

既往自然流产史对后续妊娠结局影响的研究进展

张乐乐^{1,2}, 郭伟²

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

²山东第一医科大学第一附属医院妇产科, 山东 济南

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月23日

摘要

自然流产(Spontaneous abortion, SA)是产科最常见的妊娠期并发症之一, 据报道大约有10%~15%已确诊的妊娠会在妊娠20周前发生自然流产。自然流产本身除了会对女性心理及身体造成伤害, 还会对再次妊娠的妊娠结局及新生儿的健康产生不利影响, 是围生医学及生殖医学领域的重要问题。本文将就自然流产的定义、分类、影响因素及其对女性再次妊娠的不良妊娠结局, 对妊娠期并发症及新生儿结局的影响进行综述, 对有自然流产史的女性进行针对性的孕期保健及管理, 改善孕产结局, 并且对新生儿远期健康发育有着重要意义。

关键词

自然流产, 危险因素, 妊娠期并发症, 新生儿结局

Research Progress on the Impact of Previous Spontaneous Abortion History on Subsequent Pregnancy Outcomes

Lele Zhang^{1,2}, Wei Guo²

¹Graduate Department of Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

²Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 23rd, 2025

Abstract

Spontaneous abortion (SA), one of the most common obstetric complications, is reported to occur in approximately 10% to 15% of confirmed pregnancies before the 20th week of gestation. Spontaneous abortion not only causes psychological and physical harm to women, but also has adverse effects on the outcomes of subsequent pregnancies and the health of newborns. It is an important issue in the fields of perinatal medicine and reproductive medicine. This article reviews the definition, classification, and influencing factors of spontaneous abortion, as well as its adverse effects on subsequent pregnancy outcomes, pregnancy complications, and neonatal outcomes. It also highlights the importance of targeted antenatal care and management for women with a history of spontaneous abortion to improve pregnancy outcomes and ensure the long-term health and development of newborns.

Keywords

Spontaneous Abortion, Risk Factors, Complications in Pregnancy, Neonatal Outcome

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

目前, 全球自然流产的综合发病率为 15.3%, 其中 10.8% 女性发生过一次流产, 1.9% 女性发生过两次流产, 0.7% 女性发生过三次及以上流产[1]。近年来自然流产一直是妇产科的研究热点, 以往的文献报道自然流产不但会造成女性心理和身体的创伤, 还会影响女性后续妊娠的结局, 包括妊娠期并发症如妊娠期高血压疾病、妊娠糖尿病等, 以及早产、低出生体重等新生儿不良结局。以上这些现象都表明既往自然流产史将会对后续妊娠的母婴健康产生不良影响, 同时也加重了医疗卫生的经济负担。因此探究自然流产的原因, 并为有自然流产史的女性其再次妊娠给予预防性指导建议, 对于改善妊娠结局具有重大意义。

2. 流产的定义及分类

自然流产是指在特定孕周之前发生的妊娠终止现象, 其表现形式包括生化妊娠、空囊妊娠、胚胎停育、胎儿死亡以及胚胎及其附属组织的排出等[2]。但不同的国家和地区对于流产的孕周判定有所差异, RCOG 和 ESHRE 将自然流产界定为妊娠 24 周前的妊娠失败, 我国通常将妊娠未满 28 周、胎儿体重低于 1000 g 的妊娠终止情况定义为自然流产[2]。按照流产发生的时间, 将妊娠 12 周以前发生的流产界定为早期自然流产, 妊娠 12 周至 28 周的流产界定为晚期流产。在妊娠的前三个月, 流产、自然流产和早期妊娠损失这三个术语可以互换使用。早期妊娠损失是最常见的, 大约 80% 的妊娠流产病例发生在妊娠的前三个月, 本文探讨的自然流产即指前三个月的妊娠损失。

复发性流产(RSA)作为一种特殊的流产类型, 其定义在全球范围内尚未完全统一, 各国在界定 RSA 时对于妊娠终止周数、发生次数、流产是否连续发生, 以及是否包括生化妊娠等方面仍存在分歧。我国 2022 年发布的《复发性流产诊治专家共识》将与同个性伴侣连续发生的 2 次或 2 次以上的妊娠终止(含生化妊娠)作为 RSA 诊断的标准化妊娠[3]。

