

淋巴细胞主动免疫治疗对反复自然流产的疗效分析及其护理策略

黄华英 孙鸿燕 廖运梅

【摘要】 目的 探讨采用淋巴细胞主动免疫治疗对反复自然流产(RSA)的疗效及其护理策略。方法 选择2010年4月至2011年9月于本院确诊为RSA后完成淋巴细胞主动免疫治疗,并成功随访的154例患者为研究对象。淋巴细胞主动免疫治疗方法:采集配偶(健康)淋巴细胞,若配偶不宜作为免疫原提供者,则选用无关健康个体的淋巴细胞。外周血淋巴细胞治疗方法:患者治疗前应严格避孕。将淋巴细胞悬液1 mL于患者前臂内侧分6~8点皮内注射,治疗1个疗程后检测抗磷脂抗体(APLA),每隔3~4周皮内注射1次,4次为1个疗程。治疗1个疗程结束后,医师指导下妊娠,妊娠后继续巩固治疗1个疗程。疗效判断标准:维持妊娠至20孕周后者判断为治愈。对接受采用淋巴细胞主动免疫治疗患者的护理策略包括:健全登记管理制度、良好的心理疏导、严格护理操作规范(本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会所制定的伦理学标准,得到该委员会批准,征得受试对象本人的知情同意,并为之签署临床研究知情同意书)。结果 ①154例RSA患者接受免疫治疗2个疗程后,APLA呈阳性为146例(94.81%),与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。②154例患者中,136例再次妊娠,妊娠率为88.31%;妊娠至20周后为98例,28例在妊娠后治疗疗程中,49例足月分娩,2例早产,所产婴儿体格、智力发育正常。实施护理策略后,患者满意度提高。结论 淋巴细胞主动免疫治疗对治疗RSA安全有效,但是否值得临床推广应用,尚需进一步研究证实。健全登记管理制度、良好的心理疏导、严格护理操作规范、适时的健康指导等护理策略,可提高对本病患者护理质量。

【关键词】 自然流产; 反复自然流产; 淋巴细胞免疫治疗; 护理

Effect of Lymphocytes Active Immunotherapy on Recurrent Spontaneous Abortion and its Nursing Measures

HUANG Hua-ying, SUN Hong-yan, LIAO Yun-mei. Department of Reproductive Center, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. (Corresponding author: HUANG Hua-ying, Email:592372827@qq.com)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of lymphocytes active immunotherapy on recurrent spontaneous abortion (RSA) and its nursing measures. **Methods** From April 2010 to September 2011, a total of 154 RSA cases who underwent lymphocytes active immunotherapy treatment were included into this study. The procedure of this treatment were the following, peripheral blood lymphocytes of husband (healthy individuals) were collected. If the spouse should not be used as immunogen, then selected unrelated healthy individuals lymphocytes. The standard of the efficacy was the maintenance of pregnancy to 20 gestation weeks. The nursing measures were: improve the registration and management system, good psychological counseling and strict care practices. All of the 154 patients completed the follow-up. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Investigation in Human Being of Affiliated Hospital of Luzhou Medical College. Informed consent was obtained from each participate. **Results** ①After receiving two courses of immune therapy, positive for anti-phospholipid antibody (APLA) was 146 cases (94.81%), there had significant difference between before and after the treatment ($P < 0.01$). ② Among 154 patients, 136 cases (88.31%) were re-pregnancy; pregnancy to 20 weeks after the 98 cases, 28 cases in the course of treatment in pregnancy. **Conclusions** Lymphocytes active immunotherapy is safe and effective. But whether it is worthy of clinical application, further studies are needed to confirm. The improvement of the registration and management system, good psychological counseling, strict care practices and timely guidance of the health care strategy can improve the quality of care to the patients.

【Key words】 abortion; recurrent spontaneous abortion; lymphocyte immune therapy; nursing

DOI:10. 3877/cma. j. issn. 1673-5250. 2012. 03. 014

作者单位:646000 四川泸州,泸州医学院附属医院生殖部

通讯作者黄华英(Email:592372827@qq.com)

对妊娠28孕周前连续发生自然流产 ≥ 3 次,称为反复自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA),与母体缺乏抗磷脂抗体(anti-phospholipid antibody, APLA)有关,可分为免疫性RSA和非免疫

性RSA。自然流产次数越多,则患者体内APLA缺乏可能性越大。若APLA产生不足,则免疫系统容易对胚胎产生免疫攻击,导致母、胎强烈排斥,于孕早期可致RSA,而孕晚期则可致妊娠期高血压疾病及胎儿宫内生长受限,甚至胎死宫内^[1]。目前国内治疗RSA仍以常规安胎、保胎为主,亦可采用免疫球蛋白治疗,但免疫球蛋白属于血液制品,不仅价格昂贵,而且大剂量应用风险高^[2]。本研究对2010年4月至2011年9月于本院确诊的154例RSA患者,采取淋巴细胞主动免疫治疗,并进行随访,旨在探讨淋巴细胞主动免疫治疗及其护理对策对RSA的疗效。现将研究结果,报道如下。

