

抗心磷脂抗体导致妊娠丢失的免疫病理机制 及安子合剂的干预作用

朱姝¹, 陆启滨^{2*}

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 江苏省中医院, 南京 210029)

[摘要] **目的:**探讨抗心磷脂抗体(ACA)导致妊娠丢失与 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺调节性 T(CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg)细胞的关系及安子合剂的免疫调节机制。**方法:**将 BALB/c 小鼠随机分组:空白组、模型组、安子合剂组(低、中、高剂量组)、阿司匹林组。于妊娠第 1 天,空白组和模型组以等量蒸馏水灌胃,安子合剂组(低、中、高剂量组分别以 37.7, 75.4, 150.8 g·kg⁻¹·d⁻¹)药液 ig,阿司匹林组以 0.019 5 g·kg⁻¹·d⁻¹ ig,连续给药 14 d。于妊娠第 8,12 天通过给孕鼠腹腔注射抗心磷脂抗体-IgG(ACA-IgG),建立 ACA 阳性妊娠丢失动物模型。用流式细胞仪测定各组孕鼠外周血 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞的比例;用 ELISA 法测定各组孕鼠外周血 ACA 的滴度;并观察各组孕鼠胚胎吸收及胎鼠发育情况。**结果:**模型组 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞的比例较空白组显著下降(2.67 ± 0.51)%, (9.849 ± 1.774)%, *P* < 0.01;与模型组相比,安子合剂低、中剂量组均能显著升高 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞的比例(9.47 ± 1.26)%, (7.61 ± 1.07)%, *P* < 0.01,显著降低 ACA 的滴度(*P* < 0.01),安子合剂低剂量组优于中剂量组。安子合剂低剂量组能显著降低胚胎吸收率,显著增加胎鼠和胎盘质量(*P* < 0.05)。**结论:**ACA 导致妊娠丢失的病理机制与免疫调节细胞-CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞比例减少有关。安子合剂干预 ACA 导致妊娠丢失的免疫调节机制是通过增加 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞的比例来实现的,其作用的强弱与药物的剂量相关。

[关键词] 抗心磷脂抗体;妊娠丢失;CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺调节性 T 细胞;安子合剂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)11-0177-05

Study on the Immunopathogenesis of Anticardiolipin Antibody Induced Fetal Loss and the Interference of Anzi Heji

ZHU Shu¹, LU Qi-bin^{2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the immune pathological mechanism of anticardiolipin antibody (ACA) induced fetal loss and the immune regulation mechanism of Anzi Heji. **Method:** BALB/c mice were randomly divided into 6 groups: control group, model group, low dose group, middle dose group and high dose group of Anzi Heji, aspirin group. At the first day of pregnancy, distilled water was orally given in control group and model group, while the mice in Anziheji groups were given Anziheji groups at dose of 37.7, 75.4, 150.8 g·kg⁻¹·d⁻¹ respectively, the mice in aspirin group were given aspirin with 0.019 5 g·kg⁻¹·d⁻¹. The administration was given for 14 days, once a day. ACA-IgG injected to pregnant mice by intraperitoneal injection to establish animal model of ACA induced fetal loss on the day 8 and day 12 of pregnancy. The peripheral blood CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg cells ratio was detected by flow cytometry; ACA level of mice pregnancy was detected by ELISA; the embryo resorption and fetal development situation were observed. **Result:** In model group, the peripheral blood CD4⁺

[收稿日期] 20111017(017)

[基金项目] 江苏省中医药领军人才项目基金课题(LJ200910)

[第一作者] 朱姝,博士,住院医师,从事生殖内分泌、流产类疾病研究,Tel:13685228105,E-mail:zswater115@sina.com

[通讯作者] *陆启滨,教授,主任医师,博士生导师,从事妊娠流产类疾病和更年期综合症的中西医结合研究,Tel:13851603206,E-mail:wenwd@nuaa.edu.cn。

