

- 2010, 105(2):221-231.
- [9] Sergi C, Al JT, Walker M, et al. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association [J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 291(3):671-679.
- [10] Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. PLoS Med, 2010, 7(6):e1000292.
- [11] Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a Meta-analysis [J]. Lancet, 2003, 361(9361):901.
- [12] Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus [J]. Obstet Gynecol, 2005, 106(3):517-524.
- [13] Farahmand K, Totonchi M, Hashemi M, et al. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(8):1269-1273.
- [14] Branch W, Gibson M, Silver M. Recurrent miscarriage [J]. N Engl J Med, 2010, 363:1740-1747.
- [15] Gao H, Tao FB, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update [J]. Thromb Res, 2015, 135(2):339.
- [16] Simcox LE, Ormisher L, Tower C, et al. Thrombophilia and pregnancy complications [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16:28418-28428.
- [17] Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV, et al. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing [J]. Genet Med, 2013, 15(2):153-156.
- [18] Chen H, Yang X, Lu M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and Meta-analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(2):283-290.
- [19] Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al. A Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia [J]. Blood, 2016, 127(13):1650.
- [20] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage (Green-top Guideline No.17) [EB/OL]. [2015-06-08]. <https://www.rcog.org.uk/>. [2020-07-23].
- [21] 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.
- [22] 连岩, 王谢桐. 遗传性易栓症的妊娠期筛查与抗凝治疗评价 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(7):678-684.
- [23] 乔杰. 复发性流产孕前管理 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(12):1309-1314.
- [24] 董艳玲, 漆洪波. ACOG“妊娠期遗传性易栓症指南(2018)”解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(3):298-303.
- [25] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6):407-410.
- [26] 宋哈, 季兰岚, 周应芳, 等. 抗磷脂综合征与妊娠 [J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(6):458-463.
- [27] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2):295-306.
- [28] van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage [J]. Fertil Steril, 2013, 99(1):188-192.
- [29] Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EU-ROAPS): a survey of 247 consecutive cases [J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(5):387-395.
- [30] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(10):1296-1304.
- [31] 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 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9):701-708.
- [32] 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(7):527-534.

(2020-07-24收稿)

DOI: 10.19538/j.fk.2020110107

低分子肝素在复发性流产中的应用及监测

胡立豪, 张建平

摘要: 复发性流产患者需全面筛查病因, 对因治疗能取得良好的妊娠结局。低分子肝素主要应用于血栓前状态、抗磷脂综合征和自身免疫性疾病等引起的复发性流产的防治。文章重点讨论低分子肝素在复发性流产患者中的应用与监测相关问题。

关键词: 低分子肝素; 复发性流产; 血栓前状态; 抗磷脂综合征

中图分类号: R714.21 **文献标志码:** A

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFA0801400); 国家自然科学基金面上项目(81771660)

作者单位: 中山大学孙逸仙纪念医院围产专科, 广东 广州 510120

通讯作者: 张建平, 电子邮箱: zjp2570@126.com

Application and monitoring of LMWH in patients with RSA.

HU Li-hao, ZHANG Jian-ping.

Department of Obstetrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: ZHANG Jian-ping, E-mail: zjp2570@126.com

Abstract: Patients with recurrent spontaneous abortion should be comprehensively screened for etiologies, and etiological treatment can achieve a good pregnancy outcome. Low molecular weight heparin is mainly used in the prevention and treatment of recurrent spontaneous abortion caused by prethrombotic state, antiphospholipid syndrome and autoimmune diseases. This article reviews the application and monitoring of low molecular weight heparin in patients with recurrent spontaneous abortion.

Keywords: low molecular weight heparin; recurrent spontaneous abortion; prethrombotic state; antiphospholipid syndrome

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA),在我国指3次或3次以上的自然流产,但发生2次自然流产即需引起重视和对其原因进行评估^[1]。低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)作为传统的抗凝药,除了在深静脉栓塞(venous thromboembolism, VTE)防治方面的广泛应用外,在妇产科及生殖领域主要用于血栓前状态(prethrombotic state, PTS)、抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)和自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AID)等因素引起的RSA的防治。此外,研究发现LMWH除了具有抗凝作用外,还具有其他益处,目前,亦尝试用于不明原因RSA(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)的治疗。深入了解LMWH在RSA的作用机制和临床应用可提高RSA研究和诊疗水平。本文结合最新研究结果,重点讨论LMWH在RSA患者中的应用与监测相关问题。

