

· 综 述 ·

复发性自然流产的病因及治疗现状

邓 云, 丁 惠综述, 居颂光 审校

[摘要] 复发性自然流产的病因复杂,且有近 50% 病因不明,治疗效果尚无定论,给患者夫妇带来严重的身心伤害。本文就其发病原因及治疗现状作一综述。

[关键词] 流产;复发性;病因;治疗

[中图分类号] R605.97 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.02.023

复发性自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA), 是指与同一性伴侣连续发生 3 次或 3 次以上的自然流产, 发生率约占育龄妇女的 2% ~ 4%^[1]。已知引起 RSA 的病因有解剖因素、感染因素、免疫学因素、染色体异常、内分泌异常和血液供应异常等, 但仍有约 50% RSA 病因不明。随着生殖免疫学、细胞遗传学等学科的发展, 对 RSA 发病机理的研究逐步深入, 出现了新的治疗展望。现将其病因研究及治疗现状作一综述。

1 病 因

1.1 生殖道畸形 约占病因的 10% ~ 15%, 常见的有先子宫畸形、宫腔粘连、子宫息肉、子宫肌瘤与宫颈机能不全等。这些因素均影响胎盘形成, 阻碍胎儿生长发育, 从而导致早期流产。

1.2 感染因素 约占病因的 1% ~ 2%, 如细菌、病毒感染可以导致流产。有研究^[2]提示解脲支原体和沙眼衣原体感染与 RSA 关系非常密切。黄秋玲等^[3]统计分析围生期妇女中细菌性阴道病的检出率为 10%, 这些微生物可以直接感染子宫、胎儿和胎盘, 导致慢性宫颈炎、子宫内膜炎、绒毛膜羊膜炎从而引发流产。

1.3 遗传因素 约占病因的 2% ~ 5%, 染色体异常是早期流产的常见原因, 多因父系染色体结构异常。单个基因缺失、囊性纤维病、镰状细胞贫血等亦可造成 RSA。

1.4 免疫学因素 约占病因的 20%, 是近年来研究的热点和重点。正常妊娠母婴之间不产生排斥反应, 当母婴之间的免疫状态失衡时发生免疫排斥而导致流产。免疫因素引起的 RSA 可分为自身免疫型和同种免疫型两类。目前原因不明的 RSA 亦被

认为是同种免疫引起。

1.4.1 自身免疫疾病 约占病因的 3% ~ 5%。抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, APA) 是常见的自身抗体, 主要包括狼疮抗凝因子和抗心磷脂抗体, 二者都具有促凝和造成血管内血栓形成的病理作用, 总称为 APA。在 RSA 患者中 APA 检出率为 10% ~ 16%^[4]。APA 阳性的患者可在任何时期使胚胎停止发育, 致妊娠失败。其发生机制可能是诱使磷脂成分与 β_2 -糖蛋白 I (β_2 -GPI) 结合, 暴露抗原位点^[5]。抗体与 β_2 -GPI 结合后损伤血管内皮细胞, 使前列环素 (PGI₂) 合成减少, 并且因血管内皮损伤激活血小板, 使血小板黏附、聚集, 释放血栓素 A₂ (TXA₂), PGI₂/TXA₂ 失衡, 使凝血活性升高, 导致血管内血栓形成, 影响子宫胎盘血流导致妊娠失败。

1.4.2 同种免疫疾病 由于胚胎及滋养细胞有来自父系的遗传物质, 妊娠类似同种异体移植。流产是妊娠妇女对胚胎免疫排斥的结果, 进而导致同种异体移植失败^[6]。①人类白细胞抗原 (HLA) 主要功能是参与免疫应答调控。因患者夫妻双方 HLA 相容性较强, 影响妇女妊娠阶段对胚胎父系同种抗原的识别和反应, 无法产生足够的保护性和封闭抗体, 从而导致胎儿遭受免疫打击而流产^[7]。王小红等^[8]研究发现子痫前期患者的 HLA-G 在胎盘组织中表达水平降低, 提示低 HLA-G 水平可致使母体子宫对胎盘滋养细胞产生免疫攻击, 使胎盘产生浅着床, 导致胎盘供血不足, 影响胎儿的生长发育。②RSA 与免疫效应细胞亦有一定的相关性。T 细胞约占子宫蜕膜白细胞数的 10%, 分散于子宫基膜、血管、内皮等处。成熟的 T 细胞按其 CD 分子表型分为 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。初始的 CD4⁺T 细胞分化为辅助性 T 细胞 1 型、2 型、3 型 (Th1、Th2、Th3) 这 3 类效应 Th 细胞, 分别分泌不同的细胞

