# 母-胎免疫识别低下型反复流产的研究进展

★ 周艳敏 曹佩霞 （南京中医药大学 南京 210029）

**关键词**：反复流产；母一胎免疫识别低下；发病机制；治疗
**中图分类号**：R 714.21 **文献标识码**：A

反复流产（recurrent spontaneous abortion，RSA）是指连续发生2次或2次以上的自然流产，约占生育期妇女的5%。母-胎免疫识别低下型反复流产，最早由李大金教授提出[1]，是RSA的主要病因类型。正常妊娠期，母体免疫功能发生变化，在母胎界面上，母体与胚胎细胞之间存在相互识别，形成由特异性免疫抑制物（如封闭抗体、抑制性T细胞）与非特异性因子（雌孕激素、hCG、hPL、PGE2、AFP、PAP-PA）共同组成的免疫维持系统。当母-胎免疫识别发生障碍，母体不能正常识别来自父系的抗原即识别低下，特异性免疫抑制物生成不足，可导致免疫排斥、自然流产、甚至反复流产等病理妊娠的发生！

## 1 母-胎免疫识别低下型RSA的发病机制

1.1 封闭抗体BA缺乏 封闭抗体BA是存在血清中的一种IgG成分，其与抗原形成抗原抗体复合物不启动免疫反应，不激活补体产生细毒效应，不能诱导吞噬及调理过程等，使相应抗原免受免疫损害，故而名封闭抗体。

1976年Rocklin首次将BA缺失与妊娠联系在一起。经过多年研究普遍认为封闭抗体具有以下特征[2]：（1）从妊娠初期开始产生，至妊娠头3个月水平最高，以后逐渐下降，分娩时又增高。（2）BA水平随着妊娠次数增加而增加，活性存在IgG中，在外周血、脐血、胎盘血中均有类似的IgG。（3）能抑制丝裂原诱发的淋巴细胞增殖，抑制白细胞介素2受体（IL-2R）、白细胞分化抗原（CD）4、8、2，人类白细胞DR抗原（HLA-DR）等分子的表达，而加入重组白细胞介素2（IL-2）后能部分逆转其抑制作用。（4）BA的活性可被丈夫的B淋巴细胞吸收。

封闭抗体是针对何种抗原产生还不太确切，目前多数学者认为，封闭抗体BA主要是针对胚胎HLA2II类抗原和TLX而产生的。正常妊娠时，母体可产生与TLX抗原作用的封闭抗体（Ab1），并因此而产生与Ab1作用的抗独特型抗体（Ab2）。Ab1与Ab2处于相互作用的动态平衡状态中，Ab1主要参与胎盘局部免疫应答，即与滋养层细胞表面的TLX抗原结合形成保护作用，使胎儿胎盘均免受母体NK细胞等的攻击。而Ab2则起双向调节作用，使体内Ab1水平达到相对稳定状态；另外，Ab2由于存在滋养层细胞抗原的“内影像”结构，因而它不仅在母胎免疫界面局部，而且在体循环与那些对胎儿胎盘单位有害的免疫活性细胞（如Tc及NK细胞）及有关因子（如IL-2等）产生作用，进而构成胎儿胎盘单位的重要免疫保护网络。此外，还有抗基因抗体和抗FC抗体。抗基因抗体则可与母体T细胞表面受体结合，阻止受体接受抗原信息，使T细胞免疫反应减弱；抗FC受体抗体能阻止某些对胎儿有害的IgG类抗体通过胎盘屏障，对胎儿起保护作用。

封闭抗体产生不足的病理变化的特点为：滋养细胞浅着床、血管重铸障碍、滋养细胞的合体层形成不足以及在种植部位有针对滋养细胞的免疫攻击，最终导致RSA。

造成BA缺乏的有关因素有：（1）夫妇间HLA抗原相容性增大。因HLA相似性高引起流产的可能机理为[3]：①HLA-DR抗体在正常妊娠时为保护性抗体，由于母体免疫系统对胎儿从父亲继承而来的HLA识别困难，抗HLA-DR抗体产生不足，造成母体对胚胎免疫攻击而流产；②致死基因与HLA-DR基因连锁，当HLA-DR基因纯合子形成时，致死基因也形成纯合子，而引起早期流产；③由于HLA-DR也存在于血管内皮细胞，胎儿HLA-DR以可溶性状态移行到母体，形成耐受状态，但当RSA夫妇HLA-DR抗原相容性高时，不易形成BA，而易发生母体免疫系统排斥而流产。（2）夫妇间滋养层抗原（TLX）的一致性。合体滋养层细胞膜表面存在大量TLX，分TA1和TA2，TA1诱导产生细胞毒性淋巴细胞反应，TA2刺激母体产生封闭抗体，若TA2封闭了TA1，使其不被免疫系统识别，则妊娠得以维持。若TA2不能封闭TA1，则发生病理性免疫反应，导致流产。RSA夫妇相同的HLA抗原，这种抗原相容的胚胎组织不能刺激母体产生保护性抗体或封闭性





