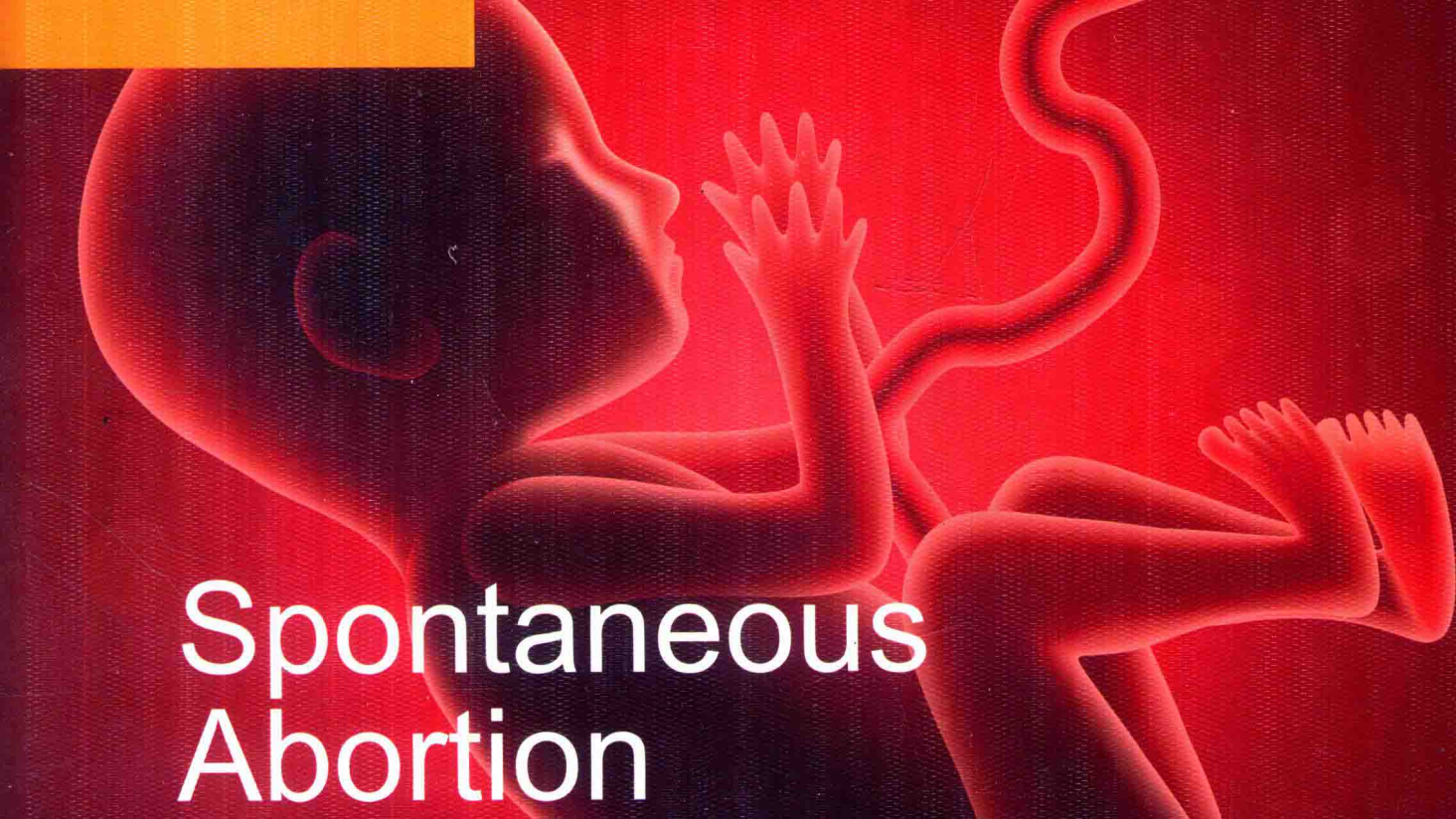




Spontaneous Abortion

自然流产

主编 林其德



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

自然流产

主 编 林其德

副主编 赵爱民 张弘 傅永伦

编 委 (按姓氏笔画排序)

牛建民	任海颖	孙 赟	李东至	肖云山
邱丽华	狄 文	沈 薇	张 弘	张 殊
张 璇	林其德	赵爱民	赵晓明	洪 燕
徐先明	隋 龙	程忠平	傅永伦	雷贞武

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

自然流产/林其德主编.—北京:人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-20792-8

I. ①自… II. ①林… III. ①自然流产-防治
IV. ①R714.21

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 228910 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

自然流产

主 编:林其德

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京顶佳世纪印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/16 印张:19

字 数:589 千字

版 次:2015 年 11 月第 1 版 2015 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-20792-8/R·20793

