

稽留流产的相关因素及对策研究进展*

刘凤桥, 张 卓, 陈林兴[△]

(云南中医学院, 云南昆明 650500)

〔摘 要〕稽留流产指胚胎或胎儿已经死亡仍滞留在宫腔内尚未自然排出, 是流产的一种特殊形式^[1]。稽留流产病因复杂, 而确切的病因并不清楚, 而它的发病率逐渐上升^[2]。其相关因素及对策的研究不仅在对提倡孕前检查, 加强优生优育知识的宣教, 减少稽留流产的发生对复发及育龄妇女的身心痛苦, 在当今众多的治疗方法中选择见效快、创伤少、花费低的针对性治疗方法, 减轻有效的指导预后都有重要意义。

〔关键词〕稽留流产; 相关因素; 对策; 综述

中图分类号: R271.4 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2011)06—0067—04

稽留流产是指胚胎或胎儿已死亡仍滞留在宫腔内尚未自然排出, 是流产的一种特殊形式^[1]。根据稽留流产妊娠时间分为2阶段, 第一是妊娠≤20周发生, 第二是20周<妊娠<28周发生, 后者也属死胎。而根据胚胎或胎儿在宫腔死亡停留时间命名, 停留时间>8周称为过期流产, 广义均属稽留流产。目前, 不良妊娠结局的发生率为24.14%, 其中过期流产占有自然流产的42.21%, 稽留流产发病率逐渐上升^[2], 并成为困扰社会和家庭的一个现实问题, 因此稽留流产的相关因素及对策研究尤为重要。下面就稽留流产的相关因素及对策研究进展进行综述。

1 相关因素

1.1 中医研究

传统中医认为胎死不下首先与肾、冲任、胞脉有关。《灵枢·本神》曰:“肾藏精”。《素问·六节脏象论篇》曰:“肾者主蛰, 封藏之本, 精之处也”。中医学的“肾藏精”其含义有二:一是先天之精亦即生殖之精, 其禀受于父母, 是形成人体的原始物质;二是后天之精, 濡养补充, 二者相互作用维持生殖机能的正常。肾藏先天之精, 为脏腑阴阳之本, 生命之源, 主人体生殖发育。如《灵枢·天年篇》所云:“以母为基, 以父为盾。”人的体质特征和强弱与先天禀赋有关, 即与肾有关。禀赋优则体健, 禀赋差则体弱。肾为先天之本, 主藏精气, 肾中精气

(阴, 阳)的盛衰, 是胎元健固的关键, 肾阴充盛则胎有所养, 肾阳旺盛则温煦胎元。主宰着人体的生长发育及生殖功能的旺盛和衰退, 故能影响胚胎的生长发育。《圣济总录》云:“冲为血海, 任主胞胎, 冲脉承受诸经之血, 任脉司精血精液”。《灵枢·决气》曰:“两神相搏, 合而成形, 常先身生, 是谓精”。《灵枢·经脉》亦指出:“人始生, 先成精, 精成而脑髓生”。胞胎与冲任脉密切相关。

其次, 胎死不下与肝脾的关系较为密切。肝肾主胎之生发, 长养关乎脾。脾为后天之本, 气血生化之源, 而胎孕正是以血为养, 赖气以载。张玉珍等认为:素体脾虚, 化源不足;情志失控, 肝失疏泄, 肝气郁结, 气滞血瘀;孕妇素体虚弱, 气血不足, 冲任空虚, 胎失气载血养;孕期跌仆外伤, 或寒凝血滞, 瘀阻冲任, 损及胎元, 均可致胎死胞中^[3]。哈孝贤等认为:产道不利, 碍胎排出, 故而胎死不下^[4]。《张氏医通·妇人门·胎不长养》曰“胎气因妊母举动失措, 致胎儿内失荣养, 不能长发, 仍不坠者, 此与果实干痿在枝无异, 以妊娠血无恙, 但子得禀母气耳。”但总的机理不外虚实, 以虚为本, 虚者失其濡养, 无力运胎外出, 实者为瘀血、湿浊阻滞, 附加或外邪侵袭, 碍胎成长、发育、排出。常见分型有气血虚弱、瘀血阻滞、湿阻气机。