江西中医学院学报 Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine
http://www.ajutcm.com

抗体,因而在植入宫腔后被排斥。

1.2 $Th_1$ 和 $Th_2$ 型细胞因子失衡 NK 细胞、T 淋巴细胞、DC、巨噬细胞等均可分泌不同的细胞因子,根据这些细胞因子功能的不同,将其分为 $Th_1$、$Th_2$ 型细胞因子。其中,IL-2、IFN-γ 及 TNF-α 等主要介导细胞免疫的细胞因子属于 Th1 型细胞因子,而 IL-4、IL-5、IL-10 等主要介导体液免疫的细胞因子属于 Th2 型细胞因子。

体外试验证明[4]:IL-2 可诱导蜕膜的 $CD_3CD^+_{56}CD^-_{16}$ 细胞表达 $CD_{16}$ 分子,使 NK 细胞杀伤性增强,且这种由 IL-2 诱导 NK 细胞活性不能被转化生长因子 $\beta_2$(TGF$\beta_2$)抑制。IL-2 与 TNF-α 协同作用,可使 NK 细胞转化为具有细胞毒作用的 NKT 细胞,造成胎盘组织损伤。IFN-γ 还可抑制滋养层细胞的生长发育,其机制可能为 IFN-γ 活化 NK 细胞直接杀伤滋养层细胞或抑制子宫上皮细胞分泌粒细胞单核细胞集落刺激因子(GM-CSF),GM-CSF 具有调节胚胎植入和胎盘生长发育的作用;IFN-γ 还可增强 TNF-α 致滋养层细胞凋亡的作用。$Th_2$ 细胞因子主要介导 B 细胞增殖,抗体产生和同种排斥反应的免疫耐受。且 IL-4 对子宫胎盘细胞的生长分化有促进作用,还可抑制 IL-2 诱导的 NK 细胞激活及其对滋养层细胞的损伤抑制蜕膜羊膜生成前列腺素 E(PGE),促进蜕膜生成白细胞介素-1(IL-1)受体拮抗剂,在感染初期发挥抗早产作用。IL-10 可抑制淋巴细胞的增殖,并抑制其产生 IFN-γ,避免了淋巴细胞对滋养层细胞的杀伤,有利于妊娠。同时 $Th_2$ 的免疫营养作用,对正常妊娠胎盘的生长也是必要的。可见 $Th_1$ 细胞因子对妊娠是有害的。

1993 年 Wegmann 在大量实验的基础上,首次提出妊娠是以 $Th_2$ 型细胞因子(IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10)为主的生理现象。此后大量的国内外研究也证明:[5],正常妊娠时,$Th_1/Th_2$ 比值的变化向以 $Th_2$ 型细胞因子为主的模式转化。当这一比值的变化向 $Th_1$ 型细胞因子偏离时,则可能导致 RSA 的发生。而对 RSA 患者进行主动免疫治疗,诱导 $Th_1/Th_2$ 平衡向 $Th_2$ 型细胞因子为主的模式转化,妊娠成功率提高。

1.3 NK 细胞活性与亚型表达异常 NK 细胞属于淋巴细胞谱系细胞群[6],是机体天然免疫系统重要的组成部分,是一类既不需要抗原刺激,又不需抗体参与即能杀伤某些靶细胞的非 T 非 B 类淋巴细胞。根据 NK 细胞表面表达分子的不同可分为 $CD^+_{56}CD^-_{16}$ 及 $CD^+_{56}CD^+_{16}$ 两个亚群。妊娠期外周血中 NK 细胞主要为 $CD^+_{56}CD^+_{16}$ 亚群,主要起自然杀伤肿瘤细胞、病毒感染细胞等异常细胞的作用;蜕膜中 NK 细胞主要为 $CD^+_{56}CD^-_{16}$ 亚群,主要通过分泌细胞因子和生长因子等来导局部免疫抑制反应以及营养胚胎细胞。NK 细胞是外周血的单个核免疫细胞的主要成分,妊娠期间蜕膜内数量最多的免疫细胞,其细胞表面的抑制性和激活性受体的表达格局,决定 NK 细胞的功能。有研究表明,RSA 患者的外周血 $CD^+_{56}CD^+_{16}$ 和 $CD^+_{56}CD^-_{16}$ NK 细胞表面的 $CD_{58}a$ 和 $CD_{158}b$ 的抑制性受体含量表达下降,表明 RSA 患者外周血 NK 细胞处于功能活跃状态。对另一类同时具有 NK 和细胞特征的 NKT 细胞,其表面的激活性 $CD_{161}$ 分子含量表达也显著增加。Morikawa[7] 报道 IVIG 被动免疫通过抑制 RSA 妇女外周血 NK 细胞活性和亚型表达而达到治疗目的。而 Kwak[8] 等研究发现主动免疫抑制 NK 细胞毒细胞的活性和 $CD^+_{56}$ NK 细胞活性,增加外周血 $CD^+_3$ NK 细胞数量,增加妊娠的成功率,也证明了这一点。

