

复发性流产免疫治疗的循证争议与精准化转型

毕陈晨^{1,2}, 唐欣鸽², 丁海钢^{1*}

¹绍兴大学附属第一医院妇科, 浙江 绍兴

²绍兴大学医学院, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年7月6日; 录用日期: 2026年7月29日; 发布日期: 2026年8月12日

摘要

复发性流产(Recurrent Spontaneous Abortion, RSA)是育龄期女性中发生率约1%~5%的复杂生殖障碍, 其中免疫因素被认为在不明原因RSA中发挥重要作用。本文旨在系统梳理各类免疫治疗方案在RSA中的循证医学证据, 分析“证据-实践”差距的深层成因, 并探讨精准化转型的方向与前景。方法上, 本文采用文献综述的方法, 检索PubMed、中国知网等数据库中2000年至2026年间关于RSA免疫治疗的相关文献, 纳入静脉输注免疫球蛋白、糖皮质激素、淋巴细胞免疫治疗、脂肪乳、粒细胞集落刺激因子及间充质干细胞等主要免疫干预方案的研究证据, 对RCT、Meta分析及临床指南进行系统梳理与批判性评估。结果表明, 当前高质量证据不支持免疫治疗用于RSA的常规临床实践; 但特定患者亚群——如高序RSA(≥ 4 次)、继发性RSA——可能存在治疗获益。2025年美国生殖免疫学会首次发布的RSA免疫治疗指南为该领域提供了新的循证参考框架。结论认为, 实现免疫治疗从“经验性应用”向“精准化干预”的转型, 关键在于建立可靠的免疫学生物标志物体系、开展大样本良好分层的前瞻性随机对照试验, 以及探索以间充质干细胞为代表的新型免疫调节策略。

关键词

复发性流产, 免疫治疗, 静脉输注免疫球蛋白, 循证医学, 精准医疗

Evidence-Based Controversies and Precision Transformation in Immunotherapy for Recurrent Pregnancy Loss

Chenchen Bi^{1,2}, Xinge Tang², Haigang Ding^{1*}

¹Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

Received: July 6, 2026; accepted: July 29, 2026; published: August 12, 2026

*通讯作者。

文章引用: 毕陈晨, 唐欣鸽, 丁海钢. 复发性流产免疫治疗的循证争议与精准化转型[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 791-801. DOI: 10.12677/acm.2026.1682852

Abstract

Recurrent Spontaneous Abortion (RSA) is a complex reproductive disorder affecting approximately 1% to 5% of women of childbearing age, with immunological factors considered to play a significant role in unexplained RSA. Despite the theoretical rationale provided by maternal-fetal immune tolerance mechanisms, the clinical efficacy and safety of various immunomodulatory interventions—including intravenous immunoglobulin (IVIG), corticosteroids, lymphocyte immunotherapy (LIT), lipid emulsions, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)—remain highly controversial after more than three decades of clinical exploration. This article aims to systematically review the evidence-based medical evidence for various immunotherapeutic regimens in RSA, analyze the underlying causes of the evidence-practice gap, and explore the directions and prospects for precision transformation. In terms of methodology, this review employed a literature synthesis approach, searching databases including PubMed and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) for studies published between 2000 and 2026 on immunotherapy for RSA. Evidence from randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses, and clinical practice guidelines was systematically reviewed and critically appraised. The results demonstrate that current high-quality evidence does not support the routine use of immunotherapy for all RSA patients in clinical practice. However, specific patient subgroups—including those with high-order RSA (≥ 4 losses) and those with secondary RSA—may derive potential therapeutic benefit. The first-ever guidelines for immunotherapy in RSA, published in 2025 by the American Society for Reproductive Immunology (ASRI), provide a new evidence-based reference framework for this controversial field. The conclusion emphasizes that achieving the transformation from empirical application to precision intervention in immunotherapy for RSA depends critically on three key elements: establishing reliable immunological biomarker systems for patient stratification, conducting large-scale, well-stratified prospective RCTs, and exploring novel immunomodulatory strategies represented by mesenchymal stem cells.

Keywords

Recurrent Spontaneous Abortion, Immunotherapy, Intravenous Immunoglobulin, Evidence-Based Medicine, Precision Medicine

Copyright © 2026 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

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)系指与同一性伴侣连续发生 2 次或 2 次以上的自然流产,影响约 1%~5%的育龄期女性;我国 2022 年发布的《复发性流产诊治专家共识》将其明确定义为与同一配偶连续发生不少于 2 次的妊娠不足 28 周的妊娠丢失,涵盖生化妊娠与自然流产[1]。RSA 的病因具有高度异质性,涉及胚胎染色体异常、子宫解剖结构异常、内分泌紊乱、抗磷脂综合征及凝血功能异常等诸多方面[2],然而即便经过全面病因筛查,仍有 40%~50%的病例被归为“不明原因复发性流产”,其中免疫因素被认为是该群体中最为重要的潜在病因[3]。从免疫学视角而言,正常妊娠的建立与维持依赖于母体免疫系统对半同种异体胎儿的免疫耐受,这一耐受状态由母胎界面多种免疫细胞——包括子宫自然杀伤(uNK)细胞、调节性 T (Treg)细胞、巨噬细胞——与蜕膜基质细胞、滋养层细胞之间的精密交互网络共同维系[4];而在 RSA 患者中,免疫失衡的特征主要表现为 uNK 细胞过度活化、Treg 功能受损、

