

中西医结合治疗免疫性不孕症 2062 例临床观察

杜耀武* 许国强* 赵粤萍* 李秀敏* 柴立辉*

摘要 目的:探讨对女性免疫性不孕症患者的中西医结合治疗效果。方法:对原发及继发不孕的 3496 例妇女血清进行抗精子抗体(ASAb)、抗子宫内膜抗体(EMAb)、抗卵巢抗体(AOAb)、抗心磷脂抗体(ACAb)的检测,发现其阳性率分别为 23.11%、34.95%、20.77%、30.41%,共发现 2062 例阳性。对其采用中药消抗丸加地塞米松、维生素 E 和维生素 C 进行周期性治疗,2 个周期为 1 个疗程。结果:疗程结束其抗体转阴率均可达到 85%以上,妊娠率平均达到 36.66%。结论:中西医结合治疗可以减少或消除免疫性不孕症患者血清中抗体对妊娠各环节的影响,从而达到治疗不孕的目的。

关键词 不育,女(雌)性/免疫学 不育,女(雌)性/中西医结合疗法

近年来,对不明原因不孕妇女的免疫学研究发现,在患者体内存在着抗精子抗体(ASAb)、抗子宫内膜抗体(EMAb)、抗卵巢抗体(AOAb)、抗心磷脂抗体(ACAb),并证实了这些抗体对不孕产生的影响^[1,2]。为寻找一种有效消除抗体的治疗方法,我们自 1997 年开始对抗体阳性者进行中西医结合治疗,取得了一定的临床效果,现报道如下。

1 临床资料

对 1997 年 9 月~2001 年 9 月在河南大学医学院就诊的原因不明的不孕症患者 3496 例进行检测。年龄 27.48 ± 2.56 岁;不孕时间 3.25 ± 0.58 年,其中原发性不孕 2168 例,继发性不孕 1328 例;月经周期 29.4 ± 3.4 天;基础体温呈双相型或 B 超连续检测有正常排卵,子宫输卵管碘油造影证实双侧输卵管通畅,内分泌激素测定值均正常,排除有糖尿病或甲状腺功能异常,染色体异常及生殖器畸形等情况,男方精液检查正常。在对 3496 例不孕妇女进行血清 4 种抗体的检测时共发现 2062 例阳性,ASAb、EMAb、AOAb、ACAb 的阳性率分别为 23.11%、34.95%、20.77%、30.41%,且 58.24% 的患者体内有两种以上的抗体并存。在继发性不孕患者中 ASAb、EMAb 的阳性率分别为 34.26%、51.70%,明显高于原发性不孕($P < 0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 标本采集及制备:采患者空腹肘静脉血 3ml,分

离血清,以无菌棉拭子取排卵期宫颈口粘液置 2ml 无菌生理盐水,二者均置 -80°C 超低温冰箱保存 1 周(应尽量采用新鲜血清)。

2.2 抗体的检测方法:采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测样品,酶联免疫试剂盒分别由美国公司、北京华美生物工程有限公司、上海鸿志生物工程有限公司生产或提供,测定相关抗体的 IgG、IgM、IgA,结果以酶标仪定量测定,波长 450nm,根据公式计算阳性值。

2.3 治疗方案:患者服用我院的中药制剂消抗丸,主方为丹参 10g,红花 10g,当归 10g,黄芩 5g,赤芍 10g,黄芪 8g,黄柏 9g,甘草 5g,知母 8g,茯苓 10g。连用 1~2 个月,2 个月为 1 个周期,2 个周期为 1 个疗程。同时加服维生素 E 200mg/日、维生素 C 400mg/日,地塞米松采用“3、2、1、0”方案,即前 3 天每天 9 片,中 3 天每天 6 片,后 3 天每天 3 片,均以每天 3 次口服。停药 3 天,连用 1~2 个月,若 1 个疗程后抗体未转阴(在 2062 例患者中有 520 例重复治疗),可继续治疗至转阴,连续治疗期间宜减量或停用地塞米松。对分泌型抗体 IgA 阳性者需于非经期以消抗栓(内含中药提取物及少量激素)塞入生殖道内配合治疗(2 次/日,1 粒/次)。ASAb 阳性者治疗期间采用工具避孕。

