

流产的预测研究进展

郭媛亮^{1*}, 李红梅²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院妇产科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年1月18日; 录用日期: 2025年2月11日; 发布日期: 2025年2月21日

摘 要

国内将流产(Abortion Miscarriage)定义为妊娠未达到28周、胎儿体重不足1000 g而终止者。近年来, 妊娠相关血浆蛋白A、胎盘生长因子、可溶性FMS样激酶、巨噬细胞抑制因子-1、超声等预测流产受到研究者的关注, 文章阐述现有的流产预测方法及其应用价值, 以期为临床提供参考。

关键词

流产, 预测, 妊娠相关血浆蛋白A

Research Progress in Predictions of Miscarriage

Yuanliang Guo^{1*}, Hongmei Li²

¹Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Obstetrics, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 18th, 2025; accepted: Feb. 11th, 2025; published: Feb. 21st, 2025

Abstract

Domestic abortion (abortion miscarriage) is defined as pregnancy does not reach 28 weeks and fetal weight is less than 1000 g. In recent years, pregnancy-related plasma protein A, plasma growth factor, soluble FMS-like kinase, macrophage inhibitory factor-1, and ultrasound have attracted the attention of researchers. This paper expounds the existing abortion prediction method and its application value, in order to provide reference for clinical practice.

*通讯作者。

文章引用: 郭媛亮, 李红梅. 流产的预测研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 486-492.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.41072

Keywords

Abortion, Prediction, Pregnancy-Related Plasma Protein A

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

自然流产(spontaneous abortion, SA)是一种常见的妊娠并发症,育龄期女性发生1次SA的风险约为10%。一对夫妇发生的多次SA则称为复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA),发生率约为1%~5%,且复发风险随流产次数增加而上升[1]。在我国SA通常是指一定妊娠孕周前的妊娠过程失败,主要包括生化妊娠、空孕囊、胚胎发育逐渐停止、胚胎或胎儿死亡以及胚胎及其附属物排出等表现。目前,我国仍将妊娠不足28周、胎儿体重不足1000g而妊娠终止者定义为SA,RCOG和ESHRE定义SA为妊娠24周前的妊娠丢失[2][3]。生化妊娠是否纳入SA管理尚未达成共识。在RCOG指南中SA包括了生化妊娠[2],而ASRM指南中SA则排除了生化妊娠[1]。自然流产是妊娠期的严重不良结局,可引起女性后续妊娠的心理困扰[4]。如果不及时干预,不仅会给患者及其家庭带来严重的经济负担,而且还将对患者的身心健康造成极大的影响。因此流产的预测尤为重要,这可以让临床医生在怀孕早期就对孕妇有一定的指导。可以为极度焦虑的病人提供安慰。其可为临床采取干预措施提供时间窗,对降低流产发生率具有较大价值。本文将综述现有的流产预测方法及其应用价值,以期临床提供参考。

2. 危险因素预测流产

已有许多研究发现流产与多种危险因素有关。生理因素:年龄过小(≤ 17 岁)或过大(> 35 岁)、孕前疾病(一些慢性疾病,如糖尿病、高血压、甲状腺疾病等)、子宫结构异常(如子宫内膜异位症、子宫肌瘤等)、染色体异常、免疫系统问题;环境因素:母体吸烟饮酒、母体营养不良(如缺乏维生素、矿物质等营养物质)、母体暴露于有害物质(如辐射、化学物质、药物等)、母体患病或者感染(如流感、风疹、巨细胞病毒等)。这些危险因素在国内外都受到广泛关注,医学界和公众普遍认识到了流产危险因素的重要性,并且在孕前和孕期给予相应的干预,以降低流产的风险。对于有流产危险因素的孕妇,临床上进行针对性地处理,以降低流产的风险。如:孕前检查、营养干预、生活方式干预、治疗慢性疾病、感染控制、心理干预。总之,对于有流产危险因素的孕妇,需要进行个体化的干预和治疗,以降低流产的风险,保证母婴的健康。

3. 生化分子标志物预测流产

3.1. 妊娠相关血浆蛋白-A (PAPP-A)

