

宫颈机能不全的病因学研究进展

李茂源, 常淑芳*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘要

宫颈机能不全(cervical incompetence, CIC)是一种重要的产科疾病, 其可导致复发性流产或早产, 增加新生儿不良结局发生率。目前临床上还没有明确阐述CIC的发病机制, 这与多种因素有关。结合以往研究报告的结果, 对引起CIC高危因素的最新研究进展作一综述, 为CIC的临床治疗和预防提供一定的参考依据。

关键词

宫颈机能不全, 危险因素, 综述

Research Progress on the Etiology of Cervical Insufficiency

Maoyuan Li, Shufang Chang*

Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

Cervical insufficiency (CIC) is an important obstetric disease that can lead to recurrent miscarriage or preterm birth and increase the incidence of adverse neonatal outcomes. At present, the pathogenesis of CIC has not been clearly expounded in clinical practice, which is related to multiple factors. Based on the results of previous research reports, this paper reviews the latest research progress on the high-risk factors of CIC, providing certain reference basis for the clinical treatment and prevention of CIC.

*通讯作者。

文章引用: 李茂源, 常淑芳. 宫颈机能不全的病因学研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 253-258.
DOI: 10.12677/acm.2025.154927

Keywords

Uterine Cervical Incompetence, Risk Factors, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈机能不全(cervical incompetence, CIC)是一种重要的产科疾病,约 0.1%~2%的女性受累[1]。主要临床表现为妊娠中晚期无痛性子宫颈平展变薄,子宫颈管扩张变宽,最后引起反复晚期流产或早产。近年来随着辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的逐渐成熟与广泛应用,全球双胞胎妊娠的发生率显著增加[2][3],这意味着自发性早产的发生大大增加,据美国 2020 年人口统计信息显示,在 37 周前分娩的双胎妊娠约占 59.94%,在 34 周前分娩的约占 19.19% [4]。根据相关研究结果,CIC 导致的早产率约为非宫颈机能不全的 3.3 倍,约占自发性早产的 40%~50%,占胎膜早破早产的 20%~30% [5],而早产可导致新生儿呼吸系统疾病、神经系统疾病、坏死性小肠结肠炎、败血症以及喂养困难、视觉和听觉问题等一系列并发症的风险增加[6],甚至会导致新生儿死亡,给家庭和社会带来一系列的问题。这严重影响了人口质量和健康,因此,深入研究 CIC 发病的危险因素,对于预防和治疗 CIC,改善 CIC 患者不良妊娠结局意义重大。本综述围绕宫颈功能不全相关的最新危险因素及其相关研究成果进行总结,旨在为 CIC 的预防和治疗提供一个更新颖的视角。

2. CIC 的危险因素

宫颈主要是由结缔组织构成的,内含少量的平滑肌纤维组织和血管。CIC 是指各种原因引起的宫颈正常成分如宫颈弹性纤维和平滑肌纤维减少,或外力破坏宫颈内口纤维组织,使峡部括约肌能力下降,最终使宫颈出现病理性扩张松弛的病症[7]。

2.1. 先天性因素

2.1.1. 宫颈结构异常

先天性宫颈发育不良会明显增加 CIC 的风险,如子宫颈过短或子宫颈形态异常、子宫颈长度 < 2.5 cm 等。由于子宫体及子宫体均由生殖嵴发育而来,故先天性子宫畸形与子宫颈发育异常常常同在。先天性子宫畸形,如单角子宫、双角子宫等,也与 CIC 有关。Chifan 等人研究发现,在先天性子宫畸形的女性中,有 15.3%的女性出现宫颈功能不全[8],这可能是由于副中肾管发育异常,改变了宫颈结构,减少了宫颈细胞外基质中的胶原蛋白含量。Panagiotopoulos 等人在研究中发现,子宫畸形患者在妊娠期出现 CIC、胎儿生长受限、早产、胎膜早破、胎儿先天畸形和剖宫产等并发症的几率明显升高[9]。Mastrolia 等人报告称,在被确诊为先天性子宫畸形的女性中,CIC 的发生率可高达 30%,其中,双角子宫患者的发生率更高,可达 38% [10]。这种先天性子宫畸形与早产和晚期流产的发生率较高有关,突出了对患者进行仔细监测以及可能采取如宫颈环扎术等干预措施以改善产科结局的必要性。另一种值得注意的先天性宫颈发育不良是宫颈闭锁,也就是宫颈管缺失或严重狭窄。Lai 等人报告了一例先天性宫颈闭锁经手术矫正后成功妊娠的病例,这表明即使存在严重的先天性异常,仍有可能成功生育[11]。

