

稽留流产相关影响因素的研究

张秀萍¹, 任玉环^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院妇科, 青海 西宁

Email: 1126684194@qq.com, *13997033805@163.com

收稿日期: 2021年5月17日; 录用日期: 2021年6月3日; 发布日期: 2021年6月24日

摘要

稽留流产是产科一种较多发的疾病, 其发病率在国家二胎政策开放后高龄孕妇明显增加的趋势改变下逐年上升, 严重影响了孕妇身心健康及社会医疗卫生公共事业, 国内外均对稽留流产的发生机制展开了诸多研究, 但具体发病机制目前仍尚不明确, 因此本综述旨在探讨稽留流产的相关影响因素, 以为妇产科临床医师对稽留流产进行早期有效预防和干预提供依据, 降低临床早孕期稽留流产及其相关并发症的发生率, 改善妊娠结局, 确保母婴健康, 推动健康中国目标的实现。

关键词

稽留流产, 过期流产, 影响因素

Study on Influencing Factors of Missed Abortion

Xiuping Zhang¹, Yuhuan Ren^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gynecology, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Email: 1126684194@qq.com, *13997033805@163.com

Received: May 17th, 2021; accepted: Jun. 3rd, 2021; published: Jun. 24th, 2021

Abstract

Missed abortion is a kind of more frequent obstetric disease, and its incidence is increasing year by year under the trend of the obvious increase of elderly pregnant women after the opening of the national two-child policy, seriously affecting the pregnant women's physical and mental health and social health utilities. Many researches on the mechanism of missed abortion have been car-

*通讯作者。

ried out at home and abroad, but the specific pathogenesis is still unclear. Therefore, this review aims to explore the related influencing factors of missed abortions, in order to provide the basis for obstetrics and gynecology clinicians to effectively prevent and intervene missed abortions in early pregnancy, reduce the incidence of missed abortions in early pregnancy, improve pregnancy outcome, ensure the health of mother and child, and promote the realization of the goal of Healthy China.

Keywords

Missed Abortion, Expired Abortion, Influence Factor

Copyright © 2021 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

稽留流产(missed abortion)又称过期流产,是指胚胎或胎儿已死亡滞留宫腔内未能够及时自然排除者,属于自然流产的一种特殊形式[1]。根据国外相关研究[2],孕妇行阴道彩超检查时符合下列两项诊断标准之一即可诊断为稽留流产:1) 胚胎长度 ≥ 7 mm 未见原始心管搏动,在为期 1~2 周的随访中仍未见胎心;2) 孕囊大小 ≥ 25 mm 未见胚胎,在为期 1~2 周的随访中仍未见胚胎。稽留流产的临床表现通常为嗜睡、乏力、头晕、恶心、呕吐和乳房胀痛等妊娠反应逐渐消失,阴道不规则流血,部分孕妇伴随明显的下腹疼痛症状,若处理不及时便会出现感染、贫血、不孕等不良并发症。稽留流产的病因十分复杂,诸如不良环境因素、遗传因素、生殖道感染因素、免疫异常、细胞增殖与凋亡、内分泌因素、血栓因素及其他因素等都与本病有关,除此之外,目前仍有 50% 患者病因尚不明确。在各种因素的影响下,一旦未能及时发现和处理,就会导致稽留流产,最终造成妊娠失败。本文为了进一步探究稽留流产的影响因素进行了以下综述。

2. 胎盘及绒毛血管因素

胎盘绒毛血管发育在胚胎的生长发育过程中尤为重要,而胎盘绒毛血管的形成过程实际为血管内皮细胞的生长发育过程。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一类对血管内皮细胞有生长刺激作用和趋化作用的有着高度特异性的促血管内皮细胞有丝分裂原,它对新血管的形成、维持血管壁的完整性及通透性发挥着十分重要的意义,是血管生成最重要的调节因子,参与了从受精、着床、胎盘形成、胎儿生长发育到分娩的全过程。VEGF 的表达区域进行形态学从形态学来讲其本质为绒毛血管形成区域,它控制着胎盘血管网络建立的完整性。其中 VEGFR 是一种酪氨酸激酶受体,它广泛分布在血管内皮细胞上,可分为 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 三个受体,VEGF 及上述其三个受体诱导着最原始的血管发生,其中由 VEGFR2 发挥主要作用。VEGF 的表达能力下降会减弱内皮细胞侵袭、迁徙以及增殖等功能,可相应减弱血管通透性相关活性因子的表达,有可能发生绒毛血管、蜕膜血管生成减少等病理改变,导致无法建立完善的胎盘血管网路,母胎间血流供应及物质交换严重受到影响,最终可形成稽留流产的不良结局[3]。

