

# 复发性流产诊治的专家共识

中华医学会妇产科学分会产科学组

关于复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的定义,美国生殖医学学会的标准是2次或2次以上妊娠失败;英国皇家妇产科医师协会(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)则定义为与同一性伴侣连续发生3次或3次以上并于妊娠24周前的胎儿丢失;而我国通常将3次或3次以上在妊娠28周之前的胎儿丢失称为复发性流产,但大多数专家认为,连续发生2次流产即应重视并予评估,因其再次出现流产的风险与3次者相近<sup>[1-4]</sup>。RSA病因复杂多样且缺乏特异性临床表现,在病因诊断过程中需要针对性进行一系列的筛查,此外,对RSA的部分治疗措施尚存在争议。为满足临床工作的需要,中华医学会妇产科学分会产科学组特别制定RSA诊治的专家共识。因国内相关研究资料有限,尤其是缺乏大样本随机对照试验等循证医学证据的支持,本专家共识以美国生殖医学学会及RCOG发布的“RSA诊治指南”为基础,同时结合我国临床工作中的经验及实际情况进行组织撰写,旨在为RSA的临床诊治提供参考。本专家共识中推荐的部分观点仍为初步认识,尚需更有力的循证医学证据予以验证。

## 一、病因及筛查

RSA的病因十分复杂,主要包括遗传因素、解剖因素、内分泌因素、感染因素、免疫功能异常、血栓前状态、孕妇的全身性疾病及环境因素等。妊娠不同时期的RSA,其病因有所不同,妊娠12周以前的早期流产多由遗传因素、内分泌异常、生殖免疫功能紊乱及血栓前状态等所致;妊娠12周至28周之间的晚期流产且出现胚胎停止发育者,多见于血栓前状态、感染、妊娠附属物异常(包括羊水、胎盘异常等)、严重的先天性异常(如巴氏水肿胎、致死性畸形等);晚期流产但胚胎组织新鲜,甚至娩出胎儿仍有生机者,多数是由于子宫解剖结构异常所

致,根据具体情况又可分为两种:一是宫口开大之前或胎膜破裂之前没有明显宫缩,其病因主要为宫颈机能不全;二是先有宫缩,其后出现宫口开大或胎膜破裂,其病因多为生殖道感染、胎盘后血肿或胎盘剥离等<sup>[5]</sup>。

## (一)流行病学因素

临床上自然流产的发生率为15%~25%<sup>[1]</sup>,其中的80%以上为发生在妊娠12周前的早期流产<sup>[3]</sup>。发生2次或2次以上流产的患者约占生育期妇女的5%,而3次或3次以上者约占1%<sup>[1]</sup>。RSA的复发风险随着流产次数的增加而上升,研究表明,既往自然流产史是导致后续妊娠失败的独立危险因素,曾有3次以上连续自然流产史的患者再次妊娠后胚胎丢失率接近40%<sup>[2]</sup>。此外,孕妇的年龄及肥胖也是导致自然流产的高危因素<sup>[1-2]</sup>。

**[专家观点或推荐]** 应详细询问夫妇双方的病史,包括年龄、月经婚育史、既往史、家族史。并依照时间顺序描述既往流产情况,包括发生流产时的孕周、有无诱因及特殊伴随症状、流产胚胎有无畸形及是否进行过染色体核型分析等并计算其体质指数(BMI)。

## (二)解剖结构因素

子宫解剖结构异常包括各种子宫先天性畸形、子宫颈机能不全、宫腔粘连、子宫肌瘤、子宫腺肌病等。有研究数据显示,RSA患者中子宫异常发生率可达1.8%~37.6%<sup>[6]</sup>,此外,解剖因素所致的RSA多为晚期流产或早产。回顾性研究显示,未经治疗的子宫畸形妇女再次妊娠时流产率或早产率将显著升高。子宫颈机能不全是导致晚期自然流产的重要原因<sup>[7-8]</sup>。

**[专家观点或推荐]** 建议对所有早期RSA患者及有1次或1次以上晚期自然流产史者进行盆腔超声检查,明确子宫发育有无异常、有无子宫肌瘤或子宫腺肌病、是否存在盆腔病变等。对怀疑存在子宫解剖结构异常者需通过宫腔镜、腹腔镜或三维超声等进一步检查以明确诊断。

## (三)患者的血栓前状态

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.01.002

通信作者: 张建平, 510000 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院妇产科, Email: zjp2570@126.com; 杨慧霞, 100034 北京大学第一医院妇产科, Email: yanghuixia@bjmu.edu.cn