1 研究对象及方法

1.1 研究对象及纳入标准

选择2010年4月至2011年9月于本院确诊为RSA后完成淋巴细胞主动免疫治疗,并成功随访的154例患者为研究对象。其年龄为23~44岁,平均为31.2岁;自然流产次数为3~7次,平均为3.6次。纳入标准:①连续自然流产 ≥ 3 次;②夫妇双方染色体正常,无家族遗传病史;③排除胎儿解剖畸形及器质性病变导致的自然流产;④内分泌检查结果正常(包括生殖、甲状腺及胰岛素测定),基础体温双相型;⑤排除生殖道感染性疾病;⑥自身抗体呈阴性;⑦弓形虫病、其他病毒、风疹、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒(toxoplasmosis, other viruses, rubella cytomegalovirus, herpes, TORCH)(优生5项)均呈阴性;⑧血清封闭抗体呈阴性(本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会所制定的伦理学标准,得到该委员会批准,征得受试对象本人的知情同意,并为之签署临床研究知情同意书)。

1.2 治疗方法

1.2.1 血清封闭抗体检测 采集患者空腹静脉血3 mL,采用酶联免疫法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)进行封闭抗体检测,封闭抗体酶联免疫试剂由北京索奥生物技术有限公司提供(批号:SA-FBKT002,019)。

1.2.2 淋巴细胞获取及预处理 主动免疫原首选配偶淋巴细胞,若配偶不宜作为免疫原提供者,如乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HbsAg)呈阳性等,则选用无关健康个体的淋巴细胞。淋巴细胞获取方法:采集供者外周血(25~30)mL(肝素抗凝),在无菌条件下常规分离提取淋巴细胞,调整淋巴细胞为 $(20\sim 40)\times 10^6/\text{mL}$ ^[3],制备成悬液,立即注射或4℃低温保存待用。

1.2.3 接种方法及疗程 患者治疗前应严格避孕。将淋巴细胞悬液1 mL于患者左、右前臂内侧皮内注射,每侧各3~4个皮丘,治疗1个疗程后检测APLA,每隔3~4周注射1次,4次为1个疗程。治疗1个疗程结束后,医师指导下妊娠,妊娠后继续巩固治疗1个疗程。

1.2.4 疗效标准 若治疗后患者可维持妊娠至孕龄20孕周,超声检查正常,则判定为RSA治愈;否则判定为无效。对成功妊娠患者,随访至分娩。

1.2.5 随访 每3个月对患者妊娠结局进行一次电话随访,包括妊娠时间、再次发生自然流产时间、分娩孕周及新生儿健康状况等。

1.3 护理策略

1.3.1 预约登记管理 ①按照本院自行设计的《淋巴细胞免疫治疗病史采集项目》进行病史采集。核对夫妻双方的身份证并保留复印件,连同男、女方各项检验报告一并归档。配偶检查项目:输血检验、HbsAg、血常规、凝血试验、肝及肾功能、染色体、血型、精液检查;若为无关健康供者,则染色体、血型、精液检查可省略。女方检查项目:输血相关检验、HbsAg、血常规、凝血试验、肝及肾功能、染色体、血型、孕酮、封闭抗体、流产抗体。对异常检查结果应及时报告。②与受试者签署知情同意书。③登记患者联系方式(详细地址及电话)。

1.3.2 接种护理 接种前,对患者心理反应及注射部位(前臂内侧)的组织状况,如皮肤颜色、有无皮疹、硬结、疤痕、感染等进行评估。若患者体质虚弱、情绪紧张,则应取卧位以预防晕针^[4]。接种完成后应测量皮丘纵径及横径,顺序为外上、外下、内下、内上,分别记录于治疗表。治疗完毕后,嘱患者勿按压针眼、勿揉局部皮肤,观察患者皮丘、局部皮肤情况及全身反应,0.5 h后无不良反应方可离院。另外告知患者,注射后(24~72)h若皮丘出现瘙痒及灼痛感属于正常免疫反应,不可抓挠,可轻轻按摩或用75%酒精涂擦皮丘,减轻瘙痒。

1.3.3 健康指导 ①心理疏导:向患者传授免疫治疗相关知识,以消除患者心理障碍,保持良好心态。②饮食指导:指导淋巴细胞提供者(配偶或第3方)在采集淋巴细胞前1 d晚餐摄入清淡饮食,当日晨空腹。指导患者多摄入富含蛋白质, VitC, A, D, E及锌、硒食物,如鱼、牡蛎、动物肝脏、大豆及糙米等,少吃咸鱼、腊肉等腌制食品及辛辣刺激性食物。③疗程指导:本治疗为每3~4周1次,4次为1个疗程。疗程结束后2周复查抗组织相容性抗原(histocompatibility leukocyte antigen, HLA)-DR抗体,若未转阳性,则继

