

## · 专题笔谈 ·

## 同种免疫型不明原因复发性流产的中西医研究进展

冯晓玲 丁 宁

世界卫生组织(WHO)1977年将自然流产定义为妊娠20周以前终止、胎儿体重 $\leq 500\text{ g}$ <sup>[1]</sup>,而连续发生 $\geq 2$ 次的自然流产者可被定义为复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)<sup>[2]</sup>。RSA发病率占育龄女性的1%~5%,RSA患者再次妊娠的成功率只有20%~30%<sup>[3]</sup>。RSA的病因包括染色体异常,解剖异常,宫颈机能异常,内分泌紊乱,感染性疾病,免疫因素以及血栓前状态等,然而有超过50%的RSA找不到病因,称为不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)<sup>[4]</sup>。URSA由于其病因不明,发病机制不明,故无明确诊疗方法,成为世界性的疑难病症。随着生殖免疫学的不断发展,发现50% URSA的发病与同种免疫异常有关<sup>[5]</sup>。现对同种免疫型URSA的中西医研究做一回顾,以期临床工作者以及科研人员提供诊治思路。

## 1 中医学对URSA病因病机的认识

URSA属于中医学“滑胎”、“数堕胎”、“胎动不安”范畴。“滑胎”最早见于《医宗金鉴·妇科心法要诀》;“数堕胎”始见于《诸病源候论》卷之四十一“妊娠数堕胎候:……血气不足,故不能养胎,所以致胎数堕……”并叙述了母体肾虚、气血虚弱的病因。《傅青主女科》提出“夫胞胎虽系于带脉,而带脉实关于脾肾。脾肾亏损,则带脉无力,胞胎即无以胜任矣。”清代王清任《医林改错》最早提出瘀血致滑胎:“孕妇体壮气足,饮食不减,并无伤损,三个月前后,无故小产,常有连伤数胎者,……不知子宫内先有瘀血占其地……”。《叶氏女科证治》及《女科百问》归纳了滑胎“屡孕屡堕”、“应期而堕”的特点。现代医家罗颂平教授基于肾一天癸一冲任一胞宫轴理论,认为肾虚不固,冲任损伤是本病的主要病机,并提出补肾固冲的治疗大法<sup>[6]</sup>。孙佳宁等<sup>[7]</sup>认为肾为先天之本,主生殖,脾胃为后天之本,主气血的运化,提出脾肾两虚是URSA

发病的主要病机。徐元山认为气血虚弱是导致滑胎最直接的原因<sup>[8]</sup>。冯晓玲等<sup>[9]</sup>主张肾虚血瘀是URSA发生的根本病机。此外,关于滑胎病因病机的论述还包括血热、湿热、情志等因素<sup>[10,11]</sup>。

## 2 现代医学对URSA病因病机的认识

胎儿作为半同种异物移植物,携带父亲的一半基因,在母体中被视为外来侵入者(抗原),却可以在母体子宫内生长发育而不被排斥,有赖于母-胎界面复杂的免疫调控网络<sup>[12]</sup>。母体T淋巴细胞及其所产细胞因子即Th1/Th2的平衡对URSA的影响得到学者的广泛认可,随着近年来研究的不断深入,Th17/Treg平衡的影响也受到了极大的关注,认为Th1/Th2/Th17/Treg的平衡改变是决定妊娠期母体免疫耐受的关键机制之一<sup>[4]</sup>。T细胞是执行特异性细胞免疫应答的重要细胞。有研究显示,CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞分泌的细胞因子可以促进免疫应答的发生,CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞则分泌有利于胚胎种植及胎盘发育的细胞因子,并对CD4<sup>+</sup>T有负性调节作用<sup>[13]</sup>。CD4<sup>+</sup>T辅助性细胞(Th)根据分泌的细胞因子类型不同分为Th1(分泌IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-12等)、Th2(分泌IL-4、IL-5、IL-10、IL-13等)、Th17(分泌IL-17A-F、IL-21、IL-22等)以及Treg细胞<sup>[12]</sup>。它们各自均有特异的转录调节因子,分别是Th1-T- $\beta$ 及STAT4、Th2-GATA-3及STAT6、Th17-ROR C2或ROR- $\alpha$ 、Treg-Foxp3<sup>[4]</sup>。其中Th1及Th17分泌促炎因子,对妊娠有害,而Th2及Treg细胞能够介导母胎界面的免疫耐受,有利于妊娠的维持,有研究发现Th2升高依然可以发生URSA<sup>[14]</sup>,故传统的Th1/Th2平衡已不足以阐明URSA的作用机制,Th1/Th2/Th17/Treg的平衡显得尤为重要,一旦平衡被打破,可能导致各种妊娠并发症如URSA、早产、子痫等的发生<sup>[15]</sup>。研究表明,URSA患者无论是外周血、黄体期内膜还是子宫蜕膜组织,CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>NK细胞含量增高而CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>NK细胞含量下降<sup>[16]</sup>。