Th17/Treg 比值升高以及促炎性细胞因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IFN-}\gamma$)水平升高[5]。基于上述理论基础,自 20 世纪 90 年代以来,多种免疫调节治疗方案被尝试应用于 RSA 的临床治疗,包括静脉输注免疫球蛋白、糖皮质激素、淋巴细胞免疫治疗、脂肪乳及粒细胞集落刺激因子等,然而 30 余年来积累的循证医学证据并未能明确支持上述方案的有效性,且各类治疗的风险-获益比存在显著不确定性[6];这种“理论合理、证据不足”的困境,已成为 RSA 临床管理中最为突出的争议领域之一,直至 2025 年美国生殖免疫学会首次发布 RSA 免疫治疗指南,方为这一争议领域提供了新的参考框架[7]。鉴于此,本文旨在系统梳理各类免疫治疗方案在 RSA 中的循证医学证据,深入分析“证据-实践”差距的深层成因,并在此基础上探讨向精准化免疫治疗转型的路径与前景。

2. 免疫治疗的病理生理基础

2.1. 母胎界面免疫耐受的细胞网络

2.1.1. 母胎界面免疫细胞的组成特征

母胎界面作为母体与胎儿直接接触的特殊微环境,其免疫细胞组成与外周血存在显著差异,蜕膜组织中子宫自然杀伤(uNK)细胞、巨噬细胞和调节性 T (Treg)细胞的比例显著升高,而 CD8+细胞毒性 T 细胞的比例则受到严格调控[8]。其中, uNK 细胞是蜕膜中最为丰富的免疫细胞群,占蜕膜淋巴细胞的 50%~70%,与经典 NK 细胞不同, uNK 细胞以分泌细胞因子和血管生成因子为主,细胞毒活性较低,在滋养层细胞侵袭和螺旋动脉重塑过程中发挥关键作用[9];而 Treg 细胞则在维持母胎免疫耐受中处于核心地位,主要通过分泌 IL-10、 $\text{TGF-}\beta$ 等抑制性细胞因子抑制效应 T 细胞活性[10]。

2.1.2. 母胎免疫耐受的分子通路 with 新型调控机制

近年来,母胎免疫耐受的分子机制研究已从细胞表型描述深入到信号通路调控和时空动态层面。以下三项进展尤为值得关注:免疫检查点通路在母胎界面的独特作用。以 PD-1/PD-L1、CTLA-4、Tim-3/Galectin-9 为代表的免疫检查点分子不仅在肿瘤免疫逃逸中发挥作用,在母胎界面免疫耐受的建立中也扮演着关键角色。滋养层细胞组成性表达 PD-L1,通过与蜕膜 CD8+T 细胞和 NK 细胞表面的 PD-1 结合,抑制其细胞毒活性。RSA 患者蜕膜组织中 PD-L1 表达下调已被多次报道,提示检查点通路缺陷可能是免疫耐受崩溃的机制之一。CTLA-4 在蜕膜 Treg 细胞中呈高表达,其基因多态性与 RSA 易感性之间的关联亦被多项遗传学研究提示[8]。代谢重编程对蜕膜免疫细胞功能的调控。免疫细胞的代谢状态——包括糖酵解、氧化磷酸化、脂肪酸氧化及氨基酸代谢——正被认识到是其功能极性的决定性因素之一。在正常妊娠中,蜕膜 NK 细胞和巨噬细胞呈现独特的代谢适应状态,偏向氧化磷酸化而非糖酵解,与其“分泌型”而非“杀伤型”的功能表型相匹配。RSA 患者蜕膜局部是否出现代谢紊乱(如乳酸堆积、线粒体功能障碍),以及代谢干预是否可作为免疫调节的间接策略,是当前备受关注的新方向[11]。蜕膜基质细胞的免疫调控功能。过去被视为“结构支持”的蜕膜基质细胞(DSC),现已被证实是母胎界面免疫微环境的关键组织者。DSC 通过分泌 IL-33、CXCL12、 $\text{TGF-}\beta$ 等趋化因子和细胞因子,招募并极化 uNK 细胞、Treg 细胞和巨噬细胞,同时通过表达 Galectin-1、Galectin-13 等免疫调节分子直接抑制 T 细胞增殖。RSA 患者的 DSC 在转录组层面表现出免疫调控相关基因的异常表达,提示 DSC 的功能异常可能是免疫失衡的上游事件之一[8]。

2.2. RSA 中的免疫紊乱特征

RSA 患者的免疫紊乱可概括为免疫细胞失衡、细胞因子失衡及自身免疫异常三个层面。在免疫细胞层面,RSA 患者体内 Treg 细胞数量减少且功能受损,表现为 FOXP3 表达下调及抑制功能减弱,而 Th17

细胞比例相对升高[5]；同时，部分患者的 uNK 细胞细胞毒性增强，杀伤性免疫球蛋白样受体与滋养层细胞 HLA-C 配体的匹配异常可导致免疫激活而非免疫耐受[12]。在细胞因子层面，正常妊娠以 Th2 型抗炎细胞因子(如 IL-4)占优势，而 RSA 患者中 Th1 型促炎细胞因子(如 IFN- γ)水平升高，Th1/Th2 比值向 Th1 方向偏移[13]。在自身免疫层面，抗磷脂综合征是 RSA 的重要病因之一，其诊断依赖于狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体等标准抗磷脂抗体，但非标准抗磷脂抗体与 RSA 的相关性也日益受到关注[14]。上述免疫异常共同构成了免疫治疗的病理生理基础，也为各类免疫干预方案提供了理论依据。