妊娠相关血浆蛋白-A (PAPP-A)于1970年代初首次被发现为一种功能未知的胎盘蛋白,在孕妇循环中以高浓度存在。PAPP-A是一种与妊娠相关联的大分子糖蛋白,主要由胎盘滋养层合体细胞和蜕膜细胞分泌,在早期配子的发育、受精卵的着床、妊娠的维持以及胎儿和胎盘的发育等诸方面均起着至关重要的作用[5]-[6]。研究表明,PAPP-A主要分布于正常女性的外周血、卵泡液、子宫液和男性的精液中[8][9]。从妊娠第5周开始,孕妇的血清中即可检出PAPP-A,随着孕周增加,含量逐渐升高,直至孕末期达到高峰。产后开始下降,产后6周消失[10]-[12]。这个过程是特异性的,因此,PAPP-A有望成为一种很有前途的妊娠结局预测母体血清标志物。但其效能还需要更多循证医学充分证实。在一项2004年观察性研究中发现:在无症状队列中,注定流产女性的血清妊娠相关蛋白A(PAPP-A)水平为持续妊娠

女性的14%。并且诊断前3周的水平与诊断当天一样低,表明PAPP-A水平很可能会预测未来的流产[13]。然而, Hadizadeh-Talasaz Z 等人发表的一项 Meta 分析[14]表示不能推荐将 PAPP-A 常规用于预测胎儿丢失, 还需要结合其他生物标志物进行进一步研究。

3.2. 巨噬细胞抑制因子-1MIC 1

Tong S [15]等人测量了孕6~13周, 随后流产或已经流产的无症状妇女的血清 MIC 1 浓度。发现流产队列中的 MIC 1 浓度($n=100$), 为持续妊娠患者的三分之一($n=197$)。而且诊断前3周的浓度与诊断当天一样低。这提示了 MIC-1 对于流产的可能预测作用。一项[16]在 Mercy Hospital for Women 进行的一项前瞻性队列研究表示在妊娠1~6周, 巨噬细胞抑制性细胞因子-1 和 PAPP-A 血清水平可以预测随后的流产。并且表示它们可能在妊娠早期具有重要的生物学作用, 并可能成为流产和其他早期妊娠并发症的有用临床生物标志物。

3.3. 可溶性 Fms 样激酶(sFlt-1)

在一项[17]针对1676名怀孕早期的丹麦妇女的前瞻性队列研究中, 发现妊娠早期较低浓度的可溶性 Fms 样激酶(sFlt-1)和胎盘生长因子(PlGF)与随后自然流产的风险之间存在密切关联, 平均发生在采血后2周。并且发现 sFlt-1 在妊娠早期自然流产中的预测值最高。Stohl HE 等人[18]表明血清 BAFF 和 sFlt-1 都和后续流产关联, 但血清 sFlt-1 水平比血清 BAFF 水平可以更好地预测。而 BAFF: sFlt-1 比值略好于 sFlt-1 水平。总之这项前瞻性观察性研究证明了在非初产妇和既往患有自然流产的妇女中, 孕早期血清 BAFF: sFlt-1 比值可能是自然流产的临床有用的预测因子。

3.4. 激素

3.4.1. 早孕三项

β -hCG 是由合体滋养细胞分泌的一种糖蛋白激素, 是妊娠的特异性标志物。孕酮是调节女性生殖的重要激素, 可以降低子宫平滑肌兴奋性, 抑制子宫收缩, 在分娩前使子宫处于静止状态。雌二醇对妊娠微环境的维持有重要作用。妊娠早期, 雌二醇水平的快速上升反映了胎儿胎盘单位功能良好并存活, E2 浓度较高及其随孕周的增长而稳定增长提示先兆流产预后良好。一项回顾性研究[19]表明在妊娠7~9周时, 低血清水平(例如雌二醇和孕酮的双重使用或单独使用雌二醇)可用于更好地预测妊娠早期流产。在妊娠5~6周时, β -HCG 或黄体酮结合雌二醇也可能作为更好的预测指标。

3.4.2. 抗缪勒管激素(AMH)