2.1.2. 宫颈组织异常

组成子宫颈组织的胶原纤维在维持宫颈功能方面发挥着重要作用, 若子宫颈部结缔组织内的胶原纤维减少, 会使子宫颈弹性下降, 导致妊娠中后期无法维持宫腔压力, 流产或早产的几率增高。遗传病结缔组织疾病如埃勒斯-当洛斯综合征(Ehlers-Danlos Syndrome, EDS)和马凡综合征(Marfan Syndrome), 这类疾病因胶原蛋白合成障碍导致全身结缔组织脆弱, 也会使 CIC 的发病率显著增高, 这提示胶原纤维相关的基因异常可能与 CIC 存在相关性。例如在 Ludmila 等人的研究中, 证明了常见的基因变异与子宫颈功能不全之间的关联, 如 COL3A1 和 COL5A1 可能导致胶原蛋白异常, 但没有任何基因变异是 100%敏感或特异性的[12]。Anum 等研究发现, 患 EDS 的孕妇发生 CIC 的几率比未患 EDS 的孕妇发生 CIC 的几率高, 同时发现胎儿/新生儿若患有成骨不全和限制性皮肤病, 其发生 CIC 风险也会增加[13]。此外, 有研究发现, 高达 27%的 CIC 患者在母系有相同诊断的一级亲属[14], 这说明 CIC 可能具有家族聚集性。笔者认为, 在之后的研究中可以聚焦 CIC 患者基因上的差异, 在基因层面筛查高危人群, 提前干预, 以改变不良妊娠结局。

2.2. 后天性因素

2.2.1. 宫颈损伤

目前公认的如人工流产、诊刮术、引产术、清宫术等引起的宫颈损伤和在急产、巨大儿分娩时引起的宫颈裂伤, 都会增加 CIC 发生的风险。宫颈 LEEP 手术、宫颈冷冻切除术、宫颈切除术等破坏了宫颈正常解剖结构的手术, 也会使宫颈括约肌能力受损, 增加 CIC 的发生风险。虽然宫腔镜手术没有损伤正常的宫颈解剖结构, 但它对宫颈的机械性扩张可能导致宫颈松弛, 主要机制是伴随宫颈过度拉伸, 降低宫颈表面胶原交联水平, 使宫颈损伤加重[15]。宫颈物理治疗史, 包括宫颈激光治疗、宫颈海扶治疗等, 是否会增加 CIC 的发生风险还有待大样本研究。分娩次数也会影响宫颈功能, Anum 等人研究发现, 相比于初孕妇, 随着分娩次数的增加, 发生 CIC 的危险度(4.66, 8.07, 12.36)也会随之增大, 二者呈正相关[13]。

2.2.2. 辅助生殖

有研究表明, 在双胞胎妊娠的孕妇中, 使用辅助生殖助孕的女性比自然受孕的女性发生 CIC 的几率要高[16]。这可能是由于在辅助生殖过程中大量使用激素, 导致宫颈“过早熟”以及多次宫腔操作所致, 但这一研究结果还需要大量前瞻性的研究来证明。Dickey 等人研究发现, 在辅助生殖中使用的药物克罗米芬, 可能通过延长雌激素受体消耗时间, 使 15%~50%的病人宫颈粘膜发生异常, 从而使 CIC 的发病率增加[17]。另外, 在胎儿期, 乙烯雌酚能通过胎盘到达胎儿体内, 对宫颈胶原纤维的构成造成影响。因此, 孕妇服用乙烯雌酚后生产的女婴, 患 CIC 的危险性明显增高[18]。

