

文章编号: 1005-2216(2014)01-0041-05

复发性流产病因学研究进展

肖世金, 赵爱民

摘要: 复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 一般指与同一配偶发生连续 3 次或 3 次以上的自然流产。近年来许多学者提出将连续发生 2 次的自然流产者纳入 RSA 的范畴, 原因是连续发生 2 次自然流产后, 再次妊娠的流产率可高达 50% 以上, 要引起足够的重视。RSA 的病因复杂, 目前已知的病因有染色体异常、生殖道解剖异常、内分泌失调、感染性疾病因素、血栓前状态、自身免疫因素等。除此之外, 临床上仍有至少 40% 以上的患者病因不明。由于 RSA 的病因复杂, 造成了 RSA 的难治性, 是目前基础与临床研究的难点与热点。

关键词: 复发性流产; 病因学

中图分类号: R714.21 文献标志码: C

The etiology of recurrent spontaneous abortion research. XIAO Shi-jin ZHAO Ai-min. Department of Obstetrics and Gynecology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Abstract: Recurrent spontaneous abortion (RSA) is defined as the occurrence of three or more consecutive abortions with the same partner. Scholars in recent years have proposed that two consecutive spontaneous miscarriages should be included in the scope of RSA, because the abortion risk for future pregnancy is up to 50%, the clinical manifestation should be paid more attention now. RSA is a complex multifactorial problem associated with chromosome, reproductive tract anatomic, endocrinologic, infection, immune etiologies and pre-thrombotic state, but substantial proportion of RSA, up to 40%, are due to unexplained or unknown etiologies. The complex etiology made RSA one of diseases to be treated difficulty and a hot spots in the present clinical research work.

Keywords: recurrent spontaneous abortion; etiology

自然流产通常是指妊娠不足 28 周、胎儿体重不足

作者单位: 上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科, 上海 200127

通讯作者: 赵爱民, 电子信箱: zamzkh0526@126.com

1000g 而发生的妊娠失败。复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 一般指与同一配偶发生连续 3 次或 3 次以上的自然流产。近年来许多学者提出将连续发生 2 次的自然流产者纳入 RSA 的范畴, 原因是连续发生 2 次自然流产后, 再次妊娠的流产率可高达 50% 以上, 要引起足够的重视并加以干预以免再次发生流产。目前已知的流产病因有染色体异常、生殖道解剖异常、内分泌失调、感染性疾病因素、血栓前状态、自身免疫因素等。除此之外, 临床上仍有至少 40% 以上的患者病因不明, 也称原因不明 RSA (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA) 或称同种免疫型 RSA。

1 染色体异常

包括夫妻双方的染色体及胚胎染色体异常。夫妻双方染色体异常有结构异常和数目异常, 结构异常主要有相互易位、罗伯逊易位、臂间倒位、臂内倒位、基因多态性及性染色体异常等^[1]; 数目异常主要有非整倍体、多倍体、嵌合体^[2]。在英国的一项多中心回顾性研究中, 对 20432 例 RSA 夫妻进行染色体核型分析, 结果发现染色体平衡易位发生率为 1.9% (406/20432), 而非平衡易位仅有 4 例^[3]。我国学者发现在普通人群中仅 0.47% 检测到染色体异常, 而在 RSA 患者中有 3% ~ 10% 的夫妇发生染色体畸变, 与普通人群相比, RSA 夫妇染色体异常发生率显著增高^[4]。

