

复发性流产病因检查专家共识

中国人体健康科技促进会生殖免疫专业委员会复发性流产病因检查专家共识编写组

通信作者: 陈建明¹(E-mail: 1977856978@qq.com); 牟方祥²; 纪亚忠³; 万丽琴⁴

作者单位: 1. 510507 广东 广州, 武警广东省总队医院; 2. 730030 甘肃 兰州, 兰州大学第二医院; 3. 200065 上海, 同济大学附属同济医院; 4. 510507 广东 广州, 广州市海珠区中医医院

【摘要】本共识聚焦复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)病因检查,由中国人体健康科技促进会生殖免疫专业委员会发起,组织妇产科、生殖医学科、男科、风湿免疫科等多学科专家成立专家共识编写组,经反复讨论修改撰写而成。内容涉及 RSA 病因检查各方面,包括从 RSA 病因的精准筛查时机及项目、解剖结构筛查、遗传学筛查、内分泌因素筛查、免疫因素筛查、易栓症筛查、感染筛查及其他不良因素与男性因素筛查等 8 个内容 16 条建议,为 RSA 的临床诊疗提供参考依据。

【关键词】复发性流产; 病因检查; 专家共识

【中图分类号】R 71 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2022)02-003-07

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2022.02.01

自然流产是早期妊娠最为常见的并发症,其发生率约占所有妊娠的 15%~25%^[1]。复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的风险随着流产次数的增加和年龄的增长而上升^[2-3]。研究表明,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可高达 40%^[4]。因为特定生殖特征如生育延迟、晚期流产史、死产或新生儿死亡史、异位妊娠史、早产史或胎儿生长受限等的群体增加,再加上目前国际上未统一 RSA 定义,当前报道的 RSA 数据有很大可能被低估^[5]。

RSA 病因复杂,涉及多学科且缺乏特异性临床表现,因检查项目多且部分检查项目尚缺乏足够的循证医学证据支持,临床可能出现过度检查或检查不足,部分检查措施存在较大争议,如:非典型抗磷脂抗体筛查临床应用时间尚短,费用较高,是否检查及检查时机未达成共识,同种免疫相关指标筛查项选择争议等^[6-8]。为了做到 RSA 病因精准检查,减少过度检查或检查不足,促进良好的妊娠结局,由中国人体健康科技促进会生殖免疫专业委员会发起,组织妇产科、生殖医学科、男科、风湿免疫科专家成立专家共识编写组,基于临床实践经验、文献综述、专家研讨等多种形式并结合国内外指南、专家共识,经过前期问题收集整理和文献总结、专家反复研讨形成该共识,旨在针对不同流产病因提出全面、充实和细致的病因检查,为 RSA 的临床诊疗提供参考依据。

1 方法

本共识专家组广泛征集临床妇产科专家与从事

RSA 专业相关专家关注的 RSA 病因检查相关问题,基于循证医学证据及临床经验,从 RSA 病因精准检查时机及项目的规范检查做了全面细致的总结,经过反复讨论形成该共识。共识推荐强度由推荐级别及证据等级组成。推荐级别: I 类(应当实施),已证实和(或)一致公认有效; IIa 类(实施是适当的),有关证据和(或)观点倾向于有效; IIb 类(可以考虑),有关证据和(或)观点尚不能充分说明有效; III 类(无益或有害),已证实和(或)一致公认无效并在有些病例可能有害,不推荐应用。

2 共识主体内容

共识内容围绕 RSA 病因精准检查时机及项目选择,针对遗传因素、生殖道解剖结构异常、内分泌紊乱、血栓前状态、免疫功能异常、感染因素、孕妇的全身性疾病及其他因素等共 8 个部分,提出了 16 条建议。

2.1 复发性流产病因的精准检查时机及项目

2.1.1 仅有 1 次流产史的病因检查 临床上仅有 1 次流产史者,因为担心再次流产,要求查找病因预防在前。而关于仅有 1 次流产史的病因检查,2016 年中国“复发性流产诊治的专家共识”(简称 2016 版共识)未提及^[2],2020 年“自然流产诊治中国专家共识”(简称 2020 版共识)建议对于仅有 1 次流产史的患者,除有明确家族史或临床表现,不推荐进行全面病因筛查^[3],更谈不上对检查项目和时机的具体建议,特别是高龄要求生

育者。

如果能将预防自然流产的关口前移,对部分特殊原因导致的1次自然流产史者能精准筛查病因,给予积极干预,就会减少下次妊娠再发生自然流产的风险。

【专家建议】

建议对仅有1次自然流产史患者,常规行盆腔超声检查,如超声提示子宫腔形态异常,建议做宫腔镜检查;有明确家族史、基础疾病及临床表现、或高龄生育者,可根据患者的个体特征选择流产病因精选检查项目(推荐级别:I类)。

