

免疫性自然流产与免疫性不孕的 临床与实验研究

罗颂平* 张玉珍* 梁国珍* 指导:罗元恺*

摘要 临床研究提示免疫性不孕主要表现为肾阴、肾阳偏虚或兼血瘀,滋肾或温肾活血的助孕1号丸、2号丸对消除AsAb的有效率达93.5%,平均妊娠率29.0%,未见副作用。动物模型证实助孕1号丸、2号丸具有抑制抗体形成的作用。自然流产的研究提示,流产夫妇HLA相容性增加,流产妇女CD₄显著降低,封闭效应低下,证候多为脾肾两虚。经健脾补肾的助孕3号丸治疗,再次妊娠成功率95.2%,并使封闭效应提高。

主题词 流产/免疫学 不育,女(雌)性/免疫学

不孕、自然流产在妇产科临床中颇为常见。而免疫因素是其中重要的一环。中医药在生殖免疫调节中也有着不可忽略的作用。

1 免疫性不孕

1.1 临床资料

观察病例全部来自广州中医药大学第一附属医院妇科门诊,共89例。其中女性54例,男性35例。女患者年龄23~40岁,男患者25~43岁。原发性不孕52例(58.4%),继发性不孕31例(35.2%)。有自然流产史6例(6.8%)。女患者中合并子宫颈炎13例(24.1%);男患者合并轻度前列腺炎5例(14.3%)。

纳入标准:符合不孕症诊断标准^[1];TSAT法检测血清AsAb阳性;女生月经周期正常,BBT双相;男性精液常规正常。

排除标准:女性无排卵月经或闭经、急性盆腔炎、输卵管闭塞或生殖器官肿瘤者;男性为无精症,性功能异常或患中度以上前列腺炎者。

辨证分型:根据临床观察,免疫性不孕患者的证候表现主要为肾虚,或兼见血瘀。参照“中医虚证辨证参考标准”^[2]和“血瘀证诊断参考标准”^[3],全部病例分为偏肾阴虚和偏肾阳虚两大类型,并分别有血瘀的兼症。89例中,偏肾阴

虚型47例(52.8%),兼血瘀22例;偏肾阳虚型42例(47.2%),兼血瘀16例。

1.2 检测方法

抗精子抗体(AsAb)测定:我们曾用TSAT法^[4]检测原发性与继发性不孕夫妇双方的血清AsAb,检查原发不孕夫妇266对,女方AsAb阳性率为16.5%,男方为13.9%;继发不孕112对,女方AsAb阳性率为22.3%,男方为13.4%。对照组(妊娠或经产妇女63例)AsAb阳性率1.5%,与原发性及继发性不孕妇女比较,差异有显著性($P<0.01$)。原发不孕与继发不孕合并统计,女方AsAb阳性率为18.25%,男方为13.76%。女方阳性率略高于男方,但差异无显著性($P>0.05$)。

AsAb对精子爬高试验的影响:将AsAb阳性血清与活力正常的精子温育后,做精子爬高试验^[5]。AsAb阳性组精子上行高度为 $3.47 \pm 0.74\text{cm}$,与处女组 $4.48 \pm 0.74\text{cm}$ 和空白组 $4.75 \pm 0.99\text{cm}$ 比较,差异有非常显著性(P 均 <0.01)。与兔抗人精子血清组 $2.99 \pm 1.73\text{cm}$ 比较,差异无显著性($P>0.05$)。经治疗,AsAb转阴后,其血清对精子上行的抑制也显著改善。

AsAb对精子穿卵能力的影响:以AsAb阳性血清处理精子,再行精子穿卵试验(SPA)^[6],以了解血清AsAb对受精过程的影响。观察91个地鼠卵。实验组受精率为24.4%,对照组30.4%,二者差异无显著性($P>0.05$)。但在精子处理的过程中,发现实验管精子上游的数量少于对照管,与精子爬高试验的结果类似。

1.3 治疗方法

随机单盲将89例患者分为治疗组62例和对照组27例。治疗组中偏肾阴虚型41例予助

* 广州中医药大学,广东省广州市三元里(510407)

收稿日期:1996-11-06

孕1号丸,偏肾阳虚型21例予助孕2号丸。每天3次,每次6g。连续服用90天为一疗程。对照组分安慰剂对照与避孕套隔绝法对照。安慰剂组口服助孕4号丸,每天3次,每次6g。90天为一疗程。避孕套组仅用于女方AsAb阳性者,其男方使用避孕套,以避免精子进入阴道。连续使用90天为一疗程。