临床上的血栓前状态包括先天性和获得性两种类型。(1)先天性血栓前状态是由于与凝血和纤溶有关的基因突变所造成,如:V因子和II因子(凝血素)基因突变、蛋白S缺乏等。荟萃分析显示,晚期自然流产与V因子和II因子(凝血素)基因突变、蛋白S缺乏所致的先天性血栓形成密切相关<sup>[9-12]</sup>。但V因子和II因子(凝血素)基因突变在汉族人群中罕见。(2)获得性血栓前状态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引起血液高凝状态的疾病。目前,血栓前状态引起自然流产的具体机制尚未完全明确,普遍认为,妊娠期高凝状态使子宫胎盘部位血流状态改变,易形成局部微血栓甚至引起胎盘梗死,使胎盘组织的血液供应下降,胚胎或胎儿缺血缺氧,最终导致胚胎或胎儿的发育不良而流产。遗憾的是,存在血栓前状态的妇女并没有明显的临床表现,其血液学检查也没有明确的诊断标准。

**[专家观点或推荐]** 目前,常用于检测血栓前状态的指标包括凝血相关检查[凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原及D-二聚体]、相关自身抗体[抗心磷脂抗体(ACA)、抗 $\beta_2$ 糖蛋白1( $\beta_2$ GP1)抗体及狼疮抗凝物(LA)]及同型半胱氨酸(Hcy)。此外,有条件的医疗机构还可以进行蛋白C、蛋白S、XII因子、抗凝血酶III(AT-III)等血栓前状态标志物的检测。

#### (四)遗传因素

1. 夫妇染色体异常:有2%~5%的RSA夫妇中至少一方存在染色体结构异常<sup>[2]</sup>,包括染色体易位、嵌合体、缺失或倒位等,其中以染色体平衡易位和罗氏易位最为常见。临床上染色体平衡易位者的表型正常,但研究发现,其妊娠后流产的发生风险明显增加,且子代更易出现异常<sup>[13]</sup>。同源染色体罗氏易位者理论上不能产生正常配子,而非同源染色体罗氏易位者的生殖细胞经减数分裂后可产生6种配子,受精后有1/6是正常核型,1/6为平衡易位携带者<sup>[14]</sup>。

2. 胚胎染色体异常:胚胎染色体异常是RSA最常见的原因。根据国内外文献报道,在偶发性早期自然流产中约有半数以上的胚胎存在染色体异常,但随着流产次数的增加,胚胎染色体异常的可能性则随之降低。此外,有报道显示,流产发生越早,其胚胎染色体异常的发生率越高<sup>[15]</sup>。

**[专家观点或推荐]** 建议对有RSA史的夫妇进行外周血的染色体核型分析,观察染色体有无数

目和结构的畸变,以及畸变类型,以便推断其RSA概率;同时进行遗传咨询。如条件允许,建议对其流产物行染色体核型分析。

#### (五)内分泌因素

RCOG指南认为,多囊卵巢综合征(PCOS)可增加自然流产的发生率,虽然PCOS导致RSA的机制尚不完全明确,但有研究认为,此类患者出现RSA可能与胰岛素抵抗、高胰岛素血症及高雄激素血症有关<sup>[16]</sup>;然而,美国生殖医学学会则认为,PCOS是否导致RSA发生仍有争议。美国生殖医学学会认为,高催乳素血症与RSA有关,通过影响卵母细胞的发育,引起黄体功能不全从而导致RSA的发生。此外,孕妇的内分泌疾病如未控制的糖尿病、甲状腺疾病等均与RSA的发生有关。

**[专家观点或推荐]** 常用的检查项目有生殖激素水平,包括月经第3天检测催乳素(PRL)、FSH、LH、雌激素、雄激素,排卵后第7~12天检测孕激素水平。此外,还应检测甲状腺功能及空腹血糖,必要时行糖耐量试验。

#### (六)感染因素

任何能够造成菌血症或病毒血症的严重感染均可以导致偶发性流产,然而生殖道各种病原体感染以及TORCH感染与RSA的发生虽有一定相关性,但不一定存在因果关系。细菌性阴道病是晚期流产及早产的高危因素,但与早期流产的关系仍不明确。

**[专家观点或推荐]** 不推荐对RSA患者常规进行TORCH筛查,对于既往有晚期RSA病史的孕妇,则建议孕期定期检测生殖道感染的相关指标。

#### (七)免疫因素

近年来,生殖免疫研究表明,RSA的病因约半数以上与免疫功能紊乱有关。不同因素导致流产的免疫病理变化也不尽相同,可将免疫性流产分为自身免疫型RSA及同种免疫型RSA两种。

