

## 稽留流产的病因研究进展

李龙花, 解雁飞, 石升元, 李红梅

延安大学附属医院 陕西延安

**【摘要】**稽留流产 (missedabortion, MA) 又称过期流产, 是一种特殊形式的自然流产, 是指宫内胚胎或胎儿已死亡滞留宫腔内未能及时自然排出者。在临床确认的妊娠中, 自然流产率为 10% ~ 15%, 在我国, MA 的发病率迅速上升成为一个重要的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。目前关于稽留流产病因研究较多, 包括染色体、内分泌、生殖道感染、免疫系统失衡、环境因素等多, 但说法不一, 本文就关于稽留流产的病因方面进行综述。

**【关键词】**流产; 病因; 染色体异常

### Research progress on the etiology of delayed abortion

Longhua Li, Yanfei Xie, Shengyuan Shi, Hongmei Li

Affiliated Hospital of Yan 'an University Yan 'an, Shanxi

**【Abstract】**Ji liu abortion (missedabortion, MA), also known as expired abortion, is a special form of spontaneous abortion, refers to the intrauterine embryo or fetus has died in the uterine cavity failed to timely natural discharge. In clinically confirmed pregnancies, the spontaneous abortion rate is 10% to 15%, and the incidence of MA rising rapidly becomes an important public health problem in <sup>[1]</sup>. At present, there are many studies on the causes of abortion, including chromosomal, endocrine, reproductive tract infection, immune system imbalance, environmental factors, but there are different theories. This paper reviews the causes of abortion.

**【Keywords】**Abortion; The cause; Chromosomal abnormality

#### 1 胚胎因素: 染色体异常

各国际组织对流产的定义各不相同, 我国将妊娠未满 28 周、胎儿体重不足 1000g 而终止者, 称为流产。早期流产为发生在 12 周前者, 最常见的原因是胚胎或胎儿染色体数目与结构异常, 约占早期流产的 50-60%。胚胎染色体的数目异常多为三体、三倍体及 X 单体等, 其次为结构异常, 包括染色体易位、缺失、断裂和倒置等<sup>[2]</sup>。既往研究多通过对流产患者绒毛进行染色体检测, 如传统的染色体核型分析、荧光免疫杂交技术及染色体微阵列分析等, 不同的检测方法质量控制方法不同, 检测原理不同, 得出的结果侧重点也各不相同。随着技术的发展, 现也可通过抽取母体血液进行胎儿染色体分析的技术。针对染色体异常患者, 已有研究对于可育和不育男性以及携带已知染色体易位的男性的精子进行了 FISH 研究。分子 DNA 分析有助于识别和治疗 Y 染色体缺失的男性。在卵母细胞中, FISH 和核型

分析已经确定了单价的不分离和染色单体的预分裂。对人类胚胎染色体的分析表明, 除了均匀和异常的胚胎外, 还有很大比例的胚胎是镶嵌或混乱的。FISH 和 PCR 也已在临床上用于胚胎植入前遗传学诊断 (PGD)。对于有传播特定遗传或染色体异常风险的患者, 从胚胎中取出 1-2 个卵裂球并分析特定基因或染色体, 然后将正常胚胎转移到子宫<sup>[3]</sup>。

#### 2 母体因素

##### 2.1 生殖器异常

先天性子宫畸形包括子宫发育不良、双角子宫、双子宫、单角子宫、纵膈子宫等, 已有研究证实先天性子宫畸形与流产之间的关系。一项关于先天性子宫异常在未选择和高危人群中的患病率的系统性评价中分析了先天性子宫异常在未选择人群中的患病率为 5.5% [95% CI 3.5-8.5], 不孕女性人群中为 8.0% (95% CI 5.3-12), 有流产史者为 13.3% (95% CI 8.9-20.0), 流产者为 24.5% (95% CI

18.3-32.8)。纵隔子宫最常见于高风险人群中<sup>[6]</sup>。另一项关于复发性流产的子宫因素的研究表明流产也与获得性子宫异常有关, 这些异常会扭曲子宫腔, 例如宫腔粘连和粘膜下肌瘤及某些肌壁间肌瘤、子宫腺肌症、子宫内息肉等影响胚胎着床或发育而导致稽留流产<sup>[5]</sup>。当患者发生流产时建议行超声等检查寻找病因, 一些子宫异常子宫纵隔、宫腔粘连、内膜息肉和黏膜下肌瘤等可以通过宫腔镜手术进行治疗。

