

第 10 期全国女性生殖免疫学习班暨反复胚胎着床和早期妊娠失败专题研讨会会议纪要

10th CME of advance on reproductive immunology and failure of early embryo implantation

【关键词】 生殖免疫; 胚胎着床; 早期妊娠失败; 自发性流产; 会议纪要

【中图分类号】R711.6 【文献标识码】D 【文章编号】1004-3845(2008)01-0001-03

第 10 期全国女性生殖免疫学习班暨反复胚胎着床和早期妊娠失败专题研讨会于 2007 年 11 月 29 日至 12 月 2 日在上海举行,此次研讨会由《生殖医学杂志》编辑部主办、上海交通大学附属仁济医院妇产科承办、中国免疫学会生殖免疫学分会协办。大会由林其德教授主持,邀请了肖碧莲院士、朗景和教授、庄广伦教授、叶碧绿教授、陈贵安教授、陈子江教授、李大金教授、欧汝强教授、胡亚丽教授、张建平教授、牛建民教授等做特邀专题报告,与会的代表来自 17 省 4 市,参加会议约 400 人次,90%以上是当地地市级以上医院的医疗骨干和负责人。会议就体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的早期妊娠失败、生殖免疫学的基础研究进展、复发性流产(RSA)的病因学研究、诊断与病因筛查、分类与分型以及复发性流产的诊治等,共进行了 25 个专题的讨论。

一、女性生殖免疫学的基本问题

生殖免疫学是在现代生殖医学和免疫学基础上形成的新兴边缘学科,主要研究正常妊娠所涉及的免疫学问题,特别是妊娠的免疫耐受和病理妊娠及一些妊娠疾病发生的免疫学发病机制,以及从免疫学角度提出的相应的促进生殖健康和防治生殖疾病的措施。上海仁济医院林其德教授报告了近几年国内生殖免疫学发展近况和面临的问题:目前正常和病理妊娠的胎盘局部和外周免疫的免疫调节机制仍是生殖免疫学深入研究的根本问题,近些年尽管取得了一系列研究成果,主要是停留在实验室阶段,如何将这些研究结论应用于临床,用于免疫干预解决生殖疾病,还有一定的距离;临床生殖免疫学研究要注意同源性,对于发病机制的研究要搞好疾病的分类和分型诊断,尽量将同源性病因的病例集中研究,排除非同源性病例混杂其中,这样能保证研究结果的可靠性;有关的临床研究要符合循证医学要求,在

得到可信和较准确的结果后,再开展多中心的临床合作研究,对疗效加以评价和验证。中国是个人口大国,如果工作开展得好,应该有条件比一些发达国家更容易开展多中心临床研究。

朗景和教授在会议第一天,做了题为子宫内膜异位症(endometriosis,EM)和自然流产的关系以及解决生育的对策专题报告。EM 是当代妇产科领域的难治之症,其主要临床表现即盆腔疼痛和不育。研究表明,EM 患者腹腔内炎症微环境、黄体功能不全,以及对子宫容受性降低等因素,干扰胚胎的着床,增加了早期妊娠胚胎流产率,除上述因素外,还可能存在其他因素,引起 EM 患者流产发生。朗景和教授认为,腹腔镜手术是 EM 最好的手术治疗方式,助孕技术是 EM 最好的生育治疗方式。EM 不育患者,期待疗法是不明智的,积极治疗是值得推荐的,研究表明期待 6 个周期后,受孕率 < 24%,治疗少于 3 个周期,受孕率可达 37%,特别是在腹腔镜手术基础上,给予适当生育治疗是及时有效的。临床上还要结合患者的具体情况,对于 EM 患者的生殖疾病,应结合多种因素考虑,并制定个体化治疗方案。

二、助孕技术与早期妊娠失败

本次研讨会,关于助孕技术和早期妊娠失败的问题,庄广伦教授、叶碧绿教授和陈子江教授,分别做了相关专题报告。庄广伦教授报告,认为世界范围内 IVF-ET 的种植率为 15%~25%,临床妊娠率仅 30%~50%,而其中有近 15%~22%的患者发生自然流产,绝大多数胚胎是在着床前或妊娠早期丢失的。近年来,随着植入前非整倍体筛查(preimplantation genetic aneuploidy screening, PGS)研究

