

中国现代医学



实用手册系列

不孕不育与免疫

主编 张宏方 王金玲

世界图书出版公司

中国现代文学



中国书刊系列

平等、平等与平等

（中国现代文学）

（中国现代文学）

不孕不育与免疫

主 编 张宏方 王金玲

编 者 (以姓氏笔画为序)

王金玲 白志超 白秀玲

任丽红 张宏方 李 红

李世梅 杨援朝

世界图书出版公司

西安 北京 广州 上海

图书在版编目(CIP)数据

不孕不育与免疫/张宏方,王金玲主编. —西安:世界图书出版公司,2008.8

ISBN 978-7-5062-9804-9

I. 不... II. ①张... ②王... III. ①不孕症—免疫学 ②不孕症—中西医结合—诊疗 IV. R711.6
中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 108775 号

不孕不育与免疫

主 编 张宏方 王金玲
责任编辑 汪信武

出版发行 世界图书出版西安公司
地 址 西安市北大街 85 号
电 话 029-87214941 87234427(市场营销部)
87235105(总编室)
传 真 029-87279675
经 销 全国各地新华书店
印 刷 陕西奇彩印务有限责任公司
开 本 850×1168 1/32
印 张 7.5
字 数 240 千字

版 次 2008 年 8 月第 1 版
印 次 2008 年 8 月第 1 次印刷
I S B N 978-7-5062-9804-9
定 价 19.00 元

☆如有印装错误,请寄回本公司更换☆

前 言

免疫性不孕是指自身免疫调节及免疫防御功能失常而产生异常的免疫反应,诱发机体产生抗精子抗体,抗精子抗体干扰、破坏精子的活力及受精、着床等环节而导致不孕。免疫性不育症是指由男性自身对抗精子的自身免疫反应所引起的不育症。以往本症多称为“不明原因的男性不育症”,中医学无此病名记载,多归于“不育”、“无子”等范畴。近年来,随着免疫学的发展,逐步发现男女性自身的免疫反应与其生育能力密切相关。对古今关于免疫性不孕不育资料的研究整理有着非常重要的意义,尤其在这个对传统医学进行继承、弘扬与拓展、创新的历史时期。不孕不育与免疫的研究尤为突出重要,因为免疫性不孕不育是现代科技与传统医学发展的新产物、新事物。深入研究并运用中医药或中西医结合治疗免疫性不孕不育,是中医药在继承与发展中的动力和源泉。

免疫性不孕是 1922 年 Meaker 首次提出来的,至 20 世纪 50 年代美国的 Wilson 和荷兰的 Rumke 先后从男性不育患者和不孕妇女的血清中检测出精子凝集素以来,其在不孕不育症中的地位才引起人们的关注。传统中医学缺乏对免疫性不孕的系统认识,通常将其归属于广义不孕症的范畴,散见于“不子”、“无子”、“绝产”、“断绪”等篇章中,很多医著中设有“求嗣”、“求子”、“种子”门。认识上均认为与肾密切相关。《内经》从生理角度阐述了男女的生殖功能,说明生殖的根本在于肾,以肾气、天癸、男精、女血作为物质基础。男子、女子在一定年龄阶段,肾气充盛,天癸成熟,任通冲盛,两精相搏,合而成形,胎孕乃成。其病机多从肾虚的角度来阐述。现代中医学家继承前

人,又借鉴现代医学对本症病因、病理研究的理论观点,从中医角度发出,在认识上也多倾向于本病与肾相关的观点,或各执一词。与现代医学相比,中医学治疗本病的优势在于中药既可激活偏低的细胞免疫,又可抑制过高的体液免疫,还可清除有害的超敏反应和自身免疫反应,在不同环节和机制上发挥不同的作用,疗效确切,能获得等同或优于现代医学的疗效,而且远期疗效可靠,不易反复,无毒副反应,价格相对低廉。

免疫性不孕不育症的中医药或中西医结合治疗是中医辨证施治理法方药在免疫性不孕不育症诊治上综合运用具体体现,具有重要的研究价值和临床借鉴意义,但至今较为全面系统地研究、整理免疫性不孕不育症的发病机制,在中医药或中西医结合治疗的方案、检测、医案专著等方面的文献尚不多见,大部分资料仍散见于综合性医著和中医期刊、杂志之中。