3. 遗传因素

从遗传学来说,胚胎染色体的异常也是稽留流产的主要原因之一,其中尤其是染色体数目异常最为常见,占 86%,染色体结构异常的发生率大约只占 2%~5% [4],导致胚胎染色体数目异常的因素主要包

括受精卵卵裂时染色体不发生分离及配子形成时染色体不发生分离等, 通常分为染色体数目减少一条的单体性或者染色体数目增加一条的三体性这两种情况。由 13、16、18、21、22、X 和 Y 7 种染色体的非整倍体导致的染色体数目异常在染色体异常中占比高达 90% 以上[4], 而经过基因剂量效应的作用, 多倍体或单倍体染色体核型的胚胎极大可能会发生停育、流产等[5]。目前已有相当数量的研究结果证实, 除部分 21-三体 and 性染色体数目异常之外, 其他所有的染色体数目异常情况基本都将面对胚胎停育的不良结局。而上述 21-三体 and 性染色体数目异常胚胎克服基因剂量效应的影响发育成熟后也多会在智力、生殖及生长发育等方面表现出严重缺陷。有研究者采用荧光原位杂交技术(FISH 技术)对 100 例稽留流产病例进行研究, 研究发现: 异常染色体检出率占 50.00%, 其中 16-三体异常占比最高达 32.00%, XXX、21-三体最低均占 2.00%, 这一结果和郑雷[6]、白瑞芳[4]等人的研究结果相符, 充分说明了染色体数目异常为稽留流产的主要因素之一。

4. 环境因素

近年来学术界对因日趋严重的环境污染所致的稽留流产逐渐重视, 关于环境因素与稽留流产关系的相关研究成为热点, 因外部不良环境造成胚胎发育停滞甚至进一步发生相关不良并发症的比例逐年升高。尤其对直接接触污染环境的育龄期女性群体而言, 发生稽留流产的比例更高, 包括工作于化工厂、理发店、皮制品生产行业、及接触农药、化肥等妇女; 另一方面, 由于装修材料及装修后室内通风条件差等因素, 居所装修后空气中甲醛浓度超标率为 77.8%~92.9%, 甲醛超标可致基因突变和染色体异常, 最终导致稽留流产。张晶[7]等人研究发现房屋装修 1 年内居住的孕妇胚胎停育的发生率要高于 1~3 年和 3 年以上居住者。来文娟等人[8]对稽留流产患者与健康孕产妇所接触毒害环境因素予以比较分析, 得出结论: 化工厂环境、农药品接触环境、周围电磁环境、装修完环境、长期饮酒史、长期药物依赖史、精神刺激史等相关诸多因素均为可导致稽留流产发生的环境因素。既往不良妊娠结局次数随着体内有机氯农药残留水平的升高而有增加的趋势, 有机氯农药在体内的残留物对胎儿生长发育有直接或间接毒性作用, 可导致不良妊娠结局发生的几率明显增加。部分学者从环境内分泌干扰效应着手, 进行研究, 认为含有毒害物质的环境内分泌干扰物会扰乱早期妊娠女性正常的内分泌系统, 体内雌激素活性水平升高, 进而影响孕妇健康及胚胎发育, 造成胚胎停止发育、稽留流产[9]。

5. 解剖学因素

正常的解剖结构是器官、系统维持正常生理功能的必要条件。根据国外相关研究[10]通过宫腔镜检查对胚胎停育患者的宫腔情况进行观察, 子宫解剖结构异常的患者占有所有胚胎停育患者的 21%, 其中子宫畸形占比最高为 12%, 宫腔粘连占比为 7%, 粘膜下肌瘤占比最低为 2%。由此可知, 生殖器官畸形与病变与胚胎停育存在明显的内在联系。生殖器官畸形起病隐匿, 在妊娠前症状多不明显, 畸形若未能通过必要的医疗操作得到及时纠正, 则易导致胚胎停育的不良妊娠结局, 而在众多生殖器官畸形引起胚胎停育的病例中最为常见的是纵膈子宫。根据 Chan YY 等人[11]对先天性子宫畸形妇女的生殖结局的回顾性研究, 患有纵膈子宫的妇女相较于子宫结构正常的妇女而言, 可能面临着更高的早期稽留流产等风险威胁。王薇等人[12]研究发现胚胎停育的纵膈子宫患者行纵膈切除术后虽然妊娠率及早产率无明显改善, 但胚胎停育率明显下降, 足月产率明显升高, 因此, 表明纵膈子宫与胚胎停育存在一定关系。卫红等人[13]研究表明, 与初次妊娠者相比较, 既往有流产史的孕妇发生胚胎停育的比例明显更高, 该研究提出重复流产、子宫内膜的机械或炎性损伤与胚胎停育间存在明显相关性。