2.2.3. 激素相关因素

多囊卵巢综合征(poly cystic covary syndrome, PCOS)是一种常见的女性内分泌疾病, 主要临床表现为下丘脑-垂体-肾上腺/卵巢轴功能紊乱, 稀发排卵或无排卵, 高雄激素水平, 胰岛素抵抗, 不孕等。Feigenbaum 等人在回顾性分析中发现, 与非 PCOS 孕妇相比, PCOS 孕妇中新发 CIC 和流行 CIC 的比例显著升高[19]。一项纳入 2978 例接受辅助生殖助孕的孕妇的研究也发现, PCOS 是 CIC 的独立危险因素[20]。深入分析其疾病特点, 可以推测 PCOS 导致 CIC 的一些潜在因素。高雄激素水平是 PCOS 的内分泌特征之一, 雄激素可能通过影响宫颈胶原组织代谢导致宫颈胶原组织的减少, 进而引起宫颈缩短和宫颈过早成熟, 导致晚期流产及早产等不良妊娠结局[21]。胰岛素抵抗也是 PCOS 患者的内分泌特征之一, 有研究发现较高浓度的胰岛素可使雄激素水平升高, 存在胰岛素抵抗的孕妇发病孕周早和终止孕

周早, 早孕期已出现宫颈功能障碍[22]。同时 PCOS 患者体内长期处于低雌激素水平, 可能影响青春子宫的发育, 使 PCOS 成年女性子宫发育偏小, 或影响宫颈正常发育, 进而增加妊娠妇女 CIC 的发生风险[23]。

此外, 雌激素和孕激素也可能与 CIC 相关, 众所周知, 孕激素使宫颈口闭合, 而雌激素可使宫颈口松弛、扩张。Perkhulyn 等人研究发现, 具有无排卵性不孕史的 CIC 孕妇妊娠期血清孕酮水平降低, 提示孕酮水平与 CIC 的发生可能有关[24]。因此笔者猜测辅助生殖、不同移植方式与 CIC 发生相关的原因之一为雌、孕激素对宫颈的作用。

2.2.4. 炎症性因素

相关研究报道炎性细胞因子, 如 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 等可通过诱导炎症反应中前列腺素和金属蛋白酶的合成和释放, 促进基质蛋白酶活性, 降低宫颈胶原蛋白浓度, 导致细胞外基质重构, 刺激宫颈软化, 诱导 CIC 的发生[25]。Son 等人研究发现, CIC 患者外周血中性粒细胞活化和中性粒细胞介导的免疫相关基因的 mRNA 表达上调, 如 DEFA-3、RNASE3、CRISP3 和 CEACAM8 等[26]。也有研究证实孕周 < 32 周的 CIC 孕妇, 羊水中高水平 C3a 显著增加自发性流产或早产风险, 认为羊水中补体激活可调节宿主的感染和炎症反应, 增加 CIC 的发生[27]。因此免疫炎症反应可能是导致 CIC 发生的原因, 若不控制这些炎症反应和免疫应答, 将导致进一步的组织损伤。

此外, 有研究证明 CIC 孕妇的宫颈菌群和无症状孕妇的菌群不同, 除了发现致病菌群外, 还观察到乳酸杆菌的生理菌群转变为混合菌群[28]。笔者认为, 阴道宫颈菌群失调可能改变局部微环境, 引起宫颈间质胶原溶解, 通过前列腺素等促进炎症因子的分泌, 导致 CIC 的发生, 增加自发性早产发生的风险。但目前宫颈微生态菌群相关研究较少, 仍有较多困惑, 如 CIC 患者的宫颈微生态菌群是否具有独特性? 是微生态失衡增加 CIC 的发生风险还是 CIC 患者更易发生微生态失衡? 后续研究需要在这方面加以探索。

2.2.5. 物理因素

有文献报道体质量指数(body mass index, BMI)是宫颈机能不全的独立危险因素, BMI 每增加一个单位, CIC 的发病风险增加 1.296 倍[29]。还有研究发现, BMI 每增加 1.0 kg/m^2 , 宫颈长度就会缩短 0.25 mm[30], 这可能是因为腹腔内压力与 BMI 呈正相关, 使得宫颈的承重力也相应增加, 最终导致 CIC。但笔者认为, 肥胖与内分泌代谢异常、巨大儿等风险相关, 因此单纯的肥胖与宫颈机能不全的关系仍需进一步验证。

