

· 专题笔谈 ·

免疫性不孕症中西医结合诊疗的思考

王 凌^{1,2,3} 潘心瑶^{1,2,3}

据统计,约 10%~15% 的育龄夫妇患有不孕症,其中约 10% 的患者原因不明^[1]。对于这部分不孕症的发病病因、发病机制多认为与免疫相关。已有研究表明,免疫性不孕症与多种生殖免疫抗体相关,包括抗精子抗体(AsAb)、抗子宫内膜抗体(EmAb)、抗心磷脂抗体(AcAb)、抗卵巢抗体(AOAb)、抗透明带抗体(ZPAb)、抗绒毛膜促性腺激素抗体(AhCGAb)等^[2,3]。这些抗体可从各个方面影响生育的多个环节,现分述如下。

1 免疫性不孕症的病因与发病机制

1.1 AsAb

AsAb 阳性属于最常见的免疫性不孕发病类型^[4]。精子可以作为潜在的自身抗原,还可作为同种抗原,从而使男性或女性产生 AsAb,导致免疫性不孕症。但受限于不同检测设备和方法,AsAb 在不孕症夫妇中的检测率差异较大,国内外文献报道结果亦存在较大不同^[5-7]。

随着研究的深入,人们逐渐揭示了 AsAb 的产生机制及其导致不孕的具体环节。男性产生抗精子抗体多为相关防御机制遭破坏所致,如生理屏障破坏后精子抗原暴露,引起免疫应答,或微生物感染后产生交叉抗体等^[8,9]。而女性产生抗精子抗体的原因较多,女性生殖道感染、月经期性生活及生殖道损伤导致黏膜免疫防御机制削弱,精子抗原可被女性宫颈上皮或子宫内膜免疫细胞识别,引起生殖道局部或全身免疫反应而产生 AsAb。此外,男性精浆在女性 AsAb 的产生中也有重要作用。精浆中存在许多免疫调节因子,如前列腺素 E(PGE)、转化生长因子 β (TGF- β),可抑制女性细胞免疫应答、补体系统的激活以及抗原-淋巴细胞相互作用^[10-12]。有临床试验表明,接受辅助生殖的妇女在胚胎移植期进行性交,可提高妊娠的成功率^[13]。故男性精浆免疫抑制成分的减少,可能诱发女性相关免疫应

答,降低妊娠率。当精子抗原被识别后,精子激活 B 细胞产生 AsAb,同时诱导形成精子反应性 T 细胞(sperm-reactive T cell),产生精子毒性作用^[14]。少量的 AsAb 并不足以导致不孕,而女性体内相关免疫网络功能紊乱亦或存在某些易感基因,可使 AsAb 产生不断增加,造成体内该抗体滴度升至一定水平,影响生育。人白细胞抗原(HLA)基因与 AsAb 的关联性目前受到较广泛的认可,如已在亚洲不孕症人群中证实 AsAb 的产生与 HLA-DR、HLA-DQ 基因型相关^[15,16]。当 AsAb 与精子表面抗原结合,精子凝集而难以通过宫颈粘液,并受到补体和/或细胞介导的杀伤作用,巨噬细胞和杀伤细胞识别精子抗原抗体复合物,精子获能、顶体反应以及识别透明带结合部位的过程受阻,影响受精卵的形成和早期胚胎发育^[4,17]。

1.2 EmAb

EmAb 是一种以子宫内膜组织为靶细胞的自身抗体,其抗体种类多样,如在子宫内膜异位症患者中,EmAb 针对的抗原主要是内皮细胞^[18]。正常情况下子宫内膜随月经发生周期性剥脱,对机体无抗原性;在子宫内膜异位症、人工流产刮宫、子宫内膜炎等情况下,子宫内膜组织可向抗原或者半抗原转化,刺激机体产生 EmAb。其中人工流产后妇女 EmAb 的发生率高达 24%~61%^[1],子宫内膜异位症与不孕症的相关性也在基础和临床试验中得到证实^[19]。子宫内膜的结构与功能受到 EmAb 作用,引起免疫性病理损伤,影响受精卵的着床和发育,从而导致流产的发生。

