

· 专家共识 ·

复发性流产诊治专家共识(2022)

中华医学会妇产科学分会产科学组 复发性流产诊治专家共识编写组

通信作者:张建平,中山大学孙逸仙纪念医院妇产科,广州 510120, Email:zjp2570@126.com;杨慧霞,北京大学第一医院妇产科,北京 100034, Email:yanghuixia@bjmu.edu.cn

【摘要】 近年,复发性流产的发病率呈现增高趋势,严重影响女性的身心健康,成为女性生殖健康领域的重要问题。为进一步规范我国复发性流产的诊治,中华医学会妇产科学分会产科学组的相关专家在 2016 年《复发性流产诊治的专家共识》的基础上,结合最新的国内外研究和指南,共同更新本共识,内容包括复发性流产的定义、病因、筛查方法和治疗措施,旨在为临床医师在临床实践中做出合理决策提供参考。

自 2016 年中华医学会妇产科学分会产科学组发布《复发性流产诊治的专家共识》^[1]以来,我国临床工作者继续对复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)进行了大量的实践工作,在生殖免疫学的基础及临床研究方面取得了一定的进展。但是,由于 RSA 病因复杂,其仍然是一类未被完全清楚认识的疾病,临床工作中针对 RSA 的诊治仍然存在诸多不规范和不合理之处。近年来,我国相关领域专家也讨论并发布了多个专家共识,如《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》^[2]、《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》^[3]、《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》^[4]、《自然流产诊治中国专家共识(2020 年版)》^[5]和《复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识》^[6]等,这些共识积极推动了我国 RSA 诊治的规范化。中华医学会妇产科学分会产科学组的相关专家经过 3 次充分讨论,在 2016 年《复发性流产诊治的专家共识》的基础上,参照国内外最新的相关指南及共识,结合最新临床、基础研究证据和实践经验,针对我国国情并遵循循证医学理念,发布了《复发性流产诊治专家共识(2022)》,对 RSA 的定义、病因、筛查和治疗等相关内容进行了更新。本专家共识强调对 RSA 进行合理的病因筛查,通过适当的干预

措施降低流产的再发风险。

一、RSA 的定义

【专家意见和推荐】 建议将与同一配偶连续发生 2 次及以上在妊娠 28 周之前的妊娠丢失定义为 RSA,包括生化妊娠。

国际上对 RSA 的定义尚不统一,多结合本国家或本地区的经济情况及社会背景具体制定,即使是经济发达国家,对于 RSA 的定义也不尽相同。其差别主要是:妊娠的定义、流产次数、流产的孕周上限、流产是否连续、是否包括生化妊娠。见表 1。既往流产 2 次与 3 次及以上的 RSA 患者的病因筛查发现,两者的子宫畸形、夫妇染色体异常、抗磷脂综合征、甲状腺功能及血栓前状态等异常结果的检出率无显著差异,支持对既往流产 2 次及以上的 RSA 人群进行病因筛查^[7]。近年来,我国平均生育年龄延后,生育政策调整后高龄孕妇增多,孕妇不良妊娠的风险增加,且既往流产次数是 RSA 的预后影响因素,故大部分专家认为既往发生 2 次流产的妇女再次妊娠前需要进行干预。流产的孕周上限考虑目前国内的实际情况,仍定为 28 周。

目前多认为已育有活胎的 RSA 患者的预后较好^[8],多个指南建议 RSA 的定义应强调流产的连续性。研究显示,生化妊娠丢失与临床妊娠丢失都会

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20220421-00259

收稿日期 2022-04-21 本文编辑 张楠

引用本文:中华医学会妇产科学分会产科学组.复发性流产诊治专家共识编写组.复发性流产诊治专家共识(2022)[J].中华妇产科杂志,2022,57(9):653-667. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20220421-00259.



表1 不同国家或地区指南对RSA的定义

类别	RCOG (2011年)	ASRM (2012年)	ESHRE (2017年)	CNGOF (2016年)	DGCG/OEGGG/SGGG (2018年)
妊娠定义	未明确定义	超声检查或组织学确认的宫内妊娠	血或尿hCG确认的妊娠	血hCG或超声检查确认的妊娠	未明确定义,但倾向于组织学确认的宫内妊娠
流产孕周上限	24周	未明确	24周	14周	20周
流产次数	≥3	≥2	≥2	≥3	≥3
流产是否连续	是	否	未明确	是	是
是否包括生化妊娠	是	否	是	未明确	未明确

注:RSA表示复发性流产;RCOG表示英国皇家妇产科医师协会;ASRM表示美国生殖医学学会;ESHRE表示欧洲人类生殖与胚胎学会;hCG表示人绒毛膜促性腺激素;CNGOF表示法国妇产科医师协会;DGCG表示德国妇产科学会;OEGGG表示奥地利妇产科学会;SGGG表示瑞士妇产科学会

影响RSA患者的预后^[9]。2017年,欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)指南对于RSA的定义中包含生化妊娠^[10]。

近年来,国外部分指南或综述将RSA称为反复妊娠丢失(recurrent pregnancy loss, RPL;或recurrent miscarriage, RM)。2017年的ESHRE指南更新学术用语,建议使用妊娠丢失(pregnancy loss, PL)替代自然流产(spontaneous abortion, SA)^[10]。2011年的英国皇家妇产科医师协会(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)指南^[11]使用的是RM,2012年的美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)指南^[12]使用的是RPL(超声检查或组织学确认的临床妊娠),2017年ESHRE指南^[10]也使用RPL[与ASRM指南不同,其范围扩大至血或尿人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)阳性诊断的妊娠,将宫内妊娠丢失定义为RM],2018年的德国妇产科学会(German Society of Gynecology and Obstetrics, DGCG)、奥地利妇产科学会(Austrian Society of Gynecology and Obstetrics, OEGGG)、瑞士妇产科学会(Swiss Society of Gynecology and Obstetrics, SGGG)联合指南^[13]使用的是RM。自我国2016年《复发性流产诊治的专家共识》发布以来,相继出版的专家共识一直沿用“复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)”这一术语,并在临床广泛使用,本共识仍使用“RSA”这一术语。

考虑国内外对于生化妊娠的定义及诊断标准尚未统一,本共识RSA定义中的生化妊娠是指经医疗机构的血hCG检查明确的、但未能经超声或组织学检查确认的妊娠后流产,需由专业医师综合判断后进行诊断,并保留详细的病史记录。

二、RSA的危险因素及病因

【专家意见和推荐】详细询问夫妇双方的病史,包括年龄、月经史、生育史、既往疾病史、家族史以及手术史等,询问并记录有无不良生活习惯(吸烟、饮酒等)、不良环境的暴露。对既往所有妊娠情况均应详细记录(包括妊娠次数、每次妊娠的结局)。对于既往流产史,需要记录流产的次序、周数、伴随症状、治疗措施和相关检查结果(如胚胎染色体核型分析)等。

流行病学调查显示,年龄和既往流产次数是RSA的主要危险因素^[14]。回顾性研究表明,20~29岁女性发生流产的风险最低,30岁之后显著上升,45岁以后流产的风险可达50%以上^[15]。仅有1次流产史的女性,其再次发生流产的风险较低,随着流产次数的增加,再次流产的发生风险将显著增加,尤其是发生3次及以上流产的女性,其流产的再发风险可达40%以上^[15]。

RSA的病因十分复杂,其构成多来源于回顾性临床统计数据,RSA的病因构成比例也随既往流产的次数和发生时期的不同而发生变化。RSA的病因主要包括:染色体或基因异常、解剖结构异常(包括先天性和获得性)、自身免疫性疾病、血栓前状态(prethrombotic state, PTS;包括遗传性和获得性)、内分泌因素、感染因素、男方因素以及环境心理因素等。需要指出的是,相当一部分RSA的具体原因及发病机制不明,排除以上因素的RSA称为原因不明复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)。

1. 染色体或基因异常:包括胚胎染色体异常、夫妇染色体异常及基因异常。

(1)胚胎染色体异常:流产胚胎中的染色体异常比例可达50%~60%,是自然流产最常见的原因^[16-17]。胚胎染色体异常主要以染色体数目异常



为主,如非整倍体(包括 21 三体、13 三体、18 三体及性染色体非整倍体等),少部分为染色体结构异常,如染色体区段性缺失或重复。现有证据表明,早期流产的胚胎染色体异常概率高于晚期流产^[18]。随着年龄的增加,特别是 35 岁以上流产人群,胚胎染色体异常概率明显升高^[16]。

