

免疫性流产的基础与临床研究进展

★ 胡蓝雅文 黄臣 (浙江中医药大学 2007 级硕士研究生 杭州 310053)

摘要:生殖免疫学认为,妊娠是一种同种异体移植,胚胎正常生长有赖于其在母体内免疫耐受状态的维持,一旦这种状态被打破,则将导致流产。近年来,研究发现夫妻间 HLA-I、II 类分子相容性增加、滋养细胞膜 HLA-G 表达下降、蜕膜 NK 细胞亚群平衡失调及自身抗体异常等因素可引起母-胎界面的免疫状态改变,从而导致流产。目前,治疗免疫性流产的方法主要包括:主动免疫疗法、被动免疫疗法、免疫抑制疗法、中医药治疗等。

关键词:免疫性流产;自身免疫;同种免疫;免疫疗法;免疫抑制

中图分类号:R 714.21 **文献标识码:**B

反复自然流产(Recurrent Spontaneous Abortion, RSA)是指连续自然流产 2 次或 2 次以上,发生率一般占生育年龄妇女的 1%。RSA 的病因除了染色体、解剖、内分泌异常及生殖道感染外,约 50% 以上患者流产原因不明^[1]。近来研究认为免疫异常是一类重要因素,其中约有 30% 与自身抗体产生有关,称为自身免疫性 RSA,另外约有 70% 可能与患者对父系抗原低反应性有关,称为同种免疫性 RSA^[2]。现将免疫性流产的研究进展作一简要综述。

1 免疫性流产的病因和发病机理

1.1 同种免疫性流产的病因和发病机理

1.1.1 夫妻间 HLA-I、II 类分子相容性增加 在正常妊娠夫妻间,HLA 不相容,可以传递双亲有利的方面,维持遗传的多样性,防止致死性纯合子结合,从而使妊娠延续。研究表明^[1] HLA-II 类分子相容性增加可以导致围产期流产,而 HLA-I 类分子相容性增加导致的流产发生较晚。

1.1.2 滋养细胞膜 HLA-G 表达下降 滋养细胞膜上存在着非经典的 HLA-I 类抗原 HLA-G,有学者认为^[3],HLA-G 可通过结合抑制性受体,阻碍细胞毒效应来保护胚胎免受母体淋巴细胞的攻击。HLA-G 表达下降,抑制性信号的传入受阻,则可导致胚胎遭遇免疫攻击而致流产。

1.1.3 蜕膜 NK 细胞亚群平衡失调 根据膜表面标记,NK 细胞可分为 $CD_{56}^{+}CD_{16}^{-}$ 及 $CD_{56}^{+}CD_{16}^{+}$ 两个亚群。 $CD_{56}^{+}CD_{16}^{-}$ 亚群具有诱导局部免疫抑制反应以及营养胚胎细胞作用,而 $CD_{56}^{+}CD_{16}^{+}$ 亚群对胚胎有免疫杀伤和排斥作用。正常妊娠期蜕膜中, $CD_{56}^{+}CD_{16}^{-}$ 亚群为主, $CD_{56}^{+}CD_{16}^{-}/CD_{56}^{+}CD_{16}^{+}$ 亚群比例失常可导致流产^[4]。此外,最近国内有研究发现^[5],蜕膜中 NK 细胞 $CD_{56}^{+}CD_{16}^{-}$ 亚群表达占优势,主要与滋养细胞产生的 CXCL12 调节有关。

1.1.4 NKT 细胞与 RSA NKT 细胞可参与 Th_1/Th_2 平衡的调节,蜕膜中 NKT 细胞在早孕期呈高水

[16] 李山. 谈老年人的力量健身[J]. 南京体育学院学报(自然科学版),2007,6(2):26-29.
[17] 李志敏. 加强力量训练对老年男性体质的影响[J]. 中国运动医学杂志,2004,23(2):599-601.
[18] 代毅. 不同健身形式对女性体成分和骨代谢的影响[J]. 中国体育科技,2006,42(2):106-108.
[19] 代毅. 有氧运动、抗阻力训练与饮食干预对年轻肥胖女性减肥效果的影响[J]. 成都体育学院学报,2007,33(6):105-108.
[20] 艾华. 有组织、半封闭式社区减肥活动的效果评价[J]. 中国运动医学杂志,2004,23(2):116-119.
[21] 曲绵域. 实用运动医学[M]. 4 版. 北京:北京大学医学出版社,

2003;1117.