本书概括性介绍了免疫系统与生殖的关系;说明了免疫性不孕不育的病因,与病原微生物的密切关系及其检测的手段方法;重点指出中医药或中西医结合治疗免疫性不孕不育的精要之处,着力揭示名医独特的学术思想、知常达变的诊疗技巧和用药特色,旨在为广大同道提供一部系统地总结、整理免疫性不孕不育中医药或中西医结合治疗及医案之作,从而为广大同道研究和运用带来方便。但由于我们收集资料和学术水平有限,加之工作繁忙,错误和缺点在所难免,希望同道批评、指正。

张宏方 王金玲

2008年1月3日

目 录

第一章 免疫性不孕不育概述	(1)
第一节 免疫性不孕不育的概念及意义	(1)
一、免疫性不孕的概念及意义	(1)
二、免疫性不育的概念及意义	(2)
第二节 免疫性不孕不育的研究进展	(3)
一、免疫性不孕的研究进展	(3)
二、免疫性不育的研究进展	(7)
第三节 免疫性不孕不育的前景与展望	(14)
第二章 免疫系统与生殖	(18)
第一节 男性生殖道与免疫	(19)
一、男性生殖道的免疫屏障	(19)
二、男性生殖道的黏膜免疫	(22)
三、精浆免疫抑制因子	(25)
四、免疫耐受	(26)
第二节 男性不育与免疫	(27)
一、精子抗原与男性不育	(28)
二、AsAb 与男性不育	(34)
三、精浆免疫抑制因子与男性不育	(42)
第三节 女性生殖道与免疫	(43)
一、女性生殖道的免疫屏障	(43)
二、女性生殖道的黏膜免疫	(48)

三、免疫球蛋白(抗体介导的黏膜免疫)	(49)
四、免疫细胞(细胞介导的黏膜免疫)	(51)
五、细胞因子	(54)
六、精子在女性生殖道免遭攻击的机制	(58)
七、甲胎蛋白(AFP)	(62)
八、抗胎儿封闭抗体	(62)
九、胚胎的着床与免疫	(62)
第四节 女性不孕与免疫	(70)
一、AsAb 与女性不孕	(70)
二、子宫内膜异位症与女性不孕	(71)
三、TH 细胞亚群与女性不孕	(74)
第三章 病原微生物感染与免疫性不孕不育	(76)
第一节 致免疫性不孕不育的相关病原微生物	(76)
一、致免疫性不孕的相关病原微生物	(77)
二、致免疫性不育的相关病原微生物	(79)
第二节 相关病原微生物致免疫性不孕不育的防治 ...	(81)
一、相关病原微生物致免疫性不孕的防治	(81)
二、相关病原微生物致免疫性不育的防治	(85)
第四章 免疫性不孕不育的检测与诊断	(89)
第一节 免疫性不孕的检测与诊断	(89)
一、免疫性不孕的检验方法与机制	(90)
二、免疫性不孕检测的常规数据与意义	(102)
第二节 免疫性不育的检测与诊断	(103)
一、免疫性不育的检验方法与机制	(104)
二、免疫性不育检验的常规数据与意义	(116)
第三节 常用试剂盒:酶联免疫吸附试验介绍	(117)
一、EmAb 检测试剂盒(ELISA 法 48TS)	(118)
二、AsAb 检测试剂盒(ELISA 法 48TS)	(120)

