

免疫因素在复发性流产中的诊疗策略专题·综述

同种免疫型复发性流产的免疫机制和治疗原则

张碧云^{1,2}, 钟兴明^{1,2*}

作者单位: 1. 510600 广东 广州, 广东省生殖医院(广东省生殖科学研究所)生殖免疫中心; 2. 510600 广东 广州, 国家卫生健康委员会男性生殖与遗传重点实验室

作者简介: 张碧云, 毕业于暨南大学, 妇产科学博士, 主任医师, 主要研究方向为生殖免疫及内分泌。钟兴明, 毕业于暨南大学, 医学博士, 主任医师, 主要研究方向为生殖免疫及内分泌

* 通信作者, E-mail: xingmingzh@126.com

【关键词】 同种免疫; 复发性流产; 发病机制; 治疗原则; 母胎界面

【中图分类号】 R 71; R 392

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2025)03-008-06

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2025.03.02

同种免疫紊乱在免疫型复发性流产中扮演了重要作用, 约占免疫型复发性自然流产的 2/3。现代生殖免疫学观点认为, 正常的母胎免疫耐受是成功妊娠的前提, 当这种免疫耐受平衡被打乱时, 胚胎被视为外来的移植抗原物而产生免疫排斥反应, 可能导致同种免疫型复发性流产。由于发病机制并不明确, 目前对于同种免疫型复发性流产的诊断还缺乏特异性指标, 采用排除性诊断; 治疗采用静脉滴注免疫球蛋白被动免疫治疗和丈夫或第三者淋巴细胞主动免疫治疗, 虽可使部分患者获益, 但具体疗效和机制仍不明确, 尚无循证医学证据证实其有效性, 因而存在争议。本文将对同种免疫引起复发性流产的免疫机制及治疗原则进行简述。

1 同种免疫与复发性流产的关系

在 2021 版《复发性流产诊治中国专家共识》中, 将复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)定义为发生 2 次或 2 次以上妊娠未满 28 周的胎儿丢失。在育龄期女性中, RSA 的发生率为 1%~5%, 其病因包括遗传、免疫因素、血栓前状态、解剖、内分泌及感染因素。另外还有约 50% 的病因不明, 被称为不明原因复发性流产(unexplained recurrent abortion, URSA)。根据免疫型复发性流产的发病机制, 将其分为两种类型: 一种与自身免疫异常相关, 是由机体产生的抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APA)、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)和抗甲状腺抗体(antithyroid antibody, ATA)等自身抗体异常干扰了正常妊娠而导致的流产, 称为自身免疫型; 另一部分认为与母胎界面的免疫耐受失衡有关^[1], 称为同种免疫型。

胚胎可以视作母体的外来移植抗原, 母胎界面免疫耐受平衡是妊娠成功的前提。胚胎的一半来自父亲, 在

胚胎着床前携带的父系抗原激活免疫细胞级联反应, 启动母胎界面的免疫反应, 产生封闭抗体(blocking antibody, BA)并持续整个妊娠期; 在分娩前逐渐下降, 分娩后恢复到正常水平。如果母体细胞膜表面白细胞抗原与携带的父系抗原相容性过高, 不足以刺激母体产生 BA, 那么胚胎在母体内被当成外来异物产生免疫排斥反应, 因缺乏母体对胚胎的免疫保护作用而导致流产。子宫蜕膜是参与母胎之间正确免疫对话的关键组织, 是建立和维持成功妊娠的必需条件。妊娠早期子宫内膜母胎界面发生的免疫事件极其复杂, 涉及大量免疫细胞和分子。因而同种免疫型 RSA(alloimmune recurrent spontaneous abortion, aRSA)被视为一种母胎界面免疫耐受失衡的状态。现有研究发现, 部分 URSA 的病因可能与子宫内膜免疫失调有关^[2]。

2 同种免疫引起复发性流产的机制

同种免疫紊乱, 包括获得性免疫紊乱以及非特异性固有免疫紊乱。人体非特异性固有免疫, 是与生俱来的免疫功能, 包括自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞数量及活性升高、补体异常、树突状细胞功能失调、巨噬细胞功能异常等。NK 细胞和巨噬细胞等免疫细胞, 是机体面对病原微生物的首道防线, 参加适应性免疫的启动、效应及调节。获得性免疫紊乱, 包括 B、T 淋巴细胞异常、BA 缺乏、辅助性 T 淋巴细胞 Th1/Th2 因子失衡等, 是机体后天经抗原刺激后逐渐建立, 包括体液免疫相关性 B 细胞异常及细胞免疫相关性 T 细胞及其亚群的功能失调^[3]。

