

- cal elastosonography and cervical insufficiency [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(7): 812-818.
- [20] Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9828): 1800-1806.
- [21] Kadri H, Zeghad F, Djilani A. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial [J]. *Am J Perinatol*, 2013, 30(4): 283-288.
- [22] Agustin CA, Roberto R, Eduardo DF. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(1): 10-25.
- [23] Abo-Yaqoub S, Mohammed AB, Saleh H, et al. The effect of second trimester emergency cervical cerclage on perinatal outcome [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(9): 1746-1749.
- [24] Güdücü N, Işçi H, Aydınli K, et al. Results of midtrimester emergency cerclage [J]. *J Reprod Med*, 2013, 58(3-4): 143.
- [25] Suhag A, Reina J, Sanapo L, et al. Prior ultrasound-indicated cerclage: comparison of cervical length screening or history-indicated cerclage in the next pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(5): 962-968.
- [26] Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, et al. Physical examination-indicated cerclage: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(1): 125-135.
- [27] Cilingir IU, Sayin C, Sutcu H, et al. Does emergency cerclage really work in patients with advanced cervical dilatation [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019, 48(6): 387-390.
- [28] Maíra MFC, Filho AGDA, Barros MFD, et al. Emergency cerclage: gestational and neonatal outcomes [J]. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2019, 65(5): 598-602.
- [29] Shim EJ, Kim HJ, Kim IY, et al. Outcomes of prophylactic and emergency cerclage versus expectant management for cervical insufficiency: a single-center retrospective, comparative study [J]. *Clin Exp Obstet Gyn*, 2020, 47(2): 262-267.
- [30] Ades A, Hawkins DP. Laparoscopic transabdominal cerclage and subsequent pregnancy outcomes when left in situ [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(6): 1195-1198.
- [31] Wang Y, Gu X, Tao L, et al. Comorbidity of cervical incompetence with polycystic ovarian syndrome (PCOS) negatively impact prognosis: a retrospective analysis of 178 patients [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16(1): 308.
- [32] Feigenbaum SL, Crites Y, Hararah MK, et al. Prevalence of cervical insufficiency in polycystic ovarian syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(9): 2837-2842.
- [33] Ugwumadu A. Chorioamnionitis and mid-trimester pregnancy loss [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 70(4): 281-285.

(2020-07-24 收稿)

DOI: 10.19538/j.fk.2020110106

复发性流产患者易栓症的筛查

李凡, 乔宠

摘要: 复发性流产(RSA)为3次或3次以上妊娠28周之前的胎儿丢失,是临床上常见的妊娠并发症。RSA病因涉及多个方面,包括遗传、解剖、免疫、内分泌、易栓症等因素。易栓症指存在抗凝蛋白、凝血因子、纤溶蛋白等遗传性或获得性缺陷,或者存在获得性危险因素而具有高血栓栓塞倾向,分为遗传性与获得性两种类型。目前研究表明,易栓症与RSA存在相关性,重视RSA患者易栓症的筛查与诊断,并采取相应的措施,可在一定程度上提高患者的妊娠成功率。

关键词: 易栓症;复发性流产;筛查;诊断

中图分类号: R714.21 **文献标志码:** A

Attention should be paid to the screening and diagnosis of thrombophilia in patients with recurrent spontaneous abortion. LI Fan, QIAO Chong.

Department of Obstetrics and Gynaecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: QIAO Chong, E-mail: qiao-chong2002@163.com

Abstract: Recurrent spontaneous abortion refers to three or more times of spontaneous abortion before 28 gestational weeks, and it is a common clinical complication of pregnancy. Its etiology involves many aspects, including genetic, anatomical, immune, endocrine, thrombophilia factors. Thrombophilia refers to the presence of genetic or acquired defects such as anti-coagulant protein, coagulation factor, fibrinolytic protein, or the presence of acquired risk factors leading to the tendency of high thromboembolism. Thrombophilia can be divided into two types: inherited thrombophilia and acquired thrombophilia. Current studies have shown that there is a correlation between thrombophilia

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1000404);国家自然科学基金面上项目(81370735);国家自然科学基金面上项目(81771610);盛京自由研究者基金(201706)

作者单位:中国医科大学附属盛京医院妇产科,辽宁沈阳110004

通讯作者:乔宠,电子邮箱:qiaochong2002@163.com

and recurrent spontaneous abortion. Paying attention to the screening and diagnosis of thromboembolism in patients with recurrent spontaneous abortion, and taking corresponding intervention measures can, to a certain extent, improve the pregnancy success rate of patients.