【收稿日期】 2008-01-21

深入,认为胚胎的染色体异常,可能是种植失败的关键所在,故有学者认为 IVF-ET 的种植失败的原因“在种子而不是土壤”。所以开展 PGS,进行植入前筛选,可能提高妊娠率。会议讨论中,北医三院陈贵安教授则认为,PGS 技术的确能够筛查出植入前不合格胚胎,但是对于 PGS 筛查阴性的胚胎细胞,由于活检造成的损伤,移植后可能引起胎儿先天畸形等严重并发症,所以 PGS 技术的临床价值还有待评价,同时还期待更好的筛查技术出现。

叶碧绿教授也做了这方面的报告,认为由于实施 IVF-ET 患者中内分泌紊乱的因素较多,可能是引起种植后早期胚胎失败的主要因素之一。同时胚胎染色体异常也是 IVF-ET 流产的最主要因素,同样 PGS 使用对今后胚胎发育有影响,嵌合型可能引起误诊。叶教授报告温州医学院生殖中心 2004 年 1 月至 2007 年 8 月,IVF-ET 临床资料回顾分析,取卵 3,348 周期,ET 3,177 个周期,生化妊娠 3.7% (119/3,177),临床妊娠率 39.8% (1,265/3,177),其中流产 143 周期,包括 < 12 周妊娠 118 周期,> 12 周妊娠 25 周期,宫外孕 63 例,宫内宫外同时妊娠 2 例,分娩 695 例,其余为继续妊娠。将 < 12 周妊娠流产的 118 个周期,同足月分娩 177 例周期比较,经 Logistic 分析,发现患者年龄、基础卵泡刺激素(FSH)值及宫外孕史表现为流产相关的显著风险因素,故建议不育夫妇及时进行规范化诊断和治疗,争取早日妊娠以减少妊娠丢失。

山东省立医院陈子江教授报告了 IVF-ET 停止发育胎儿绒毛进行遗传学检查,发现自然流产时间越早,异常染色体发生率越高,随着妊娠时间的延长,自然流产的染色体异常发生率减少;胚胎染色体非整倍体畸形是孕早期流产胚胎最常见的异常核型。来自他们生殖中心的资料对 153 例 IVF-ET 后孕早期流产患者进行分析,其中原发不育患者 93 例,继发不育患者 60 例,平均不育年限为 6.4 年;胚胎因素 28 例 (18.3%),38 岁以上患者为 13 例 (8.5%),严重少精子症 24 例 (15.7%),EM 11 例 (7.2%),多囊卵巢综合征(PCOS) 7 例 (4.6%),RSA 患者 2 例 (1.3%),子宫畸形 2 例 (1.3%),子宫肌瘤 3 例 (1.9%),宫外孕病史 27 例 (17.6%),内膜因素(可能因素) 42 例 (27.5%)。

三、RSA 的诊治

RSA 是与生殖免疫学联系最紧密的疾病,病因复杂,是妇产科难治之症。广东省妇幼保健院牛建

民教授介绍了国际有关 RSA 的流行病学研究进展,由于地区、种族、生活方式等多种因素,不同地区、国家的 RSA 发生率可能存在差异,目前国际大样本的临床报道并不多。我国尚无这方面的临床资料,所以提倡多中心合作,妇产科门诊能够建立 RSA 的登记制度,积累这方面资料,总结出我国 RSA 发生率以及病因学方面的流行病学研究。北医三院陈贵安教授系统讲述了内分泌紊乱系列疾病与流产的关系,主要包括糖尿病、甲状腺功能紊乱疾病、高泌乳素血症、多囊卵巢综合征(PCOS)、黄体功能不全等疾病的流产发生机制,诊断和内分泌治疗对策,此外还对黄体支持和妊娠维系的临床相关问题做了阐述。