1 LMWH在RSA中的作用机制

1.1 LMWH的抗凝机制 LMWH由普通肝素(unfractionated heparin, UFH)通过酶或者化学方法裂解加工产生的分子量不同、长短不一的葡糖胺聚糖,平均分子量仅为普通肝素的1/3,为4000~5000^[2]。LMWH和UFH均通过与抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)结合,进而抑制凝血通路中的Xa因子与Ⅱa因子,达到抗凝效果。LMWH和UFH均可与AT-Ⅲ结合抑制Xa因子,但是需要达到至少18个单糖的长度(分子量至少为5000)才能抑制Ⅱa因子。由于LMWH制剂中大部分肝素长度小于18个单糖,因此,LMWH制剂抑制Ⅱa因子的能力远低于UFH,发生出血等副反应也明显减

少。UFH的抗Xa因子:抗Ⅱa因子为1:1,LMWH的抗Xa因子:抗Ⅱa因子比值为2:1~4:1,该比值越高,特异性抑制Xa因子能力越强,对其他抗凝靶点抑制能力越弱,则出血等副反应越小。此外,LMWH还有生物利用率高,注射吸收好,半衰期长,无需实验室检测等优点,比UFH在临床上治疗血管栓塞获得更广泛的应用。

1.2 LMWH治疗RSA的机制研究

1.2.1 LMWH治疗遗传性PTS引起的RSA的机制 PTS是指血液成分发生某些病理变化,使得血液呈高凝状态,从而易于形成血栓的一种病理状态。PTS分为遗传性和获得性,其致病的最基本原因是血液中凝血和纤溶的相关成分异常。遗传性PTS主要包括抗凝蛋白(蛋白C、蛋白S、抗AT-Ⅲ)缺陷症、凝血因子V Leiden突变和凝血因子Ⅱ(凝血酶原)基因突变等。这些因素可导致血液抗凝物质的数量及功能降低或促凝物质的数量及功能增高,进而导致易栓症,与不良妊娠结局密切相关^[3-4]。这些物质主要调节凝血功能而不引起内皮损伤激活血小板,因此,主要导致静脉栓塞。而LMWH主要是用于静脉栓塞的防治,因此,可以针对遗传性PTS引起的RSA进行防治。同型半胱氨酸(homocysteine, hcy)是心血管疾病的独立危险因素,可导致动脉内皮损伤,同时研究发现,hcy亦可导致人脐带静脉内皮细胞发生炎症损伤^[5]。血管内皮炎症损伤是血小板介导血栓形成的基础,因此,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, Hhcy)无论是遗传性还是获得性,均可导致动脉静脉栓塞,防治Hhcy导致的RSA还需要加用阿司匹林等抗血小板药物。

1.2.2 LMWH治疗APS引起的RSA的机制 APS是最常见的获得性PTS,由于其非产科表现以血管栓塞为主,被定义为是一种非炎症性自身免疫病,而母胎界面血栓形成也最早被认为是APS导致产科并发症的重要机制。但是近年研究发现血栓形成并不能完全解释APS导致不良妊娠的机制。有学者指出,要区别血管性APS和产科APS的临床表现和病理机制^[6]。首先,血管性APS以非炎症血管栓塞为主要表现,但产科APS患者最常见的表现是10周之前的反复流产^[7],此时胎盘血管尚未完全形成;此外,仅有1/3的APS患者的胎盘大体解剖发现血管栓塞和胎盘梗死,同时仍有29%发生死胎的APS孕妇胎盘中未发现血栓和梗死,表明胎盘血栓形成和梗死无法完全解释APS导致的产科并发症^[8]。实际上,炎症反应在APS导致的不良妊娠中也起重要作用。大量研究表明,抗磷脂抗体能够直接结合到滋养细胞表面的模式识别受体(PRRs),作为危险相关分子模式(PAMP)激活滋养细胞的固有免疫,抑制滋养细胞增殖活力和合体化,降低滋养细胞的迁移和侵袭功能,诱导滋养细胞释放大量炎症因子以及死亡等;而LMWH能够部分缓解以上抗磷脂抗体对滋养细胞的不利影响,发挥了抗炎的非抗凝益处^[9-10]。因此,无论是预防孕中晚期胎盘血栓还是早期滋养细胞功能受损,LMWH均能起到对胚胎的保

