

周忠明教授治疗封闭抗体缺乏所致的复发性流产的经验

夏承红, 周忠明*

(湖北中医药大学, 湖北 武汉 430061)

摘要: 复发性流产(RSA)是指与同一性伴侣连续发生3次及以上的自然流产,临床上发生2次及以上应予以重视。探其病因与遗传、内分泌、血栓前状态、免疫、解剖等因素相关。对于免疫造成的复发性流产,主要包括自身免疫型和同种免疫型,前者包括抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病,后者包括封闭抗体缺乏、人类白细胞抗原异常、T细胞、NK细胞异常等。临床上,导师周忠明教授认为封闭抗体缺乏是导致患者发生复发性流产的常见免疫因素,常通过中西医结合的方案,运用补肾活血方联合激素及小剂量阿司匹林对提高患者妊娠率成功率有重要意义。

关键词: 复发性流产; 封闭抗体缺乏; 补肾活血法; 激素; 小剂量阿司匹林

中图分类号: R714.21

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.65.034

本文引用格式: 夏承红,周忠明.周忠明教授治疗封闭抗体缺乏所致的复发性流产的经验[J].世界最新医学信息文摘,2022,22(065):171-175.

Professor Zhou Zhongming's Experience in the Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion Caused by blocking Antibody Deficiency

XIA Cheng-hong, ZHOU Zhong-ming*

(Hubei University of traditional Chinese medicine, Wuhan Hubei 430061)

ABSTRACT: Recurrent Spontaneous Abortion (RSA) refers to spontaneous abortions that occur 3 or more times in a row with the same sexual partner, and clinically occurring 2 or more times should be taken seriously. Exploring its etiology is related to genetics, endocrinology, prethrombotic state, immunity, anatomy and other factors. For RSA caused by immunity, it mainly includes autoimmune types and alloimmune types, the former including autoimmune diseases such as antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus, and the latter includes blocking antibody deficiency, human leukocyte antigen abnormalities, T cells, NK cell abnormalities, etc. Clinically, Professor Zhou Zhongming, the supervisor, believes that the lack of blocking antibodies is a common immune factor that leads to RSA in patients, and it is often of great significance to improve the success rate of pregnancy rate in patients through the combination of traditional Chinese and Western medicine, the use of tonifying kidney and activating blood circulation plus hormones and small doses of aspirin.

KEY WORDS: recurrent spontaneous abortion; blocking antibody deficiency; tonifying kidney and activating blood circulation; hormones; low-dose aspirin

0 引言

复发性流产(RSA)是指与同一性伴侣连续发生3次及以上的自然流产。对于复发性流产的定义,不同国家或地区,在是否为同一性伴侣、自然流产的次数、流产发生孕周、连续

性、是否包括生化妊娠等方面有争议。2017年ESHRE指南中,将复发性流产定义为连续发生2次及以上,妊娠不满24周的胎儿丢失,特别强调了流产的连续性^[1]。相关专家根据我国现实因素,建议将连续发生2次及以上的自然流产,妊娠28周之前的胎儿丢失定义为复发性流产,

作者简介: 夏承红, (1996-), 女, 湖北中医药大学 2020 级硕士研究生; 周忠明, (1963-), 男, 湖北中医药大学, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗产科疾病的研究。

包括生化妊娠，强调流产发生的连续性，重视流产的再发风险^[2]。

周忠明教授对于复发性流产的患者，特别重视封闭抗体对患者的影响，利用中西医结合诊疗方案使妊娠成功率明显提高。现将导师周忠明教授治疗封闭抗体缺乏所致复发性流产经验总结如下。

1 病因病机

1.1 西医与复发性流产

西医认为导致复发性流产的原因主要包括遗传、解剖、内分泌、免疫、血栓前状态等因素。

正常妊娠时，胚胎作为一种同种半异体植入母体内，有一半的基因源自父亲，胚胎能在母体内免受母体免疫攻击而存活，既需要母体自身免疫系统不被过度激活，又需要母-胎界面免疫耐受的形成^[3]。故可将免疫因素所致的RSA分为自身免疫型和同种免疫型。自身免疫型导致RSA的机制主要为诱导血栓形成和炎症反应，直接或间接造成胎儿、胎盘损伤，致妊娠失败。同种免疫型主要是母-胎界面免疫耐受失衡有关，包括封闭抗体缺乏、人类白细胞抗原异常、T细胞、NK细胞异常等。周忠明教授认为封闭抗体缺乏，导致母体免疫系统识别并攻击胚胎父系抗原，胚胎无以逃避母体免疫系统的攻击，导致患者反复的妊娠丢失。研究表明，复发性流产的患者随着流产次数的增加，与封闭抗体缺乏的相关性也增加^[4]。