上海仁济医院赵爱民报告 RSA 的病因筛查程序研究,RSA 患者对因治疗对成功妊娠具有非常重要意义。仁济医院林其德教授根据近 20 年收治的 3,000 余例 RSA 患者,建立系统有效的筛查流程,根据所得病因结果,建议 RSA 可以分为两类六型,即免疫类(自身免疫型和同种免疫型)和非免疫类(解剖异常型、内分泌异常型、感染型、染色体异常型)。对于非免疫类 RSA 的治疗采取常规的治疗对策,对于免疫类的 RSA,近几年采取免疫治疗取得了较大的进展。

仁济医院妇产科汪希鹏副教授报告了自身免疫型 RSA 的诊治,抗磷脂抗体(APA)是引起自身免疫型 RSA 的最主要的抗体,这类抗体在胚胎着床和早期胎盘形成阶段就发挥了病理毒性作用,与流产的发生密切相关。仁济医院的对自身免疫型 RSA 筛查的经验是建立了双指标联合检测,即抗心磷脂抗体(ACL) + 抗 β_2 -糖蛋白 1(β_2 -GPI)抗体。他们对 2005 年 1 月至 2007 年 4 月在上海交通大学仁济医院就诊的 417 例 RSA 患者进行了病因筛查,对患者的 ACL 和抗 β_2 -GPI 抗体进行了检测,间隔 3~4 周一次,连续 14 次,结果发现患者 APA 总阳性率达 21.8%,其中 ACL 阳性率为 18.7%、抗 β_2 -GPI 抗体阳性率为 7.7%、ACL 和抗 β_2 -GPI 抗体双阳性率为 4.6%。自身抗体阳性检出率随检测次数的增加而逐渐增加:在确诊的 91 例 APA 阳性患者中,测定 4 次阳性率仅为 68.13%;5 次以上阳性率

81.32%,与 4 次比较差异有显著性($P < 0.05$)。研究表明 ACL 和抗 β_2 -GPI 抗体联合、多次测定,可以提高自身免疫型 RSA 患者 APA 正确诊断率,减少漏诊率。为了提高自身免疫型 RSA 的诊断率,

应根据病情需要至少进行 5 次以上测定。目前治疗自身免疫型 RSA 主要策略为免疫抑制 + 抗凝疗法, 主要药物包括: 阿司匹林(单用)/ 和强的松; 肝素(单用)/ 和强的松; 大剂量免疫球蛋白。自 1990 年, 本中心对自身免疫型 RSA 的主要治疗方案为小剂量强的松(5 mg/d) 和低剂量阿司匹林(25 mg/d)。阿司匹林用量, 国外报道用量在 80 ~ 120 mg, 而本中心根据患者的血小板聚集试验结果, 调节阿司匹林用量, 自 25 mg/d 起始, 使得血小板的聚集度保持在 38% ~ 70% 之间, 当低于 38% 时, 及时减少或者停用阿司匹林。国外学者给此类流产患者的强的松剂量较大(15 ~ 60 mg), 常引起一些并发症, 如产道感染、假库欣综合征、妊娠期糖尿病等, 本中心根据检测 ACL 滴度变化, 使用的剂量为 5 ~ 10 mg, 取得同样的效果, 尚未发现不良反应。使用肝素也是调节高凝状态, 个别国外研究的监测指标是活化部分凝血酶时间(APTT), 或者无任何指标, 而是直接常规使用肝素。本中心则通过检测外周血 D-二聚体, 使用低分子肝素皮下注射 5,000 ~ 10,000 U, 使 D-二聚体维持在 0.3 ~ 0.4 mg 左右。目前, 本中心通过检测 APA(ACL 和抗 β -GP1 抗体)、血小板活性(血小板聚集度) 和内皮细胞活性(D-二聚体), 根据各个指标的波动特点, 分别使用强的松、阿司匹林和低分子肝素, 采用个体化的治疗方案, 自孕前阶段开始使用, 持续在妊娠各个阶段, 间隔 3 ~ 6 周, 对上述指标进行监测, 随时改变药物的剂量。

