

复发性流产病因的研究现状

孙晓娜¹, 许红英^{2*}

¹湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

²湖北省荆州市中医医院妇科/湖北省荆州市中医药研究所, 湖北 荆州

收稿日期: 2023年6月19日; 录用日期: 2023年8月2日; 发布日期: 2023年8月16日

摘要

近年复发性流产发生率呈现上升趋势, 对家庭以及社会造成一定的影响。人们为了探究复发性流产的发病机制, 进行了大量实验与研究, 结果显示遗传、免疫和内分泌因素与复发性流产密切相关。尽管如此, 还有近50%的病因不明, 这也显示复发性流产发病机制的复杂性。本文针对RSA研究中解剖结构异常、基因多态性、免疫异常、内分泌、血栓前状态等危险因素做一综述, 拓展RSA的临床诊断思路。

关键词

复发性流产, 解剖结构异常, 基因多态性, 免疫异常, 内分泌, 血栓前状态

Research Status of the Causes of Recurrent Abortion

Xiaona Sun¹, Hongying Xu^{2*}

¹First Clinical College, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Gynecology, Hubei Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine/Hubei Jingzhou Institute of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou Hubei

Received: Jun. 19th, 2023; accepted: Aug. 2nd, 2023; published: Aug. 16th, 2023

Abstract

In recent years, the incidence of recurrent abortion has shown an increasing trend, which has a certain impact on the family and society. In order to explore the pathogenesis of recurrent abortion, a lot of experiments and studies have been carried out, and the results show that genetic, immune and endocrine factors are closely related to recurrent abortion. Despite this, nearly 50%

*通讯作者。

of the causes are unknown, indicating the complexity of the pathogenesis of recurrent abortion. In this paper, the risk factors such as anatomical abnormality, gene polymorphism, immune abnormality, endocrinology and pre-thrombotic state in RSA research were reviewed to expand the clinical diagnosis of RSA. This article reviews the risk factors of RSA and expands the clinical diagnosis of RSA.

Keywords

Recurrent Abortion, Abnormal Anatomical Structure, Gene Polymorphism, Immune Abnormalities, Endocrine, Prethrombotic State

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

复发性流产(Recurrent Spontaneous Abortion, RSA)是临床上严重影响女性生殖健康的不育症之一,占妊娠总数的1%~5% [1],为与同一性伴侣连续发生自然流产2次及2次以上,在妊娠28周之前的胎儿丢失定义为RSA,包括连续发生的生化妊娠[2]。尽管如此,仍有40%~50%的RSA病因不清。目前,RSA的规范化诊治是生殖健康领域亟待解决的重大问题[3]。其病因具有多样性与复杂性,当前主要认为包括解剖结构异常、基因多态性、免疫异常、内分泌、血栓前状态因素等。

2. 子宫解剖结构

子宫结构异常是由于各种因素所致的子宫解剖形态破坏,包括先天性子宫发育异常和获得性子宫结构异常。

2.1. 先天性子宫发育异常

2.1.1. 纵隔子宫

纵隔子宫是最常见的子宫畸形,分为2类:完全纵隔子宫:纵隔末端到达或超过宫颈内口,外观似双宫颈;不全纵隔子宫:纵隔末端终止在内口以上水平[4]。纵膈粘膜上的血液供给不足,受精卵一旦着床于纵膈,会因蜕膜与胎盘形成不良引起流产,或因肌纤维多导致不协调的收缩引起流产。Homer等[5]认为,胚胎种植发育不全的子宫内膜,特别是纵膈处的内膜,极易引发复发性流产。Salim等[6]发现,由于纵膈的存在,子宫宫腔较容易出现变形,宫腔变窄致使胚胎生长受限,特别是当纵膈不全时妊娠结局更差,出现复发性流产(Recurrent Spontaneous Abortion, RSA),可能与其宫腔相对不完整有关。

2.1.2. 双角子宫

双角子宫是由于两侧副中肾管发育不全造成的,其中完全双角子宫是由于胚胎发育过程中两条副中肾管融合吸收不全造成的,形成2个宫腔,1个宫颈,宫腔上部及宫底部呈分叉状[7]。双角子宫妊娠时,由于子宫角发育异常,宫角部内膜功能不全和宫腔狭窄,若孕囊着床于此,容易发生流产、早产、胎位异常、新生儿手足畸形等不良结局[8]。Mastrolia [9]等研究发现双角子宫女性复发性流产率显著高于非子宫畸形妇女。

