

反复流产的免疫学研究进展

郭辉¹, 王庆荣¹ 综述 张朝霞², 段玲² 审校 (1. 新疆医科大学, 2. 新疆医科大学附属第一医院 830054)

中图分类号: R714.21

文献标识码: A

文章编号: 1006-9534(2008)02-0127-03

自然流产指妊娠在 28w 以前自行终止、胎儿体重在 1000g 以下者,发生率为 15%~25%。若连续发生了 3 次或 3 次以上的自然流产,可称为反复自然流产 (recurrent or repetitive spontaneous abortion, RSA),发生率为 0.4%~1.0%,如按连续发生 2 次计算则为 5%^[1]。反复流产的病因十分复杂,除染色体异常、内分泌失调、生殖结构畸形和感染等原因外,约有 60%~70% 原因不明,目前研究认为与免疫因素有关,是母体排斥胎儿的结果^[2]。其中涉及到人类白细胞抗原、血型抗原、滋养层细胞膜抗原、封闭抗体、抗生殖免疫抗体、细胞因子、胞间黏附分子、补体功能紊乱等多种因素。

一、维持正常妊娠的免疫学作用机制

胚胎有来自男方和女方的基因,从免疫学观点出发,胚胎是一个半非己的同种自然移植物,具有同种异体移植及自体移植的双重特性。胎儿及其附属物不被母体排斥并可在子宫内发育成熟,母体必须形成免疫耐受。正常妊娠期,母体免疫功能发生变化,形成主要由特异性免疫抑制物(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、PAPPA)共同组成的免疫维持系统。各种免疫学因素通过有机协调参与维持妊娠机构。若母体免疫平衡失调,排斥作用增强,则可能引起流产。

二、人类白细胞抗原

人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 复合体位于人类第 6 号染色体上,胎儿只有一条 6 号染色体来源于母体,另外一条 6 号染色体上携带着父方的 HLA 复合体。目前的研究认为,夫妇间 HLA 相似性大(共同 Ag 比例高),可能是 RSA 的原因之一。父方的 HLA 抗原可刺激母体产生相应的 HLA 抗体,这些抗体能够保护胎儿免受母体免疫系统的攻击。如果夫妇间的 HLA 相容性过高,母体对胚胎的父系抗原免疫识别功能不全,则不能有效地刺激母体产生保护性抗体,胎儿暴露于母体免疫系统的监视之下,使母体产生排斥反应,导致流产、死胎的发生。有研究资料发现, RSA 夫妇共有 HLA-DR 的频率显著高于正常生育夫妇^[3],共有 HLA-A、HLA-B 的机率也显著高于正常生育夫妇出现的共同抗原机率^[4]。有学者还认为与 HLA 相关联的 RSA 涉及以下两方面问题: 1. 存在母胎组织相容性增大,即母胎共享 2~3 个组织相容性抗原导致母体对胎儿抗原呈低识别、低反应状态。2 与母体特异的 HLA 位点有关,即有母体存在疾病易感单位型或易感基因,导致母体对胚胎抗原免疫反应不足或发生不当免疫反应^[5]。

三、血型抗体

ABO 血型抗体是 RSA 的另一因素。异常增高的血型抗体,或作用于滋养层细胞,或通过胎盘进入胎儿体内,导致胎

儿-胎盘单位多器官组织细胞的损伤。若胎儿-胎盘单位免疫损伤严重,则发生流产。并非所有 ABO 血型不合的夫妇母胎血型也不合,这与夫妇血型为杂和还是纯和有关。AB 血型母体只形成 IgM 抗体,不能通过胎盘屏障,而 O 型母体对 AB 抗原均可产生 IgG 抗体,可通过胎盘屏障,所以 O 型母亲易发生 RSA。

四、滋养层细胞膜抗原

滋养层细胞膜抗原 (trophoblast antigen, TA) 可以刺激淋巴细胞增殖,激活 RSA 妇女的细胞介导反应,产生胚胎毒性因子^[6]。TA 可分为 TA1 和 TA2 (即淋巴细胞交叉反应抗原, TLX),前者诱导产生细胞毒性淋巴细胞反应,后者则刺激母体产生 TLX 抗体,该抗体能有效地抑制混合淋巴细胞反应。有不少学者研究认为,如夫妇间发生 TLX 共有,则母体不能产生直接针对抗胚胎抗原的封闭抗体 (blocking antibody, BA),从而导致对胎儿的排斥反应,发生流产。