传统范式将 RSA 的免疫异常理解为某种“稳定的失衡状态”——如 Th17/Treg 比值持续升高或 NK 细胞活性持续增强。然而，近年研究提示妊娠期免疫状态呈现随孕周演化的动态轨迹，RSA 可能表现为这一轨迹在特定时间窗口的“偏移”而非简单的“全局失衡”。例如，着床窗口期需要适度的促炎反应以促进滋养层侵袭，而妊娠确立后则需要向抗炎耐受状态转换；RSA 患者可能在这一转换节点上出现延迟或缺陷[15]。这一“动态演化”视角对免疫治疗的设计具有深远含义：固定方案的免疫干预若能精准定位于关键时间窗口，其效应可能远优于全程覆盖的“blanket”策略，但这也对治疗时机选择和生物标志物的实时监测提出了更高要求。

3. 常用免疫治疗方案的循证证据

3.1. 静脉输注免疫球蛋白

静脉输注免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是复发性流产(RSA)免疫治疗中研究最为广泛、同时争议也最为集中的方案，自 20 世纪 90 年代起，基于“封闭父源抗原”或“抑制 NK 细胞活性”的假说，IVIG 即被尝试应用于不明原因 RSA 的治疗[16]。在研究证据的演变方面，早期小规模研究曾报告 IVIG 可显著提高 RSA 患者的活产率，但随后完成的随机双盲安慰剂对照试验及 Meta 分析结论趋于一致，即 IVIG 不适用于全部 RSA 患者的常规治疗；2007 年发表于 BJOG 的 Meta 分析纳入 8 项研究共 442 例 RSA 患者[17]，发现 IVIG 总体上与安慰剂相比无显著疗效，尽管亚组分析提示 IVIG 对继发性 RSA 患者可能有效(OR = 2.71, 95% CI: 1.09~6.73)，但随后针对继发性 RSA 开展的前瞻性随机双盲安慰剂对照研究(82 例)未能证实这一获益[18]。关于特定亚群的潜在获益，近年研究提示特定 RSA 亚群可能从 IVIG 治疗中获益：2022 年日本研究者报道的针对 ≥ 4 次反复自然流产患者的前瞻性随机安慰剂对照研究显示，在意向治疗分析中，IVIG 组的持续妊娠率和活产率均高于安慰剂组，差异具有统计学意义[19]；基于该结果，2022 年欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)发布的 RSA 指南认为，对 ≥ 4 次的不明原因反复妊娠丢失患者可以考虑采用 IVIG 治疗[20]；2023 年加拿大单中心回顾性队列研究亦表明，在既往 ≥ 5 次的原发性反复妊娠丢失患者中，IVIG 治疗与较高的活产率相关(66.7% vs. 18.8%, $P = 0.0113$) [21]；而 2025 年发表的一项纳入 2023 年以前 10 项 RCT 研究共 662 例患者的 Meta 分析结果显示，IVIG 治疗在全部样本的意向性分析中未呈现统计学差异，但发现 IVIG 治疗效果随着流产次数的增加而增强，尤其是在 ≥ 6 次的患者中差异显著[22]。就现状与瓶颈而言，目前 IVIG 治疗面临的主要问题包括：其一，缺乏可靠的生物标志物来界定哪些患者适合接受治疗；其二，血源昂贵且治疗方案不统一，影响大样本临床研究的实施；其三，机制研究相对有限，除对 Treg 和 NK 细胞的影响外，其确切作用通路尚不清晰[23]。

机制与证据的脱节：IVIG 为何在理论上有效而在临床中难以验证？

IVIG 的“理论合理性”与“证据不确定性”之间的张力，是 RSA 免疫治疗争议的典型缩影。第一，IVIG 作用靶点与 RSA 病理机制之间的错位。IVIG 被认为通过 Fc 段介导的多种机制发挥免疫调节作用，包括中和自身抗体、抑制 NK 细胞活性、促进 Treg 扩增、下调促炎细胞因子等。然而，这些效应多数来自体外实验或非妊娠状态下的研究。在母胎界面这一特殊微环境中，IVIG 是否以相同效力作用于蜕膜局

部的免疫细胞,目前尚缺乏直接的组织学证据。一项研究提示,IVIG干预后患者外周血NK细胞活性下降,但蜕膜NK细胞的变化与治疗结局之间并无明确关联——这提示外周血指标可能不宜直接等同于母胎界面的免疫状态[24]。第二,RSA患者的病因异质性导致“信号稀释”。即使IVIG对某一特定免疫亚型(如NK细胞过度活化型)有效,但当前RSA临床试验中“不明原因RSA”的定义将多种异质性病因混杂在一起。假定某一治疗对RSA总人群中仅20%的患者有效(效应量很大),在全体人群的分析中该信号也会被稀释至不显著。这正是近年来Meta分析提示IVIG效应随流产次数增加而增强这一梯度关系的可能解释——高序RSA患者群体中免疫病因的占比更高,因此信号未被完全稀释[22]。第三,动物模型的跨物种差异。小鼠等常用模型虽被广泛用于母胎免疫研究,但其胎盘结构(血绒毛膜型)与人类(血绒毛膜型但绒毛更深入浸润蜕膜)存在显著差异,且小鼠的uNK细胞亚群与人类不完全对应。在流产倾向小鼠模型中显示有效的IVIG方案,在人体中可能因剂量换算、药物动力学及免疫系统差异而无法复制效应。这类跨物种转化失败是生殖免疫学领域的系统性挑战,而非IVIG独有。

3.2. 糖皮质激素

糖皮质激素(以泼尼松为代表)通过广泛的抗炎和免疫调节效应发挥作用,包括抑制NK细胞细胞毒性、促进Th2和Treg细胞分化、下调MHC-II类分子表达等[25]。然而,目前多数指南不推荐糖皮质激素用于不明原因RSA的常规治疗。ASRI 2025指南建议,对于合并自身免疫疾病(如抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮)的RSA患者,可在多学科指导下考虑使用小剂量泼尼松,但不建议用于同种免疫型RSA[7]。

机制与证据的脱节: 广谱免疫抑制为何难以转化为临床获益?