定 价:89.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

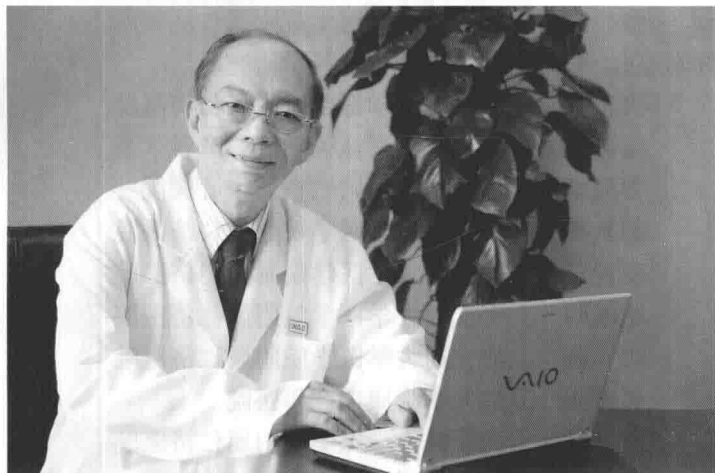
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者名单

(按姓氏笔画排序)

- | | | | |
|-----|----------------------|-----|--------------------|
| 马 宁 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 张 越 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 王文娟 | 山东省青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院 | 张 璇 | 上海市计划生育科学研究所 |
| 王笑非 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 吴安玥 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 牛建民 | 广东省妇幼保健院 | 范鸿杰 | 香港大学李嘉诚医学院妇产科学系 |
| 任海颖 | 首都医科大学附属北京朝阳医院生殖医学中心 | 郑丽华 | 上海同济大学附属杨浦中心医院 |
| 刘维纯 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 林其德 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 孙 赞 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 赵爱民 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 苏小玲 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 赵晓明 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 李东至 | 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心 | 洪 燕 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 陈云燕 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 郭奇桑 | 复旦大学附属妇产科医院 |
| 肖云山 | 福建省厦门市妇幼保健院 | 殷 霞 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 邱 添 | 上海交通大学第六人民医院 | 殷广洁 | 青岛大学附属医院 |
| 邱丽华 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 徐 亮 | 上海交通大学医学院附属国际妇婴保健院 |
| 狄 文 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 徐先明 | 上海交通大学附属第一人民医院 |
| 沈 瑶 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 姬萌霞 | 中国医学科学院北京协和医院 |
| 沈 薇 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 隋 龙 | 复旦大学附属妇产科医院 |
| 张 弘 | 苏州大学第二附属医院 | 程忠平 | 上海同济大学附属杨浦中心医院 |
| 张 殊 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 傅永伦 | 上海交通大学医学院附属第九人民医院 |
| | | 雷 琼 | 广东省妇幼保健院 |
| | | 雷贞武 | 成都中医药大学四川生殖卫生医院 |
| | | 鲍时华 | 上海同济大学附属第一妇婴保健院 |

主编简介



林其德 1939年9月6日出生,福建省福州市人,1962年毕业于上海第二医科大学临床医学专业。为上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科主任医师、二级教授、博士生导师。现为仁济医院学术委员会委员,中华医学科技奖终审评审委员,中华医学会特聘医疗事故鉴定专家,《现代妇产科进展》和《国际妇产科学杂志》等杂志副主编,以及《实用妇产科杂志》、《中华围产医学杂志》、《生殖医学杂志》等4本医学期刊杂志编委。曾任仁济医院妇产科主任、生殖免疫诊疗中心主任、上海第二医科

大学第一女子计划生育实验室主任、上海市产科心脏病监护中心主任、中华医学会妇产科学分会副主任委员、中国免疫学会生殖免疫学分会副主任委员、中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组组长及《中华妇产科杂志》副总编辑、《中国实用妇科与产科杂志》副主编等。

共承担各类课题17项,其中包括国家自然科学基金资助项目8项(其中1项为重点项目),国家“十五”攻关课题1项,以及多项上海市市级和国家卫生计生委课题。长期致力于妊娠期高血压疾病和复发性流产的病因、病理机制的防治研究,尤其在复发性流产研究方面取得显著成果。1997年获国家教委科技进步二等奖,同年获国务院颁发的政府特殊津贴;1999年获宝钢优秀教师奖;2004年获教育部提名国家科学技术奖自然科学二等奖、上海市医学科技奖二等奖;2005年获上海市科技进步二等奖、中华医学科技奖二等奖;2008年获国家科技进步二等奖;2011年获全国人口和计划生育优秀科技成果一等奖;2012年分别获上海市医学科技成果推广奖、首届中国妇产科医师奖。

