

免疫型复发性流产病因研究及中西医治疗进展

季筱雨¹ 叶平^{1,2}

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; 2. 浙江省立同德医院 浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310012)

摘要: 复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是临床常见的异常妊娠疾病之一, 对其病因与治疗的探索一直是临床研究的热点。RSA发病原因较为复杂, 在临床上大多数患者难以明确病因。近年来随着生殖医学的不断发展, 免疫学因素对RSA的影响逐渐引起重视和广泛研究并取得了较为显著的进展。文章旨在讨论RSA中免疫病因学和发病机制、免疫治疗中的研究进展, 对既往的研究成果作一个小结。

关键词: 免疫因素; 复发性流产

中图分类号: R392.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)05-0402-05

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指与同一性伴侣发生连续3次或3次以上的自然流产, 发生率约(1~5)%。流行病学研究表明, 连续2次自然流产后的妇女第3次妊娠成功率为75%, 连续3次后第4次成功率约为70%, 连续4次后成功率仅有50%, 是非常常见的妊娠期并发症^[1]。RSA的病因比较复杂, 一部分可能由染色体异常、生殖道畸形、内分泌失调、自身免疫异常等造成, 还有一部分病因尚不明确。目前, 免疫因素导致的RSA主要可以分成自身或同种免疫型、封闭抗体缺乏、细胞因子分泌异常等。目前临床上常用的西医治疗方式有低分子肝素、小剂量阿司匹林、Ig、环孢素A(cyclosporin A, CsA)及G-CSF和中医药辅助治疗等。

1 免疫学病因

1.1 自身或同种免疫型 一些自身免疫性疾病, 如SLE、抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、麦胶性肠病等会产生一些自身抗体, 引起自然流产。

1.1.1 抗磷脂抗体(anti-phospholipid antibody, aPL) aPL包括狼疮抗凝抗体、抗心磷脂抗体和抗 β_2 -糖蛋白1抗体。aPL多存在于SLE和APS患者的血清中。SLE是一种累及多系统多器官的自身

免疫性疾病, 在患者的各种自身抗体中, 与RSA关系明确的有aPL、抗 β_2 -糖蛋白1抗体、抗SSA抗体和抗SSB抗体。APS是aPL引起的一系列临床征象。目前aPL和抗 β_2 -糖蛋白1抗体与RSA之间的关系通过建立和研究一定数量的动物模型、流产胎盘免疫检测、临床队列研究等已经得到证实, 其可导致早期或晚期流产^[2], 国际指南^[3]已将APS列入RSA的病因诊断范围。Sacharidou等^[4]研究认为aPL诱导或破坏了正常滋养层细胞的功能, 干扰hCG和生长因子的生成释放, 影响胚胎种植; 通过多种途径引起血液高凝, 致使胎盘血栓形成而导致流产。在aPL中, 与RSA关系最为密切的是抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA), 临床研究证实两者之间有直接关系, ACA是引发RSA的重要因素之一^[5-6], 但其导致流产发生的机制尚未完全明晰。近年来有研究表明抗 β_2 -糖蛋白1抗体是引起APS的主要抗体, 与妊娠疾病有一定关联, 是导致自然流产的重要因素^[7]。

1.1.2 ANA ANA是一类主要存在于血清中的一系列自身抗细胞核抗原抗体的总称。王文强等^[8]发现抗Sm、抗Ro-52、抗Ro-60、抗SSB、抗ds-DNA抗体与RSA存在关联, 其原因可能有以下3种: (1)影响子宫内膜的发育, 使胚胎着床受阻; (2)影响凝血, 致使胎盘血栓形成; (3)抑制滋养层细胞分化。但此关系存在争议, 有研究数据表明RSA患者的血清ANA水平与健康者不存在显著差异^[9]。

1.1.3 麦胶性肠病 又称乳糜泻(celiac disease,

收稿日期: 2018-09-10

作者简介: 季筱雨(1994-), 女, 硕士生, 主要从事中西医结合治疗生殖免疫疾病的研究

通信作者: 叶平(E-mail: yepingzh@163.com)

CD),是由患者对麦胶不耐受而引起的一组以小肠黏膜病变为特征的自身免疫性慢性肠病。此病在国内罕见,也少有相关研究,Casella等^[10]的研究表明一组未经治疗的女性CD患者中,高达50%的患者发生流产或出现其他不良妊娠结局。

