

原因不明性复发性流产患者的基础性激素水平

王 琼¹, 林海燕², 李洁明¹, 刘雅峰¹, 蔡玉梅¹

(中山大学 1. 附属第一医院妇产科; 2. 中山医学院, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】分析原因不明性复发性流产患者基础性激素水平,探索不明原因复发性流产的内分泌因素。【方法】共收集 143 例就诊于我院复发性流产专科门诊的原因不明复发性流产患者的基础内分泌资料,将其与 206 例因男方因素行 IVF 治疗并已获得生育的患者的基础内分泌资料进行对照研究,分析两组患者的基础 FSH、LH、PRL、E₂、T 水平的差异。所有患者年龄为 25 至 40 岁。【结果】原因不明复发性流产患者的基础 FSH、PRL、LH、T 水平与获得生育的对照组相比均无统计学差异,但是原因不明复发性流产组患者的基础雌激素水平明显高于对照组($P < 0.01$)。复发性流产次数 2、3 及 4 次患者的雌激素水平均明显高于对照组($P < 0.05$),但不同流产次数的各组之间无统计学差异。 < 30 岁、30 ~ 35 岁及 > 35 岁的复发性流产患者组的雌激素水平均高于对照组($P < 0.05$),且 > 35 岁患者的 FSH 也明显高于 < 30 岁及 30 ~ 35 岁组($P < 0.05$),而对照组 > 35 岁患者的 FSH 与 < 30 岁及 30 ~ 35 岁组无差异($P > 0.05$)。【结论】不明原因复发性流产患者的基础内分泌异常提示患者存在卵巢功能早期衰退(POA),可能是不明原因复发性流产的重要病因之一。

关键词: 复发性流产; 基础性激素; 雌激素; 病因

中图分类号: R751 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2010)03-0409-04

Basal Hormone Level in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion

WANG Qiong¹, LIN Hai-yan², LI Jie-ming¹, LIU Ya-feng¹, CAI Yu-mei¹

(1. Center for Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

2. Zhongshan Medical College, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】To explore the endocrine etiology of unexplained recurrent spontaneous abortion by determining the basal hormone levels in the patients with unexplained recurrent spontaneous abortion.【Methods】A total of 143 cases diagnosed unexplained recurrent spontaneous abortion were analyzed retrospectively. Compared with 206 cases who performed IVF-ET (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) for male factors and succeeded in deliveries, basal FSH (follicle stimulation hormonal, FSH), LH (luteining hormonal, LH), PRL (prolactin, PRL), E₂ (estradiol, E₂), and T (testosterone, T) between the two groups were compared. The age of all the cases was between 25 and 40 years old.【Results】There were no significant difference of basal FSH, PRL, LH, and T between the unexplained recurrent spontaneous abortion group and compared with control group, but the basal estrogen level was significantly higher in abortion group ($P < 0.01$). The basal estradiol level in the patients with 2, 3, and 4 times previous abortion were all significantly higher than the control group ($P < 0.05$), however there were no difference among the patients with 2, 3, and 4 times previous abortion. Basal estrogen levels of the < 30 years, 30-35 years and > 30 years old patients in abortion groups were higher than that of the control group ($P < 0.05$). Furthermore, FSH of the > 35 years old patients in the abortion group was significant high than the < 30 years and 30-35 years old patients ($P < 0.05$). However, FSH in the control group showed no significant difference among the > 35 years old, the < 30 years and 30-35 years old patients ($P > 0.05$).【Conclusion】The abnormality of basal hormone level in the patients with unexplained recurrent spontaneous abortion demonstrates premature ovarian aging (POA) might be one of the important etiology.

Key words: recurrent spontaneous abortion; basal hormone; estrogen; etiology

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(3):409-412]

收稿日期: 2009-10-23

基金项目: 广东省科技计划项目(2008B080703035)