1.3 AcAb

AcAb 是一组能与多种含有磷脂结构的抗原发生反应的抗体,多见于复发性流产患者^[20]。它能导致体内 PGE 与血栓素 A2(TXA2)比例失衡,诱导胎盘绒毛间血栓形成,造成胎盘组织痉挛和缺血,从而引起妊娠失败^[21]。此外,有学者推测,由于卵巢、精子和子宫内膜组织中均存在磷脂成分,其与 AcAb 结合形成免疫复合物,可能通过卵细胞形成和排出、使精子获能与顶体反应、受精卵着床以及胚胎发育成熟和种植四个主要环节影响受孕和妊娠^[22]。国内外多项临床试验已表明,AcAb 与复发性流产密切相关^[23-25],可作为机体抗体

作者单位: 1. 复旦大学附属妇产科医院暨妇产科研究所(上海 200000); 2. 复旦大学中西医结合研究院(上海 200000); 3. 上海市女性生殖内分泌相关疾病重点实验室(上海 200000)

通讯作者: 王 凌, Tel: 021-63455050-8271, E-mail: dr.wangling@fudan.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20181224.299

免疫识别过度和免疫应答失调的敏感指标。

1.4 其他抗体

AOAb 是指针对卵巢组织中如卵泡膜细胞、颗粒细胞、卵泡液、透明带等抗原的抗体。AOAb 针对的抗原除卵巢组织外,还包括作用于卵巢组织的促性腺激素及其组织受体蛋白^[26]。自身免疫功能紊乱、感染、手术、多次穿刺取卵等都有可能导致 AOAb 的产生。AOAb 一方面协同补体产生细胞毒作用,影响卵巢卵泡发育引起卵巢功能减退,导致卵巢早衰;另一方面造成下丘脑—垂体—卵巢(HPO)轴功能紊乱,活化卵巢内免疫细胞,导致局部类促性腺物质分泌异常,对性激素和促性腺激素响应低下,继而导致不孕^[27, 28]。

透明带是卵母细胞及颗粒细胞所分泌的,由 4 条多肽链通过二硫键结合而成的复合糖蛋白。作为精卵识别和胚胎种植的关键性介质,它是卵细胞外表的特有结构,覆盖于卵母细胞、排卵期的卵泡及着床前受精卵外。ZPAb 在卵透明带表面与其相应抗原结合,形成抗原抗体复合物,可以干扰卵泡发育、阻断精子—透明带结合,干扰子宫内膜胚胎植入等^[29]。利用透明带相关疫苗,已成功建立卵巢早衰模型,证明了其对生殖功能的影响,但具体原因不明,推测可能与诱导细胞毒性 T 细胞以及阻碍颗粒细胞与卵母细胞的交流有关^[30]。

人绒毛膜促性腺激素(hCG)是由胎盘合体滋养层细胞分泌,维持早期妊娠的重要激素,可以调整子宫内膜以利于胚胎着床并阻止母体对胎儿的排斥反应。AhCGAb 出现于复发性流产、继发性不孕或注射过 hCG 的患者体内的概率更大,是因为该人群接触过 hCG 抗原,因而刺激免疫系统发生相应的免疫应答^[31, 32]。AhCGAb 可直接中和 hCG 的活性部位,使后者丧失对胎儿发育的支持保护作用,妊娠不易维持。尽管此抗体指标的检测已经纳入临床,其产生的具体机制仍不明确,仍需进一步研究。

