

反复早期自然流产的病因分析

王琼, 王民芝, 巫岳鹏, 沈宏伟

(中山医科大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】分析引起反复早期自然流产的主要影响因素, 为临床诊断和治疗提供依据。【方法】收集在本院自然流产专科诊治的患者共 69 例, 筛查她们关于遗传、内分泌、解剖、感染、免疫、毒物接触史和代谢等 7 个方面的发病因素, 并对其进行分析。【结果】在引起反复自然流产的以上 7 个方面的因素中, 分析由于单因素异常的流产患者, 发现其中免疫因素引起的反复自然流产占 86.2%, 远高于其他 6 个方面的因素。并且免疫因素在不同年龄组的反复早期自然流产患者中存在显著性差别。【结论】免疫因素异常在早期反复自然流产的发生中占重要地位, 而且随着流产次数的增多, 其在发病因素中占有的比重显著增加。

关键词: 流产, 自发性/病因学

中图分类号: R714.21 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2001)01-0073-03

Etiology Analysis of Recurrent Early Spontaneous Abortion

WANG qiong, WANG Min-zhi, WU Yue-peng, SHEN Hong-wei

(Department of Obstetric and Gynecology, First Affiliated Hospital of San Yet-sen University of Medical Sciences Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To identify the main factor or factors which contribute to recurrent early spontaneous abortion for clinical diagnosis and treatment. 【Methods】69 cases received the screening examination including inherent, endocrine, anatomical, infective, immunological and contamination history poison metabolic factors, then analyses all factors. 【Results】Analysing the single factor effecting the recurrent early spontaneous abortion in the above 7 factors, we found the immunological factor was 86.2%. Furthermore the immunological factor had significant difference in the various aged groups. 【Conclusion】Immunological factor is a main factor in recurrent early spontaneous abortion. The immunological factor becomes significantly important as the times of spontaneous abortion increasing.

Key words: abortion, spontaneous/etiology

反复自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指连续发生的 2 次或 2 次以上的自然流产^[1]。通常称发生于早孕时的反复自然流产为反复早期自然流产(recurrent early spontaneous abortion, RESA)。由于流产的病因复杂, 涉及解剖学, 内分泌学, 遗传学, 免疫学, 以及感染和代谢等多方面的因素, 所以作为流产的特殊类型的反复自然流产的病因诊治一直是妇产科临床的棘手问题之一。

本文报道于 1999 年 10 月至 2000 年 3 月在本院反复自然流产专科门诊诊治的反复早期自然流产患者共 67 例, 并对其病因作出统计分析, 旨在对反复早期自然流产的错综复杂的病因作深入的探讨。

1 材料和方法

1.1 材料

收稿日期: 2000-08-11

基金项目: 广东省科委重点公关基金资助课题(99M04815G)

作者简介: 王琼(1968-), 女, 江西临川人, 在职博士生, 主治医师。

1999年10月至2000年3月在本院反复自然流产专科诊治的患者共67例为反复早期自然流产患者,其中1例染色体核型异常46XY/45X0患者拒绝做内分泌及子宫方面的检查,被排除在统计资料之外,另有14例病人因各种原因未做完所有的检查项目,也不计入统计资料。严格符合下列各项检查条件共69例,年龄24~40岁,平均30岁,流产次数2~7次,平均3.9次。有1次正常孕产史者仅3例。

1.2 方法

所有患者均进行了内分泌(endocrine)、免疫(immunology)、子宫异常(uterus)及感染(infection)、遗传(inherit)、代谢性疾病(metabolic factors)及毒物接触史(poison contamination history)、家族史(Family history)等方面的检查^[2]。

1.2.1 遗传学方面 夫妻双方外周血淋巴细胞培养法G显带染色体分析,夫妻双方珠蛋白生成障碍性贫血、G6PD缺乏的筛查,双方ABO血型及Rh血型的检查。

1.2.2 内分泌方面 结合基础体温测定及监测排卵后第12天的外周血孕酮水平了解黄体功能,结合月经史及月经第3天用ELASA方法,检测其雌激素(E2)、促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、催乳素(PRL)、雄激素(T),了解有无多囊卵巢综合症及高泌乳血症等内分泌疾患。

1.2.3 感染因素 孕期感染3项(弓形体、风疹病毒、巨细胞病毒),生殖道支、衣原体检查,如有可疑性病史则加做梅毒、尖锐湿疣、艾滋病等检查。

1.2.4 免疫学方面 用ELASA试剂盒检测外周血抗核抗体、双链DNA,抗心磷脂抗体IgG、IgM及双方抗精子抗体,用淋巴细胞毒免疫检测方法检查抗丈夫淋巴细胞抗体^[3],用流式细胞仪检测外周血CD56⁺细胞计数^[4]。