护作用。

1.2.3 LMWH 治疗 AID 引起的 RSA 的机制 自身免疫性疾病是指机体产生高滴度自身抗体和(或)自身反应性淋巴细胞攻击相应的自身正常细胞和组织,导致组织器官损伤和功能障碍的一类疾病。AID 可导致妊娠并发症如流产、早产、子痫前期、羊水过少、胎儿生长受限等^[11]。同时,妊娠亦可加重 AID 的病情,部分 AID 患者需要经过风湿科医生的允许才可以备孕^[12]。目前,风湿免疫因素在 RSA 的治疗中越来越引起重视,RSA 患者伴有自身抗体阳性也比较常见。AID 的病理机制复杂,自身免疫亢进会引起局部组织或全身免疫炎症损伤,免疫复合体会导致血管内皮损伤,可诱发动静脉血栓形成。使用 LMWH 进行抗凝抗炎治疗,可以预防 AID 导致的血栓形成,改善妊娠结局。

1.2.4 LMWH 治疗 URSA 的机制 LMWH 除了发挥抗凝和抗炎机制外,体外研究还发现一定浓度范围的 LMWH 可以增强滋养细胞增殖活力,促进滋养细胞人绒毛膜促性腺激素分泌,通过调控侵袭相关通路来增强滋养细胞的侵袭性,对滋养细胞的功能有提升作用^[13-14]。对不明原因的 RSA,使用 LMWH 可能有益处,但临床上尚未得到证实。

2 LMWH 在 RSA 中的临床应用与监测

目前常用的 LMWH 制剂包括达肝素、依诺肝素和那屈肝素。LMWH 的使用方法为皮下注射,可由孕妇自行注射。LMWH 用量分为预防剂量与治疗剂量,不同产品有不同的推荐用量,但临床上为了使用方便,常以 1 支/d 为预防剂量,2 支/d 为治疗剂量,体重过轻或过重的孕妇需要进行个体化调整。不同种类 LMWH 发挥抗凝的基因各异,在使用过程中不能随意替换。LMWH 衍生物戊糖磺达肝素钠是特异抑制 Xa 因子制剂,出血风险比 LMWH 低,常用作为使用 LMWH 出血但仍需继续抗凝治疗的替换选择。因磺达肝素钠能少量通过胎盘进入胎儿体内,考虑到对胎儿的可能影响,不建议作为抗凝首选药物。

2.1 LMWH 在 RSA 中的临床研究 目前研究认为,LMWH 对遗传性 PTS 和 APS 引起 RSA 的治疗有益处。对于遗传性 PTS 引起的 RSA 或不良妊娠结局患者,使用 LMWH 与不使用 LMWH 抗凝治疗相比,可以显著降低患者再次妊娠流产、早产以及胎儿生长受限的发生率^[15-16]。但目前 LMWH 治疗遗传性 PTS 引起的 RSA 的高级别循证依据仍然缺乏,需要更多的临床研究^[17]。LMWH 对于 APS 引起的 RSA 的治疗效果确切,是否联用阿司匹林存在争议,但效果均比单用阿司匹林好^[18-20]。除 APS 与不良妊娠密切相关外,其余 AID 疾病指南并未常规推荐 LMWH 用于妊娠期间的治疗。目前,对于 LMWH 在 AID 引起 RSA 的使用研究匮乏,无充分证据表明对 URSA 使用 LMWH 治疗有效果^[21],LMWH 治疗 URSA 比有明确适应证的 RSA 治疗效果差^[22]。

2.2 LMWH 在 RSA 中的用法 合理应用 LMWH 是防治 RSA 的关键。《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》明

确 LMWH 防治 RSA 的适应证为 PTS、APS 和 AID 等^[23]。其中,APS 既会引起 PTS,又会攻击胎盘引起免疫损伤,根据其机制不能归类于仅引起血液高凝的 PTS 或主要产生免疫损伤的 AID,因此,单独归类。而在临床上 RSA 患者常合并多种病因,需根据其发病机制进行诊疗。共识的用量推荐为近期有 VTE 发生或既往 VTE 史的 RSA 患者使用治疗剂量,无近期 VTE 发生或既往 VTE 史的 RSA 患者使用预防剂量。但妊娠合并 VTE 的发生率极低,仅为 0.12%^[24],而临床上 RSA 患者发生 VTE 或既往有 VTE 史也十分少见。另外,RSA 患者中根据风湿科指南确诊 APS 或其他 AID 的比例也不高,大部分是未达诊断标准的各类自身抗体携带者,且有滴度水平波动,需要临床医生更灵活地使用 LMWH。

