

• 短篇论著 •

环孢素 A 治疗难治性免疫性复发性流产的可行性分析

周冒秀 付锦华

【摘要】 目的 探讨联合环孢素 A (CsA) 治疗难治免疫性复发性流产 (RSA) 的疗效。
方法 选择可查到由免疫异常导致的 RSA 患者, 经用阿司匹林、泼尼松、肝素、丈夫淋巴细胞免疫治疗、静脉注射免疫球蛋白制品 (IVIG) 治疗失败后, 再次妊娠前后在原来治疗的前提下, 加用 CsA 治疗。服药期间查 CsA 谷底浓度维持在 80~150 ng/ml。并经此治疗维持整个孕期。观察疗效及妊娠结局。
结果 104 例参与治疗的患者中, 80 例配合并完成整个孕期治疗, 11 例出现妊娠期高血压, 但未出现子痫前期症状, 12 例配合治疗妊娠失败, 12 例孕中期失访。成功率 76.92%。80 例孕 33~37⁺2 周之间早产分娩, 母子健康, 均为良好的妊娠结局。
结论 联合有效剂量的 CsA 在治疗难治性不明原因 RSA 中有良好疗效和妊娠结局。

【关键词】 流产, 习惯性; 妊娠结局; 环孢霉素

连续发生2次或2次以上的自然流产称复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA), 发病率约5%^[1]。从20世纪90年代至今, 我院对可查到由免疫异常导致的RSA, 应用泼尼松、肝素、阿司匹林、静脉注射免疫球蛋白制品 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 进行治疗, 成功率达到85%, 但依然有15%的患者治疗失败。治疗失败的这些患者, 考虑其主要原因是: 应用现有的治疗方案, 免疫抗体滴度不能降低到理想的状态, 使妊娠失败。故我们想到另外一种免疫抑制剂环孢素 A (cyclosporine A, CsA), 根据研究报道^[2-5], CsA 在母-胎免疫调节中可能起双重调节作用, 既可抑制妊娠失败中母体对胚胎抗原的免疫排斥, 又可促进细胞滋养细胞生长、运动及侵袭力, 从而可能成为治疗反复自然流产等妊娠疾患的有效药物。故本研究对104例难治性免疫性RSA采取联合CsA治疗, 临床分析如下。

一、对象与方法

1. 一般资料: 选择2008年2月至2013年6月的RSA患者1 395例, 本研究已经过潍坊市人民医院医学伦理委员会讨论通过。所有患者在本院或在外院行RSA病因检查中, 排除生殖器官畸形、功能障碍、染色体异常、内分泌异常、感染、家族遗传病等因素。找到免疫性原因, 即抗心磷脂抗体

(anticardiolipin antibody, ACA)、狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LA)、抗磷脂/磷脂结合蛋白 (β 2-GP1) 抗体或抗核抗体 (antinuclear antibodies, ANA)、甲状腺抗体中任何一种抗体阳性, 共计851例, 经对其中743例患者进行传统的系统治疗 (泼尼松、阿司匹林、肝素、IVIG) 后, 104例最终以再次妊娠失败告终, 未能获得存活新生儿。

2. 治疗方法: 查出抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, APA) (ACA、LA、抗 β 2-GP1抗体) 或ANA任一抗体阳性。有>2次的以下方案的治疗史, 但最后一次的治疗均为方案③。治疗方案为以下4种 (所有的4种方案中, 如果查患者封闭抗体阴性, 则加用丈夫淋巴细胞免疫治疗3~6次至此抗体阳性为止。方案①: 孕前应用阿司匹林80 mg/d加泼尼松30 mg/d治疗, 服用2~3个月后排妊娠, 此时若抗体转阴, 则停用所有药物, 每周查抗体, 转阳性后, 即刻用药, 用药方案为: 孕后改为泼尼松15 mg/d, 阿司匹林80~100 mg/d; 持续至妊娠结束前3~7 d。方案②^[6]: 低分子肝素5 000 IU皮下注射q 12 h至q 6 h (14周前根据子宫动脉血流调整用量, 14周后根据脐血流调整用量, 至血流正常时停药, 并每2周测血流1次, 若停药后再升高, 则再加量) + 方案①, 持续至妊娠结束前3~7 d。方案③: IVIG, 400 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, 连续5 d, 每月1次至孕30周 + 方案②至妊娠结束。方案④: 当应用方案③治疗失败后 (妊娠失败), 与患者商定并经患者同意的情况下, 在应用治疗方案③的基础上, 孕前30~60 d (根据抗体浓度情况) 加用CsA 50 mg bid或tid, 并在服药第15天、第30天, 查谷