3. 自然流产的病因及危险因素

近年来随着对 SA 尤其是 RSA 的深入研究, 对其病因学的认识也取得了重要进展。自然流产最常见的原因是胚胎染色体异常, 50%左右的 SA 由胚胎染色体异常所导致[4]。其次, 年龄是 SA 的另一重要危险因素, 20 至 30 岁的女性中, 临床确认的早期妊娠流产率为 9%~17%, 而这一比率在 35 岁时的 20%急剧上升至 40 岁的 40%, 45 岁时上升为 80%。自然流产的其他危险因素还包括母体的免疫学因素、易栓因素、内分泌疾病以及风湿免疫性疾病等[1]。肥胖、吸烟、酒精以及咖啡因的摄入等多方面因素亦是自然流产的危险因素。对于这些相关危险因素的宣教及相关疾病的治疗对帮助患者降低自然流产的风险至关重要。

4. 自然流产与妊娠期并发症的关系

4.1. 子痫前期

妊娠期高血压疾病是妊娠期女性特有的疾病, 也是全球孕产妇死亡的主要因素之一, 根据疾病的严重程度以及孕妇自身情况可分为妊娠期高血压、子痫前期-子痫、妊娠合并慢性高血压以及慢性高血压并发子痫前期, 其中子痫前期是以妊娠 20 周后出现以血压升高和尿蛋白为主要特征的多途径疾病, 是最常见的妊娠相关疾病之一[5]。既往研究已经报道了既往流产和子痫前期之间的联系, 然而上述研究结果并不一致。一些研究发现流产史的妇女后续妊娠患子痫前期风险增加[6], 但亦有研究报告没有明显趋势或发现子痫前期风险降低[7][8]。既往自然流产史与子痫前期风险增加之间的关联可以用胎盘功能障碍导致的早期胎盘植入失败或胎盘植入不良的假设来解释, 这是流产和子痫前期的共同特征[6]。研究发现既往的自然流产造成子宫内膜损伤, 导致胎盘发育不良、胎盘血流灌注不足以及胎盘血管异常等, 均可增加子痫前期的发生风险[9]。此外, 既往流产可能导致母体暴露于胎儿细胞, 并可能诱导母体免疫耐受, 与初产妇女相比, 有流产史的妇女先前经历过的激素和免疫环境的变化可导致免疫耐受或适应, 从而降低子痫前期的风险[10]。

4.2. 妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病影响了全球 7%~25%的临床确认的妊娠, 这一疾病的高发病率已引发广泛关注, 因其不仅会导致不良妊娠结果, 还会提升母婴未来罹患心血管疾病及出现代谢问题的风险[11]。研究发现既往 SA 病史与 GDM 风险增加相关, 且这种关联以数量依赖的方式发生, 这可能是由于心血管及代谢疾病风险的增加和流产发生的共同原因均为氧化应激和炎症, 且多次暴露于 SA 可使母体激素水平反复变化, 导致糖代谢的紊乱, 随后发展为妊娠期糖尿病或非妊娠期糖尿病[12]。

4.3. 前置胎盘

前置胎盘是孕晚期孕妇出现无痛性阴道流血最常见的原因, 其高危因素包括高龄、子宫形态异常、多胎妊娠、多次孕产史、多次宫腔操作史或剖宫产手术史等。既往有文献报道无论是自然流产还是人工流产, 都会增加前置胎盘的发生概率, 并且流产次数与前置胎盘的风险呈正相关[13]。既往流产史导致前置胎盘高风险的机制可能涉及以下几个方面: 首先, 流产导致子宫内膜基底层受损, 影响其正常修复过程, 进而干扰蜕膜化反应; 其次, 子宫内膜的损伤可能限制胎盘正常着床和发育空间, 促使胎盘向子宫下段延伸; 此外, 受损的子宫内膜血管生成减少, 可能导致胎盘为获取足够营养而扩大附着面积[14]。

4.4. 胎盘早剥

胎盘早剥是指胎盘在胎儿娩出前发生部分或全部剥离的现象[15]。胎盘早剥的病理生理学包括长期存在的慢性过程(如血栓形成、炎症、感染、子宫胎盘血管病变)和急性“触发器”以及这两个过程之间的