2.1.2 RSA患者何时进行流产病因全面检查 目前,RSA患者何时进行流产病因检查意见不一,大部分指南建议2次流产后进行病因筛查^[7]。近期一项系统性荟萃分析表明,妊娠失败2次和 ≥ 3 次的患者,子宫异常、染色体异常、血栓性疾病和甲状腺疾病患病率无差异,提示RSA患者应在2次妊娠失败后进行病因筛查^[8]。我国一项对早期RSA患者病因及流产胚胎染色体异常分析结果显示,流产2次和流产 ≥ 3 次病因构成接近,提示将流产2次作为RSA病因筛查起点更具有科学性和合理性^[9]。

关于病因筛查项目,各个指南有一定的差异性,有报道即使进行全面筛查,仍有50%未知病因^[10-11]。一项对1676例日本RSA患者进行的分析发现,69%RSA患者没有明确病因,被称为不明原因RSA(unexplained recurrent spontaneous abortion,URSA)^[12]。如果进行过度筛查,不但费用昂贵、耗时,且预后未必会改善^[13]。但孕前不查清病因,不给予积极干预,下次妊娠再发自然流产的风险极大。所以,建议对RSA病因进行全面系统筛查,针对可变病因如:生殖道解剖因素(获得性解剖异常)、免疫因素(自身免疫、同种免疫)、凝血因素(获得性血栓前状态)、内分泌因素[多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome,PCOS)、黄体功能不全(luteal phase defect,LPD)、高泌乳素血症(hyperprolactinemia,HPRL)、高雄激素血症、甲状腺功能异常、糖代谢异常]、男方因素(精液常规及精子DNA碎片率)等进行定期复查,制定针对性的治疗方案,防止再次妊娠丢失,以改善妊娠结局^[14-15]。

【专家建议】

建议对2次及2次以上RSA患者进行流产病因全面系统的筛查,针对RSA的可变病因进行定期复查(推荐级别:I类)。

2.2 解剖结构筛查

2.2.1 生殖道解剖病因筛查 子宫解剖结构异常是RSA的原因之一,约占RSA患者的10%~50%。与RSA相关的先天性子宫解剖结构异常主要包括纵隔子宫、双角子宫、单角子宫和双子宫。纵隔子宫最常见,RSA早期流产率可高达73%^[16-17]。获得性子宫解剖结构异常包括宫腔粘连、子宫肌瘤、子宫内膜息肉、子宫腺

肌病、宫颈机能不全(cervical incompetence,CIC)等。

2016版共识建议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,2020版共识建议通过宫腔镜、腹腔镜检查,但未提及阴道三维超声检查^[2-3]。

阴道三维超声检查可以显示子宫腔整体形态及子宫内膜连续性,能够测量子宫内膜厚度及内膜下血流。阴道三维超声对于宫腔病变的敏感性及特异性均高于常规超声检查。有研究认为,三维超声诊断宫腔粘连的敏感度可达100%^[18]。而且经阴道三维超声检查方便、检查费用低、无创伤,可多次重复实施,故建议对于RSA患者常规行阴道三维超声检查,但阴道三维超声检查不能替代宫腔镜检查。

【专家建议】

对所有RSA的妇女,应常规进行生殖道解剖病因筛查。推荐检查方法为盆腔常规超声检查、三维超声和宫腔镜检查。疑似宫腔和/或腹腔结构异常时可行宫腹腔镜联合检查进一步明确诊断(推荐级别:I类)。

2.2.2 宫颈机能不全筛查 CIC是引发晚期RSA和早产的重要原因,妊娠女性CIC的发生率约为1.0%^[19],在反复性中晚期妊娠流产者中发生率高达8%^[20]。目前主要通过综合病史、典型临床表现及中、晚期超声检查结果做出临床诊断。经阴道超声检查是诊断与早产风险相关的宫颈缩短、评估宫颈机能的有效手段。美国妇产科医师学会指南建议,有1次典型病史者即可考虑行环扎术,但是对于有 ≤ 2 次晚期流产史者或早产史者也可以采取孕16周后每2周超声动态监测宫颈管长度,宫颈管长度发生缩短者可行环扎术^[21]。