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.18.034

基金项目: 潍坊市卫生局科研项目计划 (2013-136)

作者单位: 261053 山东省, 潍坊医学院临床学院 (周冒秀); 潍坊市人民医院产科 (付锦华)

通讯作者: 付锦华, Email: 20823776@qq.com

表2 104例孕妇应用CsA治疗前后免疫抗体含量比较(超过正常最大值)

项目	在正常范围内 (例)	<20% (例)	20%~50% (例)	50%~100% (例)	>100% (例)	合计(例)	<50% [例,(%)]
最近一次治疗失败(流产)时	0	1	4	44	55	104	5(4.81)
应用CsA治疗后(分娩或妊娠失败时)	32	23	27	6	4	92	83(89.13) ^a

注:与最近一次治疗失败(流产)时比较, ^a $P < 0.01$

底血CsA浓度,使用药剂量维持在80~150 ng/ml,孕后持续服用本剂量。每月查抗体,若抗体转阴性,则逐渐停用各种药物。若复发阳性,则再加用以上药物。

3. 统计学分析:使用SPSS 16.0进行统计学分析,应用Fisher确切概率法和 χ^2 检验评估计数资料, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

104例患者中,12例孕中期失访,4例分别因胎儿脐疝、法洛四联征、脐带扭转伴脐血流缺失或21三体综合征流产,8例分别于孕13~22周因胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)胎死宫内。80例均于孕33~孕37⁺²周之间,因胎膜早破(premature rupture of membrane, PROM)、临产或胎儿宫内窘迫而早产。行剖宫产40例,自然临产分娩28例,因PROM行缩宫素引产12例(表1)。11例分别于孕13~34周出现妊娠期高血压,但未出现子痫前期症状,并未出现水肿、蛋白尿等肾脏损伤表现,胎儿生长正常。

表1 104例患者产况情况表

项目	例数	%	
结局	成功	80	76.92
	失败	12	11.54
	失访	12	11.54
产时孕周	<33周	4	4.76
	33~35周	32	38.10
	36~37 ⁺² 周	48	57.14
产后出血	<500 ml	72	85.71
	>500 ml	12	14.29
羊水	粪染	11	11.96
	正常	81	88.04
分娩方式	剖宫产	40	47.62
	经阴分娩	44	52.38
孕33周时血浆D二聚体	>1 000 $\mu\text{g/L}$	49	61.25
	200~1 000 $\mu\text{g/L}$	31	38.75
妊娠期高血压	11	11.96	

104例患者在应用了CsA后,血液抗体含量与CsA治疗前比较明显下降。83例抗体含量超过正常最大值<50%,占总数的89.13%,而这一比例在CsA治疗前只有4.81%,两者差异具有统计学意义($P <$

0.01)(表2)。

新生儿出生体重为(2 865±601)g,1 min Apgar评分为9.5±0.6,5 min Apgar评分为9.9±0.1。CRP或呼吸机治疗17例(21.25%),窒息11例(13.75%),7例(8.75%)转NICU治疗,1例因新生儿缺血缺氧性脑病、2例因湿肺产后住新生儿科15~30 d健康出院;余77例新生儿均于产后5 d顺利同母亲同时出院。产后42 d,80例新生儿均无异常,1年后随访,亦均无异常,11例妊娠期高血压患者血压也恢复正常。