2.2.1 LMWH 的用量 除近期有 VTE 发生或既往 VTE 病史外,以下情况的 RSA 患者也应使用治疗剂量的 LMWH:确诊 APS、中高滴度抗磷脂抗体以及既往预防剂量治疗失败者。以下情况的 RSA 患者使用预防剂量的 LMWH:遗传性 PTS、低滴度抗磷脂抗体、自身抗体阳性以及初诊未查病因的 RSA 孕妇的经验治疗。此外,还需要根据 RSA 的病因对 LMWH 进行联合用药:无血管内皮损伤或自身免疫炎症反应因素的 RSA 孕妇,如遗传性 PTS(除遗传性 HHCY 外),可不联合使用阿司匹林;对于抗磷脂抗体阳性以及其他自身抗体阳性的 RSA 孕妇,则需要加用阿司匹林以及相关的风湿免疫科用药,如羟氯喹和糖皮质激素等。

2.2.2 LMWH 的使用时机 对于有 LMWH 适应证的 RSA 孕妇,孕前开始进行干预治疗效果更好。根据病因筛查的实验室指标,对于有抗磷脂抗体以及自身抗体阳性患者,可先予低剂量阿司匹林(50~75mg/d)口服治疗,根据需要加用风湿免疫科用药,服药 1~2 个月后复查 RSA 相关异常指标,部分患者的抗体滴度可降低或转阴。根据复查结果(无需完全正常,部分患者服药后抗体滴度无明显改变),嘱患者备孕当月经干净后开始使用 LMWH。若备孕成功,妊娠试验阳性,则继续 LMWH 治疗;若备孕失败,月经期停用 LMWH,月经干净后继续使用 LMWH 备孕。

2.2.3 LMWH 的监测与用量调整 LMWH 的副反应少见且比较轻,包括出血、过敏、肝功能损伤和注射位点的出血瘀斑等,一般不影响 LMWH 的继续使用。但同时也需警惕一旦发生出血过多,严重的过敏反应或肝素引起的小血小板减少症(HIT),需及时停用 LMWH。使用 LMWH 的 RSA 患者平时需要自我观察有无淤斑、出血、过敏等副反应,定期复诊。医生需要根据 LMWH 的不良反应和使用指征,每个月常规复查凝血功能、肝功能和 RSA 相关异常指标。

孕期 LMWH 的用量需要根据异常指标的变动而进行相应调整。对于确定全孕期使用治疗剂量的 RSA 患者可不再复查异常指标,如确诊 APS,应在整个孕期使用 LMWH,不建议停药,否则仍有不良妊娠风险^[25]。产科 APS 与非标准 APS 比确诊 APS 更为常见,需要更加灵活地根据异常指标进行剂量的调整。孕期 LMWH 治疗出现阴道流血或绒

毛膜水肿的患者,如有联用阿司匹林,可酌情减量,严重者可停用阿司匹林,或替换分子量更低的LMWH以及磺达肝癸钠。调整用药后应密切观察症状是否改善,对于止血或血肿缩小消除的患者,需再次进行评估是否用回原方案。使用LMWH会加重肝肾负担,因为大分子质量的肝素在肝脏分解,低分子质量的肝素通过肾脏清除。使用LMWH出现肝功能损伤的患者,可予护肝药治疗,护肝治疗无效者,需改用分子量较低的LMWH,必要时减量或停药。对于孕前评估为肾功能不全者,则需要选择分子量较大的LMWH制剂,避免出现LMWH的体内积聚及产生副反应。另外,临床常见RSA孕妇由于注射位点比较固定局限,诉有注射部位的瘀斑或出血。实际上,LMWH的注射位点范围为脐至阴毛之间的表皮,腹正中线及其周围都是安全的注射位点,临床医生需要对孕妇进行宣教,指导孕妇正确注射LMWH,避免因注射操作不当而产生不良反应。