【专家建议】

CIC高危孕妇可于孕14~16周开始,或从既往最早流产孕周至少2周前开始,间隔1~2周连续经阴道超声监测宫颈的变化情况(推荐级别:IIa类)。

2.3 遗传学筛查

2.3.1 染色体核型检查 RSA患者夫妇常规行外周血及胚胎染色体核型检查,对于1次自然流产患者不建议常规行外周血及胚胎染色体核型检查。RSA与流产家族史相关^[22],早期流产的主要遗传因素涉及父系、母系以及胚胎的遗传物质异常。夫妇染色体异常包括染色体核型异常、携带致病基因以及凝血、代谢、免疫等相关的基因突变及多态性^[23]。RSA夫妇中有4%~8%存在染色体异常,其中89%为染色体结构异常,少部分为数目异常^[24]。染色体结构异常是导致流产、畸胎及死胎的最常见遗传因素。染色体多态性,包括染色体长度多态、染色体随体大小和数目多态等,以往认为与RSA的关系并不明确,但越来越多的研究显示,染色体多态性会增加RSA的发病风险。近期一项研究发现,常规核型检测未发现异常的RSA患者中,通过基因组测序发现染色体异常携带者发生率高达11.7%^[25]。

胚胎染色体异常是 RSA 已知病因中最常见原因之一,流产物染色体异常的发生率超过 50%^[26]。流产发生越早,胚胎染色体异常的发生率越高。但随着流产次数增加,胎儿染色体异常发生率随之降低^[27]。进行胚胎染色体异常检查有助于了解此次流产原因,对制定再次妊娠的治疗策略有重要意义。

2.3.2 染色体微阵列分析检查 染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)对非整倍体和不平衡性染色体重排的检出效率与传统核型分析方法相同,但具有更高的分辨率和敏感性,且 CMA 还能发现额外有临床意义的基因组拷贝数变异(copy number variant, CNV), CMA 是目前最有效的遗传学诊断方法^[28]。CMA 技术适用于自然流产、胎死宫内、新生儿死亡等妊娠产物的遗传学检测,且绒毛、羊水、流产组织和血液都可以作为检测标本,不需要组织培养,检测周期短,可精准定位错误片段来源,为基因型-表型关系分析提供更客观的解释。但是, CMA 无法检测染色体平衡易位和倒位等结构重排,低比例的嵌合体可能漏检。

2.3.3 二代测序技术 低深度全基因组测序(CNV-seq)一次检测覆盖全基因组染色体非整倍体、大片段缺失/重复,可以对整个基因组进行筛查,且具有需求样本量少、成本低、检测分辨率可因测序深度不同而改变等优势^[29]。CNV-seq 也适用于 RSA 患者染色体数目和结构异常方面的检测。但是 CNV-seq 技术依然不能发现染色体平衡易位和倒位等结构重排,同时对低比例的嵌合体也可能漏检,且对于流产组织的单亲二倍体等杂合性缺失也不能发现。

目前在 RSA 中应用高深度全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)的研究中,一些报道比较了 WGS 与 CMA 在自然流产物中 CNV 的检出结果,发现 WGS 结果的准确性不仅能被 CMA 验证,而且相比于 CMA 可以检测更多的染色体变异^[30-31]。其中平衡的染色体重排无法使用 CMA 检出。这些结果表明相比于 CMA, WGS 更适合应用在 RSA 染色体异常的检测。

此外,除了在染色体数目和结构异常方面,二代测序的发展也提供机会在单碱基的基础上确定 RSA 的致病性遗传因素,包括在整个基因组水平上 WGS 和蛋白编码区域上全外显子组(whole exome sequencing, WES)检测。尽管目前 WES 在 RSA 的研究中应用得较少,但是依然发现存在一些与 RSA 相关的致病基因^[32-34]。

【专家建议】

对 RSA 夫妇常规进行外周血染色体核型分析(推荐级别: I 类)。

对自然流产次数 ≥ 2 次,常规进行流产物染色体核型分析;对于胎儿核型分析结果不能确定染色体畸变情况时,建议采用 CMA 技术进行进一步分析以明确诊断。针对流产胚胎 CMA 检测发现染色体结构重排者,建议夫妇双方进一步行高分辨染色体核型分析,以排除夫妇

一方存在染色体结构异常携带(推荐级别: I 类)。

对于自然流产 1 次,高龄、有基础疾病、有家族遗传病史,直系亲属中有 RSA 病史者,酌情选择夫妻双方外周血染色体核型分析和流产物染色体核型分析。

对于不能排除染色体平衡易位、倒位,或考虑 CMA 检测深度不足、检测结果无法解释等情况时,建议行 CNV-seq 或 WES,如果 CNV-seq 和 WES 均没有检测出异常,为明确 RSA 原因时,可建议进行 WGS 检测(推荐级别: IIb 类)。

2.4 内分泌因素筛查

2.4.1 黄体功能不全 黄体功能不全(luteal phase defect LPD)在早期妊娠流产中的发生率为 35%, RSA 中为 25%~60%^[33]。目前尚缺乏诊断 LPD 的“金标准”。RSA 患者常规进行基础性激素 6 项检测,即月经周期第 2~5 天的卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)、睾酮(T)、泌乳素(PRL)和黄体高峰期的 P 及 E_2 检测。