2 免疫性不孕症的治疗

由于免疫性不孕症的病因是由免疫抗体引起且其种类多样,因此诱导母体产生免疫耐受来避免这种排斥反应在治疗中尤为重要。目前免疫性不孕症的治疗无统一的规范与指南,不同治疗方法的疗效尚未经过大规模循证医学证实。AsAb 阳性患者在免疫性不孕症患者中占大多数,临床试验对象较多,故近年临床上对此类患者治疗的报道较多见,西医多采用包括糖皮质激素、阿司匹林等药物在内的免疫抑制治疗、隔绝疗法以及宫腔内人工受精(IUI)和体外受精—胚胎移植(IVF-ET)。中医治疗以补肾为主,辅以滋阴降火、活血化瘀、清利湿热、解毒消瘀、补气健脾等,同时配合辅助生殖技术。

2.1 西医治疗

对于自身抗体阳性患者的免疫抑制疗法多样,包括阿司匹林、阿司匹林联合肝素、糖皮质激素、糖皮质激素联合阿司匹林等,其中使用糖皮质激素进行治疗较为常见。糖皮质激素可通过抑制细胞因子及淋巴生长因子的产生,使抗体、抗原抗体复合物减少,从而影响人体的免疫应答反应,常用方法包括局部给药法、大剂量间歇给药法及小剂量持续给药法^[33]。同时糖皮质激素可辅助 IVF-ET 以提高成功率,在一项临床试验中,将 116 例欲行 IVF-ET 的 AcAb 阳性患者随机分为观察组(甲基泼尼松龙+阿司匹林)和对照组,结果表明,使用甲基泼尼松龙(8 mg/d)联合阿司匹林(50 mg/d)治疗的 AcAb 阳性患者较未治疗患者有更高的受孕率和妊娠率,同时接受治疗的 AcAb 阳性患者与 AcAb 的育龄女性相比结局无明显差异^[34]。但目前临床使用何种免疫抑制剂以及何时联合阿司匹林仍无统一标准,需结合超声监测孕妇排卵加以判断。男性产生 AsAb 也是免疫性不孕症的一个原因,因此使用免疫抑制剂减少男性自身免疫系统对精子的免疫应答,可减少抗精子抗体的产生。

隔绝疗法目前也可作为一种辅助手段进行治疗。正常情况下精子仅在女性生殖道中停留,一旦因感染、手术、外伤等原因发生生殖道黏膜破损,使精子进入血液系统被巨噬细胞识别或巨噬细胞进入生殖道,可激活免疫系统产生 AsAb。避孕套的使用可减少精子抗原对女性生殖道刺激,减少体内抗体的浓度。

辅助生殖技术主要包括 IUI 和 IVF-ET。IUI 是将男性精液进行高质量处理后直接注入宫腔,可避免精液与宫颈黏液中精子抗体的反应,提高受孕机会。IVF-ET 是指在体外将精子和卵子结合,形成胚胎后植入宫腔。此过程不仅可避免精子与女性生殖道接触,还可形成透明带,从而使受精卵得到保护,提高着床成功率。临床上选用 IUI 还是 IVF 也需根据患者年龄、卵巢状态等具体情况制定个体化的治疗方案,一项 407 例临床患者的回顾性分析研究表明,有 IUI 指征者应首先考虑 IUI 治疗;年龄≤34 岁的患者,建议先进行 2~3 周期的 IUI 治疗,如无效再考虑其他助孕方式;≥35 岁患者随着卵巢功能衰退,子宫内膜容受性和胚胎发育潜能下降,单纯增加 IUI 周期数对提高妊娠率意义不大,因此应尽早进行 IVF-ET 治疗,以增加获得妊娠的机会,改善临床结局^[35]。