2.1 获得性免疫紊乱

2.1.1 CD4⁺T 细胞亚群失衡 CD4⁺T 细胞亚群, 包括 Th1 及 Th2 细胞、Th17 及调节性 T 细胞(Treg)等细

胞亚群。受多种刺激分子和细胞因子的调节,原始 T 细胞分化成 Th1、Th2、Th17、Treg 等具有识别抗原和裂解滋养细胞潜能的蜕膜效应细胞。母胎界面 Th1/Th2 及 Treg/Th17 免疫调节模式的改变、Th1/Th2 及 Th17/Treg 两大功能对立的细胞因子群比例失衡,可通过多种信号通路参与母胎界面的免疫调节,对维持母胎界面的免疫耐受有重要作用,也是 aRSA 发生的重要机制。

Th1/Th2 平衡:Th1 和 Th2 是 T 辅助细胞的两种主要亚型,Th1 细胞主要参与细胞免疫,对抗感染和炎症;而 Th2 细胞则参与体液免疫,主要针对过敏和寄生虫感染。Th1/Th2 平衡对于维持正常的免疫功能至关重要。Th1 细胞主要分泌 IL-1、TNF- α 和 INF- γ 等促炎因子,在围着床期占主导地位,利于胚胎滋养层的植入;Th2 细胞分泌 IL-4、IL-6、IL-10 和 IL-13 等抑炎因子,这些细胞因子有利于维持同种异体免疫耐受,保护胚胎及胎儿的发育^[4]。在 Th1/Th2 比例失衡向 Th1 倾斜时,可能导致母胎界面炎性细胞因子增多,而维持妊娠所需的抑炎因子水平偏低,影响胚胎发育而导致流产。

Th17/Treg 平衡:Th17 细胞和 Treg 是免疫系统中的两种关键细胞,它们在维持免疫稳态中扮演着重要角色。Th17 细胞主要产生 IL-17A、IL-17F 等促炎细胞因子,参与炎症反应和免疫应答;而 Treg 细胞分泌 IL-10 等抑炎细胞因子,可抑制 Th17 细胞的活化。通过抑制过度的炎症反应起到免疫调节作用。大量研究表明,Treg 细胞和 Th17 细胞作为调节细胞及效应细胞参与了妊娠的建立和维持,效应细胞与调节细胞之间的失衡可导致植入失败及许多其他妊娠合并症。Th17 细胞是 CD4⁺T 细胞的一个独立亚群,在妊娠早期通过分泌 IL-17 促进滋养层细胞的增殖和侵袭。Treg 细胞作为调节免疫的重要成员,在母胎界面的免疫耐受调节中发挥了至关重要的作用^[5]。有证据支持 Tregs 细胞因子的促孕作用在植入期和妊娠早期尤为重要,而 Tregs 细胞因子在妊娠后期的作用似乎较有限^[2]。

早在 2004 年,Sasaki 等^[6]首次报道了 Treg 细胞与自然流产之间的关系,发现早期妊娠自然流产组外周血和蜕膜 CD4⁺CD25^{high} Treg 细胞明显低于人工流产组。与非妊娠状态相比,妊娠早期血液 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的百分比显著增加。但自然流产的妇女在怀孕期间并未表现出 Treg 细胞明显增加。此外,自然流产妇女的蜕膜 CD4⁺CD25^{high} Treg 细胞明显低于人工流产妇女,妊娠期间,外周血 CD4⁺CD25⁺ 和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 细胞在妊娠 1、2 月逐渐升高,妊娠 3 月及产后逐渐降低^[7]。Wang 等^[8]发现,与正常孕妇相比,URSA 患者外周血和蜕膜中 Th17 细胞增加,URSA 患者血清 IL-17 和 IL-23 水平显著升高,外周血和蜕膜中 Th17 细胞的数量与 Treg 的数量呈负相关;与对照组相比,URSA 女性的 CD4⁺T 细胞产生的 IL-17 明显更高,并且来自 URSA 女性的 Treg 细胞对 IL-17 表达的抑制作用较弱;同样,与正常健康孕妇相比,URSA 妇女外周血中 CD4⁺CD25^{bright}Foxp3⁺ Treg 细胞减少,Th17 细胞增加;与正常孕

妇和非孕妇相比,URSA 患者 Th17/Treg 细胞的比例显著增加,血清 IL-17 水平与 Th17 细胞和 Th17/Treg 细胞比例呈正相关。IL-17 因子参与巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞的增殖和分化过程,可与某些细胞因子协同作用,促进孕酮分泌和效应 T 细胞活化,参与靶器官炎症免疫反应、人体免疫防御等多种生物学作用^[9]。这些研究表明,Th17/Treg 细胞免疫应答在维持正常妊娠和理解 URSA 中发挥了重要作用^[10]。在正常的妊娠过程中,母体免疫系统需要维持对胚胎的耐受状态。Th17 细胞的过度活化可能导致免疫系统对胚胎的过度反应,而 Treg 细胞不足或功能障碍则可能导致免疫耐受的缺失,两者之间的平衡失调可能增加流产风险。