## 3 中医学对URSA治疗的认识

中医保胎治疗由于其所具有的独特优势,成为治疗URSA的研究热点。中医学认为,肾藏精,主生殖,肾气充盛,则胎有所系。《医学衷中参西录》以此为理

作者单位:黑龙江中医药大学附属第一医院妇科二科(哈尔滨150040)

通讯作者:冯晓玲, Tel: 13604800585, E-mail: doctorfxl@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20181217. 298

论为依据,创立了治疗滑胎的名方“寿胎丸”,认为“凡受妊之妇,于两月之后徐服一料,必无流产之弊。此乃于最易流产者屡次用之皆效。”然《傅青主女科》认为“补先后二天之脾与肾”,对于治疗滑胎尤为重要,提出了健脾补肾之法。《灵枢·邪气脏腑并治》云“有所坠堕,恶血留内”,正如《医林改错》中王清任所提“常有连伤数胎者,先有瘀血占其地”,治疗此病应以补肾祛瘀为主,此与《素问》所提出的“有故无殒,亦无殒也”的治疗原则一致。张景岳提出以清热安胎为治疗大法,根据血热的病因,辨证论治。现代医家马宝璋认为心阳不足为 URSA 患者的主要病机,自创养心安胎饮加减,并取得了显著的成效<sup>[17]</sup>。李爱青等<sup>[18]</sup>应用补肾健脾法治疗 URSA 的研究发现,补肾健脾法可以改善母体的免疫紊乱,维持内环境的稳定,从而促进妊娠的继续。王海燕等<sup>[19]</sup>应用补肾益气方治疗 URSA,流式细胞术检测治疗后患者外周血,发现中药能有效提高外周血 Treg 细胞数量,降低 Th17 和 Th1 细胞数量。冯晓玲等<sup>[9]</sup>根据 URSA 患者的不同病机创立了以治疗肾虚血瘀为主的补肾活血方和以肾虚为主的助孕宁 I 号方<sup>[20]</sup>,经试验均证明可在一定程度上扭转患者 Th1/Th2 的偏移水平,助孕宁 I 号方还可以改善患者体内激素水平,对 URSA 均有显著的治疗效果。

#### 4 现代医学对 URSA 治疗的认识

随着对 URSA 发病机制研究的不断深入,正常妊娠母体内会产生一种针对于胎儿携带的以父亲基因作为抗原的抗体,以抑制母体对于胎儿的免疫排斥反应,这类抗体即为封闭抗体<sup>[21]</sup>。有研究显示,90%~95%的 URSA 患者中均缺乏这种抗体,因而出现反复流产、胚胎停育<sup>[22]</sup>。淋巴细胞主动免疫治疗则是以此作为理论依据,将丈夫或者健康第三方血清中的淋巴细胞作为抗原输入患者体内,使母亲在妊娠之前即产生封闭抗体<sup>[23]</sup>。近年来研究发现主动免疫治疗可以显著降低 Th1/Th2 细胞因子的比值,降低 Th17/Treg 比值,使免疫平衡偏向 Th2 型、Treg 细胞<sup>[5]</sup>。陈建玲<sup>[24]</sup>对 749 例 URSA 患者分别给予淋巴细胞主动免疫治疗与黄体酮常规保胎治疗,发现黄体酮组成功率为 32.2%的,主动免疫治疗组成功率为 89.7%。李杰兰<sup>[25]</sup>选择了 200 例 URSA 患者,分别给予主动免疫治疗与常规保胎治疗以观察主动免疫治疗对母婴的安全性,发现主动免疫治疗对母婴无任何不良反应,从足月分娩率、胎儿畸形率、早产率等方面较常规保胎治疗更佳。有学者指出,在孕前期以及孕中期进行主动免疫治疗已成为现阶段治疗 URSA 最为有效的方法<sup>[26]</sup>。地屈孕酮是天然的孕激素,除了基础