隋代·巢元方《诸病源候论·妊娠胎死腹中候》

* 收稿日期: 2011—06—03 修回日期: 2011—09—28

作者简介: 刘凤桥(1985~), 女, 云南西双版纳人, 在读硕士研究生, 主要从事中西医结合妇科方向研究。△通讯作者: 陈林兴, yncx@sina.com

云：“此或因惊动倒仆，或染瘟疫伤寒，邪毒入于胞脏，致令胎死”，“其母有疾以动胎，胎有不牢固以病母”认为是母体与胎元的异常导致胎元不健。

1.2 西医研究

1.2.1 胚胎本身发育异常

研究发现：染色体异常占 50%，包括精子、卵子基本结构—染色体的数量、结构等异常^[5]。子宫内环境异常，如子宫内膜炎症、子宫内膜异位症等，通过诱导机体合成 EMA，发生抗原抗体反应，引起子宫内膜的免疫病理损伤，直接影响子宫内膜腺体的功能导致胚胎停止发育。

1.2.2 自身免疫性因素

包括抗心磷脂抗体（ACA）、抗精子抗体（ASA）、抗子宫内膜抗体（EMA）、抗人绒毛膜促性腺激素抗体（AHCGA）和抗卵巢抗体（AOA）等，其发病作用已广为证实。其中以抗心磷脂抗体与稽留流产的关系最为密切^[7]。任兴斌等研究发现，ACA 通过影响胎盘血液循环，干扰滋养层细胞粘附、融合和分化，导致死胎^[8]。赵红艳等认为 ASA 与精子特异性抗原结合 + 补体介导，对胚泡进行免疫攻击。AHCGA 可以阻断 HCG。自身抗体 AOA 使卵巢的生殖内分泌功能降低，雌激素和孕激素分泌减少，而发生稽留流产^[9]。

1.2.3 胎盘异常

胎盘是胎儿生长发育必不可少的物质，如前置胎盘、胎盘早剥、胎盘粘连、胎盘植入等，也可能产生不良妊娠结局。徐晓菊研究证实，人流次数、妊娠次数、再次妊娠时间间隔越短与妊娠高危因素、胎盘并发症发生率呈正相关^[10]。

1.2.4 感染因素

包括诱导全身性、局部性感染的病原体，如沙眼衣原体（CT）能够并孕期激素增加毒性，损害发育中的胚胎^[11]；解脲支原体（UU）可致子宫内膜炎和急性输卵管炎，破坏胎儿生长环境。两者混合所致的感染，胚胎毒性倍增^[12]。赖铁英等研究，稽留流产次数愈多，其混合感染和总感染率越高^[13]。目前国内研究均已证明，TORCH 感染是致稽留流产的重要原因。胚胎期内的 CMV 感染主要侵犯中枢神经系统和心血管系统，引起胎儿发育异常，造成死胎；孕妇于妊娠 20 周前患生殖器疱疹，可以感染胎儿，流产率高达 34%；弓形虫是一种人畜共患的寄生原虫疾病，孕妇感染弓形虫可通过胎盘传给胎儿，引起胎儿损害，出现流产、死胎等，我国的发生率平均为

4% ~ 9%^[14]。阴道加德纳菌是细菌性阴道病（Bv）的主要病原体，可引起盆腔炎、子宫内膜炎、绒毛膜羊膜炎等多种并发症，可破坏绒毛膜、羊膜的结构，同时激活多种细胞因子，使前列腺激素合成增加，直接对子宫内膜产生毒性作用，损害胎儿的生长，引起胚胎发育停止^[15]。