2.1.2 母胎界面细胞因子网络 母胎界面中,来自免疫细胞及非免疫细胞的细胞因子网络调节滋养层、蜕膜和胎儿间的免疫平衡,以维持妊娠的稳定。近年来针对 aRSA 病因机制的研究发现,子宫内膜的腺上皮细胞、基质细胞、蜕膜细胞、先天和获得性免疫的细胞成分以及滋养层细胞可产生细胞因子、趋化因子及其受体,它们的网络创造了一个局部微环境,对于胚胎的成功着床、滋养细胞迁移调节以及妊娠的正常发育至关重要。

细胞因子是一类由免疫细胞和其他细胞分泌的小分子蛋白质,它们通过与细胞表面的受体结合,传递信号,调节细胞的生长、分化和功能。在母胎界面上,存在着多种细胞因子,包括 IL-1、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-10、IL-12、IL-17、IL-18、IL-22、IL-23、IL-27、TGF- β 、TGF- β 1、IFN- γ 、TNF- α 、LIF 和 MIF 等,它们相互作用,形成了一个复杂的网络^[11],在 RSA 的发生中发挥了重要作用^[12-14]。在正常妊娠过程中,细胞因子网络保持平衡状态,维持胚胎的着床和发育。例如,IL-10 等抗炎细胞因子可以抑制免疫反应,防止母体对胎儿的排斥;而 IL-17 等促炎细胞因子则可以促进胎盘的形成和发育;高水平的 TNF- α 和 IFN- γ 等促炎细胞因子可能会导致胎盘炎症和损伤,影响胚胎的着床和发育;而低水平的 IL-10 等抗炎细胞因子则可能会导致免疫耐受的缺失,增加母体对胎儿的排斥风险;IL-12、IL-18、IFN- γ 和 TNF- α 的大量分泌可诱导蜕膜过度的炎症反应及滋养细胞凋亡。现有研究显示,蜕膜 IL-4、IL-10 和 TGF- β 的分泌下降可降低其对蜕膜的保护效应,增强蜕膜 NK 细胞(decidual NK cells, dNK)的毒性和蜕膜中细胞毒性 T 细胞的比例,诱导着床失败和胚胎早期流产^[15]。现认为母胎界面的细胞因子网络除参与免疫调节外,还通过调控信号通路参与子宫内膜蜕膜化、滋养细胞侵袭、胎盘生长、螺旋动脉重塑等生理过程。在细胞因子网络发生异常时,可能导致 RSA、胎儿缺氧和营养不良。

2.1.3 BA 正常孕妇血清中,存在一种抗配偶淋巴细胞的特异性 IgG 抗体,称为 BA。它可抑制淋巴细胞反应,封闭母体淋巴细胞对胚胎滋养层的细胞毒作用,防止 T 细胞识别胎儿抗原的抑制物,并可阻止母亲免疫系统对胚胎的攻击。正常女性在妊娠之后,体内都会有 BA 产生。一旦“封闭抗体”缺乏,母体免疫系统容易对

胚胎产生免疫攻击,因此,和大部分抗体检查结果不同,BA 阴性代表异常。有学者提出,BA 不是一种而是一类抗体,主要有抗温 B 细胞抗体、抗冷 B 细胞抗体、抗特异性抗体、抗 TLX 抗体、抗 Fc 受体的抗体以及抗父体的补体依赖性抗体(APCA)。目前无确切的诊断方法检测 BA,BA 的产生和作用机制还需更深入研究。

多数研究认为,BA 缺乏与 URSA 存在关联。Gao 等^[16]的研究运用流式细胞术检测 BA 和淋巴细胞亚群,发现了 URSA 患者 BA 阴性率显著高于正常女性($P < 0.05$),URSA 和反复种植失败(RIF)患者的 BA 阴性率无显著差异。故认为 URSA 的发生与 BA 的缺乏和淋巴细胞亚群的改变有关。但目前关于 BA 的检测方法不统一,对 BA 在诊断 aRSA 中的临床意义尚不明确。

2.2 固有免疫紊乱

2.2.1 外周血及子宫蜕膜 NK 细胞 NK 细胞的数量和活性:正常非孕状态下,NK 细胞在外周血淋巴细胞中的比例不足 10%,而在早期妊娠蜕膜组织中淋巴细胞的比例超过了 70%。正常情况下,子宫蜕膜自然杀伤细胞(uNK)有助于胚胎植入和胎盘形成,但异常情况可能无法发挥正常作用,甚至对胚胎产生排斥。