糖皮质激素的抗炎和免疫抑制效应在细胞和分子层面均有充分验证,但其在合并明确自身免疫病的RSA患者中缺乏疗效证据。其一,免疫抑制的“双刃剑”效应。妊娠的建立需要适度的炎症反应以支持滋养层侵入和血管重塑,过度免疫抑制可能干扰这一生理过程。在动物模型中,孕早期糖皮质激素暴露已被证实可影响滋养层侵袭深度和螺旋动脉重塑[26],这提示“抑制过度活化的免疫细胞”与“破坏生理性免疫重塑”之间的平衡极为微妙。其二,给药时机与胚胎-胎盘发育关键窗口的重合问题。RSA患者多在妊娠试验阳性后才开始用药(约孕4~5周),而此时胚胎着床和早期胎盘形成的关键事件已经启动。糖皮质激素若要在“免疫耐受转换”这一时间窗口发挥作用,可能需要更早期的干预,但这又与孕前用药的安全性考量相冲突。其三,系统性给药vs母胎界面局部效应的落差。糖皮质激素的外周给药后在蜕膜局部的药物浓度、作用时程及靶细胞暴露情况,目前尚缺乏药代动力学研究数据。母胎界面的药物转运和局部代谢可能进一步削弱其预期效应。

3.3. 淋巴细胞免疫治疗

淋巴细胞免疫治疗基于“同种免疫”假说,通过向RSA患者皮内注射配偶或第三方淋巴细胞,诱导封闭抗体产生或调节免疫耐受[27]。然而,LIT的有效性在不同研究中结果迥异。ASRI 2025指南对LIT的证据进行了系统评价,结论是目前证据不支持LIT用于RSA的常规治疗[7]。LIT面临的核心问题包括治疗剂量、时机、频次缺乏统一标准,适应人群筛选标准不明确,以及潜在风险(如输血相关感染等)尚待充分评估[28]。

机制与证据的脱节: 同种免疫假说的吸引力与验证困境

LIT的理论基础——“母体对父源抗原的免疫识别不足可通过主动免疫加以纠正”——具有直观的逻辑吸引力,但这一假说面临以下根本性质疑。第一,“父源抗原识别不足”是否真的是RSA的核心病因?近年研究显示,母体对父源HLA抗原的免疫识别并非越强越好,而是存在一个“最佳识别区间”——过弱

则无法建立耐受, 过强则导致免疫攻击[29]。LIT 试图通过皮内注射淋巴细胞“唤醒”免疫系统, 但“唤醒”的程度、性质和持续时间均难以精确控制, 存在矫枉过正的风险。第二, LIT 所诱导的免疫应答是否与母胎界面的耐受机制相一致? 皮内注射诱导的主要是 Th1 型皮肤归巢免疫应答, 而母胎界面所需的是 Th2/Treg 优势的黏膜免疫耐受。二者之间的“空间错位”可能是 LIT 在临床研究中效果不稳定的内在原因之一。第三, 研究方法学的重大缺陷。多数 LIT 研究的样本量极小, 且开放标签设计(患者知道自己接受的是“活细胞注射”还是“生理盐水”)使安慰剂效应的影响难以评估。亚洲地区报告的 LIT 高成功率与欧美 RCT 的阴性结果之间的巨大反差, 除人群遗传背景差异外, 也可能与不同地区研究的方法学质量差异有关。

3.4. 其他免疫干预方案

除前述方案外, 脂肪乳、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)及间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)亦被探索应用于 RSA 的免疫治疗。其中, 脂肪乳基于其抑制 NK 细胞活性的理论假说曾被用于 RSA 的免疫治疗, 然而目前尚缺乏高质量随机对照试验(RCT)证据支持其有效性, 美国生殖免疫学会(ASRI)2025 年指南亦不建议脂肪乳用于 RSA 的常规治疗[7]。G-CSF 在反复种植失败领域显示了一定的应用潜力, 但其在 RSA 中的研究证据相对有限, ASRI 2025 年指南认为 G-CSF 在 RSA 中的应用尚处于探索阶段, 建议仅在临床试验框架下应用[7]。间充质干细胞则通过分泌抗炎因子、抑制 NK 细胞细胞毒性、促进 Treg 细胞扩增等多重机制发挥免疫调节作用, 在流产倾向小鼠模型中, MSC 可显著降低胚胎吸收率[30]; 2026 年发表于《Journal of Translational Medicine》的综述系统评估了 MSC 在 RSA 中的治疗潜力, 认为 MSC 通过靶向核心免疫失衡——包括 NK 细胞过度活化、Treg 功能不足及 Th1/Th17 优势——发挥作用, 在不明原因 RSA 中可能优于现有治疗选项, 但目前人体研究极为有限, 其安全性与有效性尚待进一步验证[31]。