相互作用[16]。研究发现,既往流产史使得子宫内膜修复和蜕膜化不良,进而导致胎盘灌注不足和螺旋动脉重构缺陷、胎盘梗死和浅滋养层侵袭,为胎盘早剥的发生发展埋下隐患[6]。

5. 自然流产与不良新生儿结局的关系

5.1. 早产

早产指的是妊娠不足 37 周的胎儿分娩,主要表现为规律宫缩、宫颈缩短和宫口扩张,是多种危险因素(包括子宫过度牵拉、宫颈机能不全、宫内感染、阴道微生态失衡等)和不同病理生理机制造成的综合征[17]。据相关研究发现,既往流产史以剂量依赖的方式增加了早产的风险[18]。先前的流产史和随后的早产可能因为共享的风险因素(如抗磷脂抗体综合征、子宫畸形等),或因为医疗治疗流产期间导致的子宫内环境破坏或宫颈的弱化进而导致了这种剂量依赖性的风险分层。

5.2. 低出生体重

低出生体重意味着新生儿的出生体重低于 2500 g, 占全球每年新生儿总数的 15%~20%。早产、宫内发育迟缓、多胎妊娠、妊娠期疾病、环境、心理因素及社会经济等都是低出生体重分娩的一些原因。低出生体重患儿成年后发生糖尿病、慢性肾病、心血管疾病及高血压的风险均会增加[19]。早在 1998 年,丹麦专家研究发现有自然流产史的女性后续妊娠发生低出生体重是对照组的 1.76 (1.5~2.1)倍,并且其危险性随流产次数的增加而增大[20]。最近的来自甘肃[21]、上海[22]及挪威[23]的研究也较为一致地报道了自然流产可能会增加低出生体重的发生。

5.3. 新生儿出生缺陷及远期健康

新生儿出生缺陷是指由于染色体异常、基因突变等遗传因素和环境因素或其他不明原因造成的胎儿结构、功能、代谢及精神等多方面异常。新生儿出生缺陷对儿童的存活寿命及生活质量会造成严重危害,亦对社会医疗造成巨大负担。关于自然流产是否增加了新生儿出生缺陷的风险一直存在争议。上个世纪之前 J E Paz 等进行的研究报告称以前的流产与先天性畸形有关,最近 K Fied 等在英国进行的一项研究发现自然流产史与先天性畸形或非整倍体之间没有明显关联。母亲既往自然流产史对子代的远期健康也有不同程度的影响,可增加子代发生心血管、呼吸、消化、血液和神经等系统疾病的风险,机制主要涉及遗传因素、氧化应激、子宫低灌注和胎盘因素[24]。

6. 总结

综上所述,既往自然流产史除了会对女性身体、心理造成伤害,亦是后续妊娠发生妊娠期并发症及不良新生儿结局的重要因素之一。目前的研究发现自然流产史与下次妊娠的胎盘功能障碍性疾病(如妊娠期高血压疾病、前置胎盘、胎盘早剥)及妊娠期糖尿病有着密切关系;另一方面,既往流产史还对新生儿健康产生不利影响,导致早产、低出生体重等,还会影响新生儿远期的神经及行为发育,增加其发生糖尿病、肥胖及心血管疾病的风险。自然流产与后续妊娠不良结局之间的关系较为复杂,涉及多种机制,虽然目前已有一定的研究基础,但仍缺乏深入的探讨和具体的证据支持。未来需要进一步的研究来明确这些机制之间的相互作用,以便更好地预防和治疗自然流产及其后续妊娠不良结局。从而帮助孕产妇和新生儿的健康诊断及早期干预,为制定促进母婴健康的医疗举措提供循证医学证据。

参考文献

- [1] Quenby, S., Gallos, I.D., Dhillon-Smith, R.K., Podsek, M., Stephenson, M.D., Fisher, J., et al. (2021) Miscarriage Matters: The Epidemiological, Physical, Psychological, and Economic Costs of Early Pregnancy Loss. *The Lancet*, **397**,

