

· 临床经验 ·

主动免疫治疗不明原因反复自然流产的 子代生长发育追踪

杨清¹ 游泽山²

(1. 复旦大学附属妇产科医院, 上海 200011; 2. 中山大学附属第一医院, 广东 广州 510000)

[中图分类号] R714.21;R72 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2011)11-0926-03

目前将反复自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 定义为连续二次及二次以上的自然流产, 发生率约占总妊娠数的 5%, 占自然流产数的 15%^[1]。RSA 的发病原因复杂, 主要将其发病机制归纳为: 遗传因素、生殖道解剖异常、内分泌紊乱、感染因素和不明原因, 其中不明原因的反复自然流产 (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA) 约占 15% ~ 50%^[2]。近代生殖免疫学研究表明, 50% ~ 60% 的 URSA 为免疫因素所致^[3]。自 1981 年以来主动免疫疗法被广泛用于治疗同种免疫引起的 RSA。大量文献和临床资料显示主动免疫治疗可以明显提高妊娠的成功率^[4,5], 但主动免疫治疗是否对胎儿、新生儿有负面影响, 目前尚无定论且少有报道。本研究通过追踪观察探讨主动免疫疗法对接受该法治疗的 URSA 患者的子代 1 岁以内生长发育的影响, 以期临床工作者提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 1999 年 1 月至 2005 年 3 月在中山大学干细胞与组织工程研究中心接受主动免疫治疗的 URSA 患者的子代 58 例为研究对象。URSA 的患者需排除遗传、解剖、内分泌、感染因素导致的流产, 同时需排除自身免疫性疾病 (如抗磷脂抗体、抗核抗体等免疫指标阳性)。其中男婴 25 例 (早产儿 3 例), 女婴 33 例 (早产儿 1 例)。

1.2 研究方法

新生儿的体格发育评估参考标准采用中国 15 城市不同胎龄新生儿出生体重值、身长值、头围值 (1986 ~ 1987 年)。婴幼儿的体格发育评估参考标

准采用中国儿童出生至 12 个月体格发育值 (1987 年), 该参考标准是对足月健康新生儿的纵向监测, 故 4 例早产儿的数据未纳入比较中。将入选子代出生时、1 月龄、1 岁时 3 个不同阶段的体重、身长、头围与参考标准进行比较。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 11.0 软件包进行统计学处理。数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验或符号秩和检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿出生体重、身长、头围与参考标准的比较

胎龄 38 周、39 周的新生儿出生体重明显高于参考标准的水平 (P < 0.05), 而他们各自对应的身长水平和头围水平与参考标准差异无统计学意义。见表 1 ~ 3。

表 1 新生儿出生体重与参考资料的比较 (kg)

胎龄 (周)	本组资料			参考资料			P 值
	例数	均数	标准差	例数	均数	标准差	
30	1	1.720	-	45	1.715	0.400	-
33	2	2.400	-	131	2.133	0.434	-
35	1	2.500	-	309	2.560	0.414	-
37	8	2.655	0.272	1273	2.922	0.386	0.0610
38	19	3.230	0.263	3130	3.086	0.376	0.0283
39	18	3.359	0.345	5663	3.197	0.371	0.0373
40	7	3.364	0.378	6490	3.277	0.392	0.5634
41	1	3.300	-	3615	3.347	0.396	-
42	1	3.800	-	1762	3.382	0.413	-

[收稿日期] 2011-05-12; [修回日期] 2011-07-03
[作者简介] 杨清, 女, 硕士, 住院医师。

表2 新生儿身长与参考资料的比较 (cm)

胎龄 (周)	本组资料			参考资料			P 值
	例数	均数	标准差	例数	均数	标准差	
30	1	43.1	-	45	41.9	3.1	-
33	2	41.8	-	131	44.5	2.6	-
35	1	47.0	-	309	46.6	2.2	-
37	8	47.5	2.1	1273	48.5	1.9	0.0625
38	19	49.5	1.1	3130	49.3	1.8	0.0571
39	18	49.7	2.2	5663	49.8	1.7	0.8564
40	7	49.6	1.8	6490	50.2	1.8	0.0699
41	1	52.0	-	3615	50.5	1.7	-
42	1	52.0	-	1762	50.7	1.8	-

表3 新生儿头围与参考资料的比较 (cm)

胎龄 (周)	本组资料			参考资料			P 值
	例数	均数	标准差	例数	均数	标准差	
30	1	27.5	-	45	28.5	1.9	-
33	2	27.0	-	131	30.6	1.7	-
35	1	32.0	-	309	32.0	1.5	-
37	8	30.6	2.1	1273	33.1	1.3	0.2906
38	19	32.8	1.2	3130	33.5	1.3	0.3729
39	18	33.2	1.6	5663	33.8	1.2	0.8806
40	7	32.3	1.4	6490	34.0	1.2	0.4844
41	1	33.0	-	3615	34.4	1.2	-
42	1	34.0	-	1762	34.7	1.2	-

2.2 子代在生长发育的不同阶段体重、身长、头围与参考标准的比较

22例男婴的体重在出生、1月龄、1岁时与参考标准比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各时期的身长与参考标准差异无统计学意义($P > 0.05$)；各时期头围与参考标准差异无统计学意义($P > 0.05$)。32例女孩在出生、1月龄、1岁时体重与参考标准差异无统计学意义($P > 0.05$)；各时期身长与参考标准差异无统计学意义($P > 0.05$)；各时期头围与参考标准差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4~9。男孩、女孩1岁以内的生长发育曲线与参考标准^[6-7]吻合。

表4 男婴体重与参考资料的比较 (kg)

