

文章编号: 1003-6946(2018)11-0822-04

# 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

李 洁

(南京鼓楼医院,江苏南京 210008)

中图分类号: R714.21

文献标志码: B

一对夫妻多次发生的自然流产,为复发性流产(recurrent spontaneous abortion,RSA)。其病因复杂,缺乏特异性临床表现,诊治有一定难度,且部分治疗措施尚存在争议。2016 年中华医学会妇产科学分会产科学组制定了“复发性流产诊治的专家共识”(简称“共识”)<sup>[1]</sup>,其推荐的部分观点仍为初步认识,尚需更有力的循证医学证据予以验证。欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology,ESHRE)早期妊娠指南发展组(Early Pregnancy Guideline Development Group)也于 2017 年发布了“复发性流产的诊治指南”<sup>[2]</sup>(简称“ESHRE 指南”),二者对 RSA 诊治的推荐大同小异,本文通过复习相关文献及其他指南,旨在为各级临床医生对 RSA 的恰当诊治提供参考。

## 1 RSA 的定义

各国不尽相同。英国皇家妇产科医师协会(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists,RCOG)定义为与同一性伴侣连续发生 3 次或 3 次以上并于妊娠 24 周前的胎儿丢失<sup>[3]</sup>;美国生殖医学学会的标准是 2 次或 2 次以上妊娠失败<sup>[4]</sup>;ESHRE 的定义是 2 次或 2 次以上在妊娠 24 周之前的胎儿丢失;我国将 3 次或 3 次以上在妊娠 28 周之前的胎儿丢失定义为 RSA,同时提出应重视连续发生 2 次的流产并予评估<sup>[1]</sup>。

## 2 RSA 的病因及筛查

### 2.1 流行病学因素 RSA 发生率约 5%。夫妇双方高

法林 3.75 mg,每晚 1 次,口服;抗生素预防感染,控制输入液量及输入速度,监测凝血功能、心肺功能,患者无胸闷、心慌、心累、气紧等不适,同时回奶。产后第 2 天复查 INR 1.24,开始华法林 3.75 mg 和 2.5 mg 交替服用。患者引产后情绪激动、烦躁易怒,思想消极,情绪波动大,但患者及家属拒绝接受药物治疗,遂嘱家属 24 小时陪伴,同时家属配合医护做好防自伤、自杀等,予心理疏导等支持。患者于产后第 3 天,复查 INR

龄、多次流产史是 RSA 的风险因素<sup>[4,5]</sup>。“共识”提出对于 RSA 患者,应详细询问夫妇双方的病史、生活习惯及家族史等,按照时间顺序详细描述既往流产情况。“ESHRE 指南”建议设立 RSA 专病门诊提供专业的咨询、检查及治疗。

2.2 子宫结构异常 包括先天性异常(子宫畸形、子宫颈机能不全等)和获得性异常(宫腔粘连、子宫肌瘤等)在 RSA 中约占 12.6%<sup>[6]</sup>。“共识”推荐对 RSA 患者行盆腔超声检查、宫腔镜或腹腔镜检查。“ESHRE 指南”指出经阴道三维超声在鉴别子宫纵隔和双角子宫时更有优势。

2.3 血栓前状态(pre-thrombotic state,PTS) 包括两种类型:①先天性(又称为遗传性)PTS,是因与凝血和纤溶有关的基因突变造成,如:V 因子和 II 因子(凝血素)基因突变、蛋白 S 缺乏等。②获得性 PTS 主要包括抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome,APS)、获得性高半胱氨酸血症以及其他引起血液高凝状态的疾病。PTS 发生在妊娠期可导致子宫螺旋动脉或绒毛血管微血栓形成,甚至形成多发性胎盘梗死灶,导致子宫-胎盘循环血流灌注不良,增加 RSA 和胎死宫内的危险。PTS 导致 RSA 的证据等级为 I 级。

2.3.1 遗传性 PTS 研究显示 RSA 与遗传性 PTS 之间可能无关或是相关性很弱,对 RSA 者是否行 PTS 的筛查存在争议<sup>[7]</sup>。“ESHRE 指南”不建议常规行先天性 PTS 的筛查。“共识”建议在有条件的医院行蛋白 C、蛋白 S、XII 因子、抗凝血酶 III(AT-III)等 PTS 标志物的检测。