6. 感染因素

生殖道感染引发的胚胎停止发育越来越引起妇科医界的重视。江白玲等人[14]通过对胚胎停止发育患

者与正常早孕人流的孕妇的生殖道沙眼衣原体和支原体等微生物感染率进行对比研究, 结果提示女性生殖道解脲支原体(*Urea plasma urealyticum*, UU)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*, CT)感染是引起胚胎停止发育的独立危险因素之一。淋球菌感染例数均为零, 可能与样本例数少、发病率低有关。两组滴虫、假丝酵母菌、加德纳菌感染比较, 差异无统计学意义。说明这 3 种细菌与胚胎停止发育的关系不大。大多数学者认为, 妊娠妇女体内孕激素的激增变化可能会抑制细胞免疫, 致使免疫力下降, UU 感染感染几率增加, UU 感染后炎性细胞浸润, 炎性细胞, 尤其是巨噬细胞会分泌大量对蜕膜血管的形成有抑制作用的细胞因子: TNFII、IL-6 以及 NO 等, 最终可导致胚胎死亡。此外, UU 还可以使胎膜上的花生四烯酸转变成为可以呈递炎性递质, 还能增加子宫平滑肌敏感性的前列腺素, 促使孕妇发生流产或早产。妊娠期感染 CT 通常不表现出明显症状, 对妊娠女性而言, CT 主要损伤的是宫颈的柱状上皮细胞, 宿主一旦感染 CT 病毒后毒株便有机会上延至子宫内膜, 可导致体内免疫系统被炎性反应激活, 之后便诱导抗 CT 细胞因子大量产生, 对胚胎植入、发育过程以及母体自身免疫系统保护着胚胎的各项调节机制起到干扰作用。另外孕妇妊娠后迅速增加的 P、E 可加重 CT 毒性作用, 进一步破坏母体的自身免疫耐受等机制, 导致胚胎组织丢失。综上所述, UU 与 CT 感染与胚胎停止发育的关系密切。

7. 内分泌因素

人体的性激素水平调节主要通过下丘脑 - 垂体 - 卵巢性腺轴得以实现, 当此调节出现因各种生理和病理原因如紊乱、垂体占位病变以及垂体功能异常引起调节异常后, 就会对影响下丘脑促性腺激素的合成与释放, 造成卵泡发育与排卵障碍的发生, 进一步干扰正常的受精过程, 最终形成胚胎停育甚至不育的不良结局。临床中常用内分泌指标通常包括血清人绒毛膜促性腺激素(HcG)、雌二醇(E)、孕酮(P)、泌乳素(PRL)等, 临床中可以发现既往有过胚胎停育的孕妇上述激素的水平与正常孕妇有明显的差异。有人通过对 89 例有胚胎停育史患者体内激素水平, 发现研究对象中内分泌激素水平异常者 73 例(82.2%), 内分泌水平正常者 16 例(17.8%)。其中最为常见的三种内分泌激素异常形式包括: 单纯泌乳素高、泌乳素高合并雌激素低、单纯雌激素低, 其发生率分别为 36.0%、26.0%、17.8%。73 例内分泌激素水平异常患者经相应治疗后再孕后胚胎发育良好者 71 例(97.3%), 不良者 2 例(2.7%)。上述研究结果充分表明, 内分泌激素水平异常与胚胎停育的发生存在明显的相关性。在各类性激素中, PRL 对卵泡发育成熟以及胚胎着床起着最直接的作用, PRL 也很容易受情绪因素的影响而产生波动, 急性或慢性的精神紧张均可使血中 PRL 水平升高, 进而影响胚胎发育。上述研究中泌乳素高者占有相当的比例, 这可能与现代社会妇女承担的各方面压力较大, 因此精神心理因素对胚胎发育的影响也是非常值得重视的。心理压力过重精神紧张可引起内分泌失调, 特别是导致泌乳素增高; 内分泌失调又会引起胚胎停育, 在不育患者中可能形成恶性循环。除内分泌激素失调外, 下列内分泌疾病诸如黄体功能不足、EMT、PCOS、HPRL、甲状腺功能异常、高胰岛素血症等内分泌系统疾病均与胚胎停育有着密切相关, 均可引起胚胎发育障碍。