CD25⁺FOXP3⁺Treg cells ratio was significantly lower than the control group (2.67 ± 0.51)% vs (9.85 ± 1.77)% ($P < 0.01$); compared with model group, the low and middle dose group of Anzi Heji could increase CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg cells ratio significantly (9.47 ± 1.26)% , (7.61 ± 1.07)% vs (2.67 ± 0.51)% , $P < 0.01$, and significantly reduce the titer of ACA ($P < 0.01$), the low dose group of Anzi Heji was better than the middle dose group of Anzi Heji ($P < 0.01$). The low dose group of Anzi Heji could significantly reduce the resorption rate, and significantly increased fetal weight and placental weight ($P < 0.05$). **Conclusion:** Pathological mechanism of ACA induced fetal loss is related to decreasing immune cells-CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg cells percentage. The immune regulatory mechanism of Anzi Heji on ACA induced fetal loss can be achieved by increasing the CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg cells ratio,

[**Key words**] antiscardioliipin antibody; fetal loss; CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg cells; Anzi Heji

抗心磷脂抗体(ACA)阳性导致妊娠流产的机制,以往研究大多认为与凝血功能障碍、血栓形成等因素有关,但近年来研究表明^[1-2]补体激活等免疫调节异常与ACA阳性导致的流产也密切相关。CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺调节性T(CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg)细胞是机体重要的免疫调节细胞,CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg细胞的比例失调,可导致母体产生针对胎儿的免疫排斥反应而发生流产。安子合剂治疗ACA阳性先兆流产具有一定疗效^[3],可改善临床症状,降低抗体滴度,提高保胎成功率,但对其免疫作用机制的研究较少。

本研究通过建立ACA导致妊娠丢失动物模型,观察空白组、模型组、安子合剂高、中、低剂量组、阿司匹林组孕鼠外周血CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg细胞的比例、ACA的滴度、胚胎吸收率及胎鼠发育情况等,探讨ACA导致妊娠丢失与CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg细胞之间的关系以及安子合剂的免疫调节机制,为临床治疗ACA阳性先兆流产提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 雌性BALB/c小鼠60只,8周龄,体重(25 ± 2)g。雄性BALB/c小鼠60只,8~10周龄,体重(30 ± 2)g,中国人民解放军第四军医大学实验动物中心提供,SCXK-(军)2007-007。

1.2 药物 安子合剂:由江苏省中医院提供(批号051226)。安子合剂组成:续断(炒)10g,桑寄生10g,菟丝子10g,太子参15g,白术(炒)10g,钩藤15g,苈麻根30g,甘草(炙)5g,丹参10g,当归10g,黄芩(酒炙)10g等。主要制备工艺及质控:通过正交试验进行工艺优选,加9倍量水浸渍1h后,加热提取40min,滤取药液、药渣再加4.5倍量水,加热提取2次,每次40min,滤取药液,合并3次药液,静置沉淀,滤过,滤液浓缩,分装,即得。成品含

原药材0.58g·mL⁻¹。鉴别:对本处方中的5味药作了薄层色谱鉴别,确定了鉴别方法。选择目前测定条件较为成熟的黄芩所含活性成分黄芩苷为定量指标,对成品所含黄芩苷用HPLC作了含量测定,初步确定成品含黄芩以黄芩苷计不得少于2.25g·L⁻¹。经考察,各项指标均在合格范围内,微生物限度检查也在合格指标范围内,所有项目全部符合要求。在现有包装室温自然条件下可放置18个月,质量较为稳定。将安子合剂分别浓缩成高、中、低剂量,相当于生药含量的7.54,3.77,1.885g·mL⁻¹。阿司匹林,南京白敬宇制药有限公司生产,国药准字H32026500。将阿司匹林肠溶片,溶于蒸馏水中,配成0.975g·L⁻¹的溶液。

1.3 试剂 Mouse Regulatory T cell Staining Kit(其中含有抗鼠FOXP3-PE抗体、抗鼠CD4-FITC抗体、抗鼠CD25-APC抗体以及配套的固定及透膜试剂),为美国eBioscience公司产品。抗心磷脂抗体(IgG)ELISA检测试剂盒,为德国欧盟医学实验诊断股份公司产品。

