



郁琦 教授

早期复发性流产（RPL）是指反复发生的妊娠12周之内的自发性流产，病因复杂多样且缺乏特异性临床表现，是一个复杂的疾病，甚至可以称之为“疑难杂症”。治疗RPL要从根源入手，关注导致自发性流产的病因，从源头预防流产的发生。因此，针对RPL不同病因进行联合治疗的“鸡尾酒疗法”新理念，有望成为不明原因RPL患者的更优选择。

治疗RPL要让患者正确看待流产。研究显示，一次自发性流产，仍有接近80%机会在下一次的妊娠中足月妊娠。大部分自发性流产的原因是胚胎本身的异常。因此，一次自发性流产可视为一种自然选择，无需进行检查和治疗。当连续自发性流产的次数越多，再次妊娠时足月妊娠的机会就越低。因此，现阶段国内外很多专家认为，在连续2次自发性流产后才应当全面评估检查原因。

破解不明原因复发性流产诊治困境 “鸡尾酒疗法”理念可将疗效最大化

▲北京协和医院妇产科 郁琦

复发性流产“原因不明”的原因

母-胎界面的“对话”
对于母体来说，正常妊娠就是一次半同种移植。胚胎着床时，母体的免疫细胞在母-胎界面聚集，胚胎和母体之间通过复杂的免疫机制，使母体免疫细胞对胚胎产

生免疫耐受，发挥对妊娠的免疫调节作用，从而避免发生妊娠免疫排斥反应。

母-胎界面是指妊娠过程中的子宫内膜和胚外组织部分，是母体与胎儿直接“对话”接

触的界面。任何导致母-胎界面微环境改变的因素都有可能导不良妊娠结局的发生，而目前的诊断技术又难以发现。

因此，很多不明原因的反复性流产可能与母-胎界面异常有关。

表1 反复流产的病因

病因明确者（50%~60%）	病因不明者（40%~50%）
遗传性 解剖性 内分泌性 感染性 体液性（抗心磷脂抗体）	母胎界面免疫抑制不足 不明营养元素缺乏 母胎界面局部凝血活跃

追本溯源 针对病因的个体化临床对策

RPL的发病原因（表1）非常复杂，既可以由单一因素导致流产，也可能是混杂的多发性因素导致流产。

染色体异常

夫妇染色体异常对RPL发生的作用存在被高估的现象。研究发现，仅0.8%~1.4%的RPL与夫妇染色体异常有关。相比于对夫妇染色体异常的重视，人们往往忽视了另外一种“隐形”杀手——胚胎染色体异常。染色体的严重畸形会导致胚胎发育潜能低下，使其在发育过程中被自然淘汰。建议对流产患者行胚胎绒毛染色体检查及分析，明确病因。对胚胎染色体异常而父母染色体正常者，即为在胚胎发育的早期，发生染色体错配的结果。这是由偶然因素造成的，其发生率随女方的年龄增加而增大。这种情况实际上无需进行任何检查。

必要时，可尝试移植前遗传学诊断（PGD），通过体外筛选出基因组正常的胚胎后宫腔内移植。但由于技术局限性，胚胎细胞的嵌合可能，非整倍体异常发生率高的人往往是高龄卵巢功能衰退者，胚胎数量少，进行PGD较为困难。

母体内分泌因素

如黄体功能不全、多囊卵巢综合征、高催乳素血症、糖尿病及甲状腺功能异常等，因母体代谢内分泌紊乱而影响胚胎发育潜能。

黄体功能不全可引起反复性流产。卵泡发育是黄体形成的前体，排卵后发生黄体化，非妊娠周期的黄体寿命是12d左右。正常月经周期中黄体中期孕酮值低限是8~10ng/ml，每天分泌量约80~100ng/ml，小于此为黄体功能不全。但这些数值是难以测定评估的，通常可进行基础体温测定来

评估黄体功能。

孕激素对实现和维持妊娠是至关重要的，也是实现免疫耐受的基础。同时还能扩张胎盘血管，增加胚胎血供的作用。它由月经周期后半期的黄体和早孕期的黄体及胎盘自然分泌。孕激素使子宫内膜为胚胎植入做好准备，胚胎一旦着床，黄体继续产生孕激素，但至妊娠8~12周则由胎盘开始产生孕激素并维持妊娠。