1. 自身免疫型RSA包括:(1)组织非特异性自身抗体产生:如抗磷脂抗体、抗核抗体、抗DNA抗体等。(2)组织特异性自身抗体产生:如抗精子抗体、抗甲状腺抗体等。

2. 同种免疫型RSA包括:(1)固有免疫紊乱:包括自然杀伤(NK)细胞数量及活性升高、巨噬细胞功能异常、树突状细胞功能异常、补体系统异常等。(2)获得性免疫紊乱:包括封闭抗体缺乏、T、B淋巴细胞异常、辅助性T淋巴细胞(Th)1/Th2细胞因子异常等。



APS是一种非炎症性自身免疫性疾病,以体内产生大量的抗磷脂抗体(APL),包括ACA、LA及抗 $\beta_2$ GPI抗体为主要特征,临床表现包括动静脉血栓形成、病理妊娠、血小板计数减少等,是RSA最为重要且可以治疗的病因之一。临床上有5%~20%的RSA患者可检出抗磷脂抗体<sup>[1]</sup>,其中未经治疗者再次妊娠的活产率将降低至10%<sup>[2]</sup>。此外,临床上还有1种继发于系统性红斑狼疮(SLE)或类风湿关节炎(RA)等的自身免疫性疾病,称为继发型APS。

关于甲状腺自身抗体阳性与流产的关系,目前已有大量循证医学证据证明两者有显著相关性,有研究发现,RSA患者的甲状腺自身抗体阳性率显著增高,其他研究也发现,甲状腺自身抗体阳性妇女的RSA发生率增高<sup>[17-18]</sup>。

目前,对同种免疫型RSA仍处于研究阶段,因此,常称之为“原因不明复发性流产”(unexplained recurrent spontaneous abortion,URSA)。目前认为,封闭抗体缺乏、NK细胞数量及活性异常与URSA密切相关。

**[专家观点或推荐]** (1)建议对所有早期RSA患者及曾有1次或以上不明原因的妊娠10周以后胎儿丢失者均行抗磷脂抗体的筛查,包括ACA、LA及抗 $\beta_2$ GPI抗体,其阳性诊断标准是指间隔12周或以上出现2次及以上的LA阳性或ACA、抗 $\beta_2$ GPI抗体滴度>第99百分位数。对于诊断APS患者还应检查抗核抗体、抗双链DNA抗体、抗干燥综合征(SS)A抗体、抗SSB抗体等,以排除SLE、RA等自身免疫疾病。

(2)建议有条件的医疗机构对原因不明确的

RSA患者进行自身抗体筛查,如抗甲状腺抗体,包括抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)的检查。但是,抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗卵巢抗体与RSA的关系,目前仍缺乏循证医学证据,不建议常规筛查。

(3)排除上述各种非免疫因素及自身免疫紊乱后的不明原因RSA,应当考虑是否与同种免疫紊乱有关。有条件者可行封闭抗体检查及外周血中NK细胞的数量和(或)活性检查。

(八)其他不良因素

RSA还与许多其他不良因素相关,包括不良环境因素,例如有害化学物质的过多接触、放射线的过量暴露等;不良心理因素,例如妇女精神紧张、情绪消极抑郁以及恐惧、悲伤等,各种不良的心理刺激都可以影响神经内分泌系统,使得机体内环境改变,从而影响胚胎的正常发育;过重的体力劳动、吸烟、酗酒、饮用过量咖啡、滥用药物及吸毒等不良嗜好<sup>[1-3]</sup>。