此外, Meng 等人对 2257 名孕妇进行研究后发现, 多胎妊娠在初产妇和经产妇中均可增加 CIC 发生风险, 多次流产和早产也是 CIC 的危险因素[31]。多次流产可能与诊刮术或人工流产反复刺激宫颈造成宫颈损伤有关。但笔者认为多次早产史与 CIC 之间的因果关系尚不清楚。对于多胎妊娠, 究竟是因为其腹腔内压力增大从而导致 CIC 的临床发生率增加, 抑或只是加重了 CIC 的临床表现, 使其宫颈缩短或扩张出现的时间更早、进展更快, 均有待考究。

3. 总结

综上所述, CIC 的发病机制尚不能完全明了, 且致病因素复杂。多种因素均能导致 CIC 发生, 例如先天性宫颈发育不良、后天性宫颈损伤、遗传因素、激素与内分泌因素、炎症性因素、物理因素等。近年研究更强调先天解剖异常与后天损伤的协同效应, 以及激素微环境对宫颈功能的动态调控。临床建议针对有易感因素的高危人群应加强监测, 适时干预, 尽量延长孕周, 以改善妊娠结局。未来研究可进一步探索基因多态性、表观遗传调控、阴道微生态与宫颈机能不全的关联, 以完善风险预测模型。

参考文献

- [1] Debbs, R.H. and Chen, J. (2009) Contemporary Use of Cerclage in Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, **52**, 597-610. <https://doi.org/10.1097/grf.0b013e3181beabaf>
- [2] Sunderam, S., Kissin, D.M., Zhang, Y., Jewett, A., Boulet, S.L., Warner, L., et al. (2022) Assisted Reproductive Technology Surveillance—United States, 2018. *MMWR. Surveillance Summaries*, **71**, 1-19. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7104a1>
- [3] Martin, J.A., Hamilton, B.E. and Osterman, M.J. (2012) Three Decades of Twin Births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief*, **80**, 1-8.
- [4] Osterman, M., Hamilton, B., Martin, J.A., et al. (2021) Births: Final Data for 2020. *National Vital Statistics Reports*, **70**, 1-50.
- [5] Slattery, M.M. and Morrison, J.J. (2002) Preterm Delivery. *The Lancet*, **360**, 1489-1497. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11476-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11476-0)
- [6] Vogel, J.P., Chawanpaiboon, S., Moller, A., Watananirun, K., Bonet, M. and Lumbiganon, P. (2018) The Global Epidemiology of Preterm Birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **52**, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
- [7] 王永清, 赵扬玉. 宫颈机能不全的病因与诊断的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(6): 630-633.
- [8] Maria, C., Mihaela, T., Mihaela, G., et al. (2012) Cervical Incompetence Associated with Congenital Uterine Malformations. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, **116**, 1063-1068.
- [9] Panagiotopoulos, M., Tseke, P. and Michala, L. (2021) Obstetric Complications in Women with Congenital Uterine Anomalies According to the 2013 European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for Gynaecological Endoscopy Classification: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology*, **139**, 138-148. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004627>
- [10] Mastrolia, S.A., Baumfeld, Y., Herskovitz, R., Loverro, G., Di Naro, E., Yohai, D., et al. (2016) Bicornuate Uterus Is an Independent Risk Factor for Cervical os Insufficiency: A Retrospective Population Based Cohort Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **30**, 2705-2710. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1261396>
- [11] Lai, T.-. (2001) Successful Pregnancy by Transmyometrial and Transtubal Embryo Transfer after IVF in a Patient with Congenital Cervical Atresia Who Underwent Uterovaginal Canalization during Caesarean Section: Case Report. *Human Reproduction*, **16**, 268-271. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.2.268>
- [12] Volozonoka, L., Rots, D., Kempa, I., Kornete, A., Rezeberga, D., Gailite, L., et al. (2020) Genetic Landscape of Preterm Birth Due to Cervical Insufficiency: Comprehensive Gene Analysis and Patient Next-Generation Sequencing Data Interpretation. *PLOS ONE*, **15**, e0230771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230771>
- [13] Anum, E.A., Hill, L.D., Pandya, A. and Strauss III, J.F. (2009) Connective Tissue and Related Disorders and Preterm Birth: Clues to Genes Contributing to Prematurity. *Placenta*, **30**, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.12.007>
- [14] Raffi, F. and Anumba, D. (2007) Cervical Weakness Causing Recurrent Premature Births: Could This Be Familial? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **27**, 430-431. <https://doi.org/10.1080/01443610701327271>
- [15] Gökçe, A., Şükür, Y.E., Özmen, B., Sönmezer, M., Berker, B., Aytac, R., et al. (2020) The Association between Operative Hysteroscopy Prior to Assisted Reproductive Technology and Cervical Insufficiency in Second Trimester. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **303**, 1347-1352. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05863-1>
- [16] 韩晓欣, 王玉贤, 冯晶瑾. 双胎妊娠宫颈机能不全的不同处理对妊娠结局的影响[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(1): 211-213.
- [17] Dickey, R.P., Olar, T.T., Taylor, S.N., Curole, D.N. and Matulich, E.M. (1993) Relationship of Endometrial Thickness and Pattern to Fecundity in Ovulation Induction Cycles: Effect of Clomiphene Citrate Alone and with Human Menopausal Gonadotropin. *Fertility and Sterility*, **59**, 756-760. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55855-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55855-5)
- [18] 王伟, 姚书忠. 妊娠期宫颈机能不全诊治[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2): 90-93.
- [19] Feigenbaum, S.L., Crites, Y., Hararah, M.K., Yamamoto, M.P., Yang, J. and Lo, J.C. (2012) Prevalence of Cervical Insufficiency in Polycystic Ovarian Syndrome. *Human Reproduction*, **27**, 2837-2842. <https://doi.org/10.1093/humrep/des193>
- [20] Wu, Y., Cai, M., Liang, X. and Yang, X. (2020) The Prevalence of Cervical Insufficiency in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergone ART Treatment Accompanied with Negative Prognosis: A Retrospective Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **41**, 888-892. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1819212>
- [21] Gedikbasi, A., Yücel, B., Arslan, O., Giris, M., Gedikbasi, A. and Abbasoglu, S.D. (2015) Dynamic Collagen Changes in Cervix during the First Trimester and Decreased Collagen Content in Cervical Insufficiency. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **29**, 2968-2972. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1109623>