8. 免疫因素

妊娠可以视为一种半同种移植现象, 妊娠后母体的免疫细胞会通过复杂的各种免疫调节机制产生免疫耐受效应, 从而保证胚胎免遭母体的排斥反应。正常情况下妊娠母体以体液免疫应答为主, 由此可初步推测病理性妊娠等可能与母体的免疫系统平衡趋向于细胞免疫为主, 而体液免疫的趋向不足有关。下列免疫因素可能与稽留流产有关: 抗心磷脂抗体; 抗核抗体; 抗 DNA 抗体; 缺乏血浆蛋白 A 所致的免疫体系紊乱; 免疫细胞所分泌的白介素 2、肿瘤坏死因子、个别干扰素等[15]。母体与胎儿的血型不合可能也与稽留流产之间存在关系, 比如 ABO 血型不合和 Rh 血型不合等, 我们国家则是以孕妇 O 型血, 而胎儿则为 A 或 B 型血的溶血为主, 即 ABO 溶血, 即胎儿的红细胞表面携带的是 ABO 血型抗原, 红细胞

便可通过胎盘屏障进入到母体血液循环, 可致使母体产生相应抗体, 此抗体再次经过胎盘屏障进入胚胎血液循环, 导致母体及胎儿因为血型不合而发生同种免疫反应的发生, 不可避免的导致新生儿溶血等不良反应的发生, 最终影响胚胎的发育进程, 导致流产[8]。

9. 总结

除了上述所提及的各种稽留流产影响因素外, 还有其他许多因素有待深入研究, 如全身疾病(血液系统疾病、严重贫血、风湿免疫系统疾病、高热、高血压等)、既往多次孕产史、高龄孕妇(>35岁)、不良生活习惯(长期抽烟、酗酒)和医源性损害(药物、手术操作创伤史)等, 这些不良因素与稽留流产之间是否存在联系以及具体发生机制有待开展大量临床试验来进行研究, 以进一步探索稽留流产具体病因, 以便临床上有更好的措施去预防及治疗该病及其不良并发症, 减少孕产妇的流产率, 改善妊娠结局, 保障母婴健康。

参考文献

- [1] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [2] Li, Y., Liu, X., Sun, Y., et al. (2017) The Expression of PDCD4 in Patients with Missed Abortion and Its Clinical Significance. *Reproductive Sciences*, **24**, 1512-1519. <https://doi.org/10.1177/1933719117692044>
- [3] 彭燕, 莫吉祥, 王新. MicroRNA-126 和血管内皮生长因子在胚胎停育绒毛组织中的表达及相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(15): 76-80.
- [4] 白瑞芳, 侯东霞, 董弘, 周燕, 马科, 王晓华, 冀小平. 孕早期胚胎停育染色体数目异常的比较和分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52(11): 1294-1296.
- [5] 宋兰林, 熊丽, 刘思平, 刘洁, 钟梅, 高云飞, 吴瑞枫, 余艳红. FISH 技术在快速诊断自然流产胚胎染色体数目异常中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(9): 1605-1607.
- [6] 郑雷, 何晓春, 李巍, 等. FISH 方法进行孕早期胚胎停育及自然流产的遗传学因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(11): 863-865.
- [7] 张晶, 侯雪凤, 姚海凤. 环境因素对胚胎停育的影响因素分析[J]. 首都食品与医药, 2015, 22(18): 16-17.
- [8] 来文娟. 环境因素对胚胎停育的影响[J]. 健康大视野, 2019(12): 15.
- [9] 于玲, 鲁衍强, 汤萍, 等. 山东临淄地区女性叶酸代谢相关基因位点多态性与胚胎停育相关性研究[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(6): 534-536, 543.
- [10] Hrazdirova, L., Sosna, O., Mara, M., et al. (2011) "See and Treat" Hysteroscopy after Missed Abortion. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies*, **20**, 14-17. <https://doi.org/10.3109/13645706.2010.496999>
- [11] Chan, Y.Y., Jayaprakasan, K., Tan, A., et al. (2011) Reproductive Outcomes in Women with Congenital Uterine Anomalies: A Systematic Review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **38**, 371-382. <https://doi.org/10.1002/uog.10056>
- [12] 王薇. 纵隔子宫与原发不孕和胚胎停育的关系[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [13] 卫红, 于书君, 曹晓辉. 27464 例人工流产孕妇高危因素分析[J]. 江苏医药, 2012, 38(22): 2735-2736.
- [14] 江白玲, 王薇华, 李雪莹. 胚胎停止发育的生殖道感染因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(20): 3319-3320.
- [15] 王云, 孙巧霞, 随璐. 547 例胚胎停育妇女相关危险因素分析[J]. 中外医学研究, 2015, 13(21): 56-58.