先后在国内杂志发表论文330余篇,其中被SCI收录33篇。主编(副主编)了《妇产科专业英语》、《临床治疗学——妇产科篇》、《临床生殖免疫学》、《生殖疾病诊断学》、《现代生殖免疫学》、《林其德教授从医执教50年妇产科论文选编》;参编了《医学百科全书——妇产科分册》、《医学百科全书——计划生育分册》、《中华妇产科学》第1、2版等14本专著。共培养博士20名,硕士12名。

序 言

序

這是我所期待的一部書。

因為對於自然法度的問題既

常見又棘手，是科學問題，又是文

學問題。它所涉及的領域之廣而深

入，以解剖生理學中比病理，比感染和

免疫，比局部和全身，它更需要多

字種的文義，以是臨床，以診斷和

治療

处理。而本书正是全面系统地深入探讨
阐述了这些问题的，是书中送给大家，
又是锦上添花。

这是我们所欣幸得到的一部书。
因为，我们知道林其浚教授及
其团队长期致力于流变的研究，勤
奋耕耘，硕果累累，促进了科学发展，
造福社会百姓。此次又携手著问世，

不意於子求寥寥，緊隨其關於問
道。

我近以為，流產問題是个知身科
整伴問題，甚至可以说，懂得流
產問題就是懂得知身科子的主
要問題或基本問題。所以，本報
的讀者對象不仅是生殖医学子作
者，而更是知身科医生群。

前言

自然流产是最常见的生殖疾病之一,其中复发性流产或称习惯性流产是妇产科临床上的难治之症,它严重影响了妇女的生殖健康。我国是个人口大国,自然流产病人群绝对数字相当庞大。因此深入研究自然流产,尤其是复发性流产的病因和发病机制,寻找有效的诊治方法,解决这类患者的疾苦,是妇产科临床亟待解决的重要课题;同时,对推动国民经济发展和构建和谐社会起着重要的作用。

近半个世纪以来,随着遗传学、内分泌学、免疫学、分子生物学等多学科研究的深入发展,自然流产的研究也得到了深入发展。我们在长期的研究过程中,始终坚持将科学基础理论的最新成果应用到临床的诊治实践中,再通过对临床诊治实践中发现的问题开展进一步基础理论研究,做到基础和临床的有机结合,不断有所发现,有所发明,有所创造。由于长期坚持不懈的努力,我们在自然流产的发病机制、诊断,特别是治疗上取得了国际领先的成果,该疾病也已成为可治之症,这是生殖学科的重大突破,是患者及其家庭的福音,也有利于社会家庭的和谐。

随着当代妇产科医学理论研究、诊治技术的发展,自然流产亦日趋成为一个独立的亚学科。正是基于这一亚学科发展的需要,我和同仁及历届学生们总结了自己多年来的研究成果和临床经验,并参阅了国内外相关的最新研究成果,历时六载组织编写了这本《自然流产》专著。

本书意图从基础与临床、临床与实践相互结合、相互转化的角度来撰写复发性流产的有关问题,一是从发病学的最新观点对本病类型进行新的分型,即从遗传、解剖、内分泌、感染、凝血功能等异常以及自身免疫和同种免疫等最新观点来阐述复发性流产的类型;二是从广、深、新方面阐述了该病的病因、发病机制、诊断和治疗,这些内容均为近年来生殖医学领域的热点问题。本书各部分之间既有独立性和特殊性,又相互联系。书中除了介绍有关自然流产研究的理论及其进展以外,还详细介绍了近年来国内外有关的最新研究成果、发展趋势,以及尚存在或亟待解决的重要问题。在介绍新理论、新技术的同时,还介绍了作者多年的研究成果及临床经验,以供读者思考和分析。

在这本专著的编写过程中,上海仁济医院副院长狄文、上海仁济医院妇产科主任医生邱丽华教授给予了鼎力相助;编者们在百忙之中也给予了热情的支持;上海仁济医院研究生马宁、吴安玥同学利用业余时间帮助整理、校对资料,付出了艰辛的劳动。在本书问世之际,我谨向所有为本书做出贡献和给予支持、帮助的人士表示诚挚的感谢。

希望本书的出版能为从事妇产科及生殖医学专业的人员以及从事其他相关基础与临床研究的人员提供有益的参考资料。出版之际,恳切希望广大读者在阅读过程中不吝赐教,欢迎发送邮件至邮箱 renweifuer@pmph.com,或扫描封底二维码,关注“人卫妇产”,对我们的工作予以批评指正,以期再版修订时进一步完善,更好地为各位读者服务。

