

· 临床研究 ·

孕前干预对高龄流产女性妊娠结局的影响

王晓莉^{1*}, 李 准², 浦丹华¹¹南京医科大学第一附属医院妇保科, ²保健部, 江苏 南京 210036

[摘要] 目的:探讨孕前优生管理和干预对高龄自然流产女性再次妊娠结局的影响。方法:收集2016年1月—2017年12月在南京医科大学第一附属医院妇女保健科门诊诊治的≥35周岁,且首次自然流产准备再次妊娠的103例患者资料,分析是否愿意接受孕前病因筛查和干预治疗,愿意接受干预的48例作为干预组,不愿筛查的55例作为随访组,随访两组患者在随后1年内的受孕情况及妊娠结局。结果:干预组接受孕前病因筛查,阳性率67.39%,病因中内分泌异常阳性率最高,为32.61%。干预组治疗后的妊娠率为56.52%,随访组妊娠率为30.43%,两组差异有统计学意义($P=0.012$)。干预组的妊娠成功率为73.08%,随访组为35.71%,两组差异有统计学意义($P=0.021$)。结论:孕前病因筛查和干预治疗可以降低高龄女性再次流产风险,明显改善高龄女性再次妊娠的结局,也为高龄自然流产再生育女性的孕前干预提供依据。

[关键词] 孕前管理和干预;高龄;自然流产;妊娠结局**[中图分类号]** R714.21**[文献标志码]** B**[文章编号]** 1007-4368(2020)05-744-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200524

近年来二孩政策、社会竞争压力增大,导致生育年龄推迟,高龄孕产妇数量大幅度上升。35岁以上的备孕妇女称为高龄妇女,调查显示,符合“二孩”要求的高龄妇女占有符合者的60%;2017年以后,每年高龄孕产妇超过300万,比往年大约增加了30%^[1]。随着年龄的增长机体代谢能力普遍下降,妊娠后自然流产、死胎、死产等不良妊娠结局的发生率明显增加。自然流产病因复杂,不仅给患者的身心带来了严重伤害,也影响了家庭的和睦。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2016年1月—2017年12月在南京医科大学第一附属医院妇女保健科门诊诊治的≥35周岁、近6个月内发生首次自然流产、准备再次妊娠的患者资料。共收集符合纳入要求的患者103例,均充分告知孕前病因筛查和干预的利弊,根据患者意愿决定是否给予孕前优生管理和干预治疗。经本院伦理委员会批准,患者均知情同意,将其中同意病因筛查并根据筛查结果进行对症治疗的48例患者作为

干预组,另55例不愿行病因筛查的患者作为随访组,随访两组患者在1年内是否受孕及其妊娠结局。

1.2 方法

1.2.1 干预组孕前病因筛查

根据《复发性流产指南》的病因筛查方法及自然流产诊治的方法进行。首先,常规妇科检查、宫颈癌筛查以及B超对子宫、双侧附件及盆腔进行全面检查,并进行常规的卵泡监测。若B超检查异常,则进一步行三维超声、子宫输卵管碘油造影(HSG)及宫腹腔镜检查和治疗。其次,内分泌、生殖免疫及其他检查,包括:性激素5项测定、抗苗勒氏管激素(AMH)、甲状腺功能、抗心磷脂抗体(ACA)、抗-β2糖蛋白抗体、抗核抗体、同型半胱氨酸、凝血功能5项、D-二聚体、血小板最大聚集率、血常规、空腹血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)、肝肾功能、血脂全套、输血前8项(乙型两对半、丙型肝炎病毒、HIV病毒、梅毒螺旋体)、TORCH(弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒),夫妻双方染色体、男方精液检查等,对高龄夫妇双方的具体情况有针对性地进行检查项目。另外,干预组患者在就诊时已经发生自然流产或接受清宫手术,未能进行胚胎染色体核型分析。

1.2.2 干预组治疗

根据首次自然流产患者筛查的病因进行治疗。

[基金项目] 江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX201601)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13912987518@139.com

内分泌异常:①卵巢功能减退及黄体功能不全者行黄体支持治疗或克罗米芬+HMG 诱发排卵;②PCOS患者通过减重、改善生活方式,达英-35联合二甲双胍治疗,治疗3个月后监测排卵指导怀孕或进行促排卵等辅助生育治疗;③对于甲状腺功能异常、高泌乳素血症、糖尿病、高血压等疾病患者,要求其配合内科积极治疗。