2 方法

2.1 动物分组及受孕标志 小鼠适应性喂养2d,随机分为6组:空白对照组、模型组、阿司匹林组、安子合剂低、中、高剂量组。按雌雄1:1比例合笼,每天8am进行阴道涂片,2pm观察阴栓,以观察到角化细胞中夹有大量精子和/或见到阴栓为妊娠第0天。

2.2 给药方法 空白对照组和模型组:妊娠第1天给予蒸馏水ig,10mL·kg⁻¹,1次/日。阿司匹林组:妊娠第1天给予溶解后的阿司匹林ig,0.0195g·g⁻¹·d⁻¹,10mL·kg⁻¹,1次/日。安子合剂低、中、高剂量组:妊娠第1天给予浓缩后的安子合剂ig,37.7,75.4,150.8g·kg⁻¹,分别相当于成人剂量,2倍,4倍。10mL·kg⁻¹,1次/日。各组均连续ig给

药 14 d。

2.3 ACA-IgG 及 NH-IgG 的提取 收集 APS 患者含有高浓度 ACA-IgG 抗体 ($>80\text{GPLU}$) 的血清,利用亲和层析法分离 ACA-IgG;正常妊娠者血清 IgG (NH-IgG) 的获得;收集没有免疫性疾病的健康妊娠者血清,用同样的方法分离提取,分离 APS 与正常妊娠孕妇血清。

2.4 动物模型的建立及检测指标 参照文献法^[4-5],于孕鼠妊娠第 8,12 天,给模型组、安子合剂高、中、低剂量组、阿司匹林组孕鼠腹腔注射 15 mg ACA-IgG,空白对照组孕鼠腹腔注射 15 mg NH-IgG,各组均在注射 24 h 后眼眶取血,ELISA 法测定 ACA 的滴度;孕鼠妊娠第 8 天注射 ACA-IgG 或 NH-IgG 前眼眶取血,用流式细胞仪测定 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{FOXP3}^+ \text{Treg}$ 细胞的比例;妊娠第 15 天时处死孕鼠,摘眼球取血,取胎盘、胎鼠称重,观察胚胎吸收情况,计算胚胎吸收率;ELISA 测定 ACA 的滴度,流式细胞仪测定外周血中 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{FOXP3}^+ \text{Treg}$ 细胞的比例。

2.5 统计分析 数据采用 SPSS 16.0 版软件进行统计处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述;符合正态分布计量资料多组间比较用单因素方差分析,不符合正态分布的采用近似 F 检验 Welch 法和 Brown-Forsythe 法进行统计分析,两两比较用独立样本 t 检验,前后比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 各组孕鼠胚胎吸收率比较 模型组胚胎吸收率明显高于空白对照组 ($P < 0.05$),安子合剂中、高剂量组与模型组相比均无显著性差异,安子合剂低剂量组及阿司匹林组胚胎吸收率明显低于模型组 ($P < 0.05$)。安子合剂低剂量组及阿司匹林组与空白对照组相比无显著差异。见表 1。

表 1 各组孕鼠胚胎吸收率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	胚胎吸收率
空白对照	9	-	0.114 ± 0.074
模型	9	-	$0.409 \pm 0.139^{1)}$
安子合剂	8	150.8	$0.348 \pm 0.092^{2)}$
	7	75.4	$0.315 \pm 0.065^{2)}$
	8	37.7	$0.212 \pm 0.103^{1)}$
阿司匹林	8	0.019 5	$0.234 \pm 0.053^{1)}$

注:与空白对照组相比¹⁾ $P < 0.05$;与模型组相比²⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 各组孕鼠妊娠第 8,15 天外周血 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{FOXP3}^+ \text{Treg}$ 细胞比例的比较 妊娠第 8 天,各组 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{FOXP3}^+ \text{Treg}$ 细胞的比例无显著差异。妊娠第 15 天,模型组 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{FOXP3}^+ \text{Treg}$ 细胞的比例较空白对照组显著下降 ($P < 0.01$),其余各组 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{FOXP3}^+ \text{Treg}$ 细胞的比例均上升,安子合剂高、中、低剂量组及阿司匹林组明显高于模型组 ($P < 0.01$),安子合剂低剂量组优于安子合剂高、中剂量组及阿司匹林组 ($P < 0.01$),安子合剂低剂量组与空白对照组比较,无统计学意义。见表 2。