(2) 夫妇染色体异常:目前报道的 RSA 夫妇行传统染色体核型分析的染色体异常比例为 3%~6%,采用基因测序方法检测后这一比例可升高至约 12%^[19-22]。夫妇染色体异常主要为结构异常(如染色体易位、倒位、微缺失和微重复等),少部分为数目异常(如嵌合体 and 性染色体数目异常等)^[23]。夫妇双方的异常染色体可以通过减数分裂产生的配子遗传给胚胎,进而导致流产的发生^[24]。目前,回顾性研究对于携带异常染色体的 RSA 夫妇再次妊娠的结局报道并不一致;部分研究显示,携带异常染色体的 RSA 夫妇发生再次流产的风险增加,但胎儿活产率较染色体正常者无明显差异^[19]。这可能与入组人群数量、RSA 诊断标准及随访时间不同有关,同时提示随着流产次数的增加,非遗传因素在 RSA 发生中的作用逐渐凸显。

(3) 基因异常:传统的染色体核型分析技术仅能发现染色体的数目及结构异常,随着二代测序技术(next generation sequencing, NGS)在临床上的应用,较多研究通过全外显子测序(whole exome sequencing, WES)或全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)发现了与流产可能相关的基因,基因异常可能是导致 RSA 的一个重要因素^[25]。这些流产相关基因主要与母体的凝血功能、免疫代谢及胚胎的着床、生长发育相关,但具体的分子机制有待深入研究^[26]。

2. 解剖结构异常:子宫解剖结构异常和子宫颈机能不全是常见的与 RSA 相关的解剖因素。子宫解剖结构异常包括各种先天性子宫畸形(如纵膈子宫、弓形子宫、双角子宫、单角子宫、双子宫等),也包括各种获得性子宫解剖结构异常(如宫腔粘连、子宫肌瘤和子宫腺肌病等)。RSA 人群的子宫畸形率约为 16%,明显高于正常人群,常见的子宫畸形为纵膈子宫和弓形子宫^[27-28]。子宫颈机能不全是先天性或获得性因素的作用下,子宫颈无法维持其形态和功能至胎儿足月分娩的一种异常状态,主要临床表现为妊娠中晚期子宫颈管无痛性扩张,胎儿过早娩出,导致晚期流产和早产,是解剖因素导致晚期流产的主要表现形式^[29]。医源性的操作也

可能引发子宫颈机能不全,如子宫颈锥切术、引产术中的机械性损伤等。近年的研究提示,辅助生殖技术妊娠的女性子宫颈机能不全的发生风险可能增加^[30]。

3. 自身免疫性疾病:自身免疫性疾病是指机体产生的自身抗体、自身反应性淋巴细胞及细胞因子攻击自身正常细胞和组织,导致组织器官损伤及其功能障碍的一组疾病。常见的妊娠合并自身免疫性疾病包括:抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)及未分化结缔组织病(undifferentiated connective tissue disease, UCTD)等。

APS 是以血液循环中存在可引起血栓或病理妊娠等不良后果的抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPL)为主要特征的一种自身免疫性疾病,与 RSA 关系密切^[31]。aPL 包括狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL)和抗 β_2 糖蛋白 I 抗体(anti- β_2 glycoprotein I antibody, anti- β_2 GP I Ab)等。以病理妊娠为主要临床特征的 APS 称为产科 APS (obstetric antiphospholipid syndrome, OAPS)^[32]。OAPS 在 RSA 人群中的发病率约为 15%,使用肝素和阿司匹林治疗可以改善这部分 RSA 患者的预后^[7,33]。OAPS 目前采用 APS 的诊断标准中的病理妊娠表现进行诊断^[32,34]。OAPS 的诊断及治疗一直是热点议题,传统的 APS 诊断标准严苛,加上实验室诊断标准的不统一,致使只有较少的 RSA 患者符合诊断标准并接受相应治疗。我国参照欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)的《成人抗磷脂综合征管理建议》^[35],发布了《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》^[3],将仅符合 APS 诊断标准中的临床标准或实验室标准的 OAPS 称为非典型 OAPS(non-criteria OAPS)进行诊断^[3,35]。

除了 APS,其他自身免疫性疾病如 SLE、SS、RA、SSc 及 UCTD 也与不良妊娠结局相关。妊娠过程中免疫系统会发生一系列复杂的变化,加之激素水平的影响,会加重大多数自身免疫性疾病所导致的局部组织或全身免疫炎症损伤,引发血管内皮损伤促使血栓形成,进而影响胎盘的供血和胎儿发育,导致流产、死胎、早产、子痫前期和胎儿生长受



限等诸多不良妊娠结局^[36-37]。

4. PTS:PTS 又称易栓症,是指因血液中抗凝或促凝因子的数量、功能改变,使得血液呈高凝状态,从而易于血栓形成的一种病理状态。其致病原因是血液中凝血和纤溶成分异常。PTS 分为遗传性 PTS 和获得性 PTS。遗传性 PTS 是一类由抗凝、凝血及纤溶有关的基因突变造成的 PTS,主要包括抗凝蛋白[如蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶(antithrombin, AT)]的缺乏,凝血因子基因[如凝血因子 V 基因 Leiden(factor V Leiden, FVL 基因)]的突变,亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因突变引起的遗传性高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。获得性 PTS 主要包括 APS、获得性 HHcy 以及其他易于血栓形成的疾病。许多研究已表明 PTS 与流产风险的增加有关^[38-39]。FVL 基因突变在 RSA 人群中的发生率增高,但多见于西方人群^[40]。抗凝蛋白缺乏(包括蛋白 C、蛋白 S、AT)是我国及其他亚洲国家常见的遗传性 PTS 因素^[6]。

5. 内分泌因素:与 RSA 相关的内分泌因素主要包括甲状腺功能异常、高催乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)、黄体功能不足(luteal phase deficiency, LPD)、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)等。内分泌功能对妊娠的建立和维持至关重要,内分泌功能紊乱可能扰乱蜕膜化过程,导致流产在内的各种不良妊娠结局。与 RSA 相关的甲状腺功能异常包括甲状腺功能减退症(甲减)、甲状腺功能亢进症(甲亢)及甲状腺自身抗体异常。甲减,特别是亚临床甲减(subclinical hypothyroidism, SCH)与流产关系密切。妊娠期甲减会增加流产、死胎、早产的风险,未及时治疗甚至会影响子代的神经智力发育^[41]。甲亢(如 Graves 病)与多种不良妊娠结局相关,尤其是妊娠期控制不佳的甲亢增加了流产、早产及子痫前期的发生风险^[42-43]。甲状腺过氧化物酶自身抗体(thyroid peroxidase autoantibodies, TPOAb)异常是 RSA 患者中较常见的甲状腺自身抗体异常,多项研究发现,RSA 患者异常升高的 TPOAb 水平会增加再次流产的风险^[44-45]。

催乳素对于维持黄体功能、促进孕激素分泌有一定的作用,HPRL 可能通过抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,导致卵泡发生、卵母细胞成熟受损和黄体期缩短而导致流产。使用溴隐亭治疗伴有 HPRL 的 RSA 患者可显著降低其流产率,但 HPRL 在 RSA 人

群中的总体发生率与正常人群无显著差异^[46]。

LPD 是指卵巢排卵后形成的黄体功能存在缺陷,孕激素分泌不足或者黄体过早退化,分泌型子宫内膜难以维持的一种状态,表现为黄体期缩短(≤ 10 d)^[47]。已有研究证实妊娠早期的黄体功能丢失会导致流产^[48]。LPD 可使子宫内膜向分泌型转化过程与卵泡发育不同步,影响胚胎着床及胚胎发育,最终导致流产的发生^[49]。

PCOS 是育龄期女性常见的内分泌紊乱症,与一系列妊娠并发症有关,包括流产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病等。但研究发现,PCOS 与 RSA 患者的妊娠结局并无直接相关性,可能与 PCOS 的合并症(包括肥胖、代谢综合征、高胰岛素血症及高雄激素血症等)有关^[50]。

6. 感染因素:伴有菌血症或病毒血症的严重感染可以导致流产的发生。细菌性阴道病及生殖道的菌群失调与流产的相关性已有研究报道,但结果并不一致^[51-52]。慢性子宫内膜炎的发生率在不孕症、胚胎反复种植失败及 RSA 患者中明显升高,口服抗生素治疗可改善这部分患者的妊娠预后^[53],但尚缺乏足够的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)证实,相关的临床研究(CERM 研究)正在进行中。妊娠期 TORCH 感染,包括弓形虫(toxoplasma, Toxo)、风疹病毒(rubella virus, RV)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)及其他可引起不良妊娠结局或胎儿出生缺陷的病原体感染,可能与偶发的流产相关,但与 RSA 的关系不明确。

7. 男方因素:RSA 的男方因素是指能够导致胚胎染色体或基因异常的男方精子的染色体或基因异常。常见原因包括遗传学异常、免疫学异常、泌尿生殖系统感染、精索静脉曲张、社会环境及药物影响等。

8. 其他因素:RSA 还与许多其他因素相关,包括环境因素、心理因素及不良生活习惯(如吸烟、酗酒、饮用过量咖啡、滥用药物和吸毒等)。多个国内外指南或共识都指出,不良生活习惯及心理因素与流产具有相关性,建议 RSA 患者戒烟,避免酗酒,保持合适的体质指数(body mass index, BMI),同时给予必要的心理疏导。

9. URSA:URSA 也称同种免疫型 RSA,目前尚无统一的诊断标准,筛查排除已知的病因后才能诊断。生殖免疫学研究证据显示,URSA 与母胎界面的免疫失衡有关。母胎界面免疫微环境的稳定对



妊娠的维持非常重要,若母胎界面免疫平衡发生异常则会引发流产。母胎界面免疫微环境涉及子宫蜕膜间质细胞、滋养细胞与自然杀伤(natural killer, NK)细胞、T细胞、巨噬细胞等免疫细胞之间的相互作用关系^[54-55],具体机制复杂,是近年来的研究热点。

三、RSA 的筛查及治疗

问题 1: RSA 病因筛查的原则如何?