五、封闭抗体

封闭抗体 (blocking antibody, BA) 的缺乏也是 RSA 的重要原因之一。胎儿胎盘单位不被母体排斥,依赖母体产生 BA 以及其他免疫抑制物质,从而阻止有害的母体反应。BA 是针对何种抗原产生的? 目前尚无完整答案。多数学者认为, BA 主要是针对胚胎 HLA 类抗原和 TLX 而产生的,可通过与胎儿胎盘滋养叶抗原结合或母体淋巴细胞结合而防止胚胎父系抗原被母体免疫系统识别和杀伤,阻止胚胎滋养层遭受免疫攻击,有助于维持妊娠。近期的研究证实,人类成功妊娠的母体内存在 BA,而 RSA 患者体内缺乏此抗体。目前检测出的 BA 包括: (1) 抗温 B 细胞抗体 (抗 HLA-DR 抗体); (2) 抗 TLX 抗体; (3) 抗 FC (即抗体 FC 段) 受体抗体; (4) 微淋巴毒抗体; (5) 抗冷 B 细胞抗体 (非 HLA 冷 B 细胞抗体); (6) 抗父亲的补体依赖性抗体等。不同的 BA 作用的部位不同,抗 HLA-DR 抗体及抗 TLX 抗体均能与母胎界面局部的滋养层细胞有关抗原结合,封闭胎儿抗原,阻断母体免疫细胞的攻击;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。此外,母体还产生抗封闭抗体独特型抗体,它不仅能母胎免疫界面局部,而且还可以在体循环与有害的免疫活性细胞 (如杀伤性 T 细胞、自然杀伤细胞等) 及有关因子如 L-2 等发生作用,阻断有害的免疫应答,与 BA 形成重要的免疫保护网络^[7]。

六、抗生殖免疫抗体

能直接干扰生殖过程的抗生殖免疫抗体有抗精子抗体 (AsAb)、抗子宫内膜抗体 (AEmAb)、抗卵巢抗体 (AovAb)、抗磷脂抗体 (APA)、抗绒毛膜促性腺激素抗体 (AhcGAb)、抗

核抗体 (ANA)、抗透明带抗体 (ZpAb)。

AsAb是最早肯定的抗生育抗体。它的靶抗原包括精子膜及膜内抗原、附着于精子表面的精浆蛋白质,属于多克隆混合抗体。AsAb不仅能干扰精子的代谢和获能,而且还影响受精、受精卵着床和胚胎发育,最后导致流产^[8]。精子对女性是同种异体免疫抗原,射入阴道内的精液中,可溶性抗原可被阴道粘膜吸收,精子及其附着的精浆抗原可被巨噬细胞摄取,经抗原识别,诱导全身或局部的免疫应答。在正常情况下,精浆中存在的免疫抑制物可以抑制女性对其配偶精子抗原的免疫应答,而使女方形成免疫耐受,即不发生对精子的免疫反应和产生抗体。当外伤、感染、理化等因素造成女性生殖道的生理屏障破坏时,大量精子会通过淋巴进入血液循环,导致免疫反应并产生 AsAb。正常育龄妇女血清及宫颈粘液不含 AsAb。Witkin等报道了 RSA 妇女血清阳性率为 36.4%^[9]。

AEmAb的靶抗原主要存在于子宫内膜腺体上皮细胞内,属于多克隆混合抗体。育龄妇女子宫内膜在卵巢激素的调节下,产生周期性剥脱,剥脱的子宫内膜随着月经血流出体外,一般不诱导机体产生自身免疫反应。由于子宫内膜损伤、炎症等使内膜组织作为自身抗原刺激机体产生的 AEmAb可与子宫内膜中的靶抗原结合,激活补体反应,破坏子宫内膜的结构,使子宫内膜发育不良及对孕卵的接受性降低,不利于孕卵着床,导致不孕和流产^[10]。

AovAb是一种靶抗原在卵巢颗粒细胞、卵母细胞、黄体细胞和间质细胞的自身抗体。在感染、创伤、反复穿刺取卵或促排卵药物的作用下,造成大量卵巢抗原释放,刺激机体产生 AovAb,引起自身免疫性卵巢炎,颗粒细胞、黄体细胞的损伤造成雌、孕激素合成分泌不足,子宫内膜分泌期改变不充分,影响卵泡发育、成熟、加快卵巢闭锁、生长卵泡减少、卵子过早退化,不能支持胚胎发育引起流产^[11]。