1.2 封闭抗体(blocking antibody, BA)缺乏 母体在识别胚胎抗原的同时可以分泌针对父系抗原的封闭性因子,以中和表达在滋养层的同种异体抗原,并且可以直接作用于免疫细胞,降低排斥反应发生的概率,起到保护胎儿、保证其顺利娩出的目的。Beer等^[11]于1981年首先提出RSA的一个免疫致病因素在于夫妻之间共同拥有的HLA-DQ/DR抗原较多,相容性增加,致使孕妇本身产生的抗HLA-DQ/DR以及抗Th受体的封闭性抗体减少,与此同时,母体内的抑制性细胞数量减少,最终因母体对胎儿的严重排斥反应而发生流产。李相新等^[12]发现RSA患者中BA阴性率明显高于正常分娩者,与石瑛等^[13]的研究数据相一致,说明BA不足是导致流产的一个重要因素。

1.3 细胞因子和免疫细胞异常

1.3.1 细胞因子和Treg 细胞因子是指由Th1、Th2、Th17等参与母-胎免疫耐受的免疫细胞分泌的活性分子。Treg则是一类控制体内自身免疫反应,具有免疫应答负调节功能的T细胞亚群。免疫激活后的炎症反应通常会形成病理损伤最终在母胎界面被观察到^[14]。有研究证实,炎症反应会增强趋化因子CCL28的产生,CCL28和其受体诱导蜕膜基质细胞(decidual stromal cell, DSC)凋亡并引起反复自然流产^[15]。李翠等^[16]研究发现不明原因的反复自然流产患者外周血中CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T细胞百分比明显低于正常早孕期妇女,提示早孕期Treg数量减少可能导致RSA。这一发现同Kwak-Kim等^[17]的观点Th1和Th17异常增加导致Th2和Treg免疫应答减弱可能在反复妊娠失败中起到重要影响的结果相一致。如果Th17/Treg平衡被打破,将无法抑制母体对胎儿的排斥反应,引发母胎免疫调节紊乱,最终可能导致自然流产^[18]。因此,Saito等^[19]提出新的Th1/Th2/Th17和Treg平衡模型较目前普遍认可的Th1/Th2模型更为适合。

1.3.2 NK细胞 NK细胞约占淋巴细胞总数的1/5,具有细胞毒作用和分泌细胞因子的能力。正常情况下,NK细胞处于静息状态,但是当患者处

于妊娠状态时,即处于一种半同体移植的状态,此时,免疫排斥反应可能导致NK细胞亚群数量增加。由于NKT细胞具有分泌Th2以及Th1型细胞因子的作用,所以免疫细胞平衡可能会受到影响^[20]。有数据表明外周和子宫NK细胞的数量和活性的提高与不良妊娠结局具有显著的相关性^[21]。Yamada等^[22]对113例RSA患者进行NK细胞测定,并对其中成功受孕的妇女持续追踪至妊娠终止。结果表明,再次发生自然流产的孕妇体内的NK细胞水平明显高于成功分娩者。此外,有研究认为,心理因素与NK细胞活性有着一定的关联^[23]。

2 治疗方法

2.1 内分泌治疗 临床使用孕酮治疗RSA已有数十年历史,它可以刺激淋巴细胞产生孕激素诱导封闭因子(progesterone induced blocking factor, PIBF),PIBF可以促使Th1/Th2平衡向Th2倾斜,防止炎症反应和促凝反应的发生,降低NK细胞活性,使其无法产生细胞毒和吞噬作用,起到保护胎儿的目的^[24]。张立岩等^[25]应用地屈孕酮治疗同种免疫型RSA,提高了妊娠成功率。与传统的黄体酮注射液相比,地屈孕酮效果更好,服用方法更简便,患者依从性更强。

2.2 免疫治疗

2.2.1 主动免疫治疗 治疗RSA的重要一点是要改善母体的免疫紊乱状态。目前,一种较为有效的方式是使用父系或是无血缘第三方的淋巴细胞进行主动免疫治疗,该疗法目前已被大多数国家广泛接受。Chen等^[26]应用淋巴细胞主动免疫治疗380例不明原因的RSA患者,结果表明其疗效良好,并推测BA检测对于预防RSA有积极意义。张莹等^[27]研究发现,供血者与患者有2个HLA-DQ/DR相容位点时,BA阳性率和妊娠成功率明显低于供血者为位点不相容(≤ 1)的患者,后者的BA阳性率和妊娠成功率高达91%和93%,但供血者与患者无相容位点和有1个相容位点时,以及供血者与患者间是否为配偶或是第三方对患者的BA阳性率和妊娠成功率的影响差异尚不明确。近年来有研究显示,淋巴细胞免疫治疗可以增加CD3⁺、CD4⁺T细胞的数量,改善Th1/Th2免疫平衡和其他相关的血清指标,增加患者血液中BA的水平,抑制NK细胞的杀伤作用,说明主动免疫治疗可对