林其德

2015年10月

目 录

第一章 复发性流产流行病学	1	第一节 感染与自然流产	156
第二章 流产临床分类和病因筛查	5	第二节 巨细胞病毒感染与自然流产	159
第三章 自然流产和着床	7	第三节 单纯疱疹病毒与自然流产	164
第一节 胚胎着床机制	7	第四节 细小病毒 B19 感染与妊娠	169
第二节 反复着床失败	9	第五节 风疹病毒与自然流产	172
第四章 自然流产与染色体异常	20	第六节 HIV 感染与自然流产	175
第一节 流产与染色体异常	20	第七节 淋球菌感染与自然流产	178
第二节 自然流产的遗传学研究	28	第八节 细菌性阴道病与自然流产	181
第三节 复发性流产的表观遗传学机制研究 进展	32	第九节 B 族链球菌感染与自然流产	188
第五章 自然流产与子宫解剖异常	38	第十节 布鲁菌感染与自然流产	192
第一节 子宫的解剖发生学	38	第十一节 单核增生李斯特菌感染与自然 流产	195
第二节 先天性子宫解剖异常类型	39	第十二节 梅毒与自然流产	199
第三节 子宫解剖异常与自然流产	40	第十三节 衣原体感染与自然流产	203
第四节 宫腔粘连与自然流产	53	第十四节 支原体感染与自然流产	206
第五节 子宫肌瘤与自然流产	62	第十五节 弓形虫感染与自然流产	207
第六节 宫颈功能不全的病因、发病机制和 诊治	90	第八章 自然流产与凝血功能异常	212
第六章 自然流产与内分泌异常	96	第一节 易栓症	212
第一节 下丘脑-垂体-卵巢轴的神经内分泌 调节	96	第二节 易栓症的实验室诊断和治疗	218
第二节 卵巢的旁分泌和自分泌功能	114	第九章 自身免疫与复发性流产	223
第三节 受孕的生理和内分泌调控	114	第一节 感染因素与抗磷脂抗体综合征	223
第四节 妊娠早期的内分泌调控	122	第二节 补体异常激活与复发性流产	228
第五节 黄体功能不全与流产	124	第三节 自身免疫型复发性流产	234
第六节 多囊卵巢综合征与流产	126	第四节 甲状腺自身抗体与复发性流产	244
第七节 高催乳素血症与流产	136	第十章 同种免疫型复发性流产	249
第八节 甲状腺功能减退与流产	143	第一节 复发性流产与免疫耐受失衡	249
第九节 甲状腺功能亢进与流产	148	第二节 孕酮诱导的封闭因子——PIBF 对 妊娠的免疫调节	271
第十节 妊娠期糖尿病与流产	151	第三节 同种免疫型复发性流产	276
第七章 自然流产与感染	156	后记	292

第一章 复发性流产流行病学

一、概 述

发生3次或3次以上的自然流产称为复发性流产(recurrent miscarriage, RM)或反复自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)。但近年来,连续2次自然流产者也多被纳入复发性流产的研究,并且针对2次自然流产的夫妇进行及时的评估及治疗。2001年美国妇产科学会(ACOG)早期妊娠失败指南指出,发生2次或2次以上连续流产后自然流产的再发风险为30%,临床上与3次或3次以上连续的自然流产的再发风险(33%)基本相同。2008年美国生殖医学会公告指出:2次或2次以上失败的妊娠被定义为复发性妊娠丢失,并不强调纳入研究的患者2次流产一定是连续的。但是,作为规范性疾病诊断,国际上仍将复发性流产界定为3次或3次以上自然流产者。

二、患 病 率

复发性流产患病率是指每年(或某个特定的时间内)育龄妇女人群中有多少复发性流产的患者。事实上,复发性流产的患病率评估非常不准确,因为绝大多数国家都没有专门的全国性机构对自然流产或复发性流产进行登记,并且很多早期自然流产并没有到医院诊疗,使得一部分数据丢失。目前尚缺乏权威的复发性流产患病率数据。现有文献报道的复发性流产患病率为0.6%~2.3%。比较统一的观点认为,每300次妊娠中将发生1次复发性流产,每100对育龄夫妇将有1对面临复发性流产的困扰(1%)。如将复发性流产定义为连续2次或2次以上复发性妊娠丢失,其患病几率可增加到5%。

三、年 龄

女性的年龄是自然流产的独立风险因子,尤其35岁以后自然流产率呈直线上升,从20~29岁的9%逐步上升至40岁以上的42.2%。其中重要的原因是年龄增加,卵子质量下降,流产率也随之增加,高龄妇女的异常胚胎发生率明显高于低龄妇女。也有研究者指出,40岁妇女发生自然流产的危险性是20岁妇女的2倍。这种增长趋势既可见于非整倍体妊娠,又可见于整倍体妊娠。40岁以上的年龄因素是复发性流产的一个强有力的预测因素,这种影响甚至比患者既往妊娠史还要明显。年龄不仅与卵巢功能下降、卵子质量差相关,而且随着年龄逐渐靠近围绝经期,影响生育的各种负面因素不断增加。