Keywords: thrombophilia; recurrent spontaneous abortion; screening; diagnosis

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)为3次或3次以上妊娠28周之前的胎儿丢失,是临床上常见的妊娠并发症,但大多数专家认为,发生2次流产时就应当引起重视并进行系统性评估,因2次流产后再次出现流产的风险与流产3次者接近^[1-3]。RSA的病因十分复杂,目前已知的病因包括遗传因素、解剖因素、内分泌因素、感染因素、易栓症、自身免疫性疾病等。易栓症是指存在抗凝血蛋白、凝血因子、纤溶蛋白等遗传性或获得性缺陷,或者存在获得性危险因素而具有的高血栓栓塞倾向。分为遗传性与获得性两种类型,两种类型可同时存在。中华医学会妇产科学分会在《复发性流产诊治的专家共识(2016版)》中提出,虽然目前易栓症引起自然流产的具体机制尚不完全明确,考虑到适当的子宫胎盘循环对胎儿发育和存活的重要性,妊娠期孕妇本身血液处于高凝状态,易栓症患者可能加重这种高凝状态,易形成胎盘局部微血栓甚至引起胎盘梗死,使胎盘血流灌注低,胚胎或胎儿缺血缺氧,最终导致其发育不良而流产^[1]。

1 病史询问

对初次就诊的RSA患者,应详细询问其病史,包括既往孕产史及诊治经过,既往相关检查及具体用药,并进行详细记录。还应询问患者是否有血栓性疾病家族史,提示可能有遗传性易栓症的存在。

2 辅助检查

RSA患者除了进行常规的孕前检查外,还应进行RSA系统性病因学筛查,易栓症作为RSA重要的病因之一,应当重视对其的筛查与诊断。

2.1 凝血功能指标 常用的凝血指标包括凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原以及血浆D-二聚体水平测定。近年来,反映血小板功能的血小板聚集率检测和反映凝血过程全貌的血栓弹力图检测也常用于凝血状态的评估。

2.2 遗传性易栓症的筛查 遗传性易栓症是由于与凝血和纤溶有关的基因突变所造成,主要病因包括凝血因子V Leiden(FVL)突变,凝血酶原G20210A基因突变,蛋白C缺乏,蛋白S缺乏,抗凝血酶缺乏,高同型半胱氨酸血症[亚甲基四氢叶酸(methylene tetrahydrofolate, MTHFR)基因突变]

等。这些遗传因素存在显著的人种及地域差异。凝血因子V Leiden突变和凝血酶原基因突变是高加索人群最为常见的因素,而在汉族人群中罕有报道。在汉族人群中最常见的遗传性因素是先天性抗凝血蛋白缺乏,包括蛋白C、蛋白S及抗凝血酶等^[4-5]。

1996年Preston等^[6]对571例患有不同类型遗传性易栓症的妇女进行了第1项与流产相关的研究,发现患有遗传性易栓症的妇女胎儿丢失的风险增加,与流产密切相关的是复杂的促凝基因缺陷,而不是单一的遗传缺陷。

2.2.1 FVL突变 欧洲本土的白人FVL携带者的流行率为5%~9%,是最常见的遗传性易栓症^[7-8]。而在非洲、中国、日本和其他亚洲人群中几乎没有这种突变。

2015年一项Meta分析提示,FVL突变增加了RSA的风险($OR=1.68, 95\%CI 1.16 \sim 2.44$)^[9];另一项有关的Meta分析表明,与无FVL的妇女相比,存在FVL的妇女妊娠丢失的风险增加52%,FVL组妊娠丢失的绝对发生率(4.2%)低于无FVL组(3.2%)^[10]。一项包括31例病例对照、队列和横断面研究的Meta分析发现,13周之前的RSA与FVL突变存在相关性($OR=2.01, 95\%CI 1.13 \sim 3.58$)^[11]。