表 2 各组 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{FOXP3}^+ \text{Treg}$ 细胞比例的比较 ($\bar{x} \pm s$) %

组别	n	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	妊娠第 8 天	妊娠第 15 天
空白对照	9	-	4.86 ± 0.80	$9.85 \pm 1.77^{3)}$
模型	9	-	4.38 ± 0.90	$2.67 \pm 0.51^{2)}$
安子合剂	8	150.8	4.43 ± 0.71	$6.87 \pm 0.83^{1,3)}$
	7	75.4	4.69 ± 0.79	$7.61 \pm 1.07^{1,3)}$
	8	37.7	4.91 ± 1.25	$9.47 \pm 1.26^{3)}$
阿司匹林	8	0.019 5	4.85 ± 0.83	$7.59 \pm 1.23^{1,3)}$

注:与空白对照组相比¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组相比³⁾ $P < 0.01$ 。

3.3 各组胎鼠、胎盘质量的比较 模型组胎鼠、胎盘质量明显低于空白对照组 ($P < 0.05$),安子合剂中、高剂量组与模型组比较均无显著性差异,安子合剂低剂量组及阿司匹林组胎鼠、胎盘质量明显高于模型组 ($P < 0.05$);而低于空白对照组。见表 3。

表 3 各组胎鼠、胎盘质量比较 ($\bar{x} \pm s$) g

组别	n	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	胎鼠质量	胎盘质量
空白对照	9	-	$0.392 \pm 0.084^{2)}$	$0.144 \pm 0.018^{2)}$
模型	9	-	$0.138 \pm 0.057^{1)}$	$0.083 \pm 0.032^{1)}$
安子合剂	8	150.8	$0.179 \pm 0.054^{1)}$	$0.105 \pm 0.013^{1)}$
	7	75.4	$0.183 \pm 0.059^{1)}$	$0.109 \pm 0.017^{1)}$
	8	37.7	$0.295 \pm 0.031^{2)}$	$0.136 \pm 0.004^{2)}$
阿司匹林	8	0.019 5	$0.292 \pm 0.051^{2)}$	$0.133 \pm 0.078^{2)}$

注:与空白对照组相比¹⁾ $P < 0.05$;与模型组相比²⁾ $P < 0.05$ 。

3.4 各组 ACA-IgG 滴度的比较 与空白组比较,模型组、安子合剂高、中、低剂量组、阿司匹林组 ACA-IgG 滴度在妊娠第 9 天升高,在妊娠第 13 天最高,妊娠第 15 天有所下降。妊娠第 9,13,15 天,模型组 ACA-IgG 滴度明显高于空白对照组 ($P < 0.01$),安子合剂高剂量组与模型组比较无统计学

意义,安子合剂中、低剂量组、阿司匹林组 ACA-IgG 滴度均低于模型组 ($P < 0.05$),安子合剂低剂量组优于安子合剂中剂量组及阿司匹林组 ($P < 0.01$),

安子合剂中剂量组与阿司匹林组比较无统计学意义。见表 4。

表 4 各组 ACA-IgG 滴度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

GPL/U

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	妊娠第 9 天	妊娠第 13 天	妊娠第 15 天
空白对照	9	-	2.201 ± 0.589 ³⁾	2.886 ± 0.712 ³⁾	2.272 ± 0.727 ³⁾
模型	9	-	30.249 ± 6.540 ²⁾	36.226 ± 5.860 ²⁾	27.327 ± 3.847 ²⁾
安子合剂	8	150.8	24.757 ± 4.685 ¹⁾	30.555 ± 3.462 ¹⁾	22.548 ± 2.766 ¹⁾
	7	75.4	20.671 ± 2.467 ^{1,3)}	26.521 ± 3.020 ^{1,3)}	19.097 ± 2.896 ^{1,3)}
	8	37.7	12.869 ± 2.502 ^{1,4)}	15.356 ± 3.152 ^{1,4)}	9.376 ± 2.514 ^{1,4)}
阿司匹林	8	0.019 5	20.009 ± 3.701 ^{1,3)}	27.274 ± 3.217 ^{1,3)}	19.572 ± 2.259 ^{1,3)}