四、流 产 次 数

复发性流产患者既往流产的次数直接影响患者的预后。来自女性人群总的自然流产率约为10%~15%。初次妊娠及无不良生育史经产妇的流产率分别为5%和4%,而从未成功妊娠过的患者其流产率为24%,连续发生3次流产的妇女再发流产的几率为50%。Whitley报道2次自然流产的妇女再次流产的风险比为3.19。Stirrat通过对数十个自然流产的大样本量流行病学研究分析发现,随着流产次数的增加,再发自然流产的风险明显增加(结果见表1-1)。Knudsen也总结了近万名育龄妇女既往不同流产次数对再发流产风险的影响,不良生育史是复发性流产患者将来妊娠结局的预测因素。既往有过3~5次复发性流产患者下次妊娠获得活产婴儿的几率分别为42%~86%,41%~72%和23%~51%(结果见表1-2)。

表 1-1 流产次数与再发流产风险

	流 产 风 险		
	回顾性研究	队列研究	前瞻性研究
既往无自然流产史	12.8(11.0~15.2)	10.7(10.4~10.9)	
既往流产 1 次	21.3(16.8~26.2)	20.0(18.0~22.1)	13.5(13.2~13.8)
既往流产 2 次	29.0(19.2~35.3)	27.4	24.4(17.4~31.3)
既往流产 3 次或 3 次以上	31.1(26.2~37.0)		33.1(24.9~45.7)

表 1-2 流产次数与再发流产率

流产次数	调查妊娠例数	流产率(%)
0	18 164	10.7(10.3~11.2)
1	21 054	15.9(15.4~16.4)
2	2231	25.1(23.4~27.0)
3	353	45.0(39.8~50.4)
4	94	54.3(43.7~64.4)
合计	19 737	11.3(10.9~11.8)

五、复发性流产的分型

复发性流产分原发性和继发性。原发性复发性流产是指发生自然流产的患者从未生育过活产婴儿;继发性复发性流产是指至少有过 1 次成功的妊娠(活婴出生)而后再发生复发性流产。也有人提出第三类复发性流产,即有过至少 3 次的流产史,随后又获得至少 20 周的妊娠。复发性流产也同样可以分为早期和晚期,既有发生于早期的复发性流产也有发生于晚期妊娠的复发性流产,导致早期和晚期复发性流产的原因并不完全独立,可能会有交叉影响。所以在进行流行病学研究时要尽可能将这些因素考虑进去。

六、家族遗传性

复发性流产患者一级亲属的患病风险是普通人群的 2~7 倍。具体表现在复发性流产患者的姐妹患病风险为正常人的 5.9 倍,其兄弟的妻子患病风险为正常人的 3.5 倍。假设复发性流产是多基因遗传性的疾病,则一级亲属患病风险为 7.5。Yang 调查 1214 名复发性流产发现,12.7% 的患者有复发性流产家族史,15.7% 的患者家族中有不良生育史,10.5% 的患者家族中有死胎史或神经系统疾病导致

的死亡。尽管复发性流产并不完全符合多基因遗传性疾病的发病规律,但从复发性流产患者一级亲属的发病来看还是具有家族聚集性的,同时家族中不良生育史的发生几率也大大增加,提示遗传因素在复发性流产的发病,乃至不良妊娠和胎儿发育过程中都具有不可忽视的作用。针对复发性流产的基因检测也逐步证实这种推测,有研究表明某些基因能够作为预测复发性流产的风险因子。

也有学者指出,某些家族中出现的连续流产事件通常提示与染色体有关的非随机联系。一些夫妇具有孕育染色体异常胎儿的倾向,通过干扰纺锤体形成、破坏着丝点稳定性、影响重组等方式发挥作用。针对胚胎为整倍体而流产,很难从非遗传学角度(如感染、黄体功能不全或子宫异常等)去寻找原因,这些染色体数目未见异常的胚胎可能源于基因突变而导致流产。因此,一些候选基因已引起了人们的注意,包括 PAX、HOX 或 Oct 等与胚胎发育有关的基因。不少学者都发现高度失衡失活的 X 染色体和复发性流产相关。

七、胚胎染色体

长时间以来学者认为,如果本次流产是由于胚胎染色体异常所致,那么下次妊娠预后会较好,理由是随着流产次数的增加,由于胚胎染色体异常而导致的“偶然”事件会大大降低。胚胎染色体异常是最常见的自然流产原因,文献报道 50%~70% 的散发自然流产是由于胚胎染色体异常所导致。多数学者倾向于认为随着既往流产次数的增加,流产产物染色体异常的发生率是下降的。而现实是,2 次自然流产后下次妊娠流产的危险性为 24%,3 次流产后为 30%,4 次流产后为 40%~50%,提示还有其他未知因素致使流产一再发生,这部分患者是否仍然存在反复胚胎染色体异常需要重新评价。对复发性流产的研究我们绝不能忽视对自然流产物的遗传学

