维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)01-0105-02

抗磷脂抗体与反复自然流产

高颖雯 综述；姚珍薇 审校
（重庆医科大学临床学院妇产科 重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R714.21 【文献标识码】B 【收稿日期】1999-11-03

反复自然流产（recurrent spontaneous abortion, RSA）的病因包括内分泌异常（20%）、解剖异常（16%）、遗传因素（3.5%）、自身免疫（20%）、感染（0.5%）及不明原因（43%）。在患自身免疫疾病的患者中，34%有抗磷脂综合症（antiphospholipid syndrome, APS）[1]。本文着重讨论抗磷脂抗体（antiphospholipid antibody, APA）与RSA的相关问题及研究现况。

1 简介APA

APA是一组能与带负电荷的磷脂的不同成分发生反应的自身抗体。APA主要包括抗心脂抗体（anticardiolipin antibody, ACA）和狼疮抗凝物（lupus anticoagulant, LA），还包括抗磷脂酰丝氨酸抗体、抗磷脂酰肌醇抗体、抗磷脂酰乙醇胺抗体和抗磷脂酰甘油抗体等，一般常在患系统性红斑狼疮的病人血中检测到。当具有与APA相关的血栓形成、血小板减少、RSA等临床表现时，统称为APS。

ACA是针对血管内皮细胞膜和血小板膜上的心磷脂的自身抗体，用酶联免疫吸附法（ELISA法）测定。LA是1952年由Conley和Hartmann在系统性红斑狼疮的患者体内找到的，因此叫做狼疮抗凝物，但后来发现LA常出现在无系统性红斑狼疮患者体内，甚至可在一些外表健康，找不到任何潜在疾病的人体内发现。LA是针对凝血酶原激活物中的磷脂成分的抗体，常用激活的部分促凝血酶原激酶时间（APTT）的白陶土凝血时间（KCT）检测。ACA和LA均与疾病有关，一般两种抗体同时测定。

在患梅毒及其它一些感染性疾病的患者体内也有APA、但与APS无关，即为非致病性的APA，这种APA可与心脂直接结合，而不需β_2-糖蛋白I（β_2-GPI）的参与。

而与APS有关的APA，与许多疾病有关，为致病性APA，如动静脉血栓形成、RSA、胎儿宫内发育迟缓、先兆子痫、血小板减少、早产、宫内死胎，以及中枢神经系统的某些疾病[2,3]。

2 APA与RSA的关系

有人测定了43名健康孕妇的APA，发现LA均为阴性，ACA也多在正常范围内[4]。其后又有学者测定了1449名健康妊娠妇女的ACA，发现即使ACA阳性，也多为低滴度，且与妊娠并发症及妊娠结果无关。因此健康孕妇不必常规检测APA[5]。

Silver等发现LA阳性或ACA的IgG抗体滴度中到高度升高或二者同时存在的妇女、出现血栓形成、宫内死胎、流产等的机率大大高于一般人群[2]。Yetman等测定866例RSA妇女的血清，发现17.3%ACA阳性，另有10.1%其它APA阳性（包括抗磷脂酰丝氨酸抗体、抗磷脂酰肌醇抗体、抗磷脂酰乙醇胺抗体和抗磷脂酰甘油抗体）[6]。

Maclean等在243名有2次或2次以上早期流产史的妇女中发现其中41名（16.8%）有APA异常[7]。Backos等治疗了150名APA（+）的RSA患者，其中27%再次发生流产，且大多数发生在孕早期[8]。但也有人认为APA并不增加早期流产的危险[9]。无论如何，在妊娠早期降低母亲APA的水平，就有希望获得良好的妊娠结局[10]。

关于APA是否只是潜在疾病的标志，还是疾病的直接病因，仍然存在争议。Krause等用人ACA单克隆抗体诱导出患APS的小鼠模型。这些小鼠ACA持续高滴度，表现出产子率下降、胚胎吸收率明显增高、胚胎及胎盘重量减轻等，显示了APA对于生殖力和妊娠结局的直接影响[11]。而Robert等对原来测定ACA阴性或低滴度或仅有IgM型抗体的妇女，在表现出APS的临床症状后，重新检测APA，发现其中四分之一有LA阳性或ACA高滴度，推测APA只是存在某种组织损害后的表现，而非组织损害的原因[12]。