【专家意见和推荐】 推荐对 RSA 患者进行系统的病因筛查。对于仅有 1 次流产史的患者,除有明确家族史或相关疾病的临床表现外(如自身免疫性疾病),不推荐进行全面病因筛查。推荐对 RSA 患者进行相关病因的初步筛查,建议初步筛查阳性患者于具备诊断条件的医疗机构联合专科医师行进一步检查及诊断。

既往流产次数是早期妊娠流产的独立危险因素,仅有 1 次自然流产史的患者,其再次妊娠成功率较高,而发生 2 次自然流产后,流产的再发风险显著升高,而且夫妇染色体异常、子宫畸形、APS 等的检出率增加^[56-57]。对于 2 次及以上自然流产史的 RSA 患者需要进行系统的病因筛查,尽早干预以降低再次妊娠流产的风险。

问题 2: 需要进行哪些染色体或基因筛查?

【专家意见和推荐】 推荐 RSA 夫妇进行染色体核型分析;推荐对流产胚胎组织进行染色体核型分析,有条件可联合染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA);不推荐常规对 RSA 夫妇或胚胎组织进行 WES 或 WGS。

胚胎染色体异常(尤其是染色体非整倍体异常)是自然流产最常见的原因,随着这一认识被广泛接受,加上分子生物学技术及遗传学检测手段的不断进步,遗传因素与自然流产及 RSA 的关系愈加受到重视。通过对胚胎组织进行染色体检查不仅有助于明确流产的原因,也为再次妊娠的风险评估及遗传咨询提供了依据。传统的染色体核型分析多采用 G 显带染色体核型分析技术,通过体外培养的方法,对染色体数目及结构进行观察分析;其可以发现染色体的数目异常及染色体的倒位、易位,但只能分析染色体中较大片段缺失或插入,且有体外培养失败的可能。CMA 技术的检测精度更高,相比传统的染色体核型分析能更有效地发现包括染色体微缺失、微重复在内的拷贝数变异(copy number variation, CNV),且无需体外细胞培养,被较多应用于胚胎及胎儿的遗传学诊断^[58-60]。

目前,国内外指南多推荐对 RSA 患者的流产胚胎组织进行染色体核型分析。基于决策分析模型的研究显示,小于 10 周的流产胚胎中染色体数目异常的比例可达 50%~70%,胚胎组织的染色体检查将有利于排查流产的原因,缩短 RSA 评估周期,同时减轻患者的焦虑情绪^[61]。2016 年《复发性流产诊治的专家共识》已开始建议对 RSA 患者的流产胚胎组织进行染色体核型分析。2017 年的 ESHRE 指南对胚胎染色体检查是条件性推荐,以解释本次流产原因为目的,同时建议采用 CMA 等检查排除母体的干扰^[10]。既往多认为随着流产次数的增加,胚胎染色体异常的发生率逐渐降低,但近期的研究提示,首次流产人群的胚胎染色体异常率与 RSA 人群的胚胎染色体异常率相当,均超过 50%,针对首次流产患者,也可考虑进行流产胚胎组织的染色体检查^[62]。

已有研究表明,携带异常染色体的 RSA 夫妇再次发生流产的风险增加^[63]。染色体异常在 RSA 夫妇中的发生率较正常人群明显升高,导致异常配子的产生增加,与不良妊娠结局相关^[24]。对 RSA 夫妇进行染色体核型分析有助于解释流产原因,及时发现异常染色体核型,为遗传咨询提供依据,降低流产的再发风险。2016 年《复发性流产诊治的专家共识》已推荐对 RSA 夫妇进行染色体核型分析。包括 2012 年 ASRM 指南在内的多个国外指南也推荐对 RSA 夫妇进行染色体核型分析^[12,64]。2017 年 ESHRE 指南建议有高危因素(包括胎儿先天发育异常,染色体异常家族史或胚胎组织染色体异常)的 RSA 夫妇进行染色体核型分析^[10]。

需要指出的是,遗传学检查多需要结合患者的临床表现及家族史综合分析,并不能解释所有的流产原因,加上人类基因组的复杂性,通过 NGS 手段进行 WGS 或 WES 获得的一部分结果尚不能被明确解读。盲目、过度地进行遗传学检测会加重患者的经济负担,增加不必要的焦虑情绪。一项荟萃分析研究了夫妇基因突变与 RSA 发生的关系,纳入了 428 项研究,最后分析了 16 个基因的 36 种突变,涉及免疫反应、物质代谢及凝血功能等,结果未发现有很强的关联性,尚需要更多的研究数据证实,具体分子机制有待探索^[65]。因此,目前不推荐常规对 RSA 夫妇或胚胎组织进行 WES 或 WGS。

问题 3: RSA 相关的遗传咨询及产前诊断的建议有哪些?

【专家意见和推荐】 应注重个体化,建议存在染色



体异常的 RSA 夫妇于再次妊娠前进行遗传咨询;同源染色体罗氏易位携带者选择避孕,以免反复流产或分娩畸形儿,也可接受供卵或供精通过辅助生殖技术解决生育问题;常染色体平衡易位及非同源染色体罗氏易位携带者,应行产前诊断,如发现胎儿存在严重染色体异常或畸形,应考虑终止妊娠,再次妊娠前可考虑胚胎植入前遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT);反复出现胚胎或胎儿染色体异常的 RSA 患者,可考虑 PGT;建议使用 PGT 的 RSA 患者同时对其他 RSA 病因进行筛查治疗,以降低流产再发风险。

RSA 夫妇常见的染色体异常为结构异常,结构异常中最常见的是染色体易位,包括染色体平衡易位、罗氏易位和复杂易位。近期一项涉及 19 000 对 RSA 夫妇染色体核型的研究发现,染色体易位在染色体结构异常的 RSA 夫妇中占比近 50%^[21]。染色体易位携带者并无遗传物质丢失,本身的表型正常,但其产生的含有异常染色体的配子所占比例增加,可导致不孕、流产、死胎及胎儿畸形等不良后果。染色体平衡易位及非同源罗氏易位携带者所产生的配子中,仅少部分存有正常的染色体或易位携带的染色体,余皆为染色体缺失或重复的配子,无法形成正常的合子,胎儿畸形发生率高,故应及时行产前诊断^[66]。染色体同源罗氏易位携带者几乎无法产生正常的配子,会出现反复流产或分娩畸形儿。染色体倒位是染色体结构异常的另一种类型,与染色体易位相似,其并无遗传物质的丢失,故不会导致异常表型,但会因染色体断裂位置的不同产生不同比例的异常配子,进而导致不良妊娠的发生^[67]。推荐染色体异常的 RSA 夫妇进行遗传咨询,以减少不良妊娠的发生。2011 年 RCOG、2012 年 ASRM、2017 年 ESHRE 等指南均建议染色体异常的 RSA 夫妇进行遗传咨询。

PGT 既往称为植入前遗传学诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 或植入前遗传学筛查 (preimplantation genetic screening, PGS),是指在植入前对胚胎进行特定的遗传性疾病检测。2017 年,国际不孕与生育保健术语体系用 PGT 取代了 PGD 和 PGS,检测内容分为三类,即非整倍体的检测 (PGT for aneuploidies, PGT-A)、单基因遗传病的检测 (PGT for monogenic or single gene defects, PGT-M) 以及染色体结构重排的检测 (PGT for chromosomal structural rearrangements, PGT-SR)^[68]。PGT 是否提高了染色体异常的 RSA

夫妇的活产率尚存在争议,多数研究表明,选择 PGT 的 RSA 患者与自然受孕的 RSA 患者的活产率相似,但 PGT 可以降低 RSA 患者的再次流产风险^[69-71]。研究结果不一致的原因可能与 PGT 过程中采用的检测技术及活检选择的胚胎时期有关。无染色体异常的 RSA 夫妇行 PGT 后活产率无明显提高,但对于反复出现胚胎染色体异常的 RSA 夫妇可能有益^[70]。目前,我国《胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识》已将夫妇任何一方染色体异常及 RSA 患者纳入了 PGD/PGS 的适应证^[72]。

对携带异常染色体的 RSA 夫妇提供遗传咨询时,要重视个体化,仔细分析并排除可能存在的非遗传病因,充分解释 PGT 与自然妊娠相比可能获得的益处及其局限性,不能盲目推荐。随着 PGT 技术的不断发展进步,将会有更多的 RSA 患者从中受益。

问题 4: 解剖结构异常因素的筛查方法有哪些?