高同型半胱氨酸血症:该病提示患者体内缺乏叶酸和维生素B₁₂,通过补充含叶酸的复合维生素可降低高同型半胱氨酸,从而减少自然流产发生率。

生殖道异常:①行宫腔镜下畸形矫正手术或宫腹腔镜联合手术;②宫腔粘连者可以行宫腔镜下宫腔粘连分解术,并做修复子宫内膜治疗;③宫颈机能不全者在早中孕期行宫颈环扎术。

免疫功能异常:①同种免疫性流产或不明原因的自然流产,在生殖中心可进行封闭抗体主动免疫治疗;②自身免疫性流产,在生殖免疫科结合实验室阳性指标进行相应的对症治疗。

血栓前状态可能:阿司匹林单独用药或联合低分子肝素(LMWH)等进行治疗。

不明原因:①备孕期间进行超声监测排卵及黄体支持,并指导同房,以期降低自然流产的发生率;②准备怀孕时间最好不要超过半年,若有半年未能怀孕,则夫妇需要前往生殖中心进行促排卵等辅助生育治疗。

通过门诊及电话方式随访近2年,掌握患者在1年内是否怀孕及其妊娠结局(随访至妊娠28周)。

1.3 统计学方法

采用STATA 10.0软件进行统计分析,采用t检验比较两组女性的年龄,采用卡方检验比较两组女性的受孕结局发生率,设定检验水准为0.05。

2 结 果

本研究纳入103例高龄自然流产患者,期间干预组失访2例,随访组失访9例。患者年龄为35~44岁,两组年龄比较无统计学差异($P=0.904$,表1)。干预组病因筛查阳性率67.39%(表2),有1个病因的患者为17例,占36.96%;有2个者10例,占21.74%;有3个者4例,占8.70%。干预组接受治疗后1年内妊娠率为56.52%(26例);随访组未接受治疗,妊娠率为30.43%(14例)。两组妊娠率差异有统计学意义($P=0.012$)。干预组的妊娠成功率为73.08%,其余7例再次自然流产,其中5例孕早期流产,1例孕3个月余流产,1例孕5个月余死胎流产;随

访组妊娠成功率为35.71%,其余9例再次自然流产,均为孕早期流产。两组妊娠成功率差异有统计学意义($P=0.021$,表3)。

表1 两组高龄流产女性年龄的比较

组别	n	年龄(岁)	t值	P值
干预组	46	38.54 ± 2.70	-0.121	0.904
随访组	46	38.61 ± 2.45		

表2 高龄女性早期流产干预组病因构成

病因	例数	构成比(%)
卵巢功能减退	11	23.91
内分泌异常	15	32.61
子宫异常	2	4.35
免疫功能异常	4	8.70
血栓前状态可能	6	13.04
高同型半胱氨酸	9	19.57
其他因素	2	4.35
筛查阳性	31	67.39

表3 两组高龄流产女性受孕结局的比较

组别	例数	备孕1年内怀孕 [n(%)]	再次妊娠成功
干预组	46	26(56.52)	19(73.08)
随访组	46	14(30.43)	5(35.71)
χ^2 值		6.369	5.293
P值		0.012	0.021

3 讨 论

高龄女性的自然流产发病率较高,据报道,年龄超过35岁的妇女,自然流产的发生率大约为43%^[2]。多数专家认为与同一性伴侣连续发生2次及以上的自然流产称为复发性流产,对其复杂的病因及诊治已广泛研究,而对偶发性自然流产多数专家不建议进行病因筛查。但高龄女性自然流产对女性的再次生育、心理健康,以及对家庭和社会都有很大的危害。临床上越来越多的高龄女性在自然流产后要求进行全面的检查。

本文分析了在门诊诊治的≥35周岁首次自然流产患者接受孕前病因筛查和干预,以及与再次妊娠结局的关系,通过临床对照研究,干预组73.08%(19/26)再次妊娠成功,而随访组为35.71%(5/14),提示干预组经过孕前检查及治疗再次妊娠成功率显著高于随访组,所以针对病因合理治疗,可以提高妊娠成功率。随访中发现筛查高龄首次自然流产患者的病因,除了遗传因素,可能与内分泌、卵巢功能减退、高同型半胱氨酸、免疫异常、母体全身性

疾病等因素有关。

本研究中卵巢功能减退病因构成比较高,达23.91%。已有研究证实女性的年龄与卵巢功能有密切关系,高龄妇女的卵巢功能逐年衰退,导致其生殖力加速下降^[3],随着年龄的增长,卵巢储备功能下降,卵母细胞老化,对卵泡刺激素(FSH)的敏感性降低,导致妊娠率下降。另外,卵母细胞减数分裂时,染色体不分离可导致非整倍体的发生,自然流产率也随之升高^[4-5]。35岁后,抗苗勒管激素(AMH)值将会急速下降,当AMH值低于0.7 ng/mL时,表示卵巢窦卵泡数明显减少,几乎难以受孕^[6]。因此,对高龄患者应该重视卵巢功能减退带来的危害,卵巢功能减退者需借助促排卵等辅助生殖的治疗方法。