营养和代谢因素

高同型半胱氨酸（Hcy）可影响胚胎的发育，是常见的RPL原因之一。因此，多数学者认为，RPL患者应将Hcy降至正常水平再备孕。研究发现，即使叶酸水平未降低者，特别是由于基因缺陷造成叶酸利用障碍者，补充叶酸和B族维生素可促进Hcy代谢。目前，除了叶酸和B族维生素

外，尚缺乏其他营养元素的检查手段。因此，应采用安全的含叶酸的多元营养素补充。

免疫性因素

基于前述的母胎界面免疫耐受理论，淋巴细胞主动免疫治疗的理论基础是以往有研究认为，反复自然流产的发生与母体缺乏封闭抗体有关，母体免疫机能失调，不能产生封闭抗体的物质，以致免疫机能在识别过程中收到错误信息，将子宫内孕育着的胎儿当成是“外来侵略者”，从而排斥胎儿。

其治疗方法为，采用丈夫或无关第三个体的淋巴细胞，给需要怀孕的女性进行皮内免疫接种，刺激母体产生适当的免疫反应，产生封闭抗体。但是，研究显示，目前测定封闭抗体的检查手段不足，且准确性较差，免疫治疗的效果尚不明确，确切方法

也未统一。2017年初，我国浙江“艾滋感染事件”说明免疫治疗有传播血源性传染病的可能性，现已得到高度重视。

糖皮质激素有一定的抗炎和免疫抑制作用，虽然在预防反复流产方面尚未见到明确的随机双盲研究证据。但是，由于小剂量应用的母胎安全性高，可在治疗中尝试使用。

体液性因素

研究显示，抗心磷脂抗体（APA）升高不仅导致血栓形成，还能直接干预受精卵的发育、着床和胚胎的生长。抑制细胞滋养细胞分化为合体滋养细胞，使胎盘β-人绒毛膜促性腺激素合成和分泌减少，并抑制滋养细胞增殖，减弱滋养细胞侵蚀能力。同时，干扰子宫螺旋动脉血管重建。目前，针对抗磷脂综合征患者的抗凝治疗已得到多数文献的肯定。

不明原因 复发性流产的 联合治疗

不明原因RPL是复杂的，在更准确、更有针对性的检查方法问世之前，采用针对RPL不同病因的联合治疗可能是一种很好选择。同时，免疫治疗可作为二线，在安全性得到保障之后，针对联合治疗无效者进行。

联合治疗的理论基础

不明原因RPL在除外染色体异常、生殖结构异常与母体内分泌异常之后，与染色体、凝血功能、自身免疫、营养及感染等因素相关，但现有技术手段不能查明具体原因。

故利用阿司匹林预防高凝状态，泼尼松减低免疫反应，在胚胎种植过程中防止免疫排斥。而叶酸或复合维生素片能保证妊娠期的维生素、矿物质和微量元素的需求。在排卵后即开始孕激素补充。

联合治疗的成分

不明原因复发性流产的患者，可采用前述多种药物的联合治疗方法，具体为：

- ★阿司匹林 75 mg/d~100 mg/d；
- ★泼尼松 5 mg/d；
- ★含叶酸的复合维生素片 1次/d；
- ★三个月后试妊娠，基础体温升高3~4天后地屈孕酮 20 mg/d；
- 上述药物应用至孕3个月。

表2 免疫学检查和干预的评价

	检测	治疗
被证实的	狼疮抗凝 抗心磷脂抗体水平（IgG或IgM）	对抗磷脂抗体综合征抗凝治疗
有潜在前景但研究不充分	抗磷脂酰丝氨酸水平 NK细胞检测 抗-β2-糖蛋白1水平	补充孕酮 给少数患者静脉注射免疫球蛋白强的松
误导的、无效的或潜在有害的	使用过多的抗体组合 抗父系细胞毒抗体 混合淋巴细胞培养活性实验 白细胞抗体检测 父系HLA配型 外周Th1/Th2细胞因子谱 抗核抗体加测	白细胞注射治疗

免疫学检查和干预的评价

目前，普遍认为病因不明的RPL与同种免疫有关，无论是自身免疫反应还是免疫应变反应，均被认为是早期复发性自然流产的潜在原因。尽管尚未写入指南，现有大量研究已将抗β-2糖蛋白抗体、抗心磷脂抗体、抗核抗体、狼

疮抗凝物等列入筛查早期复发性自然流产病因的推荐检查项目中。针对RPL的免疫学检查可进行相应的治疗干预（表2），由于目前免疫学检查方法有待完善，除上述指标以外的其他检测指标，尚不能应用于临床。