

主动免疫治疗复发性流产 58 例疗效分析

汤美玲 张 琦

[摘要]目的:观察采用淋巴细胞对复发性流产进行主动免疫的疗效。方法:58 例原因不明复发性流产患者检测封闭抗体阴性后,采用配偶外周血淋巴细胞进行主动免疫治疗。结果:妊娠成功 49 例,成功率为 84.5%;3 例未孕(仍在治疗中)2 例治疗 3 次后失访,1 例宫外孕,3 例流产(其中 1 例双胎妊娠至 6 个月流产)。结论:主动免疫对于原因不明复发性流产患者是一种安全、有效的治疗方法,能进一步提高妊娠成功率。

[关键词] 流产,习惯性;免疫,主动;疗效

[中国图书资料分类法分类号] R 714.2; R 392 [文献标识码] A

Active immunity treatment for recurrent spontaneous abortion: a curative effect analysis of 58 cases

TANG Mei-ling ZHANG Qi

(Reproductive Medicine Center, Wanbei Coal-Electricity Group General Hospital, Suzhou Anhui 234000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of lymphocyte immunization therapy for recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods:** Fifty-eight cases of unexplained RSA detected with negative blocking antibody were treated with peripheral blood lymphocytes from spouse for active immunotherapy. **Results:** Forty-nine patients (84.5%) were pregnant successfully. Three patients were failed (still in treatment) 2 cases were lost to follow up after the third treatment, one case was ectopic pregnancy, and 3 cases were aborted (including 1 case of twin pregnancy to six months). **Conclusions:** Allogeneic immunotherapy on patients with unexplained RSA may be a safe effective treatment, it can furtherly improve the success rate of pregnancy.

[Key words] abortion, habitual; immunity; active; curative effect

复发性流产是孕期妇女常见的病理妊娠之一,临床上将妊娠 28 周前连续 2 次或 2 次以上的流产称复发性流产,发生率为 2% ~ 5%^[1]。其病因复杂,随着生殖免疫学研究的不断深入,发现免疫性因素在生殖过程中具有非常重要的作用,其中 50% ~ 70% 与免疫因素有关^[2]。免疫因素除一部分与自身抗体有关外,封闭抗体缺乏是主要因素^[3]。2008 年 3 月至 2010 年 3 月,本中心对 58 例复发性流产

患者血液中免疫性抗体检测筛查确定后,采用淋巴细胞主动免疫疗法,取得可喜的疗效,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 58 例,年龄 22 ~ 38 岁。自然流产 2 ~ 6 次。经系统检查,均排除生殖器官畸形、功能障碍、染色体异常、内分泌异常、生殖道感染、家族遗传病等因素造成的重复流产;经血液中免疫性抗体检测,夫妻双方免疫状态检查正常,封闭抗体阴性,其配偶精液结果正常;均诊断为不明原因复发性流产^[4]。夫妻双方均无内外科疾病及传染病史。

[收稿日期] 2010-11-07

[作者单位] 皖北煤电集团总医院 生殖医学中心,安徽 宿州 234000

[作者简介] 汤美玲(1967-),女,副主任医师。

[6] 刘光华. 表麻支撑喉镜下声带息肉摘除 56 例报告[J]. 中国当代医药, 2009, 16(11): 252.

[7] 李正玉, 李剑华, 李慧. 纤维喉镜下声带息肉摘除术 269 例[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2008, 8(1): 2.

[8] 黄映红, 黄敏齐, 张建国, 等. 支撑喉镜下微型电动切割器在声带息肉中的应用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2006, 12(6): 470-471.

[9] 戚思国, 何恒胜, 李家容. 支撑喉镜声门暴露困难病例的处理[J]. 重庆医学, 2006, 35(7): 647.

[10] Kantor E, Berci G, Hagiike M. Operating videoscope for

microlaryngeal surgery [J]. Surg Endosc, 2006, 20(Suppl 2): S484-S487.

[11] 毛永军, 王毅明, 陈衍杭, 等. 支撑喉镜下鼻内窥镜治疗声带息肉与小结[J]. 浙江实用医学, 2002, 7(4): 236.

[12] 丁吉女, 蒋建华, 宋月珍. 电视支撑喉镜下沿 Reinke 隙行声带息肉摘除术: 附 32 例报告[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2003, 9(3): 179-180.

[13] 许艳芳, 尚春娜, 柴小花. 鼻内镜在喉显微术中的应用[J]. 航空航天医药, 2010, 21(6): 922.