本研究自然流产的病因中内分泌因素占32.61%,以PCOS患者为例,PCOS卵巢呈多囊样改变、排卵障碍,常伴有糖代谢异常,胰岛素增敏剂二甲双胍能改善胰岛素抵抗。PCOS患者常伴有肥胖,减轻体重、改善生活方式是治疗的关键,以及克服PCOS患者的焦虑问题。另外,内分泌因素中甲状腺功能减退较为多见,随年龄增长促甲状腺激素(TSH)会逐渐增加,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)逐渐下降,最后发展为甲状腺功能低下。高龄女性甲状腺功能低下会导致自然流产的风险增加,孕前应使用优甲乐治疗,治疗后促甲状腺素最好维持在2.5 mU/L^[7]。流产患者中高同型半胱氨酸血症病因构成比也较高,占19.57%,高同型半胱氨酸是心血管疾病的独立危险因素,与不良的生活方式也有很大关系,是叶酸和维生素B₁₂缺乏的表现,易导致不孕及自然流产。Gaiday等^[8]研究也认为高同型半胱氨酸血症患者易发生绒毛膜下血肿及血栓栓塞等,易发生流产。另外也发现免疫因素抗心磷脂抗体阳性发生率较高,其导致流产主要是因为产生的各种抗体及细胞因子损伤内皮细胞,形成血栓后造成胚胎的缺血、缺氧^[9]。因此孕前应做抗心磷脂抗体阳性的相关治疗,等待其正常后再怀孕^[10]。

据报道,血栓前状态时患者血流呈持续的高凝状态,易形成微血栓导致胚胎组织缺血缺氧及自然流产的发生,国内外暂时没有统一的诊断标准^[11]。本研究因患者为首次流产只是做简单的相关筛查,可能与没有做相关特异性诊断等有关,筛查率较低,因没有全面检查,所以在本次研究中发现异常只能称为血栓前状态可能。本次收集的患者为首次流产,考虑节约医疗成本,包括免疫因素也没有做大量

的特异性诊断项目,筛查病因构成比均较低。

高龄自然流产患者病因及发病机制复杂,多项研究提示,有高遗传风险的高龄夫妇的后代,患早产、低体重儿、自闭症、智力低下及脑瘫等出生缺陷的风险更高。孕妇年龄 ≥ 40 岁时,流产组织染色体异常率高达60.61%^[12],提示遗传因素中的胚胎染色体异常。在今后的临床工作中,应常规进行胚胎组织染色体检测,更好地明确流产原因。高龄自然流产女性孕前管理及干预治疗,需要了解流产整个发生、发展及治疗经过,详细了解家族史、生育史、疾病史以及用药史,并全面了解其身体、心理、营养、社会环境等状况。近年来,孕前高龄妇女的心理问题也逐渐得到重视。据报道,孕妇产前焦虑是影响其子代神经发育异常的重要危险因素^[13]。孕前应关注高龄妇女的抑郁情绪,有利于防止孕期及产后抑郁症的发生。

孕前优生管理和干预治疗可以降低高龄女性再次流产风险,对改善高龄女性妊娠结局有一定的作用^[14]。本研究纳入的样本量相对较少,患者也没有常规做胚胎组织染色体检测,在今后的工作中,将通过扩大样本量,选择更加可靠的筛查对象和研究方法,从而获得更有意义的结论,指导临床工作并提高诊疗水平。

[参考文献]

- [1] 贺丹,翟振武,原新. “全面两孩”实施这一年. 国家卫生计生委在线访谈文字实录[EB/OL]. (2017-03-10) [2019-10-10]. <http://www.nhfpv.cn/interview/web-contentmler.do?titleSeq=22841&gecstype=1>
- [2] 马韵. 203例复发性自然流产患者病因构成分析[D]. 太原:山西医科大学,2016
- [3] 陈瑛,郁琦. 年龄与卵巢功能——对卵巢衰老的认识[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(1):68-70
- [4] 李轶,谭嘉琦,麦卓瑶,等. 抗苗勒管激素水平对多囊卵巢综合征辅助生殖治疗结局的预测价值[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(1):23-30
- [5] QIAO J, WANG Z B, FENG H L, et al. The root of reduced fertility in aged women and possible therapeutic options: current status and future prospects[J]. Mol Aspects Med,2014,38(1):54-85
- [6] 黄佳语,高颖. AMH与卵巢储备功能及体外胚胎发育潜能的关系[J]. 生殖医学杂志,2017,26(1):82-86
- [7] KHALID A S, JOYCE C, O DONOGHUE K. Prevalence of subclinical and undiagnosed overt hypothyroidism in a pregnancy loss clinic[J]. Ir Med J,2013,106(4):107-110
- [8] GAIDAY A N, TUSSUPKALIYEV A B, BERMAGAMBE-