### 1.44 病情稳定出院。

出院后嘱其继续抗凝治疗,定期复查凝血功能,并于心脏外科门诊随诊。必要时华西医院心理卫生中心门诊就诊。现出院后 1 月,电话随诊,患者无胸闷、心慌、心累等不适,情绪亦逐渐好转。继续华法林抗凝治疗,恶露很少,乳腺无胀感,复查 INR 维持在 1.5~2.5。

(收稿日期:2018-06-15;修回日期:2018-09-18)

2.3.2 获得性 PTS 狼疮抗凝物(LA)和抗心磷脂抗体(ACA)与RSA有非常强的相关性,OR值分别为7.79(95%CI 2.30~26.45)和5.61(95%CI 1.26~25.03) 抗 $\beta$ 2糖蛋白1( $\beta$ 2 GP1)也会增加RSA的风险(OR 2.12; 95%CI 0.69~6.53)<sup>[7]</sup>。“共识”与“ESHRE指南”均建议对两次妊娠失败后的RSA者行凝血功能、LA、ACA(IgG和IgM)和 $\beta$ 2 GP1检测。

高同型半胱氨酸血症是RSA的重要危险因素(OR 7.02 95%CI 3.85~12.80),维生素B12缺乏也与RSA相关(OR 16.39, 95%CI 7.71~34.80)<sup>[8]</sup>。故有条件的医院可行同型半胱氨酸和维生素B12等检查。

2.4 遗传因素 约45%的自然流产是染色体异常所致<sup>[9]</sup>。“共识”与“ESHRE指南”均建议对RSA夫妇外周血及其流产物行染色体核型分析。约1.9%~3.5%<sup>[10]</sup>的夫妇中存在一方染色体异常。因染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)可以发现更小片段的不平衡改变,故推荐RSA流产物行CMA,流产组织CMA异常率为55.3%<sup>[11]</sup>。

2.5 内分泌因素 内分泌功能紊乱与RSA相关。但多囊卵巢综合征(PCOS)是否导致RSA发生,RCOG与美国生殖医学学会意见不一。明确的是PCOS与肥胖、高胰岛素血症、黄体生成素(LH)过度分泌、高雄激素和血栓形成等相关<sup>[12]</sup>。“共识”推荐对RSA行生殖激素水平检测,包括催乳素(PRL)、卵泡刺激素(FSH)、LH、雌激素、雄激素及孕激素水平,“ESHRE指南”则不建议常规检查。故是否检查应据患者个体情况而定。

甲状腺激素紊乱增加妊娠丢失风险,约28.8%的RSA存在甲状腺自身抗体(抗甲状腺球蛋白TG-Ab、TPO-Ab和抗TSH抗体)阳性<sup>[13]</sup>。“共识”与“ESHRE指南”均推荐对RSA者行甲状腺功能,尤其强调了TPO-Ab筛查。

受孕和胚胎形成阶段的高血糖会增加自然流产和先天畸形的风险,国际妇产科联盟(FIGO)倡议所有国家都进行妊娠糖尿病的筛查<sup>[14]</sup>。“共识”也建议行空腹血糖检查,必要时行糖耐量试验。

2.6 感染因素 生殖道感染及TORCH感染与RSA的发生有一定相关性,但“共识”不推荐对RSA者常规行TORCH筛查,对于既往有晚期RSA病史者,则建议孕期定期检测生殖道感染的相关指标。“ESHRE指南”没有专门讨论此项。

## 2.7 免疫因素

2.7.1 自身免疫型RSA 约5%~20%的RSA可检出ACA<sup>[4]</sup>,RSA的抗核抗体(ANA)阳性率较对照组高<sup>[15]</sup>。“共识”与“ESHRE指南”均推荐对RSA者及

曾有1次或以上不明原因的孕10周以后胎儿丢失者行ACA筛查,包括ACA、LA及 $\beta$ 2 GP1。诊断为APS者还应查ANA、抗双链DNA抗体、抗干燥综合征(SS)A抗体、抗SSB抗体等,以排除自身免疫疾病;建议有条件的医院对原因不明确RSA患者进行自身抗体筛查。