1.2 方法 知情告知并排除血源性传播疾病后,采用配偶淋巴细胞作为免疫原^[5]。每次抽取配偶外周血 20 ml,与淋巴细胞分离液 3:1 稀释,置于离心管中,梯度离心析出血浆,无菌生理盐水洗涤 2~3 次,提取淋巴细胞加生理盐水稀释成 2 ml 溶液,每次获取免疫淋巴细胞数为 $(20 \sim 30) \times 10^6/\text{ml}$,全过程无菌操作。于患者前臂内侧分 4~6 次皮内注射,间隔 3 周注射 1 次(避开月经期),3 次为一疗程。第一疗程结束后 2 周,复查封闭抗体,如果转阳者,鼓励尽快受孕;妊娠后再继续免疫治疗至 12~14 周,B 超提示胎儿正常则停止治疗;同时嘱咐患者妊娠后注意休息,保持情绪稳定,避免妊娠早期性生活过频,服用含叶酸的多种维生素。疗程结束后未妊娠者,每 3 个月加强 1 次。58 例均按疗程治疗,均以复诊、邮件及电话核实围生期母婴情况。妊娠满 28 周为治疗成功标准^[6]。

1.3 试验检测 治疗前后,以流式细胞仪检测外周血 CD3、CD4、CD8 细胞比例,计算封闭效率^[7]。

2 结果

成功妊娠 49 例,成功率为 84.5%;失败病例中 3 例未孕(仍在治疗中),2 例治疗 3 次后失访,1 例宫外孕,3 例流产(其中 1 例双胎妊娠至 6 个月流产)。成功患者 14~20 周均需进行母血 Down's 综合征筛查,20~24 周三维超声排除胎儿异常(先天性畸形)。

3 讨论

不明原因复发性流产的病因复杂,容易复发,是一种难以治愈的不孕症,涉及妇产科学、遗传学、优生学、流行病学、免疫学、血液学及内分泌学等多个学科^[8],只有全面评估、准确病因诊断,才能提高治愈率。现代生殖免疫学研究认为,妊娠是半同种异体移植过程,胚胎所携带的来自父系的一半基因抗原对于母体而言属外来非己物质,可刺激母体免疫系统,受到母体免疫系统识别和杀伤,在母-胎免疫微环境中,有许多免疫因素参与这种免疫调节作用。愈来愈多的证据提示,封闭抗体缺乏,可以导致复发性流产发生。正常妊娠时,母体会产生封闭抗体使胚胎继续存在,原因不明的复发性流产患者体内则缺乏抗配偶 CD3、CD4 和 CD8 等抗原的封闭抗体,T 细胞数量显著低于正常孕妇,致使母体对胚胎的免疫保护作用低于对胚胎的免疫损伤作用,胚胎得不到免疫防护,终因遭受免疫排斥而导致流产。

Taylor 等^[9]首次报道的免疫治疗开辟了治疗反复流产治疗的新途径。国内外在临床上相继应用淋巴细胞主动免疫治疗,特别是 1996 年林其德^[10]将主动疗法成功应用于反复流产患者的治疗后,在国内取得共识,同时有报道^[6]治疗成功率在 75%~86%。其主要机制是,应用淋巴细胞诱发患者产生对妊娠起保护作用的“阻断性抗体”,即封闭抗体,当妻子再次受孕时,这些封闭抗体就能识别胚胎来自配偶的抗原,并与之结合,继而产生封闭作用,可使胚胎得到保护并生长发育^[11],从而有利于妊娠成功。

我们的实践表明,利用配偶淋巴细胞作为免疫原刺激母体产生相应抗体,当封闭抗体转阳时嘱其尽快受孕,患者再次妊娠成功率明显高于封闭抗体阴性者。说明免疫治疗后,封闭抗体增加,母体免疫耐受形成,有利于胚胎继续发育,胎儿易于存活,提高妊娠成功率。综上所述,免疫治疗可提高不明原因复发性流产患者的再次妊娠成功率,其简单、有效,且有重要的临床应用价值,适宜普遍推广。但是,由于本组病例数尚少、随访时间尚短,其安全性尚需在今后工作中加以验证和进一步提高。

[参 考 文 献]

- [1] Coulam CB, Clark DA, Beer AE, et al. Current clinical options for diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion[J]. Am J Reprod Immunol, 1997, 38(2): 57-74.
- [2] Schust D, Hill G. Recurrent pregnancy loss [M]//Berek(eds). Novak's Gynecology, 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2002: 371-381.
- [3] 黄会霞. 复发性流产的淋巴细胞主动免疫治疗效果观察[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(14): 3-4.
- [4] 林其德, 汪希鹏. 原因不明复发性流产的病因病理生理机制与治疗研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(1): 5-8.
- [5] Cauchi MN, Lim D, Young DE, et al. Treatment of recurrent aborters by immunization with paternal cells control trial[J]. Am J Reprod Immunol, 1991, 25(1): 16-17.
- [6] 汤丽莎, 许娟, 罗建, 等. 复发性流产患者接受主动免疫联合药物治疗疗效分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(11): 59-60.
- [7] 孟庆勇, 林萍, 王鸣. 反复自然流产患者体内封闭抗体的流式细胞仪检测[J]. 中华医药杂志, 2003, 3(1): 46-48.
- [8] 胡蓉, 吴昕, 刘春莲. 复发性流产 103 例临床及其病因分析[J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30(10): 927-928.
- [9] Taylor C, Faulk WP. Prevention of recurrent abortion with leucocyte anafusion[J]. Lancet, 1981, 11(1): 68-70.
- [10] 林其德. 复发性流产免疫学诊断共识[J]. 生殖医学杂志, 2008, 17(1): 4-5.
- [11] 张建平, 林其德, 李大全. 复发性流产的诊断及治疗[J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(7): 481-488.

(本文编辑 刘璐)