的激素支持作用,还具有免疫抑制作用,可以抑制母体界面的免疫排斥反应,使妊娠得以维持,地屈孕酮单独使用、联合主动免疫治疗或联合中药治疗也受到了临床的高度重视<sup>[27]</sup>。此外,被动免疫治疗、脂肪乳治疗、环孢素 A 治疗以及人羊膜上皮细胞(hAECs)治疗在临床上也具有很广阔的应用前景,可以为免疫型 URSA 提供了新的治疗思路。

#### 5 中西医对 URSA 治疗的认识

中西医结合治疗 URSA 是指在西医调节母胎免疫的基础上加用中医疗法对疾病进行辨证论治,既可以弥补中药用药周期长、见效慢的缺点,又可以改善西药的不良反应多,不治本的弊端,从而达到提高治疗效果的目的<sup>[28]</sup>。郭涓<sup>[29]</sup>以 48 例 URSA 患者作为研究对象,分为试验组(安胎丸联合地屈孕酮片)和对照组(安胎丸),发现中西医联合治疗 URSA 效果显著,能够有效的改善患者的临床症状及心理状况。王云等<sup>[30]</sup>的研究发现针对于单纯使用淋巴细胞主动免疫治疗,联合中药治疗的保胎效果更优。田葱等<sup>[31]</sup>选择 98 例 URSA 患者随机分为免疫组(淋巴细胞免疫治疗)、中药组(安胎种子丸)以及联合组(淋巴细胞免疫治疗+安胎种子丸),结果封闭抗体转阳率分别为 55.0%、52.0%、79.0%,妊娠成功率分别为 74.0%、76.0%、94.0%。宋晓捷等<sup>[32]</sup>的研究发现采用胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗相较于单纯使用两者的妊娠成功率更高,且安全性较高,治疗成本低。可以看出,对于 URSA 患者在淋巴细胞主动免疫治疗的基础上,辅以中药制剂治疗可以有效的调节患者的免疫功能,获得更高的妊娠成功率。

URSA 可导致继发性不孕症,母胎界面免疫调控网络的平衡对于 URSA 患者的妊娠成功起到重要作用,中西医结合治疗 URSA 可以有效的调节炎症因子水平,改善母体免疫失衡状态,有着良好的治疗前景,可以为临床工作者以及科研人员提供新的诊治思路。

#### 参 考 文 献

- [1] 唐国玲,黄山鹰,都红蕾,等. 淋巴细胞免疫法对不明原因复发性流产的疗效[J]. 包头医学院学报, 2018, 34(5): 37-39.
- [2] Akinkuotu AC, Nuthakki S, Sheikh F, et al. The effect of supplemental parenteral nutrition on outcomes of necrotizing enterocolitis in premature, low birth weight neonates[J]. Am J Surg, 2015, 210(6): 1045-1050.
- [3] Wu M, Liu P, Cheng L. Galectin-1 reduction and changes in T regulatory cells may play crucial