2.7.2 同种免疫型RSA 又称“原因不明复发性流产”(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)约占30%~40%,对URSA仍处于研究阶段。Aoki等<sup>[16]</sup>的研究发现,孕前外周血中NK细胞活性高的RSA者再次妊娠的流产风险明显高于NK细胞活性低的患者(71% vs 20%)。“共识”推荐有条件者可行封闭抗体检查及外周血中NK细胞的数量和(或)活性检查。但近年的前瞻性研究报道,孕前NK细胞活性与再次妊娠流产无关<sup>[17]</sup>。后续研究也显示,抗人类白细胞抗原、抗精子抗体等和RSA的发生无相关性<sup>[18]</sup>。故“ESHRE指南”不建议对于RSA者常规做细胞因子、NK细胞及抗人类白细胞抗原抗体检查。

2.8 其他因素 “共识”与“ESHRE指南”均指出要注意一些不良因素的影响,如肥胖、不良环境因素暴露、不良心理因素以及压力和吸烟酗酒等不良习惯。故临床医生在询问病史时要了解是否存在上述不良因素暴露,并指导患者在下次妊娠时尽量避免。

## 3 治疗

3.1 子宫结构异常 “共识”推荐,子宫颈机能不全者可在孕13~14周行预防性子宫颈环扎术;双角子宫或鞍状子宫者,可行子宫矫形术;子宫纵隔明显者可采用宫腔镜切除纵隔;宫腔粘连者可行宫腔镜粘连分离术;子宫黏膜下肌瘤患者宜在妊娠前行宫腔镜肌瘤切除术,体积较大的肌壁间肌瘤应行肌瘤剔除术。而“ESHRE指南”认为没有足够的证据支持宫腔镜下子宫内膜息肉或黏膜下肌瘤摘除对RSA有更多的益处,对双角子宫等行子宫重建也获益不多。新的研究显示对于子宫内膜损伤导致的不孕或流产高风险者,可用脐带间充质干细胞胶原支架移植子宫腔内促进子宫内膜增长<sup>[19]</sup>。故对于不同子宫异常的患者,应制定个性化治疗计划,与患者充分沟通,使其了解手术的利弊及术后再妊娠可能的并发症如胎盘植入、子宫破裂等。

3.2 血栓前状态 尽管有研究认为对存在PTS的早孕期RSA者常规应用低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)来改善其妊娠结局的证据不足<sup>[20]</sup>。但近来在由PTS引起的RSA中,抗凝治疗被公认为是首选的治疗方法。“共识”与“ESHRE指南”均推荐LMWH单独或联合低剂量阿司匹林(low-dose

aspirin ,LDA) 治疗 PTS; LMWH 5000 U 皮下注射 ,每天 1~2 次 ,妊娠试验阳性开始用药 ,PTS 相关的异常指标恢复正常或终止妊娠前 24 小时停药; 孕前予 LDA 50~75 mg/d。强调在用药期间监测药物不良反应。

“共识”指出对于获得性高同型半胱氨酸血症者 ,补充叶酸、维生素 B12 可取得一定疗效。Glueck 等<sup>[21]</sup>发现用左旋甲基叶酸、维生素 B6 和维生素 B12 可以降低同型半胱氨酸水平 ,甚至可以使 76% 的患者达到正常水平。

3.3 染色体异常 染色体异常所致的 RSA 无治疗手段。“共识”和“ESHRE 指南”均推荐对其行遗传咨询 ,告知再发风险 ,建议通过辅助生殖技术解决生育问题。约 76.5% 的夫妇选择行胚胎植入前诊断 (PGD)<sup>[22]</sup> ,大大降低了妊娠丢失率。

3.4 内分泌异常 “共识”建议内分泌异常的 RSA 者应在病情控制后受孕。糖尿病者孕前 3 个月停降糖药改为胰岛素治疗。美国甲状腺协会推荐 TSH> 2.5 mU/L 和 TPOAb 阳性的孕妇予以左旋甲状腺素治疗<sup>[23]</sup>。

