

· 专题笔谈 ·

复发性流产的中西医结合诊治思考

李 佶 陈应超

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是妇科常见的妊娠病之一,也是世界性的疑难病症,有统计显示大约有 1%~5% 的育龄期妇女受到此病困扰^[1],并且 80% 以上的流产发生在妊娠 12 周之前^[2]。妇女既往自然流产次数的增多,再次发生流产的几率增加。由于 RSA 的难治性,使其严重影响育龄妇女的身心健康及其家庭的和谐。近 30 多年来的病因、发病机制和诊治研究使 RSA 治疗的成功率有所提高^[3]。笔者从中西医结合诊治 RSA 进行探讨,结合临床中的思考总结,以及文献研究归纳整理如下。

1 明确定义

RSA 根据病史及临床表现多能确诊,主要在流产次数上各个诊断标准稍有不同。美国生殖医学学会的标准是将 2 次或 2 次以上妊娠失败诊断为 RSA;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 RSA。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^[4-7]。既往已有 1 次自然流产史的育龄期妇女再次妊娠,其流产的发生率大约为 13%~17%;既往有 2 次自然流产的育龄期妇女再次妊娠,其流产的发生率约在 38%;有 4 次及以上流产史的患者,若得不到适当的治疗,绝大多数将再次发生流产^[8]。RSA 病因复杂,临床上排除了明确因素,仍有 30%~40% 原因不明,这些统称为不明原因复发性流产(URSA)。

2 筛查病因

RSA 的病因及相关因素复杂,不同原因流产,尤其是早期流产(发生于 13 周前),缺乏特异的临床表现。为了避免影响下次妊娠结局,故对 RSA 的治疗重在孕前病因筛查,依靠各种辅助检查筛查病因,且检查项目要尽可能覆盖相关因素。从而进行提前干预,减少流产再次发生的可能。如在检查项目不尽完全的情况下找到某个病因进行治疗,最后因遗漏其他相关

因素的处理,导致安胎失败,患者精神遭受进一步打击,引起病情加重,增加再次妊娠后流产的发生率。

2.1 遗传因素

目前医学界比较公认的观点是:引起早期 RSA 的最主要因素可能是染色体异常,包括夫妇染色体异常和胚胎染色体异常。国外研究学者表明有一半的早期流产发生是由于染色体异常导致的^[9]。其中胚胎的染色体异常可能是发生流产最主要原因之一,约有 20% 的自然流产发生是由于胎儿染色体异常导致^[8]。随着辅助生殖的广泛开展,部分不孕患者反复发生植入后胚胎着床失败,其本质是早早孕流产,即不孕合并 RSA。研究表明这类流产与配子、胚胎质量相关。因此,明确胚胎染色体畸形是先天性还是后天性、父源性还是母源性异常所致,是生殖医学面临的重大问题^[3]。

2.2 解剖结构因素 子宫是孕育胎儿、种植胚胎的主要场所,子宫解剖结构异常是首要被考虑的因素。子宫因素占复发性流产因素中的比例为 16.4%,并随着不良孕产发病率逐渐增加^[10]。其中包括纵膈子宫、单角子宫、宫颈机能不全等先天性因素;子宫肌瘤、子宫内膜息肉、子宫内膜损伤等获得性因素。解剖因素导致的复发性流产的特点是:多为晚期流产(发生于 13 孕周后)或早产。宫颈机能不全是导致晚期自然流产的重要原因^[11,12]。此外,解剖异常过去只注重先天性生殖道解剖异常,近年来由于宫腔镜诊断技术在生殖医学的普遍应用,清宫术所造成的子宫内膜损伤、宫腔粘连等创伤性并发症逐渐受临床重视。

2.3 感染因素 感染性疾病主要有全身感染和女性生殖道感染两大常见因素。任何能够造成败血症、脓毒血症的严重感染均可以导致偶发性流产。而女性生殖道感染,特别是病毒感染导致慢性子宫内膜炎症所致的妊娠失败问题逐渐得到关注。据报道 8%~10% 的 RSA 患者存在生殖道感染^[13]。