染色体相互易位指两种不同染色体交换片段, 是一种常见的染色体结构重排。其人群发生率为 1/673 ~ 1/1000^[5]。相互易位存活的个体为平衡易位, 其在临床表型上是正常的, 相互易位夫妇的妊娠产物可以是正常的、平衡易位和不平衡易位, 但他们的后代受异常染色体减数分裂的干扰发生不平衡染色体核型的风险增加, 如发生了染色体不平衡易位, 则胚胎易发生流产。罗伯逊易位的人群发生率为 1/1000^[6], 也是一种常见的染色体结构重排, 主要是 2 条近端着丝粒染色体着丝粒融合导致染色体减少 1 条。罗伯逊易位可分为同源和非同源两种形态, 同源性罗伯逊易位的胚胎染色体只能是单体或者三体的形式, 发生极早期的流产; 而非同源性罗伯逊易位者生育正常新生儿的概率为 1/3, 另 2/3 的妊娠结局为流产或畸形。

染色体数目异常主要包括非整倍体、多倍体、嵌合体^[2]。夫妇任何一方或双方出现较多的常染色体非整倍体时常导致流产, 而单一的常染色体非整倍体的胎儿常存活。核型为 47, XYY 者, 几乎可以全部存活, 发生率约 1/750, 患者的精液可以表现为正常到无精子的各种过渡状态, 可以生育或引起流产、围产儿死亡与新生儿染色体核型异常。

人类基因多态性是目前 RSA 病因研究的热点之一, 目前不少研究者利用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 调查遗传变异与疾病易感性的相关性。研究发现基因多态性增加了 RSA 的风险^[7]。Nunes 等^[8]的研究认为女性 ADAG22A 基因多态性可能与 RSA 有关。Mohammad Seyedhassani 等^[9]研究发现 BAX 基因的多态性

将导致 RSA 的高敏感,而 Wu 等^[10]的研究认为 Foxp3 基因功能多态性利于 URSA 的发生,这可能与 Foxp3 参与调解母胎妊娠免疫耐受的形成机制有关,关于这一点目前已被许多研究证实。迄今为止,超过 40 种基因产物被报道在 RSA 患者中表达与正常妊娠者有差异,这些基因可能参与妊娠的调控。

胚胎染色体异常也是流产的重要原因之一。研究发现早期流产约 50% 为胚胎染色体异常所致,包括染色体数目异常(86%)、少数为染色体结构异常(6%)及其他如染色体镶嵌现象及亚显微染色体异常等(8%)。常见染色体异常类型主要有各种染色体三体(trisomy)、多倍体(polyloid)、X 单倍体、染色体不均衡易位等^[11]。1995 年 Jacobs 和 Hassold 等分析了流产胚胎染色体异常类型的频率,结果显示,近 48% 的自然流产胚胎染色体有异常。其中最常见的是三体型,其次分别是 45,X、多倍体和染色体结构异常等。而活产婴儿中染色体异常比例为 0.93%。

不同类型的染色体非整倍体胚胎妊娠结局是不同的。有报告显示流产胚胎中染色体非整倍体的发生率是 34.7%^[12]。其中 8.6% 为 45,X,16、22、21 号染色体非整倍体的发生率分别为 7.5%、2.7% 和 2.3%。临床上发现涉及性染色体的各种非整倍体胎儿存活机会较其他非整倍体胎儿高,尤其是 47,XYY 胎儿均能存活。

虽然导致胚胎染色体异常的原因及机制目前尚不清楚。但夫妇生殖细胞的染色体异常向下传递无疑是导致胚胎染色体异常的重要因素,生殖细胞染色体结构异常如易位、倒位、缺失、重复以及各种非整倍体异常均可造成受精卵细胞的染色体核型异常。由于母细胞在减数分裂时同源染色体未分离,导致子细胞中染色体的重复或缺失而造成染色体三体或单体的存在。此外,研究资料显示孕妇年龄也是胚胎染色体异常的重要因素,孕妇年龄越大,胚胎染色体发生异常的风险越高。特别是三体型的发生率明显增加。超过 35 岁的孕妇胚胎染色体异常发生率明显上升。

2 生殖道解剖异常

凡能够影响胚胎种植及生长发育的生殖道结构和功能异常的因素均可导致流产的发生。在 RSA 的病因中,生殖道解剖异常约占 12%~16%。包括先天性和后天获得性两大类。