“共识”与“ESHRE 指南”均认为没有足够证据支持二甲双胍治疗可降低 PCOS 的 RSA 患者的流产率 ,故未做推荐。Andrade<sup>[24]</sup>的研究显示应用二甲双胍可以显著降低 PCOS 或存在胰岛素抵抗的妇女妊娠丢失率 ,且在早孕期使用不增加胎儿出生缺陷发生率。故笔者认为对 PCOS 的 RSA 者可予二甲双胍试验性治疗。

3.5 感染 “共识”建议对生殖道感染的 RSA 在孕前根据病原体的类型给予针对性治疗 ,感染控制后方可受孕 ,尽量避免在孕早期使用全身性抗生素。

### 3.6 免疫异常

3.6.1 自身免疫紊乱 “共识”与“ESHRE 指南”均建议对自身免疫型 RSA 行 LDA 和 LMWH 治疗。方法如下:既往无流产史或单次流产发生在妊娠 10 周以前者 ,可不予特殊治疗 ,或 LDA 75 mg/d; 有 RSA 史及有 1 次或以上妊娠 10 周后流产者 ,确诊妊娠后予 LMWH 治疗 ,5000 U 皮下注射 ,每日 2 次 ,至分娩前停药; 有血栓病史的 RSA 者 ,孕前开始抗凝治疗 ,持续至产后 6~12 周 ,既往有血栓者产后可改用华法林; 对非典型产科 APS 进行抗凝治疗 ,定期复查碱性磷酸酶 (APL) 情况 ,胚胎发育良好且 APL 连续 3 次阴性时方可考虑停药; 对 ANA 阳性的 RSA 用肾上腺皮质激素治疗 ,泼尼松 10~20 mg/d。合并系统性红斑狼疮 (SLE) 等自身免疫性疾病的患者需要在风湿免疫科及产科医师的共同指导下 ,在病情缓解后方可选择适当时机受孕。

3.6.2 同种免疫紊乱 “共识”与“ESHRE 指南”存

在不同观点 ,前者建议如果封闭抗体阴性或 NK 细胞数量及活性升高 ,可考虑淋巴细胞免疫治疗或静脉注射丙种球蛋白; 后者认为因疗效不显著 ,不推荐对 URSA 行淋巴细胞免疫治疗 ,也不推荐将丙种球蛋白、糖皮质激素、LMWH 及 LDA 应用于 URSA 患者。研究显示应用配偶淋巴细胞或第三方淋巴细胞免疫治疗 URSA 者活胎率略有提高 (OR 1.23 ,95% CI 0.89~1.70; OR 1.39 ,95% CI 0.68~2.82)<sup>[25]</sup>。故对于此类患者也可行试验性治疗。

## 4 RSA 患者妊娠后检测及管理

RSA 者妊娠后应定期复查 HCG 水平 ,孕 6~7 周时首次行 B 超检查。“共识”与“ESHRE 指南”均不推荐常规应用孕酮。一项多中心双盲随机对照研究也显示早孕期应用孕酮治疗 URSA 并不显著增加活产率 (65.8% vs 63.3%)<sup>[26]</sup>。建议免疫性 RSA 孕 38 周终止妊娠。

今年 9 月发布的“低分子肝素治疗自然流产中国专家共识”<sup>[27]</sup>建议典型 APS 的 RSA 在计划受孕当月月经干净开始预防量 LMWH (5000 IU/d) ,并持续整个孕期; 合并 SLE 的 RSA ,若 APL 阴性单独用 LDA (50~75 mg/d) ,孕晚期预防量 LMWH ,若 APL 阳性联合应用 LDA 和 LMWH。分娩前 24~48 小时停 LMWH ,分娩后 12~24 小时继续用药至产后 2 周 ,期间可根据 D-二聚体水平调节用量。

综上所述 ,RSA 病因复杂 ,约三分之一原因不明。对 RSA 患者 ,临床医生应详细询问病史 ,辅助必要的实验室检测进行病因筛查。RSA 的治疗主要是根据病因针对性开展 ,少数 URSA 患者可进行试验性治疗。RSA 患者妊娠后应加强监护和管理 ,适时终止妊娠。