2.2 中西医结合治疗

中医治疗的特点是辨证论治,强调“辨证求因,审因论治”^[36]。辨证需要病症结合、谨守病机、衷中参

西;论治需要方证对应^[37]。即首先辨疾病的基本病机,在此基础上再进行辨证,同时可参照西医学说,在治疗时针对病机选择方剂。李大金等^[38]用滋阴降火中药知柏地黄丸治疗 32 对精子抗体和(或)透明带抗体阳性的免疫性不孕夫妇,结果表明,不孕夫妇抗体阳性一方经口服知柏地黄丸 3~6 个月后,26 例患者精子抗体和(或)透明带抗体转为阴性(转阴率 81.3%),且有 8 例受孕(受孕率 25%)。刘瑜等^[39]人将 90 例 AsAb 阳性患者随机分为祛湿固本汤+泼尼松观察组(祛湿固本基础方:半夏 10 g、陈皮 10 g、云苓 10 g、苍术 10 g、薏苡仁 30 g、扁豆 30 g、甘草 6 g、黄芪 15 g、白术 15 g、防风 10 g、菟丝子 15 g、枸杞子 15 g)和泼尼松对照组,观察组根据辨证分型加减治疗,结果提示观察组临床疗效较对照组有明显改善。吴俊萍等^[40]比较了 62 例逐瘀消癥汤(基本方:丹参 15 g、赤芍 15 g、续断 15 g、桃仁 15 g、生甘草 10 g、牡丹皮 10 g、红花 10 g、菟丝子 10 g、枸杞子 10 g、川芎 10 g、当归 10 g、黄芪 20 g、鸡血藤 30 g、蜈蚣 1 条)配合醋酸泼尼松治疗患者和 62 例单纯醋酸泼尼松治疗患者,结果提示逐瘀消癥汤联合西药治疗较单纯西药治疗瘀阻胞宫免疫性不孕症患者有确切疗效。崔海峰^[41]提出脾五行属土能承载万物,肾主生长发育与生殖,肾内蕴育元阴与元阳,肾为人体生命之本源,保障着机体的湿度与温度。胎孕的形成关键依赖于母体之肾气,肾气旺盛,阳回土温而万物资生,火生胞暖而孕育有期,脾与肾相和则胎息成。因此免疫性不孕症的治疗,当以滋肾补肾为主外,同时必须辅以健脾而调理气血为助。

针刺治疗近年在中医治疗免疫性不孕症中的辅助作用也逐渐显现。吕荣华等^[42]将 100 例免疫性不孕症患者随机分为抑抗散+针灸组(抑抗散基本方:黄精、黄芪、丹参、当归、菟丝子、淫羊藿、枸杞子、赤芍;穴位:取中脘、天枢、脾俞、足三里、阴陵泉、曲池、三阴交等穴)和对照组(泼尼松),同时将患者分为肾虚血瘀型、脾虚血瘀型、气滞血瘀型和湿热瘀滞型,并加以调整抑抗散的方子,结果显示治疗组综合疗效较对照组有明显改善。杨雅琴等^[43]将 90 例属脾肾两虚型的 AsAb 阳性的患者分为西医组(醋酸地塞米松、维生素 C 片、维生素 E 软胶囊、阿司匹林肠溶片)、中药针刺组(中药:黄芪 10 g、党参 12 g、茯苓 10 g、白术 10 g、甘草 6 g、黄精 12 g、刺五加 10 g、仙灵脾 10 g、菟丝子 10 g、紫石英 10 g,夹瘀者加丹参 15 g,兼有湿热者加车前子 15 g,蒲公英 10 g,金刚藤 12 g;针刺:主穴:三阴交、足三里、中极、肾俞、关元。配穴:肝经湿热

配太冲、太溪、天枢、阳陵泉,夹瘀者配气海、血海、合谷)和中西药针刺组(西医组加中药针刺组疗法),结果提示中西医组 AsAb 转阴率优于西医组和中医组,中医组与西医组比较,差异无统计学意义。

3 小结

目前,免疫性不孕症的发病机制尚未完全清楚,若能进一步明确机体内不同环境及免疫因素如何影响疾病的各个环节,将对此类不孕症的防治起到重要作用。中医药对免疫性不孕症的治疗已有多项临床研究表明有肯定疗效,但仍应加强免疫性不孕症中西医结合治疗的基础研究,结合现代医学的科技手段,更进一步探索其机制。