封闭抗体是胚胎所带的父源性人类白细胞抗原、滋养层及淋巴反应细胞交叉反应抗原等刺激母体免疫系统产生的抗体，是胚胎保护性抗体。封闭抗体一方面通过封闭母体淋巴细胞对胚胎滋养细胞的毒性作用，阻止其对胚胎的杀伤；另一方面通过产生一种独特性抗体与对胚胎有害的免疫活性细胞相互作用，切断母体对胎儿过激的免疫应答，从而降低母体对胚胎的排斥，形成母-胎界面的免疫耐受，提高妊娠

的成功率。

1.2 中医与复发性流产

中医对于复发性流产的认识，可将其归于“数堕胎”“滑胎”等，表现为“屡孕屡堕，应期而下”的临床特点。探其病因病机，一为母体冲任不固，二为禀赋不足，胎元不健。其发病与肾、肝、脾三脏及冲任不调密切相关，本病以“虚”为本，“瘀”“郁”为标。肾为先天之本，主生殖，肾气旺，则胎元固；冲为血海，任主胞宫，阴脉之海，冲任调，则胎元固；“女子以肝为先天”，肝主疏泄，主藏血，维持气血运行以养胎；脾胃为后天之本，气血生化之源，气血调和，则下注胞宫以养胎。潘迪^[5]等通过对中医古籍的整理提出肾虚、气血亏虚和冲任失养为导致滑胎的主要病因病机，脾胃虚弱、气血瘀滞等也可导致滑胎。由此可见，本病的病因病机可归纳为肾虚、气血虚弱、冲任失养、肝郁、血瘀等导致胎元不固。

周忠明教授认为在临床实践中，肾虚血瘀兼脾虚证是常见类型之一。《女科集略》明确指出：“女子肾脏系于胎，是母之真气，子所系也。若肾气亏损，便不能固摄胎元”。胎儿在母体内，依靠母体肾以系之，气以载之，肾虚，则胎元不固。瘀血既是致病因素，也是反复流产病理产物。王清任在《医林改错》中曰：“不知子宫内，先有瘀血占其地……血既不入胎胞，胎无血养，故小产。”胎儿在母体内需要血以养之，气血下注胞宫以濡养胎儿，需要血脉流畅，而血以通为用，若淤血内阻，血行瘀滞，则胎元失养，妊娠失败。古人认为非精血无以立形体之基，非水谷无以成形体之壮，可以得出成形在先天之肾气，养形在于后天之脾胃，先天不足，后天失养，则胎陨难留。从现代医学角度出发，封闭抗体作为一种保护性抗体，帮助胚胎逃避母体免疫系统的攻击。中医疾病发生是正邪斗争的结果，正虚邪实则发病。祖国医学“正气学说”与现代医学的免疫

学说有着密切关联。中医有“正气存内，邪不可干；邪之所凑，其气必虚”的理论；中医学认为正气有抵御外邪、自我调节，维持阴阳平衡、自我康复的作用；其与现代免疫学的免疫预防、免疫稳定、免疫监督的观点不谋而合。在现代中医免疫学的研究中^[6-7]，发现中医正气理论与现代免疫学有密切联系，中医药对调节免疫功能有着独特优势。周忠明教授认为，封闭抗体缺乏的RSA患者，脾肾虚为病因，血瘀为病理过程，妊娠丢失为病理结果。数堕胎导致肾气受损，充任损伤，再次妊娠时，气血下注胞宫养胎时，气血运行受阻，气滞则血瘀，形成瘀血，瘀血不去，新血难生，影响胎儿发育，最终导致妊娠再次失败，形成恶性循环。

2 治疗原则

基于RSA的病因病机，周忠明教授临床上主要用中西医结合的诊疗方案。用中药联合免疫疗法，同时将中医“治未病”理论贯穿其中，坚持孕前调理，孕后保胎的原则。告知RSA患者“预培其损”的重要性与孕前孕后坚持用药的必要性，同时告知患者注意情志调节。

对于孕前调理，侧重于调经与调节免疫。针对RSA患者，周忠明教授建议完善相关检查，排除遗传、内分泌、输卵管堵塞、宫腔粘连、内膜受损、宫腔异物或其他免疫系统疾病等相关因素，为下次妊娠创造良好的内环境。对于封闭抗体阴性的患者，周忠明教授临床上根据免疫应答原理提前1月进行干预，予患者阿司匹林肠溶片25mg qd po与醋酸泼尼松片2.5mg qd po，直至NT检查正常后停药。泼尼松为糖皮质激素，为常用免疫抑制剂。研究表明，泼尼松能降低母体免疫应答，起到免疫抑制作用，降低母体对胎儿的免疫排斥；同时泼尼松能刺激滋养细胞分泌HCG，作用于黄体颗粒细胞，抑制黄体溶解，改善母体黄体功能，进而降低RSA发生率^[8]。此外，泼尼松还具有