## 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] Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology.Recurrent Pregnancy Loss [J/OL].2017.http://www.eshre.eu/guidelines.
- [3] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.The investigation and treatment of couples with recurrent firsttrimester and second-trimester miscarriage ( Green-top Guideline No. 17) . [EB/OL]. [2015-06-08].https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\_17.pdf.
- [4] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J].Fertil Steril 2012 98(5):1103-1111.
- [5] 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.
- [6] Salim R, Regan L, Woelfer B, et al. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage[J]. *Hum Reprod* 2003, 18(1): 162-166.
- [7] Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric associated venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis* 2016, 41(2): 92-128.
- [8] Puri M, Kaur L, Walia GK, et al. MTHFR C677 T polymorphism, folic acid, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women[J]. *J Perinat Med*, 2013, 41(5): 549-554.
- [9] 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.
- [10] Flynn H, Yan J, Saravelos SH, et al. Comparison of reproductive outcome including the pattern of loss between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages[J]. *J Obstet Gynaecol Res* 2014, 40(1): 109-116.
- [11] Zhu XY, Li J, Hu YL, et al. Application of chromosomal microarray analysis in products of miscarriage[J]. *Molecular Cytogenetics*, 2018, 11: 44.
- [12] Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, et al. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study[J]. *J Chin Med Assoc* 2013, 76: 282-288.
- [13] Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction[J]. *Hum Reprod Update* 2015, 21(3): 378-387.
- [14] Moshe H, Anil K, David A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetric (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care[J]. *Int J Gynaecol Obstet* 2015, 131(3): s173-211.
- [15] Hefler-Frischmuth K, Walch K, Hefler L, et al. Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss[J]. *Am J Reprod Immunol* 2017, 77(4): 28132421.
- [16] Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, et al. Preconceptional natural killer-cell activity as a predictor of miscarriage[J]. *Lancet*, 1995, 345(8961): 1340-1342.
- [17] Liang P, Mo M, Li GG, et al. Comprehensive analysis of peripheral blood lymphocytes in 76 women with recurrent miscarriage before and after lymphocyte immunotherapy[J]. *Am J Reprod Immunol* 2012, 68(2): 164-174.
- [18] Lashley EE, Meuleman T, Claas FH. Beneficial or harmful effect of antipaternal human leukocyte antibodies on pregnancy outcome? A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Reprod Immunol* 2013, 70(2): 87-103.
- [19] Cao Y, Sun HX, Hu YL, et al. Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: a phase I clinical trial[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2018, 9(1): 192.
- [20] De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 7: Cd004734.
- [21] Glueck CJ, Smith D, Gandhi N, et al. Treatable high homocysteine alone or in concert with five other thrombophilias in 1014 patients with thrombotic events[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015, 26: 736-742.
- [22] De Krom G, Arens YH, Coonen E, et al. Recurrent miscarriage in translocation carriers: no differences in clinical characteristics between couples who accept and couples who decline PGD[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(2): 484-489.
- [23] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum[J]. *Thyroid*, 2017, 27(3): 315-389.
- [24] Andrade C. Major malformation risk, pregnancy outcomes, and neurodevelopmental outcomes associated with metformin use during pregnancy[J]. *J Clin Psychiatry* 2016, 77(4): e411-414.
- [25] Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage[J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 10: Cd000112.
- [26] Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages[J]. *N Engl J Med* 2015, 373(22): 2141-2148.
- [27] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识(2018)[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(9): 701-708.

(收稿日期: 2018-06-21; 修回日期: 2018-09-24)

## 《实用妇产科杂志》新投稿审稿系统正式开通启用

《实用妇产科杂志》全新投稿审稿系统正式开通启用! 请 2018 年 3 月 1 日后投稿的作者登录新系统重新注册后投稿, 新网址 <http://jpog.sma.org.cn>。3 月 1 日之前投稿的文章请不要在新系统里重复投稿, 如需查询请登录旧版入口, 若有疑问请电话 028-86131263 咨询王老师。

《实用妇产科杂志》编辑部