分析,这不仅能够准确快速地进行临床诊断,而且对复发性流产夫妇的处理具有指导意义,到底是种子的问题还是土壤的问题要先搞清楚。所以,应首先对流产的病因进行筛查,这样可以鉴别出此次流产是否由于偶然的胚胎染色体异常。如果能够对每一次的流产物都进行遗传学分析,判断是否出现反复的胚胎染色体异常,也可以为复发性流产患者进行植入前遗传学诊断提供依据。

八、配偶特异性

复发性流产被认为与配偶特异性有关。一般研究中的原发和继发性复发性流产都是患病妇女与同一配偶所发生的,很少会注意到配偶特异性问题。有人提出男性Y染色体微缺失和复发性流产有关。但目前对复发性流产的调查主要集于母体情况的分析,对男方各种因素的研究多基于小本量的数据,这方面的研究有待进一步深入。

九、相关产科并发症

复发性流产妇女分娩低体重儿风险增加,其分娩活婴的平均体重要低于预期值,且随着既往流产次数的增加而降低。主要是由于导致之前流产的病因并未完全去除,导致胎盘功能异常,宫内生长环境欠佳而导致分娩低体重儿的几率增加。患抗磷脂抗体综合征的复发性流产患者,其早产发生率显著高于抗磷脂抗体阴性的患者。复发性流产妇女再次妊娠早产、小于孕龄儿发生率高是导致低出生体重儿的主要原因,早产的风险随着既往流产次数的增加而增加。复发性流产患者发生流产后要进行清宫,这样很容易改变宫颈的解剖结构(如清宫次数多可以导致宫颈功能不全),完全有可能使得子宫和宫颈不能支持妊娠至晚期。

十、环境因素和生活方式

环境因素与复发性流产相关。许多化学物质与胎儿死亡有关,几种物质得到公认,包括麻醉气体、砷、苯胺染料、苯溶剂、环氧乙烷、甲醛溶液杀虫剂和某些二价金属(铅、水银及钙)。最大的危险人群是橡胶工人、电池生产工人和化学品工厂的工人。

高剂量外源性放射线和内源性放射性核素都被证明可引发流产。但当孕妇盆腔放射线暴露量 $\leq$

0.1Gy(即10rad)时,胎儿的威胁将很小,甚至可以忽略不计。事实上,绝大多数孕妇的放射线暴露量远未达到这个水平,一般在0.01~0.02Gy(相当于1~2rad)。

吸烟影响滋养细胞的功能,且与流产的风险呈剂量依赖性。吸烟妇女流产的风险是不吸烟妇女的数倍,吸烟是独立的危险因素,环境中被动吸烟和主动吸烟同样增加自然流产的风险。

过量可卡因摄入也是自然流产的独立风险因子。酒精对受孕和胎儿的发育都具有副作用,即使每周少量的摄入也会增加自然流产的风险。咖啡因摄入也与自然流产存在剂量依赖,因此建议每天喝咖啡不得超过300ml(3杯)。

一项问卷调查显示,一周内暴露麻醉剂环境下1小时以上的女性流产风险比正常将升高1倍($OR=2.49$,95% CI 1.02~6.04),一周内进行X线检查超过5次的女性流产风险明显增高($OR=1.82$,95% CI 1.17~2.82),长期暴露在杀虫剂环境中流产风险将增加1倍($OR=1.88$,95% CI 1.18~3.00)。提示如果计划怀孕者需要脱离这些高危环境。

工作的规律性和时间性也是不可忽视的因素。一个对美国护士的前瞻性队列研究显示,与那些妊娠早期只在白天工作的护士相比,经常夜晚工作护士的流产风险高60%($OR=1.6$,95% CI 1.3~1.9)。在工作时长方面,每周工作超过40小时的护士比工作21~40小时的护士的流产风险增加($OR=1.5$,95% CI 1.3~1.7)。提示长期从事夜晚工作及长时间工作将增加自然流产风险。一个对美国空乘人员的调查显示,空乘人员在睡眠时间高强度工作以及宇宙辐射暴露均有可能增加其流产的几率($OR=2.5$,95% CI 1.5~4.2)。

母亲肥胖及低体重对复发性流产也存在显著影响。研究发现肥胖和低体重的复发性流产妇女再发流产的风险显著升高,肥胖者风险度为1.71(95% CI 1.05~2.8),低体重者风险度为3.98(95% CI 1.06~14.92)。

(雷琼 牛建民)

参考文献

1. Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Würfel W, Thaler CJ, Makrigiannakis A. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. J Reprod Immunol. 2010 May;85(1):25-32.

2. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1740-1747.
3. Management of recurrent early pregnancy loss. Number 24, February 2001. ACOG Pract Bull 24: 1-8. Thus, the 2001 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) in January 2008 and by the ASRM Board of Directors in February 2008.
5. Whitley E, Doyle P, Roman E, et al. The effect of reproductive history on future pregnancy outcomes. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2863-2867.
6. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 1990 Sep 15;336(8716):673-675.
7. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991 Mar 21;39(1):31-36.
8. Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, Nardo LG. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Nov-Dec;19(6):674-684.
9. Yang CJ, Stone P, Stewart AW. The epidemiology of recurrent miscarriage: a descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2006;46(4):316-322.
10. Nair RR, Khanna A, Singh R, Singh K. Association of maternal and fetal MTHFR A1298C polymorphism with the risk of pregnancy loss: a study of an Indian population and a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013 Apr;99(5):1311-1318.
11. Cao Y, Xu J, Zhang Z, Huang X, Zhang A, Wang J, Zheng Q, Fu L, Du J. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene*. 2013 Feb 10;514(2):105-111.
12. Su MT, Lin SH, Chen YC. Association of sex hormone receptor gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011 Dec;96(6):1435-1444.
13. Bellver J, Meseguer M, Muriel L, García-Herrero S, Barreto MA, Garda AL, Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Y chromosome microdeletions, sperm DNA fragmentation and sperm oxidative stress as causes of recurrent spontaneous abortion of unknown etiology. *Hum Reprod*. 2010 Jul;25(7):1713-1721.
14. Field K, Murphy DJ. Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study. *Hum Reprod*. 2015 May;30(5):1239-1245.
15. Shirangi A, Fritsch L, Holman CD. Associations of unscavenged anesthetic gases and long working hours with preterm delivery in female veterinarians. *Obstet Gynecol*. 2009 May;113(5):1008-1017.
16. Feodor Nilsson S, Andersen PK, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *BJOG*. 2014 Oct;121(11):1375-1384.
17. Whelan EA, Lawson CC, Grajewski B, et al. Work schedule during pregnancy and spontaneous abortion. *Epidemiology*. 2007;18(3):350-355.
18. Grajewski B, Whelan EA, Lawson CC, Hein MJ, Waters MA, Anderson JL, MacDonald LA, Mertens CJ, Tseng CY, Cassinelli RT 2nd, Luo L. Miscarriage among flight attendants. *Epidemiology*. 2015 Mar;26(2):192-203.
19. Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):455-459.
20. Patki A, Chauhan N. An Epidemiology Study to Determine the Prevalence and Risk Factors Associated with Recurrent Spontaneous Miscarriage in India. *Journal of Obstetrics & Gynecology of India*. 2015;1-6.
21. Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors. Definitions, and incidence. *Clin Obstet Gynecol*. 1994;37:625-634.
22. Stein Z, Kline J, Susser E, et al. Maternal age and spontaneous abortion. In: Porter IH, Hook EB. *Human Embryonic and Fetal Death*. London: Academic Press, 1980:107.

第二章 流产临床分类和病因筛查

自然流产(spontaneous abortion)通常是指在孕周<28周,胎儿体重<1000g者妊娠失败、胚胎或胎儿死亡和胚胎及附属物排出。

一、流产临床分类

临床上将流产发生在孕12周前者,称为早期流产;发生在12周后者称为晚期流产。流产从开始发展到终结经过一系列过程,这包括先兆流产、难免流产、不全流产、完全流产,还有过期流产或感染流产发生,以及特殊情况:复发性流产。近来随着辅助生殖技术的开展出现了临床前期流产即胚胎着床失败问题。

二、复发性流产的定义

习惯性流产指反复发生3次或3次以上自然流产。自20世纪80年代开始注重流产与染色体异常关系发展到流产与免疫关系,从注重连续3次或以上流产逐渐转移到注重2次或以上即称之为复发性流产,这样扩大了研究对象的范围和深度,大量研究表明,流产风险或再发生率随既往流产生数次增加而增加倾向,Knudsen(1991年)报告流产再发生率在既往流产0次者为10.7%,在既往流产1次者为15.9%;2次者为25.1%;3次者为45.0%;4次者为54.3%,因此界定复发性流产为反复流产3次或以上较合理。但是由于流产再发生率统计报告上各家不一,复发性流产诊断标准界定为自然流产发生2次或以上还是3次或以上存在争议,然而目前国际上公认的涉及原因不明复发性流产诊断标准是自然流产反复发生3次或3次以上而国内2007年年底由《生殖医学杂志》主办,上海交通大学医学院附属仁济医院承办,中国免疫学会生殖免疫分会协办的第10届全国女性生殖免疫学习班暨反复胚胎着床和早期妊娠失败专题研讨会上,数十位国内生殖医