组别	本组资料			参考资料			P 值
	例数	均数	标准差	例数	均数	标准差	
出生	22	3.23	0.45	454	3.31	0.39	0.4447
1月	19	4.47	0.53	454	4.25	0.48	0.0868
1岁	9	9.99	0.85	454	10.09	1.18	0.7415

表5 男婴身长与参考资料的比较 (cm)

组别	本组资料			参考资料			P 值
	例数	均数	标准差	例数	均数	标准差	
出生	22	49.89	2.04	454	50.14	1.74	0.0514
1月	19	54.81	2.08	454	54.61	1.98	0.6877
1岁	9	75.02	1.58	454	75.82	2.43	0.1662

表6 男婴头围与参考资料的比较 (cm)

组别	本组资料			参考资料			P 值
	例数	均数	标准差	例数	均数	标准差	
出生	22	33.82	1.89	454	33.92	1.26	0.5483
1月	19	35.93	1.81	454	36.80	1.04	0.5762
1岁	9	46.46	0.71	454	46.40	1.21	0.8214

表7 女婴体重与参考资料的比较 (kg)

组别	本组资料			参考资料			P 值
	例数	均数	标准差	例数	均数	标准差	
出生	32	3.24	0.32	436	3.21	0.35	0.6454
1月	30	3.96	0.36	436	4.03	0.44	0.5128
1岁	13	9.47	0.51	436	9.47	1.02	0.9863

表8 女婴身长与参考资料的比较 (cm)

组别	本组资料			参考资料			P 值
	例数	均数	标准差	例数	均数	标准差	
出生	32	49.56	1.41	436	49.50	1.68	0.804
1月	30	53.57	1.37	436	53.68	1.83	0.6633
1岁	13	75.01	2.56	436	75.82	2.43	0.0896

表9 女婴头围与参考资料的比较 (cm)

组别	本组资料			参考资料			P 值
	例数	均数	标准差	例数	均数	标准差	
出生	32	33.60	1.41	436	33.46	1.21	0.2035
1月	30	35.78	1.27	436	36.19	1.02	0.1993
1岁	13	45.50	1.28	436	45.39	1.15	0.7469

3 讨论

临床资料显示主动免疫治疗可以明显提高妊娠的成功率,但也引起输血反应、血液性感染、过敏反应、新生儿嗜中性粒细胞减少症及新生儿血小板减少症的个案报道^[8-9],但主动免疫治疗对子代的生长发育是否有影响呢?本研究观察了接受主动免疫疗法的URSA患者的子代1岁以内体格发育情况,发现除胎龄为38~39周的新生儿出生体重明显高于参考值外,其他胎龄新生儿的出生体重、各胎龄新生儿的出生身长及头围均与参考值无显著差异;男婴、女婴在出生、1月龄及1岁时体重、身长及头围与参考值比较差异均无统计学意义。资料报道有RSA病史的妊娠妇女早产和低体重儿发生率增高^[10],也有学者^[9]提出同种异体免疫治疗后出生的新生儿与正常新生儿的出生体重之间差异无统计学意义。而本研究发现胎龄为38~39周的新生儿出生体重明显高于参考值,考虑可能的原因:①本研究参考标准采用目前国内儿科通用的标准,但该标准制定时

间为1987年。随着物质生活水平的提高、孕妇营养的加强,新生儿出生体重增加。^②文献报道^[11-12],抗磷脂抗体阳性与胎儿生长发育受限和低体重儿的发生率呈正相关。本资料中纳入追踪的新生儿母亲不存在抗磷脂抗体阳性。

总之,本研究显示,主动免疫治疗对URSA患者子代1岁以内生长发育无明显影响,但对URSA患者子代更远期的影响有待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin; management of recurrent early pregnancy loss. Number 24, February 2001 [J]. *Int Gynecol Obstet*, 2002, 78(2): 179-190.

[2] Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis [J]. *Hum Reprod Update*, 2002, 8(5): 463-481.

[3] 张丽珠. 临床生殖内分泌与不育症 [M]. 北京: 科学出版社, 2001: 200-206.

[4] 刘艳秋, 包娟, 周萍. 原因不明反复自然流产不同疗效的主动免疫治疗疗效观察 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17(10): 71-72.

[5] 吴成平, 张秦芳, 白静. 赵芳淋巴细胞主动免疫综合治疗复发

性流产疗效分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(5): 687-688.

[6] 沈晓明. 体格生长 [M] // 沈晓明, 王卫平. 儿科学. 第七版. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 1: 9-10.

[7] Needlman RD. Growth and development [M] // Behrman RE, Kileman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2000: 23.

[8] Petrányi GG, Réti M, Harsányi V, Szabó J. Immunologic consequences of blood transfusion and their clinical manifestations [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1997, 114(4): 303-315.

[9] Tanaka T, Umesaki N, Nishio J, Maeda K, Kawamura T, Araki N, et al. Neonatal thrombocytopenia induced by maternal anti-HLA antibodies; a potential side effect of allogenic leukocyte immunization for unexplained recurrent aborters [J]. *J Reprod Immunol*, 2000, 46(1): 51-57.

[10] Reginald PW, Beard RW, Chapple J, Forbes PB, Liddell HS, Mowbray JF, et al. Outcome of pregnancies progressing beyond 28 weeks gestation in women with a history of recurrent miscarriage [J]. *Br J Obstet Gynecol*, 1987, 94(7): 643-648.

[11] 朱文彪, 黎丽红. 血清抗心磷脂抗体阳性孕妇的临床观察 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2003, 11(4): 74-75.

[12] 章群, 叶冬青. 系统性红斑狼疮合并妊娠患者自身抗体水平变化与妊娠结局 [J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(1): 68-70.

[13] Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions [J]. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 118(1): 61-65.

(本文编辑: 王庆红)