

《孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识》解读

地屈孕酮维持早期妊娠及防治流产

▲ 北京协和医院妇产科 田秦杰



田秦杰



虽然孕激素预防流产已超过 60 年，但孕激素使用仍存在争议。近年来，随着临床研究的深入展开和 Meta 分析的总结，发现地屈孕酮在临床上广泛应用于防治流产和辅助生殖技术相关的孕激素补充，取得了良好的效果。

保护性妊娠免疫调节： 孕激素诱导产生 PIBF 是关键

胎儿作为一种同种的半异体抗原，成功的妊娠需要母胎免疫耐受，一旦免疫失衡则导致妊娠终止。母体内存在着神经-内分泌-免疫调控网络。孕激素是介于内分泌和免疫系统交互作用的“桥梁”，可参与妊娠免疫调节，改善母胎界面的免疫环境，使子宫维持对胎儿的免疫耐受，有利于胚胎成功植入。越来越多的证据表明，孕激素在早期妊娠免疫应答中发挥关键性协调作用（图 1）。

抑制 NK 细胞活性

研究显示，孕激素的（PIBF）实现。PIBF 对妊娠的保护作用通过抑制自然杀伤（NK）细胞的活性，避免 NK 细胞的毒性杀伤作用亢进所导致的胚胎丢失。

诱导 Th2 型细胞因子占优势

PIBF 可诱导 Th1/Th2 平衡向 Th2 型细胞因子倾斜。Th1 型细胞因子主要参与免疫杀伤作用，Th2 型细胞因子主要参与免疫保护作用。有证据表明，正常妊娠妇女体内 Th2 型细胞因子占优势，流产和早产患者 PIBF 水平明显低于正常妊娠女性。如果孕激素不足以刺激淋巴细胞产生 PIBF，Th1 型细胞因子表达增加可导致妊娠失败。

调控不对称抗体的产生

PIBF 对妊娠的另一个保护作用在于可通过多条途径调控不对称抗体的产生。不对称抗体可与正常抗体竞争抗原表位，抑制正常抗体的功能，对抗原起封闭作用，可能有助于胎儿逃避母体对父系抗原的排斥。由于 PIBF 的产生需要孕激素诱导，可以认为，孕激素介导的免疫调节贯穿于整个妊娠过程。采用孕酮及其相关衍生物进行治疗能提高 PIBF 水平，可能是预防及治疗流产和早产的方法之一。

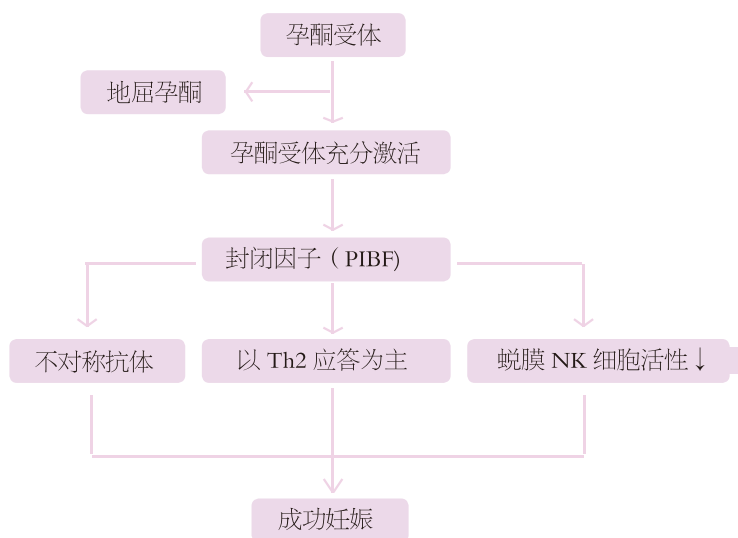


图 1 孕激素参与保护性妊娠免疫调节机制

专家共识：孕激素可有效用于妊娠维持及流产防治

由妇科内分泌、产科、生殖医学专家组成的团队，基于国内外的研究和调查结果以及中国国情，讨论和制定了《孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识》。共识指出，孕激素应用的适应证包括：第一，早期先兆流产（孕 12 周前）；第二，晚期先兆流产（孕 13~28 周）；第三，复发先兆流产再次妊娠；第四，助孕周期。

