

# 复发性流产的病因研究

俞晓晶, 王芳

(浙江大学医学院附属妇产科医院分娩室, 浙江 杭州 310006)

摘要: 复发性流产病因复杂多样, 多数原因不明, 部分治疗措施亦存在争议, 严重困扰诸多育龄期妇女。目前常针对病因治疗, 但该病病因复杂难断, 治疗效果欠佳, 因此该病的病因学研究受到国内外学者广泛关注。本文就目前国内外复发性流产病因研究现状进行综述, 旨在为预防复发性流产发生以及其治疗方向提供参考依据。

关键词: 复发性流产; 不明原因复发性流产; 病因

中图分类号: R741.21

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.10.010

文章编号: 1006-1959(2020)10-0034-03

## Study on the Etiology of Recurrent Spontaneous Miscarriage

YU Xiao-jing, WANG Fang

(Delivery Room, Obstetrics and Gynecology Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China)

**Abstract** The causes of recurrent spontaneous miscarriage are complex and diverse, most of which are unknown, and some treatment measures are also controversial, which seriously troubles many women of childbearing age. At present, the cause of the disease is often treated, but the cause of the disease is complex and difficult, and the treatment effect is not good. Therefore, the etiology of the disease has received widespread attention from scholars at home and abroad. This article reviews the current research on the causes of recurrent spontaneous miscarriage at home and abroad, and aims to provide a reference for the prevention of recurrent spontaneous miscarriage and its treatment direction.

**Key words** Recurrent spontaneous miscarriage; Unexplained recurrent spontaneous miscarriage; Etiology

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 在各国有不同的定义, 英国皇家妇产科医师协会 (RCOG) 定义复发性流产为同一性伴侣连续发生  $\geq 3$  次并在妊娠 24 周前的胎儿丢失, 美国生殖医学学会的标准是  $\geq 2$  次的妊娠失败; 而欧洲人类生殖与胚胎学会 (ESHRE) 早期妊娠指南发展组 (early pregnancy guideline development group) 在 2017 年发布的“复发性流产的诊治指南”(简称“ESHRE 指南”), 将其定义为  $\geq 2$  次在妊娠 24 周之前的胎儿丢失; 我国将该病定义为同一性伴侣连续发生  $\geq 3$  次妊娠 28 周之前的胎儿丢失, 但连续发生 2 次流产时即应重视并给予相应的评估, 因再次发生流产的风险与 3 次者相接近<sup>[1-3]</sup>。因复发性流产病因较复杂, 其治疗方式较多, 但效果不理想。本文就目前国内外复发性流产病因相关遗传及解剖因素、内分泌因素、感染和免疫功能因素、血栓前状态、孕妇自身及环境因素、男性因素和流行病学因素进行综述, 旨在为复发性流产的预防及治疗提供理论参考。

### 1 RSA 病因

1.1 遗传因素 目前较公认可能引起早期 RSA 的最主要因素是染色体异常, 可致约 45% 的自然流产<sup>[4]</sup>, 最常见的染色体异常为染色体畸变, 而最常见的早期 RSA 的病因是胚胎染色体的异常<sup>[1]</sup>。Ayed W 等<sup>[5]</sup>研究发现, 在有 2 次或 2 次以上流产史的夫妇中, 染色体平衡易位的数量有所增加, 而数目染色体畸变在 RSA 夫妇中较少发生。张丽梅等<sup>[6]</sup>建议将流产胚

胎染色体检查纳入复发性流产常规病因之中, 且相比于 3 次自然流产, 将 2 次自然流产作为 RSA 病因筛查起点, 更适宜中国人群。

中华医学会妇产科学分会产科学组在 2016 年制定了“复发性流产诊治的专家共识”(简称“共识”)。“共识”和“ESHRE”指南均有建议, 应对 RSA 夫妇的外周血及其流产物进行染色体的核型分析<sup>[2]</sup>。染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 以微阵列为基础的染色体分析技术, 突破以往的局限性, 能更有效的检出染色体所致流产, 而以往进行的细胞核型分析只能发现 5 mb 以上的遗传物质改变, 通过对夫妻双方相应位点的检测, 对再次生育遗传风险可进行相应评估指导<sup>[7]</sup>。因此推荐 RSA 的流产物可进行 CMA 的检测。

1.2 解剖因素 主要包括母体子宫先天性发育异常和后天获得性异常。子宫的先天性发育异常包括子宫纵膈、单、双角及残角子宫、双子宫及宫颈方面的异常, 其中宫颈在后天发育中可能是由于其他原因造成的内口松弛、裂伤、宫腔粘连、子宫肌瘤、子宫腺肌病、内膜息肉等<sup>[8]</sup>。研究表明<sup>[9]</sup>, 在先天性子宫发育异常当中, 子宫纵膈占最高比例; 子宫获得性异常中, 宫腔粘连发生率较高。此外, RSA 患者宫腔异常的发生率显著高于正常人群。连续 2 次流产后, 计划再次妊娠前, 有必要行宫腔镜检查, 对于减少 RSA 发生, 提高妊娠成功率方面有重要意义。此外, 子宫颈机能不全可能是晚期自然流产的重要原因<sup>[1]</sup>。