1.2.5 内分泌功能紊乱，激素水平的异常

黄小敏等文献报道，HCG 是受孕后由滋养细胞分泌的一种糖蛋白，它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，同时还能将血中胆固醇或孕烯醇酮转变为孕酮，也可通过促进细胞滋养细胞分化而调节胎盘发育。孕酮不足会导致子宫内膜发育不良，妨碍孕卵植入及早期胚胎发育，孕酮的变化情况是衡量黄体功能和胎盘发育是否正常的可靠指标，孕酮如 < 5ng/mL，可能预测结局不良，孕酮如 > 25mg/mL 提示宫内妊娠存活^[16]。Leon speroff 等认为，雌激素影响孕酮的生成、胎儿胎盘血流和胎儿肾上腺功能。孕酮是胎儿肾上腺上皮质醇和醛固酮的来源。研究证据表明，胎盘 GNRH 调节胎盘类固醇生成，前列腺激素释放和 HCG 分泌。增殖细胞核抗原（PCNA）是检测滋养层细胞异常增殖的客观指标。PCNA 阳性细胞和强阳性细胞明显减少，可致绒毛发育障碍，引起胚胎发育停止^[17]。

1.2.6 各种原因所致缺氧对滋养层细胞相关的侵袭和分化过程具有重要的调节作用

提示早孕妇女在孕 7 ~ 9 周时由于氧诱导因子 HIF - 1α 低水平表达，使得胚胎不能耐受低氧环境，滋养细胞发育受到影响从而导致胚胎停止发育，发生稽留流产^[18]。孕 7 ~ 9 周时绒毛滋养细胞中 AAH 的表达减少，使滋养细胞运动力、侵袭力减弱及具有侵袭能力的滋养细胞减小，可能导致稽留流产的发生^[19]。

1.2.7 妊娠相关蛋白 PAPP - A 的影响

薛瑞娟等认为，PAPP - A 可作为孕期胎儿健康情况的监测指标，PAPP - A 低表达与胎盘种植部血管形成不良有关。乙酰肝素酶对血管生成产生影响，为胚胎组织的生长、滋养层细胞的浸润和胎盘血管的形成奠定物质基础。乙酰肝素酶表达与流产、死胎等病理变化有关^[20]。

1.2.8 外界不良因素

如放射性物质、化学性物质铅、汞、甲醛、苯等。Parry C 等研究发现，眼影等化妆品部分样本含铅量甚至超过 50%，是女性血铅升高的一个因素^[21]。

Laidlaw MA 等研究也发现,装潢、孕妇职业铅暴露、丈夫的毒物接触、高气温均可致大气中的铅浓度升高^[22]。Cengiz B 等研究认为,铅可能与多种微量元素的缺乏构成协同作用影响妊娠,并对人体免疫系统产生一定影响,铅的免疫毒性主要针对细胞免疫,其改变不仅是数量上的,同时也是质量上的^[23]。

1.2.9 辐射因素

韩胜红等研究发现,各种辐射因素如电脑,电脑周围测及的x射线、紫外线、红外线、高中低频静电磁场等。虽然这些射线的剂量很小,但穿透力很强,可影响DNA,造成胚胎死亡^[24]。

1.2.10 情志因素

康汉珍等研究认为,过度紧张、焦虑、恐惧、忧伤等精神创伤,可能也是导致稽留流产的原因^[25]。

此外,王栎等研究显示,口服避孕药、吸烟可使妇女血小板聚集活性增强,前列环素生成减少,影响血管舒张作用,进一步影响血液循环,发生不良妊娠^[26]。

总之,除被确定的因素之外,仍有大量稽留流产影响因素尚待研究,同时也可能是多因素共同作用的结果,如病原体感染后,子宫内膜因淋巴细胞和巨噬细胞浸润而发生慢性炎症反应,免疫系统产生的抗病原体细胞因子可损害生长中的胚胎或干扰胚胎植入,也可干扰母体免疫系统保护胚胎的调节机制而导致稽留流产^[27]。

2 对策研究

①加大孕前知识宣传的力度,提倡早孕建卡,避免稽留流产发生。孕前检查要全面、认真、仔细,把好优生优育第一关^[28]。

②提倡晚婚晚育的同时,要切实把握最佳生育年龄,做到既晚育又优生优育。

③育龄妇女要真正做到自重、自爱、自立,不要因某一原因盲目地随意地选择流产。如人流术前应常规做宫颈分泌检测,及时诊断感染,早筛查,早治疗^[29]。且术后应该休息1个月,加强身体的调养,同时做好避孕措施,避免反复多次发生流产,致使短期内多次清宫术等恶性循环^[30]。

