

## 免疫球蛋白联合黄体酮和人绒毛膜促性腺激素治疗抗心磷脂抗体阳性复发性流产的临床疗效

周丽霞, 李 李, 王 燕, 何淑贞, 莫丽芳

东莞市第三人民医院 妇产科, 广东 东莞 523000

**摘要:** **目的** 探讨免疫球蛋白联合黄体酮和人绒毛膜促性腺激素治疗抗心磷脂抗体阳性复发性流产的临床疗效。**方法** 选取2013年8月—2018年5月在东莞市第三人民医院诊治的ACA阳性复发性流产患者72例作为研究对象, 根据治疗方法将患者分为对照组和观察组, 每组各36例。对照组患者给予传统方法治疗, 从确诊为早孕开始治疗, 肌注黄体酮注射液, 20 mg, 1次/d。隔日1次肌注射用绒促性素, 2 000 U, 直至孕12周。观察组患者在对照组治疗的基础上给予免疫球蛋白治疗, 妊娠前卵泡期给予静注人免疫球蛋白2 mL, 妊娠后立即再用1次, 隔日1次肌注射用绒促性素2 000 U, 以后每隔4周1次, 直至孕12周停药。比较两组患者的黄体生成激素(LH)、睾酮(T)、抗缪勒管激素(AMH)与肿瘤坏死因子相关蛋白12(CTRP12)水平、妊娠情况。**结果** 两组治疗后的血清LH与T水平都显著低于治疗前, 同组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗后, 观察组性激素水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 两组患者血清AMH水平显著低于治疗前, CTRP12水平显著高于治疗前, 同组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗后, 观察组血清AMH和CTRP12水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 观察组的妊娠成功率为86.1%, 显著高于对照组的47.2%, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 免疫球蛋白治疗ACA阳性复发性流产能改善机体的性激素分泌平衡, 提高患者生育功能与妊娠成功率, 且安全性好。

**关键词:** 免疫球蛋白; 黄体酮; 人绒毛膜促性腺激素; 抗心磷脂抗体; 复发性流产; 黄体生成激素; 睾酮; 抗缪勒管激素; 肿瘤坏死因子相关蛋白12

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)06-1112-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.024

## Clinical efficacy of immunoglobulin combined with progesterone and human chorionic gonadotrophin in treatment of ACA-positive recurrent spontaneous abortion

ZHOU Lixia, LI Li, WANG Yan, HE Shuzhen, MO Lifang

Department of Obstetrics and Gynecology, Third People's Hospital of Dongguan, Dongguan 523000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of immunoglobulin combined with progesterone and human chorionic gonadotrophin in treatment of ACA-positive recurrent spontaneous abortion. **Methods** Patients (72 cases) with ACA-positive recurrent spontaneous abortion in Third People's Hospital of Dongguan from August 2013 to May 2018 were divided into control and observation group, each group had 36 cases. Patients in the control group were treated with traditional methods, starting from the diagnosis of early pregnancy, and injected with Progesterone Injection, 20 mg, once daily. Intramuscular injection of Chorionic Gonadotrophin for Injection 2 000 U every other day up to 12 weeks of gestation. Patients in the observation group were given immunoglobulin treatment on the basis of control group, before pregnancy, 2 mL of Human Immunoglobulin (pH4) for Intravenous Injection was given intravenously in the follicular phase, and then it was used once immediately after pregnancy. Every other day, 2000 U of Chorionic Gonadotrophin for Injection was injected intramuscularly, and then it was stopped every 4 weeks until the 12th week of pregnancy. After treatment, the levels of LH, T, AMH, CTRP12, and pregnancy result in two groups were compared.

收稿日期: 2019-11-12

基金项目: 东莞市社会科技发展(重点)项目(201750715024450); 广东省科技计划项目(2012B032000015)

第一作者: 周丽霞(1976—), 女, 广东东莞人, 本科, 副主任医师, 研究方向为复发性流产相关危险因素分析。

E-mail: zhoulixia19760227@163.com

**Results** After treatment, the serum levels of LH and T in two groups were significantly decreased, the difference in the same group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, sex hormone levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, the difference between two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of AMH in two groups was significantly decreased, but CTRP12 was significantly increased, the difference in the same group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, AMH and CTRP12 levels in the observation group were significantly better than those in the control group, the difference between two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the pregnancy success rate in the observation group was 86.1%, which was significantly higher than 47.2% in the control group, the difference between two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Immunoglobulin in treatment of patients with ACA-positive recurrent spontaneous abortion can improve the balance of sexual hormone secretion, improve the fertility and pregnancy success rate of patients, which has a good safety.