[22] Burrin DG, Ferrel CL, Eisemann JH, et al. Effect of nutrition on splanchnic blood flow and oxygen consumption in sheep[J]. BR J Nutr. 1989;62:23-24.
[23] 谭思洁. 体适能评价与运动处方[M]. 北京:人民体育出版社,2006;74-75.
[24] 冯伟权. 运动生物化学研究进展[M]. 北京:北京体育大学出版社,2006;609.
[25] 励建安. 康复医学[M]. 北京:科学出版社,2002;68.

(收稿日期:2008-04-22)

平表达,晚孕期呈较低水平表达。国外动物实验发现^[6],CBA X DBA/2 交配的孕鼠蜕膜组织上,NK- γ 8T 细胞在早孕时 Th₁ 应答中起重要作用,并可能导致流产。Ito 等提出^[7], α 半乳糖基神经酰胺(α -galcer)以 V α 14 NKT 细胞依赖的方式引起小鼠流产,并发现用人工合成的 α -galcer 在小鼠体内激活 NKT 细胞,可上调穿孔素的表达,从而破坏滋养细胞,导致流产。以上研究均提示,NKT 细胞可能在导致流产中起重要作用。

1.1.5 封闭抗体缺乏 封闭抗体(BA)是存在于正常孕妇和大部分正常经产妇血清中的一种保护性抗体,可通过与胎儿胎盘滋养层抗原结合或与母体淋巴细胞结合而防止胚胎父系抗原被母体免疫系统识别和误杀^[8]。研究认为,BA 的产生不足,母体对胎儿产生强烈的排斥反应,发生在孕早期,即表现为反复自然流产。目前,BA 作用的最有利佐证是应用供者淋巴细胞或配偶淋巴细胞主动免疫治疗可使 UR-SA 再次妊娠获得成功。

1.1.6 其他 研究发现研究发现免疫反应中起重要作用的共刺激信号 CD80、CD86、CD28、CTLA4 表达异常,补体系统如衰变加速因子(DAF)和膜辅助因子蛋白(MCP)、粘附分子、致死基因如维甲酸 x 受体 α (RXR α)、转录增强因子-1(TEF-1)表达异常可能与同种免疫型 RSA 的发生有关^[9]。另有研究表明^[10] 血红素氧合酶在胎盘和蜕膜组织中的表达下降可能与自然流产的发生有关。

1.2 自身免疫性 RSA 的病因和发病机理

1.2.1 抗心磷脂抗体(ACA) 研究发现 ACA 是中国人群中自身免疫型复发性流产的最主要的自身抗体^[11]。它可激活血小板和促进凝血,导致血小板聚集,血栓形成,同时可直接造成血管内皮细胞损伤,加剧血栓形成,使胎盘循环发生局部血栓栓塞、胎盘梗塞,胎死宫内,导致流产。还有研究发现 ACA 可能直接与滋养细胞结合,抑制滋养细胞功能,影响胎盘养床过程。

1.2.2 抗透明带抗体 抗体透明带抗体可结合于孕卵的表面,阻碍着床,即使孕卵着床后,也可由于透明带抗体对孕卵的损伤作用而导致早期流产^[12]。

1.2.3 抗甲状腺抗体 研究发现反复自然流产的妇女抗甲状腺抗体阳性率明显高于正常对照组,因而认为抗甲状腺抗体可能是自身免疫激活的标志。但另有研究发现^[13],在反复自然流产的妇女血中,抗甲状腺抗体并不比对照组高,因此认为它不增加流产危险,可能只是一种自身免疫疾病的继发标志。

1.2.4 抗卵巢抗体 抗卵巢抗体是一种靶抗原在

卵巢颗粒细胞、卵母细胞、黄体细胞、间质细胞和透明带的自身抗体,每种成分都因抗原异常表达而导致抗体产生。抗原抗体的局部反应可导致卵巢的病理损伤,从而降低卵巢的内分泌功能,造成流产^[14]。