2.4 内分泌因素 内分泌异常引发的复发性流产约占 10%~15%^[8],常由于母体黄体功能不全、患有高泌乳素血症、多囊卵巢综合征(PCOS)、甲状腺功能异常等导致 RSA。由黄体分泌的孕酮是胚胎着床的重要条件,在维持早期妊娠中有着极其重要的作用。美国生殖医学学会认为,高泌乳素血症与 RSA 有关,

作者单位:上海中医药大学附属龙华医院妇科(上海 200032)

通讯作者:李 佶, Tel: 021 - 64385700, E-mail: drliji @

163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20181217.297

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。PCOS 患者出现 RSA 可能与胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高雄激素血症有关。这些因素或独立或共同作用致使自然流产发生^[14]。尽管没有确切的证据证明甲状腺功能异常与 RSA 的发生有直接的关系,但应该严格检查 RSA 患者的甲状腺功能情况,目的除了提前减少可能导致 RSA 发生的因素外,更因为有研究表明^[15],在智力低下或运动能力低下新生儿母亲甲减或亚临床甲减患者的可能性较大。

2.5 血栓前状态 妊娠期妇女凝血和纤溶系统的改变属于生理性保护。但是,过度的高凝状态对妊娠结局存在着不良影响,可导致胎盘血流状态改变,微血栓形成,造成胎盘纤维沉着、梗死灶,胚胎缺血缺氧,最终引起胚胎发育不良或流产^[8]。现有各类研究对妊娠期间妇女血栓前状态的血液学检查无明确的诊断标准,防治 RSA 的发生尚无特异性的检测指标,如何鉴定评判妊娠妇女处于高凝状态,值得进一步的研究与探索。

2.6 免疫紊乱 免疫因素是诱发 RSA 较为普遍的因素,占 50% 以上^[16]。不同因素导致流产的免疫病理变化也不尽相同,免疫因素包括抗磷脂抗体、同种免疫性疾病、排斥精子抗体血型等。李大金等^[17]研究表明 RSA 的免疫病因组成如下,在原发性流产中,封闭抗体缺乏占 31.4%,透明带抗体阳性占 20.4%,磷脂抗体阳性占 8.5%,ABO 血型抗体阳性占 8.4%,尚有 31.3% 的患者原因不明;在继发性流产中封闭抗体的独特型抗体网络调节紊乱占 39.4%,磷脂抗体阳性占 31.3%,ABO 血型抗体阳性占 22.4%。并将免疫病因分为 3 种类型:母-胎免疫识别低下型(封闭抗体缺乏是此型 RSA 的主要病因)、母-胎免疫识别过度型(包括自身免疫异常型:如透明带抗体、磷脂抗体等异常;同种免疫异常型:母-胎 ABO 血型抗体异常)、母-胎免疫识别复杂型。林其德等^[3]提出抗磷脂抗体测定是区分自身免疫型 RSA 及同种免疫型 RSA 的关键诊断技术。抗磷脂综合征,其标记物的筛查应该包括抗心磷脂抗体、抗 $\beta 2$ -GP1 抗体、狼疮抗凝因子,并且应该间隔 6~12 周、连续 2 次或 2 次以上的检查,以得到进一步明确。

2.7 不明原因 临床上,除了明确因素,仍约 30%~40% URSA。依靠常规排除方法,及由于病因诊断方法的发展,URSA 的免疫诊断、治疗及疗效得到很大进步。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^[18]。

3 分阶段治疗 RSA 临床分型与处理主要是按

病因分类,实行对因治疗。不少患者同时存在多种原因,治疗上须采取综合措施。如在检查项目不尽完全的情况下找到某个病因进行治疗,最后因遗漏其他相关因素的处理,导致安胎失败。因此 RSA 的治疗关键时间并非仅限于孕期,更重在于孕前。为了避免影响下次妊娠结局,治疗重在孕前病因筛查,寻求病因,从而治病求根,提前干预减少流产再次发生的可能。而在孕期的治疗大多予以保胎治疗,以提高妊娠成功率。