第五章 免疫性不孕不育的治则与治法	(123)
第一节 免疫性不孕的治则与治法	(123)
一、现代医学对免疫性不孕的认识	(123)
二、祖国医学对免疫性不孕的认识	(124)
三、免疫性不孕症的治疗原则	(125)
四、免疫性不孕症的治疗方法	(129)
第二节 免疫性不育的治则与治法	(153)
一、现代医学对免疫性不育的认识	(153)
二、祖国医学对免疫性不育的认识	(154)
三、免疫性不育症的治疗原则	(155)
四、免疫性不育症的治疗方法	(156)
第六章 免疫性不孕不育的临床医案	(179)
一、免疫性不孕的临床医案	(179)
陈慧依医案	(179)
李广文医案	(179)
张振雯医案	(180)
丘平医案	(181)
吴丽芹医案	(182)
顾美娟医案	(182)
黄敏医案	(183)
杨灵君医案	(185)
侯莉娟医案	(185)
魏凤玲医案	(186)
李祥云医案	(187)
沈观印医案	(188)
吴延红医案	(189)
张慧娟医案	(189)
朱彤医案	(190)

王忠民医案	(191)
张荣桃医案	(193)
王楣医案	(194)
范美霞医案	(195)
孙庆梅医案	(196)
蔡瑞霞医案	(198)
张立华医案	(199)
邱翠华医案	(200)
王金玲医案	(200)
二、免疫性不育的临床医案	(201)
宁裕廷医案	(201)
崔宏亮医案	(202)
金鑫医案	(205)
薛凤荣医案	(205)
郑卫国医案	(206)
餌阳医案	(208)
徐吉祥医案	(208)
罗建辉医案	(210)
谭毅医案	(211)
左恒医案	(212)
顾维超医案	(214)
曾庆琪医案	(215)
艾家才医案	(216)
翟亚春医案	(219)
张洲医案	(223)
徐福松医案	(224)
陈武山医案	(226)
王金玲医案	(229)
中英文专业词汇对照	(230)

第一章 免疫性不孕不育概述

第一节 免疫性不孕不育的概念及意义

一、免疫性不孕的概念及意义

免疫性不孕是指由于生殖系统存在引起自身免疫或同种免疫的抗原而导致的不孕症。正常情况下,女性健康的生殖道黏膜具有保护机体、避免接触精子抗原的作用,女性体内的免疫调节机制也能抑制对精子抗原的免疫反应,以避免产生抗精子抗体(antispermennan-tibody, AsAb)。但若生殖道发生损伤、出血或炎症时,该屏障被破坏,机体的免疫防御机制被削弱,对精子抗原的吸收会增加,精子抗原暴露于机体的免疫系统,就会激活免疫系统,并对其产生免疫应答。精子抗原刺激机体,诱发机体产生 AsAb,AsAb 干扰、破坏精子的活力及受精、着床等环节而导致不孕,此即免疫性不孕。

女性不孕的病因包括生殖内分泌因素、输卵管阻塞、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、宫颈炎、盆腔炎等。近年来,抗生殖免疫对女性生育力的影响受到人们的高度重视,特别是一些不明原因的不孕患者。临床资料表明,在除外器质性病变的不孕症妇女中,有相当大的一部分患者可在血清或宫颈黏液中检测到免疫性不孕的相关抗体,如 AsAb、抗子宫内膜抗体(EmAb)、抗卵巢抗体(AoAb)等。研究发现异常抗原、抗原决定簇相同或相似的自身抗原都可刺激母体免疫系统产生免疫反应,特别是妊娠后胎儿作为半自身移植物增加母体免疫系统的负荷。正常孕妇体内可能存在一些中和这些抗原或其他免疫调节的代偿机制,使机体不表现出免疫反应,然而,一旦代偿机制异常就可能出现

抗生殖免疫。精子进入女性生殖道后,由于精浆中存在一些免疫抑制因子和女性生殖道某些蛋白成分包裹精子的保护作用,正常情况下仅少部分人可能产生 AsAb。AsAb 可降低精子活力及精子穿透宫颈黏液、透明带的能力,干扰精子获能、受精及胚胎植入,造成不孕及流产。

二、免疫性不育的概念及意义

免疫性不育症以往多称为“不明原因的男性不育症”,中医无此病名记载,多归于“不育”、“无子”等范畴。近年来,随着免疫学的发展,逐步发现男性自身的免疫反应与其生育能力密切相关。大约 10% 的不育男子发现有 AsAb,其发病率占所有不育夫妇的 3% 左右。