2.4.2 多囊卵巢综合征 多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)女性流产率是正常女性的 3 倍^[34],其 RSA 发生率高达 50%^[35]。PCOS 多伴随胰岛素抵抗、高胰岛素血症、肥胖、LPD 等多种内分泌问题,是导致流产率增加的主要因素^[36]。

2.4.3 高泌乳素血症 建议 RSA 患者常规进行血清 PRL 检测^[2-3],血清 PRL 水平与妊娠黄体功能关系密切,对维持妊娠发挥着重要作用。若血清 PRL > 1.36 nmol/L (30 ng/mL)可确诊为 HPRL^[37]。HPRL 或低泌乳素血症都可能影响妊娠结局,导致流产。

2.4.4 甲状腺疾病 RSA 患者行甲状腺功能、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)检测。甲状腺功能异常可增加流产、早产、胎盘早剥、妊娠期高血压、低出生体重儿、智力障碍和胎儿死亡等不良妊娠结局^[38]。一项荟萃分析提示 RSA 女性的甲状腺自身抗体阳性的概率增加($OR = 4.22, 95\% CI 0.97-18.44$; 3 个研究, $n = 221$),而甲状腺自身抗体阳性的患者流产率更高($OR = 1.86, 95\% CI 1.18-2.94$; 10 个研究, $n = 2753$)^[39]。一项随机前瞻性研究发现,妊娠早期促甲状腺激素水平超过 2.5 mIU/L,伴或不伴有甲状腺自身抗体阳性的女性流产率均增加^[40]。

RSA 患者常规检查空腹血糖,必要时行葡萄糖耐量试验(OGTT)和胰岛素释放试验(IRT)检测^[2-3]。胰岛素抵抗是 RSA 独立影响因素^[41]。无论是糖尿病史还是妊娠期糖尿病史患者,血糖控制不佳均可导致不良妊娠结局,优化孕前血糖控制能显著降低流产的风险至正常水平。

【专家建议】

对 RSA 和/或 1 次自然流产史女性患者在月经 2~5 天常规进行基础性激素 6 项检查和黄体期(排卵后 5~7 天) P 和 E_2 检测(推荐级别: IIa 类)。妊娠前和妊娠期

检测甲状腺功能7项 [包括三碘甲状腺原氨酸 (T_3)、甲状腺素 (T_4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)、游离甲状腺素 (FT_4)、促甲状腺激素 (TSH)、TPOAb、TGAb] (推荐级别: IIa类)。PCOS患者常规做基础性激素6项、抗苗勒管激素 (AMH)、游离睾酮 (FT)、OGTT和IRT检测 (推荐级别: IIa类)。

2.5 免疫因素筛查

2.5.1 自身免疫因素 近几年,越来越多的研究表明,自身免疫性疾病会明显增加流产等不良妊娠结局的风险^[42-43]。最常见容易合并RSA的自身免疫性疾病为抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、未分化结缔组织病 (undifferentiated connective tissue disease, UCTD)、干燥综合征 (sjogren's syndrome, SS)、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 和系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 等。2016版及2020版共识均建议RSA患者行自身免疫相关抗体筛查,但对于非标准抗磷脂抗体检查均未推荐及提及^[2-3]。

APS是一种系统性自身免疫疾病,是以血栓形成和/或病理妊娠(胎儿生长受限、子痫前期、胎盘功能不全、胎停等)为主要临床特征,主要表现为反复动静脉血栓形成、妊娠早期流产和中晚期死胎,血小板减少等,伴有抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, aPL) 持续高滴度阳性,上述症状可以单独或多个共同存在。以血栓形成为主要临床表现时称为血栓性APS (thrombotic APS, TAPS),以病理妊娠为主要临床特征时称为产科APS (obstetric APS, OAPS)^[44-45]。约20%的RSA患者aPL检测为阳性^[16]。目前临床上按照指南要求孕前间隔12周连续2次检测到标准抗磷脂抗体 (aPLs) 中的某一项aPL阳性,即可作为诊断APS的实验室标准,结合临床标准,可以确诊为APS,按照APS指南给予积极的孕前、孕期和产后抗凝治疗,不需要做非标准aPLs检测。如果标准aPLs 3项间隔12周两次检查阴性,但临床表现符合APS诊断标准,建议进一步检查非标准aPLs,以明确诊断。

RSA患者需筛查APS的实验室指标,以明确是否存在该疾病。实验室诊断指标可参照2011年《抗磷脂抗体综合征诊断和治疗指南》^[47]。

抗磷脂抗体谱:分为标准抗磷脂抗体和非标准抗磷脂抗体。

① 标准抗磷脂抗体 (aPLs) 3项: 抗心磷脂抗体 (aCL)、抗 β_2 -糖蛋白I-抗体 (a β_2 -GP I-Ab)、狼疮抗凝物 (LA);