方药:助孕1号丸(由菟丝子、女贞子、金樱子、甘草、当归、桃仁、熟地等组成);助孕2号丸(由菟丝子、仙灵脾、党参、金樱子、赤芍、丹参、甘草等组成);助孕4号丸(由淀粉及赋形剂组成)作安慰剂使用。三种制剂均由广州中医药大学第一附属医院制剂室制备为水蜜小丸,外观、包装相同,每丸6g,每盒10丸。

1.4 疗效分析

疗效标准:治疗后女性患者或男性患者的配偶在2年内妊娠,或治疗后复查血清AsAb转为阴性(连续2次)者为有效。治疗1个疗程以上血清AsAb仍呈阳性反应者为无效。

附表示,治疗组1号丸、2号丸疗效相似,总妊娠率29.0%,总有效率为93.5%;对照组中用避孕套者疗效较好,总有效率为37.0%。经统计学处理,治疗组疗效非常明显优于对照组($P<0.01$)。

附表 两组治疗后情况比较

组别	例数	妊娠例(%)	AsAb转阴例(%)	无效例(%)
治疗组				
1号丸	41	12(29.3)	27(65.9)	2(4.9)
2号丸	21	6(28.6)	13(61.9)	2(9.5)
对照组				
安慰剂	13		2(15.4)	11(84.6)
避孕套	14	5(35.7)	3(21.4)	6(42.9)

女性病例中,治疗组33例,AsAb转阴23例(69.7%),高于安慰剂组1例(14.3%)和避孕套组3例(21.4%),差异均有显著性(P 均 <0.05)。治疗组妊娠8例(24.2%),避孕套组妊娠5例(35.6%),差异无显著性($P>0.05$)。男性病例治疗组29例,AsAb转阴率58.6%,配

偶妊娠率34.5%;对照组男性6例,仅1例AsAb转阴,无一例配偶妊娠,两组比较,差异有显著性($P<0.01$)。

2 免疫性自然流产

2.1 临床资料

病例来自广州中医药大学第一附属医院妇科门诊。诊断标准^[7]:有自然流产史;排除生殖器官肿瘤或畸形、染色体异常、地中海贫血、甲状腺功能异常及男方精液异常;夫妇双方具有 ≥ 2 个相同的HLA抗原,或混合淋巴细胞培养单向(MLC)呈低反应性;辨证属肾虚或脾肾两虚。

2.2 检测方法

系统检查以排除遗传、内分泌、子宫形态异常及男方精液异常等与流产相关因素,再作免疫学检查。

HLA分型:按NIH标准进行血清学分型^[8]。I类血清盘购自广州医学院神经科学研究所。夫妇双方同时检测。检测135对自然流产夫妇,对照组为正常生育、无流产史的40对夫妇。夫妇间HLA ≥ 2 个位点相同者,流产组34.07%,对照组7.50%,差异有显著性($P<0.01$);HLA1个位点相同者,为42.22%与50.0%,差异无显著性;而HLA无一位点相同者,流产组23.7%,对照组42.5%($P<0.05$)。比较夫妇间在不同位点的相容性,发现A位点相同者,差异无显著性,而B位点及A、B位点相同者,流产组均显著高于对照组。提示流产夫妇存在着HLA相容性增大的倾向。

AsAb测定:采用TSAT法,流产组135对夫妇,女方血清AsAb阳性率8.15%,男方4.44%。与对照组(正常生育妇女63例)的1.5%比较,差异无显著性。

淋巴细胞亚群:用武汉生物所的抗人T细胞亚群单克隆抗体,红细胞花环法测定,流产组CD₄显著降低,与对照组比较有显著差异($P<0.01$)。而CD₃与CD₈则无显著变化。

混合淋巴细胞培养(单向MLC)^[9]:HLA相容性增大(夫妇间 ≥ 2 位点相同)的流产妇女,单向MLC显示其封闭效应呈低反应性,提

示封闭性抗体不足。

2.3 治疗方法

助孕3号丸(党参、黄芪、菟丝子、川断等)由广州中医学院第一附院制剂室制备,为水蜜小丸。每服6g,每日3次。第1疗程3个月,并施用避孕措施(安全期或避孕套)。再次妊娠后为第2疗程,孕12~16周停药。