有研究[20]在调整了产妇年龄、种族、复发性流产史和肥胖后, 流产风险随着 AMH 的增加而降低。卵巢储备功能严重下降($AMH \leq 0.4 \text{ ng/mL}$)的女性流产率是 $AMH \geq 1 \text{ ng/mL}$ 的女性的两倍以上。说明 AMH 水平与流产风险呈负相关。卵巢储备严重减少的女性流产风险增加。一项针对<35岁女性进行的前瞻性研究[21]发现, 血清 AMH 过低($<1.1 \text{ ng/mL}$)或过高($>4.5 \text{ ng/mL}$)都有可能使得孕早期流产风险升高3倍。无论>35岁, 还是<35岁, 低 AMH 都意味着自然流产风险增加。另外确定了 AMH 超出(1.1~4.5)这个范围, 就可能导致流产风险的增加。一项纳入3082名女性并且涉及多个国家的女性数据的 meta 分析[22]表明, 低水平的 AMH 和窦卵泡水平可以预测流产的更高概率。总之低 AMH 对复发性流产的下次妊娠是比较有价值的。

3.5. 维生素 D

据了解, 25OHD 是维生素 D 营养状况的最佳指标, 因为它在体内的稳定性和长半衰期[23]。中国一项中国横断面研究显示, 通过测量60例妊娠早期(7~9周)的血清 25OHD 浓度, 孕妇低维生素 D 水

平使自然流产的风险增加 1.71 倍(95% CI: 1.2~2.4) [24]。Barebring 等人[25]还表明, 妊娠早期维生素 D 越高与自然流产风险越低相关, 血清 25OHD 浓度每增加 1 nmol/L 与自然流产风险降低 1%相关(OR = 0.989, 95% CI: 0.98~1.00; $p < 0.05$)。同样, Andersen 和他的同事[26]在丹麦进行了一项前瞻性队列研究, 以调查 25OHD 血清浓度是否是早期自然流产的一个可改变的危险因素。结果显示, 25OHD 浓度较高(风险比(HR)= 0.98; 95% CI: 0.96, 0.99)的个体对妊娠早期自然流产的风险较低, 但 25OHD 浓度与妊娠中期自然流产风险的增加无关。根据这些可以明显地发现, 维生素 D 短缺对怀孕的后果有至关重要的影响。Tamblyn JA 等人[27]采用随机和观察性研究探究流产和维生素 D 的关系, 最后表示维生素 D 缺乏和不足与流产有关。而对于有流产风险的妇女来说, 孕前治疗维生素 D 缺乏是否能防止妊娠失败仍然是未知的。

4. 基因

一项发表在 Human Genetics 上的研究[28]报告了一种将基因组测序与机器学习方法相结合的技术, 可以预测一名女子因卵子非整倍体而流产的可能性。他们设计的软件能够根据女性的基因组创建一个特定的风险分数。他们还确定了三个基因(MCM5、FGGY 和 DDX60L), 当这三个基因发生突变时, 与产生非整倍体卵子的风险高度相关。