抗炎，减少炎性渗出，抑制组胺等毒性物质的释放，降低对胚胎的直接毒性作用及防止毒性物质的释放激活母体免疫应答，提高妊娠成功率。妊娠期女性本身血液处于高凝状态，阿司匹林是常用抑制血小板凝集药物，有较强抗血栓形成功能，预防早期RSA患者的血栓形成，同时改善胎盘微循环状态，保证胎儿的营养和氧气供应，提高妊娠成功率。研究表明，小剂量的泼尼松联合阿司匹林可降低母体免疫反应，调节母体血液高凝状态，改善胎盘血流灌注，改善母体内分泌功能，改变妊娠结局。

对于孕后保胎，对于封闭抗体缺乏的患者，除继续口服阿司匹林和泼尼松外，周忠明教授根据患者HCG、孕酮、雌二醇数值的变化，予以激素补充治疗，同时予以中药健脾补肾活血法治疗。方中以黄芪为君，性甘微温，归肺脾经，黄芪有“补气之长”之称，善补脾胃之气，补气以生血。脾胃为后天之本，肾为先天之本，后天养先天，以脾补肾，气血调和，下注濡养胞宫。以党参为臣，性平味甘，归肺脾经，功以补中益气，健脾养血，君臣相合，加强补益之功，为载气安胎之要药。佐以菟丝子补肝肾、益精血、安胎；以续断补肝肾、调气血、止崩漏以安胎；二药味甘，性微温，专攻肝肾，配伍大量滋阴药物，达到“阴中求阳，则阴得阳升而泉源不竭”，使补而不滞，滋而不腻。以当归养血活血，调经止痛；丹参活血化瘀，有“一味丹参散，功同四物汤”之称，二药合用，活血化瘀，祛瘀生新；配伍少量川芎行气开郁、活血止痛，川芎为血中气药，上行头目，中开郁结，下行血海，为妇科调经常用药；佐以白术、芍药健脾益气，加强健脾益气之功，达到“补得一分气，安得一分胎”之功；当归伍白芍，共奏养血安胎、缓急止痛之功。以甘草调和诸药为使。结合现代药理学研究，方中诸药对抑制子宫收缩、改善子宫胎盘微循环、调节母体免疫、促进生殖激素分泌等方面有重要作用。在用药过程中，

周忠明教授遵循据证分析，灵活加减，改善患者症状。

除了药物治疗，周忠明教授重视患者情志调护，对于反复多次妊娠失败的患者，夫妻双方往往承受巨大身体与心理压力。尤其对于女性往往容易出现焦虑与抑郁表现。多项研究表明^[9-10]，RSA患者的焦虑、抑郁表现较正常育龄期妇女高，且RSA与社会心理因素有一定的相关性。因此，作为医生，需要站在患者角度，保持同理心与同情心，给与患者精神上的鼓励与心理上的慰藉并同时嘱家属给与患者支持。

3 案列举隅

患者余某，女，32岁，已婚，G₃P₀A₃

初次就诊时间：2020年9月15日

主诉：反复胚胎停育3次

初诊：末次月经：2021年9月13日，患者平素月经正常，周期30-40天，经期3-4天，量少，色暗，痛经(+)。结婚四年，备孕两年，既往流产3次，2020年3月生化妊娠1次，2020年6月与2021年4月均于孕8周左右胚胎停育。行无痛人流术。现患者月经量少，经期、周期正常，偶有痛经，余无特殊。辅助检查：封闭抗体：阴性；抗心磷脂抗体：阴性；性激素六项：正常；子宫及附件B超：子宫及附件未见明显异常。输卵管造影（外院）：未见明显异常；舌暗苔白腻，脉弦细。

西医诊断：复发性流产

中医诊断：滑胎 肾虚血瘀证

处置：1.阿司匹林肠溶片25mg qd po/醋酸泼尼松片2.5mg qd po，服用1个月经周期后，开始备孕。

二诊：2020年12月23日，停经44天，患者末次月经2020年11月10日，患者诉恶心、呕吐、神疲乏力，腰酸、纳差等不适，无腹痛、阴道流血等不适。辅助检查：HCG：17188IU/L，P：80.59nmol/L，E2：725.93pmol/L。诊

断：西医诊断：复发性流产、先兆流产；中医诊断：滑胎 肾虚血瘀证；B超：宫内早孕，胚胎存活。舌暗，舌体胖大，舌边齿痕，苔白腻，脉沉弦。处置：（1）阿司匹林肠溶片25mg qd po加泼尼松2.5mg qd po；（2）芬吗通早晨口服白片，夜晚白片置阴道内；（3）黄体酮注射液40mgbid im，14天；（4）中药：黄芪20g，党参15g，菟丝子15g，续断15g，丹参10g，杜仲15g 当归15g，川芎10g，白芍15g，白术15g，女贞子15g，干姜6g，甘草6g 中药14付，早晚温服。