## 2.2 内分泌疾病

### (1) 黄体功能不全

孕酮是孕妇卵巢黄体所分泌的类固醇激素, 在生殖过程中起着重要的作用。在孕早期, 它促进子宫内膜增厚, 腺体增长, 血管增生, 平滑肌松弛, 抑制子宫的兴奋性, 负责调节子宫内膜的植入过程, 并通过调节母体的免疫系统来维持妊娠囊, 从而使胚胎安全生长。着床后孕激素的分泌受人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 水平的调节, HCG 是由滋养细胞分泌的一种糖蛋白, 他刺激卵巢黄体转变为妊娠黄体以分泌大量的孕酮维持妊娠, 同时还能将血中的胆固醇或孕烯醇酮转变为孕酮。大量研究表明 HCG 不足将影响胚胎发育或着床, hCG 分泌的衰竭可能直接导致黄体功能衰竭。黄体功能不全是指内源性孕酮数量不足以确保子宫内膜分泌功能和正常胚胎的着床和生长<sup>[7]</sup>, 潜在病因包括孕酮水平不足、持续时间不够、或子宫内膜对孕酮抵抗。然而最新发表的一项荟萃分析总体研究证据表明, 对于先兆或反复流产的妇女, 孕激素对活产率几乎没有影响或没有影响, 阴道微粉化黄体酮可能会增加有一次或多次流产史和早孕出血史的女性的活产率, 而不良事件可能没有差异。所以, 对于先兆和复发性流产的替代孕激素治疗的有效性和安全性仍然存在不确定性<sup>[8]</sup>。

### (2) 卵巢储备功能不足

抗苗勒氏管激素是由睾丸支持细胞和卵巢颗粒细胞分泌, 只在性腺中表达, 属于转化生长因子家族的一种糖蛋白, 具有调节细胞发育及分化、促进苗勒氏管退化、调控动物性别分化、卵泡募集与选择的生理作用。在女性生殖系统发育过程中, 它抑制卵巢颗粒细胞上黄体生成素受体及黄体酮的生物合成, 调节卵子的发生及细胞的减数分裂并对成熟卵泡的

选择具有重要作用。相关研究显示, 它能够抑制原始卵泡形成卵泡库并降低生长卵泡对 FSH 的应答<sup>[9]</sup>。

(3) 多囊卵巢综合征与胰岛素抵抗: 雌二醇分泌不足可能使孕激素不能充分作用于子宫内膜, 致内膜发育不良、胚胎发育障碍而停育。高雄激素可致内膜产生胎盘蛋白-14 (PP-14) 不足, 导致早孕阶段免疫环境改变而发生流产, 还可直接损害子宫内膜影响胚胎着床发育。多囊卵巢综合征患者代谢方面多存在胰岛素抵抗, 可通过干扰细胞分泌、信号转导通路、内分泌及炎症等机制导致众多不良妊娠结局, 其中就包括妊娠早期自然流产。

(4) 甲状腺功能异常: 甲状腺疾病是女性最常见的内分泌问题, 包括甲亢、甲减、亚甲减及甲状腺自身免疫病。但目前国外对于甲状腺功能亢进的与流产的研究较少, 国内两项研究结果均表明复发性自然流产组中甲亢包括亚临床甲亢的患病率明显增高, 表明甲亢患者与其自身发生流产有一定相关性。认为妊娠早期甲状腺激素分泌过多, 影响垂体功能, 引起促性腺激素的分泌异常, 进而影响胎盘及其他组织器官内的代谢紊乱, 最终引发流产、早产等不良妊娠结局<sup>[10]</sup>。

甲减、亚甲减与流产关系已有多项研究证实人群中甲减或亚甲减发病率较高, 该类患者及甲状腺抗体阳性的孕妇出现子痫、流产等并发症的风险增加<sup>[11]</sup>, 已提出在进行孕前或早孕筛查中加入甲功, 但并未被广泛接受。

## 2.3 免疫学因素

在妊娠过程中, 1/2 胚胎携带着父亲染色体做为一种半同种异体植物能在母体内存活, 需要母体内细胞免疫与体液免疫的平衡, 以耐受胚胎和胎儿的半异体父亲抗原。此外, 免疫介导的过程, 如组织生长、重塑和分化, 对维持妊娠至关重要。滋养细胞上的表达有限, 淋巴细胞谱和活性的变化, T 辅助 1 (Th1) (介导细胞免疫) 和 Th2 (介导体液免疫) 细胞因子的平衡和转移, 以及调节性 T 细胞的增加被认为是免疫耐受的可能机制。这种详尽的免疫控制的失调可能导致如着床失败、流产、早产、宫内胎儿生长受限和子痫前期等妊娠并发症<sup>[12]</sup>。

## 2.4 年龄及流产史

随着社会经济水平及学历的提高及二胎、三胎政策的相继开放, 我国女性生育年龄较前明显升高,

而流产的风险随产妇年龄的不同而有很大差异。挪威的一项基于前瞻性观察性研究表明, 女性在 25-29 岁间怀孕的流产风险最低, 30 岁后迅速上升, 45 岁及以上女性的流产风险可达 53%。研究也显示流产有很高的复发风险。对年龄进行调整后, 一次流产后再次发生流产的风险较初产妇高 54%, 两次流产后风险为 121%, 连续三次流产后再次发生流产的风险是初产妇的将近 3 倍。