【专家意见和推荐】 推荐对 RSA 患者常规进行盆腔超声检查初步评估子宫的解剖结构;对疑似存在子宫解剖结构异常者,进一步通过三维超声、宫腔镜或腹腔镜检查以明确诊断。子宫颈机能不全目前主要依靠病史、连续超声监测和体格检查综合诊断,推荐对有典型妊娠中晚期无痛性子宫颈管扩张导致胎儿丢失病史的患者进行子宫颈机能的评估。

针对子宫解剖学异常,国际上各指南均推荐进行评估,主要的评估手段包括盆腔超声检查(包括三维超声)、子宫输卵管造影、宫腔镜和腹腔镜检查。宫腔镜和腹腔镜检查是诊断子宫畸形的“金标准”,但由于其具有创伤性,一般不做首选检查方式。三维超声具有创伤性小,准确性高等优点,可作为疑有子宫畸形 RSA 患者的推荐检查方式^[73]。国外指南也较多推荐三维超声作为评估子宫解剖结构的首选方法,当无法使用三维超声或需要检查输卵管是否通畅时,可使用子宫超声造影来评估子宫形态^[10,12-13]。

子宫颈机能不全是引起晚期流产及早产的主要原因,目前诊断标准尚不统一,晚期流产或早产的病史对于诊断子宫颈机能不全非常重要。2014 年,美国妇产科医师协会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 指南^[74]对子宫颈机能不全的诊断依据是:有妊娠中晚期无痛性子宫颈管扩张导致活胎娩出病史,不伴有宫缩或先兆症状,并且排除感染、出血等其他病理因素。



2019 年加拿大妇产科医师协会 (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) 的宫颈机能不全指南^[30]认为,尽管子宫输卵管造影测定宫颈管宽度、宫颈扩张棒无阻力通过宫颈管、经宫颈峡部牵拉 Foley 导尿管的施力评估等均是评估宫颈机能的方法,但均不是宫颈机能不全的诊断标准。建议在病史基础上进行综合性评估,重点需要排除引起流产或早产的其他因素^[29]。对于大多数存在宫颈机能不全高危因素的患者,通过妊娠期连续超声检查进行监测是安全、有效的。2022 年,RCOG 发布的宫颈环扎术指南也对宫颈连续超声监测作了相应推荐^[75]。

问题 5: 哪些解剖学异常的 RSA 患者需要手术治疗?

【专家意见和推荐】 单角子宫患者无有效的手术纠正措施,应加强妊娠期监护,及时发现并发症并予以处理;对于双角子宫或弓形子宫的 RSA 患者,根据具体情况选择性行子宫矫形术;子宫纵隔明显者可采用宫腔镜纵隔切除术;宫腔粘连严重者可先行松解术,同时给予防粘连措施,尽早备孕;子宫黏膜下肌瘤患者宜在妊娠前行宫腔镜肌瘤切除术,体积较大的影响宫腔形态的肌壁间肌瘤应行肌瘤剔除术;存在宫颈机能不全的单胎妊娠患者,在产前筛查结果无异常的情况下,推荐于孕 12~16 周行预防性宫颈环扎术或在超声监测发现宫颈进行性缩短时实施应激性宫颈环扎术;对于难以通过阴道手术或阴道手术效果不佳的患者,可考虑经腹或腹腔镜宫颈环扎术;紧急宫颈环扎术前需排除感染和抑制宫缩,术后可酌情继续进行预防感染和抑制宫缩处理。根据宫颈机能不全患者的具体情况,完善产前筛查,若无创产前检测 (non-invasive prenatal testing, NIPT) 及胎儿颈部透明层 (nuchal translucency, NT) 检查无异常,可于孕 12~16 周行预防性宫颈环扎术。

存在子宫解剖结构异常的 RSA 患者部分需要通过手术治疗,包括先天性子宫解剖学异常,如常见的纵隔子宫;继发性解剖结构异常,如子宫肌瘤、子宫内膜息肉和宫腔粘连等。目前多认为对以上子宫解剖结构异常的患者进行手术治疗可矫正宫腔受限进而降低流产率^[76-78]。2017 年的 ESHRE 指南强调宫腔镜下的宫腔粘连松解术必须采取预防措施,以防止粘连复发。双子宫或双角子宫是否需要手术矫正尚无统一意见,2018 年 DGGG/OEGGG/SGGG 及 2017 年 ESHRE 指南均不建议矫正。

宫颈环扎术对于宫颈机能不全患者延长孕周的效果确切,是有效的手术方法。宫颈环扎术主要分为预防性(病史指征)、应激性(超声指征)和紧急性(体检指征),需要根据具体情况来把握手术指征,手术方式有经阴道或经腹(包括腹腔镜)。2014 年 ACOG 指南建议,对于存在孕 34 周前早产史的单胎孕妇,孕 24 周前发现宫颈长度 < 25 mm 可实施宫颈环扎术以提高活产率^[74]。对曾有 1 次或多次无痛性宫颈管扩张导致妊娠中期胎儿丢失病史的患者,推荐在孕 13~14 周进行预防性宫颈环扎术。2019 年 SOGC 指南^[29]推荐对有 3 次及以上妊娠中期流产或早产病史的单胎孕妇,在孕 12~14 周进行预防性宫颈环扎术。2022 年 RCOG 宫颈环扎术指南^[76]推荐在孕 11~14 周进行预防性宫颈环扎术,不推荐常规对晚期流产或早产少于 3 次的孕妇行预防性宫颈环扎术。对存在 1 次及以上晚期流产或早产史的单胎孕妇,若妊娠 24 周前超声监测发现宫颈长度 < 25 mm 则推荐进行宫颈环扎术^[75]。

问题 6: OAPS 如何筛查,诊断标准有哪些?

【专家意见和推荐】 推荐对 RSA 患者或发生 1 次孕 10 周或以上原因不明流产的患者采用经典的 aPL 检测进行初筛:包括 LA、aCL 及 anti- β 2-GP I Ab。OAPS 的诊断标准参考 2020 年《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》,根据病理妊娠的临床标准和实验室标准符合情况分为典型 OAPS 和非典型 OAPS 进行诊断。

鉴于 APS 与包括 RSA 在内的多种病理妊娠相关,国内外多个指南及共识已推荐对 RSA 患者进行 aPL 的筛查。本共识的 OAPS 诊断标准参考 2020 年《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》^[3],分为典型 OAPS 和非典型 OAPS 进行诊断。

问题 7: OAPS 及非典型 OAPS 如何处理?

【专家意见和推荐】 典型 OAPS 的标准治疗方案为小剂量阿司匹林 (low dose aspirin, LDA) 联合低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH),必要时加用羟氯喹或糖皮质激素治疗。非典型 OAPS 则根据患者的 aPL 谱、是否伴有 SLE、妊娠丢失或血栓形成情况进行个体化治疗。给药原则和方案遵循《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》和《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》。OAPS 应当由有经验的产科医师与风湿免疫专科医师共同管理。

LDA 及 LMWH 的应用使 APS 患者的妊娠结局



得到了明显改善。OPAS 的管理应包括妊娠前,妊娠期及产褥期的实验室指标监测、药物的使用及胎儿的监测。非典型 OAPS 需要依据不同的病史及临床表现进行个体化治疗。OAPS 的详细处理措施遵循《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》^[2]和《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》^[3]。

问题 8: 如何进行 PTS 筛查?