1.3 内分泌因素 有流行病学调查示, RSA 患者中有 23%~60% 黄体功能不全。黄体功能不全、黄体早期水平低可致子宫内膜无法及时转换, 从而发生 RSA。高催乳素血症、高雄激素均可导致黄体功能不全, 从而引发流产, 上述因素均与 RSA 发生有关<sup>[10]</sup>。

基金项目 浙江省医药卫生科技计划项目(编号 2017PY005)

作者简介 俞晓晶(1992.6-) 女, 甘肃兰州人, 硕士研究生, 护师, 主要从事妇产科临床工作

通讯作者 王芳(1979.4-) 女, 浙江绍兴人, 硕士, 副主任护师, 主要从事妇产科护理管理工作

妊娠期甲状腺功能减退的发生率高至 7% , 甲状腺功能减退与妊娠 < 20 周复发性妊娠可能有关。另有报道显示<sup>[11]</sup> , 过量的外源性甲状腺激素与胎儿流产率升高有关 , 但甲状腺功能亢进并不是 RSA 的一个常见的独立原因。RSA 和甲状腺自身免疫(TA) 存在相关性 , 可能与 TA 患病妇女的复发性婚配发生率较高有关 , 因此甲状腺自身抗体可作为高危妊娠的标志。

发达国家的无排卵性不孕最常见原因为多囊卵巢综合征 ( polycystic ovarian syndrome PCOS) 40% 的 PCOS 患者会发生自发性流产 , 这可能与高胰岛素血症及高雄激素血症、肥胖、高同型半胱氨酸血症、纤溶酶原激活物抑制因子-1 水平高、子宫内膜接受能力差、促黄体生成素(LH) 水平升高有关<sup>[11]</sup> , 其中胰岛素抵抗 ( insulin resistance IR)、高胰岛素血症可能是 PCOS 引起 RSA 的关键因素 , 此类患者中有 40%~56% 的 PCOS 患者发生复发性流产<sup>[12]</sup>。

1.4 感染因素 感染性疾病包括全身感染和女性生殖道局部感染。造成菌血症或病毒血症的严重感染可导致偶发性流产 , 而各类生殖道病原体、TORCH 感染等与 RSA 也可能有关 , 但具体机制尚不清楚。有研究表明<sup>[13]</sup> , RSA 患者的支原体检出率明显高于正常妊娠妇女 , 尤其是解脲支原体。目前公认的与 RSA 有关的病原体包括风疹及麻疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、沙眼衣原体及人型支原体、梅毒螺旋体等<sup>[14]</sup>。

1.5 免疫功能因素 超过 50% 的 RSA 与免疫因素相关 , 根据不同因素所致流产的免疫病理变化将免疫性流产分类为自身免疫型 RSA、同种免疫型 RSA 两类。  
1.5.1 自身免疫型 RSA 自身抗体与 RSA 关系密切 , 分类为组织非特异性自身抗体 : 包括抗核抗体 ( antinuclear antibody ANA)、抗磷脂抗体 ( aPL) 及抗 DNA 抗体等 ; 组织特异性自身抗体产生包括抗甲状腺抗体 ( anti-thyroid antibody ATA) 和抗子宫内膜抗体 ( EmAb) 等<sup>[15]</sup>。抗磷脂抗体引起的临床征象称抗磷脂抗体综合征 ( APS)。其最常见的妊娠并发症为 RSA。有研究表明<sup>[16]</sup> , 妊娠前 14 周开始的阿司匹林+低分子肝素联合泼尼松可以改善难治性 RSA 妊娠结局。此外 , 抗炎抗凝方案比单纯抗凝方案更能有效治疗 APS。王文华等<sup>[15]</sup>研究发现 , 随着流产次数的增加 , 自身免疫因素异常的风险明显增加。RSA 相关自身抗体及自身免疫疾病相关报道及研究相对较少 , 作用机制更有待研究。

1.5.2 同种免疫型 RSA 同种免疫型 RSA 又称“原因不明复发性流产” ( unexplained recurrent spontaneous abortion URSA) 包括固有免疫紊乱和获得性免疫紊乱。固有免疫紊乱包括自然杀伤(NK) 细胞数量、活性的升高以及巨噬细胞功能异常、树突状细胞功能