**[专家观点或推荐]** 临床医师不应忽视上述其他不良因素对妊娠的影响,在流产病因筛查时,应注意询问患者是否有上述其他不良因素暴露,指导患者在下次妊娠时尽量避免。

值得注意的是,部分患者可能同时存在多种致病因素,应尽可能全面地对各种因素进行排查。综合各项检查项目,对于RSA患者的诊断流程见图1。

二、治疗

(一)解剖结构异常

1. 子宫颈机能不全:子宫颈环扎术是治疗子宫颈机能不全的主要手段,可以有效预防妊娠34周前

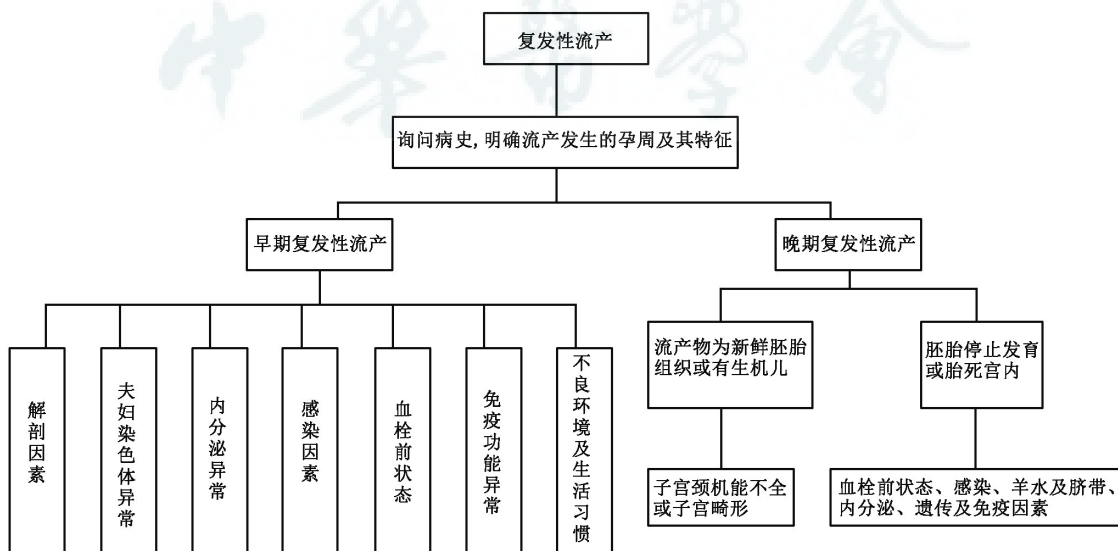


图1 复发性流产患者的诊断流程

的早产。有报道显示,对 2 091 例患者的临床资料进行荟萃分析后发现,对有早产风险的单胎孕妇进行宫颈环扎术或许可以降低其妊娠丢失率及新生儿死亡率。ACOG 发布的宫颈环扎术诊治指南指出:1 次以上无痛性宫颈扩张、没有进入产程和无胎盘早剥的孕中期流产史,前次妊娠因无痛性宫颈扩张行环扎术的单胎孕妇,即可在孕 13~14 周实施宫颈环扎术,也就是预防性宫颈环扎术<sup>[19]</sup>。

**[专家观点或推荐]** 建议对存在子宫机能不全的 RSA 患者,在孕 13~14 周行预防性宫颈环扎术。

2. 先天性子宫发育异常:目前,尚无手术治疗子宫畸形对改善妊娠结局的相关随机对照试验研究;同时,RCOG 指南中认为,尚无充分证据支持子宫纵隔切除术可以有效预防 RSA 患者再次流产。

**[专家观点或推荐]** 建议对于双角子宫或鞍状子宫的 RSA 患者,可行子宫矫形术;子宫纵隔明显者可采用宫腔镜切除纵隔;单角子宫患者无有效的手术纠正措施,应加强孕期监护,及时发现并发症并予以处理。

3. 其他的子宫病变:宫腔粘连、子宫黏膜下肌瘤等疾病,由于宫腔形态发生改变而不利于受精卵的着床和生长发育,也是导致 RSA 的因素。

**[专家观点或推荐]** 建议对于宫腔粘连的 RSA 患者行宫腔镜粘连分离术,术后放置宫内节育器,防止再次粘连,或周期性使用雌激素及人工周期,以促进子宫内膜生长。子宫黏膜下肌瘤患者宜在妊娠前行宫腔镜肌瘤切除术,体积较大的肌壁间肌瘤应行肌瘤剔除术。

## (二) 血栓前状态

Cris 等(2004 年)针对孕 10 周后不明原因流产妇女的随机对照试验研究表明,低分子肝素的抗凝效果明显优于阿司匹林。Mantha 等<sup>[20]</sup>对 5 项随机对照试验进行系统性回顾分析发现,使用低分子肝素的 RSA 患者,其胎儿活产率较对照组的风险比为 0.95~3.00。尽管使用低分子肝素防治 RSA 后活产率有上升趋势,但是,目前尚无足够的证据表明有血栓前状态的早期 RSA 妇女常规应用低分子肝素可以改善其妊娠结局。

**[专家观点或推荐]** (1) 治疗血栓前状态的方法是低分子肝素单独或联合阿司匹林用药。低分子肝素一般用法是 5 000 U 皮下注射,每天 1~2 次。用药时间可从孕早期开始,一般在检测血 $\beta$ -hCG 诊断妊娠即开始用药,在治疗过程中如监测胎儿发育