② 非标准抗磷脂抗体: 抗 β_2 糖蛋白I结构域抗体、抗磷脂酰丝氨酸抗体 (aPS)、抗凝血酶原抗体 (aPT)、抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原复合物抗体 (aPS/PT)、抗磷脂酰肌醇抗体、抗磷脂酰乙醇胺抗体、抗磷脂酰甘油抗体、抗磷脂酸抗体、抗膜联蛋白A2抗体、抗膜联蛋白A5抗

体、抗波形蛋白/心磷脂复合物抗体、抗蛋白C抗体、抗蛋白S抗体。

其他自身免疫指标:

① 抗可提取性核抗原抗体 (抗ENA抗体): 抗U1RNP抗体、抗Sm抗体、抗SSA/Ro抗体、抗SSB/La抗体、抗核糖体P蛋白抗体 (抗rRNP抗体)、抗Scl-70抗体、抗Jo-1抗体、抗增殖性抗原抗体 (抗PCNA抗体);

② 抗核抗体 (ANA)、抗双链DNA抗体 (dsDNA)、抗核小体抗体 (AnuA)、抗组蛋白抗体 (AHA)、抗C1q抗体、抗 α -胞衬蛋白抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA)、抗内皮细胞抗体、抗线粒体抗体 (AMA) 及抗线粒体M2亚型抗体、人类白细胞抗原 (HLA)-B27、类风湿因子 (RF)、抗角蛋白抗体 (AKA)、抗环瓜氨酸肽抗体 (抗CCP抗体)、抗突变型瓜氨酸波形蛋白 (MCV) 抗体、葡萄糖-6-磷酸异构酶 (GPI)、TPOAb、TGAb;

③ 免疫球蛋白 (Ig) 3项、补体 (CH50、C3、C4)、抗链球菌溶血素O (ASO)、血沉 (ESR)、C反应蛋白 (CRP) 等。

【专家建议】

自然流产 ≥ 2 次、大孕周 (≥ 10 周) 死胎、有自身免疫性疾病临床表现的RSA患者,选择以上自身免疫抗体项目系统检查,排除与RSA相关的自身免疫性疾病。

自然流产1次,大孕周死胎、生殖高龄、有基础疾病、有结缔组织病临床表现或直系亲属中有结缔组织病者,选择检查标准aPLs 3项、ANA、dsDNA、抗ENA抗体、RF、抗CCP抗体、TPOAb、TGAb及其自身免疫性疾病临床表现相应的自身抗体检查 (推荐级别: IIa类)。

如果RSA患者间隔12周两次检查标准aPLs谱3项阴性,但临床表现符合APS诊断标准,建议进一步检查非标准aPLs,以明确诊断 (推荐级别: IIb类)。

2.5.2 同种免疫因素 RSA病因复杂多样,部分原因不明。URSA发病与母胎免疫耐受失衡有关,因此,URSA也称为同种免疫型RSA。URSA确切发病机制尚不完全清楚,迄今尚无国际公认的特异性诊断标准,诊断使用排除法,即经过严格的全面筛查排除已知的所有病因后,检查同种免疫异常,才能诊断同种免疫型RSA。

同种免疫异常包括固有免疫异常和获得性免疫异常。固有免疫异常包括: 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和补体系统异常等; 获得性免疫异常包括: 封闭抗体缺乏、T/B淋巴细胞异常和细胞因子异常等。

同种免疫检查项目:

① 封闭抗体 (APLA);

② 淋巴细胞亚群: pNK细胞 ($CD16^+ CD56^{dim}$)、uNK细胞 ($CD16-CD56^{bright}$)、B细胞 ($CD19^+$)、T淋巴细胞亚群: 总T细胞 ($CD3^+$)、 $CD4^+$ 细胞 ($CD3^+ CD4^+$)、 $CD8^+$ 细胞 ($CD3^+ CD8^+$)、 $CD4^+/CD8^+$ 比值, Th1细胞, Th2细胞, Th1/Th2比值, 辅助性T细胞17 (Th17), 调节性T细

胞(Treg), Th17/Treg 比值;

③ 细胞因子: Th1 细胞因子: IL-2、IL-12、干扰素(IFN) γ 、肿瘤坏死因子(TNF) α 等; Th2 细胞因子: IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、转化生长因子- β 等。