### 3 环境因素

空气污染是由主要污染物、直接从大气中排放的污染物以及主要污染物在大气中相互作用形成的二次空气污染物构成的, 对人类健康的影响很大。在妊娠期, 空气污染与死胎、早产和低出生体重有关, 在北京, 一项大型研究评估了孕妇暴露于空气污染与孕早期流产之间的关系, 对人群特征、空间相关和环境温度等混杂因素调整后发现主要与四种污染物(颗粒物 PM<sub>2.5</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub> 和 CO)有关, 且孕早期流产风险的增加与污染物浓度的升高有关。因此在怀孕前和怀孕早期避免接触这些有害物质、及男女双方备孕期间最好戒烟可能有助于预防流产。

此外, 酒精还会影响胎儿中枢神经的发育和各种组织细胞的生长, 另外据研究报告有噪声接触史、射线、辐射、重金属、邻苯二甲酸酯暴露、孕期房屋装修、食用油炸、腌制食品是稽留流产的危险因素, 而使用海产品类食物、婚前健康检查是流产的保护因素。孕期烫发或染发、辐射超负荷、吸烟饮酒和与宠物过度亲密等不良的生活习惯将直接影响胎儿的发育。

### 4 父亲因素

生物学上认为老年男性中越来越多的遗传和表现遗传精子异常可能导致流产。另外有研究显示男性伴侣在孕前使用大麻 ≥ 1 次/周的夫妇比与不使用大麻的男性伴侣相比, 自然流产的风险更大。有学者<sup>[13]</sup>等对反复自然流产的主要男性因素进行系统评价发现, 反复自然流产患者配偶精子密度、精子活力、正常形态率均低于正常对照组, DNA 碎片化指数高, 精子染色体非整倍体率高于正常对照组。反复自然流产患者抗精子抗体阳性率均高于正常人群。故建议流产妇女进行备孕检查时男方也应该主动接受检查并配合治疗。

### 5 其他因素

有研究表明流产患者绒毛组织中 VEGF 蛋白及 mRNA 的表达较正常孕妇均降低, UNC5B 蛋白及表达高于正常孕妇, 其可能引起绒毛血管形成异常, 故而引发流产。

### 参考文献

- [1] Zhao R, Wu Y, Zhao F, et al. The risk of missed abortion associated with the levels of tobacco, heavy metals and phthalate in hair of pregnant woman: A case control study in Chinese women. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9388.
- [2] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社.
- [3] 陈惠英, 范舒舒, 许红雁等. 基于全基因组测序技术的早期及晚期稽留流产遗传学分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(10): 1359-1362.
- [4] 赵晔. 女性体内抗苗勒氏管激素(AMH)的生理作用及临床应用进展[J]. 中外医疗, 2014, 33(29): 195-196.
- [5] 左延娟, 刘艳丽, 马园园. 孕早期 D-D、AMH 和 P 水平联合预测先兆流产保胎结局的作用研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(01): 43-46.
- [6] 李力, 颜耀华. 妊娠合并甲状腺功能减退症对妊娠结局影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(06): 423-425.
- [7] 王敏. 甲状腺功能异常与复发性流产关系分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(24): 3763-3765.
- [8] 路鸿艳. 甲状腺功能亢进症与复发性自然流产关系的初步探讨[J]. 中国医药导报, 2011, 8(12): 18-20.
- [9] 徐美容, 杜素芬, 章琦. 甲状腺功能异常与稽留流产的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(06): 1322-1326.
- [10] 杨方圆, 任玉怀. 稽留流产与甲状腺功能的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(63): 194.
- [11] 杨晓宇. 夫妻双方生活习惯及环境因素与稽留流产关系的研究[D]. 桂林医学院, 2020.
- [12] 杨杰. 反复自然流产男性因素系统评价及其临床实证研究. 甘肃省, 甘肃省妇幼保健院, 2020-06-30.
- [13] du Fossé, Nadia A et al. "Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous misc

arriage: a systematic review and meta-analysis.” Human reproduction update vol. 26,5 (2020): 650-669.

**收稿日期:** 2022 年 3 月 26 日

**出刊日期:** 2022 年 6 月 20 日

**引用本文:** 李龙花, 解雁飞, 石升元, 李红梅, 稽留流产的病因研究进展[J]. 国际妇产科研究, 2022, 2(1): 12-15

DOI: 10.12208/j. ijog.20220004

**检索信息:** RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

**版权声明:** ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**