1.2.5 子宫疾患 所有患者均经过2次或2次以上的B超检查(1次经腹部,1次经阴道)用于了解

有无子宫肌瘤,子宫畸形,子宫腺肌症等子宫疾患。有10例患者经过宫腔镜检查,有1例发现粘膜下肌瘤,其余患者宫腔镜检查均未发现解剖学异常。

1.2.6 其他内科代谢性疾患 所有患者均经病史及必要的相应检查了解,有无甲亢、糖尿病、肝豆状核变性及蛋氨酸不耐受等代谢性疾病。

1.2.7 毒物接触史 通过系统询问了解有无家族史,化学毒物接触史。

2 结果

所有患者经以上7方面的检查,单因素异常的1例子宫异常因素者为宫颈内口处粘膜下子宫肌瘤;内分泌异常2例为黄体功能不全;1例遗传因素者为男方染色体核型46XY inv(9)(pter→p21::q21→p21::q21→qter)。此4例均有2次反复自然流产史。其余31例为免疫因素异常(31/35)。各种因素异常入次数与年龄关系,见表1。除以上列出的35例外,1例毒物接触史者为甲苯接触史同时合并免疫异常;内分泌异常2例为多囊卵巢综合症,3例为高泌乳素血症(但是此3例基础体温均提示排卵正常)合并有免疫因素异常,见表2;感染因素中2例为支衣原体阳性合并免疫因素异常,另1例为孕期感染3项及支衣原体,抗核抗体,核心磷脂抗体阳性;遗传因素中除1例男方染色体46XY inv(9)(pter→p21::q21→p21::q21→qter)之外,另1例为夫妻双方珠蛋白生成障碍性贫血,并曾经有一胎重型地中海贫血于孕5个月引产的病史。其余3例为男方大Y,后4例均合并有免疫因素异常。

2.1 统计学方法

本研究采用 χ^2 检验

3 讨论

表1 患者异常因素出现的人次数与年龄的关系

Table 1 The relationship between the abnormal factors and patient age

(n = 69)

Age (week)	Immunology	Infection	Uterus	Endocrine	Inherent	Poison contamination history	Metabolic factors	Family history
24~29	16(16/52)	0	1	2		1	0	0
30~35	29(29/52)	2	0	3	4	0	0	0
36~42	7(7/52)	1	0	2	1	0	0	0
Total	52	3	1	7	5	1	0	0

表2 流产次数与流产患者中出现免疫因素异常人次数的关系

Table 2 The relationship between the immunological factors and the times of abortion ($n = 69$)

Times of abortion	Immunological factors	Non-immunological factors
≤ 3 times	21(21/52)	11(11/17)
≥ 4 times	31(31/52)	6(6/17)
Total	52	17

$P = 0.030$, $\chi^2 = 4.684$, $df = 1$

反复自然流产的临床发病率约2%~5%,而1991年Regen L报道的反复自然流产的机会期望值为0.3%,这种临床发病率远高于机会期望值的现象提示反复自然流产的发生存在某些或某种特殊的原因。但自然流产的病因常常为多种病因复杂交错,临床上很难判断自然流产到底由哪一种病因引起,而对于自然流产的特殊类型-反复自然流产人们更加莫衷一是。近年来,随着科技的进步和实验手段的提高,人们开始注意到发生在母胎界面的免疫现象,从而提出免疫因素引起流产的观念。有许多的研究表明,既往所谓的原因不明性反复自然流产尤其是RESA与免疫异常有关。

在本院自然流产专科门诊就诊的69例病人均进行了关于遗传、感染、解剖、免疫、内分泌代谢、毒物接触史等7个方面病因的筛查,并专门对单因素异常患者进行分析,以期更客观的反映反复早期自然流产的主要致病因素。由此看出,在单一因素引起的反复早期自然流产的病因分析中,未发现1例由于感染因素引起的流产,亦未发现1例有家族史的患者,因此,可以推断感染及家族史在反复早期自然流产的发病原因中的作用是很微小的,相反免疫因素引起的流产占了较大比例(31/52, 86.2%)。并且免疫因素在各年龄中的比率无明显差别(经统计学的 χ^2 检验得 $P = 0.587$, $\chi^2 = 1.065$, $df = 2$),说明免疫因素在各年龄发病患者中的比例是相当稳定的。吴建力曾报道了1例可

能与多重感染有关的流产^[5],但是此例患者未做其他引起流产的病因检查。

从流产的次数与免疫学病因的关系来看,流产次数与免疫因素出现的比率明显相关(表2, $\chi^2 = 4.684$, $P = 0.03 < 0.05$),说明随着流产次数的增加,免疫因素在反复早期自然流产中的比重明显增加。这可能与流产时临床上常规使用广谱抗生素及积极的黄体支持治疗,对感染及黄体功能不全的患者在第2次或第3次流产时均已得到妥善的控制和治疗有关。所以在超过3次的反复早期自然流产患者中免疫因素引起的流产有了明显的升高。

因此,从本研究的病例分析中可以看出免疫因素导致的反复早期自然流产在各发病年龄组中是稳定存在的,与患者的年龄无关。同时,随着流产次数的增加,免疫因素造成的流产的比重明显增加,提示免疫因素引起的流产是本研究组中早期反复自然流产的重要原因,应该给予充分的重视和深入的研究。

参考文献:

- [1] 王琼,王民芝.习惯性流产的病因研究现状[J].中国优生优育,1999,10(3):143.
- [2] Coulam C B, Clark D A, Beer A E, *et al.* Current clinical options for diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion [J]. *Am J Reprod Immunol*, 1997, 38(1): 57.
- [3] 王明雁,李大金,王文君,等.改良单向混合淋巴细胞培养在反复自然流产诊疗中的应用[J],上海免疫学杂志,1998,18(4):231.
- [4] Aoki K, Kajjura S, Matsumoto Y, *et al.* Preconceptional natural killer cell activity as a predictor of miscarriage [J]. *Lancet*, 1995, 345(8961):1340.
- [5] 吴建力,胡承阅.习惯性流产非孕早期病因诊断技术的实用性[J],生殖医学杂志,1998,7(1):54.

(编辑 关淡庄)