【专家意见和推荐】 推荐 RSA 患者进行遗传性 PTS 筛查,检查项目包括:凝血常规、蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶-III (antithrombin III, AT-III)、血清同型半胱氨酸、血小板聚集率检测,其中蛋白 C、蛋白 S、AT-III、血小板聚集率检测建议在非妊娠期进行;除非合并 PTS 的高危因素,不推荐常规行血栓弹力图、凝血因子、MTHFR 基因或其他凝血因子基因的检测。同时推荐进行经典的 aPL 检测排除 APS 相关的获得性 PTS。

鉴于 PTS 引发的血栓形成会影响母胎界面或胎盘的微循环血供,进而导致流产、胎儿发育不良甚至死胎的发生,国外多个指南推荐对有静脉血栓史或相关高危因素的 RSA 患者进行遗传性 PTS 的筛查^[10,12]。遗传性 PTS 筛查的项目主要包括:抗凝蛋白(包括蛋白 C、蛋白 S、AT-III)水平检测,FVL 基因突变、MTHFR 基因突变的检测等。不同种族的 PTS 情况存在显著差异,西方人群中以 FVL 基因突变和凝血酶原基因突变为主,亚洲人群中日本人蛋白 S 缺乏症患病率高于西方人群^[79]。我国人群调查显示,包括蛋白 C、蛋白 S 缺乏在内的遗传性 PTS 在汉族人群中最常见^[80-81],国内专家多推荐对 RSA 患者进行遗传性 PTS 的初步筛查。抗凝蛋白水平及血小板聚集率受妊娠影响较大,筛查时建议患者应为非妊娠状态(或流产 6 周后),以排除抗凝以及激素治疗的影响^[6]。抗凝蛋白的正常值范围可依据本地医疗机构检验平台的具体情况制定,《复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识》^[6]建议,非妊娠期蛋白 S 水平持续低于 40%~55% 可认为是蛋白 S 缺乏。日本妇产科学会(Japan Society of Obstetrics and Gynecology, JSOG)发布的相关指标的正常值范围是:蛋白 C 55%~70%,蛋白 S 60%~70%^[82]。由于汉族人群罕见有 FVL 基因突变、凝血酶原基因突变,故不推荐作为常规筛查项目。MTHFR 基因突变与遗传性 HHcy 有关,但缺乏足够证据,不推荐常规筛查^[6]。获得性 PTS 与 APS、SLE 及其他结缔组织病关系密切,推荐进行经典的 aPL 检测排除 APS 相关的获得性 PTS。

问题 9: PTS 如何治疗?

【专家意见和推荐】 推荐治疗方案为 LMWH、LDA 的单药或联合治疗。获得性 PTS 治疗方案参照《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》以及《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》。PTS 合并自身抗体阳性或自身免疫性疾病患者,需联合风湿免疫专科医师共同管理。

RSA 合并 PTS 的治疗目的是通过减少或消除血栓形成以减少流产及其他产科并发症的发生。常使用 LMWH 或联合 LDA 进行抗凝治疗。我国《复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识》^[6]建议,遗传性 PTS 首选治疗药物为 LMWH,分为预防剂量和治疗剂量进行使用。对于无近期血管栓塞表现的低危患者,推荐使用预防剂量;对于有近期血管栓塞表现的高危患者则推荐使用治疗剂量。

妊娠期使用 LMWH 对于母胎均有较好的安全性,但也可引起母体的不良反应,需要对药物的不良反应进行监测;LDA 治疗过程中要注意监测血小板计数、凝血及纤溶等指标。

问题 10: 自身免疫性疾病相关的筛查项目有哪些?

【专家意见和推荐】 推荐对 RSA 患者进行 APS 筛查的同时,进行其他自身免疫性疾病的初步筛查,如抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗核抗体谱(包括抗可提取核抗原抗体及类风湿因子)等,以排除 SLE、SS、RA 等自身免疫性疾病。对于初步筛查阳性或可疑合并自身免疫性疾病的 RSA 患者,推荐在具备诊断条件的医疗机构联合风湿免疫专科医师进行诊断。不推荐抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗卵巢抗体等常规检查。

流产、死胎、子痫前期及胎儿生长受限等不良妊娠的发生率在妊娠合并自身免疫性疾病人群中明显升高。考虑其与 RSA 的相关性,《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》^[4]建议,RSA 患者在排除其他常见 RSA 病因后,通过初步筛查有关免疫指标来排除 RSA 患者是否存在自身免疫性疾病。对于初步筛查阳性或可疑合并自身免疫性疾病的 RSA 患者推荐联合风湿免疫专科医师进行诊断。由于缺乏循证医学证据,抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗卵巢抗体与 RSA 的关系尚不明确,不建议常规筛查。

问题 11: RSA 患者合并自身免疫性疾病该如何治疗?



【专家意见和推荐】 需联合风湿免疫专科医师进行评估及制定治疗方案。妊娠前严格评估病情是否适合妊娠。妊娠期的主要治疗包括免疫抑制剂的使用,必要时联合 LDA 或 LMWH,具体方案参考《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》和《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》。

妊娠合并风湿免疫性疾病威胁母婴健康,与不良妊娠结局密切相关。随着免疫学诊断技术的不断提高,免疫性疾病得以及时、早期诊断。妊娠合并风湿免疫性疾病的治疗原则是及时诊断评估,尽早治疗,孕期密切监测,产后延续药物治疗。评估病情尤其重要,包括病情是否活动、活动程度以及器官损伤受累的严重程度,检查血液循环中抗体种类和滴度,进而制定治疗方案。妊娠前及妊娠期需密切监测,并联合风湿免疫专科医师进行管理,必要时多学科会诊制定个体化方案。具体治疗方案参考《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》^[4]和《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》^[2]。

问题 12: 内分泌因素的筛查项目有哪些?

【专家意见和推荐】 推荐对 RSA 患者进行以下内分泌项目检测:三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)、甲状腺素(thyroxine, T_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺自身抗体(如 TPOAb)。有月经周期异常者可行性激素检查。有可疑糖尿病或胰岛素抵抗者,可行空腹及餐后血糖筛查,必要时进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)和胰岛素释放试验。有可疑 HPRL 者进行血清催乳素检查。

针对妊娠合并甲状腺异常的检查及诊断,美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)已发布了相关指南^[83],我国 2019 年更新并发布了《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》^[41],详细阐述了妊娠期甲减、妊娠期 SCH、妊娠期甲状腺自身抗体异常等常见甲状腺疾病的诊断标准^[41]。目前国外指南主要推荐对 TSH 及 TPOAb 进行筛查^[10]。

LPD 与流产有关,但评估黄体功能的方法及 LPD 的诊断标准尚不统一^[84]。ASRM 的 LPD 共识建议将黄体期时间 ≤ 10 d 定为 LPD 的临床表现^[47]。基础体温测定、血清孕酮水平测定和子宫内膜活检

可用来评估 LPD,但均不是唯一的诊断标准。值得注意的是,下丘脑或甲状腺功能紊乱、HPRL 等内分泌异常也可造成 LPD,需要进行鉴别。考虑 LPD 的诊断及治疗尚存在争议,现有指南多不支持进行 LPD 的筛查^[10]。

问题 13: 内分泌代谢异常的治疗措施有哪些?

【专家意见和推荐】 对于妊娠前存在甲亢的患者,需待内分泌治疗控制病情后备孕,妊娠后是否停药需专科医师综合判断;合并甲减或 SCH 的 RSA 患者,妊娠前、妊娠期均需补充甲状腺素,将 TSH 水平控制在合适范围;糖尿病、PCOS 导致的糖代谢异常可通过运动、口服降糖药和注射胰岛素等改善血糖代谢水平,不推荐使用二甲双胍治疗;对于 HPRL 患者推荐溴隐亭治疗,建议催乳素控制在正常范围之后备孕;建议 LPD 患者排卵后开始黄体支持治疗,孕激素的用药途径有口服、肌内注射、局部应用(阴道用药)等。

RSA 患者合并内分泌代谢功能紊乱需要进行干预,根据异常指标进行相应的处理,将内分泌代谢功能控制在合适范围,减少不良妊娠的风险。对于甲状腺功能异常,国内外指南均强调尽早干预治疗,妊娠期甲状腺功能异常的控制情况直接影响妊娠结局及胎儿发育。我国妊娠期甲状腺功能异常的处理参照《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》^[41]。溴隐亭治疗合并 HPRL 的 RSA 患者可以提高活产率,已被多个指南采用^[10,64]。考虑 PCOS 与 RSA 并不直接相关,国内外暂无指南推荐使用二甲双胍治疗,而建议针对 PCOS 可能合并存在的肥胖、高胰岛素血症及血糖异常进行干预^[10,13]。

鉴于目前 LPD 的评估手段及诊断标准未能统一,LPD 的治疗效果也无法明确,多采用经验性的孕激素补充治疗^[47]。对 RSA 或 URSA 患者进行孕激素补充治疗是近些年来热点议题,但其效果仍存在争议。主要原因在于不同临床研究的入组人群不同,使用孕激素的剂型、用量、用药起始时间也有差异。RM 妇女的孕激素治疗(progesterone in women with recurrent miscarriages, PROMISE)研究显示,与安慰剂组比较,孕激素治疗组的活产率、流产率等无明显改善^[85]。荟萃分析(纳入了 PROMISE 研究)发现,对于有 3 次及以上流产史的 RSA 患者,与对照组比较,孕激素治疗组的再次流产风险较低,活产率更高,并且合成孕激素的效果可能优于天然孕激素^[86]。另一项荟萃分析也发现对于 URSA 患者,补充孕激素治疗可以降低流产



率^[87]。2012 年 ASRM 指南认为,对 3 次及以上连续流产史的患者,经验性孕激素治疗可能有益。

问题 14: 是否需要进行感染因素筛查?