先天性因素主要有生殖道畸形和发育不良。常见有纵隔子宫、双角子宫、弓形子宫、单角子宫、双子宫、子宫发育不良和先天性宫颈机能不全等,以纵隔子宫最为常见,占全部子宫畸形的 80%~90%。2008、2011 年的两项系统研究发现,RSA 患者的子宫畸形发生率显著高于正常妇女(6%~38% vs. 4.3%),其中最常见者为纵隔子宫(34.9%),其次为双角子宫(26%),弓形子宫(18.3%),单角子宫(9.6%),双子宫(8.4%)^[13-14]。研究发现不同类型子宫畸形的妊娠结局不同,纵隔子宫及双角子宫的流产率均超过 50%,明显高于双子宫及单角子宫。纵隔子宫引

起流产的原因可能是子宫纵隔组织内的血管、结缔组织含量减少导致蜕膜形成不良和胎盘形成障碍,使胚胎植入或发育受到影响;纵隔肌肉组织量的增加可产生局部不协调收缩,也可能是导致流产的机制之一。双子宫者流产率约为 20.9%~32.9%,流产大多发生在妊娠早期,但如能继续妊娠,妊娠结局多良好^[15]。双子宫引起流产的原因可能与子宫腔较小,供血不足,蜕膜形成不良,易并发宫颈功能不全有关。先天性子宫发育不良往往伴有内膜和子宫动脉发育异常或缺如而影响胚胎的种植和血液供应导致流产。先天性宫颈机能不全少见。

后天性的生殖道解剖异常主要有 Asherman 综合征,宫颈机能不全、子宫肌瘤等。Asherman 综合征指各种原因导致的子宫内层损伤,引起宫腔粘连,由 Asherman 于 1948 年首次描述并报道该临床综合征,故得命名 Asherman 综合征。Robinson 等^[16]报道 24 例患者中,67% 表现为不孕或反复流产。Schenker 等^[17]报道,孕前未接受任何治疗的 292 例宫腔粘连者中妊娠率仅 45%,其中 40% 患者发生自然流产,23% 发生早产。Asherman 综合征最易造成不孕,部分患者虽然能受孕,但因为宫腔粘连而导致着床失败或者孕早期流产。Asherman 综合征导致流产的原因可能与患者子宫内膜受到损伤,导致胚胎着床失败或是与受损的子宫内膜蜕膜化不良、胎盘形成障碍有关。

宫颈机能不全是造成晚期流产、早产的主要原因之一。其导致流产的机制是由于正常宫颈的组织结构遭到破坏,失去了正常的应力作用而难以承受不断增加的宫腔压力,宫颈管逐渐扩张直至消失,羊膜囊自宫颈突出,受力不均发生胎膜破裂,引发宫缩。最早于 1865 年由 Lancet 首先描述。宫颈机能不全引起流产的临床特征主要是在妊娠中晚期出现无痛性宫颈扩张,胎膜脱垂形成球囊状进入阴道,随后胎膜破裂,娩出不成熟胎儿。据统计,宫颈机能不全在女性中的发生率约为 0.1%~0.2%,约 15% 的妊娠 16~28 周的 RSA 是由宫颈机能不全引起。引起后天性宫颈机能不全的原因包括分娩或中期引产产伤、扩宫诊断性刮宫对宫颈的损伤、难免流产多次清宫术以及宫颈手术治疗如锥形切除等引起的宫颈损伤等。此外,有研究提示当宫口开大 5cm 以上剖宫产时子宫下段切口过低,有可能造成宫颈机能不全。锥切术后是否引起宫颈机能不全,与锥切术后颈管的长短有关,1997 年 Chwe 等发现,若宫颈锥切的深度大于 10mm,则会增加其早产和晚期流产的风险。同年 EL-Azeem 等通过超声检查发现,宫颈锥切术后患者的宫颈长度要短于正常孕妇,而其早产的发生率则与其宫颈的长度成反比。