异常和补体系统异常等 ; 获得性免疫紊乱包括封闭抗体的缺乏、T、B 淋巴细胞异常以及辅助性 T 淋巴细胞(Th)1/Th2 细胞因子异常等。有研究发现<sup>[17]</sup> , 原因不明复发性流产中 Th1 型细胞因子存在过表达现象 , 免疫损伤是由于免疫反应过度活跃导致胚胎丢失的结果。Treg 细胞被证实于胚胎着床和妊娠成功中起关键作用 , 其数量的减少与胚胎丢失率的增加有关 , 推测 Treg 细胞在增殖期的减少可能是导致复发性胚胎丢失的重要原因。免疫细胞和细胞因子共同介导或抑制炎症 , 形成一个基于母-胎界面多重平衡的免疫网络。Th17、Treg 和 NK 细胞在母体或胎-胎界面的功能障碍或细胞水平的免疫调节失衡可能在 URSA 中起关键作用 , 相关机制待进一步研究。

1.6 血栓前状态 存在血栓前状态 ( prethrombotic state PTS) 的妇女无明显症状 , 诊断亦较困难 , PTS 与 RSA 间关系仍处于探索阶段。PTS 依发病原因不同而分为遗传性和获得性 PTS。遗传性 PTS 是因为与凝血和纤溶系统有关的基因发生突变所造成 , 如凝血因子 V 和 因子(凝血素) 突变、蛋白 S 缺乏等。获得性 PTS 包括获得性高同型半胱氨酸血症和抗磷脂综合征 ( antiphospholipid syndrome APS) 及其他引起血液高凝状态的疾病<sup>[1]</sup>。妊娠期的 PTS 可增加 RSA 及胎死宫内风险 , 其致 RSA 的证据等级为 级<sup>[2]</sup>。Li XC 等<sup>[18]</sup>研究了 RSA 患者血浆中代谢物的差异发现 , RSA 组和对照组乳酸和 5-甲氧基色胺的代谢物有显著差异 , 提示差异代谢物可能是 RSA 新的生物标志物。

1.7 孕妇自身及环境因素 孕妇一些自身疾病可能导致复发性流产 , 如高热、高血压、肾炎、贫血、心力衰竭等。Peters SAE 等<sup>[19]</sup> , 流产可能与心血管疾病有关系 , 内皮功能障碍可能导致怀孕期间胎盘功能不佳 , 导致流产和心血管疾病的高风险 , 有 RSA 的妇女其内皮功能障碍较有正常孕产史的妇女更为严重。此外 , 孕期内激素水平会发生一定的改变 , 产妇的情绪容易激动 , 且较为敏感 , 会影响胎儿生长发育 , 同时易致流产。Tavoli ZZ 等<sup>[20]</sup> , 在多数与健康相关的生活质量指标上 , RSA 妇女的一般健康感知、活力、角色生理、角色情感社交能力和心理健康低于有正常孕产史的妇女 , 且 RSA 史妇女更焦虑 , 抑郁发生率也更为明显。环境因素也可直接或间接的方式影响到产妇及胎儿健康 , 导致 RSA。多种因素互相影响 , 可为单一或多种 , 具体因素也较难确定。不良的环境因素主要包括物理、化学因素及生物因素 , 如接触过多的有害化学物质、接触过量暴露的放射线等 , 均可能与 RSA 有关<sup>[1]</sup>。此外 , RSA 还可能与超负荷的体力劳动、饮过量咖啡、吸烟、酗酒和药物滥用以及吸毒等不良的嗜好有关。

1.8 男性因素 男性因素可引起高达 50% 的不孕不

育。目前有关男性因素与怀孕损失相关的数据相对有限。RSA 男性因素可能包括泌尿生殖道的感染及内分泌异常、遗传学和免疫学异常、精索静脉曲张、精子凋亡异常和氧化应激反应异常、工作生活环境、饮食及药物影响等。目前男方染色体及精子 DNA 异常被公认为是引起 RSA 的男性直接因素<sup>[21]</sup>。研究显示<sup>[22]</sup>，与未受影响的夫妇相比，RSA 夫妇的男性伴侣精液质量往往较低。RSA 与 DNA 碎片、精子非整倍体、精子形态和运动性有关。有研究显示<sup>[23]</sup>，多数染色体异常的（67.5%）夫妇有 1 或 2 个额外的因素与 RSA 相关，只有 32.5% 的夫妇有单独的染色体异常。RSA 研究中，异常染色体携带者夫妇较多见，其中女性患者染色体异常发生率高于男性患者，此类患者经过评估和干预后，活产率从 15% 提高到 67%，即 RSA 可能发生 RSA 与夫妻双方染色体同时有关。此外，男性年龄的增加可能引起生殖激素谱的变化，导致男性不育，同时影响了妊娠结局，引发流产<sup>[24]</sup>。