④每一个取环或停服避孕药后要求生育者,要特别强调6个月后受孕^[31]。同时孕前半年尽可能避免接触一切可能发生稽留流产的因素如油漆、胶水等有害的化学物质,改变吸烟、嗜酒、吸毒等不良生活习惯,远离猫、狗等小动物。

⑤有稽留流产史的患者,夫妇双方应进行检查,

查明原因,针对性的治疗或预防性治疗。

⑥调整自身的价值系统,从而改变自己对挫伤的认知和情绪反在,借以减少精神痛苦,减轻心身反应。给予稽留流产妇女更多关注和更有效的心理支持,提高他们的心理健康水平,给予真正符合患者内心需求的针对性健康指导。为再次妊娠成功打下良好的基础。程湘等报道稽留流产患者中合并情绪障碍发生率高达66%。^[32]

⑦既往稽留流产患者再次妊娠要密切监测宫内胎儿发育情况,注意休息和调理^[32]。

⑧做好保护性措施,如自身或周围可能导致铅含量增高因素存在或已升高,予补钙和补充叶酸等维生素降低高血铅影响^[24]。

⑨孕前或孕期服用叶酸片,黄体酮,人绒毛膜促性激素替代等保胎治疗后在一定程度上能够降低稽留流产发生的风险^[33]。

⑩各级政府及有关部门监管,加强环保,落实劳动保障制度,并根据不同文化层次开展多形式、多途径的生殖健康教育及服务,让适龄男女双方做好婚前、孕前咨询及相关防范措施,并进行必要的检查、诊断技术,以选择在最好的生理条件和环境条件下受孕,同时做好围生期保健,是降低不良妊娠结局发生率的关键,可以提高妊娠的成功率,降低稽留流产的发生率^[34]。

综上所述,稽留流产病因多而杂,而确切的病因尚不清楚。同时稽留流产率既是反映育龄妇女生殖功能及健康水平的一个重要指标,又反映了社会经济、卫生状况及孕产妇保健等情况。一旦明确了病因及相关因素则可以及时治疗,及时干预,防治结合,而尽可能地减少治疗的盲目性和稽留流产的发病与复发,利于优生、优生工作及妇女日常保健工作,并在治疗中有效地预防及减少并发症的发生。

【参考文献】

- [1] 尤昭玲. 中西医结合妇产科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 3.
- [2] 韩胜红, 陈华芳, 徐娟, 等. 不良暴露与妊娠结局关系的研究 [J]. 医学与社会, 2006, 19 (3): 17 - 19.
- [3] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 8.
- [4] 哈孝贤, 哈小博. 金匱妇人篇集义 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2007: 6.
- [5] 张月萍, 庄依亮. 自然流产患者染色体核型分析及临床意义 [J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35 (3): 178.