2.2. 宫腔粘连

宫腔粘连(intrauterine adhesions, IUA)又称 Asherman 综合征, 是由于各种因素(宫腔操作、感染等)致子宫腔或颈管内膜基层损伤后, 宫腔肌壁和/或颈管相互粘连, 于 1948 年由 Asherman 首次报道[10]。宫腔粘连的发生与既往的子宫手术或宫内感染有密切联系, 是造成女性不孕的重要原因。

2.3. 子宫肌瘤

子宫肌瘤导致的不孕患者约占所有不孕症患者的 5%~10%, 既可以引起反复流产, 也可以作为独立因素存在(1%~24%)而导致不孕[11]。按照肌瘤与子宫肌壁的关系可以分为肌壁间肌瘤、浆膜下肌瘤、黏膜下肌瘤[4]。子宫肌瘤引起不孕主要与子宫局部解剖结构和功能改变、子宫异常收缩、内膜蠕动功能异常、子宫内膜血流分布不均、局部激素水平改变、子宫内膜容受性降低有关。

2.4. 子宫腺肌症

子宫腺肌症(adenomyosis, ADS)是妇科常见的雌激素依赖性疾病, 其特点是子宫内膜腺体及间质侵入子宫肌层, 周围平滑肌代偿性肥大增生, 引起子宫增大。研究显示[12], ADS 在不孕患者中的发生率从 6.9%~34.3%不等。目前 ADS 引起不孕的原因可能主要与子宫内膜-肌层交界区的异常超微机构、子宫内膜代谢异常、异常的炎症反应及氧化应激环境、子宫内膜容受性的改变、异常血管增生、卵巢功能异常、免疫功能异常等有关[13]。

3. 染色体异常

3.1. 流产夫妇的染色体异常

3.1.1. 染色体结构异常

染色体结构异常主要包括相互异位、罗氏异位等。相互异位是指 2 条或 2 条以上非同源染色体分别发生断裂, 断裂片段互相交换并重接, 这种染色体重排方式在新生儿中发生率为 0.13%~0.17%, 相互异位携带者在减数分裂过程中可产生大量不平衡配子, 因而发生不孕不育、复发性流产或子代染色体异常的风险显著增加。罗氏异位是通常发生在人类近端着丝粒染色体 D、G 组之间或组内的一种平衡异位形式, 男性罗氏异位携带者更多表现为生精障碍、不育等, 原因可能是异位引起的睾丸体积和睾酮减少, 女性携带者则更多表现为流产等不良妊娠结局[14] [15]。

3.1.2. 染色体数目异常

数目异常包括整倍体和非整倍体。胚胎染色体异常中以染色体三体核型最多见, 常见的还有 13、18、21 三体等。RSA 的发生不仅与常染色体异常关系密切, 还与胚胎性染色体异常相关。

3.1.3. 染色体多态性

染色体多态性主要是指染色质非病理性的微小变异, 通常认为不会引起表型效应。但是近年来越来越多的研究表明染色体多态性与不孕不育、RSA、精子质量下降有一定关系, 且 RSA 患者的染色体多态性检出率也显著高于正常对照人群。

3.2. 胚胎来源染色体异常

胚胎在配子形成中或受精卵分裂过程中染色体突变, 致使胚胎染色体异常, 不能正常发育, 最终导致早期胚胎死亡或流产。胚胎染色体异常来源于两个方面: 一是在配子形成或受精卵分裂过程中受内外因素的影响, 染色体发生畸变, 导致胚胎不能正常发育, 继而死亡、流产或畸形; 二是由父母遗传而来,

夫妇中任何一方的染色体异常, 都有可能遗传给胎儿, 从而引起胚胎停育或自然流产。

4. 免疫因素

随着生殖免疫学研究的不断深入, 发现 60% 以上的 RSA 是由免疫紊乱所致, 80% 的不明原因 RSA (unexplained RSA, URSA) 与免疫因素紧密相关, 并且越来越多的研究证据显示 URSA 的发病和母胎间免疫耐受失衡, 即妊娠免疫耐受失衡有关[16], 母胎免疫耐受格局的形成失败或被破坏是 URSA 发生的主要发病机制[15]。根据免疫性流产的发病机制不同, 将其分为自身免疫异常和同种免疫异常。