2.4 疗效分析

疗效标准:再次妊娠达20周以上,B超示子宫内活胎者为有效;再次妊娠流产者为无效。

治疗结果:筛选符合本课题诊断标准患者共46例,治疗后再次妊娠进入第2疗程者共21例(46.7%)。年龄23~34岁。有自然流产史1次者2例,2次者10例,≥3次者9例。辨证属脾肾两虚14例,肾虚7例。服中药后仅1例孕后出现阴道流血,继续服药并对症处理后止血,足月分娩。疗程结束时,全部病例经B超证实为宫内妊娠,活胎。仅有1例在孕24周时发现胎死腹中,行引产术。此例曾两次妊娠晚期死胎引产,双方染色体、地中海贫血常规未发现异常,未发现自身免疫性疾病。

足月分娩20例,生育男婴13例,女婴7例(1例双胞胎)。21名婴儿均未见发育异常。失败1例。有效率95.2%。治疗后的封闭效应呈总体上升趋势。而第1疗程后(孕前)与第2疗程后(孕后)的变化不显著。

3 讨论

不孕症发生率约10~15%。排除精、卵与输卵管等因素,约10~30%可能由AsAb引起。尽管大量的研究已提示AsAb是免疫性不孕的重要原因,但确切的机理仍不十分清楚。为阐明血清AsAb对精子机能的影响,我们进行了精子爬高试验和穿卵试验。结果提示经TSAT法检出的AsAb主要导致精子凝集,并影响精子的运行,因而使受孕率下降,但可能对受精过程无明显影响。

免疫性不孕的治疗有免疫抑制疗法、避孕套隔绝疗法等,效果均不够理想。近年来,国内学者探讨以中医药治疗^[10~13]。我们根据临床观

察和病机分析,认为免疫性不孕是由冲任损伤而致,冲任由肾所主,故有不同程度的肾虚,肾精亏损或肾阳不足,是病之本,而热灼精血或血滞不行所致的血瘀,则是病之标。故治疗宜分辨阴阳,阳气不足者,温运肾气;阴精不足者,滋养肾精,这是治本之法。兼挟血瘀,则佐以活血化瘀,以助消除抗体,达到助孕之目的。选药组方则取菟丝子、金樱子平补肾之阴阳,固精益气以培本。偏阴虚证则配熟地、女贞子以养阴,当归以养血;偏阳虚证配仙灵脾、党参,以补气助阳。并用丹参、赤芍活血化瘀,甘草益气和中,有助消除抗体。经临床验证,助孕1号丸、2号丸在消除AsAb方面有较好的疗效,有效率均达90%以上,妊娠率29.0%,且未见副作用。因此,该方药是一种安全、有效的治法。

以人精子为抗原,主动免疫法建立SD大鼠AsAb阳性模型,验证助孕1号丸、2号丸对AsAb的作用。首次免疫1周后开始胃饲法灌药。每天一次,10ml/kg体重(含生药1g/ml),对照组胃饲等量的水,连续4周。血清AsAb测定显示实验前全部阴性,实验后抗体效价≥1:80者,1号组与2号组分别为0和5.3%,对照组为90%,差异有显著性。内分泌激素测定显示雌鼠在使用助孕1号丸后雌二醇水平明显提高($P < 0.05$),而雄鼠在用药前后睾酮水平无显著变化。

自然流产的免疫学因素,近年国内外均有研究。欧美一些学者曾发现RSA夫妇HLA相容性增加,多表现在A、B和DR位点,从而提出夫妇间HLA相容性增加可能与RSA有关^[14,15]。妊娠是一种同种异体移植。胎儿的一半基因来自父体,母体对父体抗原的识别并引起免疫反应,产生封闭性抗体以保护胎儿不被排斥,是维持早期妊娠的重要因素。当夫妇间HLA相容性增大时,可能使母体的免疫应答减弱,不能产生足够的封闭抗体,而易于流产。且亲代HLA相容性增加,胚胎HLA纯合性机会增加,可致母胎间免疫调节失去平衡,胚胎易于流产。另外,流产组患者在细胞免疫和体液免疫方面均水平低下,免疫应答及免疫保护作用不