使用LMWH的孕妇多是由于体内存在自身抗体异常等因素,这些因素除了会导致PTS,也会对胎盘造成损伤,容易造成妊娠晚期的胎盘功能不全而危害胎儿。因此,这类RSA孕妇除了需要使用LMWH,还需要适时终止妊娠,一般推荐在孕38~39周进行终止。对于全孕期使用LMWH的孕妇,需要在终止妊娠前24~48h停止使用LMWH。

产褥期是否继续使用LMWH存在争议,我们在孕前和孕期无血栓发生的RSA患者的产褥期并未使用LMWH,目前尚未发现有血管栓塞事件。对于孕前或孕期发生血栓的孕妇,无论是否RSA患者,分娩后常规使用LMWH抗凝6~12周。建议最好对孕妇进行VTE风险评估,以决定是否在产后进一步使用LMWH。

3 小结

LMWH在治疗有适应证的RSA效果显著,在妇产科及生殖领域越来越受到重视。但是如何准确把握LMWH的使用,需要对RSA的病因和LMWH的药理机制有深入的了解。LMWH主要因其低副反应、高效抗凝效果被应用于有高凝因素的RSA患者,研究还发现LMWH有抗炎以及促进滋养细胞功能等益处,拓宽了在RSA应用的理论基础。然而部分RSA的病因及发病机制至今尚未完全明了,LMWH在不同病因引起的RSA的使用效果也需更多的循证证据,需要后续进行更多相关的研究工作。尽管目前对于LMWH的用量用法并无统一规范,而在临床上RSA患者也各不相同,基于病因学的个体用药是治疗RSA的关键,常能取得良好的效果。

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] Weitz JI.Low-molecular-weight heparins [J].N Engl J Med, 1997,337(10):688-698.
 [3] Arachchillage DR, Makris M.Inherited thrombophilia and preg-

nancy complications: should we test? [J].Semin Thromb Hemost,2019,45(1):50-60.
 [4] de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S, et al.Antithrombotic therapy for pregnancy loss [J].Hum Reprod Update, 2013, 19(6): 656-673.
 [5] Xi H, Zhang Y, Xu Y, et al.Caspase-1 inflammasome activation mediates homocysteine-induced pyrop-apoptosis in endothelial cells[J].Circ Res, 2016, 118(10):1525-1539.
 [6] Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, et al.Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases? [J].Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(7):433-440.
 [7] Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome [J].Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(18):17103.
 [8] Viall CA, Chamley LW.Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature [J].Autoimmun Rev, 2015, 14(5):446-471.
 [9] Tong M, Viall CA, Chamley LW, et al.Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment [J].Hum Reprod Update, 2015, 21(1):97-118.
 [10] Pantham P, Abrahams VM, Chamley LW, et al.The role of antiphospholipid antibodies in autoimmune reproductive failure [J].Reprod, 2016, 151(5):R79-90.
 [11] Marder W, Littlejohn EA, Somers EC, et al.Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases [J].Best Prac Res Clin Rheumatol, 2016, 30(1):63-80.
 [12] 施君, 赵爱民.风湿免疫性疾病母婴不良结局监测和防范 [J].中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(3):267-272.
 [13] Chen Y, Wu X, Tan J, et al.Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester [J].Fertil Steril, 2012, 97(3):764-770.
 [14] Nelson SM, Greer IA.The potential role of heparin in assisted conception [J].Hum Reprod Update, 2008, 14(6):623-645.
 [15] Aracic N, Roje D, Drmic HI, et al.Low molecular weight heparin treatment and impact of inherited thrombophilia type in pregnancies with previous adverse outcome [J].J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(3):306-310.
 [16] Aracic N, Roje D, Jakus IA, et al. The impact of inherited thrombophilia types and low molecular weight heparin treatment on pregnancy complications in women with previous adverse outcome [J].Yonsei Med J, 2016, 57(5):1230-1235.
 [17] Ormsher L, Simcox L, Tower C, et al.Management of inherited thrombophilia in pregnancy [J].Womens Health, 2016, 12(4):433.
 [18] Zhang T, Ye X, Zhu T, et al.Antithrombotic treatment for recurrent miscarriage [J].Med, 2015, 94(45):e1732.
 [19] Hoppe B, Burmester G, Dorner T, et al.Heparin or aspirin or both in the treatment of recurrent abortions in women with antiphospholipid antibody (syndrome) [J].Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(3):299-304.