4.1. 自身免疫异常

目前常见的自身免疫病包括抗磷脂综合征(Antiphospholipid syndrome, APS)、系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)、甲状腺自身免疫等。

APS 是一类由抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL)引起的全身性自身免疫疾病, 原发表现为动/静脉血栓形成和病理妊娠, 后者包括孕 10 周前 RSA、孕 10 周及以上胎死宫内、子痫前期/子痫或胎盘功能不全所致的早产等[17] [18]。aPL 异常是导致受精卵着床困难, 胎盘滋养层细胞发育不良以及胎盘功能减退的主要原因之一, 包括抗心磷脂抗体、抗 β_2 糖蛋白 1 抗体、狼疮抗凝物等。研究表明[19], aPL 可导致母胎界面血管内皮损伤、局部补体激活、中性粒细胞和单核细胞聚集等, 继而引起微血栓形成, 影响胚胎血供等。

SLE 是一种因免疫系统功能紊乱而导致的系统性自身免疫疾病, 可出现多脏器多系统损害[20], 其病因及发病机制复杂。30%~80% 的 SLE 患者血清中发现存在 aPL, 这些患者发生不良妊娠结局的风险更大, 其中 RSA 是 SLE 最常见的妊娠并发症之一[21]。研究显示[22], 妊娠期合并 SLE 时, 胎盘会因受到免疫损伤导致各种不良妊娠结局。虽然随着医学的进步, SLE 妇女妊娠不良结局发生率较之前下降, 但相比正常人群比例仍偏高[23]。

甲状腺自身性免疫(thyroid autoimmunity, TAI)是指甲状腺自身抗体(anti-thyroid autoantibody, ATA)阳性, 但不伴有血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)降低[24]。甲状腺自身抗体是一种以自身甲状腺组织作为靶抗原的自身抗体, 主要包括抗甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体及促甲状腺激素受体抗体, 三者均是反映自身免疫性甲状腺疾病的特异指标[25]。De Leo 和 Pearce [26]研究发现, 与非 TAI 女性相比, TAI 女性的流产风险显著增加。TAI 增加流产发生率的机制复杂, 尚不完全清楚, 主要与母体存在免疫功能改变、甲状腺自身抗体对胎盘的直接损害作用阻碍妊娠过程、局部甲状腺素的降低等有关。

4.2. 同种免疫异常

正常妊娠需要母体免疫系统对父方来源的胎儿组织发生免疫识别和产生免疫反应, 建立起一个对胎儿局部免疫耐受环境[27]。同种免疫型 RSA 的发生可能与封闭抗体不足或缺乏、Th1 型细胞因子过度表达、自然杀伤细胞功能异常、调节性 T 细胞平衡失调等因素有关。

5. 血栓前状态

78% RSA 的患者至少有 1 项血栓前状态(prethrombotic state, PTS)的相关检测指标异常, 高凝状态导致微循环障碍, 从而使子宫动脉血液循环下降, 最终造成妊娠丢失。PTS 是指血液中的成分发生某些病理改变, 使血液呈高凝状态而易于形成血栓的一种病理状态[28]。当母体血液循环处于高凝状态, 母胎界面局部易形成微血栓, 降低胎盘血供, 引起胚胎或胎儿缺血缺氧, 最终导致胚胎或胎儿的发育不良而流产[29]。姜朵生[30]等研究发现针药联合治疗复发性流产患者, 通过干预血栓前状态及子宫内膜容受性,

从而改善了患者妊娠结局。

6. 内分泌异常

目前 RSA 的发病机制复杂, 其中内分泌因素占 8%~12%, 主要包括多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高雄激素血症、黄体功能不足(Luteal Phase Defect, LPD)等。

PCOS 是育龄期女性最常见的生殖内分泌疾病之一, 以长期排卵功能障碍、雄激素过多及卵巢多囊样改变为主要特征[31]。调查显示, PCOS 导致的生殖障碍, 除不孕外, 妊娠后自然流产的发生率为 40% [32], 较正常妊娠妇女增加 3 倍以上[33]。顾恒等[34]研究结果发现 PCOS 患者存在相关免疫功能基因表达差异, 这些差异表达的基因通过调控 NF- κ B 信号传导途径和 B、T 细胞受体信号通路, 在 RSA 的发生中可能扮演着重要的角色。