- [22] 王磊, 任敏, 洪向丽, 等. 宫颈机能不全合并胰岛素抵抗对妊娠结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(3): 225-229.
- [23] 李君. 子宫参数与 PCOS 患者的临床指标及早期妊娠的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [24] Perkhulyan, O.M., Pakharenko, L.V., Sukhin, V.S., Saltovskiy, O.V., Kovalchuk, V.M., Hranovska, H.I., *et al.* (2021) Evaluation of Hormonal Function in Women with Cervical Insufficiency and Infertility in the History. *Wiadomości Lekarskie*, **74**, 2412-2416. <https://doi.org/10.36740/wlek202110109>
- [25] Li, F., Yao, L., Wu, H., *et al.* (2016) Analysis on Endocrine and Metabolic Features of Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **29**, 1735-1738.
- [26] Son, G., Choi, S.Y., Ju, Y., Lee, K., Lee, J.J., Song, J., *et al.* (2021) Whole Blood RNA Sequencing Reveals a Differential Transcriptomic Profile Associated with Cervical Insufficiency: A Pilot Study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **19**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00715-2>
- [27] Musilova, I., Kolackova, M., Andrys, C., Drahosova, M., Baranová, I., Chmelarova, M., *et al.* (2019) Nicotinamide Phosphoribosyltransferase and Intra-Amniotic Inflammation in Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **34**, 736-746. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1615049>
- [28] Monsanto, S.P., Daher, S., Ono, E., Pendeloski, K.P.T., Trainá, É., Mattar, R., *et al.* (2017) Cervical Cerclage Placement Decreases Local Levels of Proinflammatory Cytokines in Patients with Cervical Insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **217**, 455.e1-455.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.024>
- [29] 顾珣可, 王丁然, 陶立元, 等. 宫颈机能不全孕妇血清松弛素水平的测定[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(35): 2817-2820.
- [30] Venkatesh, K., Cantonwine, D., Zera, C., Arjona, M., Smith, N., Robinson, J., *et al.* (2016) Is There an Association between Body Mass Index and Cervical Length? Implications for Obesity and Cervical Length Management in Pregnancy. *American Journal of Perinatology*, **34**, 568-575. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1594242>
- [31] Meng, L., Öberg, S., Sandström, A., Wang, C. and Reilly, M. (2022) Identification of Risk Factors for Incident Cervical Insufficiency in Nulliparous and Parous Women: A Population-Based Case-Control Study. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 348. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02542-7>