足,易致免疫损伤,也是流产因素之一。

中医药在防治流产方面有良好的疗效。肾为先天之本,“肾以载胎”。而脾为后天之本,气血生化之源。胎元之长养,须先天之肾气与后天之脾气相互协调。若肾气不固或脾气虚弱,不能巩固、营养胎元,皆可致胎元不固而流产。故安胎之法,常以补肾健脾为主。10多年前,罗元恺教授在寿胎丸的基础上,结合其临床经验,创制了滋肾育胎丸,功效以补肾为主,佐以健脾、益气养血。用于防治先兆流产和习惯性流产有卓著疗效,经动物实验证实,有促进卵巢黄体形成,改善子宫内膜分泌等作用^[16]。对黄体不健之自然流产有较好的疗效。我们在罗元恺教授指导下,拟定了以寿胎丸为基础,加强健脾补气,以黄芪、党参、菟丝子、川断等为主药的助孕3号丸。据药理研究,黄芪属“免疫激发型”中药,能提高T细胞比值,提高淋巴细胞转化率。黄芪和女贞子在体外MLC实验时,能增强效应T细胞功能,抑制Ts细胞活性。党参、白术也能激发和促进细胞免疫。而菟丝子、女贞子、首乌、桑寄生等中药则有促进抗体形成和延长抗体存在时间的作用^[17,18]。本组患者在治疗后MLC封闭效应明显提高,说明助孕3号丸有调整免疫功能,促进封闭抗体形成的作用。

4 参考文献

- 1 子宫内膜异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准. 中西医结合杂志 1991;11(6): 376.
- 2 沈自尹,等. 中医虚证辨证参考标准. 中西医结合杂志 1986;(6): 598.
- 3 血瘀证研究国际会议. 血瘀证诊断参考标准. 中西医结合

杂志 1989;9(2): 111.

- 4 Hjort T. Detection of antisperm antibodies. immunology of the male reproductive. Marcel Dekker Inc. 1987: 55.
- 5 魏明亮主编. 临床检验学. 科技文献出版社重庆分社, 1989: 237.
- 6 崔应琦,等. 男性精液常规分析及体外受精能力的研究. 中华泌尿外科杂志 1988;9(5): 268.
- 7 王梦玖,等. 生殖免疫学. 第1版,北京:中国展望出版社, 1986: 95.
- 8 赵桐茂,等. HLA分型原理和应用. 上海:上海科技出版社, 1984: 275.
- 9 郑武飞,等. 实用临床免疫学技术. 第1版,天津:天津科技出版社, 1991: 166.
- 10 朱为筑. 精子抗体引起免疫性不孕症的类固醇疗法. 实用妇产科杂志 1992; 8(3): 131.
- 11 孙册,等. 免疫性不育症中西医结合治疗与抗精子抗体的关系. 上海免疫学杂志 1986;6(6): 364.
- 12 周文隆,等. 还精煎治疗免疫性不育的临床研究. 生殖与避孕 1991;11(1): 46.
- 13 夏桂成. 辨治妇女免疫性不孕症 50 例. 中国医药学报 1990;5(6): 43.
- 14 Beer AE, et al. Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses and chronic habitual abortions in humans. Am J Obstet Gynecol 1981;141: 987.
- 15 Thomas ML, et al. HLA sharing and spontaneous abortions in humans. Am J Obstet Gynecol 1985;151: 1053.
- 16 张玉珍,等. 罗元恺教授经验方“滋肾育胎丸”临床总结. 新中医 1983;(3): 11.
- 17 刘正才,等. 中医免疫. 重庆:重庆出版社, 1983.
- 18 孙燕,等. 扶正中药的临床和实验研究. 中华微生物和免疫学杂志 1983;3(4): 211.

注:本工作系国家中医药管理局资助课题(编号 89212)

北京高等中医药培训学校 手诊疗法培训班招生

手穴(即手部皮肤纹理、经络穴位)诊疗法是传统中医理论和现代医学相结合的新型诊疗方法。对人体无创伤、无副作用,既可用于疾病的诊断和治疗,又能早期发现疾病,便于及时治疗,更是针灸的好帮手,适合于各级医疗基层单位。江苏常州市手穴研究所所长刘浩兴研究手穴疗法多年,有诸多新发现,建立了望触电三结合的手穴诊疗。为推广其方法技术,决定在北京中医药大学举办手穴学习班。

办班时间:1997年8月24~29日;地点:北京中医药大学内,联系及汇款地址:北京广渠门外大街26号楼高等中医药培训学校报名处,邮编:100022,电话:(010)67758335,联系人:刘红、长贵,学费580元。备有材料,欢迎来信索取。

(广告编号:9706-05)

中国中医研究院培训中心 招生通知

中国中医研究院自50年代建院初期从全国各地调来了数十名著名中医专家,为了传授这些名老中医的学术思想、临床经验和独特的理论知识,提高中医的临床诊疗水平,中国中医研究院培训中心将举办以下培训班。

1. 全国中西医结合学习班(6月7~6月18日)
2. 继承名老中医临床经验专题班(9月14日~9月26日)
3. 全国高级中医研修班(10月10日~10月24日)
4. 全国高级针灸推拿研修班(10月28日~11月8日)

学费680元(含教材费),学习结束后颁发结业证书。

联系地址:北京东直门内北新仓18号中国中医研究院培训中心,邮政编码:100700,电话:(010)64075193,64062096

联系人:沙力、狄福金。

(广告编号:9706-06)

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Analysis on Short — term Effect of Electric Acupuncture Treatment for Vascular Dementia.