- [6] 王春昱, 赵建伟. 免疫学因素与反复自然流产相关性研究 [J]. 中国社区医师, 2005, 7 (4): 16-18.
- [7] 郭丽君, 陈叔平. 抗生殖免疫抗体与稽留流产的相关性分析 [J]. 生殖医学, 2008, 17 (3): 221-222.
- [8] 任兴斌, 高春海, 季海生, 等. 自然流产病人 ACA 和 DNA 抗体分析 [J]. 中华男科学, 2000, 6 (1): 36.
- [9] 赵红艳, 罗颂平. 反复自然流产与抗生殖免疫抗体的相关研究评析 [J]. 中医药刊, 2005, 23 (2): 314-315.
- [10] 徐晓菊. 稽留流产相关因素的调查分析 [J]. 临床医学, 2010, 4 (23): 88.
- [11] Gundogan F, Elwood G, Greco D, et al. Role of asparaginyl-13-hydroxylase in placental implantation; relevance to early pregnancy loss [J]. Human Pathology, 2007, 38 (1): 50-59.
- [12] 张俊梅, 张运平. 稽留流产与宫颈解脲支原体感染之间的关系探讨 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2007, 8 (1): 1225-1229.
- [13] 赖钦英, 毛芳梅. 解脲支原体感染与稽留流产关系的探讨 [J]. 全科医学临床与教育, 2009, 7 (4): 423-424.
- [14] 陈彩霞, 李国芸, 赵孟军. 稽留流产病因分析及临床意义 [J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5 (9): 1629.
- [15] 杨月芬, 黄凌云. 阴道加德纳氏菌感染与稽留流产的关系 [J]. 实用临床医学杂志, 2010, 14 (3): 77.
- [16] 黄小敏, 简美好. 血清孕酮及 CA125 在诊断早期妊娠不良结局的作用 [J]. 中国实用医药, 2009, 4 (9): 25-26.
- [17] Leon Speroff, Marc A. Fritz. 临床妇科内分泌学与不孕 (第 7 版) [M]. 山东: 山东科技出版社, 2006: 203-247.
- [18] 米春梅, 周昌菊. 缺氧诱导因子 (HIF)-1 α 在稽留流产患者绒毛中的表达 [J]. 生殖与避孕, 2008, 28 (7): 415-418.
- [19] 米春梅. 稽留流产患者绒毛滋养细胞 AHA 的表达 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2009, 34 (1): 45-48.
- [20] 薛瑞娟, 宁静. 乙酰肝素酶在稽留流产组织的表达及临床意义 [J]. 陕西医学杂志, 2009, 38 (7): 825-827.
- [21] Parry C, Eaton J, et al Kohl; a lead-hazardous eye makeup from the Third World to the First World. Environ Health Perspect. 1991 Aug, 94: 121-3; Kosnett MJ, Wedeen RP, et al Recommendations for medical management of adult lead exposure. Environ Health Perspect. 2007 Mar, 115 (3): 463-471.
- [22] Laidlaw MA, Mielke HW, Filippelli GM, et al Seasonality and children's blood lead levels: developing a predictive model using climatic variables and blood lead data from Indianapolis, Indiana, Syracuse, New York, and New Orleans, Louisiana (USA). Environ Health Perspect. 2005 Jun, 113 (6): 793-800.
- [23] Cengiz B, Söylemez F, Öztürk E, et al. Serum zinc, selenium, copper, and lead levels in women with second-trimester induced abortion resulting from neural tube defects: a preliminary study. Biol Trace Elem Res. 2004 Mar, 97 (3): 225-235.
- [24] 韩胜红, 陈华芳, 徐娟, 等. 不良暴露与妊娠结局关系的研究 [J]. 医学与社会, 2006, 19 (3): 17-19.
- [25] 康汉珍, 张萍, 刘克菊, 等. 稽留流产孕妇心理健康状况及其影响因素研究 [J]. 中国实用护理杂志, 2009, 25 (6): 24.
- [26] 王栋, 李常清, 杨承东, 等. 稽留流产 192 例的相关因素分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19 (20): 2528.
- [27] 冷丽华, 李瑛. 五加生化胶囊用于胚胎停止发育流产后的观察 [J]. 中国实用医药, 2008, 3 (25): 134.
- [28] 徐晓菊. 稽留流产相关因素的调查分析 [J]. 临床医学, 2010, 4 (23): 88.
- [29] 史艳丰. 妇科解脲支原体感染患者与稽留流产的相关性分析 [J]. 医学信息, 2009, 8 (8): 106.
- [30] 何丽亚, 刘桂英, 黎玉婷. 稽留流产的临床综合诊治 [J]. 中国综合临床, 2010, 26 (1): 110-111.
- [31] 吴芝芬. 295 例稽留流产调查分析 [J]. 基层医学论坛, 2006, 10 (4): 322-323.
- [32] 程湘, 吴晓华, 李真, 等. 稽留流产妇女情绪障碍发病及应对方式关系的调查分析 [J]. 重庆医学, 2009, 38 (6): 643-645.
- [33] 陈颖, 付玉玲. 84 例稽留流产原因分析 [J]. 医学新知杂志, 2009, 19 (2): 129-130.
- [34] 王, 李常清, 杨承东. 稽留流产 192 例的相关因素分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19 (20): 2528-2529.

(编辑: 左媛媛)