其他免疫干预的共同脱节逻辑: 从“机制可行”到“临床验证”的距离

脂肪乳、G-CSF 和 MSC 虽在机制层面各有依据, 但其机制 - 证据脱节模式呈现若干共性特征。脂肪乳的“NK 抑制”假说主要来自体外实验, 即静脉用脂肪乳中的多不饱和脂肪酸可抑制 NK 细胞的细胞毒活性。然而, 其体内效应、最佳剂量、对母胎界面 NK 细胞亚群的选择性作用等问题均未得到系统研究。目前脂肪乳在 RSA 中的应用, 其证据基础甚至弱于 IVIG, 主要依赖个别小样本研究和临床经验性使用。G-CSF 的“免疫调节”与“内膜修复”双重假说在反复种植失败中有一定支撑, 但 RSA 与反复种植失败的病理生理并不完全等同——前者涉及已建立妊娠的维持, 后者涉及胚胎着床过程的障碍。将 G-CSF 从辅助生殖领域“平移”至 RSA 领域的证据链尚不完整。MSC 的“多机制协同”优势理论上可能较单一靶点干预更具前景, 但其在人体应用中的安全性(特别是促瘤风险、致畸性、免疫原性)远未充分评估。从动物模型到人体临床试验的转化中, MSC 面临的不仅是疗效问题, 更是基本安全边界问题。目前 MSC 在 RSA 中的应用仅限于极少数个案报告和早期探索性研究, 距离临床指南推荐尚有显著距离。

4. “证据 - 实践”差距的深层成因

RSA 免疫治疗领域的突出特征是临床实践广泛, 但高质量证据匮乏。这一“证据 - 实践”差距的成因可从以下几个方面理解。

4.1. RSA 的病因异质性与患者分层缺失

RSA 并非单一疾病实体, 而是由多种病因共同导致的临床终点, 免疫异常可能仅在一部分 RSA 患者中发挥主导作用, 然而现有研究多将“不明原因 RSA”作为一个整体进行干预, 这一研究设计的异质性

导致治疗效应被稀释。Møller 等学者指出,理想的随机对照试验应仅纳入具有相似潜在病理生理机制的患者,方能产生稳健可靠的循证证据;但当前对免疫性 RSA 尚缺乏可靠的诊断工具与生物标志物,使得精准的患者分层难以实现[6]。

4.2. 可靠生物标志物的缺失

除抗磷脂抗体外,目前尚无经过验证的免疫学生物标志物可用于识别可能从免疫治疗中获益的 RSA 患者。外周血 NK 细胞百分比、Treg 比例等免疫指标虽在研究中被广泛探索,部分指标已提出临床参考阈值,但其预测价值和普适性尚需更大样本研究验证[32]。缺乏生物标志物不仅制约了临床试验的入组筛选,也阻碍了个体化治疗决策的实现。

4.3. 临床试验设计的方法学困境

设计高质量 RCT 面临多重挑战。首先, RSA 的罕见性增加了入组难度。其次,伦理考量——在缺乏有效治疗的情况下,安慰剂对照是否可接受——存在争议[6]。第三,免疫治疗的给药方案(剂量、时机、疗程)缺乏共识,不同研究间的异质性降低了 Meta 分析的可靠性。

4.4. 特定亚群的治疗获益有待确认

近年来,越来越多的证据表明,特定 RSA 亚群可能从免疫治疗中获得有临床意义的改善。例如, ≥ 4 次流产的高序 RSA 患者可能对 IVIG 反应更佳[19];继发性 RSA 患者可能对 IVIG 有一定反应[16]。然而,这些发现多来自亚组分析或小样本研究,尚需前瞻性验证。

5. 讨论

5.1. 2025 年 ASRI 指南的核心启示及其临床意义

2025 年,美国生殖免疫学会(American Society for Reproductive Immunology, ASRI)发布了首部 RSA 免疫治疗临床指南,该指南基于 GRADE 系统对现有证据进行了系统评价[7],其核心启示主要包括以下三个方面:其一,免疫治疗不应作为 RSA 的一线常规治疗,仅应在排除其他明确病因后,由具备生殖免疫学专业知识的医师在充分知情同意的前提下考虑使用,这一推荐对于遏制临床上免疫治疗的过度使用具有重要的指导意义;其二,自身免疫性 RSA(如抗磷脂综合征)与同种免疫性 RSA 应予以区分管理,前者具有相对充分的循证依据(低剂量阿司匹林联合低分子肝素),而后者目前尚缺乏高质量证据支持任何特定免疫治疗方案,这一区分提示临床医生应避免将抗磷脂综合征的有效治疗经验直接外推至同种免疫型 RSA;其三,免疫治疗前应进行全面的免疫学评估,包括抗磷脂抗体谱、抗核抗体、淋巴细胞亚群分析等,避免仅凭单一指标异常即启动治疗。然而,该指南亦面临若干局限性:首先,大部分推荐基于低或极低质量证据(GRADE 分级较低),反映了该领域研究基础的整体薄弱;其次,指南制定过程中可用的高质量随机对照试验数量有限,限制了推荐意见的强度;此外,对于部分特殊亚群(如高序 RSA),指南的推荐意见较为审慎,可能与部分临床实践经验存在一定差距。

5.2. 安全性、伦理与卫生经济学:被忽视的现实维度

在 RSA 免疫治疗的争议图谱中,有效性与安全性的讨论占据了绝对主导地位,而安全性证据的匮乏、伦理张力的存在以及卫生经济学评估的缺失,构成了同样值得关注却常被忽视的现实维度。