因子,发挥不同免疫效应。近年,国内外对 Th1、Th2 型细胞的研究证明, Th1、Th2 细胞平衡对妊娠结局关系密切,正常妊娠时 Th1/Th2 型细胞间保持动态的平衡,但以 Th2 型细胞占优势,以维持正常的细胞和体液免疫功能。Th1/Th2 的失衡可引起自身免疫异常,促进血液凝固、血管生成、血管紧张度增加和细胞凋亡。Th1 细胞通过分泌白细胞介素 2 (IL-2)、 γ 干扰素等细胞因子介导免疫杀伤作用,直接或间接地损害早期胎盘细胞分化和生长,影响着床、胚胎发育和胎儿生存;Th2 细胞则是通过分泌 IL-4, IL-5, IL-6 和 IL-10 这些因子介导 B 细胞增殖抗体生成,辅助体液免疫产生和介导同种排斥反应的免疫耐受,在妊娠中起免疫营养作用^[9-10]。另有报道^[11], Th1 可激活血管内皮细胞中促凝血因子从而在子宫、胎盘血管中形成血栓/炎症过程^[11]。Th1 细胞产生的肿瘤坏死因子(TNF)- α 是一个多功能的致炎细胞因子,可影响脂类代谢、血液凝固、胰岛素抵抗、血管内皮的功能,被认为是引起 RSA 的因素之一^[12]。Liu 等^[13] 研究发现 TNF- α 的基因-238 位点的多态性与 RSA 密切相关^[13]。近年发现^[11], 基因 Foxp3 的表达调控着 T 细胞向 Th2 细胞转换,其表达水平也可能与 RSA 的发生有关。NK 细胞分两类,一类为 CD56⁺ CD16⁻ (占 90%), 另一类为 CD56⁺ CD16⁺ (占 10%)。CD56⁺ CD16⁻ NK 细胞有免疫抑制和免疫营养作用,经 IL-2 刺激可转化为 CD56⁺ CD16⁺ NK 细胞,有细胞毒性作用。Wu 等^[14] 研究发现蜕膜中 NK 细胞 CD56⁺ CD16⁻ 亚群表达占优势与滋养细胞产生的趋化因子 12 (CXCL12) 调节有关, CXCL12 调节异常导致 NK 细胞表型发生改变,进而激活免疫杀伤作用使胚胎流产。有人提出^[15], 子宫 NK 细胞密度的增加可增加螺旋动脉数,引起胎儿胎盘单位间不适当的血流量导致胎盘过度氧化应激反应,造成流产。③部分细胞因子可能与 RSA 相关。血浆转化生长因子(TGF)- β 水平在妊娠阶段升高,当 TGF- β 水平降低,则不能诱导免疫耐受,同时影响胚胎着床及胎盘形成,导致胚胎被母体排斥。邱丽华等^[16] 的研究结果表明,与正常非孕妇女相比, RSA 妇女外周血单个核细胞上 TGF- β 1 mRNA 的表达水平明显下降,提示 TGF- β 1 的表达水平与 RSA 的发生密切相关。④李霞等^[17] 证明如果补体调节蛋白表达发生缺陷,那么补体介导的免疫病理作用可能导致流产。⑤细胞凋亡增加可能是 RSA 发生的一个重要病理过程。母婴界面存在凋亡因子受体 FasL 和 Trail-R,二者分别与激活的淋巴细胞表面存在的凋亡因子(Fas 和 Trail)结合,诱

导细胞凋亡,使胚胎逃避免疫打击。⑥具有前胎分娩男孩史的经验产妇,由于其具免疫抵抗雄性专一的组织相容性抗原(H-Y),易使 H-Y 免疫紊乱,产生移植宿主病,亦会导致继发性 RSA^[18]。