良好,血栓前状态相关的异常指标恢复正常即可停药,停药后定期复查血栓前状态的相关指标,同时监测胎儿生长发育情况,如有异常需考虑重新开始用药,必要时治疗可持续至整个孕期,在终止妊娠前 24 h 停止使用。妊娠期使用低分子肝素对母胎均有较高的安全性,但有时也可引起孕妇的不良反应,例如过敏反应、出血、血小板计数减少及发生骨质疏松等,因此,在使用低分子肝素的过程中,对药物不良反应进行监测。

(2) 阿司匹林对胎儿的安全性目前尚处于研究之中,建议小剂量阿司匹林于孕前使用,推荐剂量为 50~75 mg/d,在治疗过程中要注意监测血小板计数、凝血功能及纤溶指标。

(3) 除以上抗凝治疗之外,对于获得性高同型半胱氨酸血症者,通过补充叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 可取得一定疗效。对于 APS 的治疗,将在“(六)免疫功能紊乱”叙述。

## (三) 染色体异常

夫妇染色体核型分析发现有染色体重排者(如染色体易位)应进行遗传咨询,为夫妇提供再次妊娠发生染色体异常的发生率情况以及临床上的选择。

**[专家观点或推荐]** 因同源染色体罗氏易位患者理论上不能产生正常配子,建议同源染色体罗氏易位携带者避孕,以免反复流产或分娩畸形儿,抑或接受供卵或供精通过辅助生殖技术解决生育问题。常染色体平衡易位及非同源染色体罗氏易位携带者,有可能分娩染色体核型正常及携带者的子代,妊娠后,应行产前诊断,如发现胎儿存在严重染色体异常或畸形,应考虑终止妊娠。

## (四) 内分泌异常

美国生殖医学学会认为,有内分泌异常的患者,如甲状腺功能亢进(甲亢)、临床甲状腺功能减退症(甲减)及亚临床甲状腺功能减退症(亚甲减)、糖尿病等,应该在孕前及孕期积极监测及治疗。

**[专家观点或推荐]** (1) 甲亢:一般建议有甲亢病史的 RSA 患者在控制病情后方可受孕,但轻度甲亢患者在孕期应用抗甲状腺药物,如丙基硫氧嘧啶(PTU)比较安全,不会增加胎儿畸形的发生率。

(2) 甲减:凡是已经确诊为甲减的 RSA 患者均需接受甲状腺激素治疗,建议当甲状腺功能恢复正常 3 个月后再考虑妊娠,孕期坚持服用甲状腺激素。

(3) 亚甲减:应酌情补充左甲状腺素钠,使促甲状腺激素(TSH)控制在正常水平,并可适当补充碘剂。



(4) 糖尿病: 建议已经确诊的糖尿病患者, 在血糖未控制之前采取避孕措施, 于计划妊娠前 3 个月尽可能将血糖控制在正常范围, 并于计划妊娠前 3 个月停用降糖药, 改为胰岛素治疗。

(5) PCOS: PCOS 是否导致 RSA 发生目前仍有争议。目前, 仍没有足够证据支持二甲双胍治疗可降低 RSA 患者的流产率。

#### (五) 感染

生殖道感染与晚期 RSA 及早产关系密切, 因此, 对有生殖道感染病史的患者, 应在孕前常规对生殖道分泌物进行细菌性阴道病、支原体、衣原体等的筛查。

**[专家观点或推荐]** 建议存在生殖道感染的 RSA 患者应在孕前根据病原体的类型给予针对性治疗, 感染控制后方可受孕, 尽量避免在妊娠早期使用全身性抗生素。

#### (六) 免疫功能紊乱

需要根据患者的免疫功能紊乱类型进行有针对性的治疗。

1. 自身免疫功能紊乱: (1) APS: 典型 APS 的诊断必须至少有 1 项临床标准包括: 3 次或 3 次以上小于妊娠 10 周的 RSA; 1 次或 1 次以上大于妊娠 10 周的流产; 1 次或 1 次以上妊娠 34 周前的胎盘功能不全性疾病; 以及至少 1 项实验室指标包括: 连续 2 次及以上间隔 12 周或以上 LA 阳性, 或者 ACA 或抗  $\beta_2$ GPI 抗体滴度 > 第 99 百分位数<sup>[21]</sup>。1 项针对典型 APS 的 RSA 患者妊娠结局的荟萃分析结果显示, 经阿司匹林和肝素治疗后, APS 妇女再次妊娠的胎儿活产率显著升高, 并将流产率降至 54%<sup>[22]</sup>。与之相比, 使用糖皮质激素及静脉用丙种球蛋白对抗磷脂抗体阳性的 RSA 患者并不能显著降低流产的再次发生风险。2011 年由中华医学会风湿病学分会制定的“抗磷脂综合征诊断和治疗指南”<sup>[23-24]</sup>中指出, 对于原发性 APS 的 RSA 患者应给予抗凝治疗, 且不建议给予激素或免疫抑制剂治疗。