2012 年 ASRM^[1] 及 2017 年 ESHRE^[8] 指南均不推荐对 RSA 患者进行外周血淋巴细胞亚群及细胞因子谱检测。2017 年 ESHRE 指南认为 RSA 患者中人类白细胞抗原(HLA) 多态性与妊娠结局关系不明确, 不推荐对 RSA 患者进行 HLA 多态性检测。2016 版共识指出: 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。有条件者可进行 APLA 检查及外周血中 NK 细胞的数量和(或) 活性检查^[2]。2020 版共识不推荐同种免疫型 RSA 患者筛查外周血淋巴细胞亚群、细胞因子谱、封闭抗体以及 HLA 多态性^[3]。但同时也有大量研究表明外周血淋巴细胞亚群及细胞因子谱与 RSA 具有一定的相关性, 但是否能作为 RSA 的新型生物诊断标志物仍有待进一步研究和证实^[48-52]。

【专家建议】

由于同种免疫型 RSA 仍处于研究阶段, 称之为 URSA, 是否检查同种免疫项目, 应该根据流产病史和患者的意愿酌情选择检查项目。推荐检查 APLA, pNK 细胞数目及活性, TNF- α (推荐级别: IIb 类) 。

2.6 易栓症筛查

正常妊娠期的血液呈高凝状态, 当高凝状态过度时, 子宫胎盘局部会形成微血栓, 导致胎盘供血不足甚至胎盘梗死, 胚胎或胎儿供血不足而流产。有研究发现, 排除其他病因后, RSA 易栓症的患病率高达 78%^[49]。PTS 根据发病原因分为遗传性 PTS 和获得性 PTS, 两种类型可同时存在。遗传性 PTS 包括抗凝蛋白缺陷: 蛋白 C 缺陷、蛋白 S 缺陷、抗凝血酶缺陷; 凝血因子缺陷: 因子 V Leiden 突变、凝血酶原 G20210A 突变、异常纤维蛋白原血症等; 纤溶蛋白缺陷: 异常纤溶酶原血症、组织型纤溶酶原激活物(t-PA) 缺陷症、纤溶酶原活化抑制物-1(PAI-1) 增多等。代谢缺陷: 遗传性高同型半胱氨酸血症(MTHFR 突变) 等。凝血因子水平升高: 因子 VIII、IX 或 XI 活性水平升高等。遗传性 PTS 与 RSA 关系密切^[50]。获得性 PTS 主要包括 APS、获得性高半胱氨酸血症(Hhcy)、肿瘤性疾病、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、肾病综合征以及其他各种能够引发血液高凝状态的疾病。获得性易栓因素包括手术或创伤、长期制动、高龄、妊娠及产褥期、口服避孕药及激素替代治疗、肿瘤治疗、获得性抗凝蛋白缺陷等。PTS 常用检查项目有: 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(Fib), D-二聚体(D-D), 血小板聚集率(PAgT), hCY、aPLs 等。有条件者可开展血栓弹力图(TEG)、血栓 4 项[凝血酶抗凝血酶 III 复合物(TAT)、纤溶酶- α 2 纤溶酶抑制剂复合体(PIC)、血栓调

节蛋白(TM)、组织型纤溶酶原激活剂-抑制物 I 复合物(tPA)], 纤维蛋白原降解产物(FDP)、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)、抗凝血酶 III(AT III)、因子 VIII、IX、XI 等因子的功能检测。

【专家建议】

推荐对 RSA 患者进行 PTS 筛查。常规检查 aPLs、hCY、D-D、PS、AT III; 酌情检查血栓 4 项、FDP、TEG 和血小板聚集率(推荐级别: IIa 类) 。

2.7 感染筛查

目前对于感染因素筛查的争议较多。2016 版和 2020 版共识^[2-3] 不建议对 RSA 患者孕前常规进行支原体、衣原体、TORCH 等筛查, 除非有生殖道感染的临床表现或病史, 否则也不推荐进行有关感染项目的筛查。胎膜早破患者生殖道病原体的感染阳性率很高, 达 50% 左右, 如解脲支原体、衣原体感染, 细菌性阴道病, 念珠菌性阴道炎, 阴道分泌物白细胞增多和清洁度不良等。感染与晚期不良妊娠相关^[51-52]。晚期不良妊娠史如早产、胎膜早破等, 或找不到其他病因的 RSA 患者, 应行宫颈分泌物解脲支原体、人型支原体、沙眼衣原体等检测。TNF 拮抗剂(TNFi) 作为 RSA 的新型治疗药物之一, 已广泛应用于临床, 但用药前应明确是否存在结核感染或潜伏感染以及陈旧性结核病^[53]。

【专家建议】

推荐对晚期 RSA 如早产、胎膜早破等患者定期进行宫颈分泌物解脲支原体、人型支原体、沙眼衣原体等相关感染指标的检测。准备接受 TNFi 治疗的患者都应在用药前完善结核感染 T 细胞斑点试验或其他结核感染检查, 排除结核潜伏感染以及陈旧性结核病(推荐级别: IIb 类) 。