2.4 统计学方法:使用 SPSS 11.0 软件包计算出 χ^2 值,比较不同抗体阳性患者治疗后的转阴率及妊娠情况有无差异。

3 治疗结果

3.1 治疗后抗体转阴情况:表 1 示,2062 例阳性患者经 1 个疗程的治疗后,抗体转阴率分别为 ASAb 96.53%、EMAb 72.34%、AOAb 85.81%、ACAb 90.22%。以 ASAb 的转阴率为最高,EMAb 最低,各种抗体在 1 个疗程后的转阴率与 1 个周期后的转阴率差异均有显著性。经过酶标仪定量测定发现,尽管 1 个

表 1 免疫性不孕症患者治疗后抗体转阴情况[例(%)]

抗体类别	阳性例数	第 1 周期后	第 2 疗程后
ASAb	808	385(47.65)	780(96.53)*
EMAb	1222	195(15.96)	884(72.34)*
AOAb	726	163(22.45)	623(85.81)*
ACAb	1063	228(21.45)	959(90.22)*
合计	3819	971(25.42)	3246(85.00)*

与第 1 周期后同类抗体比较, * $P < 0.01$

* 河南大学细胞与分子免疫实验室,生殖医学中心,开封市西门大街 357 号(475001)

收稿日期:2003-05-23;修回日期:2003-07-15

疗程后某些患者的抗体未能转阴,但其吸光度(抗体滴度)已明显下降。

3.2 治疗后患者妊娠情况:表 2 示,对经治疗后抗体转阴的患者 1 年内妊娠情况进行统计,发现单纯 ASAb 阳性转阴后妊娠率最高(92.95%),而 EMAb 转阴后妊娠率较低(28.49%)。两种以上抗体阳性转阴后妊娠率最低(27.39%)。对 4 种抗体转阴后妊娠率进行行列表 χ^2 检验,显示其差异有显著性($P < 0.01$)。ASAb 与其他 3 种抗体的转阴后妊娠率差异均有显著性($P < 0.01$),EMAb 与 ACAb 之间差异有显著性($P < 0.01$),其他抗体之间差异无显著性。

表 2 免疫性不孕症患者抗体转阴后妊娠率情况

抗体类别	阳性例数	抗体转阴后妊娠[例(%)]
一种抗体		
ASAb	227	211(92.95)
EMAb	351	100(28.49)*
AOAb	134	51(38.06)*
ACAb	149	65(43.62)*
两种以上抗体	1201	329(27.39)*
合计	2062	756(36.66)

与 ASAb 比较, * $P < 0.01$

4 讨论

各种抗体导致不孕的机理:资料表明,约 10%~30%不孕女性的血清中,可检出 ASAb。ASAb 产生的主要原因是因感染、外伤或男方精浆中免疫抑制因子减少。产生的 ASAb 可活化巨噬细胞,破坏配子胚胎而导致不孕或早期流产^[3]。EMAb 往往与子宫内膜异位症并存,在子宫内膜异位症患者血清中,EMAb 的检出率高达 70%~80%^[4],而且患者体内往往因此产生多种自身抗体,从而干扰了神经-生殖内分泌-免疫调节网络,引起体液免疫水平异常升高,对子宫内膜产生免疫病理损害,干扰孕卵着床及胚囊发育,导致不孕^[5]。卵巢组织中抗原成分复杂,多种成分均可因炎症、手术等原因使其抗原异常表达,进而刺激机体免疫系统产生 AOAb。AOAb 与卵巢的有关成分结合,激活补体发生免疫反应导致卵巢功能异常,导致卵子的排出、精子的穿入、胚胎的着床、雌激素的产生均受影响从而引起不孕^[6]。ACAb 引起不孕的原因可能是因其能与血管内皮细胞上的磷脂结合,激活免疫反应使血管内皮受损,前列环素合成下降,前列环素 A2 与前列环素比例失调导致血栓形成,不能为排卵期子宫做好充分的供血与供氧,引起不孕或早期流产^[7]。