3 APA导致RSA的机制探讨

3.1 APA影响凝血功能，导致蜕膜血管病变和胎盘血栓形成及梗死、损伤胎盘母儿单位的功能，从而使胚胎缺血死亡而流产。早在1984年，Lubbe等检查了16个LA阳性的、中晚期宫内死胎的胎盘，其中9个有弥散的不同阶段的梗死灶，其中5个伴绒毛间血栓形成和纤维蛋白沉积[13]。

3.1.1 干扰β_2-GPI的抗凝功能 现在大多数学者同意β_2-GPI（即载脂蛋白H）是针对APA的抗原。β_2-GPI是一种与带负电荷的磷脂相结合的血浆蛋白，可与血小板结合，抑制血小板凝血酶原酶的活性，在二磷酸酰苷诱导的血小板聚

作者介绍：高颖雯（1973- ），女，住院医师，硕士，
主要研究方向：生殖生理。

维普资讯 http://www.cqvip.com

集中抑制血小板释放反应，并可以抑制内源性凝血途径的接触激活。APA 与 β_2-GPI 结合后，可能损害了后者的抗凝功能[14]。

3.1.2 前列环素与血栓素的平衡失调 前列环素是血小板聚集的强大抑制剂，也是一种血管舒张剂。RSA 患者血中前列环素与血栓素的比值降低，增加了血栓形成的危险。

3.1.3 ACA 通过血小板激活因子而激活血小板，导致血小板粘连。Silver 等发现，含ACA 的血清可导致血小板粘连，用血小板激活因子的拮抗剂可减弱这种激活作用，当加入外源性的血小板激活因子时，又可恢复ACA 对血小板的激活作用[15]。

3.1.4 激活血管上皮细胞，导致前凝血状态的形成。血管上皮是保持血液非凝状态的主要部位，这种状态的保持是通过在上皮上持续表达自然抗凝系统，包括有血小板修饰蛋白，硫酸肝素蛋白聚糖，纤溶酶原激活子和纤溶酶的参与。Ronit 等用免疫荧光镜检证实，在培养液中加入APA 的人脐静脉上皮细胞表达了细胞粘附分子，若用心脂质先处理病人血清，则单核细胞的吸附减少了60%[16]。

3.1.5 此外，APA 导致纤溶系统功能受损，损害激活的蛋白酶C 的催化功能，抑制磷脂酶A_2活性，抑制钙结合蛋白V（即胎盘抗凝蛋白I）在绒毛细胞表面的转运，以及抑制内皮细胞表面的硫酸乙酰肝素的抗凝作用等，也可能在RSA 的发病机理中起作用。

3.2 与 APA 导致血栓形成无关的致病机理

3.2.1 干扰细胞信号传递。磷脂是每一个细胞膜上的主要成分，在细胞信号传递机制中起着一个普遍而关键的作用。当细胞外的一种效应物质与细胞膜上的特异受体结合后，膜上的磷脂被磷脂酶A_2和磷脂酶C 水解后产生强大的第二信使，这些第二信使分子触发一系列酶促反应，从而调节细胞的生长、增殖与分泌。Norberg 等在绒毛细胞的培养液中加入磷脂酶A_2和磷脂酶C 后确实刺激了HCG 的分泌，但加入含APA 的血清后，这种分泌受到了极大的抑制[17]。

3.2.2 直接损伤滋养细胞，导致胎血功能失调而流产。Rote 等发现与母体血淋巴细胞直接接触的滋养细胞层最容易和APA 发生反应，而且是和磷脂酰丝氨酸而不是和心磷脂反应[18]。

3.2.3 阻碍胚胎植入。Sthoeger 等证实单克隆ACA 与滋养外胚层细胞特异结合，用其免疫的BALB/c 雌鼠表现出种植缺陷。故ACA 可与植入前胚胎直接作用，发生临床前流产[19]。

4 治 疗

4.1 抑制免疫和血栓形成

4.1.1 强的松 抑制APA 的产生，尤其是对于LA 阳性的患者，以及有血栓形成等并发症者。一般初始剂量40 - 60mg/d，以后根据 APA 水平调整剂量，分娩后逐渐减量。