续第2个疗程治疗。使用配偶淋巴细胞接种患者,若连续2个疗程抗体仍未转阳,则建议更换为第3者提供淋巴细胞;若抗体转为阳性,则建议在3个月内妊娠。若妊娠成功,则再继续免疫治疗巩固1个疗程。若免疫治疗结束3个月内仍未妊娠,则再进行1个疗程免疫治疗。

1.4 统计学处理

本研究数据采用SPSS 15.0统计学软件进行统计学处理,免疫治疗前、后APLA比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫治疗前、后封闭抗体变化

本组154例RSA患者,免疫治疗前APLA均呈阴性(缺乏),接受免疫治疗1个疗程后,APLA呈阳性为126例,阳性率为81.81%(126/154)。其余28例患者继续进行第2个疗程免疫治疗后,APLA呈阳性为20例(71.43%,20/28)。154例RSA患者在接受2个疗程的免疫治疗后,APLA总阳性数为146例,总阳性率为94.81%(146/154),与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 免疫治疗后妊娠结果

本组接受免疫治疗的154例患者中,136例(88.31%)妊娠,其中18例经检查确诊为不孕症。目前136例妊娠患者中,98例获得妊娠成功(妊娠超过20孕周、超声检查未见异常者视为妊娠成功),9例再次发生早期流产,1例诊断为异位妊娠,28例尚处于孕早期,妊娠成功率为72.05%(98/136)。目前49例足月分娩,2例早产,所产的婴儿体格、智力发育正常。

2.3 免疫治疗后的其他反应结果

本组接受免疫治疗的154例患者中,发生不良反应者为7例,色素沉着明显为6例;1例主诉注射局部硬结,给予热敷处理后消失,再次治疗未发生类似不良反应。

3 讨论

现代生殖免疫学认为,妊娠是成功的半同种移植过程,在母体免疫功能正常时,既保护母体不受外来微生物侵犯,又使宫内胚胎移植不发生免疫排斥反应,并

维持妊娠继续。正常妊娠时,夫妇HLA不相容,胚胎所携带父源性HLA(在滋养细胞表面)可刺激母体免疫系统,并产生封闭抗体,即抗配偶淋巴细胞特异性IgG抗体APLA,可与滋养细胞表面HLA结合,覆盖来自父系HLA,抑制混合淋巴细胞反应,从而封闭母体淋巴细胞对滋养层细胞的细胞毒作用,保护胚胎或胎儿免受排斥。Zenclussen等^[5]认为,RSA是由于母体不能识别父系抗原而产生的保护性反应。对RSA淋巴细胞免疫治疗的主要机制是由于淋巴细胞免疫可提高患者的免疫反应性,使其获得封闭抗体,防止胚胎或胎儿父系抗原被母体免疫系统识别和杀伤产生的免疫保护^[6]。在淋巴细胞免疫治疗中,健全登记管理制度、优化护理流程,辅以针对性的心理疏导,可不同程度地缓解患者焦虑、内疚、伤心及抑郁等心理;严格护理操作规范、适时健康指导,是提高护理质量的保证。

参 考 文 献

- 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.
- Zhi ZQ, Huang XJ, Huang HP. High-dose immunoglobulin in blocking antibody-negative recurrent spontaneous abortion in pregnant women[J]. *Guangzhou Med J*, 2010, 41(3): 33. [植自勤, 黄小静, 黄惠萍. 大剂量免疫球蛋白在封闭抗体阴性反复自然流产孕妇中的应用[J]. *广州医药*, 2010, 41(3): 33.]
- Lin QD. Basic and clinical research progress of unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2003, 38(8): 481. [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.]
- Liu XQ, Peng GY, ed. Technical specification for clinical nursing: Basic nursing[M]. Guangzhou: Guangdong Science and Technology Publishing House, 2007, 218-220. [刘雪琴, 彭刚艺, 主编. 临床护理技术规范: 基础篇[M]. 广州: 广东科技出版社, 2007, 218-220.]
- Zenclussen AC, Kortebani G, Mazzolli A. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor serum levels in recurrent spontaneous abortions women immunized with paternal white cells[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2000, 44(1): 22.
- Carp JA, Iass Y, Dolicky M, et al. The effect of serum follicular phase luteinizing hormone concentration in habitual abortion: Correlation with results of paternal leukocyte immunization[J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(7): 1702-1705.

(收稿日期:2012-01-01 修回日期:2012-04-19)

黄华英, 孙鸿燕, 廖运梅. 淋巴细胞主动免疫治疗对复发性流产的疗效分析及护理对策[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2012, 8(3): 301-303.