【专家意见和推荐】 妊娠期有发热、异常宫缩等感染症状时,需进行感染相关因素检查;紧急子宫颈环扎术前建议排除感染。不建议 RSA 患者妊娠前常规进行白带常规、支原体、衣原体、TORCH 等筛查。

目前,生殖系统的病毒、细菌及其他病原体感染与 RSA 的关系尚不明确,没有足够证据建议 RSA 患者常规进行 TORCH 及其他病原体的筛查。研究提示,在排除阴道细菌感染及绒毛膜羊膜炎条件下,紧急子宫颈环扎术的结局较好,建议紧急子宫颈环扎术前排除生殖道感染^[88]。

问题 15: 生殖道感染的治疗建议有哪些?

【专家意见和推荐】 建议对有明显生殖道感染症状的 RSA 患者进行相应的抗生素治疗。不推荐无生殖道感染症状的 RSA 患者进行抗生素治疗。

曾有 RCT 研究证实,口服克林霉素治疗妊娠期无症状的细菌性阴道病患者可以降低流产的风险,但其结论被 2018 年的一项大型 RCT(PREMEVA 研究)否定^[89-90]。目前,缺乏足够证据推荐无明显生殖道感染症状的 RSA 患者常规口服抗生素治疗。

问题 16: 是否需要进行男方因素的筛查?

【专家意见和推荐】 不推荐对 RSA 患者的配偶进行精液质量检查以及精子的 DNA 评估;推荐询问并记录其不良生活方式及药物治疗史。

尽管多个研究发现 RSA 夫妇的男方精子中染色体二倍体及 DNA 碎片的发生率增加,但与胚胎组织遗传物质异常的发生率并不一致,精子质量与 RSA 之间的关系暂不明确^[91]。目前,多不建议常规检测精子 DNA 或 DNA 片段^[12]。

问题 17: URSA 如何诊断?

【专家意见和推荐】 URSA 是排除性的诊断,首先应符合 RSA 的诊断标准,同时应排除自身免疫性疾病、PTS、生殖系统解剖学异常、内分泌及遗传因素等。目前不推荐 URSA 患者常规进行封闭抗体筛查、外周血淋巴细胞亚群、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)多态性及细胞因子谱检测。

问题 18: URSA 如何治疗?

【专家意见和推荐】 由于缺乏足够证据,不推荐常规使用静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、脂肪乳、淋巴细胞主动免

疫治疗(lymphocyte immunotherapy, LIT)、抗凝治疗(LDA 或 LMWH)、糖皮质激素、环孢素(cyclosporine A, CsA)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)抑制剂等治疗方法。建议依据 URSA 患者的具体情况,鼓励其参加 URSA 治疗相关的临床研究。

目前,URSA 的治疗缺少有效统一的方法,现有的治疗方案主要是根据生殖免疫学理论,针对母胎微环境的免疫因素进行的一些尝试。虽然已有多个 RCT 研究了 IVIG 在 URSA 治疗中的作用,但结果缺乏一致性。纳入多个 RCT 的荟萃分析显示,IVIG 并不能增加 URSA 患者的活产率,但亚组分析提示,继发性 RSA 人群可能获益^[92]。目前的指南多不推荐 URSA 患者常规进行 IVIG 治疗。脂肪乳可以通过降低 NK 细胞活性、抑制炎症细胞因子的释放促进妊娠的维持,已有临床研究证明了其对 URSA 及反复种植失败患者的有效性^[93-94],但目前针对 URSA 治疗仍缺乏设计严谨的 RCT 研究,治疗效果还需要更多研究证实。

LIT 是选择配偶或者第三方作为淋巴细胞供体的主动免疫治疗方法,其对于 RSA 的治疗效果最早来源于小样本量的临床研究。但 REMIS 研究发现,LIT 不能改善 URSA 患者的妊娠结局,之后 Cochrane 系统评价也指出 LIT 未提高 URSA 患者的活产率^[95]。考虑患者自身抗体水平及 LIT 的淋巴细胞来源均会影响研究结果,多项荟萃分析在重新评估纳入标准后,发现 LIT 可以改善部分 URSA 的活产率^[96-97],但仍需更多的 RCT 研究证实。目前,多国的指南建议在临床研究之外,RSA 患者不应接受 LIT 治疗。

LDA 及 LMWH 在 URSA 患者中的使用效果也存争议,2010 年 ALIFE 研究^[98]结果已提示,包括 LMWH 及 LDA 在内的抗凝治疗不能改善 URSA 患者的活产率。荟萃分析发现其针对已排除 aPL 影响的 URSA 患者治疗效果甚微^[99],目前多数指南不推荐常规使用。

CsA 作为一种免疫抑制剂,其安全性在妊娠期器官移植患者中得以证明^[100],小样本量研究提示,CsA 可使 Th1/Th2 比例增高的 URSA 患者获益^[101],但仍缺乏 RCT 研究证实。糖皮质激素常用于妊娠合并自身免疫性疾病的治疗,已有 RCT 研究证实其可以提高子宫 NK 细胞水平异常的 URSA 患者的活



产率^[102]。但考虑目前的 RCT 证据较少,而且长期使用糖皮质激素具有一定的副作用,故目前多不推荐 URSA 患者常规使用^[10]。

虽然既往已有 RCT 研究肯定了 G-CSF 对于 URSA 的治疗效果,但 2019 年一项纳入 150 例 URSA 患者的 RCT 显示,使用 G-CSF 并不能改善 URSA 患者的活产率^[103]。G-CSF 对于 URSA 的治疗效果仍需要更多的研究来证明。目前多数指南不推荐 URSA 患者使用 G-CSF 来预防再次流产的发生。

TNF- α 作为一种炎症调控因子已被发现参与了胚胎的着床及发育过程,过多分泌的 TNF- α 会增加流产风险。TNF- α 抑制剂是一类新型生物制剂,目前主要用于 RA、炎症性肠病、克罗恩病等的治疗。已有研究通过使用 TNF- α 抑制剂联合其他药物(如 IVIG、LMWH 等)来提高 RSA 患者的活产率,但仍缺少足够的 RCT 证据^[104-105]。目前也不推荐将 TNF- α 抑制剂作为 URSA 患者的常规治疗方法。

问题 19: 针对 RSA 患者环境心理因素及生活方式有何推荐?

【专家意见和推荐】 不应忽视其他不良因素对妊娠的影响,在流产病因筛查时,应注意询问患者是否有其他不良因素的暴露,建议对不良生活方式和不良环境因素的暴露进行记录。有条件者可对 RSA 患者进行心理因素评估,必要时给予心理疏导。建议 RSA 夫妇纠正不良的生活习惯、加强锻炼保持适当的 BMI,改变不良的生活和工作环境。

四、妊娠后监测及管理

【专家意见和推荐】 建议 RSA 患者在妊娠早期定期检测血清 hCG 水平,每周 1~2 次,根据其上升速度评估胚胎状况;不建议将外周血孕激素水平作为常规评估指标;孕 6~7 周行首次超声评估,确定宫内妊娠的情况;定期复查异常的 RSA 相关指标,根据检测结果给予相应的干预措施;无自身免疫性疾病或其他合并症的 RSA 患者可考虑在孕 38~39 周终止妊娠;有自身免疫性疾病或其他合并症的 RSA 患者,应加强妊娠期胎儿监测,评估胎盘功能,必要时进行多学科管理和个体化治疗,依具体情况适时终止妊娠。

RSA 的治疗以患者再次妊娠后的成功活产为终极目标,除了以上推荐的筛查及治疗方法,妊娠期监测和管理也非常重要。2016 年《复发性流产诊治的专家共识》已开始推荐对 RSA 患者进行妊娠后严密的监测和管理。

RSA 患者的再次妊娠属于高危妊娠,需严密随访和监测。妊娠早期定期进行血清 hCG 检查可反映早期胚胎活性。超声检查是判断宫内妊娠以及胎儿存活的最佳方式。孕激素检查结果波动较大,需综合其他指标进行判断。随着妊娠的进展,尤其在妊娠中晚期,妊娠合并症的病情可能会加重,胎儿出生缺陷发生率增加,需要加强母胎的监测。