1.4 调节性 T 淋巴细胞与 RSA 在小鼠脾脏和淋巴结及人的胸腺和外周血中存在、能表达 $CD_4$ 和 $CD_{25}$ 表面标记物的特殊 T 淋巴——$CD^+_4CD^+_{25}$ 调节性 T 淋巴细胞(Tr),$CD^+_4CD^+_{25}$Tr 细胞是一种具有免疫调节功能的细胞群,在体内发挥着强大的免疫抑制作用。蜕膜 $CD^+_4CD^+_{25}$Tr 细胞在保护胎儿免遭母胎界面同种异体免疫攻击中发挥重要作用。有研究发现[9],与正常妊娠妇女相比,RSA 患者外周血和蜕膜中 $CD^+_4CD^+_{25}$Tr 细胞的表达频率明显降低。进一步的研究发现,将正常妊娠模型小鼠的 $CD^+_4CD^+_{25}$Tr 细胞过继转输给自然流产模型小鼠,不仅可显著降低孕鼠的自然流产率,而且孕鼠淋巴细胞的增殖能力和分泌 γ 干扰素的功能明显受到抑制。国内学者还发现,阻断蜕膜内 T 细胞的协同刺激信号后,能扩大辅助性 T 淋巴细胞 $Th_2$ 型免疫效应,同时扩增了外周血 $CD^+_4CD^+_{25}$Tr 细胞,这可能与维持妊娠免疫耐受状态有关。

## 2 母-胎免疫识别低下型反复自然流产的治疗

现代医学对母-胎免疫识别低下型 RSA 主要采用免疫治疗。

2.1 丈夫或无关个体淋巴细胞皮内注射主动免疫 常规分离洗涤提取丈夫或无关个体淋巴细胞,调整淋巴细胞浓度为 $2-4\times10^7$/ml,选择患者前臂内侧做多点皮内注射,每次每点为 0.3~0.5 ml。每 3 周接种 1 次,连续接种 4 次,治疗期间避孕,接种 4 次后复查封闭抗体,发现封闭抗体升高后指导其性生活,如受孕再接种 3~6 次。若治疗后 3 个月仍未受孕者,再追加一次;半年未怀孕者,重新接种下一个疗程。近年来有研究表明[10~11]:淋巴细胞经体外培养诱生后再作皮内多点注射主动免疫,要比常规





江西中医学院学报 Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine
http://www.ajutcm.com

淋巴细胞主动免疫效果要好,可减少免疫原的用量,明显提高妊娠成功率。

副作用:据文献报道[12],主动免疫治疗 RSA 主要的不良反应有过敏反应及传染病(肝炎、巨细胞病毒、艾滋病)传播及促进肿瘤的转移及抗移植物疾病。据国外一项针对免疫治疗后成功妊娠的 200 名妇女长期随访研究显示:在母亲产时及产后发生的病情有胎盘早剥、前置胎盘、胎盘绒毛膜血管瘤羊、水过少、先兆流产、先兆子痫、胎死宫内膈一例,对孩子的随访情况示:先天畸形 3 例,分别为先天发育不全、法乐四联症及多囊肾各一例。染色体异常 2 例,分别为 21-三体综合征及 13-三体综合征,还有一例患儿为先天性免疫缺陷症候群。Tanaka 等报道了 1 例主动免疫治疗 UHA 患者所分娩的女婴患新生儿血小板减少症。国内很少类似报道。

2.2 *供者白细胞静脉免疫疗法* 输注红细胞血型一致的红白细胞混悬液,间隔 4 周免疫 1 次,免疫 3 次为一个疗程。末次免疫后 2 周复查封闭抗体。若封闭抗体升高,指导其受孕。封闭抗体仍未升高者加强免疫一次,直至封闭抗体明显升高。

该法目前很少用,可能是因为其容易发生输血反应、增加血缘性传染病的传播等副作用有关。

2.3 *静脉注射免疫球蛋白被动免疫疗法* Mueller 等最先应用 IVIG 治疗 URSA,治疗方法是在妊娠确认后,尽早给药,从妊娠第 5 周开始,首剂量 30 g(0.5 ~ 0.6 g/kg),以后每 3 周加强 1 次,剂量 20 g(0.3 ~ 0.4 g/kg)至妊娠 22 ~ 24 周。后来的治疗方案在此基础上开始时间及剂量上有所改进,孕前即开始 IVIG 被动免疫治疗,每 3 周 1 次,共 3 ~ 4 次。预期怀孕的 2 周内给予 0.2 g/kg IVIG 静点,同法免疫至妊娠 22 ~ 24 周。