作者简介: 王琼, 主任医师, 硕士生导师, E-mail: wangqionggz@yahoo.com.cn

复发性流产是指连续发生两次或以上的流产,其发生率占育龄妇女总数的1%~2%。已知病因涉及遗传因素、内分泌因素、感染性因素、解剖学因素、自身抗体、凝血机制异常等方面,但是仍有大约50%的患者病因未明^[1]。对于原因不明性复发性自然流产患者的病因探索是治疗这些不明原因复发性流产的关键。在内分泌因素引起的流产中,已经明确高泌乳素血症、多囊卵巢综合征、黄体功能不全等内分泌疾病可引起复发性流产,除了这些内分泌疾病之外,有零星的临床研究发现复发性流产患者基础雌激素异常^[2-3],国外1990年有报道认为染色体第6长臂上的雌激素受体基因与流产相关^[4]。但是所有既往研究均未排除发生流产的非内分泌因素,因此难以明确复发性流产患者的内分泌状态在复发性流产的临床意义和可能的机制。本文在排除复发性流产患者已知的内分泌因素异常和目前已知的其他因素异常的前提下,分析不明原因性复发性流产患者的基础内分泌状态,了解不明原因的复发性流产患者的基础内分泌状态在复发性流产的临床意义和可能的机制。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 患者 1999年5月至2005年6月就诊于中山大学附属第一医院反复自然流产专科门诊的520例复发性流产患者,排除所有目前已知的与流产相关的因素,包括29例夫妇染色体异常、39例ANA阳性者、52例抗心磷脂抗体阳性者、12例患有内分泌疾病者(如甲亢、IgA肾病等)、21例生殖器解剖异常(子宫畸形、宫腔粘连等)、泌乳素>30 ng/mL、雄激素>1.3 ng/mL及年龄小于22岁和大于40岁者。临床资料不完整者也不列入统计分析之内。共有入选的原因不明性复发性流产患者143例。

1.1.2 对照组 206例,1999年5月至2005年6月就诊于中山大学附属第一医院生殖医学中心,因男方少弱精症或无精症行ICSI助孕治疗并已成功获得生育者。对照组的就诊时间与复发性流产患者一致。所有女性均为月经规则、无服用激素、无生殖器解剖异常、并排除泌乳素>30 ng/mL、雄激素>1.3 ng/mL及年龄小于22岁和大于40岁者。

1.1.3 月经周期的第3~5天测定基础内分泌激素水平 促卵泡生成激素(Follicle-stimulating Hormone, FSH)、促黄体生成激素(leuteinizing hormone, LH)、雌二醇(estriol, E2)、睾酮(testosterone, T)、催乳素(prolactin, PRL)。

1.2 统计学方法

用spss 13.0统计软件,正态分布数据采用MEAN±SD表示,均用 t 检验,非正态分布数据采用秩和检验。检验水准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不明原因的复发性流产患者的基础内分泌激素与对照组的比较

不明原因的复发性流产患者(143例)的平均年龄30.9($S=4$)岁(22~40岁),对照组年龄30.6($S=4$)岁(22~40岁),两组比较差异无统计学意义($P<0.05$)。原因不明的复发性流产患者的基础FSH(6.7 ± 2.2) u/L, LH(5.0 ± 3.3) u/L, PRL(15.9 ± 5.9) ng/mL, E₂(61.3 ± 29.8) pg/mL, T(0.7 ± 0.3) ng/mL, 对照组的基础FSH(6.4 ± 2.8) u/L, LH(4.3 ± 1.8) u/L, PRL(16.5 ± 5.5) ng/mL, E₂(48.5 ± 23.4) pg/mL, T(0.6 ± 0.3) ng/mL, 两组比较E₂差异有统计学意义($P=0.000$),而其他基础内分泌值均无统计学差异。

2.2 不同流产次数的原因不明性流产患者的基础内分泌状态

143例不明原因性复发性流产患者按照流产次数分为2、3和4次组,不同流产次数的3组之间年龄、FSH、LH、PRL、T等基础激素水平均无统计学差异($P>0.05$),但是无论流产次数为2、3还是4次,各组基础雌激素水平均高于对照组($P<0.05$;表1)。随着流产次数增多,基础E₂水平虽然有降低趋势,但是无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 不同年龄段的不明原因性流产患者的基础内分泌激素状态

将流产组和对照组均按年龄段分组(<30岁, 30~35岁, >35岁),流产组中各个年龄段的基础雌激素水平均高于对照组($P<0.01$)。流产组中>35岁患者的基础FSH高于<35岁患者($P<0.01$),也明显高于对照组($P<0.01$);而对照组中,基础FSH、E₂在>35岁年龄段组与<35岁各年龄段组比较均无统计学差异。

表 1 不同流产次数患者组及对照组的年龄和基础内分泌激素水平
Table 1 Basal hormonal and age in different times of abortion patients group and control group

