

复发性流产免疫学诊断和治疗共识

Consensus of immunological diagnosis and treatment on recurrent spontaneous abortion

林其德

LIN Qi-de

(上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科, 上海 200001)

【关键词】 生殖免疫; 复发性流产; 诊治共识

【中图分类号】R711.6 【文献标识码】D 【文章编号】1004-3845(2008)01-0004-02

由《生殖医学杂志》主办、上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科承办、中国免疫学会生殖免疫分会协办的第 10 届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 2007 年 12 月 2 日在上海成功举办。本次大会邀请了数十位国内相关领域的著名专家和学者, 主要包括生殖医学、生殖免疫学、生殖内分泌学、生殖遗传学以及妇产科学专家, 专家们根据国内外研究进展, 结合我国实际情况, 特别是对免疫性复发性流产发病机制, 诊治研究成果以及目前临床所面临的问题进行了深入探讨, 对复发性流产的名称、定义、临床分类、诊断以及免疫防治达成以下共识。

关于复发性流产的名称

妊娠 28 周之前连续发生 3 次或 3 次以上自然流产, 称为复发性流产或习惯性流产。

关于复发性流产的定义

一、自然流产

通常是指妊娠过程失败、胚胎死亡和胚胎及附属物排出, 排出物或胚胎及附属物 < 1,000 g, 孕周 < 28 周。

二、复发性流产

指连续发生 3 次或 3 次以上自然流产。

关于复发性流产的临床分类和诊断

根据病因和发病机制, 复发性流产可分为非免疫类复发性流产和免疫类复发性流产两种类型, 具体分为六型。

一、非免疫类复发性流产

1. 染色体异常型: 指夫妻双方或一方或胚胎染

色体异常所致流产。

2. 生殖道解剖异常型: 指子宫解剖异常所致流产, 子宫解剖异常包括先天性发育异常和(或)后天性子宫疾病所致解剖异常。

3. 内分泌异常型: 主要指由于内分泌功能失调所致流产。

4. 生殖道感染型: 主要指弓形虫、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等感染所致的流产。

二、免疫性复发性流产

1. 自身免疫型: 主要指抗磷脂抗体所致的流产, 实际上属于抗磷脂抗体综合征范畴。抗磷脂抗体综合征的诊断标准至少有以下一项临床症状(复发性流产或血栓栓塞)和一项抗磷脂抗体阳性实验室指标。目前常用的抗磷脂抗体检测指标为: 抗心磷脂抗体(ACL); 抗 2GP-1 抗体; 狼疮抗凝因子(LAC)。阳性诊断标准是指出现 2 次以上抗磷脂抗体阳性, 其间隔时间 6 周或以上。

2. 同种免疫型: 该型流产的诊断是排除性诊断, 即排除染色体、解剖、内分泌、感染以及自身免疫等方面的病因, 未能发现其他导致流产的原因, 称之为同种免疫型, 也可称为原因不明复发性流产。

关于免疫型复发性流产的治疗

一、自身免疫型

采用小剂量、短疗程、个体化免疫抑制和抗凝疗法, 具体用法如下。

1. 免疫抑制疗法: 采用小剂量泼尼松, 指征为抗磷脂抗体持续阳性或呈中、高水平。药物剂量

【收稿日期】 2008-01-23

【作者简介】 林其德(1939~), 男, 福州人, 教授, 博士生导师, 妇产科专业。



5 mg/d; 用药时间自确定妊娠开始; 用药疗程长短根据抗磷脂抗体水平变化: 频繁出现阳性或持续阳性者用药至妊娠结束; 用药期间抗体水平转阴 1~2 个月可考虑停药。合并系统性红斑狼疮 (SLE) 者, 泼尼松用药剂量及用法根据 SLE 治疗方案。