- 1658-1667. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00682-6)
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 陈建明, 牟方祥, 纪亚忠, 等. 复发性流产病因检查专家共识[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(2): 3-9.
- [5] 梁结明, 刘国成. 子痫前期发病机制的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2023, 50(4): 405-408+420.
- [6] Yang, J., Wang, Y., Wang, X., Zhao, Y., Wang, J. and Zhao, Y. (2017) Adverse Pregnancy Outcomes of Patients with History of First-Trimester Recurrent Spontaneous Abortion. *BioMed Research International*, **2017**, Article 4359424. <https://doi.org/10.1155/2017/4359424>
- [7] Hinkosa, L., Tamene, A. and Gebeyehu, N. (2020) Risk Factors Associated with Hypertensive Disorders in Pregnancy in Nekemte Referral Hospital, from July 2015 to June 2017, Ethiopia: Case-Control Study. *BMC Pregnancy and Child-birth*, **20**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2693-9>
- [8] Su, Y., Xie, X., Zhou, Y., Lin, H., Li, Y., Feng, N., et al. (2020) Association of Induced Abortion with Hypertensive Disorders of Pregnancy Risk among Nulliparous Women in China: A Prospective Cohort Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 5128. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61827-0>
- [9] Norman, S.J., Fontus, G., Forestier, C., Hiba, T., Colon Pagan, S., Osondu, M., et al. (2024) The Protective Effect of Abortion on Preeclampsia: An Analysis of Current Research. *Cureus*, **16**, e54131. <https://doi.org/10.7759/cureus.54131>
- [10] Redman, C.W.G. and Sargent, I.L. (2010) REVIEW ARTICLE: Immunology of Pre-Eclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*, **63**, 534-543. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x>
- [11] 隽娟, 高迪, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病对母亲及其子代近远期健康的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(4): 1-7+93.
- [12] 陈洪燕. 妊娠期糖尿病发病相关危险因素的 Logistic 分析及妊娠结局[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(9): 14-16.
- [13] 徐晓青, 唐超, 胡芳. 前置胎盘高危因素的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(6): 1179-1183.
- [14] Matalliotakis, M., Velegrakis, A., Goulielmos, G., Niraki, E., Patelarou, A. and Matalliotakis, I. (2017) Association of Placenta Previa with a History of Previous Cesarean Deliveries and Indications for a Possible Role of a Genetic Component. *Balkan Journal of Medical Genetics*, **20**, 5-9. <https://doi.org/10.1515/bjmg-2017-0022>
- [15] 陈红漫. 晚期妊娠胎盘早剥 50 例[J]. 中国城乡企业卫生, 2011, 26(2): 48-49.
- [16] 陈金丽. 胎盘早剥的病因研究进展[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(33): 7-8.
- [17] 吕丹. 早产的临床表型分类及其不良妊娠结局风险初探[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [18] 叶长翔, 陈生宝, 王婷婷, 等. 早产危险因素的前瞻性队列研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(12): 1242-1249.
- [19] 盛超, 王志坚. 胎儿生长受限对子代的远期影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(2): 162-165.
- [20] Basso, O. (1998) Risk of Preterm Delivery, Low Birthweight and Growth Retardation Following Spontaneous Abortion: A Registry-Based Study in Denmark. *International Journal of Epidemiology*, **27**, 642-646. <https://doi.org/10.1093/ije/27.4.642>
- [21] 王卫凯, 杨兰, 仇杰, 等. 低出生体重儿的发生与母亲既往生育史的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(11): 114-117+124.
- [22] Sun, H., Su, X., Liu, Y., Li, G., Liu, X. and Du, Q. (2022) Association between Abortion History and Perinatal and Neonatal Outcomes of Singleton Pregnancies after Assisted Reproductive Technology. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 1. <https://doi.org/10.3390/jcm12010001>
- [23] Grönroos, L., Rautava, P., Setänen, S., Nyman, A., Ekholm, E., Lehtonen, L., et al. (2023) Associations between the Aetiology of Preterm Birth and Mortality and Neurodevelopment up to 11 Years. *Acta Paediatrica*, **113**, 471-479. <https://doi.org/10.1111/apa.17027>
- [24] 王予, 刘铭. 母亲反复妊娠丢失与子代健康相关性的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2024, 27(6): 516-519.