三、讨论

1. 免疫性RSA:过往发生自然流产 ≥ 3 次并且APA阳性的患者,再一次出现自然流产的概率高达90%^[7]。APA导致自然流产的主要病理基础可能是胎盘和蜕膜血管内大量血栓形成和梗死。APA可与 $\beta 2$ -GPI复合物结合,对血管内皮细胞造成损伤,促进血管内血栓形成。胎盘血管内的血栓逐渐增多,导致胎盘功能损伤,发生流产^[8]。

2. 免疫性RSA的治疗:对于反复发生自然流产等妊娠失败的治疗,是所有产科医师棘手的问题,目前的治疗方法原理并不清楚,并且许多研究报道了不一致的治疗效果^[9-10]。所以,必须发掘更加有效的措施来治疗妊娠失败。对APA或ACA阳性的免疫性RSA患者的传统治疗方法为:阿司匹林联合低分子肝素^[11-12];泼尼松联合抗凝剂;应用IVIG;以及IVIG联合抗凝剂。在我院,上述治疗方法妊娠成功率超过85%。研究表明^[13-14],应用IVIG治疗APA阳性的RSA患者效果较好,即使患者应用低分子肝素联合泼尼松或阿司匹林治疗失败,亦可以达到不错的效果。

3. 应用CsA治疗难治性免疫性RSA:对免疫性RSA的治疗,依然有10%~15%的患者通过上述方法不能妊娠成功,虽然孕周得以延长,但均发生复发性子痫前期或孕早、中期胎死宫内,以妊娠失败而告终。免疫性RSA为免疫性抗体所致,CsA作为一种免疫抑制剂,可通过多种途径发挥免疫抑制作用,减少免疫性抗体的产生,进而对免疫性RSA起到治疗作用。Kuprash等^[15-16]发现,CsA抑制肿瘤坏

死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族成员TNF α 、LT α 的表达,从而抑制免疫反应的发生。CsA能够显著抑制自身免疫反应,在器官移植后的患者中广泛应用。有研究表明^[3-5],在器官移植后怀孕的患者,为了预防免疫排斥反应,长期服用常规剂量的泼尼松和CsA,没有发现因药物导致的对胎儿及新生儿的不良影响。还有研究表明^[17-18],在早孕期,有效剂量范围内的CsA能够促进细胞滋养细胞生长,改变细胞形态,增加侵袭力。在参考了上述研究后,对于经过传统疗法治疗失败的患者,我们在经济条件允许并且征得患者本人及其家属同意的情况下,有选择地联合应用了CsA进行治疗,64个月来,共有104例患者参与了治疗,80例成功,12例失访,12例妊娠失败。

11例发生妊娠期高血压,究其原因,可能有二:

(1)不排除CsA导致的高血压不良反应;(2)由于免疫抗体导致的胎盘广泛血栓形成引起。正常孕晚期因为处于高凝状态,血浆D二聚体都会比正常人高,但一般不高于1 000 $\mu\text{g/L}$ 。免疫性RSA患者,虽然用了大量的抗凝抗栓药和免疫抑制剂,但是由于免疫抗体不能完全清除,还是不能完全和正常孕妇一样,D二聚体往往会高于1 000 $\mu\text{g/L}$,表明依然有血栓形成,导致了部分患者出现妊娠期高血压,目前的治疗只是尽量改善了患者的病变和症状,从而使胎盘及胎儿能够正常的生长。我们尽量延长患者怀孕时间,但是越到孕晚期,免疫性RSA患者的并发症愈多,宫内环境差,对胎儿极其不利。所以,当胎龄 >34 周时,胎儿肺已经发育成熟,胎儿出生后的生长优势会高于宫内,结束分娩会对胎儿更有利。因此,80例患者都怀孕未及38周而有计划的结束分娩。因新生儿为早产,特别是剖宫产的新生儿,并发症高于正常新生儿。但除3例产后住新生儿科15~30 d健康出院外,余77例新生儿均于产后5 d顺利与母亲同时出院,可以认为本研究中CsA没有对新生儿产生不良影响。