理论上讲影响宫腔形态的子宫肌瘤如黏膜下肌瘤、较大的浆膜下和肌壁间肌瘤对生育可能产生影响,这也是目前被普遍接受的观点。但目前尚缺乏大规模的随机对照研究来证实这一点。有些回顾性和病例对照研究证实,有黏膜下和肌壁间肌瘤突入子宫腔者,常有妊娠率和胚胎植入率降低,而在切除子宫肌瘤后妊娠率提高。这提示黏膜下

肌瘤和较大的影响宫腔的壁间型肌瘤可能与流产的发生有关。导致流产机制是除了与肌瘤改变了宫腔形态结构而机械性干扰胚胎植入外,还与这些患者的子宫内膜由于肌瘤的影响往往存在慢性炎症改变,产生不利于胚胎种植和生长发育的微环境有关^[18]。

3 内分泌失调

引起 RSA 的内分泌因素主要有黄体功能不全、糖尿病、甲状腺功能异常、多囊卵巢综合征(PCOS)、高泌乳素血症等。

由黄体分泌的孕酮是胚胎着床的必备条件之一,其在维持早孕的过程中有极其重要的作用,而且黄体在整个孕期都有合成孕激素的能力,但在孕 7 周以后合成孕激素的能力显著下降,这标志黄体功能将由胎盘取代。黄体功能不全的主要临床表现为月经失调、不孕和 RSA。在女性不孕的原因中,黄体功能不全占 3%~10%。在年龄较大,有 RSA 病史及高泌乳素血症的妇女中,黄体功能不全的发生率可高达 35%~50%。35%~40% 的不明原因的 RSA 的致病因素是黄体功能不足或黄体期缺陷,表现为血浆黄体酮水平低下及内膜活检提示内膜发育不同步。导致黄体功能不全的原因尚不完全清楚,可能与排卵异常、高泌乳素血症、PCOS、甲状腺功能异常、低胆固醇血症、子宫内膜异位症以及遗传等因素有关。黄体功能不全的发生机制可能与黄体期分泌的孕激素减少,卵泡期分泌的卵泡刺激素减少,黄体生成激素(LH)的异常以及子宫内膜的低反应性有关。多数学者认为黄体功能不全与卵母细胞质量有关。黄体功能不全的诊断主要依靠血清孕激素水平的检测以及子宫内膜活检。

糖尿病是常见的内分泌疾病,可分为胰岛素依赖型、非胰岛素依赖型、妊娠期糖尿病和其他特殊类型糖尿病。近年来发病率呈现上升趋势。妊娠合并糖尿病发生率可达 5%~20%,妊娠期糖尿病约占妊娠妇女 2%~8%。一般来讲血糖控制良好的糖尿病患者,流产的发生率与非糖尿病无差异,但血糖控制不良者流产率可高达 15%~30%。一些较早的病例对照研究显示,糖化血红蛋白(HbA1c)增加了早期流产风险。因此,对复发性流产患者应筛查血糖和 HbA1c 水平。英国的一项临床研究显示 1 型糖尿病患者糖化血红蛋白含量高于 7.5% 时明显增加了不良妊娠结局的风险,与正常人群相比,不良妊娠结局和自发流产率要高 4 倍,胎儿严重先天畸形的发生率要高 9 倍。目前,普遍观点认为妊娠前及妊娠 6 周前应积极控制血糖水平至理想状态。建议在孕前将 HbA1c 水平控制在 $\leq 7.5\%$ 。而且,若降至 $\leq 6.6\%$,还可避免除流产以外的其他妊娠不良结局。

高血糖导致流产等不良妊娠结局的具体机制目前尚不清楚。可能与下列机制有关:(1)糖及胰岛素的代谢异常可使子宫内膜的组织学发生改变,包括腺体减少、分散、间质水肿、细胞坏死等病理改变从而影响了胚胎着床。(2)子宫内膜葡萄糖转运蛋白的表达可引起子宫内膜对胰岛素