学、生殖免疫学、生殖内分泌、生殖遗传学及妇产学专家,对复发性流产的名称,定义达成了共识。将妊娠28周之前连续发生3次或3次以上自然流产,称为复发性流产或习惯性流产(recurrent or repetitive spontaneous abortion, RSA)。

三、流产病因的筛查

导致自然流产的原因很多,可分为非免疫因素和免疫因素。非免疫因素包括染色体异常、子宫解剖异常、内分泌异常、生殖道感染、凝血功能异常;而免疫因素包括自身免疫型和同种免疫型。早期流产常见的原因是胚胎染色体异常、孕妇内分泌异常、子宫解剖异常、生殖道感染、生殖道局部或全身免疫异常等;而晚期流产多由宫颈功能不全、凝血功能异常等。

1. **染色体检查** 包括夫妻染色体和胚胎染色体检查,一般采用显带技术,但是其分辨率低,每条带的遗传物质为4~10Mb,对小于该标准的遗传物质的丢失或增加是无法测定的,这就要更高分辨率,在有条件情况下,可采用快速有效的遗传学检查方法,对全基因组或者部分遗传位点进行染色体微分析,如FISH、CGH、SNP等技术。

2. **子宫检查** 子宫解剖异常有先天性和后天性子宫解剖异常,先天性子宫异常有弓形子宫、纵隔子宫、单角子宫、双角子宫、双子宫、T型子宫等,后天性子宫异常有子宫内膜息肉子宫腔粘连、子宫肌瘤、子宫腺肌瘤、子宫颈功能不全等可采用B超,子宫输卵管碘油造影术,宫腔镜检和腹腔镜检查等。

3. **内分泌检查** 内分泌异常有黄体功能不全、多囊卵巢综合征、高泌乳血症、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、糖尿病等,可进行基础性激素水平测定、黄体中期性激素水平测定、孕酮测定、甲状腺功能检查、血泌乳素测定、糖代谢检测等。

4. **感染因素检查** 任何严重急性感染(包括细

菌、病毒、螺旋体、衣原体、支原体、真菌、原虫以及寄生虫等)都可导致复发性流产。虽然至今尚无确切证据说明这些感染可导致复发性流产。然而,感染可能作为原因不明复发性流产的病因,正引起人们的关注。目前感染因素之筛查主要涉及 Torch 感染(Toxo, Rubella, Cytomegalo 与 HSV)和患者病史所提供需要检查的感染项目。

5. 凝血功能检查 凝血功能异常的先天性易栓血症(抗凝血酶-Ⅲ、血清蛋白 C 和血清蛋白 S 减少症以及高同型半胱氨酸血症)和获得性易栓症(抗磷脂抗体综合征、DIC)可进行出凝血时间测定, D-二聚体, 血小板聚集性试验以及一些抗凝因子等检测。

6. 自身免疫检查 与流产有关的自身抗体有抗磷脂抗体、抗核抗体和抗甲状腺抗体等自身抗体, 应进行相关的自身抗体检查。

7. 同种免疫检查 指原因不明的复发性流产或称同种型免疫复发性流产, 即排除染色体, 解剖和内分泌和凝血功能异常及生殖道感染和自身免疫情况, 被认为与妊娠免疫耐受失调有关, 应行体液免疫如封闭抗体检查, 如微量淋巴细胞毒实验或单相混合淋巴细胞培养抑制实验或孕激素介导封闭因子测定。

(洪燕 林其德)

参 考 文 献

1. 林其德. 复发性流产免疫学诊断和治疗共识. 生殖医学杂志, 2008, 17(1): 4-5.
2. 林其德. 现代生殖免疫学. 北京: 人民卫生出版社, 2006, 12, 157-177.
3. 殷广洁, 林其德. 感染因素诱发抗磷脂抗体综合征免疫机制. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(6): 469-471.
4. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum Reprod, 2006, (21), 9: 2216-2222.
5. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, et al. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1991, 39: 31.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) in January 2008 and by the ASRM Board of Directors in February, 2008.
7. Jevé Y B, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. Journal of Human Reproductive Sciences, 2014, 7: 159-169.
8. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research, 2014, 40(5): 1174-1179.
9. Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current Concepts and New Trends in the Diagnosis and Management of Recurrent Miscarriage. Obstetrical & Gynecological Survey, 2013, 68(6): 445-466.
10. Chetty M, Duncan W C. Investigation and management of recurrent miscarriage [J]. Obstetrics Gynaecology & Reproductive Medicine, 2014.

1. 林其德. 复发性流产免疫学诊断和治疗共识. 生殖医学杂志, 2008, 17(1): 4-5.