育龄夫妇婚后同居两年以上,未采取任何避孕措施,由于男方的原因造成女方不孕称男性不育症。现代医学研究显示,男性免疫性不育是由于泌尿生殖道感染、理化损伤等多种因素造成血-睾屏障破坏、精浆免疫抑制物(SPIM)功能低下,由多种精子膜蛋白作为抗原刺激机体产生 AsAb 的一种自身免疫性疾病。

精子是男性成年后由睾丸产生的一种物质,在正常情况下不引起机体的免疫反应,因为人类具有生殖系统的免疫屏障,包括血-睾屏障、精浆免疫抑制物质(如前列腺素、酸性磷酸酶等)和生殖系统黏膜上皮。血-睾屏障和生殖系统黏膜上皮可防止精子与免疫系统接触而避免产生免疫应答;精浆中免疫抑制物随精子一同进入女性生殖道,可抑制局部和全身免疫应答,使精子和受精卵免遭排斥,保障受精卵着床发育。但当各种理化、感染等因素造成血-睾屏障及生殖道免疫屏障的损伤,如生殖道外伤、梗阻、输精管手术、睾丸损伤、隐睾、生殖道感染和精索静脉曲张等,则可造成精子漏出,或巨噬细胞进入生殖道,精子抗原和精浆抗原就可激活免疫系统而发生体液或细胞免疫,并可诱发机体产生抗精浆免疫抑制物抗体,导致精浆免疫抑制

物失效或活性下降,产生 AsAb,由此引发的不育症称之为免疫性不育症。近年来,随着免疫学的发展,逐步发现男性自身的免疫反应与其生育能力密切相关。临床研究表明,约 10% 的不育男性的血清和(或)精浆中可以发现有 AsAb,占有不育夫妇病因的 3% 左右,且近年来有上升趋势。

此外,遗传因素、某些自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、甲状腺疾病等)、糖尿病、阑尾切除术及某些原发性疾病等也导致 AsAb 产生,从而引起免疫性不育。

第二节 免疫性不孕不育的研究进展

一、免疫性不孕的研究进展

(一)病因、病机

中医对免疫性不孕无直接论述。就中医妊娠的生理病理而言,由于肾为“先天之本”,肾藏精,主生殖,肾中精气的盛衰主宰着人体生殖功能的成熟与衰退。肾气盛,天癸至,阴阳平衡,任通冲盛是月经来潮、妊娠的前提和关键。男女双方在肾气充盛,天癸至,任通冲盛的条件下,两精相合,便可媾成胎孕,故不孕主要与肾气不足、冲任气血失调有关。现代中医对免疫性不孕作了较广泛的研究和探讨后,在认识上多倾向于本病与肾有关的观点。免疫性疾病可因免疫缺陷、紊乱所致,这与中医的“邪之所凑,其气必虚”的观点相吻合,故免疫性不孕既有整体的肾阴阳气血失调的因素,又有局部的湿热血瘀的原因。

临床医家对免疫性不孕的病因、病机认识各不相同。莫慧(南京中医药大学)等结合现代医学近年来的免疫学方法检测血及宫颈黏液中 AsAb 的情况,认为免疫功能低下与肾虚有关,而 AsAb 阳性多与肾阴虚有关,肾阴虚为本,瘀血、湿热为标。周亚萍(镇江医学院附属医院)认为本病多因肾亏精少,冲任胞

脉失于濡养,冲任气血不足,滞而成瘀,瘀阻精卵不能相合成孕。罗颂平(广州中医药大学一附院)等通过实验研究揭示本病病机为肾虚冲任损伤,精血凝聚,瘀结胞中,不能摄精成孕,临床表现以肾虚、血瘀证候为主。侯玲玲(宁夏医学院)认为本病与经行、产后或房室不节,或人工流产后感染邪毒,邪毒内侵胞宫冲任有关。可见,免疫性不孕的发生、发展与肾虚、瘀血、湿毒有关,多因湿热瘀毒病邪使气血失调、精血亏虚,或气滞血瘀、痰凝,或湿毒内蕴,或多种因素互为因果导致胞宫不能摄精成孕。