大多数学者都认为 APA 的升高与 RSA 的发生有关。APA 是对自身甘油磷脂成分所产生的一组特异性自身抗体。生理状态下带负电荷的磷脂并不暴露于细胞膜外表,在病理状态下,带负电荷的磷脂分布到细胞外表面。磷脂抗体并不直接与磷脂成份结合,磷脂成份必须首先与血清中 2 糖蛋白型 (2-glycoprotein I, GPI) 结合后才能暴露出与磷脂抗体作用的抗原位点^[12]。这些抗体一旦结合到血管内皮细胞膜磷脂上,可改变细胞膜的稳定性;结合到血小板上,可增加血小板的粘附和聚集能力,从而促使血栓形成,随着胎盘血管血栓形成的加重,引起胎盘梗死,导致流产^[13]。临床资料表明 APA 中抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, ACA) 的增高较其他 APA 更常见,分析其机理主要有两个方面,一是 ACA 可导致血管内血栓形成;二是 ACA 有干扰钙依赖磷脂结合蛋白 - V 的作用。钙依赖磷脂结合蛋白 - V 是一种具有抗凝特性的磷脂结合蛋白,正常情况下存在于合体细胞滋养层,覆盖于绒毛表面,以保障绒毛间隙血流通畅,ACA 阳性的反复自然流产患者胎盘绒毛钙依赖磷脂结合蛋白 - V 明显减少^[14]。近来研究发现,ACA 还可以抑制滋养细胞功能,导致胚泡植入受损及蜕膜损害而致流产^[15]。

AhcGAb的主要作用是促进卵巢黄体进一步发育形成妊娠黄体及分泌足够的雌孕激素,对维持早期妊娠、阻止母体

对胎儿的排斥反应起着关键作用。绒毛组织中的 HCG 可作为抗原刺激母体产生 AhcGAb, AhcGAb 可以阻断 HCG 的作用,导致妊娠不能维持,使得受精卵不能着床,引起临床上习惯性流产或胚胎停止发育^[16]。

ANA 和原因不明的 RSA 有关, Malinowski 等报道,原因不明性 RSA 患者中 ANA 阳性率为 51.5%^[17]。目前 ANA 作用的机制仍不很明确,但它的存在提示人体有一个自身免疫过程发生,该过程影响胎盘发育,易引起免疫复合物在蜕膜血管沉着,是蜕膜血管受损而导致流产。

ZpAb 亦是 RSA 的原因。ZpAb 可引起母 - 胎免疫识别过度,增加母体对胎儿 - 胎盘的免疫损伤作用,加速了对胚胎的免疫排斥反应。ZpAb 与透明带的结合,可干扰卵泡和卵细胞间的信息交流,掩盖透明带上的特异性精子受体,使卵子失去与同种精子结合的能力。加之 ZpAb 对含透明带的孕卵产生损伤作用,孕卵即使着床也因前期的损伤而不能正常发育,这种情形仅可能发生在孕早期。因此, ZpAb 引起的 RSA 常为原发性流产^[18]。

七、细胞因子

近几年的研究发现, Th1/Th2 型细胞因子的失衡与 RSA 有关。细胞因子 (cytokine, CK) 是由活化的免疫细胞和某些基质细胞分泌、介导和调节免疫、炎症反应的小分子多肽,是除免疫球蛋白和补体外的另一类非特异性免疫效应物质。对辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 深入研究发现, CD4+ 辅助性 T 细胞根据其分泌的细胞因子不同可分为具有两种功能不同的亚群,即 Th1 (T helper 1 - type) 和 Th2 (T helper 2 - type) 细胞。Th1 细胞以分泌白细胞介素 2 (L - 2)、干扰素 (IFN -)、肿瘤坏死因子 (TNF) 为主; Th2 细胞以产生白细胞介素 4 (L - 4)、白细胞介素 5 (L - 5)、白细胞介素 6 (L - 6)、白细胞介素 10 (L - 10) 为主。主要由 Th1 细胞分泌的细胞因子称为 Th1 型细胞因子,主要由 Th2 细胞分泌的细胞因子称为 Th2 型细胞因子。目前研究发现某些 CD8+ T 细胞、杀伤性 T 细胞 (cytotoxic, TC) 1 型和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 也可分泌 Th1 型细胞因子,而另一些 CD8+ T 细胞及 TC2 则主要产生 Th2 型细胞因子。人类胎盘蜕膜中一些非免疫细胞也可产生 Th1、Th2 型细胞因子。Th1 型细胞因子主要介导细胞免疫和局部炎症反应,参与免疫应答,与免疫损伤有关。Th2 型细胞因子主要促进 B 细胞增殖和抗体生成、介导体液免疫,参与介导免疫耐受的形成。Th1/Th2 型细胞因子相互制约,它们之间的协调将决定着机体细胞免疫和体液免疫之间的平衡,一旦这种动态的平衡被打破,将导致或促进疾病的发生。