Groups	2 Times of previous abortion (35 cases)	3 Times of previous abortion (56 cases)	4 Times of previous abortion (52 cases)	Control group (193 cases)	P
Age	30.4 ± 3.1	30.9 ± 3.7	31.2 ± 3.4	30.7 ± 3.9	0.488
FSH(U/L)	6.6 ± 2.3	6.7 ± 1.6	6.6 ± 2.8	6.4 ± 2.8	0.987
E2 (pg/mL)	67.8 ± 38.4	56.5 ± 26.1	62.2 ± 26.5	48.5 ± 23.4	0.000
LH (U/L)	5.4 ± 3.3	5.0 ± 3.1	4.6 ± 3.5	4.3 ± 1.8	0.464 *
PRL(ng/mL)	15.5 ± 6.7	16.3 ± 5.8	15.7 ± 5.7	16.4 ± 5.5	0.843
T (ng/mL)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.997

FSH: Follicle-stimulating Hormone; E2: estriol; LH: leuteinizing hormone; PRL: prolactin; T: testosterone
1) Using non-parametric rank sum test $P = 0.177$

表 2 流产组和对照组不同年龄段基础内分泌激素的比较
Table 2 The comparison of age between abortion group and control group

Group	abortion group			control group			P
	< 30	30 ~ 35	> 35	< 30 岁	30 ~ 35 岁	> 35 岁	
Case number	50	71	21	93	62	38	
Age (years)	27.4 ± 1.5	31.6 ± 1.3	36.8 ± 1.3	27.2 ± 2.2	32.4 ± 1.1	36.1 ± 1.17	0.000 ³⁾
FSH (U/L)	6.3 ± 1.4	6.27 ± 1.6	8.05 ± 2.7 ¹⁾	6.4 ± 3.6	6.3 ± 1.4	6.5 ± 2.0	0.003
E2 (pg/mL)	65.7 ± 37.5 ²⁾	59.28 ± 26.4 ²⁾	57.8 ± 18.9 ²⁾	48.7 ± 22.8	50.2 ± 24.6	45.4 ± 23.3	0.001

FSH: Follicle-stimulating Hormone; E2: estriol; 1) Said that the group and any group differences were statistically; 2) Said that the abortion group and the corresponding age control group were significant differences; 3) One way anova results showed that abortion group and the control group in the same age group showed no significant differences.

3 讨 论

复发性流产病因中的内分泌因素一直受到关注,目前已经明确甲状腺功能低下、多囊卵巢综合征、高催乳素血症及黄体功能不全、糖尿病等内分泌疾病与复发性流产有关,约占复发性流产患者的 8% ~ 12%^[5]。由于上述内分泌疾病均有临床表现,一经确诊均可以得到较好的治疗,而且目前对于这部分复发性流产患者的治疗效果较好。因此,我们更关注那些不明原因的复发性性流产患者是否仍存在特殊的内分泌异常。所以,我们在此研究中排除了上述已知的内分泌异常患者,并且也排除了目前已知的自身免疫、子宫解剖学异常等目前已知的流产因素,专注于探讨不明原因的复发性流产患者的内分泌因素。

该研究发现不明原因的复发性流产患者组的基础 E₂ 高于对照组,而其他基础内分泌 FSH、LH、PRL、T 均与对照组无差别。这部分研究结果与

Trout^[2]的结果一致。

我们既往研究则发现,IVF-ET 后流产患者的基础 E₂ 低于 IVF-ET 后分娩组患者的基础 E₂^[6],类似的研究结果其他单位亦有报道。徐苗厚等^[3]人对卵泡期后期(排卵前 1 ~ 3 d)及黄体期(排卵后 7 ~ 10 d)的血雌孕激素水平及其子宫内膜受体的研究结果表明反复早期自然流产病人卵泡后期及黄体中期的 E₂ 水平均明显降低。这些既往研究结果与我们目前研究结果不一致的原因可能在于这些既往的研究均未排除其他内分泌异常原因导致的流产,研究组中很可能包含了黄体功能不全、高催乳素血症、高雄激素血症等患者,而有研究表明复发性流产中黄体功能不全患者卵泡期和黄体期的 E₂ 水平偏低或 P/E₂ 值低^[7],同时高催乳素血症、高雄激素血症也会由于垂体-卵巢轴的负反馈作用而导致基础雌激素降低。