1. 肾虚分为肾阴虚和肾阳虚

(1)肾阴虚:由久病耗伤,或禀赋不足,或房劳过度,或心烦寐差,或过服温燥劫阴之品所致,导致阴血不足,兼以情志不宁,气火内动,从而导致阴虚火旺,炎热铄精,冲任不得相资,故不能摄精成孕。

(2)肾阳虚:阴虚及阳,或素体阳虚,或先天不足,或房劳过度,或年高肾亏,或久病伤肾,或长期感风受凉,阳气偏虚,不能温煦暖宫,阳虚酿生湿浊,阻滞气血,不能摄受精卵,故而不孕。

2. 湿热 脾虚生湿,遏而化热;或肝脾不和,土壅木郁而生湿热;或恣食肥甘而酿生;抑或淋雨涉水,久居湿地,受湿邪熏蒸而成。湿热流注下焦或湿邪直接犯及胞脉、胞络、子肠、阴户,客于冲任带脉,任带失约,冲任受阻,终难成孕。

3. 血瘀 寒邪凝滞,以致血液瘀阻,或由气滞而引起血瘀;或因气虚推动无力,血液瘀滞;或因外伤及其他原因造成血液流溢脉外,不能及时排出和消散所形成;或因情志内伤,气机不畅,血随气结;或经期产后,余血未净,继受外感内伤寒热之邪,致使寒凝血瘀或热郁血凝。血瘀气滞,积于下焦,阻碍气血,精难纳入,难以受孕成胎。

近年来在一些不明原因的女性不孕研究中,免疫性因素对不孕的影响已日益受到关注。免疫性不孕是指由于某些因素激发人体免疫系统,从而产生了杀伤精子或抑制精子活力的免疫反应。研究已经证实,免疫反应可以导致女性不孕症,其中

AsAb是检测免疫性不孕的重要指标之一。有资料表明,15%的女性不孕者可检出 AsAb。因此,免疫因素成为引起不孕的一个重要因素。

目前研究认为不孕症的原因很多,由微生物感染引起的不孕是较常见的原因之一,解脲支原体(*ureaplasma urealyticum*, UU)、沙眼衣原体(*chlamydia trachomatis*, CT)感染与不孕密切相关。支原体、衣原体感染导致输卵管炎症时对生育功能的影响最大。因输卵管炎可致纤维变性及瘢痕化而导致输卵管不完全阻塞,孕卵在输卵管内不能正常运行常引发异位妊娠。支原体、衣原体感染均主要通过性接触传播,有逐年增加趋势,感染后引发女性生殖道白带增多、下腹隐痛等阴道炎和盆腔炎的症状及尿急、尿痛、排尿困难等泌尿系统的症状,但大约 3/4 的感染者无症状。鉴于众多支原体、衣原体感染患者无症状或症状不典型,未能引起重视,或虽被发现而治疗不正规、不彻底,致使感染长期持续,传播蔓延,给疾病的预防和治疗增加了一定难度,特别是对生育及生殖健康造成了不可估量的影响。因此,早期诊断支原体、衣原体感染,及时正规治疗患者,对优生优育、保障妇女健康、提高生活质量有非常重要的临床意义。妇产科医师必须重视日趋增多的女性生殖道支原体、衣原体感染,根据实验室检查结果并结合药物敏感试验,尽早进行规范化治疗。

(二)病理机制

现代医学认为,在造成不孕症的免疫学原因方面,有两种免疫情况,即同种免疫和自身免疫。同种免疫主要是指刺激不孕妇女产生抗体的抗原物质来源于异体,即其丈夫,如精子、精浆或受精卵,这些抗原物质被阴道或子宫上皮吸收后,通过免疫反应产生抗体物质,使精卵不能结合,或受精卵不能种植。自身免疫则指刺激不孕妇女产生抗体的物质来源于自身,其产生的抗体包括不孕妇女血清中存在的透明带自身抗体,这种自身抗体与透明带起反应后,可妨碍精子穿透卵子,从而阻止受精。