1.2.5 抗子宫内膜抗体 研究表明,在病理状态下,子宫内膜组织可转化抗原或半抗原刺激机体合成抗子宫内膜抗体,与子宫内膜中的靶抗原结合,发生抗原抗体反应,破坏子宫内膜结构,使子宫内膜发育不良及对受精卵的接受性降低,影响胚胎着床及生长发育,导致流产^[15]。

1.3 免疫性流产的中医病因 中医认为,流产的常见病因大致归纳为:肾虚、脾虚、气血不足、血热、血瘀、外伤等,但以肾不系胎、脾失摄养为发病的关键。中医认为肾藏精,为藏之本,生殖孕育以肾为本。近年来,肾的生殖调节作用被得到进一步研究,罗元恺教授提出“肾-天癸-冲任-子宫轴”的概念,认为肾、天癸、冲任作用协调,则生殖功能正常。肾虚,封藏失司,胎元不固,则导致流产。

2 免疫性流产的治疗

2.1 同种免疫性 RSA 的治疗

2.1.1 主动免疫疗法 从孕前开始采用丈夫或供者的淋巴细胞、单核细胞或合体滋养细胞膜等皮内注射,国外主张每次注射淋巴细胞的数量为 100×10^6 ,孕前免疫 4 次,产后免疫 4 次,每次间隔 3 周。我国长期以来采用小剂量主动免疫疗法,每次免疫的淋巴细胞数量为 $20 \times 10^6 \sim 40 \times 10^6$,每疗程进行 2 次主动免疫,每次免疫间隔 3 周。疗程结束后鼓励患者在 3 个月内妊娠,如果确定妊娠,则立刻再进行 1 个疗程治疗。如 3 个月后仍未妊娠,则应进行输卵管通液,并在排除不孕症的情况下重新进行 1 个疗程的主动免疫治疗。此外,也有在主动免疫治疗基础上联合 HCG 治疗。

2.1.2 被动免疫疗法 在企盼妊娠前 2 周内开始小剂量静脉注射 IVIG 1 次。妊娠后每 4 周 1 次。直到 26~30 周,整个孕期约 7 次。每次 IVIG 剂量为 0.29 g/kg,输注速度不超过 75 d/h。此外,Gousov(1999 年)通过对有自身免疫因素存在的 RSA 患者的治疗研究认为,小剂量阿斯匹林联合应用 IVIG 显示出较好的疗效,同时发现,IVIG 的治疗效果有剂量依赖性。

2.1.3 诱导胸腺耐受 国外有研究报道^[16]诱导胸腺耐受作为防止 RSA 的可能性。许多研究表明通过胸腺接种任何抗原可诱导对该种抗原的耐受。因此胸腺内接种胎儿或父系细胞(如白细胞、胸腺树突状细胞、滋养层细胞)或父系 MHC 分子,有可能

成为免疫治疗 RSA 病人的一种新的方法。

2.1.4 活性维生素 D3 的应用 研究发现,活性维生素 D3 可以抑制 Th1/Tc₁ 为主的免疫反应,促进 Th2/Tc2 细胞因子分泌,抑制 IL-12、IFN- γ , 刺激产生 IL-4^[17,18], 对治疗 RSA 有效。但是临床发现活性维生素 D3 可使血钙水平明显升高,限制了其在临床的应用。

2.2 自身免疫性 RSA 的治疗

2.2.1 免疫抑制剂的应用 主要用于抗精子抗体、抗磷脂抗体及其他抗自身抗体阳性和患有自身免疫病的复发性流产患者。但是,有研究发现长期应用免疫抑制剂可能引起妊娠期糖尿病、高血压等副作用,而且并不能提高胎儿存活率,故这项治疗方案已被阿司匹林和肝素取代。