- roles in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1973-1978.
- [4] 江旋, 姚吉龙. 不明原因复发性流产免疫平衡紊乱的研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(18): 3105-3107.
- [5] 赵静, 巩晓芸, 胡泊, 等. 复发性流产患者 Th1/Th2 细胞因子失衡及淋巴细胞主动免疫治疗的疗效[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(5): 804-806.
- [6] 郜洁, 曾蕾, 曹蕾, 等. 罗颂平教授治疗反复自然流产经验介绍[J]. *新中医*, 2008, 40(11): 12-14.
- [7] 孙佳宁, 张杨, 陈璐, 等. 补肾健脾类中药治疗原因不明复发性流产研究进展[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(4): 490-493.
- [8] 杨涛, 徐建平. 徐元山治疗滑胎经验[J]. *山东中医杂志*, 2005, 24(6): 376-378.
- [9] 冯晓玲, 杜昊, 王玲. 补肾活血方治疗 Th1/Th2 失衡不明原因复发性流产的应用研究[J]. *中医药学报*, 2013, 31(3): 140-141.
- [10] 周燕妮, 苏玉明, 孙世晓. 浅谈心、肾与滑胎[J]. *中医药信息*, 2009, 26(2): 6-7.
- [11] 高书云, 刘慧芬. 柴松岩教授验方治滑胎[J]. *光明中医*, 2010, 25(2): 193.
- [12] 钱金凤, 李大金, 王凌. Treg/Th17 在不明原因复发性流产中的作用机制[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017, 37(11): 942-946.
- [13] 高燕, 王萍玲, 张志军. 不明原因复发性流产母胎界面蜕膜组织 NK 细胞及 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2018, 39(1): 128-131.
- [14] Bates MD, Quengby S, Takakuwa K, et al. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(9): 2439-2444.
- [15] Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy[J]. *Immunology*, 2016, 148(1): 13-21.
- [16] Thum MY, Bhaskaran S, Abdalla HI, et al. An increase in the absolute count of CD56dimCD16<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> NK cells in the peripheral blood is associated with a poorer IVF treatment and pregnancy outcome[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(10): 2395-2400.
- [17] 赵锐, 马宝璋, 时思毛. 从心论治原因不明的复发性流产[J]. *中医药信息*, 2009, 26(6): 87-88.
- [18] 李爱青, 焦榕芳, 刘洁, 等. 补肾健脾法治疗原因不明复发性流产临床研究[J]. *实用中西医结合临床*, 2010, 10(3): 8-9.
- [19] 王海燕, 吕蓓丽, 黄书慧, 等. 补肾益气方对不明原因反复自然流产患者外周血 Foxp3 + Treg/Th1/Th17 细胞的影响[J]. *现代免疫学*, 2012, 32(3): 243-247.
- [20] 王玲. 助孕宁 1 号方治疗 Th1/Th2 失衡的肾虚型不明原因复发性流产的应用研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [21] 杨章莉, 周春慧, 李新蓉. 淋巴细胞主动免疫联合地屈孕酮治疗封闭抗体阴性所致复发性流产的临床观察[J]. *生殖医学杂志*, 2014, 23(2): 128-130.
- [22] 李华维, 黄晓宇. 主动免疫联合中药复方对复发性自然流产内分泌免疫的调节作用研究[J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(11): 178-179.
- [23] Khanolkar A, Thorat V, Raut P, et al. Application of quality by design: development to manufacturing of diclofenac sodium topical gel[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 3(28): 75-78.
- [24] 陈建玲. 380 例淋巴细胞主动免疫疗法治疗不明原因的复发性流产疗效观察[J]. *生殖医学杂志*, 2015, 24(6): 457-460.
- [25] 李杰兰. 主动免疫治疗对不明原因复发性流产孕妇胎儿异常的影响[J]. *吉林医学*, 2017, 38(12): 2248-2249.
- [26] 王晓艳, 景军宁, 王文弟, 等. 淋巴细胞免疫治疗不明原因复发性流产妊娠结局分析[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2013, 39(1): 30-33.
- [27] 李晓娟, 刘柯伶, 付清梅. 不明原因复发性流产应用主动免疫疗法联合地屈孕酮片治疗效果分析[J]. *中国医学工程*, 2017, 25(7): 96-98.
- [28] 黎梅. 不明原因复发性流产的治疗进展[J]. *蛇志*, 2016, 28(1): 71-74.
- [29] 郭涓. 安胎丸联合地屈孕酮片治疗不明原因复发性流产的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(35): 85-87.
- [30] 王云, 孙巧霞, 随璐. 中药联合免疫疗法治疗不明原因复发性流产疗效分析[J]. *光明中医*, 2016, 31(6): 767-768.
- [31] 田葱, 李娟, 牛永勤, 等. 3 种疗法用于不明原因复发性流产的临床对比研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(14): 1487-1489.
- [32] 宋晓捷, 周艳艳, 赵莉娜. 胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗不明原因复发性流产患者的疗效及其对辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞免疫失衡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(18): 164-169.

(收稿: 2018-10-25 在线: 2019-01-24)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