高雄激素血症是 PCOS 的突出特点, 其患者体内高雄激素低孕激素状态可诱导体内自身免疫反应活跃, 表现为体内组织特异性和非特异性自身抗体(抗卵巢抗体、抗甲状腺抗体和抗核抗体等)阳性[35]。卵巢局部的高雄激素环境阻碍卵泡的正常生长, 造成无排卵或稀发排卵状态, 导致妊娠率降低。

IR 是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和效率下降, 机体代偿性分泌过多的胰岛素产生高胰岛素血症。研究表明[36], IR 患者发生 RSA 主要机制主要为: IR 通过 P13K 途径引起卵母细胞的葡萄糖转运和摄取异常, 能量代谢异常则直接影响卵母细胞的发育和成熟及子宫内膜蜕膜化过程, 直接改变某些蜕膜标志物等基因的正常表达, 使蜕膜发育不良从而不能维持正常妊娠, 发生反复流产。

LPD 是导致先兆流产及不孕不育的重要原因, 在不孕妇女中约为 3%~8% [37]。LPD 又称为黄体功能缺陷、黄体功能不全, 是由于黄体发育不良或者过早的退化, 造成孕酮的分泌不足, 或子宫内膜对于孕酮的反应能力降低, 从而导致分泌期的子宫内膜发育迟缓甚至停止, 最终造成不孕或早期流产[38]。

综上所述, RSA 发病机制复杂, 目前主要与染色体异常、生殖道解剖异常、内分泌失调、血栓前状态、自身免疫因素以及同种免疫异常等相关。因此在临床诊治中, 对于 RSA 患者要有针对性诊断, 避免盲目性, 建议对临床出现一次不明原因流产(包括生化妊娠)的患者, 进行全身及胚胎染色体的检查, 降低临床流产率, 减轻患者的心理负担。

参考文献

- [1] 钟兴明. 关于复发性流产诊治中争议问题的思考[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(9): 1045-1050.
- [2] 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090. <https://doi.org/10.19538/j.fk2020110113>
- [3] 赵爱民, 李聪聪. 复发性流产的诊治现状与未来[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1033-1035. <https://doi.org/10.19538/j.fk2020110101>
- [4] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [5] Homer, H.A., Li, T.C. and Cooke, I.D. (2000) The Septate Uterus: A Review of Management and Reproductive Outcome. *Fertility & Sterility*, **73**, 1-14. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00480-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00480-X)
- [6] Salim, R., Miel, J., Savvas, M., et al. (2007) A Comparative Study of Glycodelin Concentrations in Uterine Flushings in Women with Subseptate Uteri, History of Unexplained Recurrent Miscarriage and Healthy Controls. *European Journal of Obstetrics Gynecology & Reproductive Biology*, **133**, 76-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.09.005>
- [7] 代会颖, 李泽武, 李瑞梅, 等. 子宫畸形导致复发性流产的研究现状[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(7): 836-840. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-3845.2019.07.024>
- [8] 袁俏奇, 王振宇, 钟彩娟, 等. 子宫畸形合并妊娠的诊治进展[J]. 广州医科大学学报, 2018, 46(2): 125-129.
- [9] Mastrolia, S.A., et al. (2016) Bicornuate Uterus Is an Independent Risk Factor for Cervical os Insufficiency: A Retrospective Population Based Cohort Study. *Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*, **30**, 2705-2710.