尽管病例对照和回顾性研究提示,FVL杂合性突变与妊娠10周后胎儿丢失,特别是妊娠20周后的非复发性胎儿丢失之间存在轻度相关性^[11-14],但大多数前瞻性研究未发现相关性。提示这些相关性都仅限于高风险人群且程度较轻微,绝对风险并无显著升高。

2.2.2 凝血酶原G20210A基因突变 在欧洲白人,这一突变的比例在2%~4%之间^[8];在非洲和亚洲裔妇女中则不常见。一项Meta分析表明,凝血酶原G20210A基因突变增加了欧洲人群反复妊娠丢失的风险, OR 值1.80(95%CI 1.35~2.41)^[15]。基于Rey等^[11]的Meta分析,这一突变与复发性早孕丢失($OR=2.32, 95\%CI 1.12 \sim 4.79$)和25周前复发性胎儿丢失($OR=2.56, 95\%CI 1.04 \sim 6.29$)有关。与此结果相反的是在对4项前瞻性研究进行系统性回顾时,未发现凝血酶原基因突变与胎儿丢失的相关性。目前研究的结论存在相互矛盾,现有数据无法证实凝血酶原G20210A基因突变与RSA的相关性。

2.2.3 蛋白C与蛋白S缺乏 蛋白C与蛋白S缺乏在亚洲或非洲裔妇女中较为常见^[8]。包括31例病例对照、队列和横断面研究的Meta分析发现,蛋白S缺乏与晚期非复发性胎儿丢失相关($OR=7.39, 95\%CI 1.28 \sim 42.6$),但蛋白C缺乏不增加复发性流产^[11]。欧洲易栓症前瞻性队列研究(the European Prospective Cohort on Thrombophilia, EPCOT)^[16]评估了843例遗传性易栓症的妇女,胎儿丢失的总体发生率增加,但在早期流产方面,蛋白C或蛋白S缺乏并未得到有统计学意义的结果。

2.2.4 抗凝血酶缺乏 作为首次被发现的遗传性易栓症因素,抗凝血酶缺乏最容易引起血栓形成。其在欧洲白人中发病率为0.02%~1.15%^[7]。亚洲人的患病率可能更高,

估计发病率为 2%~5%^[8]。由于抗凝血酶缺乏症的罕见性,很难就其对妊娠丢失的影响做出结论。EPCOT 研究表明,胎龄小于 28 周的胎儿丢失的风险增加($OR=1.7, 95\%CI 1.0\sim 2.8$)^[16],但另一项 Meta 分析并未得出相关性^[11]。

2.2.5 MTHFR 基因突变 由于 MTHFR C677T 基因的杂合性或纯合性与 RSA 之间缺乏相关性,因此,不推荐使用 MTHFR 基因检测或空腹同型半胱氨酸水平进行筛查^[17-18]。

总之,理论上而言,对遗传性易栓症的筛查有其必要性,但目前的研究表明与早期胎儿丢失相比,遗传性易栓症和非复发性的晚期胎儿丢失存在更强的关联。没有足够的证据能够证明遗传性易栓症与 RSA 的关联性,且没有足够的临床证据表明预防应用低分子肝素能够防止遗传性易栓症患者发生再次流产^[19]。因此,除英国皇家妇产科医师协会提出对存在晚期流产的患者进行筛查外^[20],其余各国指南均不推荐对 RSA 患者常规进行遗传性易栓症的筛查^[1,21]。当存在以下危险因素:(1)患者既往有血栓栓塞病史。(2)直系亲属(如父母或兄弟姐妹)存在高风险的遗传性易栓症时。可推荐筛查 FVL,凝血酶原 G20210A 突变,蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶缺乏,由于汉族人群罕见 FVL 与凝血酶原 G20210A 突变,因此在国内应重点进行后三者的筛查。值得注意的是,筛查时间应当避开妊娠期、抗凝治疗或激素治疗过程,应在流产发生至少 6 周后进行筛查,以避免母体生理状态改变对抗凝蛋白水平的影响^[1,22-24]。

2.3 获得性易栓症的筛查 获得性易栓症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各种能够引发血液高凝状态的疾病。