5. 流产预测模型

由于单一指标预测流产的价值有限, 有不少临床研究尝试采用联合指标预测流产。

一项纳入 45,452 例单胎妊娠的前瞻性筛查研究[29]发现, 在妊娠 11~13 周时, 结合母体因素、血清 PlGF、UtA-PI 和胎儿 DV-PIV 的模型可以潜在地预测约 60%的胎盘受损导致的流产, FP 为 10%。并发现血清 PAPP-A 单独使用或与 UtA-PI 和 DV-PIV 联合使用可用于流产的早期预测, 但一旦将血清 PlGF 添加到模型中, 其贡献并不显著。另外发现流产的 OR 在血清代谢物 MoM 每变化一个单位时, PAPP-A 为 0.46, PlGF 为 0.04, 意味着 PlGF 的贡献是 PAPP-A 的 10 倍。Hromadnikova I 等人[30]评估了心血管疾病相关 microRNA 在妊娠早期(10 至 13 孕周)预测流产或死产发生的潜力。回顾性研究了 29 个 microRNAs 的基因表达, 发现了在妊娠早期表达改变的九种 microRNA 生物标志物(miR-1-3p、miR-16-5p、miR-17-5p、miR-26a-5p、miR-130b-3p、miR-146a-5p、miR-181a-5p、miR-342-3p 和 miR-574-3p)的组合以极高的准确性识别了随后流产或死产的妊娠。共有 99.01%的病例在 10.0%的 FPR 下显示(AUC 0.992, $p < 0.001$, 敏感性 99.01%, 特异性 93.75%, 临界 > 0.3262)。DeVilbiss EA 等人[31]通过一项随机对照试验, 说明低胎心率和小冠臀长(≤ 122 、123 和 158 次/分; 妊娠第 6、7 和 8 周分别 ≤ 5.10 、9.6 和 7.8 mm)是临床流产的独立预测因素, 并且同时联合小冠臀长度和低胎心率时, 医生估计流产的风险可以增加 15%。一项前瞻性研究[32]发现产妇年龄(≥ 35 岁)、冠臀长(CRL)和平均孕囊直径(MSD)发育不足会增加流产风险。血清生物标志物, 包括 hCG、黄体酮和雌二醇, 会影响流产的风险, 其中雌二醇是最重要的。并且发现预测流产的最佳模型是产妇年龄、阴道出血、CRL 和 hCG 的组合。第二好的模型是产妇年龄、出血、hCG 和雌二醇的超声检查模型。可用于预测妊娠前三个月的胎儿结局。

当然了, 联合预测指标也存在一定的局限性, 预测流产有待进一步研究。

6. 其他

6.1. CA125

国内相关研究[33]证实, CA125 在正常妊娠早期会升高, 但过高或过低表达均不利于妊娠持续发展, CA125 可以反映蜕膜破坏程度及蜕膜发育状况, 是早期预测妊娠结局的有效指标。

6.2. 免疫因素

自然杀伤细胞是具有自发细胞毒的一类免疫细胞, 不需抗原介导就可以非限制性形式对各种靶细胞造成杀伤, 临床将 CD16⁺、CD56⁺、CD3⁻样细胞认定为 NK 细胞。其是母-胎免疫中的优势细胞群, 有利于妊娠的维持, 且 NK 细胞功能异常可能与妊娠失败关系密切。广东省生殖研究团队[34]通过对该院的复发性流产患者及健康对照组比较分析, 发现了外周血 NK 细胞比例和杀伤活性的增加, 是预测流产风险的参数之一, 也被认为是妊娠丢失的因果和预后因素。

综上所述: 妇科医生和产科医生可以在妊娠早期使用一种简单的测试, 以识别有流产风险的怀孕。在有流产风险的情况下, 可把被归类为高危妊娠的孕妇在妊娠早期就送往有更高护理的特殊产前病房。通过使用这种方法, 可以避免一些流产。同时应进一步研究以探索更佳的流产预测方法, 为母儿健康提供最大程度的保障, 为家庭社会和谐做出贡献。