3.1 孕前治疗

3.1.1 西医针对病因干预治疗 目前已知造成 RSA 的病因中能有效治疗的非常有限,比如染色体异常所致 RSA,主要是遗传咨询,估计染色体异常胎儿复发率高者,可接受供精或供卵^[19]通过辅助生殖技术解决生育问题。

解剖因素所致者根据不同解剖畸形进行手术治疗,主要包括宫腔镜下畸形矫正术或宫腹腔镜联合手术;确认为宫腔粘连者则行宫腔镜下宫腔粘连分解术并放置宫内节育器合并补充雌孕激素周期治疗,以促进子宫内膜修复;确认为宫颈机能不全的患者则在孕后(中孕期)行宫颈环扎术^[20]。

一般内分泌因素导致的流产可得到有效治疗,预后最好。有报道内分泌异常得到纠正后,其成功率可高达 90% 以上。对于确诊内分泌因素导致的 RSA 患者分别对因处理。包括:(1)黄体功能不足:孕前监测排卵,排卵后给予黄体支持。(2)PCOS:克罗米芬可诱发排卵促孕,是 PCOS 诱发排卵的首选药物。另有研究表明,二甲双胍可以降低 PCOS 伴有 RSA 患者再次妊娠后的流产率^[8],故可在孕前采用二甲双胍干预,联合积极促排治疗。(3)甲状腺功能紊乱:甲状腺亢进的 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,如丙基硫氧嘧啶比较安全,不会增加胎儿畸形的发生率。甲状腺功能减退的 RSA 患者需接受甲状腺激素治疗,建议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^[20]。(4)高泌乳素血症:主张在孕前予溴隐亭口服规范治疗。

针对血栓前状态的患者,抗磷脂抗体阳性者可在孕前服用不同剂量的阿司匹林、泼尼松,改善凝血功能^[8]。

对于免疫因素造成 RSA 的患者,需要根据患者的免疫功能紊乱类型进行有针对性的治疗。主要包括:明确为同种免疫性 RSA 患者和 URSA 患者中的主要呈现为封闭抗体缺乏的人群,用白细胞免疫疗

法进行治疗,刺激 RSA 患者产生足够的封闭抗体;明确为自身免疫病型 RSA 患者结合不同的实验室阳性检查指标进行治疗^[21]。针对封闭抗体不足的 URSA,近十年来在国内广泛开展配偶或第三方淋巴细胞主动免疫,取得了较好的临床疗效^[22]。李大金^[17]根据 3 种分型治疗如下:(1)母-胎免疫识别低下型 RSA:此种类型的治疗旨在促使建立封闭抗体的独特型抗体网络,宜采用白细胞免疫及静脉免疫球蛋白被动免疫疗法。(2)母-胎免疫识别过度型 RSA:以免疫抑制剂为主,减少母体免疫细胞对胎儿-胎盘单位的损伤。(3)母-胎免疫识别复杂型 RSA:治疗原则是诱导母体免疫系统针对胚胎抗原或父系抗原为目标的治疗方案。运用白细胞免疫疗法可使部分磷脂抗体阳性者转为阴性,加用小剂量阿司匹林能获得更好临床疗效。

3.1.2 中医辨证辨病结合治疗 RSA 属中医学“滑胎”范畴。凡堕胎、小产接连发生两次及以上者,称为“滑胎”。中医学对 RSA 的诊治有着丰富的理论及实践经验^[23]。《景岳全书·妇人规》有云:“故凡畏堕胎者,必当察此所伤之由,而切为戒慎。凡治堕胎者,必当察此养胎之源,而预培其损,保胎之法无出于此”。明确提出了“预培其损”的滑胎防治原则,对后世未孕先防的治疗思想起着指导作用,滑胎患者注重孕前调理。临床常根据临床症状、体征及辅助检查结果,通过辨证与辨病相结合进行治疗。特别是内分泌、感染、免疫因素导致的 RSA 采取西医对症治疗的同时,可结合临床资料辨证论治。

