

· 临床研究 ·

# 主动免疫法治疗原因不明性复发性流产的临床疗效观察

杨秀芳<sup>1</sup>, 冯亚斌<sup>1</sup>, 贾卫静<sup>1</sup>, 侯丽<sup>2</sup>, 边文会<sup>3</sup>1. 哈励逊国际和平医院妇科, 河北 衡水 053000; 2. 河间市人民医院妇科, 河北 沧州 062450;  
3. 河北省中医院妇科, 河北 石家庄 050011

**摘要:** **目的** 探讨在原因不明性复发性流产(URSA)治疗中采用主动免疫法的临床疗效。**方法** 将 2012 年 1 月至 2014 年 9 月哈励逊国际和平医院生殖中心确诊的 URSA 患者 106 例,随机分为免疫治疗组和常规保胎组各 53 例。免疫治疗组进行主动免疫治疗:对丈夫或健康第三者无菌抽取肘静脉血 20 ml,分离淋巴细胞,制成淋巴细胞悬液,稀释并保证淋巴细胞数(20~40)×10<sup>6</sup>/ml,于患者前臂内侧皮内注射,每 3 周治疗 1 次,4 次为 1 个疗程,总治疗不超过 2 个疗程。对照组采用黄体酮和绒毛膜促性腺激素保胎治疗。超过既往孕周 2 周以上计为妊娠成功。**结果** 治疗组妊娠在 12 周以内再次流产 5 例,妊娠 >12 周流产 2 例,妊娠成功 46 例,妊娠成功率 86.79%;对照组 21 例于妊娠 12 周以内流产,妊娠成功 32 例,成功率 60.38%。治疗组妊娠成功率明显高于对照组( $\chi^2=9.51, P=0.002$ )。**结论** 淋巴细胞主动免疫法治疗 URSA 安全可靠,效果显著。

**关键词:** 复发性流产, 原因不明性; 淋巴细胞; 主动免疫法; 封闭抗体; 绒毛膜促性腺激素

**中图分类号:** R 714.21 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)04-0539-02

妊娠小于 28 周,胎儿体重不足 1 000g,连续 2 次及 2 次以上的自然流产称为复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)<sup>[1]</sup>。流行病学统计,我国育龄妇女 RSA 的发病率约为 5%<sup>[2]</sup>。其病因复杂,涉及解剖异常<sup>[3]</sup>、感染因素<sup>[4]</sup>、内分泌因素<sup>[5]</sup>、染色体异常等<sup>[6]</sup>,目前仍有约 40%~60%的 RSA 病因不明,称为原因不明性复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA),是临床难治性不育疾病<sup>[7]</sup>。随着生殖免疫学发展,研究发现多数 URSA 与免疫因素有关<sup>[8]</sup>。我院生殖中心采用淋巴细胞对 URSA 患者进行主动免疫治疗,疗效显著,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012 年 1 月至 2014 年 9 月我院生殖中心确诊的 URSA 患者 106 例,患者年龄为 22~40(30.80±4.80)岁。纳入标准:(1)流产次数≥2 次,孕周<12 周;(2)已除外解剖异常、感染因素、内分泌异常、染色体异常、母儿血型不合等;(3)已除外男方精液异常等。随机法将患者分为治疗组和对照组,按照患者就诊先后顺序编号,单号的人治疗组,双号的人对照组,每组各 53 例。治疗组采用淋巴细胞主动

免疫治疗,对照组采用激素保胎治疗。本研究经我院医学伦理委员会批准,治疗前患者均已签署知情同意书。两组间患者年龄以及流产次数无统计学差异( $P$ 均>0.05)。见表 1。

**1.2 治疗组治疗方法** 参照文献<sup>[9]</sup>报道,将治疗分为孕前和孕后两个阶段:无菌抽取患者配偶肘静脉血 20 ml(配偶血清 HIV 抗体、肝功能、梅毒抗体或肝炎病毒抗原抗体异常者,对健康第三方进行采血),2%肝素抗凝。以淋巴细胞分离液无菌分离淋巴细胞,以 0.9% NaCl 溶液洗涤干净,制成淋巴细胞悬液,稀释并保证淋巴细胞数(20~40)×10<sup>6</sup>/ml,于患者前臂内侧分 4 点皮内注射,每点 0.25 ml,每 3 周治疗 1 次,4 次为 1 个疗程。第 4 次治疗结束 3 个月复查血清封闭抗体,阳性者鼓励怀孕,孕后再次按照上述方法给予 1 个疗程巩固治疗。阴性者可重复上述治疗过程,第 2 疗程结束 3 个月复查血清封闭抗体,无论阴性阳性均鼓励妊娠,总治疗不超过两个疗程。

**1.3 对照组治疗方法** 对照组采用黄体酮针剂 20 mg,每日 1 次肌肉注射,共 7 d,同时给予绒毛膜促性腺激素(HCG)1 000 U,隔日 1 次,直至孕周高于前次孕周 2 周。每周测定血清孕酮及 HCG 水平,调整药物剂量。