参考文献

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012) Evaluation and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion. *Fertility and Sterility*, **98**, 1103-1011. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>
- [2] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2011) The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-Trimester and Second-Trimester Miscarriage. Green-Top Guideline No.17.
- [3] The ESHRE Guideline Group on RPL (2018) ESHRE Guideline: Recurrent Pregnancy Loss. *Human Reproduction Open*, **2018**, hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
- [4] Lee, L., McKenzie-McHarg, K. and Horsch, A. (2016) The Impact of Miscarriage and Stillbirth on Maternal-Fetal Relationships: An Integrative Review. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, **35**, 32-52. <https://doi.org/10.1080/02646838.2016.1239249>
- [5] Barile, L., Cervio, E., Lionetti, V., Milano, G., Ciullo, A., Biemmi, V., et al. (2018) Cardioprotection by Cardiac Progenitor Cell-Secreted Exosomes: Role of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *Cardiovascular Research*, **114**, 992-1005. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy055>
- [6] Beattie, J., Al-Khafaji, H., Noer, P.R., Alkharobi, H.E., Alhodhodi, A., Meade, J., et al. (2018) Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein Action in Bone Tissue: A Key Role for Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 31. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00031>
- [7] Nilsson, E., Rudholm, T., Stenvinkel, P. and Årnlöv, J. (2018) Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Mortality in Haemodialysis. *European Journal of Clinical Investigation*, **48**, e12959. <https://doi.org/10.1111/eci.12959>
- [8] Agarwal, R., Kumari, R., Mehndiratta, M., Radhakrishnan, G., Faridi, M.M.A. and Chandra, N. (2016) Pregnancy-Associated Plasma Protein A Levels in Late First Trimester Pregnancies with Small-for-Gestational Age Neonates: A Prospective Case-Control Study. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, **67**, 247-252. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0954-3>
- [9] Antwi, E., Klipstein-Grobusch, K., Browne, J.L., Schielen, P.C., Koram, K.A., Agyepong, I.A., et al. (2018) Improved Prediction of Gestational Hypertension by Inclusion of Placental Growth Factor and Pregnancy Associated Plasma Protein-A in a Sample of Ghanaian Women. *Reproductive Health*, **15**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0492-9>
- [10] Avsar, A.F., Islek Secen, E., Yegin Akcay, G.F., Keskin, H.L., Tas, E.E. and Dalgaci, A.F. (2016) The Relationship between First-Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels and Intrapartum Fetal Distress Development. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, **17**, 139-142. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2016.16022>
- [11] Bale, L.K., West, S.A. and Conover, C.A. (2017) Inducible Knockdown of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Gene Expression in Adult Female Mice Extends Life Span. *Aging Cell*, **16**, 895-897. <https://doi.org/10.1111/acel.12624>
- [12] Beneventi, F., Simonetta, M., Locatelli, E., Cavagnoli, C., Badulli, C., Lovati, E., et al. (2014) Temporal Variation in Soluble Human Leukocyte Antigen-G (sHLA-G) and Pregnancy-Associated Plasma Protein a (PAPP-A) in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus and in Controls. *American Journal of Reproductive Immunology*, **72**, 413-421. <https://doi.org/10.1111/aji.12270>
- [13] Tong, S., Marjono, B., Mulvey, S. and Wallace, E.M. (2004) Low Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A in