**[专家观点或推荐]** 对于既往无流产史或单次流产发生在妊娠 10 周以前者, 可不予特殊治疗, 或予小剂量阿司匹林 (75 mg/d); 对于有 RSA 病史的患者及有 1 次或 1 次以上妊娠 10 周后流产者, 在确诊妊娠后可给予肝素抗凝治疗, 5 000 U 皮下注射, 每日 2 次, 直至分娩前停药; 对于有血栓病史的 RSA 患者, 应在妊娠前就开始抗凝治疗。此外, 由于孕妇产后 3 个月内发生血栓的风险较高, 因此, 抗凝治疗应持续至产后 6 至 12 周, 既往有血栓者产

后可改用华法林<sup>[24]</sup>。

目前, 有专家提出非典型产科 APS 的概念: ① APL 阳性, 但临床表现不典型 (如 2 次小于妊娠 10 周的不明原因流产; 3 次或 3 次以上非连续不明原因的流产); ② 有典型 APS 临床表现, 但 APL 间歇性阳性者; ③ APL 实验室指标不满足中高滴度阳性 (> 第 99 百分位数), 仅是低滴度阳性 (第 95~99 百分位数)。这些患者是否需要抗凝治疗? 对此研究表明, 对于非典型产科 APS 用低分子肝素治疗具有良好的妊娠结局<sup>[23-24]</sup>。因此, 建议对非典型产科 APS 患者进行抗凝治疗, 但应按个体化处理, 即治疗过程中严密监测胚胎发育情况, 定期复查 APL 情况, 胚胎发育良好且 APL 连续 3 次阴性时方可考虑停药。

(2) 抗核抗体阳性: 对于合并 SLE 等自身免疫性疾病的患者需要在风湿免疫科及产科医师的共同指导下, 在病情缓解后方可选择适当时机受孕, 孕期密切监测 SLE 病情活动及胎儿发育情况, 合理用药, 适时终止妊娠。

**[专家观点或推荐]** 建议对抗核抗体阳性的 RSA 患者采用肾上腺皮质激素治疗, 泼尼松 10~20 mg/d。

(3) 抗甲状腺抗体阳性: 甲状腺自身抗体滴度升高, 可能与流产、早产等妊娠期并发症的发生有关, 但是对其进行干预治疗的循证医学证据甚少, 因此, 目前国内对甲状腺自身抗体阳性的孕妇仅定期监测血清 TSH 水平, 当 TSH 水平升高并且超过孕期参考值范围时, 方给予甲状腺素治疗, 然而对于有 RSA 病史者可酌情采取较为积极的处理方案。

**[专家观点或推荐]** 对甲状腺自身抗体阳性的 RSA 患者可考虑使用小剂量甲状腺素治疗。含碘制剂是否有助于降低流产率, 目前, 尚无足够的循证医学证据, 可酌情选用。

2. 同种免疫功能紊乱: 同种免疫紊乱目前研究较多的是保护性抗体, 即封闭抗体缺乏以及 NK 细胞数量及活性升高。以往多个研究认为, 淋巴细胞免疫治疗 (lymphocyte immunotherapy, LIT) 及静脉注射丙种球蛋白可明显改善同种免疫功能紊乱导致的流产患者的妊娠结局。然而, 目前对 LIT 及静脉注射丙种球蛋白这两种免疫治疗的有效性尚存在较大争议。一项对 5 个随机对照试验 (246 例) 的荟萃分析显示, 静脉注射丙种球蛋白并不能增加 RSA 患者的活产率 (OR=0.98; 95% CI 为 0.45~2.13)。2011 年 RCOG 指南也认为, LIT 及静脉注射丙种球蛋白等免疫疗法并不能显著提高 RSA 患者的活产

率,因此,不建议对 RSA 患者常规进行免疫治疗。

**[专家观点或推荐]** 虽然目前对 LIT 或静脉注射两种球蛋白治疗仍有较大争议,但仍有临床实践证明,免疫治疗对防治早期 RSA 有一定疗效,对于已经排除各种明确致病因素,考虑存在同种免疫功能紊乱的不明原因 RSA 患者,尤其是封闭抗体阴性及 NK 细胞数量及活性升高者,给予 LIT 或静脉注射两种球蛋白仍可作为一种治疗手段。