患者的免疫耐受异常状态起到正向调节作用^[28-29]。

2.2.2 被动免疫治疗 除主动免疫治疗之外,还可以采用静脉滴注 Ig 这一被动免疫疗法。Ig 是指具备抗体活性或与抗体分子化学结构类似的一种球蛋白。龙永海^[30]在传统治疗的基础上在安全范围内注射大剂量 Ig,充分发挥其含有的抗胎盘滋养层细胞抗原的独特型抗体和抗独特型抗体作用,为产妇有效输入抗体,调节免疫系统平衡,滋养胚胎,有效提高 BA 缺乏患者的妊娠成功率。丙种球蛋白具有抗胎盘滋养层细胞抗原的独特型抗体和抗独特型抗体,有利于 BA 阴性的母体妊娠,研究表明丙种球蛋白联合淋巴细胞治疗 RSA 的疗效较仅使用丙种球蛋白者更佳^[31]。

2.2.3 免疫抑制治疗

2.2.3.1 低分子肝素联合阿司匹林治疗 研究表明 RSA 和血栓前状态存在相关性,患者在妊娠前就可能出现血栓前状态^[32]。该类患者血流处于异常高凝状态,极易造成子宫局部组织和胎盘处的纤维蛋白沉积,产生微小血栓,导致胎盘血流灌注降低并形成局部梗死,胚胎组织无法有效获取氧气和营养,最终引起流产^[33]。低分子肝素是常用的临床抗凝药,阿司匹林可以抑制血小板的环氧化酶活性从而起到抗凝作用。张高等^[34]研究发现,低分子肝素与小剂量阿司匹林联用可以发挥协同抗血栓作用,加强母体对胚胎的免疫耐受能力,增加胚胎存活率,且疗效明显优于单一用药。此数据与梁蓉等^[35]、Nazari 等^[36]的结果相一致。

2.2.3.2 CsA 治疗 CsA 属于大环内酯类免疫抑制剂,从上世纪 80 年代初开始逐渐被广泛应用于器官移植排斥反应和自身免疫性疾病。CsA 可以抑制钙调素-钙神经蛋白-NFAT 信号通路,从而减弱 T 细胞的活化和增殖,抑制免疫应答。张涛等^[37]对 Th1 型细胞数量大于正常组 90% 的患者进行 CsA 治疗,发现其可能通过抑制 Th1 型细胞的形成来诱导母胎免疫耐受,帮助维持妊娠,且并未发现对胎儿或新生儿造成不良影响。周雯慧等^[38]研究发现, CsA 可以通过激活 MAPK 通路提高 MMP-9 和 MMP-2 的表达,促进两者的转录与分泌并提高妊娠早期滋养细胞的侵袭能力和细胞活性。虽然 CsA 的药理作用复杂,具体机制尚未完全明确,且缺乏大样本的随机对照试验,但以上研究表明它有作为新型保胎剂应用于临床的可能性,具有较好的发展前景。

2.3 G-CSF 治疗 G-CSF 是能够诱导骨髓造血细胞增殖分化的一种糖蛋白,对滋养细胞的生长和胎盘的代谢具有积极意义。Scarpellini 等^[39]的研究数据表明宫腔灌注 G-CSF 可以有效提高胎儿活产率,但其是否确实有效尚需进一步研究证实。李丽斐等^[40]在此基础上在围排卵期对 RSA 患者进行连续 3 d 宫腔灌注治疗,结果初步提示 G-CSF 可以调节宫腔免疫微环境,提高分娩率,降低流产率。