安全性方面,目前关于 IVIG、糖皮质激素等免疫干预在 RSA 患者中应用的长期安全性数据极为有限。IVIG 的急性不良反应(如头痛、寒战、发热、血栓栓塞事件)已有较充分记录,但其在妊娠期反复使

用的远期母婴安全性，尤其是对子代免疫系统发育的潜在影响，尚缺乏系统随访数据。糖皮质激素在妊娠期的应用则面临妊娠期糖尿病、高血压、胎膜早破及胎儿生长受限等明确风险，ASRI 2025 指南亦强调，在缺乏明确获益证据的情况下，不应将激素的已知风险置于不确定的获益之上[7]。即便被认为是“相对温和”的脂肪乳，其静脉制剂所含的大豆油、卵磷脂等辅料在妊娠期长期使用的安全性亦未经过严格评估。这一安全性证据的真空状态，与部分临床实践中相对宽松的使用阈值之间形成了值得警惕的落差。

伦理张力方面，RSA 免疫治疗面临多重困境。其一，知情同意的充分性问题。在证据尚不确凿的情况下，患者是否真正理解“该治疗缺乏高质量证据支持”这一信息的含义，以及“尝试性治疗”与“标准治疗”之间的本质区别，值得深思。其二，安慰剂对照的伦理争议。对于已多次经历妊娠失败、心理极度脆弱的 RSA 患者，将其纳入安慰剂组是否可接受？这一问题的伦理可接受性在不同文化背景和医疗体系中存在显著差异，也由此构成了高质量 RCT 跨区域协作的现实障碍。其三，商业利益与学术证据之间的张力。免疫治疗药物(尤其是 IVIG)价格高昂，其推广使用不可避免地受到医药产业的影响，这在某些地区表现为“患者主动要求 - 医生被动应对”的非理性用药模式。

卫生经济学方面，RSA 免疫治疗的成本 - 效益分析几乎处于空白状态。以 IVIG 为例，按标准方案(每周约 400 mg/kg，连用数日)，单周期治疗费用可达数万元人民币，若联合多个妊娠周期，经济负担极为沉重。然而，目前尚无研究系统评估：为避免一次额外流产，社会需支付多少成本？这一成本与 RSA 带来的心理负担、医疗资源消耗及生产力损失相比是否合理？在没有可靠疗效预测生物标志物的情况下，大量“无效治疗”所造成的社会医疗资源浪费不容忽视。从卫生经济学视角来看，当前 RSA 免疫治疗的“超适应证用药”模式，在绝大多数医保体系中均缺乏充分的卫生技术评估支撑，其可持续性存疑。

5.3. 安慰剂效应与治疗期望效应：临床试验解读中被低估的变量

在 RSA 免疫治疗的随机对照试验中，一个被系统性地低估却至关重要的变量是安慰剂效应及其紧密相关的治疗期望效应(therapeutic expectation effect，也可理解为更广义的“TLC”——tender loving care 效应)。RSA 患者群体具有鲜明的心理特征——经历了反复妊娠失败后，她们对任何“可能有效”的干预往往抱有高度期待，医患互动中的关怀、时间投入和解释性沟通本身即构成一种强有力的非特异性治疗。在 IVIG 的 RCT 中，IVIG 组患者需多次到医院接受数小时的静脉输注，而安慰剂组(通常为生理盐水)接受同等时长的输注操作——这一过程本身即为患者提供了大量医疗关注和情感支持。这种“关注度均等但期待值不均等”的设计，可能导致 IVIG 组因更高的治疗预期而产生额外的心理生理效益，从而夸大 IVIG 的真实生物学效应。值得关注的是，IVIG 的 Meta 分析中常观察到显著异质性——部分研究显示明显获益，而另一些则完全无效[33]。除患者纳入标准的差异外，研究所在国家和地区的医疗文化、医患关系模式、患者对“昂贵治疗”的信念强度等非生物学变量，均可能影响效应量的估计。这提示我们，在解读 IVIG 的 RCT 结果时，不能仅关注统计学显著性，更需审慎评估非特异性效应在不同研究环境中的分布差异。设计上，如果能在 RCT 中设置“主动安慰剂”对照(如白蛋白输注)并同时标准化医患沟通脚本，或可更准确地分离 IVIG 的生物学效应与非特异性效应，但这在实施层面面临诸多现实障碍。此外，近年来在生殖医学领域日益受到关注的共情效应(empathy effect)亦值得提及——患者感知到的医生关切程度本身即可通过下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴影响妊娠维持相关的内分泌和免疫参数。这意味着，即便是严格设计的 RCT，其效应量也可能包含了远超我们通常所承认的非特异性成分。

5.4. 现有证据的局限性与未来研究方向

当前 RSA 免疫治疗的证据体系仍存在诸多局限性，主要体现在以下三个方面：其一，多数随机对照试验的样本量偏小，不足以检测具有临床意义的效应量；其二，不同研究间的纳入标准、干预方案及结

局定义差异较大,导致 Meta 分析的异质性较高;其三,长期安全性数据相对匮乏,多数研究仅报告妊娠结局而未对母儿远期健康进行随访。鉴于此,未来研究应优先关注以下方向:首先,开展基于统一生物标志物定义的高序 RSA (≥ 4 次)患者的国际多中心随机对照试验;其次,推进 IVIG、G-CSF、MSC 等不同免疫干预方案的头对头直接比较研究;此外,还应加强 RSA 免疫治疗对子代远期健康影响的长期随访研究,以全面评估治疗的风险-获益比。