综上所述,免疫性不孕症患者抗体的产生均是因为感染、外伤等多种因素使免疫保护屏障被破坏,自身抗原暴露,进而产生相关抗体。抗体与抗原结合进一步激

活免疫应答,导致免疫病理损伤,引起相关组织器官的生理功能紊乱,干扰破坏内分泌、排卵、受精、着床等各个环节而引起不孕。

中药制剂消抗丸治疗免疫性不孕症的机理:中药的现代研究证明^[8],丹参可活血调经、改善外周微循环,且有抗凝和促纤溶作用;红花中的红花甙可活血通经、散瘀止痛,有兴奋子宫平滑肌作用;当归可活血补血、调经止痛,还能扩张外周血管及免疫调节作用;黄芩可凉血安胎、清热泻火,其主要成分黄芩甙和黄芩素具有抑制过敏及变态反应的作用;赤芍可清热凉血、散瘀止痛,用于血滞经闭及痛经症,还能增强机体的耐缺氧能力,对抗血小板聚集和血栓形成;黄芪能补益中土、温脾养胃,有益气升阳而助热的作用,现证明其具有性激素样作用;知母可制其燥热,知母与黄柏配伍有滋阴泻火之效,知母中的芒果甙有免疫抑制样作用;甘草中的甘草甜素有广泛的激素样作用;茯苓可渗湿健脾、宁心安神之效,研究表明其具有免疫增强作用。此方主要通过调节机体的免疫功能、改善微循环、抗凝与促纤溶的作用,降低体内的抗体含量,抑制免疫病理反应的发生。

皮质激素及维生素治疗免疫性不孕症的机理:皮质激素具有很强的抗炎作用,可以影响抗原的加工,抑制抗体的形成与补体的介导,抑制病理性免疫反应,进而达到治疗不孕目的^[9]。维生素 E 是一种较强的抗氧化剂,可清除自由基保护细胞免受攻击,加速抗体的消除。维生素 C 可促进创面的愈合及体内的解毒,还是维生素 E 的稳定剂,可协助加强维生素 E 的抗氧化作用。因此,在免疫性不孕症的治疗中应常规加入维生素 E 与维生素 C。因皮质激素具有一定的副作用,因此用药时应注意要有周期性、间隙性、递减性的原则,掌握最低有效剂量给药,以减少不良反应。

抗体转阴与妊娠率:各种抗体在 1 个疗程后的转阴率与 1 个周期后的转阴率差异均有显著性,ASAb 转阴后妊娠率最高为 92.95%,可能与 ASAb 对妇女神经、内分泌、卵巢功能干扰较少有关,与其他抗体转阴后妊娠率之间差异有显著性。EMAb 转阴后妊娠率最低为 28.49%,这与 EMAb 往往同内膜异位症并存(部分阳性患者行盆腔镜检查可发现异位症病灶),而内膜异位症所致的不孕机制复杂,干扰妊娠环节多,应多环节治疗才可获得较好的疗效^[10]。

总之,通过中西医结合治疗,对不孕患者具有疏肝补肾、活血化瘀、温血养经的作用,调理人体整体及子宫内环境、卵巢局部的内分泌环境,可以减少或消除

(下转第 288 页)

竭,阴阳离决的危候。通过长期的临床研究,认为其病变多因脾失健运,肾失蒸化,三焦不畅,浊毒不得外排而成。又由于本病病程长,大多有气机不畅,瘀血阻滞的征象。近年来在 CRF 的治疗上研究颇多。从辨证论治、固定方药随症加减及单味药等不同方面入手,取得了一定的成效。中药降氮汤长期应用于临床,有丰富的临床资料。它由茯苓、猪苓、丹参、党参等组成,即五苓散加减组方。五苓散化气利水,畅三焦水道,调气分,功效气血三焦共治。实验证明,五苓散对多种动物及水肿患者均有利尿作用。五苓散具有双向调节作用,既能利水,又能布津,其双向调节作用来源于其气化功能。五苓散气化之功重在启动肾之气化。肾之气化一方面能使膀胱开阖有度,使尿频、尿闭、遗尿治愈;另一方面,肾为水脏,肾脏对水液的代谢、输布重在肾之气化,肾气化功能正常,津液才能布散,代谢正常,故而可使便秘、泄泻、呕吐、眩晕、腕腹胀满诸多疾患得以解除。方中泽泻直达膀胱,利水渗湿;茯苓、猪苓淡渗利湿;桂枝外解太阳之表,通阳,内助膀胱气化;白术健脾运湿,诸药合用共奏利水渗湿、温阳化气之效。五苓散正体现了中医以调节见长的特点,使失去平衡的五苓散证通过人工稳态或人造反馈,恢复正常平衡状态。瘀血既是肾脏疾病进程中逐渐形成的病理产物,同时又是一个致病因素,长期作用于机体使病机复杂化,迁延难愈。大量病理实验证明,毛细血管内皮细胞增生、血小板聚集、微血栓生成、纤维蛋白渗出,最终新月体形成均与瘀血有关,故降氮汤中配伍活血化瘀药物。丹参既有活血化瘀之功,又有养血之效,能明显降低 BUN 和 SCr 含量,改善肾脏供血,减轻肾脏损伤^[8]。六月雪能活血解毒。黄芪有良好的补气升阳作用,能明显提高细胞免疫和体液免疫功能,降低 SCr 水平和自由基的产生,扩张血管,改善微循环,改善肾脏功能^[9]。黄芪也可抑