中山医科大学张建平教授报告了低分子肝素(LMWH) 在 RSA 治疗中临床经验, 建议使用 LMWH 要注意副反应监测, 特别是出血倾向和血小板减少情况。在胎儿的安全性评估方面, 目前尚未有胎儿畸形的报道, LMWH 不通过胎盘屏障, 也不会增加胎儿出血倾向, 因此妊娠期使用 LMWH 是安全的。他们治疗了 126 例 RSA 患者, 其中 ACL 阳性 31 例患者, 经 LMWH 治疗后全部转阴。经治疗后 121 例安胎至 > 12 周, 15 例 < 12 周安胎失败。早期安胎成功率达到 89%。

仁济医院邱丽华副教授报告了同种免疫型 RSA 的诊治经验, 同种免疫型 RSA 的诊断是排除性诊断, 排除已知所有流产的病因后, 才能确诊。治疗主要方法是淋巴细胞主动免疫疗法, 国内林其德首创小剂量淋巴细胞主动免疫疗法, 每次淋巴细胞数仅为 $20 \sim 40 \times 10^6$, 每疗程免疫次数由 4 次减为 2

次, 间隔 3 周, 第一疗程结束后, 鼓励患者在 3 个月内怀孕, 如未怀孕再进行 1 个疗程。主动免疫治疗效果的预测和评价疗效, 主要指标包括: 微量淋巴细胞毒试验、单向混合淋巴细胞培养和抑制试验、皮肤迟发性变态反应。2007 年仁济医院报道, 采用丈夫的淋巴细胞、男性无关第三个体或者女性无关第三个体的淋巴细胞主动疗法, 获得了类似的妊娠成功率, 扩大了免疫原途径。该课题组还在国内首先对主动免疫治疗出生后新生儿进行了随访, 发育和智力与正常妊娠新生儿比较无差异。

四、生殖免疫学基础研究

近几年, 复旦大学妇产科医院的李大金教授对母胎界面趋化因子在人母胎界面免疫调节方面进行了深入研究, 取得了一系列的成果。发现趋化因子家族中趋化因子配体(CXCL) 16 和趋化因子受体(CXCR) 6 广泛表达在细胞滋养层细胞、合体滋养层细胞和绒毛膜外滋养层细胞, 而蜕膜内基质细胞主要表达趋化因子受体 2/ 趋化因子配体 2(CCR2/CCL2) 为主, 在蜕膜内浸润的三大类免疫细胞中, 自然杀伤(NK) 细胞以表达 CXCR4 为主等趋化因子受体, 而巨噬细胞和 T 细胞主要表达 CXCR6。该研究证实了 CXCL12 通过与 CXCR4 的相互作用引导 $CD56^+ CD16^-$ NK 对蜕膜的募集和迁移, 而 CXCL16 则主要趋化巨噬细胞和 T 细胞对内膜的募集和迁移。胎盘内基质细胞分泌的 CCL2 则主要参与了维持母胎界面的辅助性 T 细胞 2(Th2) 性免疫偏移。暨南大学的林羿副教授通过建立采用 NOD/SCID 小鼠模型(其中 NK 细胞功能存在缺陷), poly I:C 刺激 NK 细胞组和去唾液酸神经节苷脂(ASGM1) 抑制 NK 细胞功能组比较, 发现胚胎的吸收率, 即小鼠的流产率, 在给予 NK 细胞刺激的 poly I:C 组, 胚胎流产率显著下降, 证明残存 NK 细胞活性的增强, 能够维持正常妊娠。

总结会议上, 林其德教授建议将 RSA 分为两类六型, 免疫类(同种免疫型和自身免疫型) 和非免疫类(染色体异常型、解剖异常型、内分泌紊乱型和感染型), 与会专家讨论, 就免疫型 RSA 的诊治取得了共识, 倡议开展小剂量、短疗程和个体化免疫治疗方案。此次研讨会对于回顾和展望女性生殖免疫学基础和临床进展, 规范我国 RSA 的诊治, 具有十分重大的现实意义。

(上海交通大学附属仁济医院妇产科 汪希鹏整理)