2.2.2 抗凝剂的使用 抗凝剂常用阿司匹林和肝素,阿司匹林选择性抑制 TXA₂ 合成,防止血栓形成、胎盘栓塞。

2.3 中医药治疗免疫性流产 有文献报道补肾健脾的中药复方可纠正 Th₁/Th₂ 型细胞因子平衡的病理偏移,提高母胎之间的免疫耐受,使妊娠得到持续。另一方面,补肾健脾的中药复方能提高患者在早孕期间的 β -HCG 和孕激素水平,HCG 能增加甾体激素的分泌和抑制淋巴细胞的免疫活性,在母胎界面对胚胎产生保护作用,有利于正常妊娠的建立和维持;孕酮对维持早期妊娠有重要作用,并可增强母胎免疫耐受。在中药药效学机理研究方面,通过建立病证结合动物流产模型,证实补肾健脾的中药复方能上调子宫蜕膜孕激素受体 (PR) mRNA 表达,拮抗 RU486 所致的黄体抑制,对羟基脲肾虚模型的肾虚证候有显著的改善,具有改善妊娠期黄体功能的作用,从而降低模型动物的流产率。李大金报道,对透明带抗体阳性患者治以滋补肾阴、清泻虚火,采用中成药知柏地黄丸,患者透明带抗体水平呈现出下降趋势,受孕后仍维持在低水平;对磷脂抗体或 ABO 血型抗体阳性的患者治疗以清热利湿、养血活血,治疗后,各自的抗体水平呈明显下降,但受孕后再次反弹升高,此时增加中西药药物剂量,受孕中相应的抗体再次转为阴性。

2.4 其他治疗方法

研究发现高压氧治疗可以明显提高母体、胎盘和胚胎、胎儿的氧分压、氧含量,可以改善因子宫出血造成的胎盘供氧能力降低而给胚胎或胎儿造成的缺氧状态,有助于妊娠。

参考文献

- [1] 赵爱民,林其德. 同种免疫型复发性流产的病因及诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2007,23(12):901.
- [2] Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th₁-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th₁ cell clones[J]. J Immunol,1999,155:128.
- [3] Manoj KP, Vijay S, Suraksha A. Characterization of mixed lymphocyte reaction blocking antibodies (MLR-Bf) in human pregnancy[J]. BMC Pregnancy and Childbirth,2003,3(2):1471.
- [4] 林其德,邱丽华. 原因不明复发性流产与母-胎界面免疫耐受[J]. 中华妇产科杂志,2006,41(3):145.
- [5] Wu X, Jin LP, Yuan MM, et al. Human first-trimester trophoblast cells recruit CD56brightCD16⁺ NK cells into decidua by way of expressing and secreting of CXCL12/stromal cell-derived factor 1[J]. J Immunol. 2005,175:61.
- [6] Clark DA, Croitoru K. TH₁/TH₂,3 imbalance due to cytokine-producing NK, gammadelta T and NK-gammadelta T cells in murine pregnancy decidua in success or failure of pregnancy[J]. Am J Reprod Immunol,2001,45:257.
- [7] Ito K, Karasawa M, Kawano T, et al. Involvement of decidual V α phal4 NKT cells in abortion[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2000,97:740.
- [8] 余江,张进,何晓宇. 封闭抗体在反复自然流产中的作用[J]. 中华妇产科杂志,2000,35(4):248.
- [9] 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.
- [10] Zencussen AC, Solwedel A, Zambon BA, et al. Heme oxygenase as a therapeutic target in immunological pregnancy complications[J]. Int Immunopharmacol,2005,5(1):41.
- [11] 汪希鹏,林其德. 自身免疫型复发性流产的病因、病理及诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2007,23(12):900.
- [12] 李大金,李超荆,朱影,等. 免疫异常增高型反复自然流产的中西医结合治疗[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(7):390.
- [13] Rushworth F H. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriages with thyroid auto-antibodies[J]. Hum. Reprod, 2000,15:1637-1639.
- [14] 林建华,严隽鸿,林其德,等. 抗卵巢抗体对卵巢组织及功能影响的实验研究[J]. 中华妇产科杂志,1998,33(1):20.
- [15] 陈永珍,李颖,张苏,等. 沙眼衣原体致血清 AsAb、EmAb 升高在女性不孕症的研究[J]. 苏州医学院学报,2001,21(4):429.
- [16] I. V. Bubanovic. Induction of thymic tolerance as possibility in prevention of recurrent spontaneous abortion[J]. Medical Hypothesis, 2003,60(4):520.
- [17] Masayuki I, Takashi M, Akiko N, et al. Regulatory effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on inflammatory response in psoriasis[J]. Eur J Dermatol,1998,8:16.
- [18] Pichler J, Gertmayr M, Szeplafusi Z, et al. 1 α ,25(OH)₂D₃ inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells[J]. VPediatr Res,2002,52:12.

(收稿日期:2008-05-13)