中医学认为导致滑胎的主要机制有两点:一是母体冲任损伤,二是胎元不健。肾虚是 RSA 的主要病机,在肾虚基础上常兼夹瘀、热、痰、湿、毒等病理因素。傅萍等^[24]对 221 例 RSA 患者中医证候分布规律进行研究,发现肾虚占 89.1%,脾肾两虚占 10.4%,气血虚弱占 0.5%,即以肾虚为主要证型。刘巧玲等^[25]认为,抗心磷脂抗体阳性的 RSA 患者中医发病机制可能为肾虚血热血瘀。顾平等^[26]将名老中医袁惠霞治疗免疫性因素所致的 RSA 的发病机制总结为脾肾亏虚兼有血瘀。陈俊梅等^[27]发现封闭抗体阴性的患者多为虚实夹杂,以肾阳亏虚,寒湿邪盛为主。PCOS 合并 RSA 患者则以痰湿、血瘀为标,肾虚为本,治疗当标本同治。生殖道感染者多因邪毒炽盛,治以清热解毒^[28]。RSA 的治疗采取西医辨病与中医辨证相结合的方法,不仅有利于病因的筛查,更有利于病因的治疗,最终达到“培损”的目的。

3.2 孕期治疗 对于 RSA 的孕后安胎治疗应

注意两点,一是孕后应即予保胎治疗;二是治疗期限应超过以往堕胎、小产之孕周。西医保胎主要根据激素水平,予口服地屈孕酮和(或)注射黄体酮治疗。一项荟萃分析结果显示,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 的发病率^[29]。中医多数医家以固肾安胎为主线^[30],气盛则胎有所系,血盈则胎有所养。现代研究认为安胎中药可通过提高封闭抗体水平,促进蜕膜血管生成,降低高凝血状态,上调膜联蛋白 A2、转甲状腺素蛋白的表达,调节 T 淋巴细胞和免疫因子,改善黄体功能,促进孕酮分泌等治疗,达到既病防变的作用^[31]。有 RSA 病史的患者一旦妊娠要进行严密的监测。孕期监测主要包括:(1)激素水平监测:建议对 RSA 患者妊娠后定期检测 β -hCG 水平和孕酮水平,每周 1~2 次。(2)超声检查监测: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。

4 小结与展望 每次 RSA 的发生可能是同一个原因,也可能是因为不同的原因而发生。有些 RSA 在既往的流产的原因基础上,因为清宫手术或其他宫腔手术导致内膜粘连或损伤,对之后的妊娠结局有负面作用,这必须在之后的治疗中充分考虑。在 RSA 的治疗过程中妊娠之前的某些病因排除是关键,针对已经查到的病因或者免疫异常的治疗是必须的。但是,即使检查、检测正常患者也应该在下次妊娠中定期检查,排除在妊娠状态下的异常导致流产的发生。

RSA 的诊断很明确,对 RSA 的治疗评价很客观,可以以 12 周妊娠通过率和足月分娩(活婴获得)数来确切地评价疗效。中医药在 RSA 中的具体作用环节虽然不明,但其实际的临床疗效能客观评价。

近年来 RSA 西医病因学发展迅速,针对不同病因,出现不同疗法。不同病因导致 RSA 预后相差大^[8]。一般内分泌因素导致的流产可得到有效治疗,预后最好,妊娠成功率达 90% 左右。染色体异常所致的 RSA,仅能进行产前遗传学咨询与诊断,预后最差,再次妊娠成功率仅为 20%,或借助辅助生育技术。其他因素所致 RSA 的预后则介于上述两者之间。近年免疫性流产的治疗成功率约达 90%。临床治疗中主张有指征的用药,仔细观察治疗疗效和反应,适时调整治疗方案,实现个体化,避免过度治疗。