执笔专家: 张建平(中山大学孙逸仙纪念医院)、王谢桐(山东省妇幼保健院)、徐国才(中山大学孙逸仙纪念医院)

参与本共识制定与讨论的专家(以姓名拼音为序): 常青(陆军军医大学西南医院)、陈敦金(广州医科大学附属第三医院)、陈慧(中山大学孙逸仙纪念医院)、陈叙(天津市中心妇产科医院)、程蔚蔚(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院)、段涛(上海市第一妇婴保健院)、樊尚荣(北京大学深圳医院)、范玲(首都医科大学附属北京妇产医院)、高劲松(中国医学科学院北京协和医院)、古航(海军军医大学长海医院)、贺晶(浙江大学医学院附属妇产科医院)、胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院)、李力(陆军军医大学大坪医院)、梁梅英(北京大学人民医院)、林建华(上海交通大学医学院附属仁济医院)、蔺莉(北京大学国际医院)、刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院)、刘淮(江西省妇幼保健院)、刘兴会(四川大学华西第二医院)、刘喆(北京大学第一医院)、马润玫(昆明医科大学第一附属医院)、马玉燕(山东大学齐鲁医院)、漆洪波(重庆市妇幼保健院)、乔宠(中国医科大学附属盛京医院)、秦朗(四川大学华西第二医院)、时春艳(北京大学第一医院)、孙丽洲(南京医科大学第一附属医院)、王谢桐(山东省妇幼保健院)、王子莲(中山大学附属第一医院)、肖梅(湖北省妇幼保健院)、辛虹(河北医科大学第二医院)、徐国才(中山大学孙逸仙纪念医院)、徐先明(上海交通大学附属第一人民医院)、杨慧霞(北京大学第一医院)、杨孜(北京大学第三医院)、杨祖菁(上海交通大学医学院附属新华医院)、易金玲(新疆医科大学第五附属医院)、张建平(中山大学孙逸仙纪念医院)、张卫社(中南大学湘雅医院)、赵爱民(上海交通大学医学院附属仁济医院)、邹丽(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1): 3-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.01.002.
- [2] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9): 701-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2018.09.001.
- [3] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(8): 517-522. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200402-00299.

- [4] 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(7):527-534. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20200419-00226.
- [5] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11):1082-1090. DOI: 10.19538/j.fk2020110113.
- [6] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(10): 861-875. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210715-00310.
- [7] van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2020, 26(3): 356-367. DOI: 10.1093/humupd/dmz048.
- [8] Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, et al. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? [J]. Hum Reprod, 2016, 31(11): 2428-2434. DOI: 10.1093/humrep/dew169.
- [9] Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage[J]. Hum Reprod, 2014, 29(5): 931-937. DOI: 10.1093/humrep/deu042.
- [10] Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J]. Hum Reprod Open, 2018, 2018(2): hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
- [11] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage (Green-top Guideline No. 17) [EB/OL]. (2011-05-19) [2022-04-21]. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf.
- [12] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1103-1111. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
- [13] Toth B, Würfel W, Bohlmann M, et al. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050)[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2018, 78(4): 364-381. DOI: 10.1055/a-0586-4568.
- [14] Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 98. DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z.
- [15] Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study[J]. BMJ, 2019, 364:l869. DOI: 10.1136/bmj.l869.
- [16] Pylyp LY, Spynenko LO, Verhoglyad NV, et al. Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(2): 265-271. DOI: 10.1007/s10815-017-1069-1.
- [17] Hardy K, Hardy PJ, Jacobs PA, et al. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: results of 40 years of analysis[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(10): 2671-2680. DOI: 10.1002/ajmg.a.37795.
- [18] Wu H, Huang Q, Zhang X, et al. Analysis of genomic copy number variation in miscarriages during early and middle pregnancy[J]. Front Genet, 2021, 12:732419. DOI: 10.3389/fgene.2021.732419.
- [19] Li S, Chen M, Zheng PS. Analysis of parental abnormal chromosomal karyotype and subsequent live births in Chinese couples with recurrent pregnancy loss[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):20298. DOI: 10.1038/s41598-021-98606-4.
- [20] Dong Z, Yan J, Xu F, et al. Genome sequencing explores complexity of chromosomal abnormalities in recurrent miscarriage[J]. Am J Hum Genet, 2019, 105(6):1102-1111. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.10.003.
- [21] Park SJ, Min JY, Kang JS, et al. Chromosomal abnormalities of 19, 000 couples with recurrent spontaneous abortions: a multicenter study[J]. Fertil Steril, 2022, 117(5): 1015-1025. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.011.
- [22] Elkarhat Z, Kindil Z, Zarouf L, et al. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent spontaneous miscarriage: a 21-year retrospective study, a report of a novel insertion, and a literature review[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(3):499-507. DOI: 10.1007/s10815-018-1373-4.
- [23] Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management[J]. Postgrad Med J, 2015, 91(1073):151-162. DOI: 10.1136/postgradmedj-2014-132672.
- [24] Verdoni A, Hu J, Surti U, et al. Reproductive outcomes in individuals with chromosomal reciprocal translocations [J]. Genet Med, 2021, 23(9): 1753-1760. DOI: 10.1038/s41436-021-01195-w.
- [25] Laisk T, Soares A, Ferreira T, et al. The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5980. DOI: 10.1038/s41467-020-19742-5.
- [26] Rajcan-Separovic E. Next generation sequencing in recurrent pregnancy loss-approaches and outcomes[J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(2): 103644. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.04.001.
- [27] Passos I, Britto RL. Diagnosis and treatment of müllerian malformations[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(2): 183-188. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.01.003.
- [28] Kim MA, Kim HS, Kim YH. Reproductive, obstetric and neonatal outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2021, 10(21):4797. DOI: 10.3390/jcm10214797.
- [29] Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373: cervical insufficiency and cervical cerclage[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2019, 41(2): 233-247. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.08.009.
- [30] Gökçe A, Şükür YE, Özmen B, et al. The association between operative hysteroscopy prior to assisted reproductive technology and cervical insufficiency in second trimester[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303(5): 1347-1352. DOI: 10.1007/s00404-020-05863-1.
- [31] Xourgia E, Tektonidou MG. An update on antiphospholipid syndrome[J]. Curr Rheumatol Rep, 2022, 23(12):84. DOI: 10.1007/s11926-021-01051-5.
- [32] de Jesús GR, Benson AE, Chighizola CB, et al. 16th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on obstetric antiphospholipid syndrome



- [J]. *Lupus*, 2020, 29(12): 1601-1615. DOI: 10.1177/0961203320954520.
- [33] van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(1):188-192. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.002.
- [34] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- [35] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(6): 1306-1314. DOI: 10.1093/rheumatology/kez419.
- [36] Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30(1): 63-80. DOI: 10.1016/j.berh.2016.05.002.
- [37] Radin M, Schreiber K, Cuadrado MJ, et al. Pregnancy outcomes in mixed connective tissue disease: a multicentre study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(11):2000-2008. DOI: 10.1093/rheumatology/kez141.
- [38] Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 291(3): 671-679. DOI: 10.1007/s00404-014-3443-x.
- [39] Nahas R, Saliba W, Elias A, et al. The prevalence of thrombophilia in women with recurrent fetal loss and outcome of anticoagulation therapy for the prevention of miscarriages[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(1): 122-128. DOI: 10.1177/1076029616675967.
- [40] Eslami MM, Khalili M, Soufizomorrod M, et al. Factor V Leiden 1691G>A mutation and the risk of recurrent pregnancy loss (RPL): systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb J*, 2020, 18: 11. DOI: 10.1186/s12959-020-00224-z.
- [41] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)编撰委员会, 中华医学会内分泌学会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版)[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(8):505-539. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2019.08.001.
- [42] Andersen SL, Andersen S. Hyperthyroidism in pregnancy: evidence and hypothesis in fetal programming and development[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(2): R77-R86. DOI: 10.1530/EC-20-0518.
- [43] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10):1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
- [44] van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(5):605-619. DOI: 10.1093/humupd/dmr024.
- [45] Beneventi F, De Maggio I, Bellingeri C, et al. Thyroid autoimmunity and adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study[J]. *Endocrine*, 2022, 76(1): 198-207. DOI: 10.1007/s12020-021-02958-w.
- [46] Sokhadze K, Kvaliashvili S, Kristesashvili J. Reproductive function and pregnancy outcomes in women treated for idiopathic hyperprolactinemia: a non-randomized controlled study[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2020, 18(12): 1039-1048. DOI: 10.18502/ijrm.v18i12.8025.
- [47] Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(6):1416-1423. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.010.
- [48] Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1973, 115(6): 759-765. DOI: 10.1016/0002-9378(73)90517-6.
- [49] Pluchino N, Drakopoulos P, Wenger JM, et al. Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL) [J]. *Hormones (Athens)*, 2014, 13(3):314-322. DOI: 10.14310/horm.2002.1505.
- [50] El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives[J]. *Int J Womens Health*, 2017, 9:331-345. DOI: 10.2147/IJWH.S100817.
- [51] Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study[J]. *BJOG*, 2020, 127(2):264-274. DOI: 10.1111/1471-0528.15972.
- [52] Juliana N, Suiters M, Al-Nasiry S, et al. The association between vaginal microbiota dysbiosis, bacterial vaginosis, and aerobic vaginitis, and adverse pregnancy outcomes of women living in sub-saharan africa: a systematic review [J]. *Front Public Health*, 2020, 8:567885. DOI: 10.3389/fpubh.2020.567885.
- [53] Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(5): 951-960. DOI: 10.1111/jog.13937.
- [54] Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2317. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02317.
- [55] Krieg S, Westphal L. Immune function and recurrent pregnancy loss[J]. *Semin Reprod Med*, 2015, 33(4): 305-312. DOI: 10.1055/s-0035-1554917.
- [56] Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss[J]. *Lancet*, 2021, 397(10285): 1658-1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
- [57] Maconochie N, Doyle P, Prior S, et al. Risk factors for first trimester miscarriage: results from a UK-population-based case-control study[J]. *BJOG*, 2007, 114(2): 170-186. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01193.x.
- [58] Pauta M, Grande M, Rodriguez-Revenga L, et al. Added value of chromosomal microarray analysis over karyotyping in early pregnancy loss: systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51(4):453-462. DOI: 10.1002/uog.18929.
- [59] Sun Y, Zhang W, Wang Z, et al. Chromosomal microarray