5.5. 从经验性应用到精准化转型的路径分析

基于上述证据局限性的系统梳理与安全伦理维度的审慎考量,RSA 免疫治疗从经验性应用向精准化干预的转型,需在以下三个层面同时推进。在生物标志物层面,需开展前瞻性队列研究,系统评估外周血及子宫内膜免疫指标与治疗反应之间的关联。理想的生物标志物应具备以下特征:检测便捷(外周血优先)、具有良好的灵敏度和特异性、在不同人群中可重复[34]。当前,单细胞转录组学技术为发现新型生物标志物提供了有力工具[35]。在临床试验层面,应设计基于生物标志物富集的前瞻性 RCT,而非将全部不明原因 RSA 患者混为一谈。富集设计可提高统计效能,减少样本量需求,同时确保研究结果对特定亚群具有指导价值[6]。在治疗策略层面,应发展靶向特定免疫通路而非泛免疫抑制的干预方案。以 MSC 为代表的细胞治疗、低剂量 IL-2 选择性增强 Treg 功能、TNF- α 抑制剂等方案,可能较广谱免疫抑制剂具有更好的风险-获益比[36]。

6. 结论

综上所述,复发性流产的免疫治疗历经 30 余年探索,虽积累了一定临床经验,但争议始终存在。现有高质量证据尚不支持 IVIG、糖皮质激素等免疫治疗方案用于 RSA 的常规临床实践,仅高序 RSA、继发性 RSA 等特定亚群可能存在获益。2025 年 ASRI 指南为该领域提供了首个系统的循证参考框架,但其推荐多基于低质量证据,提示仍需更多高质量研究。未来应通过建立免疫学生物标志物体系实现患者分层,开展大样本前瞻性 RCT 明确获益人群,并探索 MSC 等新型免疫调节策略,推动免疫治疗从经验性应用向精准化干预转型。临床实践中,应在个体化治疗需求与循证医学原则之间寻求平衡,遵循指南推荐,审慎选择适应人群。

基金项目

本研究由浙江省自然科学基金(项目编号: LKLY26H040001、LTGY24H040006)以及中国浙江省卫生健康委员会(WKJ-ZJ-2449)、中国绍兴市科学技术局(2025A14016、2025A14006)、中国绍兴市卫生健康委员会(2024SKY003、2023SKY047)资助。

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.
- [2] 胡奕芳,杨宇欣,王灿,等.反复种植失败与复发性流产的病因比较[J].新医学,2024,55(9):693-700.
- [3] 王晶,曹文丽,朱军,等.母胎免疫耐受与原因不明复发性流产病因的研究进展[J].中华妇产科杂志,2021,56(9):652-655.
- [4] 王琼,张莹莹.子宫内膜免疫异常与复发性流产的机制和治疗原则[J].中国计划生育和妇产科,2025,17(3):32-34.
- [5] Moustakli, E., Potiris, A., Zikopoulos, A., Drakaki, E., Arkoulis, I., Skentou, C., et al. (2025) Immunological Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Mechanisms, Controversies, and Emerging Therapies. *Biology*, 14, Article 877. <https://doi.org/10.3390/biology14070877>