CsA作为免疫抑制剂在体内具有调节免疫的作用,在难治性免疫性RSA的治疗中前景非常广阔,但现在尚缺乏大样本多中心的随机对照研究结果,医疗界对于应用CsA的经验也非常缺乏,迫切需要更深入和广阔的研究来指导临床治疗。

参 考 文 献

[1] 付锦华,王占英,郎芳芳.肝素对反复妊娠丢失伴抗磷脂抗体阳性孕妇的疗效探讨[J].中华围产医学杂志,2004,7(5):276-278.

周冒秀,付锦华.环孢素A治疗难治性免疫性复发性流产的可行性分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2014,8(18):3376-3378.

- [2] Zhou WH, Dong L, Du MR, et al. Cyclosporin A improves murine pregnancy outcome in abortion-prone matings: Involvement of CD80/86 and CD28/CTLA-4[J]. *Reproduction*, 2008, 135(3): 385-395.
- [3] Perales-Puchalt A, Vila Vives JM, López Montes J, et al. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(8): 1363-1366.
- [4] Al-Khader AA, Al-Ghamdi, Basri N, et al. Pregnancies in renal transplant recipients--with a focus on the maternal issues[J]. *Ann Transplant*, 2004, 9(3): 62-64.
- [5] Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, et al. Pregnancy outcome in liver transplant recipients [J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(1): 121-128.
- [6] 付锦华,张海玲,王美,等.低分子肝素钙治疗抗磷脂抗体所致复发性流产[J].中国新药与临床杂志,2004,23(12):905-907.
- [7] 付锦华,苏梅.联合环孢素A治疗难治性不明原因复发性流产六例[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(11):3368-3370.
- [8] Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(4): 1028-1039.
- [9] Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations[J]. *Semin Reprod Med*, 2000, 18(4): 433-440.
- [10] Marsh SG. Nomenclature for factors of the HLA system, update to September 1999[J]. *Eur J Immunogenet*, 2000, 27(1): 55.
- [11] Tzafettas J, Petropoulos P, Psarra A, et al. Early antiplatelet and antithrombotic therapy in patients with a history of recurrent miscarriages of known and unknown aetiology [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 120(1): 22-104.
- [12] Bose P, Black S, Kadyrov M, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: Implications for early pregnancy failure [J]. *Am J Obstet and Gynecol*, 2005, 192(1): 23-30.
- [13] Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182(1 Pt 1): 122-127.
- [14] Graphou O, Chiotti A, Pantazi A, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on the Th1/Th2 balance in women with recurrent spontaneous abortions[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2003, 49(1): 21-29.
- [15] Kuprash DV, Boitchenko VE, Yarovsky FO, et al. Cyclosporin A blocks the expression of lymphotoxin alpha, but not lymphotoxin beta, in human peripheral blood mononuclear cells[J]. *Blood*, 2002, 100(5): 1721-1727.
- [16] Pucci N, November E, Cianferoni A, et al. efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89(3): 298-303.
- [17] Groth K, Brännström M, Mölne J, et al. Cyclosporine A exposure during pregnancy in mice: effects on reproductive performance in mothers and offspring[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(3): 697-704.
- [18] Du MR, Dong L, Zhou WH, et al. Cyclosporin A improves pregnancy outcome by promoting functions of trophoblasts and inducing maternal tolerance to the allogeneic fetus in abortion-prone matings in the mouse[J]. *Biol Reprod*, 2007, 76(5): 906-914.

(收稿日期:2014-07-15)

(本文编辑:戚红丹)