2.8 其他不良因素与男性因素筛查

不良生活习惯及环境因素会增加 RSA 发生率, 长期接触有毒、有害物质, 以及紧张、焦虑等不良情绪也可影响神经系统和内分泌系统, 从而导致 RSA^[54], 有研究提示男性精子质量与精子 DNA 完整性与 RSA 相关^[55]。采集 RSA 患者病史时, 详细询问患者及其配偶的生活环境, 生活习惯及心理状况等^[2-3]。

【专家建议】

指导患者备孕期间及孕期尽量避免不良因素暴露。男性常规做染色体核型分析及精液常规及精子形态检查, 精子 DNA 完整性检测(推荐级别: IIb 类) 。

总结

对有生育要求的女性出现 2 次或 2 次以上流产时, 对患者及其配偶进行系统的、全面的流产病因筛查; 对于 1 次自然流产的女性根据年龄、身体状况、大孕周死胎病史、基础疾病、家族遗传和有结缔组织病临床表现, 酌情选择流产病因检查项目。根据检查结果做到精准诊断, 采取针对性、个体化的备孕措施和精准保胎方案,

有助于改善妊娠结局。

参与讨论专家(按姓氏汉语拼音排序): 陈建明(武警广东省总队医院)、陈继英(新疆维吾尔自治区人民医院)、陈新萍(南昌大学第一附属医院)、陈雪银(海口市妇幼保健院)、陈晓勇(江西省妇幼保健院)、蔡雁(哈尔滨医科大学附属第四医院)、董梅(广东省妇幼保健院)、符免艾(海口市妇幼保健院)、付秀虹(漯河市中心医院)、高娟(青岛大学附属妇女儿童医院)、郭晓良(娄底市妇幼保健院)、郝桂敏(河北医科大学第二医院)、胡华(陆军军医大学第二附属医院)、胡嘉(南昌大学第一附属医院)、黄建贞(南昌大学第一附属医院)、何巧花(河南省人民医院)、黄筱金(南昌大学第一附属医院)、纪亚忠(同济大学附属同济医院)、刘晋英(广州市天河区妇幼保健院)、李琳(南昌生殖医院)、吕群(四川省人民医院)、罗颂平(广州中医药大学第一附属医院)、刘效群(河北生殖妇产医院)、林奕(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院)、林忠(广西壮族自治区生殖医院)、牟方祥(兰州大学第二医院)、马宁(首都医科大学附属复兴医院)、孟昱时(昆明医科大学第二附属医院)、宁艳(深圳市妇幼保健院)、宋志琴(解放军总医院第六医学中心)、宋朝晖(贵阳市第一人民医院)、谭丽(郑州大学第二附属医院)、陶涛(南方医科大学南方医院白云分院)、田秀娟(三亚市妇幼保健院)、王彩霞(武警广东省总队医院)、王芳(广东省妇幼保健院)、王芳(兰州大学第二医院)、王慧霞(河南中医药大学第三附属医院)、王凌(复旦大学附属妇产科医院)、汪丽萍(深圳市第二人民医院)、万丽琴(广州市海珠区中医医院)、王利权(浙江大学医学院附属第二医院)、王萍(上海中医药大学附属曙光医院)、汪燕(厦门大学附属第一医院)、王明玉(华西达州妇女儿童医院)、徐成康(中山大学第一附属医院)、许春艳(辽宁中医药大学附属医院)、徐竞(重庆医科大学附属第三医院)、徐瑞香(内蒙古自治区人民医院)、易萍(重庆医科大学附属第三医院)、张朝晖(保定市第一中心医院)、钟洁(广西中医药大学附属瑞康医院)、张璘(北京大学人民医院)、郑鹏生(西安交通大学第一附属医院)、张庆华(陆军特色医学中心)、赵卫东(安徽省立医院)、张文森(温州医科大学附属第一医院)、赵琰(江西省妇幼保健院)