三诊：2021年1月8日，停经60天，患者精神可，腰酸、睡眠、饮食明显改善，间断性阴道少许褐色分泌物，偶有下腹坠痛。辅助检查：HCG：91431.8IU/L，P：187.2nmol/L，E2：3230.59pmol/L；B超：孕8w+4天，胚胎存活。舌暗，舌体较前变小，舌边齿痕减轻，苔白，脉沉弦。处置：（1）黄体酮胶囊100mgbid po；（2）中药方：上方去川芎，加黄芩15g，中药20付，早晚温服；（3）余治疗不变，注意出血及腹痛情况，不适随诊。

四诊：2022年1月28日，孕11w+，患者无特殊不适。辅助检查：NT：0.17cm，宫内单胎，胎儿存活。处置：（1）已超过以往胚胎停育孕周，暂停所有口服药；（2）告知患者区妇幼建档，定期产检，不适随诊。随访2021年8月15日产下一健康男婴。

按语：患者结婚4年，备孕2年未育，为先天不足；反复流产3次，行清宫术2次，反复宫腔操作史伤肾，最终导致肾虚，胎失所养，屡孕屡堕。反复流产，胞脉受损，影响血运，血不能下注胞宫以养胎；血行不畅，形成瘀血，瘀血不去，新血难生，进一步影响胚胎发育的同时也可加重气血运行不畅的问题，周而复始，胎失所养而流产。肾为腰之府，肾虚，腰失所养，则患者出现腰膝酸软等不适。先天不足，后天失养，脾胃虚弱，运化无权则患者出现精神欠佳，纳差、恶心、呕吐等不适；脾

虚，统摄无权，故患者出现小腹坠胀疼痛、阴道褐色分泌物。治疗上，周忠明教授予以中西医结合的诊疗方案，以党参、黄芪补益脾胃之气，以脾补肾，气血调和，濡养胞宫；以菟丝子、续断、女贞子以补肝肾、益精血以安胎；以当归、川芎、丹参养血活血，祛瘀生新以安胎；以白术增强健脾之功，白芍伍甘草有缓急止痛之功，以甘草调和诸药。后续随诊，根据患者症状，随证加减。该患者封闭抗体（阴性）嘱口服阿司匹林肠溶片和泼尼松直至NT检查正常后停药，降低患者免疫反应，改善患者微循环状态。定期检测患者HCG、P、E2水平，辅助激素补充治疗，及时调整用药剂量与用药方式。

4 总结

复发性流产的病因复杂多样，绝非单一因素所致。封闭抗体缺乏导致的复发性流产逐渐被医学界关注，目前国内外主要采用淋巴细胞主动免疫的治疗方案取得了初步成效。中医中药讲究从整体出发，辨证论治，对人体免疫功能起着双向调节作用。对于复发性流产患者，采取中西医结合治疗的方案，予以免疫调节、辅以激素补充治疗，对于患者，据证辨析，灵活运用中医中药，充分发挥中医中药优势，对

改善妊娠结局有重要意义。

参考文献

- [1] ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J]. Human reproduction open, 2018(2).
- [2] 自然流产诊治中国专家共识(2020年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [3] 李琪雁,王轶英,汪田田,等. 复发性流产免疫相关发病因素及研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020,39(06): 499-503.
- [4] 张华坤,刘庆芝,谢建生,等.封闭抗体缺失与不同类型复发性自然流产关系分析[J]. 实用妇产科杂志, 2015,31(10): 787-789.
- [5] 潘迪,李喆,何云云.复发性流产的中医古籍整理研究[J]. 湖南中医杂志,2020, 36(12): 108-110.
- [6] 李婉,赵海璐.浅论中医正气理论与现代免疫学的内在联系[J]. 第十二届全国免疫学学术大会[C]. 中国天津, 2017.
- [7] 杨星哲.中医免疫学研究进展[C].第十届全国免疫学学术大会.中国北京,2015.
- [8] 郭红霞.醋酸泼尼松片联合阿司匹林肠溶片治疗D-二聚体升高复发性流产的效果[J]. 河南医学研究,2020,29(25): 4723-4725.
- [9] 林佩萱,屈艳霞,华世文,等. 复发性流产患者心理状况分析[J]. 中国妇幼保健, 2018,33(12): 2764-2767.
- [10] 张华坤,刘庆芝,姚吉龙,等.复发性流产患者心理状况调查及社会支持分析[J]. 生殖医学杂志, 2020,29(02): 182-187.