4.1.2 低剂量的阿斯匹林 可抑制血栓素的产生，拮抗血小板聚集和粘连。一般75 或81mg/d，在分娩前一周停药，以免发生新生儿颅内出血。

4.1.3 肝素 皮下注射肝素10,000 - 20,000U/d 以达到抗凝目的，根据病人用药后的出血倾向适当调整剂量。

这三种药物一般两两配合使用，以减少副作用，提高疗效。

4.2 其它疗法

4.2.1 静脉内免疫球蛋白疗法 可抑制APA 的产生，增加抑制性T 细胞，阻断单核巨噬细胞表面的Fc 受体，调节独特型抗独特型网络的功能。每月经静脉给予丙种球蛋白500mg/kg 直到孕 28 - 32 周或分娩。

4.2.2 中西医结合治疗 采用清热利湿、养血活血的中药治疗，并加用阿斯匹林口服，可使抗体转为阴性[20]。

4.2.3 血浆交换 机械去除血中的APA。监测APA 的水平，滴度高时用血浆蛋白成分，主要是白蛋白，或者右旋糖苷及AB 型血的血浆进行血浆交换，使抗体水平保持正常。这种方法一般只在前述治疗方法疗效不佳时配合使用。

一般无症状且ACA 水平不高，而LA 阴性的患者，可不予治疗。治疗后的病人预后明显改善，但流产、死胎、早产、胎儿宫内发育迟缓和先兆子痫等仍会出现。因此严密监测母儿情况，及时改变治疗方案，适时分娩乃是治疗成功的关键[3]。

参 考 文 献

[1] Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples [J]. Fertil Steril, 1996;66(1):24-29.

[2] Silver RM, Draper ML, Scott JR, et al. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study [J]. Obstet Gynecol, 1994;83(3):372-377.

[3] Branch DW, Silver RM, Blakwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utan experience [J]. Obstet Gynecol, 1992;80(4):614-620.

[4] El-Roeiy A, Myers TA, Gleicher N. The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women [J]. Obstet Gynecol, 1990;75(3):390-396

[5] Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women [J]? Am J Obstet Gynecol, 1991;165 (5):1272-1277.

[6] Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies [J]. Fertile Steril, 1996, 66(4):540-546.

[7] Maclean MA, Cumming GP, McCau F, et al. The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriages [J] Br J Obstet Gynecol, 1994;101 (2):103-106.

[8] Backos M, Rai R, Baxter N, et al. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin [J]. Br J Obstet

维普资讯 http://www.cqvip.com

Gynecol, 1999;106(2):102-107.
[9] Simpson JL, Carson SA, Chesneey C, et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and firsttrimester spontaneous abortion: prospective study of pregnancies detected within 21 days of conception [J]. Fertil Steril, 1998;69(5):814-820.
[10] Kwak JYH, Barini R, Gilman-Sachs A, et al Down-regulation of maternal antiphospholipid antibodies during early pregnancy and pregnancy outcome [J] Am J Obstet Gynecol, 1994;171(1):239-246.
[11] Krause I, Blank M, Levi Y, et al. Anti-idiotype immunomodulation of experimental anti-phospholipid syndrome via effect on Th1-Th2 expression [J]. Clin Exp Im, 1999; 117 (1): 190-197
[12] Silver RM, Porter TF, Leeuween IV, et al. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of low titers [J] Obstet Gynecol, 1996; 87(4):494-500.
[13] Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, et al. Lupus anticoagulant in pregnancy [J]. Br J Obstet Gynecol, 1984;91(4):357-363.
[14] McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, et al. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-bing inhibitor of coagulation. β 2-glycoprotein 1 (apolipoprotein H) [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990;87(11):4120-4124.
[15] Silver RK, Mullen TA, Caplan MS, et al. Inducible platelet adherence to human umbilical vein endothelium by anticardiolipin antibodies-positive sera [J] Am J Obstet Gynecol, 1995;173(3):702-707.
[16] Simantov R, LaSala JM, Lo SK, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies [J]. J Clin Invest, 1995;96(5):2211-2219.
[17] Gleicher N, Harlow L, Zilberstein M. Regulatory effect of antiphospholipid antibody on signal transduction: a possible model for autiantibody-induced reproductive failure [J]. Am J Obstet Gynecol, 1992,167(3):637-642.
[18] Katsuragawa H, Rote NS, Inoue T, et al. Monoclonal antiphosphatidylserine antibody reactivity against human first-trimester placental trophoblasts [J]. Am J Obstet Gynecol, 1995;172(7):1592-1597.
[19] Sthoeger ZM, Mozes E, Tartakovsky. Anti-cardiolipin antibodies induced pregnancy failure by impairing embryonic implantation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993;90(14):6464-6467.
[20] 李大金、李超荆、朱 彤，等. 免疫异常增高型反复自然流产的中西医结合治疗 [J]. 中西医结合杂志，1997;17(7):390-392.