Lai Xinsheng, Zhang Jiawei, Mo Feizhi, et al

Forty — six cases of VD were equally and randomly divided into 2 groups, the electric — acupuncture group (EA) and acupuncture group (A). Changes in scoring value of HDS, FAQ, CCSE, contents of SOD, LPO, GSH — Px, bloodlipids and NO and changes in EEG, TCD were observed before and after treatment. The effective rate, total ameliorated and effective rates were 52.2%, 87.0% respectively in the AE group; higher than those in the A group of 13.0%, 47.8% respectively ($P < 0.01$). All the above indices were markedly significant ($P < 0.05 \sim 0.01$), but not significant in the control group ($P > 0.05$), indicating that EA treatment is superior to regular acupuncture treatment for VD and exerts marked convalescent actions on patients mental ability.

Authors' add: Guangzhou University of TCM, Guangzhou, 510407

Key words: Dementia, vascular/acupuncture therapy electric acupuncture

(Original article on page 340)

Therapeutic Action of Yanyangling on Anaerobic Infection of Abdomen: Analysis of 90 Cases.

Cui Naiqiang, Qiu Qi, Wu Xianzhong

Ninety cases of intra — abdominal infection in the surgical department were divided in random into 2 groups. Samples were obtained during the operation for bacteriological investigation. The remedy was given 1 day before operation through the 4th day after operation. The total positive rate of anaerobic bacteria was 56.7%, that of aerobic bacteria, 54.4%. In the group receiving ampicillin and metronidazole, the WBC count was $10.14 \pm 2.84 \times 10^9/L$, a slight elevation as compared with the $8.94 \pm 2.31 \times 10^9/L$ of Yanyangling group. For the latter group, the time for exsufflation was 2.31 ± 0.53 day earlier than the 3.07 ± 0.52 day of the ampicillin group, indicating that Yanyangling yields good effect for the prevention and treatment of abdominal infection.

Authors' add: Institute of Integrated Medicine for Acute Abdomen of Tianjin, 300100

Key words: surgical infection of wounds/Gram

negative anaerobic bacteria @ Yanyangling

(Original article on page 345)

Clinical and Experimental Studies on Immunological Natural Abortion and Sterility.

Luo Songping, Zhang Yuzhen, Liang Guozhen

Clinical study revealed that immunological sterility mainly manifests itself as deficiency of Yin and Yang of the kidney or with blood stasis at the same time. Zhuyun No. 1 and No. 2 Pills for nourishing the kidney and warming up the kidney to activate blood circulation yielded a rate of 93.5% for eliminating AsAb with an average rate of 29.0% for pregnancy. There were no side effects. Animal models revealed that Zhuyun No. 1 and No. 2 inhibited the formation of antibodies. Studies on natural abortion demonstrated that an abortive couple had an increased compatibility of HLA while the CD₄ of abortive women was markedly lowered with low blocking effect, deficiency of both spleen and kidney as its manifestations. After treated with Zhuyun No. 3 Pill for strengthening the spleen and tonifying the kidney, the successful rate for pregnancy was 95.2% and the blocking effect can be thus increased.

Authors' add: Guangzhou University of TCM, Guangzhou, 510407

Key words: Abortion/immunology sterility — female/immunology

(Original article on page 351)

Action of Guzhenfang on Hypothalamus — Pituitary — Thyroid — Thymus Axis in Senile Rats.

Zhao Weikang, Jin Guoqin, Wang Runping et al

The H — P — T — T Axis of senile rat is markedly senilized Guzhenfang can improve more or less the indices of the axis. This indicates that the remedy can improve the nervous — endocrine network of the thorax and abdomen so as to delay the advent of senility from various approaches which embodies the overall regulating characteristics of traditional remedies.

Authors' add: Department of Biochemistry, Shanghai University of TCM, Shanghai, 200032

Key words: Hypothalamus — Pituitary System/drug actions thyroid gland/drug actions @ Guzhenfang

(Original article on page 363)