参 考 文 献

- [1] 王铮,仇东辉,黄国香,等. 不孕不育妇女自身免疫抗体的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(1): 10-11.
- [2] 陈延斌,吕祺. 女性不孕及流产患者 5 种免疫抗体检测分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(10): 1524-1525.
- [3] 师萍,杨万浩,周艳. 不孕不育妇女血清中抗心磷脂抗体、抗 β_2 糖蛋白 1 抗体和抗精子抗体的检测价值[J]. 吉林医学, 2013, 34(26): 5320-5322.
- [4] 林其德,范鸿杰. 抗精子抗体相关免疫不孕[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(9): 707-710.
- [5] 马兴璇,生淑亭,韦丽丽,等. 不明原因不孕患者血清抗精子抗体和抗透明带抗体检测结果研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(1): 94-95.
- [6] 屈萍,武雅莉,刘郁明. 不孕(育)症患者精浆、宫颈分泌物中抗精子抗体检测结果[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(5): 128.
- [7] Mahdi BM, Salih WH, Caitano AE, et al. Frequency of antisperm antibodies in infertile women[J]. J Reprod Infert, 2011, 12(4): 261-265.
- [8] Zhao Y, Zhao E, Zhang C, et al. Study of the changes of acrosomal enzyme, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase of infertile patients with positive antisperm antibody in seminal plasma[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(3): 639-642.
- [9] Kiran R, Shrivastav TG. A correlation study between steroid hormone levels and anti-sperm antibodies in serum and seminal plasma of men with or without reduced sperm motility[J]. J Endocrinol Reprod, 2007, 11(1): 31-35.
- [10] Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells[J]. Microbes Infect, 2001, 3(11): 947-954.
- [11] 阴克强,双卫兵. 免疫性不孕(育)相关抗精子抗体的研究进展[J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(10): 88-92.