**Key words:** immunoglobulin; progesterone; human chorionic gonadotrophin; ACA; recurrent spontaneous abortion; LH; T; AMH; CTRP12

复发性流产是妇科常见疾病,约占已婚育龄妇女的8%,其病因包括母体自身疾病、内分泌异常、内生殖器官解剖异常等,其中免疫因素在复发性流产的病理机制中占有重要位置<sup>[1-2]</sup>。抗心磷脂抗体(ACA)为一种自身免疫性抗体,也是一种抗心肌和血管内皮细胞的心磷脂的自身抗体<sup>[3]</sup>。ACA可引起子宫肌层内PG12水平下降,使胎盘血流量减少,引起胎盘血管炎,致使胎儿窘迫、死亡。并且ACA可在循环中结合于含有磷脂的内皮表面,在不良妊娠结局有显著相关性<sup>[4]</sup>。黄体酮联合绒毛膜促性腺激素(HCG)为复发性流产的主要治疗方法,但是长期应用效果不佳,也很难改善机体的ACA表达情况<sup>[5]</sup>。免疫疗法是当前比较前沿的治疗方法,包括采用妇女的丈夫或捐献者的淋巴细胞、血液抗体衍生产品(免疫球蛋白)、早期胚胎衍生产品等,iv免疫球蛋白(IVIG)是从健康人血浆中分离的,能调节各类免疫细胞活性<sup>[6-7]</sup>。静脉注射免疫球蛋白中的IgG含量>90%,开始应用于治疗同种免疫异常型复发性流产,可增加妊娠成功率<sup>[8]</sup>。本研究具体探讨了免疫球蛋白治疗ACA阳性复发性流产的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2013年8月—2018年5月在东莞市第三人民医院诊治的ACA阳性复发性流产患者72例作为研究对象。其中年龄24~40岁,平均年龄(35.23±2.24)岁;流产次数2~5次,平均流产次数(3.18±0.43)次;体质量指数21~26 kg/m<sup>2</sup>,平均体质量指数(23.33±2.12) kg/m<sup>2</sup>;孕周3~12周,平均孕周(8.89±0.21)周。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:所有患者均完成相应的治疗和检

查<sup>[9]</sup>,无脱落病例;ACA检测阳性,抗丈夫淋巴细胞抗体试验阴性;流产次数≥3次;已婚,有正常性生活与生育需求;生殖道感染者需经系统治疗并复查无异常;既往流产均发生于妊娠12周以内;年龄24~40岁;患者均知情并同意本研究。

排除标准:不孕不育者;内膜异位症者;存在RH血型不合者;生殖器官先天性发育异常者。

### 1.3 分组和治疗方法

根据治疗方法将患者分为对照组和观察组,每组各36例。对照组患者年龄25~39岁,平均年龄(35.10±3.19)岁;流产次数2~4次,平均流产次数(3.17±0.44)次;体质量指数21~25 kg/m<sup>2</sup>,平均体质量指数(23.02±2.19) kg/m<sup>2</sup>;孕周4~12周,平均孕周(8.92±0.11)周。观察组患者年龄25~40岁,平均年龄(35.29±2.49)岁;流产次数2~5次,平均流产次数(3.21±0.56)次;体质量指数21~26 kg/m<sup>2</sup>,平均体质量指数(23.59±1.48) kg/m<sup>2</sup>;孕周4~12周,平均孕周(8.88±0.32)周。两组的一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予传统方法治疗,从确诊为早孕开始治疗,肌注黄体酮注射液(广州白云山明兴制药有限公司,国药准字H44020229,规格1 mL:20 mg/支,生产批号050902、150909、160206、160111、160206、171001),20 mg,1次/d。隔日1次肌注注射用绒促性素(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H44020674,规格1 000 U单位,生产批号120425、130525、150513、160822、160824、170221),2 000 U,直至孕12周。

观察组患者在对照组治疗的基础上给予免疫球蛋白治疗,妊娠前卵泡期给予静注人免疫球蛋白(上海莱士血液制品股份有限公司,国药准字S20013054,生产批号120514、130902、140302、

150619、170610,规格:12mg(2 ml)/支),2 mL,妊娠后立即再用1次,隔日1次肌注注射用绒促性素2000 U,以后每隔4周1次,直至孕12周停药。

#### 1.4 观察指标

所有患者在治疗前后空腹抽取静脉血,4℃低温(1 500 r/min离心10 min)分离上层血清,采用全自动生化分析仪测定睾酮(T)和黄体生成激素(LH)水平。选择同一批血清样本,采用酶联免疫吸附法检测抗缪勒管激素(AMH)与肿瘤坏死因子相关蛋白12(CTRP12)水平,AMH检测试剂盒由广州康润生物公司提供,CTRP12检测试剂盒由南京森贝伽生物科技有限公司提供。