文章编号：0253-3626(2002)01-0107-01

皮样囊肿误诊为结核性胸腔积液 1 例

陈 虹
（重庆医科大学临床学院肺科 重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R561 【文献标识码】B 【收稿日期】2001-03-03

1 临床资料

患者，男，59 岁，汉族。因反复胸闷、心累气促28 年、伴间断盗汗1 年于2000 年9 月29 日入院。28 年患者劳累后咳嗽、心累气促，伴轻微胸闷胸痛、乏力，无潮热盗汗及咯痰，到当地医院摄X 线胸片发现“左侧中量胸腔积液”、诊为“结核性胸膜炎”，经胸穿抽液2 次（具体不详）并用2HES/7HE 方案治疗后，症状逐渐缓解，疗程结束时胸水明显吸收但未完全消失，26 年前患者受凉后再次出现上述症状，复查胸片示“左侧中量胸腔积液”，用HS+PAS 治疗7 个月症状不缓解，遂行胸穿抽液，先后5 次共抽出草黄色胸水约4800ml 后症状缓解。以后随访仍有少量胸水，因无特殊不适未重视。4 年前患者受凉后有类似表现，用HZS 治疗后症状缓解，4 个月时因出现膝关节疼痛，左足大拇趾拿趾内侧皮肤破溃，改用HE 继续治疗2 月停药。1 年前患者无明诱因出现夜间大量盗汗，感冒后尤甚，自服药无效，再到当地医院摄X 线胸片发现“左侧包裹性胸腔积液”，仍考虑为“结核性胸膜炎”，用2HRES/10HRE 治疗，并先后6 次共抽出黄褐色胸水约6100ml，症状无缓解。患者一直间断夜间盗汗，多次随访X 线均示：包裹性胸腔积液，入院前一周抗痨方案改为力克肺痰、利福喷丁和乙胺丁醇。

入院查体：体温、呼吸、脉搏、血压正常。患者一般情况好，自动体位，神清合作。气管右移，左侧胸廓塌陷，肋间隙变窄，左前三肋以下叩呈实音，左肺中部呼吸音减弱、下部呼吸音消失。胸部CT 示：左侧包裹性胸腔积液，壁上已有钙化。入院后继续抗痨，并胸腔穿刺抽出深咖啡色液约450 ml。胸水常规：茶红色，浑浊、李凡他（+）、细胞总数28000、白细胞40 × 10^6/L。胸水生化：胸水结核抗体、脱落细胞均为阴性。血常规、癌谱及肝肾功能正常、HBsAg(+)。

11 月18 日转胸外科行胸膜剥离术。打开壁层胸膜，穿刺抽出咖啡色液，打开囊壁，吸出咖啡色液约1700 ml，囊壁已结成纤维板，与周围组织相连，左肺被囊压缩至不张、萎缩，囊壁内附有大量泥浆样物；吸出囊液，将肺表面纤维板剥离至左上肺和下肺露出，经反复鼓肺，未见其膨张，考虑左肺已废退、萎缩，功能丧失，反复冲洗伤口及胸腔后，行部分胸改术（限于胸侧壁第6、7、8 肋大部切出）。剥离的囊壁病理检查结果为皮样囊肿。

2 讨 论

皮样囊肿常位于纵隔心脏和大血管交界处，为圆形或椭圆形，边界光滑整齐，密度均匀，仅少数病例出现壳状钙化。一般症状不明显，有时发生感染可出现胸痛、咳嗽，若与气管相连，可咳出类似胎儿毛发样物质。皮样囊肿虽是良性病变，但肿物增大时可有压迫症状，治疗以手术为佳。本例患者病程长达28 年，一直被误诊为结核性胸膜炎，可能与下列因素有关：(1) 临床表现与结核性胸膜炎的胸水压迫症状相似；(2) “抗痨+ 抽胸水”治疗病情有所缓解的误导；(3) 基层医院医生对纵隔囊肿认识不足。此种罕见病例临床确诊较困难，当长期抗痨治疗疗效不佳时手术治疗，可明确诊断，缩短误诊误治时间。

作者介绍：陈 虹（1967- ），女，主治医师，硕士，主要研究方向：呼吸疾病。