制血小板聚集,改善肾炎患者血液流变性的异常。党参有健脾益肺功效,现代药理研究证明它有增强机体的免疫功能,能明显增加红细胞和血红蛋白量。如此组方,缘于升清固本补虚,泻浊化瘀利水之理,切中病机。

通过本次实验证明,中药降氮汤确有延缓肾脏病进展的作用。同时还发现,降氮汤组和科素亚组之间各项观察指标差异均无显著性,进一步提示我们,两者联合应用能否更有效地改善肾脏病理损害、延缓肾功能衰竭进展,为中西医结合开辟一条新的途径,有待进一步研究探讨。

参考文献

- 1 Joshi P, Chung CY, Aukhil I, et al. Endothelial cells adhere to the RGD domain and the fibrinogen-like terminal knob of tenascin. *J Cell Sci*, 1993, 106(Pt 1): 389-400.
- 2 Takagaki M, Honke K, Tsukamoto T, et al. Zn- α -2-glycoprotein is a novel adhesive protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 201(3): 1339-1347.
- 3 Wu LL, Cox A, Roe CJ, et al. Transforming growth factor β 1 and renal injury following subtotal nephrectomy in the rat: Role of the renin-angiotensin system. *Kidney Int*, 1997, 51(5): 1553-1567.
- 4 Ray PE, Bruggeman LA, Horikoshi S, et al. Angiotensin II stimulates human fetal mesangial cell proliferation and fibronectin biosynthesis by binding to AT₁ receptors. *Kidney Int*, 1994, 45(1): 177-184.
- 5 周春华, 李惊子, 王海燕. 阻断肾内肾素-血管紧张素系统对转化生长因子 β_1 mRNA 及细胞外基质表达的作用. *中华内科杂志*, 1999, 38(1): 44-46.
- 6 袁曙光, 刘瑞洪, 夏运成, 等. 血管紧张素 II 受体拮抗剂对 5/6 肾切除大鼠的肾脏保护作用. *中华肾脏病杂志*, 2001, 17(1): 41-45.
- 7 Ziai F, Ots M, Provoost AP, et al. The angiotensin receptor antagonist, irbesartan, reduces renal injury in experimental chronic renal failure. *Kidney Int Suppl*, 1996, 57: S132-S136.
- 8 金和筠, 王爱民, 王玉坤. 丹参对实验性急性肾功能衰竭的防治作用. *中国中药杂志*, 1997, 22(4): 236-238.
- 9 杨焕荣, 马景春, 王秀华, 等. 黄芪对慢性肾功能衰竭患者免疫功能的影响. *中西医结合实用临床急救*, 1997, 4(9): 404-405.

(上接第 277 页)

免疫性不孕症患者血清中抗体对妊娠各环节的影响,使患者恢复到正常生育妇女状态,从而达到治疗不孕的目的。

参考文献

- 1 王梦玖. 免疫避孕研究的进展. *中国实用妇科与产科杂志*, 1997, 13(5): 260-262.
- 2 曹缙孙主编. 现代围产医学. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 180-189.
- 3 Witkin SS, David SS. Effect of sperm antibodies on pregnancy outcome in a subfertile population. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 15(1): 59-62.
- 4 Mathur S, Garza DE, Smith LF. Endometrial autoantigens eliciting immunoglobulin IgG, IgM and IgA responses in endometriosis. *Fertil Steril*, 1990, 54(1): 56-63.

- 5 Pittaway DE. The use of serial CA125 concentrations to monitor endometriosis in infertile women. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163(3): 1032-1035.
- 6 林建华, 严隽鸿, 林其德, 等. 抗卵巢抗体对卵巢组织及其功能影响的实验研究. *中华妇产科杂志*, 1998, 33(1): 20-22.
- 7 Silver RM, Branch DW. Recurrent miscarriage: Autoimmune considerations. *Clin Obstet Gynecol*, 1994, 37(3): 745-760.
- 8 张保国主编. 中药学概论. 郑州: 河南医科大学出版社, 2000: 70-283.
- 9 Butler WT, Rossen RD. Effects of corticosteroids on immunity on man. I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. *J Clin Invest*, 1973, 52(10): 2629-2640.
- 10 李大金, 朱关珍, 李超荆. 子宫内异位症的免疫发病机理. *中国实用妇科与产科杂志*, 1997, 13(6): 335-337.