- [12] Robertson SA. Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract [J]. *Cell Tissue Res*, 2005, 322(1): 43–52.
- [13] Tremellen KP, Valbuena D, Landeras J, et al. The effect of intercourse on pregnancy rates during assisted human reproduction [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(12): 2653–2658.
- [14] Brazdova A, Senechal H, Peltre G, et al. Immune aspects of female infertility [J]. *Int J Fertil Steril*, 2016, 10(1): 1–10.
- [15] Tsuji Y, Mitsuo M, Yasunami R, et al. HLA-DR and HLA-DQ gene typing of infertile women possessing sperm-immobilizing antibody [J]. *J Reprod Immunol*, 2000, 46(1): 31–38.
- [16] Bao X, Wang WJ, Dai N. Study of the correlation between 51 immune infertility patients of the Han nationality in Anhui and HLA-DQA1 gene and treatment of Mianbu III [J]. *Chin J Integr tradit West Med*, 2011, 31(3): 334–337.
- [17] Williams J, Samuel A, RK N. Presence of anti-sperm antibodies reactive with peptide epitopes of FA-1 and YLP12 in sera of immunofertile women [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2008, 59(6): 518–524.
- [18] Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, et al. Female infertility and serum auto-antibodies: a systematic review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 53(1): 78–86.
- [19] D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, et al. Endometriosis and subfertility: is the relationship solved? [J]. *Semin Reprod Med*, 2003, 21(2): 243–254.
- [20] 杨秀芳, 冯亚斌, 贾卫静, 等. 免疫因素在复发性流产发病中的作用 [J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(7): 792–794.
- [21] Takakuwa K, Ooki I, Nonaka T, et al. Prophylactic therapy for patients with reproductive failure who were positive for anti-phospholipid antibodies [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2006, 56(4): 237–242.
- [22] 林其德, 程忠平, 赵爱民, 等. 自身免疫与不孕的热点问题讨论 [J]. *现代妇产科进展*, 2004, 13(3): 161–170.
- [23] 刘皓. 复发性流产诊治中检测生殖免疫抗体的临床观察 [J]. *社区医学杂志*, 2018, 16(12): 51–52.
- [24] Velayuthaprabhu S, Archunan G. Evaluation of anticardiolipin antibodies and antiphosphatidylserine antibodies in women with recurrent abortion [J]. *Ind J Med Sci*, 2005, 59(8): 347–352.
- [25] Gharavi AE, Pierangeli SS, Levy RA, et al. Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2001, 44(1): 11–19.
- [26] 黄鹏, 常笑雪. 抗卵巢抗体在不明原因不孕、流产中的作用 [J]. *山西医学杂志*, 2005, 34(8): 950–951.
- [27] 邹元曦, 吴克明. 免疫性不孕发病机制研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2010, 12(2): 111–113.
- [28] Edassery SL, Shatavi SV, Kunkel JP, et al. Autoantigens in ovarian autoimmunity associated with unexplained infertility and premature ovarian failure [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(7): 2636–2641.
- [29] Lloyd ML, Papadimitriou JM, O'Leary S, et al. Immunoglobulin to zona pellucida 3 mediates ovarian damage and infertility after contraceptive vaccination in mice [J]. *J Autoimmun*, 2010, 35(1): 77–85.
- [30] Hasegawa A, Tanaka H, Shibahara H. Infertility and immunocontraception based on zona pellucida [J]. *Reprod Med Biol*, 2014, 13(1): 1–9.
- [31] 李潭, 张嵘, 陈淑平. 血清免疫学相关抗体在原发不孕不育患者中的分布规律研究 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(5): 117–118.
- [32] 薛晓玲, 武雅俐, 刘郁明. 反复流产和不孕不育症血清中抗 HCG 抗体检测分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17(4): 79.
- [33] 田中环, 曲秀芬. 免疫性不孕的中西医治疗近况 [J]. *黑龙江中医药*, 2015, 44(6): 78–80.
- [34] Ying Y, Zhong YP, Zhou CQ, et al. A retrospective study on IVF outcome in patients with anticardiolipin antibody: effects of methylprednisolone plus low-dose aspirin adjuvant treatment [J]. *J Reprod Immunol*, 2012, 94(2): 196–201.
- [35] 纪冰, 马学工. 宫腔内人工授精及后续体外受精-胚胎移植助孕的临床疗效分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(4): 786–788.
- [36] 宋尚晋, 岳小强. 论辨病与辨证 [J]. *山东中医药大学学报*, 2018, 42(5): 381–383.
- [37] 钟丽, 张富强. 辨证论治要点刍议 [J]. *天津中医药*, 2018, 35(9): 678–680.
- [38] 李大金, 李超荆, 朱影. 滋阴降火中药治疗免疫性不孕症 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1995, 15(1): 3–5.
- [39] 刘瑜, 高修安, 潘佳蕾, 等. 祛湿固本汤治疗抗精子抗体阳性不孕的临床观察 [J]. *中医临床研究*, 2016, 8(22): 115–116.
- [40] 吴俊萍. 逐瘀消癥汤配合西药治疗瘀阻胞宫免疫性不孕症患者的疗效 [J]. *中国药物经济学*, 2016, 11(1): 35–37.
- [41] 崔海峰. 免疫性不孕症的中医治疗启悟 [J]. *中国临床研究*, 2018, 10(15): 81–83.
- [42] 吕荣华, 吕荣晴. 抑抗散配合针灸治疗免疫性不孕症 [J]. *中医临床研究*, 2016, 8(30): 88–89.
- [43] 杨雅琴, 黄晓桃, 何丹娟, 等. 中西药联合针刺治疗 AsAb 阳性免疫性不孕症的临床效果观察 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(7): 626–628.

(收稿: 2018-10-05 在线: 2019-01-24)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