- TOVA S K, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 293(1): 70-76
- [9] 谢振荣,林思瑶,沈柏儒,等. 血栓前状态与不良妊娠关系的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(24): 53-56
- [10] ZIAKAS P D, PAVLOU M, VOULGARELIS M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(6): 1256-1262
- [11] 渠 莉,夏 天. 血栓前状态与复发性自然流产相关性的研究进展[J]. *中国生育健康杂志*, 2015, 26(5): 476-477
- [12] DAI R, LI L, ZHU H, et al. Effect of maternal age on spontaneous abortion during the first trimester in Northeast China[J]. *J Mater Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(14): 1824-1829
- [13] O'DONNELL K J, GLOVER V, LAHTI J, et al. Maternal prenatal anxiety and child COMT genotype. predict working memory and symptoms of ADHD [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0177506
- [14] 吴 卓,潘 芳,王宏星. 孕前ACI保健服务模式对母婴结局的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(10): 1451-1453
- [收稿日期] 2019-12-03

(上接第 739 页)

- ment in the era of increasing antibiotic resistance [J]. *Gut*, 2010, 59(8): 1143-1153
- [4] HOOI J K Y, LAI W Y, NG W K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429
- [5] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367
- [6] 杨 琼,尚 琪,魏国强,等. 含铋剂四联方案联合荆花胃康胶丸治疗幽门螺杆菌感染的前瞻性多中心随机对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(4): 295-300
- [7] 严学义. 养胃颗粒联合三联疗法对慢性胃炎伴Hp感染的疗效观察[J]. *浙江临床医学*, 2015, 17(11): 1967-1968
- [8] 奚肇宏,夏军权,滑永志. 中药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(4): 429-432
- [9] 罗登攀,曾 洁,何雪云,等. 不同时间应用荆花胃康胶丸治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎的临床研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(31): 3874-3877
- [10] 杨佳卉,梁 雨,罗培培,等. 荆花胃康联合三联或四联疗法与四联疗法对比治疗幽门螺杆菌相关慢性胃炎或消化性溃疡有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(17): 2091-2098
- [11] 王 昆,张 莹. 黄芪建中汤联合质子泵抑制剂四联序贯疗法防治胃溃疡的疗效及对金属蛋白酶-3、Ghrelin表达的影响[J]. *中医药信息*, 2018, 35(5): 82-86
- [12] 宋厚盼,李如意,魏艳霞,等. 甘草对胃黏膜上皮细胞损伤修复及多胺含量影响的研究[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(1): 88-91
- [13] 赵晶凤,吴 英,王秀艳,等. 养胃颗粒联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的疗效及对血清GAS、ET和PGs的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(8): 640-644
- [14] SEO K A, LEE S J, KIM K B, et al. Ilaprazole, a new proton pump inhibitor, is primarily metabolized to ilaprazole sulfone by CYP3A4 and 3A5 [J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(3): 278-284
- [15] 周丽君,李敬来,张振清. 新型质子泵抑制剂艾普拉唑的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(10): 1550-1552
- [16] FAN L, XIANGHONG Q, LING W, et al. Ilaprazole compared with rabeprazole in the treatment of duodenal ulcer: A randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(9): 641-647
- [17] SAVARINO E, OTTONELLO A, MARTINUCCI I, et al. Ilaprazole for the treatment of gastro-esophageal reflux [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(15): 2107-2113
- [18] 谢敏瑚,顾国忠,龚 芳. Th17及其细胞因子在幽门螺杆菌感染者中的表达及意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(9): 1104-1106
- [19] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(7): 532-545
- [20] SUZUKI T, MATSUO K, SAWAKI A, et al. Systematic review and meta-analysis: importance of Cag A status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(2): 273-280
- [21] PARZECKA M, SZAFLARSKA-POPLAWSKA A, MIERZWA G, et al. Genetic type of *Helicobacter pylori* and the efficacy of eradication therapy [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2009, 26(152): 105-109
- [收稿日期] 2019-10-30