2.4 中医药辅助治疗 RSA 在中国传统医学中属于“滑胎”范畴。中医药保胎具有悠久的历史,传统理论认为肾为先天之本,元气之根,肾主生殖,肾虚无力系胞(即维系胞胎)是滑胎的病机,因此治疗多以补肾安胎为主。在病理上,肾虚与血瘀互为因果。妇人以血为主,以血为用,稍有不慎则气血失调,血行不畅致淤。淤血日久可致使化精乏源因而肾虚,肾气虚无力运血,血行迟滞,阳虚无力温煦血脉,寒凝经脉,均可致淤。有数据显示,肾虚血瘀证是 RSA 的主要中医辨证分型^[41]。传统中医药保胎虽有一定疗效,但其存在一定的局限性,不宜单独使用。卫爱武等^[42]运用补肾活血法联合主动免疫治疗反复流产患者,发现其能明显改善 RSA 患者的中医证候,提高妊娠成功率,降低流产风险。党慧敏等^[43]运用补肾活血方剂联合地屈孕酮治疗 RSA,结果表明其疗效优于单独使用中药或地屈孕酮。周立^[44]运用复方丹参注射液联合寿胎丸治疗 RSA 也取得了较好的疗效。

3 结语

RSA 是妇科常见病,近年来,其发病率不断上升,逐渐引起国内专家学者的重视。免疫学因素是引起 RSA 的重要原因,可惜的是,目前对于免疫型 RSA 的研究并不充分。由于 RSA 的病因和发病机制十分复杂,对于其诊断和治疗缺乏统一、有效的标准,临床上的药物治疗方法较为有限且部分药物药理机制尚不明确。此外,未经治疗的 RSA 患者再次妊娠的活胎率并不低,导致客观评价其治疗效果比较困难。中西医在 RSA 诊疗方面都有各自的独特优势,中西医结合治疗也取得了较好的疗效。文章旨在总结分析免疫因素导致的 RSA,整理其中西医治疗的研究进展,希望对临床 RSA 的诊治有帮助。

参考文献

[1] Souza SS, Ferriani RA, Santos CM P, et al. Immunological

- evaluation of patients with recurrent abortion[J]. *J Reprod Immunol*, 2002, 56(1): 111-121.
- [2] Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, *et al.* Obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(4): 288-295.
- [3] Toth B, Wuerfel W, Bohlmann M, *et al.* Recurrent miscarriage: Diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF registry number 015/050)[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2018, 78(4): 364-381.
- [4] Sacharidou A, Shaul PW, Mineo C. New insights in the pathophysiology of antiphospholipid syndrome [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44(5): 475-482.
- [5] 胡晶晶, 朱盈, 李国华, 等. 自身抗体阳性复发性自然流产患者的子宫动脉血流阻力变化[J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(8): 573-576.
- [6] 马芳芳, 王厚照. D-二聚体和抗心磷脂抗体与反复自然流产的关系研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(3): 77-78.
- [7] 王劲进, 柴铭铭, 赖慧敏. 抗心磷脂抗体和抗 β_2 糖蛋白与早期妊娠丢失关系的探讨[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2014, 11(2): 56-58.
- [8] 王文强, 薛霖, 钟田花, 等. 1010例复发性流产患者血清抗核抗体检测的临床分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(21): 3069-3070.
- [9] Hefler-Frischmuth K, Walch K, Hefler L, *et al.* Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 77(4): e12635.
- [10] Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, *et al.* Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2016, 9(4): 241-249.
- [11] Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JW, *et al.* Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1981, 141(8): 987-999.
- [12] 李相新, 江润昌, 文海军, 等. 封闭抗体和抗心磷脂抗体与复发性自然流产的相关性研究[J]. *血栓与止血学*, 2015, 21(3): 163-165.
- [13] 石瑛, 路璐, 王云凤, 等. 反复自然流产与封闭抗体相关性的Meta分析[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(7): 1195-1198.
- [14] Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: A disease of inflammation and coagulation[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009, 35(4): 609-622.
- [15] Sun C, Zhang YY, Tang CL, *et al.* Chemokine CCL28 induces apoptosis of decidual stromal cells via binding CCR3/CCR10 in human spontaneous abortion[J]. *Mol Hum Reprod*, 2013, 19(10): 676-686.
- [16] 李翠, 施幼豪, 吴江南, 等. 不明原因反复自然流产患者免疫治疗前后外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T细胞百分率的分析[J]. *检验医学*, 2017, 32(1): 14-17.
- [17] Kwak-Kim J, Bao S, Lee SK, *et al.* Immunological modes of pregnancy loss: Inflammation, immune effectors, and stress[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 72(2): 129-140.
- [18] Wang SC, Li YH, Piao HL, *et al.* PD-1 and TIM-3 pathways are associated with regulatory CD8⁺ T-cell function in decidua and maintenance of normal pregnancy[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(5): e1738.
- [19] Saito S, Nakashima A, Shima T, *et al.* Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(6): 601-610.
- [20] 欧阳丽红, 单士刚. 外周血自然杀伤T细胞表达水平与原因不明习惯性流产的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(17): 223-224.
- [21] Kuon RJ, Vornstein K, Weber M, *et al.* The “killer cell story” in recurrent miscarriage: Association between activated peripheral lymphocytes and uterine natural killer cells[J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 119: 9-14.
- [22] Yamada H, Morikawa M, Kato EH, *et al.* Pre-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2003, 50(4): 351-354.
- [23] Hori S, Nakano Y, Furukawa TA, *et al.* Psychosocial factors regulating natural-killer cell activity in recurrent spontaneous abortions[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2000, 44(5): 299-302.
- [24] 张云霞. 地屈孕酮用于治疗先兆流产的效果观察[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(2): 47-63.
- [25] 张立岩, 周晓. 地屈孕酮应用于同种免疫型复发性流产的临床观察[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(4): 372-374.
- [26] Chen JL, Yang JM, Huang YZ, *et al.* Clinical observation of lymphocyte active immunotherapy in 380 patients with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 347-350.
- [27] 张莹, 乔福元, 曾万江, 等. 人类白细胞抗原分型在淋巴细胞主动免疫治疗不明原因复发性流产中的价值研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(6): 583-587.
- [28] 陈苹, 邢燕, 岳青芬. 淋巴细胞免疫治疗对不孕不育患者封闭抗体的表达及再妊娠的影响[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2017, 36(4): 614-619.
- [29] 郭兰娇, 王孟丽, 兰芳. 主动免疫治疗对复发性流产患者血液相关指标的影响研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(9): 1934-1936.
- [30] 龙永海. 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临床研究[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(7): 89-91.
- [31] 陆元庆, 宋学静, 付子毅. 丙种球蛋白联合淋巴细胞主动免疫治疗复发性流产的疗效[J]. *江苏医药*, 2016, 42(14): 1570-1572.
- [32] 祝丽琼, 陈慧, 杜碧君, 等. 血栓前状态标志物F1+2、TAT、AT-III、D-Dimer对早期复发性流产的预测价值[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2010, 31(4): 476-481.
- [33] Fouda UM, Sayed AM, Ramadan DI, *et al.* Efficacy and safety of two doses of low molecular weight heparin(enoxaparin) in pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol*