- analysis vs. karyotyping for fetal ventriculomegaly: a meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 135(3): 268-275. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001683.
- [60] Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23): 2175-2184. DOI: 10.1056/NEJMoa1203382.
- [61] Bernardi LA, Plunkett BA, Stephenson MD. Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(1): 156-161. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.038.
- [62] Wu X, Su L, Xie X, et al. Comprehensive analysis of early pregnancy loss based on cytogenetic findings from a tertiary referral center[J]. *Mol Cytogenet*, 2021, 14(1): 56. DOI: 10.1186/s13039-021-00577-8.
- [63] Flynn H, Yan J, Saravolos SH, et al. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(1): 109-116. DOI: 10.1111/jog.12133.
- [64] Huchon C, Deffieux X, Beucher G, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 201: 18-26. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.015.
- [65] Perez A, Ostojić S, Kapović M, et al. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(1): 150-159.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.007.
- [66] Boynukalin FK, Gultomruk M, Turgut NE, et al. The impact of patient, embryo, and translocation characteristics on the ploidy status of young couples undergoing preimplantation genetic testing for structural rearrangements (PGT-SR) by next generation sequencing (NGS) [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38(2): 387-396. DOI: 10.1007/s10815-020-02054-4.
- [67] Klimczak AM, Patel DP, Hotaling JM, et al. Role of the sperm, oocyte, and embryo in recurrent pregnancy loss [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(3): 533-537. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.005.
- [68] Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(3): 393-406. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005.
- [69] Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M, et al. Preimplantation genetic diagnosis and natural conception: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss associated with translocation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129958. DOI: 10.1371/journal.pone.0129958.
- [70] Greco E, Litwicka K, Minasi MG, et al. Preimplantation genetic testing: where we are today[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4381. DOI: 10.3390/ijms21124381.
- [71] Mahdavi M, Sharafi SM, Daniali SS, et al. The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for chromosomal translocation carriers: a meta-analysis[J]. *Glob Med Genet*, 2020, 7(1): 14-21. DOI: 10.1055/s-0040-1712455.
- [72] 《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》编写组. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(2): 151-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.001.
- [73] Jayaprakasan K, Ojha K. Diagnosis of congenital uterine abnormalities: practical considerations[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1251. DOI: 10.3390/jcm11051251.
- [74] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(2Pt1): 372-379. DOI: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
- [75] Shennan AH, Story L. Cervical Cerclage: Green-top Guideline No. 75[J]. *BJOG*, 2022, 129(7): 1178-1210. DOI: 10.1111/1471-0528.17003.
- [76] Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2019, 59(1): 36-44. DOI: 10.1111/ajo.12920.
- [77] Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(6): 665-683. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.09.006.
- [78] Rousseau L, Brichant G, Timmermans M, et al. Daily practice management of septate uterus: reproductive outcome after septoplasty[J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2021, 13(3): 253-259. DOI: 10.52054/FVVO.13.3.032.
- [79] Morita K, Ono Y, Takeshita T, et al. Risk factors and outcomes of recurrent pregnancy loss in Japan[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(10): 1997-2006. DOI: 10.1111/jog.14083.
- [80] Ding Q, Shen W, Ye X, et al. Clinical and genetic features of protein C deficiency in 23 unrelated Chinese patients[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2013, 50(1): 53-58. DOI: 10.1016/j.bcmd.2012.08.004.
- [81] Li L, Wu X, Wu W, et al. Clinical manifestation and mutation spectrum of 53 unrelated pedigrees with protein S deficiency in China[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(3): 449-460. DOI: 10.1055/s-0038-1677031.
- [82] Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, et al. Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(9): 3008-3033. DOI: 10.1111/jog.14879.
- [83] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. *Thyroid*, 2017, 27(3): 315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
- [84] Amrane S, McConnell R. Endocrine causes of recurrent pregnancy loss[J]. *Semin Perinatol*, 2019, 43(2): 80-83. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.12.004.
- [85] Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2141-2148. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927.
- [86] Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(2): 430-438. e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.
- [87] Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent



- miscarriage of unclear etiology[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(11): CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub5.
- [88] Fang J, Chen L, Chen Z, et al. Association of the vaginal microbiota with pregnancy outcomes in Chinese women after cervical cerclage[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(4):698-706. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.06.016.
- [89] Subtil D, Brabant G, Tilloy E, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10160): 2171-2179. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31617-9.
- [90] Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9362): 983-988. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12823-1.
- [91] Green KA, Patounakis G, Dougherty MP, et al. Sperm DNA fragmentation on the day of fertilization is not associated with embryologic or clinical outcomes after IVF/ICSI[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(1): 71-76. DOI: 10.1007/s10815-019-01632-5.
- [92] Egerup P, Lindschou J, Gluud C, et al. The effects of intravenous immunoglobulins in women with recurrent miscarriages: a systematic review of randomised trials with meta-analyses and trial sequential analyses including individual patient data[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0141588. DOI: 10.1371/journal.pone.0141588.
- [93] Meng L, Lin J, Chen L, et al. Effectiveness and potential mechanisms of intralipid in treating unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(1):29-39. DOI: 10.1007/s00404-015-3922-8.
- [94] Dakhly DM, Bayoumi YA, Sharkawy M, et al. Intralipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 135(3): 324-327. DOI: 10.1016/j.ijgo.2016.06.026.
- [95] Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(10): CD000112. DOI: 10.1002/14651858.CD000112.pub3.
- [96] Liu Z, Xu H, Kang X, et al. Allogenic lymphocyte immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76(6):443-453. DOI: 10.1111/aji.12511.
- [97] Sarno M, Cavalcante MB, Niag M, et al. Gestational and perinatal outcomes in recurrent miscarriages couples treated with lymphocyte immunotherapy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 3:100036. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100036.
- [98] Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1586-1596. DOI: 10.1056/NEJMoa1000641.
- [99] Yan X, Wang D, Yan P, et al. Low molecular weight heparin or LMWH plus aspirin in the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trial [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 268: 22-30. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.036.
- [100] Zaffar N, Soete E, Gandhi S, et al. Pregnancy outcomes following single and repeat liver transplantation: an international 2-center cohort[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(6):769-778. DOI: 10.1002/lt.25071.
- [101] Azizi R, Ahmadi M, Danaii S, et al. Cyclosporine A improves pregnancy outcomes in women with recurrent pregnancy loss and elevated Th1/Th2 ratio[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 19039-19047. DOI: 10.1002/jcp.28543.
- [102] Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, et al. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(7):1743-1752. DOI: 10.1093/humrep/det117.
- [103] Eapen A, Joing M, Kwon P, et al. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(3):424-432. DOI: 10.1093/humrep/dey393.
- [104] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 53(1):40-53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x.
- [105] Fu J, Li L, Qi L, et al. A randomized controlled trial of etanercept in the treatment of refractory recurrent spontaneous abortion with innate immune disorders[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2019, 58(5): 621-625. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.07.007.