### 三、妊娠后监测及管理

有 RSA 病史者一旦妊娠要进行严密的监测和适当的处理。

#### (一)激素水平监测

一般认为,早孕期若  $\beta$ -hCG 呈持续低水平和(或)倍增不良、或下降者再次流产的可能性大,孕激素水平明显低下者也提示妊娠结局不良。

**[专家观点或推荐]** 建议对 RSA 患者妊娠后定期检测  $\beta$ -hCG 水平,每周 1~2 次。对于 RSA 患者是否需要黄体支持及孕激素补充,2013 年的 1 项荟萃分析认为,虽然孕期对孕妇常规补充黄体酮并不能有效降低总体流产率,但证据显示,RSA 患者在孕期补充黄体酮(纳入了 4 个随机对照或半随机对照研究,225 例患者)可显著降低 RSA 的发生率<sup>[25]</sup>。最近发表的一项随机双盲对照研究提示,RSA 孕妇应用孕酮并未改善妊娠结局<sup>[26]</sup>。

#### (二)超声检查

早孕期 B 超监测胎心搏动情况对诊断 RSA 有一定的预测价值。在排除受孕延迟后,妊娠 7 周孕囊直径达 20 mm 时,如未见到卵黄囊则提示妊娠预后不良;妊娠 8 周时 B 超仍未发现胎心搏动或孕囊较正常为小,则预示流产可能性极大。

**[专家观点或推荐]** 建议于孕 6~7 周时首次行 B 超检查,如见异常应每隔 1~2 周定期复查直至胚胎发育情况稳定,可见胎心搏动。

#### (三)其他

RSA 患者的胎儿出生缺陷发生率高,应做好遗传咨询。此外,有免疫性流产史的患者,孕晚期易并发胎盘功能损害,必须严密监测胎儿情况,适时终止妊娠。

**[专家观点或推荐]** RSA 患者孕 12 周后需注意胎儿先天性缺陷的筛查,必要时应行产前诊断。有免疫性流产史的患者,孕 38 周可考虑终止妊娠。

(中山大学孙逸仙纪念医院)、王谢桐(山东省立医院)、漆洪波(重庆医科大学附属第一医院)、张为远(首都医科大学附属北京妇产医院)、刘兴会(四川大学华西第二医院)、贺晶(浙江大学医学院附属妇产科医院)、陈敦金(广州医科大学第三附属医院)、孙丽洲(南京医科大学第一附属医院)、丁依玲(中南大学湘雅二医院)、邹丽(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、杨孜(北京大学第三医院)、边旭明(北京协和医院)、苟文丽(西安交通大学第一附属医院)、林建华(上海交通大学医学院附属仁济医院)、马玉燕(山东大学齐鲁医院)、胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院)、刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院)、马润玫(昆明医科大学第一附属医院)、王子莲(中山大学附属第一医院)、钟梅(南方医科大学南方医院)、崔世红(郑州大学第三附属医院)、古航(第二军医大学长海医院)、时春艳(北京大学第一医院)、陈叙(天津市中心妇产科医院)、李力(第三军医大学大坪医院)、刘喆(北京大学第一医院)

### 参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
- [2] 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). April 2011[EB/OL]. [2015-06-08].[https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_17.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf).
- [3] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:3-8.
- [4] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2004: 11-20.
- [5] 张建平. 流产基础与临床[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012: 1-10.
- [6] Salim R, Regan L, Woelfer B, et al. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage [J]. Hum Reprod, 2003, 18(1):162-166. DOI:10.1093/humrep/deg030.
- [7] Berghella V, Odibo AO, To MS, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106(1):181-189. DOI:10.1097/01.AOG.0000168435.17200.53.
- [8] Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials[J]. Obstet Gynecol, 2003, 102(3):621-627. DOI:10.1016/s0029-7844(03)00673-2.
- [9] Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, et al. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(5):558-563. DOI:10.1001/archinte.164.5.558.
- [10] Onderoglu L, Baykal C, Al RA, et al. High frequency of thrombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2006, 33(1):50-54.
- [11] Loew A, Jacob D, Neuhaus P, et al. Resistance to activated protein C caused by factor V Leiden mutation and orthotopic liver transplantation[J]. Transplantation, 2005, 79(10):1422-1427. DOI:10.1097/01.TP.0000158021.66004.19.
- [12] Kurzwaska G, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, et al. Inherited thrombophilia as the reason of recurrent miscarriages