- [6] Møller, I.B., Vomstein, K., Krog, M.C., Lathi, R.B. and Nielsen, H.S. (2025) The Evidence-Practice Gap in Immunotherapy for Recurrent Pregnancy Loss: A Critical Narrative Review of Current Treatments. *F&S Reviews*, **6**, Article ID: 100099. <https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2025.100099>
- [7] Cavalcante, M.B., Harrity, C., Luu, T., Fatunbi, J., Nakagawa, K., Zhang, Y., *et al.* (2025) 2025 American Society for Reproductive Immunology Guidelines for the Treatment of Recurrent Pregnancy Losses: Practice Recommendations from the ASRI Clinical Reproductive Immunology Fellowship. *American Journal of Reproductive Immunology*, **93**, e70099. <https://doi.org/10.1111/aji.70099>
- [8] Yuan, X., Li, C., Zhang, X. and Feng, X. (2025) Recurrent Pregnancy Loss: Crosstalk between Immune Cells, Decidual Cells, and Cellular Autophagy. *Reproductive Biology*, **25**, Article ID: 101083. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2025.101083>
- [9] 郭子彤, 方正, 陈书强, 等. 子宫自然杀伤细胞在复发性流产中的作用研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2025, 46(3): 296-301.
- [10] Pei, L., Wang, T., Yan, P., Guo, Y., Yang, Q., Li, W., *et al.* (2026) From Immune Dysregulation to Precision Immunotherapy in Recurrent Pregnancy Loss: A Narrative Review. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, **53**, 48244-48244. <https://doi.org/10.31083/ceog48244>
- [11] 候萍萍, 杨靓靓, 姚军, 等. 妊娠早期母胎界面的免疫代谢调控机制研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2026, 46(4): 419-426.
- [12] Zhou, J., Yan, P., Ma, W. and Li, J. (2025) Cytokine Modulation and Immunoregulation of Uterine NK Cells in Pregnancy Disorders. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **81**, 40-53. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.11.007>
- [13] 黄健, 王秀琪, 杨和. 不明原因复发性流产患者外周血 Th1/Th2 和单核细胞上 Tim-3、PD-1 表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(7): 1522-1526.
- [14] 乔岩, 王芸燕, 张建平. 非标准抗磷脂抗体与复发性流产的相关性及临床应用研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(14): 17-21.
- [15] Elgheriany, A. (2026) Phenotype- and Phase-Directed Immune Interpretation in Recurrent Implantation Failure and Pregnancy Loss: An Integrative Framework. *Frontiers in Reproductive Health*, **8**, Article 1780022. <https://doi.org/10.3389/frph.2026.1780022>
- [16] 张莹莹, 张霄然, 王琼. 静脉输注免疫球蛋白在反复妊娠丢失治疗中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2025, 41(11): 1099-1103.
- [17] Hutton, B., Sharma, R., Fergusson, D., Tinmouth, A., Hebert, P., Jamieson, J., *et al.* (2007) Use of Intravenous Immunoglobulin for Treatment of Recurrent Miscarriage: A Systematic Review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **114**, 134-142. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01201.x>
- [18] Christiansen, O., Larsen, E., Egerup, P., Lunoe, L., Egestad, L. and Nielsen, H. (2014) Intravenous Immunoglobulin Treatment for Secondary Recurrent Miscarriage: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **122**, 500-508. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13192>
- [19] Yamamoto, H. and Suzuki, H. (2022) Intravenous Immunoglobulin Treatment in Women with Four or More Recurrent Pregnancy Losses. *eClinicalMedicine*, **52**, Article ID: 101601. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101601>
- [20] Bender Atik, R., Christiansen, O.B., Elson, J., Kolte, A.M., Lewis, S., Middeldorp, S., *et al.* (2022) ESHRE Guideline: Recurrent Pregnancy Loss: An Update in 2022. *Human Reproduction Open*, **2023**, hoad002. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
- [21] Banjar, S., Kadour, E., Khoudja, R., Ton-Leclerc, S., Beauchamp, C., Beltempo, M., *et al.* (2023) Intravenous Immunoglobulin Use in Patients with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *American Journal of Reproductive Immunology*, **90**, e13737. <https://doi.org/10.1111/aji.13737>
- [22] Kofod, L., Pedersen, M., Andersen, M., Christensen, E., Pedersen, P., Alipour, H., *et al.* (2025) Intravenous Immunoglobulin versus Placebo in Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Reproductive Immunology*, **170**, Article ID: 104541. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2025.104541>
- [23] 朱昕芸, 陈晓翔. 免疫抑制剂在生殖医学中的应用规范: 从理论基础到临床实践[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2025, 41(11): 1088-1094.
- [24] Bagkou Dimakou, D., Tamblyn, J., Lissauer, D. and Richter, A. (2025) Evaluation of Peripheral NK Tests Offered to Women with Recurrent Pregnancy Loss and a Search for Novel Candidate Biomarkers. *Journal of Reproductive Immunology*, **169**, Article ID: 104522. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2025.104522>
- [25] Kim, Y.J. (2021) Glucocorticoid Therapy in Assisted Reproduction. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, **48**, 295-302. <https://doi.org/10.5653/cerm.2021.04819>
- [26] Long, J., Huang, Y., Wang, G., Tang, Z., Shan, Y., Shen, S., *et al.* (2023) Mitochondrial ROS Accumulation Contributes

- to Maternal Hypertension and Impaired Remodeling of Spiral Artery but Not IUGR in a Rat PE Model Caused by Maternal Glucocorticoid Exposure. *Antioxidants*, **12**, Article 987. <https://doi.org/10.3390/antiox12050987>
- [27] 王瑞琪, 邓志敏, 代芳芳, 等. 复发性流产患者淋巴细胞免疫治疗的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2023, 50(2): 138-141, 160.
- [28] Cavalcante, M.B., Sarno, M., Araujo Júnior, E., Da Silva Costa, F. and Barini, R. (2016) Lymphocyte Immunotherapy in the Treatment of Recurrent Miscarriage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **295**, 511-518. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4270-z>
- [29] 郑晶, 崔慧, 孙丽, 等. 同种免疫型复发性流产的病因学研究及治疗进展[J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(6): 590-593.
- [30] Xiao, Y., Zeng, F., Chen, Z., Zhao, F. and Sun, J. (2025) Advances in Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies for Recurrent Spontaneous Abortion. *World Journal of Stem Cells*, **17**, Article ID: 108695. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v17.i8.108695>
- [31] Ramos, F.S., Perez, J., Ng, G.K., Veltmeyer, J.D., Koumjian, M.P., Lin, F., *et al.* (2026) Mesenchymal Stem Cells for Recurrent Miscarriage. *Journal of Translational Medicine*, **24**, Article No. 751. <https://doi.org/10.1186/s12967-026-08179-x>
- [32] 杨扬, 茹慧波, 徐坤, 等. 外周血免疫细胞群检测在不明原因复发性流产诊疗中的临床意义[J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(9): 745-750.
- [33] Woon, E.V., Day, A., Bracewell-Milnes, T., Male, V. and Johnson, M. (2020) Immunotherapy to Improve Pregnancy Outcome in Women with Abnormal Natural Killer Cell Levels/Activity and Recurrent Miscarriage or Implantation Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Reproductive Immunology*, **142**, Article ID: 103189. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103189>
- [34] Li, L. and Baek, K. (2025) Exploring Potential Biomarkers in Recurrent Pregnancy Loss: A Literature Review of Omics Studies to Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 2263. <https://doi.org/10.3390/ijms26052263>
- [35] 秦登科. 基于单细胞转录组学技术对复发性流产患者蜕膜基质细胞亚型的研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 同济大学, 2023.
- [36] Mekanian, A., Abisror, N., Vicaut, E., Rosenzweig, M. and Klatzmann, D. (2026) Low-Dose Interleukin-2 for Recurrent Early Pregnancy Loss: A Proof-of-Concept Study. *La Revue de Médecine Interne*, **47**, A49. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2026.03.355>