1.5 血栓因素 近年研究表明,遗传性或获得性血栓形成倾向是流产的重要原因。凝血因子 V 突变和活化蛋白 C 抵抗是导致流产的最常见原因,可通过使胎盘部位动静脉血栓形成影响母体外周血与胎儿之间的营养物质运输从而导致晚期流产^[19]。

1.6 内分泌因素 约占病因的 17% ~ 20%, 黄体功能不全、多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、糖尿病、甲状腺疾病是影响丘脑-垂体-卵巢轴,从而进一步影响孕激素分泌的主要疾病。黄体功能不全导致 25% ~ 39% 的 RSA 发生^[20]。Salazar 等^[21] 研究显示,在 RSA 患者绒毛和蜕膜组织的胞质和胞核中雌孕激素受体的表达水平都极低。

1.7 环境因素 外界因素如有机溶剂、电离辐射、毒素、药物等均可诱发染色体畸变。烟、酒、咖啡均可加强血管收缩,减少子宫、胎盘的血流从而导致流产。

2 治疗

2.1 手术 对于子宫解剖结构异常者可通过相应手术纠正。

2.2 药物 ①预防性抗凝疗法:主要是利用叶酸、阿司匹林或低分子量肝素(LMWH)改善母体血液的高凝状态,尤其是改善胎盘部位的血供,使胚胎获得足够营养而正常发育。Goel 等^[22] 报道单独使用小剂量阿司匹林治疗 RSA 的有效率为 40% ~ 60%,小剂量阿司匹林联合 LMWH 的有效率为 80% ~ 90%。小剂量阿司匹林口服或肌注肝素可对抗血栓形成而预防流产,成功率可达 75% 以上^[23]。②免疫治疗:包括激素补充、溴隐亭、甲状腺素片、免疫球蛋白等,理论上可以中和自身抗体、抑制补体介导的细胞毒作用、调节机体细胞因子的释放,但有实验报道^[24] 效果并不确切。③泼尼松龙治疗能减少 NK 细胞数。Tang 等^[25] 对妊娠早期 NK 细胞水平较正常的 RSA 患者采用泼尼松龙双盲随机治疗取得了较好的效果且未见明显不良反应。④中医治疗:Alfred 等^[26] 报道运用中药治疗 RSA 取得了一定的疗效;Betts 等^[27] 采用传统中华针灸疗法减少 30% 的流产率。

2.3 封闭抗体治疗 即分离丈夫淋巴细胞进行皮下注射,每次注射淋巴细胞量为 100×10^6 ,孕前后各 4 次,每次间隔 3 周,诱导产生封闭抗体从而抑制

母婴间的免疫排斥,研究^[28]证实该方法对于同种免疫型 RSA 患者治疗效果明显。Check^[29]报道使用丈夫淋巴细胞联合孕激素治疗较单独使用淋巴细胞效果更好,这可能与孕激素可促进子宫内膜增生、有利于受精卵的植入和发育有关。

2.4 体外受精和试管婴儿亦可为一些特殊人群所采用

总之, RSA 的病因复杂,确切发病机制尚不明确,目前主要是对因治疗,效果尚无定论。通过调节激素受体功效预防 RSA 为一项很有潜力的探索,对免疫学因素的发病机制进行研究及治疗尝试仍是本领域的难点和热点。

【参考文献】

[1] Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss; Revised definitions and novel causes[]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16(6): 446-450.

[2] Randelovic G, Kocic B, Miljkovic-Selimovi B, et al. High-density cervical ureaplasma urealyticum colonization in pregnant women as a risk factor for premature rupture of membranes[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2006, 63(8): 737-741.

[3] 黄秋玲, 仓书华, 陶学琴, 等. 细菌性阴道病在围产期的表现分析[J]. *东南国防医药*, 2007, 9(2): 147.

[4] 毛立群, 李瑞民, 闫燕华. 自身抗体与复发性流产的关系[J]. *河北医学*, 2010, 7(12): 173-174.

[5] De Carolis S, Botta A, Santucci S, et al. Predictors of pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome; A review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010, 38(2-3): 116-124.

[6] Salamonsen LA, Hannan NJ, Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human embryo implantation; Roles in implantation and early placentation[J]. *Semin Reprod Med*, 2007, 25(6): 437-444.