由 AsAb 导致的免疫性不孕症已受到广泛的关注,精子作为同种异体抗原,与机体免疫系统接触后,会引起免疫反应,导致免疫性不孕症的发生。在女性生殖道感染或经期等局部免疫力低下的情况下,反复接触精子,会刺激机体产生 AsAb。AsAb 可阻止精子穿透宫颈黏液,阻止精子在女性生殖道的运行,阻止或延缓获能,阻碍精子释放透明质酸酶,抑制精子的顶体反应。对精子穿透透明带、精卵结合及精子的运输过程均有影响。

此外,免疫与原因不明性不孕、子宫内膜异位症不孕均有较大关系。

(三) 诊断

1. 中医辨证分型及治则研究 目前对免疫性不孕的探讨还处于初级阶段,国内还没有明确统一的辨证分型及治疗方案。根据近年来文献报道多分为肝肾阴虚型、肾虚瘀阻型、脾肾阳虚型、肝郁气滞型、痰湿阻滞型、肝胆湿热型、血瘀型等,治疗原则根据相应的辨证论治而对症处理。

临床各医家根据不同的分型确定了不同的治疗原则。侯玲玲提出了四种治疗原则:首重活血;二是清热解毒;三是泻利透散,补阴滋阴;四是补益冲任。史晓源(三峡大学医学院)在治疗上采用八法:滋养肝肾,活血化瘀法;补肾健脾,温阳化瘀法;清泻肝火,宁血助孕法;疏肝理气,化瘀通络法;清热燥湿,解毒化瘀法;养阴清热兼以祛湿法;活血化瘀,祛痰降浊法;调整脏腑,平衡阴阳法。王忠民(徐州市鼓楼区妇幼保健院)采用清泻肝火、滋阴养肝、疏肝消滞三法治疗。虽然各医家治疗免疫性不孕症的方法有所不同,但临床均取效良好,目前中医治疗免疫性不孕多采用滋阴降火、清热解毒、活血化瘀三种方法。

2. 西医诊断 对于免疫性不孕的西医诊治,目前尚无突破性进展。现阶段研究最多的是抗精子免疫,实验室常根据一些体外试验和性交后试验发现精子异常凝集、制的现象来诊断。但临床观察显示一些具有正常生育能力的夫妇血清或宫颈黏液

中也能检测出 AsAb, 不过不育人群中 AsAb 的检出率明显高于有生育能力的人群。

3. 诊断标准 关于免疫性不孕的诊断, 临床尚缺乏统一的标准, 有学者提出了下列诊断标准可供参考。不孕期超过 3 年, 除外导致不孕的其他原因, 可靠的检测方法证实体内存在抗生育免疫, 体外实验证实抗生育免疫干扰人精卵结合。在上述四项标准中, 满足前三项可作出免疫性不孕症的临床诊断; 若同时满足四项标准则临床可确诊。

(四) 治疗

1. 中医治疗 由于本病病程较长, 纯实证者少, 虚实夹杂者较多, 故治疗上多采用攻补兼施的方法。有以下几种类型: 肾阴虚型、肾阳虚型、湿热型、血瘀型, 临床多根据各种不同的证型采取不同的治疗措施。

2. 西医治疗 西医治疗首选免疫抑制疗法。临床上多用糖皮质激素, 有局部使用、低剂量持续给药、大剂量间歇给药和冲击给药等方法。免疫抑制疗法的目的是抑制体内免疫反应, 使 AsAb 滴度下降。治疗方案: ①泼尼松 5 mg, 每日 3 次, 连用 3~6 个月; ②甲基泼尼松龙 3 mg, 每日 2 次, 于月经周期第 5~11 天开始, 连用 7 d。

二、免疫性不育的研究进展

(一) 病因、病机

中医学对男性不育症的病因病机、辨证治疗的研究源远流长。因历史条件的限制, 祖国医学尚不可能认识到不育症与免疫之间存在着联系, 但历代文献中对不育症病因的论述与西医学所认识的免疫因素造成的不育症有某些相似之处。《千金方·求子论》中云: “凡人无子当为夫妻俱有五劳七伤、虚羸百病所致, 故有绝嗣之患。”《医方集解》言: “无子皆由肾冷精衰”造成。《石室秘录·十六论·子嗣》中还具体说明“男子不能生