主要的副作用有[13]:变态反应及病毒感染,此外,IVIG 中还有多种抗血型物质抗体,可引起溶血性贫血。完整的 IgG 分子可加重肾功能损害,引起血管性紫癜、无菌性脑膜炎、血浆肌酐暂时升高、血小板增多,但都比较少见。

2.4 *中药对 RSA 的治疗* 根据近代临床相关研究表明:运用中药补肾清热安胎、补肾健脾安胎之剂治疗反复流产 RSA,妊娠成功率可达到 80 % 以上,

中药治疗 RSA 的机理不太明确,根据归绥琪[14]等的研究:运用补肾益气清热中药治疗 68 例 RSA 的患者,妊娠成功率为 89.13%,保胎成功者封闭抗体明显上升,血 β-HCG,P,$E_2$ 水平进行性升高。推测中药可能是通过调节免疫及内分泌而达到治疗作用的。孙立新及谈勇[15]的研究也证实中药补肾健脾治疗后抗 $CD_3$、$CD_4$、$CD_8$ 封闭效率均升高,并有较满意的转阳率,但同时也观察到口服中药调理一段时间后,即使某些患者封闭抗体有一项或二项阴性,甚至三项全阴性,只要孕后及时、足量服用补肾安胎中药,仍可避免再次发生自然流产,故中药治疗 RSA 的机理仍需作进一步探讨。

综上所述,反复流产的免疫学因素相当复杂,各因素作用的主次,以及它们之间的相互作用尚不明确。现代医学对母-胎免疫识别低下型反复流产的治疗多采用免疫治疗,不管是主动免疫还是被动免疫,均旨在诱导封闭抗体的提高。由于免疫疗法存在着血源性感染和移植物抗宿主反应等危险,是否对新生儿有影响,及其远期效应尚不明确,且必须具备检测免疫指标能力的医院方可开展此项治疗,故临床应用范围有限,难以普及。而中医药治疗 RSA,方法简单,经济,故有待探索一条中西结合治疗 RSA 之路。

**参考文献**


[1]李大金. 反复自然流产的免疫学研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志,1999,15(3):181.

[2]余江,张进,何晓宇,等. 封闭抗体在反复自然流产中的作用[J]. 中华妇产科杂志,2000,35:248 - 249.

[3]王晓梅,高巍. 反复流产的免疫学因素[J]. 北京医学,2005 年第 27 卷第 1 期.

[4]王越,牛秀珑. 习惯性流产免疫病因的研究进展[J]. 国外医学妇产科分册 2001,28(6):348.

[5]李昭荣,韩香,吕海侠,等. Th1/ Th2 型细胞因子与反复自然流产的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版),2003,23(4):256.

[6]Ntrivalas EI,BowserCR,Kwak Kim J,et al. Expression of killer immunoglobulin like receptors on peripheral blood NK cell subsets ofwomenwith recurrent spontaneous abortionsor implantation failures [J]. Am J Reprod Immunol,2005,53:215 - 221.

[7]Morikawa M,Yamada H,Kato E,et al. Massive intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology:down-regulation of NK cell activity and subsets[J]. Am J Reprod Immunol,2001,46(6):399 - 404.

[8]Kwak JY,Gilman SachsA,Morrtti M,et al. Natural killer cell cytotoxicity and paternal lymphocyte immunization in women with recurrent spontaneous abortions[J]. Am J Reprod Immunol,1998,40(5):352.

[9]林其德,汪希鹏. 原因不明反复流产的病因原因不明反复流产的病因研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2007,23(1):5.

[10]李大金,余江. 母-胎免疫识别低下型反复自然流产配偶淋巴细胞免疫疗法的改进[J]. 上海免疫学杂志,2003,23(6):393.

[11]任平,章晓梅,严新民,等. 淋巴细胞培养后免疫治疗原发性习惯性流产的研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2003,11(1):83.

[12]李恩棠. 原因不明的习惯性流产免疫治疗的副作用[J]. 国外医学计划生育分册,1995,4(14):201.

[13]郭丽娜,刘复权. 注免疫球蛋白治疗反复性自然流产的研究[J]. 外医学妇幼保健分册,2004,15(5):294.

[14]归绥琪,许钧,俞而慨,等. 中药治疗自然流产对封闭抗体 β-HCG 孕酮雌二醇的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(11):647 - 648.

[15]孙立新,谈勇. 补肾健脾法与 RSA 患者封闭效率及封闭抗体动态变化相关性研究[J]. 江苏中医药,2007,6(39):27.


(收稿日期:2008-07-16)





江西中医学院学报 Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine
http://www.ajutcm.com