**1.4 疗效判定** 以超过既往孕周 2 周以上计为成功妊娠。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行

统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用成组样本  $t$  检验;计数资料以频数和百分率表示,采用四格表  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清封闭抗体测定结果 治疗组 53 例患者中,第 1 疗程结束后复查有 48 例封闭抗体阳性,占患者总数的 90.56%;另 5 例中第 2 疗程结束后复查封闭抗体阳性者 4 例,占患者总数的 7.55%;2 个疗程后封闭抗体阴性 1 例,占治疗组总数的 1.89%。

2.2 两组妊娠成功率比较 治疗组妊娠成功 46 例,妊娠成功率 86.79%,妊娠在 12 周以内再次流产 5 例,妊娠 > 12 周流产 2 例;对照组妊娠成功 32 例,妊娠成功率 60.38%,21 例于妊娠 12 周以内流产。两组比较,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.51, P = 0.002$ )。见表 1。

表 1 两组年龄、既往流产次数和妊娠成功率比较 ( $n = 53$ )

组别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	既往流产 (次, $\bar{x} \pm s$ )	妊娠成功 [例(%)]
治疗组	30.87 ± 4.45	3.15 ± 1.62	46(86.79)
对照组	30.61 ± 4.82	3.33 ± 1.41	32(60.38)
$t/\chi^2$ 值	0.17	1.89	9.51
$P$ 值	0.85	0.07	0.002

## 3 讨论

因滋养细胞及胚胎包含父源性人类白细胞抗原 (HLA),妊娠类似于同种异体移植。受精后,受男方 HLA 受体的致敏,女方 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞产生封闭抗体,封闭抗体可与胚胎滋养细胞表面 HLA 结合,阻断母儿间免疫识别和免疫反应,从而阻断母体淋巴细胞对滋养层细胞的不良影响,保护胚胎或胎儿免受排斥,且封闭抗体还可保护和刺激胎盘细胞生长及分化,是成功妊娠的重要前提<sup>[10]</sup>。研究发现 RAS 患者半同种抗原反应性低下,无法产生适当的封闭抗体,从而导致胚胎被排斥而流产。临床通过为女方注射丈夫或健康第三方静脉血淋巴细胞的方法,使其产生主动免疫,从而提高患者的免疫反应性,使其获得封闭抗体,成功诱导母体对胚胎免疫耐受,提高再次妊娠成功率<sup>[11-12]</sup>。

本研究结果显示,采用主动免疫疗法治疗 URSA,可提高母体内封闭抗体水平,有效阻止了流产

的再次发生,与文献报道相一致<sup>[13]</sup>。从治疗学角度证实免疫功能异常是导致 RAS 的重要原因,主动免疫治疗是针对 URSA 的一种切实有效的治疗手段。

## 参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:85-86.
- [2] Gleicher N, Vidali A, David H, et al. Successful treatment of unresponsive thin endometrium[J]. Fertil Steril, 2011, 95(6):2123. e13-2123. e17.
- [3] Galamb Á, Pethő B, Fekete D, et al. Uterine anomalies in women with recurrent pregnancy loss[J]. Orv Hetil, 2015, 156(27):1081-1084.
- [4] Singh N, Prasad P, Kumar P, et al. Does aberrant expression of cyclooxygenase-2 and prostaglandin-E2 receptor genes lead to abortion in Chlamydia trachomatis-infected women[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015 Sep 25. [Epub ahead of print].
- [5] Vasiljevic A, Poreau B, Bouvier R, et al. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome and recurrent intrauterine fetal death[J]. Lancet, 2015, 385(9982):2120.
- [7] Ghazaei S, Keify F, Mirzaei F, et al. Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortions in Northeastern Iran[J]. Int J Fertil Steril, 2015, 9(1):47-54.
- [7] Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire[J]. Med Princ Pract, 2015, 24 Suppl 1:38-55.
- [8] Naderi-Mahabadi F, Zarei S, Fatemi R, et al. Association study of forkhead box P3 gene polymorphisms with unexplained recurrent-spontaneous abortion[J]. J Reprod Immunol, 2015, 110:48-53.
- [9] 李庆禹, 赵馨琳, 张硕. 主动免疫疗法治疗习惯性流产的临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(2):72.
- [10] Takeshita T. Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorder: Is paternal lymphocyte immunization a relic of the past? [J]. J Nippon Med Sch, 2004, 71(5):1308-1313.
- [11] Saifi B, Aflatoonian R, Tajik N, et al. T regulatory markers expression in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015 Jun 2. [Epub ahead of print].
- [12] Yuan MM, Du MR, Wang MY, et al. Combination of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>-</sup> regulatory T cells with MLC-BE and BE-Ab2: an efficient evaluation of the therapy of paternal lymphocyte induced immunization in unexplained recurrent spontaneous abortion patients[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(4):4022-4032.
- [13] Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 10:CD000112.

收稿日期:2015-11-02 修回日期:2016-01-04 编辑:石嘉莹