研究表明,RSA 患者外周血及子宫蜕膜自然杀伤细胞的免疫调节功能紊乱,可通过多种途径影响胚胎的存活和发育,与 RSA 或 RIF 等生殖失败的发生有关^[17]。uNK 细胞分泌大量的细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF- α)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、转化生长因子(TGF- β)等,可刺激蜕膜小动脉血管重塑、改善子宫动脉血流并促使内膜蜕膜化。uNK 细胞还参与子宫蜕膜的血管生成调节,异常时可能影响子宫的血液供应,不利于胚胎生长^[18]。活化的 uNK 可以产生血管生成因子(VEGF 和 ANG2)和大量细胞因子,包括 GM-CSF、CSF-1、TNF- α 、IFN- γ 、TGF- β 、LIF、IL-2、CXCL10 和 CXCL12。包括雌孕激素在内的多种激素也参与细胞因子调节,控制细胞因子平衡;这些细胞因子或其拮抗剂可能有助于维持细胞因子内环境,从而使免疫平衡向 Th2 免疫应答或 Treg 免疫应答偏移^[19]。

2.2.2 树突状细胞(dendritic cells, DC) DC 细胞在免疫系统中扮演着关键的角色,它们能够识别并摄取抗原,然后将抗原信息呈递给 T 细胞,从而启动或调节免疫反应。DC 细胞具有双重作用:它们可以分化为激活效应 T 细胞的强效抗原提呈细胞,或在未成熟状态下,通过诱导 Treg 的产生来增强免疫耐受^[20]。在蜕膜中,DC 被认为在胚胎着床前和着床期母体对父本抗原的识别中起重要作用。特别是精液具有将 DC 细胞招募到蜕膜的能力,DC 可在局部引流淋巴结中吸收并呈递可溶性主要组织相容性复合体(MHC) T 细胞,并诱导 Tregs 群体的扩增^[21]。RSA 涉及到同种免疫系统异常,其中 DC 细胞的异常可能是一个重要因素。

(1)免疫耐受的破坏:在正常妊娠期间,母体免疫系统需要对胚胎的异源性抗原保持免疫耐受,以避免排斥胚胎。DC 细胞在建立和维持这种免疫耐受中起着关键

作用。异常的 DC 细胞可能无法有效抑制母体免疫反应,导致对胚胎的免疫攻击,从而流产。

(2)抗原呈递能力:DC 细胞具有高效呈递抗原的能力。在 RSA 患者中,DC 细胞可能在呈递与胚胎相关的抗原时出现异常,导致母体免疫系统识别胚胎为外来异物,引发免疫反应。

(3)细胞因子的产生:DC 细胞能够产生多种细胞因子,这些细胞因子在调节免疫反应中起着重要作用。异常的细胞因子产生可能影响免疫系统的平衡,对胚胎的发育产生不利影响。

(4)DC 细胞的成熟和功能:DC 细胞的成熟和功能异常,也可影响免疫耐受的建立。成熟不足或过度成熟的 DC 细胞均无法有效地执行其免疫调节功能,从而影响胚胎的存活。NK 细胞促进子宫血管修饰,帮助蜕膜细胞生长,但 DC 抑制了基质细胞增殖、血管生成、妊娠子宫的归巢与成熟^[22]。

(5)遗传因素:某些遗传变异可能影响 DC 细胞的功能,导致免疫系统异常,进而影响妊娠结局。

2.2.3 巨噬细胞(macrophage) 巨噬细胞对各种环境信号有显著的可塑性,并在调节着床、胎盘形成、胎儿发育、分娩等,特别是母胎界面的血管重塑中发挥重要作用。在正常精卵结合后,巨噬细胞在雌、孕激素作用下被募集到子宫内膜,以响应促炎、代谢和免疫刺激的作用。在怀孕前三个月,蜕膜巨噬细胞约占蜕膜淋巴细胞的 10%~20%,是仅次于 uNK 细胞的第二大主要白细胞群。巨噬细胞主要定位于入侵的滋养层细胞和螺旋动脉附近,并在妊娠早期发挥重要作用:增强囊胚着床和滋养层细胞入侵、重塑螺旋动脉、清除凋亡细胞和细胞碎片以及保护胎儿免受外来病原体的侵害^[23]。DM 具有高度的可塑性和异质性,根据诱导因素、表型及功能,可分为类似于 Th1/Th2 分类的 M1/M2 细胞,在不同微环境下 DM 的分化方向不同。如在细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和/或 γ -干扰素(γ -interferon, IFN- γ)的刺激下,巨噬细胞可极化为 M1 型巨噬细胞,其细胞表面有 MHC-II 分子、CD80CD68 等特异性标志物,以高表达白细胞介素 12(interleukin 12, IL-12)和 IL-23、低表达 IL-10 为表型特征,可产生活性氧类(reactive oxygen species, ROS)、诱导性一氧化氮合酶(iNOS)以及生成大量 α -肿瘤坏死因子(α -tumor necrosis factor, TNF- α)、IL-6 和 IL-1 β 等致炎因子。与经典激活的 M1 型巨噬细胞不同, M2 型巨噬细胞具有免疫调节作用,细胞表面有 CD206、CD163 等特异性标志物,高表达抗炎细胞因子 IL-10、IL-13、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等分子,促进炎症消退及病原体免疫逃逸。妊娠初期母胎界面的巨噬细胞以 M1 型为主,当外滋养层细胞侵入子宫内膜时,通常为 M1 和 M2 型混合存在,在妊娠中后期 M2 型取代 M1 成为主导,直至临产。M1 型/M2 型巨噬细胞的平衡对妊娠维持有重要作用^[24]。功能多样性的 DM 反映出母胎界面微环境高度可塑性,DM 表型与功能异常将引起母胎界面微环境失