我们进一步的研究还发现不明原因复发性流产 2、3 和 4 次及以上患者组之间的基础 E₂ 无差

别。假设基础雌激素水平升高是导致复发性流产的直接原因,那么基础雌激素水平应该随着流产次数增加而升高,但是我们的研究结果与这一假设并不相符合。于是考虑到年龄是影响卵巢功能的重要因素,围绝经期妇女在卵巢功能下降的早期由于抑制素对卵泡发育的抑制作用减弱而首先出现基础雌激素水平升高,其后才出现 FSH 升高和基础雌激素水平下降。所以,我们又将复发性流产患者和对照组按照 ≤ 30 岁、 $30 \sim 35$ 岁和 ≥ 35 岁进行分组比较,结果发现不仅不同年龄段的复发性流产患者的基础雌激素均高于对照组,而且 ≥ 35 岁年龄组的复发性流产患者的 FSH 出现了明显高于对照组的变化。因此,可以认为小于 35 岁复发性流产患者雌激素水平的升高可能是出现了类似于围绝经期妇女的早期卵巢衰退的表现,而在 35 岁以后 40 岁以前的不明原因复发性流产患者就已经出现了基础 FSH 明显高于对照组的变化。所以,该研究结果很可能提示原因不明性复发性流产患者存在早于同年龄对照组的卵巢功能减退现象,并由于卵巢功能减退的现象导致了 35 岁以下患者的雌激素水平升高,有文献将这种早期出现的卵巢功能衰退现象称之为早期卵巢老化 (premature ovarian aging, POA)。

按年龄段分组 (< 30 岁, $30 \sim 35$ 岁, > 35 岁) 分析结果还可以观察到不明原因的复发性流产患者中基础雌激素水平随年龄的增加有降低趋势,但无统计学差异。基础雌激素水平随着卵巢功能减退出现下降而 FSH 逐渐升高,因此可以认为本研究中患者基础雌激素水平的升高和下降均是不明原因复发性流产患者卵巢功能下降的不同阶段的表现。

高龄妇女卵子的非整倍体发生率随着年龄增加而明显增加,由此人们认为高龄妇女卵巢功能下降是卵子非整倍体率增加的重要因素。目前的临床和实验研究并不完全支持高龄妇女 FSH 升高是导致高龄妇女非整倍体率升高的直接原因,基础 FSH 升高可能只是卵巢功能减退的指标之一^[8-9]。有文献报道,高龄妇女卵子非整倍体的产生主要是姐妹染色体不分离,而反复种植失败患者卵子非整倍体增加主要类型是有丝分裂不分离^[10],因此进一步研究卵巢功能早期老化的复发

性流产患者的胚胎染色体异常发生率及其发生机制对这些患者的治疗是非常必要的。

参考文献:

- [1] Stephenson MD. Management of recurrent early pregnancy loss [J]. J Reprod Med, 2006, 51(4): 303-310.
- [2] Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and oestradiol values? [J]. Fertil Steril, 2000, 74(2): 335-337.
- [3] 徐苗厚,江森,许燕雪,等. 重复性早期自然流产病人非孕期血清激素水平和子宫内膜组织 ER、PR 含量变化的研究 [J]. 现代妇产科进展, 1995, 4(3): 217-219.
- [4] Lehrer S, Sanchez M, Song HK, et al. Oestrogen receptor B-region polymorphism and spontaneous abortion in women with breast cancer [J]. Lancet, 1990, 335(8690): 622-624.
- [5] Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss [J]. Semin Reprod Med, 2006, 24(1): 33-39.
- [6] 王琼,庄广伦,李洁,等. IVF-ET 中自然流产的相关因素分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11(1): 66-67.
- [7] Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage [J]. Hum Reprod, 2006, 21(9): 2216-2222.
- [8] Xu L, Wang Y, Zhou P, et al. Cytogenetic analysis of in vivo and in vitro matured oocytes derived from naturally cycling and stimulated mice [J]. Syst Biol Reprod Med, 2008, 54(3): 155-162.
- [9] Ola SI, Ai JS, Liu JH, et al. Effects of gonadotrophins, growth hormone, and activin A on enzymatically isolated follicle growth, oocyte chromatin organization, and steroid secretion [J]. Mol Reprod Dev, 2008, 75(1): 89-96.
- [10] Vialard F, Lombroso R, Bergere M, et al. Oocyte aneuploidy mechanisms are different in two situations of increased chromosomal risk: older patients and patients with recurrent implantation failure after in vitro fertilization [J]. Fertil Steril, 2007, 87(6): 1333-1339.

(编辑 张思健)