2. 抗凝疗法: 采用小剂量阿司匹林和 (或) 低分子肝素。阿司匹林适用于血小板激活状态者 [血小板聚集试验和 (或) 颗粒膜蛋白 (GMP-140) 水平增高]; 用药时间从确定妊娠开始至产前 3 d; 药物起始剂量为 25 mg/d, 后继用量根据控制血小板聚集试验在 35%~75%/ml 之间所需要的剂量调节, 一般用量在 25~75 mg/d 之间。低分子肝素适用于 D-二聚体水平 $1.0 \mu\text{g/ml}$ 的高凝状态者; 用药时间从确定妊娠开始至产前 3 d; 妊娠期间密切检测 D-二聚体水平变化, 药物起始剂量为 5,000 U/d, 后继剂量为根据 D-二聚体水平维持在 $0.2 \sim 0.4 \mu\text{g/ml}$ 左右, 进行剂量调整, 一般用量为 5,000 U/d 到每 8 h 一次, 皮下注射。

3. 具体方案: 抗心磷脂抗体呈偶发阳性和 (或) 伴有血小板聚集性增高: 应用阿司匹林。抗心磷脂抗体呈偶发阳性伴有高凝状态: 应用低分子肝素。抗心磷脂抗体呈偶发阳性伴有血小板聚集性增高和高凝状态: 应用阿司匹林和低分子肝素。

抗心磷脂抗体呈频繁出现阳性或持续阳性, 不伴有血小板聚集性增高和高凝状态: 应用强的松。抗心磷脂抗体呈频繁出现阳性或持续阳性并伴有血小板聚集性增高: 强的松和阿司匹林。抗心磷脂抗体呈频繁出现阳性或持续阳性伴有高凝状态: 应用强的松和低分子肝素。抗心磷脂抗体呈频繁出现阳性或持续阳性并伴有血小板聚集性增高和高凝状态: 应用强的松、阿司匹林和低分子肝素。

二、同种免疫型

1. 采用小剂量淋巴细胞主动免疫疗法: 免疫原可为患者丈夫或无关第三个体淋巴细胞 (男性或女性均可使用), 疗程从孕前开始, 孕前主动免疫 2 次

为一个疗程, 孕后再主动免疫一个疗程。每次免疫淋巴细胞总数为 $20 \sim 30 \times 10^6$, 皮下注射, 间隔 3 周。第一疗程结束后, 鼓励患者在 3 个月内妊娠, 如获妊娠则再进行 1 个疗程。如未妊娠则在排除不育症的情况下, 重新进行 1 个疗程免疫。

同种免疫型患者应该检测是否有血小板激活状态及高凝状态, 如有, 则应在主动免疫基础上联合抗凝治疗方案, 阿司匹林和 (或) 低分子肝素, 用法同上。

2. 具体方案: 同种免疫型不伴有血小板聚集性增高和高凝状态: 应用主动免疫。同种免疫型伴有血小板聚集性增高: 应用主动免疫和阿司匹林。

同种免疫型伴有高凝状态: 应用主动免疫和低分子肝素。同种免疫型伴有血小板聚集性增高和高凝状态: 应用主动免疫、阿司匹林和低分子肝素

关于复发性流产的病因筛查注意事项

病因筛查是临床分类和分型以及指导临床治疗的关键, 要有系统和按程序进行, 为此要注意以下方面:

1. 染色体核型分析: 不仅要包括夫妇双方, 还要注意对每一例妊娠排出物标本的染色体核型分析。

2. 子宫解剖畸形: 首先要采用无创的检查方法, 主要是 B 超检查, 在 B 超检查不能确定的情况下, 可考虑做宫腔镜和子宫输卵管造影 (HSG)。

3. 宫颈机能检查: 于妊娠 12 和 20 周分别进行超声检查, 阴道内放置水囊 200 ml, 观察宫颈管形态学改变, 若宫颈长小于 2.6 cm, 颈管内径 0.5 cm, 则可确诊宫颈机能不全, 并行宫颈环扎术。

4. 内分泌异常型筛查: 要注意排除黄体功能不全、PCOS、高泌乳素血症、甲状腺功能紊乱和糖尿病。

5. 感染性疾病筛查: 主要筛查巨细胞病毒、弓形虫和单纯疱疹病毒。

关于出示刊出文稿获基金资助及获奖证明的说明

凡在我刊刊登的文稿, 或刊登文稿所涉及的科研项目、课题、获国家或部、省级各种基金资助及获得科学技术成果奖、科学技术进步奖者, 请将资助证明及获奖证书 (复印件) 寄至本刊编辑部, 以便综合整理。谢谢合作。

本刊编辑部