在大量实验的基础上, Wegmann^[19] 首次提出妊娠是以 Th2 型细胞因子为主的生理现象。现已证明 RSA 妇女蜕膜免疫细胞产生过量胚胎毒性细胞因子, Th1/Th2 平衡偏向 Th1, Th2 受抑制^[20]。体外实验已证明,主要由 Th1 细胞分泌的 IFN - 可抑制滋养层的生长,如与 TNF - 协同作用可抑制胚胎的发育。NF - 还能诱导吞噬细胞到胎盘部位,损伤胎盘滋养层细胞,影响胎盘功能而导致流产。TNF - 参与滋养层细胞的凋亡,并可损伤胎盘中的血管,使血管平滑肌收缩,造成胎儿的供血系统发生栓塞,造成胚胎、胎儿的死亡、流产。TNF - 与 L - 2 共同作用可使 NK 样细胞转化

成具有细胞毒性的淋巴因子激活的杀伤细胞 (lymphokine - activated killer cell, LAK),对胎盘组织产生损害。Th2型细胞因子对胎儿的生长发育有一定的作用。L - 4在子宫胎盘中可调节细胞的生长分化,并且还可抑制NK细胞粘附于血管内皮细胞及其进一步的聚集和活化。L - 10可通过两种机制抑制母体免疫系统对胎儿的攻击,一种是作为细胞因子合成的抑制因子选择性抑制L - 2、L - 3、TNF α - 巨细胞集落刺激因子(GM - CSF)等细胞因子的合成,直接抑制免疫应答;另一种是通过诱导促肾上腺皮质激素(ACTH)的产生而间接抑制免疫应答。在妊娠过程中,并非是Th1型细胞因子的含量越低越好,也不是Th2型细胞因子的含量越高越好,关键在于Th1/Th2型细胞因子之间的比例和动态平衡。其平衡如被打破,比例过高或过低可能都与病理妊娠的发生有关。至于在妊娠的各个时期,这个合适的比例以及各个细胞因子的正常值范围,由于缺乏足够的临床资料,到目前为至还没有一个确切的标准。

八、其他

在妊娠过程中,胎盘和蜕膜中的各种细胞之间,细胞与细胞外基质之间,甚至外周血白细胞与妊娠组织之间,具有独特的相互作用。现已证明,这些独特的相互作用有赖于胞间粘附分子的调节,以维持正常妊娠。近来研究认为,白细胞粘附分子可能参与了RSA的病理改变。Gaffuri^[21]等报道RSA妇女在早孕期间其黄体期子宫内膜所释放的可溶性ICAM - 1与正常对照组相比有明显降低。ICAM - 1是一种细胞因子诱导的分子,能干扰某些免疫应答及降低RSA患者子宫内膜的蛋白质水平,它可能是证明早孕期间免疫环境发生改变的证据之一。

妊娠相关蛋白是产生于胎盘合体滋养层细胞和蜕膜细胞的纤维蛋白,是一种免疫抑制因子,与母体的免疫耐受有关。在妊娠过程中其血浆浓度随着妊娠的发展而进行性上升,足月时达高峰。仕金让^[14]等已报道了随着孕周的增加,反复流产组患者的妊娠相关蛋白水平的增幅不如早孕组孕妇高,说明RSA患者的免疫耐受差,这也是引起流产的原因之一。