[7] 崔艳平, 颜峰. 复发性流产患者血清抗心磷脂抗体的测定及意义[J]. *中国医疗前沿*, 2010, 3(6): 73.

[8] 王小红, 王军青, 王志君, 等. HLA-G 在子痫前期患者与正常妊娠胎盘中的差异表达[J]. *东南国防医药*, 2010, 10(1): 18-20.

[9] Miraoui N, Ezzidi I, Kacem M, et al. Predictive value of interleukin-10 promoter genotypes and haplotypes in determining the susceptibility to nephropathy in type 2 diabetes patients[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(1): 57-63.

[10] Raghupathy R. Manipulation of cytokine production profiles as a therapeutic approach for immunologic pregnancy loss[J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2008, 45(4): 229-236.

[11] Wang Y, Souabni A, Flavell RA, et al. An intrinsic mechanism predisposes Foxp3-expressing regulatory T cells to Th2 conversion in vivo[J]. *J Immunol*, 2010, 185(10): 5983-5992.

[12] El-Far M, El-Sayed IH, El-Motwally AE, et al. Serum levels of TNF-alpha and antioxidant enzymes and placental TNF-alpha expression in unexplained recurrent spontaneous miscarriage[J]. *J Physiol Biochem*, 2009, 65(2): 175-181.

[13] Liu C, Wang J, Zhou S, et al. Association between -238 but not -308 polymorphism of Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) v

and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) in Chinese population[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8: 114.

[14] Wu X, Jin LP, Yuan MM, et al. Human first-trimester trophoblast cells recruit CD56brightCD16⁺NK cells into decidua by way of expressing and secreting of CXCL12/stromal cell-derived factor[J]. *J Immunol*, 2005, 175(1): 61-68.

[15] Quenby S, Nik H, Innes B, et al. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure[J]. *Human Reprod*, 2009, 24(1): 45-54.

[16] 邱丽华, 林其德, 李东亚, 等. 转化生长因子 $\beta 1$ 与原因不明习惯性流产关系的初步研究[J]. *现代妇产科进展*, 2002, 11(3): 203-205.

[17] 李霞, 郑振群. 习惯性流产患者血清抑制补体活性的研究[J]. *山西医药杂志*, 2002, 3(15): 373-374.

[18] Nielsen HS. Secondary recurrent miscarriage and H-Y immunity[J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(4): 558-574.

[19] Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review[J]. *Br J Haematol*, 2006, 132(2): 171-196.

[20] Dabirashrafi H, Bahadori M, Mohammad K, et al. Septate uterus: New idea on the histologic features of the septum in this abnormal uterus[J]. *Fertil Steril*, 2010, 73(1): 2-6.

[21] Salazar EL, Calzada L. The role of progesterone in endometrial estradiol-and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(4): 222-225.

[22] Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies[J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12(3): 132-136.

[23] 彭桂元, 伍招娣, 黄向红, 等. 主动免疫治疗不明原因反复自然流产疗效的循证医学评价[J]. *中国医学工程*, 2006, 14(5): 489-493.

[24] Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: A multicentered randomized placebo-controlled trial[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(9): 2203-2209.

[25] Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, et al. Prednisolone trial: study protocol for a randomised controlled trial of prednisolone for women with idiopathic recurrent miscarriage and raised levels of uterine natural killer (uNK) cells in the endometrium[J]. *Trials*, 2009, 10: 102.

[26] Alfred A, Ried K. Traditional Chinese medicine--women's experiences in the treatment of infertility[J]. *Aust Fam Physician*, 2011, 40(9): 718-722.

[27] Betts D, Smith CA, Hannah DG. Acupuncture as a therapeutic treatment option for threatened miscarriage[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 20.

[28] Ghares Fard B, Zolghadri J, Foroughinia L, et al. Effectiveness of leukocyte immunotherapy in primary recurrent spontaneous abortion (RSA) [J]. *Iran J Immunol*, 2007, 4(3): 173-178.

[29] Check JH. A practical approach to the prevention of miscarriage: part 2-active immunotherapy[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2010, 37(1): 5-9.

(收稿日期: 2012-10-11; 修回日期: 2012-12-24)

(本文编辑: 张仲书)