#### 1.5 妊娠情况

以妊娠满28周B超确诊为活胎为治疗成功,流产或未孕为失败,计算妊娠成功率。

成功率=成功/总例数

#### 1.6 不良反应观察

记录两组在治疗过程中出现的不良反应情况,

同时随访新生儿状况。

#### 1.7 统计学方法

选择SPSS 22.00进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验,计数数据以百分比表示,行 $\chi^2$ 检验。

### 2 结果

#### 2.1 两组性激素水平对比

两组治疗后的血清LH与T水平都显著低于治疗前,同组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,观察组性激素水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

#### 2.2 两组AMH与CTRP12水平对比

治疗后,两组患者血清AMH水平显著低于治疗前,CTRP12水平显著高于治疗前,同组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,观察组血清AMH和CTRP12水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表1 两组性激素水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison on sex hormone between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	LH/(IU·L <sup>-1</sup> )		T/(μg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	36	15.88±3.11	9.99±1.38*	1.39±0.19	1.04±0.14*
观察	36	16.03±2.48	7.43±1.49**	1.34±0.29	0.78±0.11**

与同组治疗前比较:\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较:\*\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; \*\* $P < 0.05$  vs control group after treatment

表2 两组AMH与CTRP12水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on AMH and CTRP12 levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	AMH/(ng·mL <sup>-1</sup> )		CTRP12/(pg·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	36	10.99±1.48	6.78±1.49*	100.84±31.39	126.09±25.11*
观察	36	10.45±2.19	3.65±2.11**	102.49±22.84	143.92±30.48**

与同组治疗前比较:\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较:\*\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; \*\* $P < 0.05$  vs control group after treatment

#### 2.3 两组妊娠情况对比

治疗后,观察组的妊娠成功率为86.1%,显著高于对照组的47.2%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

#### 2.4 两组不良反应情况对比

两组在治疗过程中均无出现严重不良反应情况,妊娠成功后分娩的新生儿并未发现显著神经系统后遗症。

表3 两组妊娠成功率对比

Table 3 Comparison of pregnancy success rate between two groups

组别	n/例	成功/例	失败/例	成功率/%
对照	36	17	19	47.2
观察	36	31	5	86.1*

与对照组比较:\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

复发性流产在临床上比较常见,不过具体的病因很复杂,除了遗传因素外,肥胖、卵巢功能异常和下丘脑垂体功能的异常都有可能参与该病的发生。复发性流产患者虽然孕前内分泌无异常,但孕后监测孕酮水平偏低;仍有50%左右的患者病因不明,称为原因不明复发性流产<sup>[10]</sup>。母体的免疫系统影响着生殖过程的许多环节,如免疫功能异常,将会导致生殖失败。ACA是一种自身免疫性抗体,ACA的存在可能为不孕的原因之一。ACA可引起子宫基层内PG12水平下降,引起血栓形成和血管收缩,使胎盘血流量减少;并且其也可通过阻断磷脂代谢,干扰前列环素的产生,导致花生四烯酸的释放受阻,影响正常受精过程<sup>[11]</sup>。

黄体酮联合HCG为复发性流产的主要治疗方法,可防止血管舒张过度,有较好的近期疗效,但是长期疗效不佳。免疫球蛋白是由B淋巴细胞产生的蛋白,是人体免疫系统的主要效应分子。临床实践发现,在常规药物的同时采用免疫治疗可增加妊娠成功率,特别是淋巴细胞免疫治疗原因不明复发性流产妊娠成功率在80%以上<sup>[12]</sup>。研究显示,血清LH能够诱导卵泡膜细胞的雌激素合成,有抗卵泡闭锁的作用<sup>[13]</sup>。AMH的浓度影响活产率和流产率,与甲状腺的低下有关,可以衡量卵巢的储备功能<sup>[14]</sup>。CTRP12属于一种与ADP具有高度同源性的新型脂肪因子,CTRP12和ADP可以通过球状C1q域构成异三聚体形式到血液循环。CTRP12可激活AMP活化蛋白激酶,增加机体对葡萄糖的摄取,降低肝细胞中脂质堆积,促进妊娠<sup>[15]</sup>。本研究显示,两组治疗后的血清LH与T水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组;两组治疗后的血清AMH水平低于治疗前,血清CTRP12水平高于治疗前,两组对比差异均有统计学意义,表明免疫球蛋白的应用能促进机体性激素分泌平衡,改善妊娠条件。AMH是2个相同亚基经二硫键组成的二聚糖蛋白,可反映整个生命周期中的卵泡活性,能预测绝经期与卵子库存量。女性发育到达青春期后,AMH水平逐渐降低,但是机体功能发生紊乱,会导致AMH分泌增加<sup>[16]</sup>。