衡,导致一系列病理性妊娠如 RSA 和子痫前期等。在正常妊娠期间,巨噬细胞呈 M2 极化表型,它们通过吞噬滋养层细胞碎片、子宫组织的重塑、促进 Th2 细胞介导的免疫应答反应在母胎界面的免疫耐受中发挥作用^[25]。与之相反,在 URSA 患者胎盘蜕膜组织中,M1 型巨噬细胞过表达,导致 M1/M2 细胞失衡,被认为可能是 URSA 的发病机制。

3 同种免疫型复发性流产的诊断标准

对于 aRSA 的诊断,因发病机制并不明确,缺乏特异性诊断指标,目前采用排除性诊断,aRSA 的诊断情况目前国内外尚无统一标准。aRSA 定义与 RSA 略有区别,目前认为是与同一性伴侣连续发生 3 次或者 3 次以上,妊娠 12 周以下的自然流产,且排除了解剖、内分泌、染色体、感染及自身免疫等已知病因后方可诊断,因而又称为 URSA。

对于 URSA,母胎界面免疫微环境及不同组织(外周血、经血)中免疫系统各种细胞(B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、NK 细胞、巨噬细胞)的作用,也是近年的研究热点^[26]。但目前国内外指南均不支持采用外周血 NK、T、B 等淋巴细胞亚群检测及 BA 检测等诊断 URSA。

4 同种免疫型复发性流产的治疗原则

同种免疫型流产的治疗原则,侧重于调整母胎之间的免疫平衡,目前常用的是静脉滴注免疫球蛋白被动免疫治疗和丈夫或第三方淋巴细胞主动免疫治疗及其他免疫调节治疗。

4.1 丈夫或第三方淋巴细胞主动免疫

淋巴细胞免疫治疗(lymphocyte immunotherapy, LIT)源于 1981 年 Talor 等在《The Lancet》上发表的文章,采用丈夫或(和)第三方淋巴细胞作为免疫原注射,刺激母体产生抗丈夫淋巴细胞 HLA 抗原的抗体,促进 BA 转为阳性,还可激活体内的细胞因子,尤其是 Th2 型细胞因子,调节 Th1/Th2 平衡,从而降低流产率。上世纪八十年代起,LIT 曾广泛应用于 aRSA 的治疗。研究表明,LIT 可明显改善同种免疫功能紊乱型流产患者再次妊娠的结局^[27-28]。然而,自九十年代起,关于 LIT 对于 URSA 的治疗开始出现争议。赵爱民教授团队的 Meta 分析结果显示:LIT 的疗效与不同地区和人种、治疗方案、免疫时机、免疫途径和注射淋巴细胞剂量等有关^[29]。因此针对 LIT 能否改善 URSA 患者妊娠率的结论尚不统一^[30]。

近年来还发现 LIT 存在一些潜在风险,如过敏反应,包括过敏反应或局部炎症等。

总之,LIT 作为一种调节免疫系统的治疗方法,在 RSA 的治疗中显示出一定获益,但由于治疗机制并不明确,缺乏疗效评估指标,需要在严格排除系统病因后选择治疗,目前在患者知情同意的前提下用于临床研究,并不推荐作为常规治疗方法。

4.2 静滴免疫球蛋白(IVIG)被动免疫

aRSA 的病因可能与母体免疫系统对胚胎的异常攻击有关。IVIG 可能通过调节同种免疫反应,减少对胚胎的免疫攻击;同时还可降低细胞毒性 T 细胞数量和毒性、增强免疫抑制功能性 T 细胞数量及功能、降低 NK 细胞数量及毒性,调节细胞因子的平衡,控制免疫炎症等。免疫球蛋白 G 促进诱导型 Treg 细胞的分化,增强其调节功能和调节部分免疫抑制功能^[31]。