产生抵抗,进而导致子宫内膜细胞功能障碍。(3)高浓度葡萄糖能够抑制囊胚细胞增殖和分化,从而进一步影响囊胚着床和生长发育。(4)高浓度葡萄糖还可通过诱导胚胎细胞的凋亡而产生对胚胎的毒性作用。涉及的凋亡基因主要是 Bcl-2 家族的 Bax 基因。(5)糖尿病患者存在子宫局部和母胎界面的血管功能障碍,可导致子宫胎盘功能不全、梗死,而发生胎儿缺血缺氧,最终发生流产。

甲状腺功能异常包括甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退。虽然有些流行病学研究表明甲状腺功能紊乱可能增加流产的风险^[19],但甲状腺功能异常与 RSA 的关系目前仍存在争议。比如,有学者研究表明甲亢虽与妊娠不良结局如早产、胎盘早剥、产妇心衰、胎儿生长受限、死胎等有关,但并没有证据证实它是 RSA 发生的独立病因。因此,通常认为甲状腺激素过度分泌与不孕或 RSA 无关。而甲状腺功能减退更多与不孕症相关,因为甲状腺激素可影响卵母细胞生长分化,并在卵泡颗粒细胞水平干预正常排卵。较低水平的甲状腺激素对促甲状腺激素释放激素(TRH)有正反馈作用,TRH 的水平与泌乳素(PRL)的水平相关,PRL 的升高抑制正常排卵。虽然有研究提示甲状腺功能减退可能增加流产和产科并发症的风险,但目前缺乏甲状腺功能减退与流产的直接因果关联的证据。尽管如此,孕前筛查甲状腺疾病和评估甲状腺功是必需的。因为有证据表明甲状腺功能减退或亚临床甲状腺功能减退与孕产妇不良结局和新生儿智力低下有关。

PCOS 是生育年龄妇女常见的一种复杂的内分泌及代谢异常性疾病。PCOS 导致患者无排卵或稀发排卵,约 70% 伴有月经紊乱,主要的临床表现形式为闭经、月经稀发和功血,占月经异常妇女 70%~80%,占继发性闭经的 30%,占无排卵型功血的 85%。由于 PCOS 患者排卵功能障碍,缺乏周期性孕激素分泌,子宫内膜长期处于单纯高雌激素刺激下,内膜持续增生易发生子宫内膜单纯性增生、异常性增生,甚至子宫内膜非典型增生和子宫内膜癌。PCOS 增加流产风险的机制尚不清楚,可能与肥胖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、子宫内膜容受性差、LH 水平增高、雄激素水平增加以及易栓倾向有关。

高 PRL 血症患者流产率较正常人群增加,流产人群中 PRL 的水平较正常人群高。经溴隐亭治疗后患者受孕率及流产率得到明显改善,这均提示流产的发生与高 PRL 之间存在某种关联。其导致流产率增加的原因可能与高 PRL 水平抑制了黄体功能,导致黄体功能不全有关。

4 感染性疾病与流产

引起自然流产的感染包括全身感染和女性生殖道感染。毋庸置疑的是任何导致菌血症或脓毒血症的全身感染均可能引起自然流产,包括急性肺炎、急性肾盂肾炎、急性胰腺炎和急性阑尾炎等。这些感染产生的毒素可对任何妊娠期的胚胎或胎儿产生毒性作用或引发子宫收缩导致流产、死胎、死产和早产等不良妊娠结局。生殖道感染包括:

细菌、病毒、滴虫、霉菌、衣原体、支原体、弓形虫、淋病奈瑟菌感染、梅毒和人类免疫缺陷病毒(HIV)等病原体引起的感染。研究证实细菌性阴道病能增加流产的发病风险包括自然受孕和体外受精-胚胎移植(IVF-ET)受孕者,同时还增加了早产的风险,研究发现33周前发生的早产可能与细菌性阴道病有关。人巨细胞病毒(humancytomegalovirus, HCMV)是引起胎儿宫内感染最常见、最危险的病原体,孕妇单纯疱疹病毒(HSV)活动性感染能导致流产、死胎、畸形、智力发育障碍等严重后果。我国是HCMV感染高度流行国,正常育龄妇女IgG抗体阳性率高达76.3%~98%。因此,要十分重视HCMV感染的防治^[20]。孕妇HSV引起的生殖器疱疹可通过母婴垂直传播影响胎儿。据文献报道,孕妇于妊娠20周前患病可感染胎儿,流产率可达34%,于妊娠20周后患病感染胎儿,可导致低体重儿和早产^[21]。HIV阳性妇女的不良妊娠结局包括:早期自然流产率增加,低出生体重,死胎、死产,早产,胎膜早破,其他性传播疾病感染(STD),细菌性肺炎,泌尿道感染以及其他感染性并发症。但这些不良的妊娠结局是否因HIV感染所致尚不清楚。因为不同的研究如发达国家的研究结果和贫困地区之间存在较大差异。孕期淋病对母婴危害极大。孕期任何阶段的淋病奈瑟菌感染对妊娠预后均有影响。在孕早期,在包蜕膜与真蜕膜尚未完全融合闭塞宫腔之前易发生淋菌性盆腔炎导致感染性流产与人工流产后感染;孕中期则发展为播散性淋病奈瑟菌感染,导致胎膜早破等;分娩期的母婴垂直传播,可致新生儿淋菌性眼结膜炎、角膜溃疡甚至失明等,由于产妇抵抗力下降,加上分娩时软产道损伤,淋病易扩散蔓延引起急性子宫内膜炎、子宫肌炎等,成为产褥感染的重要原因,严重者可致产后败血症,感染性休克甚至死亡等。梅毒螺旋体可通过胎盘途径进入胎儿血循环导致胎儿梅毒。新生儿在分娩时接触感染孕妇分泌物、血液或生殖器病变可导致获得性梅毒。梅毒未经治疗可显著影响妊娠结局,导致自然流产、死产、非免疫性胎儿水肿、先天梅毒、早产和围产期病率及死亡率。而生殖道支原体包括解脲支原体(urea plasma urealyticum)和人型支原体(mycolplasma-hominis)感染是否能导致流产仍存在争议。

5 免疫因素

与免疫有关的RSA包括自身免疫型和同种免疫型两大类。自身免疫型约占1/3,同种免疫型约占2/3。自身免疫型RSA主要包括APS(抗磷脂抗体综合征)、系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征等自身免疫性疾病导致的流产。而同种免疫型RSA(原因不明型),是指母胎间免疫平衡失衡所导致的流产,其发病机制尚不完全清楚,其诊断主要是在排除其他导致流产病因的基础上建立的。

自身免疫型RSA本质是一种自身免疫病,流产可以是独立的临床表现,也可以和APS、SLE等其他临床表现,如动静脉血栓形成、血小板减少、白细胞减少等同时存在。目前研究较多的与RSA密切相关的自身抗体有APA(抗磷脂

抗体),包含抗心磷脂抗体(ACA)、抗 β_2 -GPI抗体和狼疮抗凝因子;SLE所伴有的ANA和Ds-DNA抗体等,干燥综合征相关抗体如SS-A、SS-B等。APS是目前惟一被证明与RSA相关的自身免疫性疾病^[22]。APA的作用机制为诱使磷脂成分与 β_2 -GPI结合,暴露抗原位点^[23]。抗体与 β_2 -GPI结合后,损伤血管内皮细胞,激活血小板,引起胎盘血管内血栓形成,从而导致胚胎缺血缺氧;还可能与其影响补体系统、干扰血管细胞黏附分子以及细胞信号传导相关分子的表达有关。另外,APA还可能通过其他机制诱导流产,如抑制其他抗凝蛋白(如 β_2 -GPI、抗血栓因子Ⅲ、蛋白C、蛋白S)的作用,使胎盘缺氧损伤而致胚胎血供不足,最终发生流产。