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

【参考文献】

- 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.
- 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.
- 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(11): 1082-1090.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage [J]. *RCOG Green-top Guideline*, 2011, 17: 1-18.
- Mashiach S. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment [J]. *Israel Medical Association Journal*, 2021, 23(1): 64-65.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(1): 63.
- Li YH, Marren A. Recurrent pregnancy loss: a summary of international evidence-based guidelines and practice [J]. *Aust J Gen Pract*, 2018; 47(7): 432-436.
- van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? a systematic review of the literature and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26(3): 356-367.
- 王东霞, 武艳琪, 刘俊杰. 早期反复流产患者病因及流产胚胎染色体异常分析 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(3): 404-407.
- 李洁. 2016年中国“复发性流产诊治的专家共识”与2017年欧洲“复发性流产诊治指南”的解读 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(11): 822-825.
- Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2013, 68(6): 445-466.
- Sugiura-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015, 29(4): 489-497.
- Christiansen OB, Andersen AM, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss [J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(4): 821-839.
- Youssef A, Vermeulen N, Lashley EELO, et al. Comparison and appraisal of (inter) national recurrent pregnancy loss guidelines [J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(3): 497-503.
- 汪希鹏. 复发性流产与反复种植失败的病因和治疗新观点 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(12): 793-794.
- Jaslow CR. Uterine factors [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2014, 41(1): 57-86.
- Proctor JA, Haney AF. Recurrent first trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicornuate uterus [J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(5): 1212-1215.
- 段华, 夏恩兰. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(12): 881-887.
- Brown, Richard G, Robert D, et al. No. 373-cervical insufficiency and cervical cerclage [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2019, 41(2): 233-247.
- 王祎祎, 段华, 汪沙, 等. 2019年SOGC《宫颈机能不全与宫颈环扎术临床实践指南》解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(8): 880-884.
- ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(2 Pt 1): 372-379.
- Woolner AMF, Nagdeve P, Raja EA, et al. Family history and risk of miscarriage: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99

- (12): 1584-1594.
- [23] Ye SL, Gu XK, Tao LY, et al. Efficacy of different treatment regimens for antiphospholipid syndrome-related recurrent spontaneous abortion [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(12): 1395-1399.
- [24] Tunc E, Tanverdi N, Demirhan O, et al. Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions [J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 32(4): 414-419.
- [25] Dong Z, Yan J, Xu F, et al. Genome sequencing explores complexity of chromosomal abnormalities in recurrent miscarriage [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(6): 1102-1111.
- [26] Hodes-Wertz B, Grifo J, Ghadir S, et al. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(3): 675-680.
- [27] Ogasawara M, Aoki K, Okada S. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(2): 300-304.
- [28] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 570-572.
- [29] Xie C, Tammi MT. CNV-seq, a new method to detect copy number variation using high-throughput sequencing [J]. *BMC Bioinformatics*, 2009, 10: 80.
- [30] Chen Y, Bartanus J, Liang D, et al. Characterization of chromosomal abnormalities in pregnancy losses reveals critical genes and loci for human early development [J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(6): 669-677.
- [31] Wang MZ, Lin FQ, Li M, et al. Semiconductor sequencing analysis of chromosomal copy number variations in spontaneous miscarriage [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5550-5557.
- [32] Sakamoto A, Kamada Y, Kubo K, et al. Slow fetal heart rate before miscarriage in the early first trimester predicts fetal aneuploidy in women with recurrent pregnancy loss [J]. *Acta Med Okayama*, 2018, 72(1): 61-66.
- [33] 彭萍. 内分泌因素与反复流产 [J]. *中国医刊*, 2020, 55(3): 244-248.
- [34] Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, et al. Pregnancy complications in polycystic ovary syndrome patients [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(2): 87-91.
- [35] Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64446.
- [36] Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: an overview [J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2016, 6(2): 79-83.
- [37] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 女性高泌乳血症诊治共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(3): 161-168.
- [38] De Leo S, Pearce E N. Autoimmune thyroid disease during pregnancy [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2018, 6(7): 575-586.
- [39] Thangaratnam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence [J]. *BMJ*, 2012, 32(2): 87-88.
- [40] Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015, 42(1): 117-134.
- [41] Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z, et al. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals [J]. *BMC Res Notes*, 2012, 9(5): 133.
- [42] Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30(1): 63-80.
- [43] Radin M, Schreiber K, Cuadrado MJ, et al. Pregnancy outcomes in mixed connective tissue disease: a multicentre study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(11): 2000-2008.
- [44] 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.
- [45] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2010-2021.
- [46] 宋晗, 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.
- [47] 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.
- [48] Li D, Zheng L, Zhao D, et al. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion [J]. *Reprod Sci*, 2021, 8: 1-13.
- [49] Nahas R, Saliba W, Elias A, et al. The prevalence of thrombophilia in women with recurrent fetal loss and outcome of anticoagulation therapy for the prevention of miscarriages [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(1): 122-128.
- [50] 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.
- [51] 乌守恒, 林卫. 复发性流产与生殖道感染 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(2): 83-84.
- [52] 高歌. 生殖道感染与胎膜早破的关系及对母婴结局的影响 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [53] 肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家建议组. 肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 8(17): 508-512.
- [54] De ziegler D, Frydman RF. Recurrent pregnancy losses, a lasting cause of infertility [J]. *Fertility and Sterility*, 2021, 115(3): 531-532.
- [55] Klimczak AM, Patel DP, Hotaling JM, et al. Role of the sperm, oocyte, and embryo in recurrent pregnancy loss [J]. *Fertility and Sterility*, 2021, 115(3): 533-537.

(收稿日期: 2020-04-27 编辑: 向晓莉)