2.3.1 抗磷脂综合征 APS 是一种非炎症性自身免疫病,作为目前惟一被证实与 RSA 相关,也是最常见的获得性易栓症,以体内产生大量的抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, APL),包括抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL)、狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)及抗 β_2 糖蛋白 1 抗体(β_2 -glycoprotein 1 antibody, β_2 -GP1-Ab)为主要特征,临床表现包括动静脉血栓形成、病理妊娠(妊娠早期流产和中晚期死胎)和血小板计数减少等^[25]。临床上,5%~20%的 RSA 患者可检出抗磷脂抗体^[20],其中未经治疗者再次妊娠的活产率将降低至 10%^[21,26]。

临床表现以病理妊娠为主的 APS 称为产科抗磷脂综合征(OAPS),必须同时满足临床标准及 APS 国际标准实验室标准中任意一项才可确诊。其中病理妊娠包括:(1) ≥ 1 次 10 周以上外表正常胎儿不明原因死亡。(2) ≥ 1 次由于子痫、子痫前期和胎盘功能不全,所致外表正常胎儿发生 34 周以前早产(新生儿形态正常)。(3) ≥ 3 次以上不明原因的孕周 < 10 周的流产(必须排除母亲解剖、激素异常及双亲染色体异常)。实验室检查包括连续 2 次及以上间隔 ≥ 12 周出现:(1)血浆中出现狼疮抗凝物(LA)阳性。(2)血清中-高滴度 aCL IgG 和(或)IgM 抗体阳性(标准化 ELISA, >99 百分位)。(3)血清中-高滴度抗 β_2 -GP1 IgG 和(或)IgM 型抗

体阳性(标准化 ELISA, >99 百分位)^[25,27]。

中华医学会妇产科学分会《复发性流产诊治的专家共识(2016 版)》建议对所有早期 RSA 患者及曾有 1 次或以上不明原因的外表正常胎儿死亡者进行抗磷脂抗体筛查^[1]。在一项回顾性队列研究中,患有 RSA 和 APS 的女性与患有不明原因 RSA 的女性在流产次数、妊娠次数或年龄方面差异无统计学意义^[28]。因此,对所有有连续或非连续 2 次或 2 次以上妊娠丢失史的女性进行 APS 检测是合理的。筛查的项目包括 LA、aCL 及抗 β_2 -GP1 抗体,诊断时还应检查抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗 SSA 及抗 SSB 抗体,以排除系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等自身免疫性疾病。

对于 OAPS 的治疗既往标准的治疗方案是以低分子肝素(LMWH)和小剂量阿司匹林(LDA)为主,两种药物的联合应用能够极大地改善 OAPS 患者的妊娠结局,活产率达 78%^[29]。近年来,众多国际指南均推荐在使用 LDA 和 LMWH 的基础上添加羟氯喹治疗 APS 合并 RSA,可获得更好的妊娠结局,必要时可添加小剂量糖皮质激素如醋酸泼尼松等治疗。抗凝剂和免疫抑制剂的使用方法可参照《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》及《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》^[30-32]。

2.3.2 获得性高同型半胱氨酸血症 获得性高同型半胱氨酸血症主要是由于食物中缺乏同型半胱氨酸代谢所必需的辅助因子引起,如叶酸、维生素 B6 或维生素 B12。

综上所述,应重视对 RSA 患者易栓症的筛查与诊断,及时采取相应的诊治手段,能够在一定程度上提高 RSA 患者的妊娠成功率,降低易栓症对母儿结局的不良影响。

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] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 3-8.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 11-20.
- [4] Ding Q, Shen W, Ye X, et al. Clinical and genetic features of protein C deficiency in 23 unrelated Chinese patients [J]. Blood Cells Mol Dis, 2013, 50(1): 53-58.
- [5] Li L, Wu X, Wu W, et al. Clinical manifestation and mutation spectrum of 53 unrelated pedigrees with protein S deficiency in China [J]. Thromb Haemost, 2019, 119(3): 449-460.
- [6] Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia [J]. Lancet, 1996, 348(9032): 913-916.
- [7] American Congress of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin No. 138. Practice bulletin No. 138: inherited thrombophilias in pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2013, 122: 706-716.
- [8] Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review [J]. Thromb Haemost,

- 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