中医药治疗 RSA 有一定优势,但因复方成分复杂,起效成分不明,作用靶点不清,证候诊断标准不统

一,难以大量提供符合循证医学要求的临床试验。中医药的研究应从证候着手,辨证论治,并结合西医的病理,进行整体的调节,进一步提高 RSA 的防治效果。应注重证候和治法的研究,建立规范化的诊疗标准,深入研究中药治疗的药效学机制,开发安全、高效的中药新药,切实提高临床疗效。

参 考 文 献

- [1] Kuon RJ, Wallwiener LM, Germeyer A, et al. Establishment of standard immunological diagnostic procedure in RM patients[J]. J Reprod Immunol, 2012, 94(1): 55-55.
- [2] 松下和子, 王兴娟. 中西医结合治疗复发性早期流产的研究进展[J]. 中国当代医药, 2014, 7(21): 191-193.
- [3] 林其德. 复发性流产的诊治现状与未来[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 2(29): 81.
- [4] 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.
- [5] 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].
- [6] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 3-8.
- [7] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 11-20.
- [8] 张建平, 林其德, 李大金, 等. 复发性流产的诊断与治疗[J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(7): 491-492.
- [9] van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, et al. Genetics of early miscarriage[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(12): 1951-1959.
- [10] 李豫峰. 子宫因素与复发性流产[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 2(32): 87-89.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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, 2(32): 85-86.
- [14] 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.
- [15] 夏艳, 周跃华, 宗旦棣, 等. 妊娠期母体甲状腺自身免疫与亚临床甲减对子代智力与运动发育影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, (8): 670-672.
- [16] 甘政虹. 复发性流产的诊治新进展[J]. 临床合理用药, 2015, 4(8): 167-168.
- [17] 李大金. 复发性流产的免疫学研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 2(32): 81-83.
- [18] 叶文娇, 冯晓玲, 商冬雪, 等. 不明原因复发性流产的中西医结合研究概述[J]. 中医药学报, 2016, 6(44): 127-129.
- [19] 刘素芳. 复发性流产规范化诊治探讨[J]. 河北医药, 2009, 31(23): 3234-3235.
- [20] 中华医学会妇产科学分会科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 1(51): 3-8.
- [21] 季寒冰, 蒋洪波, 刘平, 等. 孕前系统化管理和干预治疗对改善复发性流产妊娠结局的影响[J]. 河北医学, 2016, 6(22): 916-920.
- [22] 袁敏敏, 杜美蓉, 王明雁, 等. 配偶淋巴细胞体外诱生免疫及地屈孕酮治疗不明原因反复自然流产的疗效比较及对围产期母婴的影响[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(12): 834-839.
- [23] 沈华, 韩丽娟, 张文红. 复发性流产的中医治疗进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014(6): 674.
- [24] 傅萍, 周菲菲, 盛晓园. 221例复发性流产患者中医证候分布规律研究[A]. 第十次全国中医妇科学术大会论文集[C]. 中华中医药学会, 2010: 231-233.
- [25] 刘巧玲, 侯莉莉. 补肾活血清热法治疗抗磷脂抗体阳性致复发性流产30例[J]. 现代保健: 医学创新研究, 2006, 3(12): 102.
- [26] 顾平, 郭亮霞, 杨雁. 袁惠霞主任医师治疗免疫性复发性流产经验[J]. 现代中医药, 2010, 30(5): 4-5.
- [27] 陈俊梅, 周灵英. 扶阳补肾祛邪化毒法治疗封闭抗体阴性的体会[J]. 河北中医药学报, 2013, 28(3): 27-28.
- [28] 王静, 许小凤. “预培其损”在复发性流产防治中的运用[J]. 江苏中医药, 2016, 48(1): 9-11.
- [29] Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 10: CD003511.
- [30] 冯晓玲, 李琪, 等. 补肾法治疗复发性流产的研究进展[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(24): 14-15.
- [31] 周梦波, 金哲, 等. 中医药治疗复发性流产的研究概述[J]. 北京中医药, 2017, 7(36): 666-669.

(收稿: 2018-10-02 在线: 2019-01-24)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