Patriarca 等^[32]早年研究发现,IVIG 可提高 URSA 患者的再妊娠结局。Lee 等^[33]研究表明,RSA 女性中 Treg 细胞的凋亡和功能缺陷均可导致生殖失败,而 IVIG 可显著增加 Foxp3、TGF- β 和 IL-10 表达,故而免疫疗法可以逆转 Treg 细胞数量和功能的下降。Ahmadi 等^[34]研究发现,合并免疫异常的 RIF 患者可能受益于 IVIG 作为免疫调节剂。研究评估了 IVIG 对 Th17 和 Treg 细胞的频率和功能的影响,发现 IVIG 可能通过影响 Tregs 等免疫调节机制提高着床率和妊娠率。现有临床研究结果显示,对于 RSA 使用 IVIG 治疗,临床疗效并不明确;对于伴有免疫因素的 RSA,如合并 NK 细胞数量增多、活性升高或 Th1/Th2 失衡等情况下,使用 IVIG 治疗可以降低流产率,提高妊娠率和活产率^[34]。

IVIG 安全性较高,严重不良反应较少,常见不良反应较轻,主要表现为轻度皮疹、低热、头晕、头痛、恶心等,多在减慢输入速度或停药后自行缓解。需要注意的是部分禁忌证,如 IgA 缺乏症患者,因 IVIG 中存在少量 IgA,输入后会产生 IgA 抗体,多次输入易出现过敏反应,甚至溶血^[35]。长期或高剂量使用还可能引起高血压、肾功能异常等。

总之,IVIG 作为一种调节免疫系统的治疗方法,在 RSA 的治疗中具有起效快、安全等优势。但因价格昂贵,目前还缺乏循证医学证据证实其对 aRSA 的疗效,目前并不推荐作为常规治疗方法用于 aRSA 的治疗,仅在取得患者知情同意的前提下用于临床研究。

4.3 其他免疫调节剂

近年来,部分免疫调节药物如环孢素(Cyclosporin, CsA)、他克莫司(Tacrolimus)、粒细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, G-CSF)和 TNF- α 拮抗剂应用于 URSA 或者 RIF 的治疗。这些药物除了免疫调节作用外,体外试验证实其可刺激滋养细胞增殖,抑制其凋亡,促进滋养细胞侵袭能力增强,因而对保胎有一定益处。

CsA 及他克莫司这两种药物都是钙调神经磷酸酶(calcineurin)抑制剂,能够抑制 T 细胞的活化,减少细胞因子(如 IL-2)的产生,降低 NK 细胞活性,从而降低炎性免疫反应,提高妊娠成功率。

国内一项研究发现,于月经后第 3 天和第 7 天内输注 250 mg CsA,连续 2 个月经周期,较安慰剂组相比,CsA 组在月经周期黄体期子宫内膜 CD56⁺ 细胞和 CD57⁺ 细胞浓度显著降低($P < 0.05$)。因而认为,子宫内灌注 CsA 可能是治疗 aRSA 的有效方法之一^[36]。有研究表明,妊娠后 Th1/Th2 细胞比值升高的 RSA 患者,

使用他克莫司免疫抑制治疗是有效的^[37]。

但临床上免疫抑制剂可能导致一系列不良反应,包括肝肾毒性、高血压、血糖升高、感染风险增加等。且因个体差异,患者对免疫抑制剂的反应可能不同,需要根据患者的具体情况调整剂量和治疗方案。患者需要定期监测肝肾功能、电解质水平、血压等指标。临床使用应在专业医生的指导下,根据患者的具体情况和临床试验结果来决定。

4.4 粒细胞集落刺激因子

G-CSF 是在胚胎着床和正常妊娠中起重要作用的细胞因子之一。在母胎界面,G-CSF 可由多个细胞合成,参与滋养细胞发育、子宫内膜蜕膜细胞化、胎盘代谢和血管生成的调控。此外,作为细胞间通讯的重要媒介,G-CSF 也被证明在母-胎界面具有双向调节作用,既对免疫细胞具有抑制作用,也对滋养细胞功能有促进作用。研究表明,G-CSF 对动物的滋养细胞增殖和预防流产具有积极作用,接受 G-CSF 治疗的 URSA 患者的活产率明显提高^[38]。RSA 患者绒毛中 G-CSF 水平下调,G-CSF 的缺失损害了滋养层细胞的增殖和迁移能力,减弱了滋养层细胞对巨噬细胞的抑制作用。这表明 G-CSF 水平下降可能是 RSA 发生的关键因素^[39]。

有研究发现,G-CSF 治疗可增加 URSA 患者的 Treg 细胞数量以及绒毛滋养细胞中 G-CSF 和 VEGF 的表达,可通过在蜕膜中募集 Tregs 来调节母体免疫反应,以及刺激滋养细胞生长^[40]。而另一项研究持不同意见,研究在妊娠前 3 个月给予重组人集落细胞刺激因子(rhG-CSF),结果显示并没有改善 URSA 病史妇女的活产率^[41]。另外,目前尚未报道 G-CSF 的严重不良反应,尚需要进行较大的多中心试验来验证 G-CSF 的安全性。