有研究发现,RSA患者存在补体功能的紊乱^[22],补体介导的免疫病理作用可能会导致流产。补体系统是20余种血清蛋白组成的多分子系统,具有酶活性和自我调节作用。其生物学意义不仅是抗体分子辅助或增强因子,同时在机体的防御机能、免疫系统功能的调节以及免疫病理中发挥重要作用。有报道,RSA患者血清C4水平显著降低,C4减少是由补体经典途径激活引起的。吕晓萍^[23]等报道RSA患者血清抗补体活性均低于正常无流产史的经产妇。提示,可能是由于血清抗补体作用低下,RSA患者妊娠时,难以有效抑制补体的激活,从而触发其免疫病理反应,导致流产发生。

总之,有关RSA免疫学机制的研究仍在进行中,深入研究母胎界面上细胞的免疫特性以及各型免疫细胞的激活及调控机制,将有助于有效的阻止流产的发生。

参 考 文 献

[1] 涂江,张进,何晓宇. 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(4):248.

- [2] Daya S, Ganby J, Clark DA. Intravenous immunoglobulin therapy recurrent spontaneous abortion: a meta - analysis [J]. Am J Reprod Immunol, 1998, 39: 69 - 76.
- [3] Sbracia M, Mastrome M, et al [J] Am J Reprod Immunol, 1996, 35 (2): 85 - 92.
- [4] Kishore R. [J] J Obstet Gynecol Res, 1996, 22 (2): 177 - 183.
- [5] 林其德. 免疫所致复发性流产和习惯性流产[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35 (12): 760.
- [6] Yao J, Milliez J, Netter A, et al [J] J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1997, 26 (3): 304 - 308.
- [7] Torry D S, Fauld W P, Mc Intyre J A. Trophoblast immunity in Human pregnancy defined by antidiotype [J]. Am J Reprod Immunol, 1991, 25: 181.
- [8] 王梦玫, 主编. 临床生殖免疫学 [M]. 2000. 335.
- [9] Witkin SS, David SS. Effect of sperm antibodies on pregnancy outcome in subfertile population [J]. Am J Obstet Gynecol, 1988, 158: 59.
- [10] Mathur S, Garza DE, Sith CF. Endometrial autoantigens eliciting immunoglobulin IgG, IgA and IgM responses in endometriosis [J]. Fertil Steril, 1990, 54 (1): 56.
- [11] 罗丽兰. 生殖免疫学 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998.
- [12] Ogasawara M, Aoki K, et al [J] Am J Reprod Immunol, 1999, 41 (1): 86 - 90.
- [13] 李大金, 朱影, 王明雁, 等. 反复自然流产的免疫流行病学研究 [J]. 中华医学杂志, 1998, 78 (2): 94.
- [14] 仕金让, 任兴斌, 潘波, 等. 反复自然流产患者妊娠相关蛋白、自身抗体及细胞因子的检测研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37 (10): 617 - 618.
- [15] Di Simone N, Meroni PL, De Papa N, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhere beta2 - glycoprotein I [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43: 140 - 150.
- [16] 何亚平, 岳利民, 张金虎, 等. 抗生殖抗体与女性不孕的关系 [J]. 现代预防医学, 2000, 27 (1): 69 - 71.
- [17] Malinowski A, Wilczynski J, Zeman K, et al. Immunological characteristics of nonpregnant women with unexplained recurrent spontaneous abortion who underwent paternal lymphocytes immunization [J]. Zentralbl Gynakol, 1998, 120: 493 - 502.
- [18] 李大金, 李超荆, 朱影. 不育的免疫性因素分析研究 [J]. 中国免疫学杂志, 1995, 11 (4): 232.
- [19] Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, et al. Bidirectional cytokine interaction in the maternal - fetal relationship: successful pregnancy a TH2 phenomenon? [J]. Immunol Today, 1993, 14: 353 - 356.
- [20] 辛力. 免疫学因素与反复自然流产关系的研究进展 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11 (4): 477 - 480.
- [21] Gaffuri B, Aioldi L, Di Blasio AM, et al [J] Eur J Endocrinol, 2000, 142 (5): 477 - 480.
- [22] Cowchock FS, Smith JB, David S, et al. Paternal mononuclear cell immunization therapy for repeated miscarriage: predictive variables for pregnancy success [J]. Am J Reprod Immunol, 1990, 22: 12 - 17.
- [23] 吕晓萍, 邓洋, 刘慧荣, 等. 习惯性流产患者血清抗补体活性的测定 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36 (1): 52.

收稿日期: 2007 - 06 - 25