同种免疫型RSA的提出是基于胎儿的一半遗传物质来自父方,携带一半异于母体的组织抗原,相对母体免疫系统而言,这些抗原成分为外源性抗原,胎儿则是半同种移植体。正常妊娠需要母体免疫系统对父方来源的胎儿抗原发生免疫识别,并产生免疫耐受。母胎界面的母体免疫细胞与胎儿滋养细胞通过细胞表面分子的互相识别,相互作用构成细胞分子网络,形成有利于维持正常妊娠的免疫耐受微环境。如果免疫耐受微环境失调则会导致RSA的发生。母胎免疫耐受的形成功机制复杂,从目前的研究结果来看,主要和滋养细胞与蜕膜免疫活性如T细胞、NK细胞、巨噬细胞之间形成的交互对话(cross talk)而产生的复杂免疫网络平衡有关,一旦这种平衡被打破,将导致流产的发生。目前发现的证据有Th1/Th2平衡失调、Treg/Th17平衡失调、NK细胞缺陷、趋化因子及其受体表达异常、Fas/FasL表达异常等可能与RSA的发病有关^[24]。但导致流产的具体免疫学机制尚不清楚。这也是目前生殖免疫学领域研究的热点课题之一。鉴于此,到目前为止尚缺乏同种免疫型RSA的诊断标准,其诊断主要是排他性诊断,即要经过严格病因筛查排除染色体、解剖、内分泌、感染、自身免疫等因素后才能诊断。

6 血栓前状态

近年来,血栓前状态(pre-thrombotic state, PTS)与RSA的关系备受关注。PTS是指多种因素引起的凝血和抗凝血系统、纤溶和抗纤溶系统功能失调或障碍的一种病理过程,患者存在血栓形成的风险因素。PTS的原因包括先天性和获得性2种,前者主要是由于凝血和纤溶有关的基因突变造成,如凝血因子V突变、抗凝血酶Ⅲ、凝血酶原基因突变、蛋白C及蛋白S缺陷症等;后者主要包括APS以及各种引起高凝状态的疾病等。越来越多的证据表明,血栓前状态在流产的发病中起着重要作用。Brenner^[25]认为,抗凝血酶缺陷、PC缺陷、PS缺陷、APCR、FVL、高同型半胱氨酸血症、G20210A突变、抗磷脂综合征都和流产具有显著的相关性;多个临床研究报道抗凝治疗有效亦间接支持PTS与RSA的发病有关。有报道认为蛋白C与蛋白S结合形成活化蛋白C复合物(activated protein C complex, APC),能选择性地裂解凝血因子Va及VIIIa,发挥抗凝作用,而当蛋白S或

者蛋白 C 缺乏时, 胎盘血栓形成风险增大^[26]。最近的一项 Meta 分析显示, FVL 的突变增加了早期流产和早期胎死宫内的风险^[27]。目前认为 PTS 导致流产的机制是血液高凝状态导致子宫胎盘循环障碍有关, 即 PTS 患者容易形成微血管血栓, 妊娠时胎盘微血栓形成, 导致胎儿胎盘微循环障碍, 从而导致流产的发生。因此, 临床上应重视 PTS 的筛查与诊断。

综上所述, RSA 病因复杂, 主要包括染色体异常、生殖道解剖异常、内分泌失调、感染性疾病因素、血栓前状态、自身免疫因素以及同种免疫异常等。RSA 的诊断目的在于病因学诊断, 在治疗前一定要进行严格、系统和全面的病因筛查, 只有这样, 治疗才能避免盲目性, 具有针对性。