1.9 流行病学因素 多次流产史、夫妻双方年龄及肥胖等均是 RSA 的高危因素。RSA 发生率与流产次数呈正比。研究表明<sup>[1]</sup>，导致后续妊娠失败的独立危险因素是既往自然流产史，对于 >3 次连续的自然流产史者，再次妊娠后发生胚胎丢失率的概率接近 40%。

## 2 总结

复发性流产虽发病率不高，但近年来该病患者却日益增多。因病因复杂多样，且不明原因的复发性流产患者增多，手术治疗、辅助生殖技术治疗费用昂贵等，治疗难度较高，很多家庭亦难以承受，治疗效果欠理想。目前医学无法完全治愈该疾病，有关其病因学、发病机制及治疗方式依旧是医学中一大难题，故系统、全面的病因筛查和针对性的治疗尤其重要，同时，寻找更加安全有效、切实可行、花费相对较低，能为患者所接受的诊治方法仍有待进一步研究，对于病因的研究可能有助于为诊治提供参考和方向。

## 参考文献：

- [1] 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.
- [2] 李洁. 2016 年中国“复发性流产诊治的专家共识”与 2017 年欧洲“复发性流产诊治指南”的解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(11): 822-825.
- [3] Nelen WLD, Vermeulen N. Handling conflicts of interest in guideline development: experience of the European Society of Human Reproduction and Embryology [J]. G-I-N Conference, 2012.
- [4] van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, et al. Genetics of early miscarriage [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(12): 1951-1959.
- [5] Ayed W, Messaoudi I, Belghith Z, et al. Chromosomal abnormalities in 163 Tunisian couples with recurrent miscarriages [J]. Pan African Medical Journal, 2017, 28(99): 1-4.
- [6] Zhang LM, Yang YN, Zhang RX, et al. Comparison of the etio-

logical constitution of two and three or more recurrent miscarriage [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 53(12): 855-859.

- [7] 熊佳丽, 王晶, 董一善, 等. 染色体微阵列技术在复发性流产病因诊断中的应用 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(31): 37-41.
- [8] 梁秋华, 梁俊霞. 复发性流产的病因分析 [J]. 健康前沿, 2018, 5(27): 254.
- [9] 魏珑珑. 488 例复发性流产女性子宫解剖因素分析 [D]. 山东大学, 2017.
- [10] 崔靖. 女性内分泌及免疫紊乱在复发性流产中的作用 [J]. 内蒙古医学杂志, 2018, 50(6): 721-723.
- [11] Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview [J]. International Journal of Applied Basic Medical Research, 2016, 6(2): 79-83.
- [12] 杨纨, 王海燕. 多囊卵巢综合征与复发性流产 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(10): 1-6.
- [13] 张潇潇, 吕群. 复发性流产的病因研究 [J]. 现代临床医学, 2017, 43(5): 394-396.
- [14] 李晓丹, 张锋, 张红萍. 206 例复发性流产患者病因分析 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(5): 1131-1133.
- [15] 王文华. 321 例复发性流产遗传及免疫学因素的临床分析 [D]. 郑州大学, 2018.
- [16] Ye SL, Gu XK, Tao LY, et al. Efficacy of different treatment regimens for antiphospholipid syndrome-related recurrent spontaneous abortion [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(12): 1395-1399.
- [17] Zhao XX, Jiang YP, Wang L, et al. Advances in Understanding the Immune Imbalance between T-Lymphocyte Subsets and NK Cells in Recurrent Spontaneous Abortion [J]. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2018, 78(7): 677-683.
- [18] Li XC, Yin MH. Metabolomic Profiling of Plasma Samples from Women with Recurrent Spontaneous Abortion [J]. Medical Science Monitor, 2018(24): 4038-4045.
- [19] Peters SAE, Yang L, Guo Y, et al. Pregnancy, pregnancy loss, and the risk of cardiovascular disease in Chinese women: findings from the China Kadoorie Biobank [J]. BioMed Central, 2017, 15(1): 148.
- [20] Tavoli ZZ, Mohammadi M, Tavoli A, et al. Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: a comparative study [J]. Health Qual Life Outcomes, 2018, 16(1): 150.
- [21] 白文俊, 耿冲. 男性因素与复发性流产 [J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(2): 94-96.
- [22] Eisenberg ML, Sapra KJ. Semen quality and pregnancy loss in a contemporary cohort of couples recruited before conception: Data from the LIFE Study [J]. HHS Public Access, 2017, 108(4): 613-619.
- [23] Awartani KA, Shabibi MSA. Description of cytogenetic abnormalities and the pregnancy outcomes of couples with recurrent pregnancy loss in a tertiary-care center in Saudi Arabia [J]. Saudi Medical Journal, 2018, 39(3): 239-242.
- [24] Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, et al. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015(13): 35.

收稿日期 2020-02-18 修回日期 2020-02-25  
编辑/肖婷婷