先兆流产

先兆流产是指妊娠 28 周前，出现少量阴道流血和（或）下腹痛，宫口未开，胎膜未破，妊娠物尚未排出，子宫大小与停经周数相符者。约 25% 妊娠会出现先兆流产，其中约半数会进展为流产。多个研究系统性评估了孕激素对先兆流产的作用，结果显示，口服地屈孕酮治疗可显著减少流产。

复发性流产

关于 RSA 的定义目前存在争议，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。一项关于地屈孕酮治疗复发性流产的研究显示，相比于安慰剂组，地屈孕酮组的流产率更低，且分娩时的平均孕周也 longer。另一项研究发现，既往有复发性流产史的患者接受地屈孕酮治疗后，再次流产风险显著降低。

早产

研究表明，孕激素可作为预防早产的治疗选择。孕酮在妊娠期间起着维持子宫静止的作用。地屈孕酮可有效治疗先兆早产但尚未发生胎膜早破的患者。存在早产风险的女性中使用地屈孕酮可调节妊娠免疫平衡。

妊娠期高血压

妊娠期高血压仍是全世界范围内孕妇死亡的主要原因之一。由于缺乏对该疾病病因的理解，降低或预防发病的尝试均以失败告终。在妊娠早期，孕激素可促进胎盘中宽径螺旋血管的良好形成，该血管可侵入妊娠子宫的肌层。理论上，这将预防或降低妊娠后半期妊娠高血压的发生。孕激素能使增生期子宫内膜向分泌期转化，为受精卵着床和发育做准备，同时诱导内膜间质细胞增生、分化，促进子宫内膜蜕膜化。妊娠过程中，孕激素能够提高子宫平滑肌兴奋阈值，抑制子宫收缩，还具有一定的免疫效应。研究显示，使用孕激素后妊娠结果显著改善，且使用孕激素不会增加早期先兆流产妊娠妇女的妊娠并发症、早产及低体质量新生儿的危险。

辅助生殖：孕激素用于黄体支持安全有效

在体外受精-胚胎移植（IVF-ET）促排卵过程中，控制性超促排卵方法会影响黄体期的激素水平，导致黄体功能不全，妊娠率下降，流产率增加，影响治疗效果。黄体支持治疗已成为多种辅助生殖技术的常规步骤之一。研究显示，地屈孕酮具有和黄体酮相近的黄体支持作用。

给药途径对治疗十分重要

口服微粒化黄体酮的生物利用度仍小于 5%，肌肉注射黄体酮是目前普遍的给药方式，但黄体酮为油剂，长期使用可以引起局部严重的变态反应，可能造成注射部位红肿、硬结。而阴道用药可能会影响患者的正常生活，会出现患者依从性问题，且在患者出现先兆流产、阴道出血时，不敢用或不愿意阴道用药。口服地屈孕酮具有 28% 良好的生物利用度，不会被肝脏降解，疗效稳定，无阴道局部不良反应，患者治疗依从性好，值得推广。

口服地屈孕酮安全性好

地屈孕酮来自于天然薯蓣类，经特殊的化学制药工艺处理而成，是一种与天然孕酮分子结构相似的口服孕激素，与体内孕激素受体有极强的亲和力。国外超过 10 年的临床应用也未曾有其致胎儿畸形的报道。一项国外临床研究随访了 1977~2005 年内产生孕酮，对胎儿没有雄激素作用或雌激素作用。因此地屈孕酮不会导致女胎男性化或男胎女性化。国外超过 10 年的临床应用也未曾有其致胎儿畸形的报道。一项国外临床研究随访了 1977~2005 年（29 年间）孕期使用地屈孕酮与新生儿出生缺陷报道的总结，约 3800 万名应用地屈孕酮治疗的妇女中，超过 1000 万妇女有胎儿宫内地屈孕酮接触史，没有证据证明地屈孕酮与新生儿出生缺陷的发生存在因果关联。