ACA的存在被认为是机体自身免疫反应的有力证据,与不良妊娠结局关系密切。黄体酮为天然孕激素,降低子宫平滑肌兴奋性,有利于受精卵在宫腔发育<sup>[17]</sup>。HCG具有类似黄体生成激素的作用,可促进胎盘血管生成、胚胎生长发育;也可刺激妊

娠黄体分泌雌激素和孕激素,改善内膜的着床条件,抑制淋巴细胞免疫性,诱导活化的淋巴细胞产生Th2细胞因子,但是很难提高患者的妊娠成功率<sup>[18]</sup>。免疫球蛋白的应用能调节Th1/Th2细胞因子的平衡,诱导免疫抑制作用的Th2型细胞因子的释放,降低具有免疫增强作用的Th1型细胞因子的产生,保持两者间平衡而改善妊娠结局;并且免疫球蛋白进入体内可与NK细胞的表面抗原结合,可降低NK细胞毒性<sup>[19]</sup>。本研究显示,观察组的妊娠成功率为86.1%,显著高于对照组的47.2%;两组患者在治疗过程中都未出现严重不良反应情况,妊娠成功后分娩的新生儿并未发现显著神经系统后遗症。不过研究由于经费与时间的限制,收集的病例有限,随访观察周期比较短,可能存在一定的统计学偏差与研究偏倚,需要后期进行更深一步的临床试验研究。

综上所述,免疫球蛋白治疗ACA阳性复发性流产能改善机体的性激素分泌平衡,提高患者生育功能与妊娠成功率,且安全性好。

### 参考文献

- [1] 管桂雪,严磊. 免疫-凝血相关性复发性流产治疗进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(2): 145-149.
- [2] 张新英. 免疫球蛋白联合绒毛膜促性腺激素治疗复发性流产的疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(2): 245-246.
- [3] 王宇泓,杨锡强. 抗心磷脂抗体的研究进展[J]. 重庆医学, 2003, 32(4): 447-450.
- [4] 渠媛,康文艳,王春燕,等. 妊娠高血压孕妇抗磷脂抗体水平与妊娠结局的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(3): 95-97.
- [5] 李春丽. 黄体酮联合绒毛膜促性腺激素治疗复发性早期流产临床疗效[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(1): 93-94.
- [6] 曹志然,陈淑兰. 静脉注射免疫球蛋白免疫调节机制的研究进展[J]. 医学综述, 2007, 13(13): 1026-1028.
- [7] 陈伟才,李琳,何金勇,等. 淋巴细胞免疫治疗对反复妊娠流产患者封闭抗体表达的影响及其临床意义[J]. 中国医学创新, 2018, 15(21): 57-60.
- [8] 吴茜雅. 静脉注射丙种免疫球蛋白联合皮下注射低分子肝素治疗不明原因复发性流产的效果分析[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2018, 5(29): 92-93.
- [9] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1): 3-9.
- [10] 肖世金,赵爱民. 复发性流产病因学研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(1): 41-45.
- [11] Li J, Xu D, Li H L. Evaluation of failed immunotherapy

- among patients with negative APLA recurrent spontaneous abortion by serum anticardiolipin antibodies and mononuclear cell of Tim-1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5): 908-912.
- [12] 邹秀丽. 淋巴细胞免疫治疗不明原因反复流产的妊娠结局分析 [J]. *实用妇科内分泌杂志*, 2017, 4(34): 138, 140.
- [13] 朱桂金. 黄体生成素在卵泡发育中的作用和黄体生成素峰 [J]. *生殖医学杂志*, 2007, 16(5): 312-313.
- [14] 胡月莲. 抗苗勒管激素与高龄不孕症妇女流产率及活产率之相关性研究 [J]. *心电图杂志: 电子版*, 2018, 7(3): 113-114.
- [15] Ogawa H, Ohashi K, Ito M, et al. Adipolin/CTRP12 protects against pathological vascular remodelling through suppression of smooth muscle cell growth and macrophage inflammatory response [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(1): 237-249.
- [16] 孙瑜, 朱依敏. 抗苗勒管激素对卵泡发育的调节及其临床应用 [J]. *国外医学: 计划生育/生殖健康分册*, 2006, 25(4): 191-194.
- [17] 周琦, 余杰. 黄体酮在临床应用中的体会 [J]. *医学信息*, 2015, 28(22): 159-160.
- [18] 刘坤. 血清卵泡生成激素、黄体生成激素、雌二醇及人绒毛促性腺激素检测对早期异位妊娠的诊断价值 [J]. *临床医学*, 2019, 39(2): 86-87.
- [19] 刘晓丽, 邓飞越, 周杨, 等. 免疫球蛋白降低对复发性流产患者NK细胞的疗效评价 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(1): 92-95.