参 考 文 献

- [1] Franssen MT, Musters AM, van der Veen F, et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(4): 467-475.
- [2] Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, et al. Chromosomal variants among 1790 infertile men [J]. *Int J Urol*, 2001, 8(2): 49-52.
- [3] Barber JC, Cockwell AE, Grant E, et al. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? [J]. *BJOG*, 2010, 117(7): 885-888.
- [4] Carp HJ. Recurrent miscarriage: genetic factors and assessment of the embryo [J]. *Isr Med Assoc J*, 2008, 10(3): 229-231.
- [5] Keify F, Zhiyan N, Mirzaei F, et al. Two novel familial balanced translocations t(8;11)(p23;q21) and t(6;16)(q26;p12) implicated in recurrent spontaneous abortion [J]. *Arch Iran Med*, 2012, 15(4): 249-252.
- [6] Kumar R, Tanwar M, Ammini AC, et al. Robertsonian translocation and their role in pathogenesis of recurrent in vitro fertilization failure [J]. *Med Sci Monit*, 2008, 14(12): 617-620.
- [7] Tang W, Zhou X, Chan Y, et al. p53 codon 72 polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2011, 28(10): 965-969.
- [8] Nunes DP, Spegiorin LC, Mattos CC, et al. The ADA* 2 allele of the adenosine deaminase gene (20q13.11) and recurrent spontaneous abortions: an age-dependent association [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66(11): 1929-1933.
- [9] Mohammad Seyedhassani S, Houshmand M, Mehdi Kalantar S, et al. BAX pro-apoptotic gene alterations in repeated pregnancy loss [J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(1): 117-122.
- [10] Wu Z, You Z, Zhang C, et al. Association between functional polymorphisms of Foxp3 gene and the occurrence of unexplained recurrent spontaneous abortion in a Chinese Han population [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 896458.
- [11] Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(2): 446-451.
- [12] ESHRE Capri Workshop Group. Genetic aspects of female reproduction [J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(4): 293-307.
- [13] Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal [J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(5): 415-429.
- [14] Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(6): 761-771.
- [15] Feng Y, Liang X, Li X, et al. Clinical Analysis of 16 Cases with Duplex Uterus [J]. *J Reprod Contraception*, 2011, 22(4): 217-221.
- [16] Robinson JK, Colimon LM, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome) [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(2): 409-414.
- [17] Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal [J]. *Fertil Steril*, 1982, 37(5): 593-610.
- [18] Rand L, Norwitz ER. Current controversies in cervical cerclage [J]. *Semin Perinatol*, 2003, 27(1): 73-85.
- [19] Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss [J]. *Semin Reprod Med*, 2006, 24(1): 33-39.
- [20] 中华儿科学会感染消化学组. 全国小儿巨细胞病毒感染学术会议纪要(附巨细胞病毒诊断试行标准) [J]. *中华儿科杂志*, 1995, 33(1): 7-10.
- [21] Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome [J]. *J Clin Virol*, 2006, 35(2): 216-220.
- [22] McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2012, 24(4): 229-234.
- [23] Jiang PJ, Lin QD, Zhao AM, et al. Relationship between expression of chemokine receptors CCR3, CCR5 and CXCR3 on CD4+ T cells and spontaneous abortion in mice [J]. *Chin Med J*, 2009, 122(4): 390-395.
- [24] ZHAO AM, Xiong M, Zhang Y, et al. Adoptive transfer of mFas ligand into dendritic cells influences the spontaneous resorption rate in the CBA/J x DBA/2 mouse model [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(5): 1700-1705.
- [25] Brenner B. Hypercoagulability and recurrent miscarriages [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2010, 8(7): 467-469.
- [26] Vora S, Shetty S, Khare M, et al. Placental histomorphology in unexplained foetal loss with thrombophilia [J]. *Indian J Med Res*, 2009, 129(2): 144-149.
- [27] 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.

(2013-10-05 收稿)