4.5 肿瘤坏死因子拮抗剂

TNF- α 在免疫调节和炎症反应中发挥着重要作用,过高的 TNF- α 水平可能与不良妊娠结局有关。TNF- α 可能通过以下几种机制导致妊娠失败:① 诱导炎症和破坏 Th1/Th2 平衡;② 补体活化,引起滋养细胞死亡;③ IL-10 水平上调,导致胎儿丢失。TNF 拮抗剂(如英夫利昔单抗、依那西普及阿达木单抗)可以降低肿瘤坏死因子和 NK 细胞的活性,可与肿瘤坏死因子结合,阻断肿瘤坏死因子与受体结合,抑制下游信号转导的通路,阻止炎症的发生^[42]。并调节免疫系统,降低免疫细胞的过度活化和免疫攻击。对于 URSA 患者,如果检测到 TNF- α 水平异常升高,使用 TNF 拮抗剂可能是一种治疗选择。但使用 TNF 拮抗剂也存在一些潜在的问题和风险:感染风险增加,如结核分枝杆菌感染、真菌感染等。可能对胎儿产生潜在的不良影响,尽管目前的研究结果并不完全一致。长期使用可能带来其他不良反应,如注射部位反应、血液系统异常等。总之,TNF 拮抗剂在 aRSA 的应用还需要进一步临床研究证实,对于妊娠期间使用 TNF- α 拮抗剂的安全性,目前尚缺乏前瞻性研究。

5 小结

对于 aRSA,虽然目前研究认为与母胎界面免疫耐受失衡相关,但因发病机制不明确,尚缺乏特异性指标用于其诊断,诊断标准采用排除性诊断。在治疗方面,采用静脉滴注免疫球蛋白被动免疫治疗和丈夫或第三方淋巴细胞主动免疫治疗虽可使部分患者获益,但具体疗效和机制仍不明确,因而存在争议。其他免疫调节剂如 CsA、G-CSF 和 TNF 拮抗剂等,目前也缺乏循证医学证据证实其有效性和安全性。此外,改善生活方式,维持适当体重,适时的心理疏导也对 RSA 的治疗有益。随着医学科技的发展,应对 aRSA 发病机制深入探索,根据病因进行针对性治疗,开展多中心临床研究,以期获得更多的循证医学证据指导 aRSA 的治疗。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Lin QD, Qiu LH. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of recurrent spontaneous abortion with immune type [J]. *Front Med China*, 2010, 4(3): 275-279.
- [2] Sharma S. Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss [J]. *Int J Dev Biol*, 2014, 58(2-4): 219-229.
- [3] Domínguez-Andrés J, Dos Santos JC, Bekkering S, et al. Trained immunity: adaptation within innate immune mechanisms [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(1): 313-346.
- [4] Zhang Y, Zhang Y, Gu W, et al. TH1/TH2 cell differentiation and molecular signals [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 841: 15-44.
- [5] Li QH, Zhao QY, Yang WJ, et al. Beyond immune balance: the pivotal role of decidual regulatory T cells in unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 2697-2710.
- [6] Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki SH, et al. Decidual and peripheral blood CD4 + CD25 + regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases [J]. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10(5): 347-353.
- [7] Kwiatek M, Gęca T, Krzyzanowski A, et al. Peripheral dendritic cells and CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells in the first trimester of normal pregnancy and in women with recurrent miscarriage [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124747.
- [8] Wang WJ, Hao CF, Yi L, et al. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients [J]. *J Reprod Immunol*, 2010, 84: 164-170.
- [9] Deshmukh H, Way SS. Immunological basis for recurrent fetal loss and pregnancy complications [J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 185-210.
- [10] Tang C, Hu W. The role of Th17 and Treg cells in normal pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA): new insights into immune mechanisms [J]. *Placenta*, 2023, 142: 18-26.
- [11] Ali S, Majid S, Ali MN, et al. Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107118.
- [12] Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, et al. Immune cells at the fetomaternal interface: how the microenvironment modulates immune cells to foster fetal development [J]. *J Immunol*, 2018, 201(2): 325-334.