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

4.1 建立动物模型的研究 在 ACA 导致妊娠丢失动物模型的建立方面,国内外研究极少。本实验通过在妊娠第 8,12 天给孕鼠腹腔注射 ACA-IgG,在妊娠第 15 天时流产鼠外周血 ACA-IgG 滴度升高,出现胚胎吸收率增加,表明胚胎丢失,证实本方法造模成功。本造模方法所用抗体来自于 APS 病人血清,而这些病人体内异常的 ACA-IgG 是导致流产的主要因素,我们所用的亲和层析法又是目前比较常用的提取 IgG 的方法,与其他造模法相比,具有价格低廉,模型较稳定的优点,便于大规模动物实验研究,为进一步研究药物的作用机制提供平台。

4.2 ACA 流产与 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞的关系 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞是具有免疫调节功能的细胞,参与体内多种免疫调节,人及鼠的 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞具有类似的表型和分布,能够广泛识别各种不同的自身或外来抗原,抑制自身反应性 T 细胞的免疫反应、抑制传统 T 细胞的活化以及促进一些抑制性细胞因子的分泌等。胚胎作为同种半抗原而不被母体排斥,有赖于母胎界面免疫耐受的维持^[6]。FOXP3 是 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞产生及功能的关键调节基因,特异性表达于 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞,是调控 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞发育和发挥免疫抑制功能的关键因子,在初始型 T 细胞向有利于妊娠的 Th2 型分化的过程中起着重要作用^[7-9],CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞的减少,将导致母体对胚胎排斥而发生流产。本实验结果显示 ACA 导致妊娠丢失模型孕鼠外周血 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞的比例较空白对照组明显减少,证实 ACA 导致妊娠丢失与免疫细胞调节异常,母体

对胚胎发生免疫排斥密切相关。我们分析认为 ACA 进入动物体内,随着 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞的减少,机体免疫调节功能下降,ACA 与母胎界面形成的磷脂结合形成免疫复合物,损伤滋养层细胞、蜕膜及胎盘组织的血管内皮,导致血管内血栓的形成,从而发生流产。

4.3 安子合剂的作用机制分析:安子合剂具有健脾益肾、和血安胎功效,主要是通过其调节机体免疫功能和改善胞宫微循环来发挥作用的,本研究着重探讨了其免疫机制。我们临床发现此类流产患者多表现为脾肾两虚,胎元不固的症状,脾肾功能与现代医学的免疫功能密切相关,补肾健脾药物大多能调节机体异常的免疫功能。本研究提示,经安子合剂干预后,小鼠外周血 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞的比例明显上升,ACA-IgG 滴度明显下降,胎鼠及胎盘的质量明显增加,说明安子合剂的作用机制是通过增加 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞的比例,来调节异常的免疫功能,降低 ACA 滴度,促进胎鼠全身各器官的发育,改善胞宫内环境,从而阻止了妊娠丢失的发生。

此外,本研究结果还显示:安子合剂低剂量组疗效最好,低剂量恰等同于临床成人用药剂量。随着剂量的增加,其作用会逐渐减弱,分析其原因可能与过高浓度的药液影响小鼠胃肠的消化吸收功能而难以产生药效。中医学认为胃主受纳,脾主运化,过高浓度滋腻碍胃,不利于脾运,另方中所含黄芩、丹参性味苦寒,过量应用亦可伤胃,这些均影响药物疗效的发挥,所以我们认为适当药物剂量才能发挥最佳疗效。

综上所述,我们提出 ACA 导致妊娠丢失的病理

茵芩清肝汤对酒精性肝病大鼠血清 NO, GSH-Px 的影响

张压西^{1*}, 石松², 向婷婷², 于慧杰², 叶之华²

(1. 武汉市中医医院肝胆消化内科, 武汉 430014; 2. 湖北中医药大学, 武汉 430065)

