妇血清抗精子抗体检测的临床研究. 中华妇产科杂志, 1990, 25(1):21-23, 61-62.
Zhang XC, Jia LL, Li W, et al. Clinical study on circulating antisperm antibodies in women with recurrent abortion[J]. Chin J Obstet Gynecol, 1990, 25(1):21-23, 61-62.
- [26] Witkin SS, David SS. Effect of sperm antibodies on pregnancy outcome in a subfertile population[J]. Am J Obstet Gynecol, 1988, 158(1):59-62.
- [27] Check ML, Check JH, Katsoff D, et al. ICSI as an effect therapy for male factor with antisperm antibodies[J]. Arch Androl, 2000, 45(3):125-130.
- [28] Al-Hussein K, Al-Mukhalafi Z, Bertilsson PA. Value of flow cytometric assay for the detection of antisperm antibodies in women with a history of recurrent abortion. Am J Reprod Immunol, 2002, 47(1):31-37.
- [29] 夏桂成. 不孕不育与月经周期调理[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000, 218-228.
Xia GC. Conditioning on infertility and menstrual cycle[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000:218-228.
- [30] 龙田, 刘磊. 免疫性不孕中医治疗进展[J]. 山东中医药杂志, 2008, 27(5):356-359.
Long T, Liu L. The treatment of immune infertility with Chinese medicine[J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2008, 27(5):356-359.
- [31] 赵红艳, 罗颂平. 反复自然流产与抗生殖免疫抗体的相关研究评析[J]. 中医药学刊, 2005, 23(2):314-315.
Zhao HY, Luo SP. Study on recurrent spontaneous abortion and anti-reproductive antibody[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2005, 23(2):314-315.

(收稿:2010-01-04 修回:2010-03-15)