- Asymptomatic Women Destined for Miscarriage. *Fertility and Sterility*, **82**, 1468-1470. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.05.078>
- [14] Hadizadeh-Talasaz, Z., Taghipour, A., Houra Mousavi-Vahed, S. and Latifnejad Roudsari, R. (2020) Predictive Value of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A in Relation to Fetal Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM)*, **18**, 395-406. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v13i6.7281>
 - [15] Tong, S., Marjono, B., Brown, D.A., Mulvey, S., Breit, S.N., Manuelpillai, U., *et al.* (2004) Serum Concentrations of Macrophage Inhibitory Cytokine 1 (MIC 1) as a Predictor of Miscarriage. *The Lancet*, **363**, 129-130. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)15265-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)15265-8)
 - [16] Tong, S., Ngian, G., Onwude, J.L., Permezel, M., Saglam, B., Hay, S., *et al.* (2012) Diagnostic Accuracy of Maternal Serum Macrophage Inhibitory Cytokine-1 and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A at 6-10 Weeks of Gestation to Predict Miscarriage. *Obstetrics & Gynecology*, **119**, 1000-1008. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3182518fd3>
 - [17] Andersen, L.B., Dechend, R., Karumanchi, S.A., Nielsen, J., Joergensen, J.S., Jensen, T.K., *et al.* (2016) Early Pregnancy Angiogenic Markers and Spontaneous Abortion: An Odense Child Cohort Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **215**, 594.E1-594.E11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.007>
 - [18] Stohl, H.E., Yu, N. and Stohl, W. (2021) First-Trimester Serum Baff: sFlt-1 Ratio as a Candidate Early Biomarker of Spontaneous Abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*, **86**, e13428. <https://doi.org/10.1111/aji.13428>
 - [19] Deng, W., Sun, R., Du, J., Wu, X., Ma, L., Wang, M., *et al.* (2022) Prediction of Miscarriage in First Trimester by Serum Estradiol, Progesterone and β -Human Chorionic Gonadotropin within 9 Weeks of Gestation. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **22**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04158-w>
 - [20] Lyttle Schumacher, B.M., Jukic, A.M.Z. and Steiner, A.Z. (2018) Antimüllerian Hormone as a Risk Factor for Miscarriage in Naturally Conceived Pregnancies. *Fertility and Sterility*, **109**, 1065-1071.E1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.039>
 - [21] Kostrzewa, M., Żyła, M., Garnysz, K., Kaczmarek, B., Szyłło, K. and Grzesiak, M. (2020) Anti-Müllerian Hormone as a Marker of Abortion in the First Trimester of Spontaneous Pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **149**, 66-70. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13104>
 - [22] Bunnewell, S.J., Honess, E.R., Karia, A.M., Keay, S.D., Al Wattar, B.H. and Quenby, S. (2020) Diminished Ovarian Reserve in Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*, **113**, 818-827.E3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.014>
 - [23] Cashman, K.D. (2019) Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcified Tissue International*, **106**, 14-29. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00559-4>
 - [24] Hou, W., Yan, X., Bai, C., Zhang, X., Hui, L. and Yu, X. (2016) Decreased Serum Vitamin D Levels in Early Spontaneous Pregnancy Loss. *European Journal of Clinical Nutrition*, **70**, 1004-1008. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.83>
 - [25] Bärebring, L., Bullarbo, M., Glantz, A., Hulthén, L., Ellis, J., Jagner, Å., *et al.* (2018) Trajectory of Vitamin D Status during Pregnancy in Relation to Neonatal Birth Size and Fetal Survival: A Prospective Cohort Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **18**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1683-7>
 - [26] Andersen, L.B., Jørgensen, J.S., Jensen, T.K., Dalgård, C., Barington, T., Nielsen, J., *et al.* (2015) Vitamin D Insufficiency Is Associated with Increased Risk of First-Trimester Miscarriage in the Odense Child Cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **102**, 633-638. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103655>
 - [27] Tamblyn, J.A., Pilarski, N.S.P., Markland, A.D., Marson, E.J., Devall, A., Hewison, M., *et al.* (2022) Vitamin D and Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*, **118**, 111-122. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.017>
 - [28] Sun, S., Miller, M., Wang, Y., Tyc, K.M., Cao, X., Scott, R.T., *et al.* (2022) Predicting Embryonic Aneuploidy Rate in IVF Patients Using Whole-Exome Sequencing. *Human Genetics*, **141**, 1615-1627. <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02450-z>
 - [29] Akolekar, R., Machuca, M., Mendes, M., Paschos, V. and Nicolaides, K.H. (2016) Prediction of Stillbirth from Placental Growth Factor at 11-13 Weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **48**, 618-623. <https://doi.org/10.1002/uog.17288>
 - [30] Hromadnikova, I., Kotlabova, K. and Krofta, L. (2023) First-Trimester Screening for Miscarriage or Stillbirth—Prediction Model Based on MicroRNA Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 10137. <https://doi.org/10.3390/ijms241210137>
 - [31] DeVilbiss, E.A., Mumford, S.L., Sjaarda, L.A., Connell, M.T., Plowden, T.C., Andriessen, V.C., *et al.* (2020) Prediction of Pregnancy Loss by Early First Trimester Ultrasound Characteristics. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **223**, 242.E1-242.E22. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.025>
 - [32] Petersen, J.F., Friis-Hansen, L.J., Bryndorf, T., Jensen, A.K., Andersen, A.N. and Løkkegaard, E. (2023) A Novel

- Approach to Predicting Early Pregnancy Outcomes Dynamically in a Prospective Cohort Using Repeated Ultrasound and Serum Biomarkers. *Reproductive Sciences*, 30, 3597-3609. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01323-8>
- [33] 王玮, 谢一红, 杨石慧, 田小英. 血清 CA125 水平对妊娠早期自然流产的预测价值[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(4): 286-291.
- [34] Du, M., Li, Y., Gu, H., Gao, M., Xu, H., Zhong, W., *et al.* (2023) Assessment of the Risk of Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion Based on the Proportion and Correlation of NK Cells and T Cells in Peripheral Blood. *Technology and Health Care*, **31**, 97-109. <https://doi.org/10.3233/thc-236010>