[摘要] 目的: 研究茵芩清肝汤对酒精性肝病大鼠血清一氧化氮(NO)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的影响。方法: 按每天 8~12 mL·kg⁻¹ 52 度白酒(随时间延长而递增, 第 1 周为 8 mL·kg⁻¹, 第 2 周 10 mL·kg⁻¹, 第 3 周起 12 mL·kg⁻¹, 以后继续维持此量, 直至实验结束)配合高脂肪饲料喂养, 造成大鼠酒精性肝病模型。随机分为模型组、正常组、茵芩清肝汤(20 g·kg⁻¹ ig)组, 硫普罗宁(5 mg·kg⁻¹ ig)组、水飞蓟宾(5 mg·kg⁻¹ ig)组进行比较。每组 30 只, 分别于实验第 4 周、第 8 周、第 12 周每组各取大鼠 10 只, 称重后以乙醚麻醉动物, 迅速断头取血, 按常规方法分离血清, 测量 NO, GSH-Px 含量。结果: 模型组大鼠血清 NO 各阶段水平较正常组(15.36 ± 7.2) μmol·L⁻¹ 明显升高(P < 0.01), 第 12 周达到(40.8 ± 7.5) μmol·L⁻¹ (P < 0.01), GSH-Px 各阶段水平较正常组(146.3 ± 51.9) U·mg⁻¹ 明显降低(P < 0.01), 第 12 周达到(86.4 ± 6.4) U·mg⁻¹ (P < 0.01)。各治疗组大鼠血清 NO 各阶段水平较模型组均降低(P < 0.05), 茵芩清肝汤组第 12 周达到(31.12 ± 4.7) μmol·L⁻¹ (P < 0.01); GSH-Px 水平(107.7 ± 31.1) U·mg⁻¹ 较模型组均明显升高(P < 0.01)。结论: 茵芩清肝汤可降低血清 NO 含量、提高 GSH-Px 活性, 抑制脂质过氧化反应, 这可能是它防治酒精性肝病的机制之一。

[关键词] 酒精性肝病; 茵芩清肝汤; 一氧化氮; 谷胱甘肽过氧化物酶; 过氧化酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)11-0181-04

[收稿日期] 20111125(007)

[基金项目] 湖北省卫生厅基金课题(鄂卫函[2005]455号)

[通讯作者] * 张压西, 硕士, 教授, 从事肝胆消化与失眠研究, Tel: 027-82835626, E-mail: 2004wyjs@163.com

机制之一是机体 CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg 细胞减少, 免疫调节功能紊乱, 免疫复合物沉积于母胎界面, 引起母胎界面组织损伤, 母体对胚胎排斥, 导致妊娠丢失。安子合剂干预 ACA 导致妊娠丢失的免疫调节机制是通过增加 CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg 细胞的比例来实现的, 其作用的强弱与药物的剂量相关。

[参考文献]

- [1] Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome[J]. Clin Invest, 2003, 112(11): 1644.
- [2] Jessica Berman, Guillermina Girardi, Jane E Salmon, et al. TNF-α is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody induced pregnancy loss[J]. Immunology, 2005, 174: 485.
- [3] 陆启滨, 任青玲. 安子合剂治疗抗心磷脂抗体阳性致

先兆流产 191 例临床研究[J]. 中华临床医学杂志, 2006, 11(5): 35.

- [4] Holers V M. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody induced fetal loss[J]. Exp Med, 2002, 195(2): 211.
- [5] Redecha P. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury[J]. Blood, 2007, 110(7): 2423.
- [6] Paust S, Cantor H. Regulatory T cells and autoimmune disease[J]. Immunol Rev, 2005, 204: 195.
- [7] Ziegler S F. FOXP3: of mice and men[J]. Annu Rev Immunol, 2006, 24: 209.
- [8] Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells[J]. Nat Immunol, 2005, 6: 338.
- [9] Khattry R, Cox T, Yasayko S A, et al. An essential role for scurfinin CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells[J]. Nat Immunol, 2003, 4(4): 337.

[责任编辑 聂淑琴]