- <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1261396>
- [10] 茹晓莉, 段华, 王永军, 等. 宫腔粘连发生和预后的相关因素研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(29): 5712-5715+5730. <https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2014.29.029>
- [11] 陈骊, 王智亮, 邹敏. 子宫肌瘤相关性不孕研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(15): 2122-2124.
- [12] 张京顺, 邹莹, 郑连文, 等. 子宫腺肌病对女性不孕影响的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(8): 1809-1812.
- [13] 林芸, 孙信, 薛敏. 子宫腺肌症致女性不孕机制的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(3): 284-286. <https://doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2018.03.039>
- [14] Kathelijin, K., Catherine, S., Willem, V., et al. (2023) A Proposal for Reproductive Counselling in Carriers of Robertsonian Translocations: 10 Years of Experience with Preimplantation Genetic Diagnosis. *Human Reproduction*, **24**, 2365-2371.
- [15] Almesned, R.K., Alsuhaibani, S.S., Alali, H.J., et al. (2020) Male Infertility in Robertsonian Translocation: A Case Report. *American Journal of Case Reports*, **21**, e921616. <https://doi.org/10.12659/AJCR.921616>
- [16] 崔蓉, 钟兴明. 免疫因素与复发性流产[J]. 中国医刊, 2020, 55(3): 241-244.
- [17] 李聪聪, 赵爱民. 不明原因复发性流产的免疫指标筛查及诊治策略[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(8): 567-570.
- [18] Ruizirastorza, G., Crowther, M., Branch, W., et al. (2008) Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, **10**, 230. <https://doi.org/10.1186/ar2536>
- [19] Sciascia, S., Amigo, M.C., Roccatello, D., et al. (2017) Diagnosing Antiphospholipid Syndrome: "Extra-Criteria" Manifestations and Technical Advances. *Nature Reviews Rheumatology*, **13**, 548-560. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.124>
- [20] 秦朗, 高睿. 自身免疫型复发性流产诊治中的争议与展望[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(3): 189-195.
- [21] 陈晓梅, 吴雪, 罗采南, 等. 系统性红斑狼疮的靶向治疗药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(23): 2310-2317.
- [22] 王海燕. 复发性流产与自身免疫性疾病[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1040-1045. <https://doi.org/10.19538/j.fk2020110103>
- [23] Eudy, A., et al. (2018) Effect of Pregnancy on Disease Flares in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases: A Journal of Clinical Rheumatology and Connective Tissue Research*, **77**, 855-860. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212535>
- [24] Mehta, B., Luo, Y., Xu, J., et al. (2019) Trends in Maternal and Fetal Outcomes among Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus in the United States: A Cross-Sectional Analysis. *Annals of Internal Medicine*, **171**, 164-171. <https://doi.org/10.7326/M19-0120>
- [25] Poppe, K.G. (2021) Management of Endocrine Disease: Thyroid and Female Infertility: More Questions than Answers? *European Journal of Endocrinology*, **184**, R123-R135. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1284>
- [26] 鲍时华, 林其德. 甲状腺自身抗体与复发性流产[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(2): 94-98.
- [27] De Leo, S. and Pearce, E.N. (2018) Autoimmune Thyroid Disease during Pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 575-586.
- [28] 蔺莉, 蔡晓辉. 复发性流产免疫学病因研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(2): 152-154.
- [29] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(10): 861-875.
- [30] 谢宝珍, 郜洁, 罗颂平. 祛瘀与安胎并举: 中医药诊治血栓前状态合并妊娠期绒毛膜下血肿的研究述评[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6218-6222.
- [31] 姜朵生, 桂雨涵, 严江天, 等. 针药联合对复发性流产患者血栓前状态子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(3): 635-638.
- [32] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.002>
- [33] Mendoza, N., et al. (2013) Spanish Menopause Society Position Statement: Use of Tibolone in Postmenopausal Women. *Menopause—The Journal of the North American Menopause Society*, **20**, 754-760. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31827b18c5>
- [34] Palomba, S., Falbo, A., Russo, T., et al. (2010) Pregnancy in Women with Polycystic Ovary Syndrome: The Effect of Different Phenotypes and Features on Obstetric and Neonatal Outcomes. *Fertility & Sterility*, **94**, 1805-1811. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.043>

-
- [35] 顾恒, 李龙毓, 李铭臻, 等. 多囊卵巢综合征伴不明原因复发性流产患者外周血免疫调节基因表达谱的差异分析[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(3): 247-255. <https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20210036>
- [36] 叶春雨, 陈秀荣, 邱凌钰, 等. 胰岛素抵抗与复发性流产相关性研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(2): 243-246. <https://doi.org/10.19538/j.fk2022020127>
- [37] 何伟娟, 古艳芬, 刘仕霞. 黄体酮胶丸治疗黄体功能不足致不孕及早期流产 100 例临床观察[J]. 广东医学院学报, 2011, 29(2): 171-172.
- [38] 黄卡立. 两种黄体支持方法在多囊卵巢综合征不孕患者体外受精-胚胎移植后妊娠结局的对比研究[J]. 中国实用药, 2010, 5(9): 79-80. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2010.09.15>