- [13] Lindau R, Mehta RB, Lash GE, et al. Interleukin-34 is present at the fetal-maternal interface and induces immunoregulatory macrophages of a decidual phenotype in vitro [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(4):588-599.
- [14] Salamonsen LA, Evans J, Nguyen HP, et al. The microenvironment of human implantation: determinant of reproductive success [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 75(3):218-225.
- [15] Cheng J, Rosario G, Cohen TV, et al. Tissue-specific ablation of the LIF receptor in the murine uterine epithelium results in implantation failure [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(6):1916-1928.
- [16] Gao J, Guo H, Zhu L, et al. Analysis of blocking antibodies and lymphocyte subsets in patients with recurrent reproductive failure [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2022, 25(3):569-574.
- [17] Von Woon E, Greer O, Shah N, et al. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(4):548-582.
- [18] Wang F, Qualls AE, Marques-Fernandez L, et al. Biology and pathology of the uterine microenvironment and its natural killer cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9):2101-2113.
- [19] Yang X, Tian Y, Zheng L, et al. The update immune-regulatory role of pro- and anti-inflammatory cytokines in recurrent pregnancy losses [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1):132.
- [20] Collin M, Ginhoux F. Human dendritic cells [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 86:1-2.
- [21] Marangoni F, Zhakyp A, Corsini M, et al. Expansion of tumor-associated Treg cells upon disruption of a CTLA-4-dependent feedback loop [J]. *Cell*, 2021, 184(15):3998-4015.
- [22] Blois SM, Klapp BF, Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells [J]. *J Reprod Immunol*, 2011, 88(2):86-92.
- [23] Zhao QY, Li QH, Fu YY, et al. Decidual macrophages in recurrent spontaneous abortion [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:994888.
- [24] Cui L, Jin X, Xu F, et al. Circadian rhythm-associated Rev-erb α modulates polarization of decidual macrophage via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 86(3):e13436.
- [25] Liu Y, Du M, Lin HY. Histone deacetylase 9 deficiency exaggerates uterine M2 macrophage polarization [J]. *J Cell Mol Med* 2021, 25(16):7690-7708.
- [26] Monticciolo I, Guarano A, Inversetti A, et al. Unexplained recurrent pregnancy loss: clinical application of immunophenotyping [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2024, 92(4):e13939.
- [27] Li J, Gu Y, Zhang S, Ju B, et al. Effect of prepregnancy lymphocyte active immunotherapy on unexplained recurrent miscarriage, pregnancy success rate, and maternal-infant outcome [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:7878752.
- [28] Chen J, Liu B, Zhang Y, et al. Effect of immunotherapy on patients with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5):2545-2550.
- [29] Liu Z, Xu H, Kang X, et al. Allogenic lymphocyte immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76(6):443-453.
- [30] Sarkesh A, Sorkhabi AD, Ahmadi H, et al. Allogeneic lymphocytes immunotherapy in female infertility: lessons learned and the road ahead [J]. *Life Sci*, 2022, 299:120503.
- [31] Okuda S, Kamei S, Sasaki T. Immunoglobulin G enhances generation of inducible T regulatory cells and increases their regulatory function [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(12):1830-1836.
- [32] Patriarca A, Piccioni V, Gigante V, et al. The use of intravenous immunoglobulin in sine causa or alloimmune recurrent spontaneous abortion (RSA) [J]. *Panminerva Med*, 2000, 42(3):193-195.
- [33] Lee SK, Kim JY, Lee M, et al. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 67(4):311-318.
- [34] Ahmadi M, Abdolmohammadi-Vahid S, Ghaebi M, et al. Regulatory T cells improve pregnancy rate in RIF patients after additional IVIG treatment [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2017, 63(6):350-359.
- [35] 蔺凯丽, 宋殿荣, 郭洁. 静脉注射免疫球蛋白在同种免疫型复发性流产中的应用 [J]. *中国性科学*, 2021, 30(10):34-36.
- [36] Zhao L, Qi L, Fu J, et al. Efficacy of intrauterine perfusion of cyclosporin A for intractable recurrent spontaneous abortion patients with endometrial alloimmune disorders: a randomized controlled trial [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:737878.
- [37] Nakagawa K, Kuroda K, Sugiyama R, et al. After 12 consecutive miscarriages, a patient received immunosuppressive treatment and delivered an intact baby [J]. *Reprod Med Biol*, 2017, 16(3):297-301.
- [38] Ding J, Wang J, Cai X, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in reproductive-related disease: function, regulation and therapeutic effect [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150:112903.
- [39] Gao P, Zha Y, Wei L, et al. G-CSF: a vehicle for communication between trophoblasts and macrophages which may cause problems in recurrent spontaneous abortion [J]. *Placenta*, 2022, 121:164-172.
- [40] Scarpellini F, Klinger FG, Rossi G, et al. Immunohistochemical study on the expression of G-CSF, G-CSFR, VEGF, VEGFR-1, Foxp3 in first trimester trophoblast of recurrent pregnancy loss in pregnancies treated with G-CSF and controls [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1):285.
- [41] Eapen A, Joing M, Kwon P, et al. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(3):424-432.
- [42] Wu H, You Q, Jiang Y, et al. Tumor necrosis factor inhibitors as therapeutic agents for recurrent spontaneous abortion (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6):847.

(收稿日期:2024-09-27 编辑:陈郅霖)