- col, 2010, 30(8): 842-846.
- [34] 张高,程玲慧. 低分子肝素与小剂量阿司匹林联合可有效治疗复发性流产[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(4): 1348-1354.
- [35] 梁蓉,石通和,刘淑芳,等. 阿司匹林联合低分子肝素治疗血栓前状态致早期复发性流产的效果评价[J]. 中国现代医生, 2014, 52(16): 63-65.
- [36] Nazari Z, Ghaffari J, Ebadi A. Comparison of the effect of aspirin and heparin with or without intravenous immunoglobulin in treatment of recurrent abortion with unknown etiology: A clinical study[J]. J Nat Sci Biol Med, 2015, 6(Suppl 1): S17-S21.
- [37] 张涛,连若纯,林嘉音,等. 环孢素 A 对不明原因复发性流产患者外周血 IFN- γ 、TNF- α 的调控[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(3): 244-248.
- [38] 周雯慧,杜芙蓉,董琳,等. 环孢素 A 对人早孕期滋养细胞 MMP-9 与 MMP-2 表达的调控作用[J]. 分子细胞生物学报, 2007, 40(1): 62-68.
- [39] Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: A randomised controlled trial[J]. Hum Reprod, 2009, 24(11): 2703-2708.
- [40] 李丽斐,赵翠,冯菲,等. 应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)宫腔灌注治疗复发性流产的临床研究[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(11): 791-794; 799.
- [41] 卫爱武,张文华,胡晓芳,等. 原因不明复发性流产 300 例中医证候分布规律研究[J]. 中医学报, 2013, 28(5): 712-714.
- [42] 卫爱武,李明珠,倪婷婷. 补肾活血合主动免疫疗法对原因不明复发性流产患者的疗效研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2201-2203.
- [43] 党慧敏,刘艳巧,刘润侠,等. 补肾活血方联合地屈孕酮片对复发性自然流产患者血管内皮生长因子及其可溶性受体-1 的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1739-1744.
- [44] 周立. 复方丹参注射液联合寿胎丸治疗复发性流产临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(1): 60-62.