- [20] Liu X, Qiu YX, Yu ED, et al. Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 83(4):287.
- [21] Mantha S, Bauer KA, Zwicker JL. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(2):263.
- [22] Karadağ C, Yoldemir T, Karadağ SD, et al. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia[J]. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(3):707-713.
- [23] 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[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(9):701-708.
- [24] Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22):3317-3359.
- [25] Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment [J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(3):257-267.

(2020-07-24 收稿)

DOI: 10.19538/j.fk2020110108

原因不明复发性流产的诊治

鲍时华

摘要:复发性流产严重威胁人类的生殖健康,约50%患者病因不明,基于循证医学的诊断和治疗策略相对匮乏,是生殖医学中最困难的领域之一。文章重点阐述原因不明复发性流产的病因学和治疗研究现状及进展。

关键词:原因不明复发性流产;治疗策略;循证医学
中图分类号:R714.21 文献标志码:A

Progress in diagnosis and treatment of unexplained recurrent spontaneous abortion. BAO Shi-hua.

Department of Reproductive Immunology, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 201204, China

E-mail: baoshihua@tongji.edu.cn

Abstract: Recurrent spontaneous abortion is an im-

portant reproductive health issue, it is one of the most frustrating and difficult areas in reproductive medicine because the etiology is often unknown in 50% patients, and there are few evidence-based diagnostic and treatment strategies. This review will discuss the progress in the etiology of unexplained recurrent spontaneous abortion, as well as the research in treatments.

Keywords: unexplained recurrent spontaneous abortion; treatment strategy; evidence-based medicine

我国《复发性流产诊治的专家共识》定义复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)为发生3次或3次以上妊娠未满28周的胎儿丢失。在育龄期女性中的发生率为1%~5%,严重影响育龄期女性的身心健康,是临床亟待攻关的疑难问题之一^[1]。

RSA病因复杂多样,包括已知的遗传、解剖、内分泌、感染、免疫因素和血栓前状态。此外,仍约50%的患者病因不明,因为原因不明,所以治疗缺乏循证依据,且多数治疗存在较大争议^[2]。在我国原因不明RSA(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)也被称为“同种免疫型RSA”,认为其与母胎免疫耐受失衡有关,建议临床病因筛查中,排除各种非免疫因素和自身免疫因素后的不明原因RSA,应当考虑是否与同种免疫有关^[1]。国际上一般将排除各种已知病因的RSA称之为URSA,认为与免疫耐受失调有关^[3-5]。由此可见,国内外对URSA的定义还存在差异,病因筛查的广度和深度也各异,这可能是导致URSA的临床研究结果出现较高异质性的主要原因之一。近年来随着对疾病研究的深入,越来越多既往未被认识的致病因素得以发现和确认,真正意义上URSA的比例将逐渐缩小。

1 病因学研究

尽管我们对熟知的自身免疫、易栓症、内分泌、解剖、感染等RSA相关病因都有不少新的发现,但RSA是一个多因素、多阶段的复杂生物学过程,涉及基因、蛋白质和代谢水平等多方面的改变,方法学上的最新进展有助于确认过去未曾明确的危险因素,可为解释和阐明RSA的病理机制提供新的线索。

1.1 未明确的遗传因素 遗传因素一直被认为是RSA的病因之一,包括染色体异常、染色体多态性和基因异常。染色体异常包括夫妇和胚胎染色体异常,2%~5%的RSA夫妇双方或一方存在染色体异常^[6],或在自然流产中,约一半以上的胚胎染色体存在异常,这些异常多数表现为染色体的结构和数目异常^[7]。

既往应用染色体核型条带技术检测,受技术条件限制会出现漏诊的可能性。采用高通量测序技术,如二代测序(next generation sequencing, NGS)对样本DNA进行低深度全基因组测序(copy number variation sequencing, CNV-

基金项目:上海市医学引导类科技项目(17411967800)
作者单位:同济大学附属上海市第一妇婴保健院生殖免疫科,上海201204
电子信箱:baoshihua@tongji.edu.cn