参与本共识撰写的执笔专家:张建平(中山大学孙逸仙纪念医院)

参与本共识制定与讨论专家:杨慧霞(北京大学第一医院)、张建平

- in the first trimester of pregnancy[J]. Ginekol Pol, 2009, 80(9): 657-663.
- [13] 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. DOI:10.1093/humrep/17.2.446.
- [14] 夏家辉. 医学遗传学: 供研究生用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1-20.
- [15] Ogasawara M, Aoki K, Okada S, et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages [J]. Fertil Steril, 2000, 73(2): 300-304. DOI:10.1016/S0015-0282(99)00495-1.
- [16] Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q, et al. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? [J]. Hum Reprod, 2008, 23(4): 797-802. DOI:10.1093/humrep/den022.
- [17] Iravani AT, Saeedi MM, Pakravesht J, et al. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study[J]. Endocr Pract, 2008, 14(4): 458-464. DOI: 10.4158/EP.14.4.458.
- [18] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(7): 385-403. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.05.002.
- [19] American college of obstetricians and gynecologists. ACOG practice bulletin NO.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency[J]. Obstet Gynecol, 2014, 123: 372-379. DOI:10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
- [20] Mantha S, Bauer KA, Zwicker JJ. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(2): 263-268. DOI:10.1111/j.1538-7836.2009.03687.x.
- [21] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.06.012.
- [22] Empson M, Lassere M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 2: CD002859. DOI:10.1002/14561858.CD002859.pub2.
- [23] Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Euroaps study group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report[J]. Lupus, 2012, 21(7): 766-768. DOI:10.1177/0961203312440058.
- [24] Mekinian A, Loire-Berson P, Nicaise-Roland P, et al. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels [J]. J Reprod Immunol, 2012, 94(2): 222-226. DOI:10.1016/j.jri.2012.02.004.
- [25] Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 10: CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub 3.
- [26] Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2141-2148. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927.

(收稿日期: 2015-06-08)

(本文编辑: 侯存明)

## · 启事 ·

## 《中华妇产科杂志》专业领域内公知公认的缩略语直接使用的说明

为了方便、简洁地使用本专业领域内的名词术语及其缩略语, 本刊特公布公知公认的部分缩略语, 作者在撰写文章时可以直接使用以下缩略语, 而不必再注明其全称。未公布的名词术语, 请按照如下规则进行缩写: 原词过长(一般为超过 4 个汉字)且在文中多次出现者, 若为中文缩略语可于第 1 次出现时写出全称, 在括号内写出缩略语, 如: 卵巢上皮性癌(卵巢癌); 若为外文缩略语可于第 1 次出现时写出中文全称, 在括号内写出外文全称及其缩略语, 如: 体质指数(body mass index, BMI)。

本说明从 2016 年第 1 期开始执行。以下为可直接使用的缩略语, 括号内为缩略语的全称。

## 一、英文缩略语

AFP(甲胎蛋白); AIDS(获得性免疫缺陷综合征); B超(B型超声); CA(癌相关抗原, 如: CA<sub>125</sub>); CD(分化群, 如: CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞); cDNA(互补 DNA); CT(计算机体层摄影); DIC(弥漫性血管内凝血); ELISA(酶联免疫吸附试

验); ER(雌激素受体); FSH(卵泡刺激素); HBcAg(乙型肝炎病毒核心抗原); HBeAg(乙型肝炎病毒 e 抗原); HBsAg(乙型肝炎病毒表面抗原); hCG(人绒毛膜促性腺激素); HE染色(苏木精-伊红染色); HELLP 综合征(溶血、肝酶升高和低血小板计数综合征); HIV(人类免疫缺陷病毒); HPV(人乳头状瘤病毒); ICU(重症监护病房); Ig(免疫球蛋白, 如: IgA、IgM); LH(黄体生成素); MRI(磁共振成像); mRNA(信使 RNA); PCR(聚合酶链反应); PR(孕激素受体); SP法(链霉菌抗生素素蛋白-过氧化物酶连接法); TORCH(弓形虫病、其他病毒、风疹、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒)。

## 二、中文缩略语

彩超(彩色多普勒超声); 查体(体格检查); 电镜(电子显微镜); 放疗(放射治疗); 肛查(肛门检查); 光镜(光学显微镜); 化疗(化学药物治疗); 活检(活组织检查); 免疫组化(免疫组织化学); 胸片(胸部 X 线片); 诊刮(诊断性刮宫)。