

复发性流产的危险因素分析及预测评分系统*

何淑琼^{1,2} 戴艺芳^{1,2} 郭丹华^{1,2} 徐两蒲^{1,2} 黄渊清^{1,2#}

(1 福建省妇幼保健院 福州 350005; 2 福建医科大学附属医院 福州 350005)

摘要:目的:探讨复发性流产患者再次妊娠失败的危险因素,并建立一种新的预测复发性流产发生风险的评分系统。方法:回顾性分析 242 例复发性流产患者的临床资料,对妊娠失败的相关因素进行单因素及多因素分析,根据复发性流产的危险因素构建评分系统。结果:本研究 242 例患者,再次妊娠失败者 34 例,抗核抗体阳性、蛋白 S 缺乏、抗磷脂抗体阳性患者再次流产发生率分别为 25.0%、22.5%、19.4%,是再次妊娠失败的独立危险因素,根据复发性流产的危险因素构建 APA 评分系统,评分系统的 ROC 曲线下面积为 0.733。结论:APA 评分系统能够简单有效的预测复发性流产的发生风险,该系统有助于选择与风险相适应的治疗干预措施,降低复发性流产发生率。

关键词:复发性流产;妊娠失败;危险因素;预测评分系统

中图分类号:R714.21

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.16.056

复发性流产(RSA)是指连续发生 2 次或 2 次以上的自然流产,是临床上一种较为常见的妊娠并发症^[1]。根据不同 RSA 的病因有相应针对性的治疗方法,目前较为公认血栓前状态和自身免疫异常所致的 RSA 使用抗凝治疗能明显改善妊娠结局。原因不明复发性流产(URSA)使用低分子肝素进行抗凝治疗也能获得理想的效果。但是仍有一部分患者经过积极治疗后出现再次流产,因此研究复发性流产患者经治疗后再次出现流产的原因,用于预测流产的发生或制定有针对性的治疗方案对改善患者妊娠结局具有重要临床价值^[2]。基于此,本研究纳入了 242 例 RAS 患者,针对可能的病因进行分析比较,拟建立一个评分系统用于复发性流产的预测。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月~2018 年 12 月于福建省妇幼保健院产前诊断中心就诊的 242 例 RSA 患者的临床病历资料为研究对象。患者年龄为 20~45 岁,平均为 (29.69±4.39) 岁;215 例 <35 岁,≥35 岁有 27 人;发生 RSA 为 2~6 次,平均为 (2.37±0.85) 次;继发性 RSA 为 39 例,原发性 RSA 203 例。

1.2 入组标准 (1)纳入标准:于我院门诊就诊的连续发生 2 次或 2 次以上,28 周之前流产的 RSA 患者。(2)排除标准:此次妊娠为宫外孕或已明确为胚胎染色体异常者;夫妇双方染色体异常者;子宫畸形或有器质性病理改变者;近亲婚配,具有家族性遗传疾病者;凝血功能或肝、肾功能不全者;合并风湿性心脏病、先天性心脏病者。

1.3 研究方法 (1)收集 242 例 RSA 患者年龄、女

方月经史、生育史,流产情况(流产次数、时间),以及双方外周血染色体、家族史等基本资料。(2)筛查复发性流产病因。RSA 患者均通过以下实验室检查进行 RSA 病因筛查:RSA 患者内分泌功能检查,于月经第 2~3 天检查促卵泡生成素、促黄体生成素、雌二醇、孕酮、泌乳素与睾酮 6 项基础性激素水平,并测定甲状腺功能,血糖、胰岛素水平;免疫系统功能检查,包括抗磷脂抗体(抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗 β₂GP1 抗体)、抗核抗体(ANA)、甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体(TPOAb/TgAb);血栓前状态,蛋白 C、蛋白 S、D-二聚体;妇科彩超(全子宫、双附件及双侧子宫动脉血流检测)。(3)结局变量为妊娠成功与妊娠失败,妊娠成功定义为妊娠维持至 ≥28 周的宫内活胎,妊娠 28 周前因胎儿畸形行引产也纳入妊娠成功组,妊娠 28 周前的自然流产都属于妊娠失败,包括死胎、胚胎停育、生化妊娠等。

1.4 观察指标 (1)患者的临床资料;(2)RSA 单因素分析结果;(3)RSA 多因素回归分析结果;(4)RSA 预测模型的建立和危险程度分组结果;(5)模型的有效性检验结果。

1.5 统计学处理 数据处理采用 SPSS23.0 统计学软件,计数资料以 % 表示,采用 χ² 检验,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验。多因素分析行 Logistic 回归分析,运用拟合优度判别发生 RSA 的能力,*P* < 0.05 表示具有统计学意义。

2 结果

2.2 RSA 的单因素分析 通过对 RSA 患者相关危险因素分析发现,ANA 阳性、蛋白 S 缺乏症、蛋白 C 缺乏症、抗磷脂抗体阳性、C4 降低与 RSA 的发生密切相关。见表 1。

* 基金项目:福建省自然科学基金面上项目(编号:202J01339)

通信作者:黄渊清,E-mail:otk696@163.com

表 1 RSA 的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

项目	妊娠成功 (n=208)	妊娠失败 (n=34)	妊娠 失败率(%)	χ^2/t	P
年龄	<35 岁	185	30	14.0	0.015
	≥35 岁	23	4	14.8	
RSA 分型	原发型	178	25	12.3	3.138
	继发型	30	9	23.1	0.077
流产次数	2 次	166	24	12.6	4.017
	3 次	27	4	12.9	0.134
	≥4 次	15	6	28.6	
D-二聚体	<0.4	151	27	15.2	0.698
	≥0.4	57	7	10.9	0.404
糖耐量受损或 胰岛素抵抗 抗磷脂抗体	否	160	25	13.5	0.187
	是	48	9	15.8	0.665
ANA	阴性	153	18	10.5	5.991
	阳性	55	16	22.5	0.014
	阳性	148	14	8.6	11.867
	阳性	60	20	25.0	0.001
C3	1.00± 0.25	0.94± 0.22		0.023	0.880
正常	95	16	14.4		
异常	113	18	13.7		
C4	0.21± 0.12	0.17± 0.07		5.278	0.022
正常	99	9	8.3		
异常	109	25	18.7		
蛋白 C 缺乏	否	155	19	10.9	5.024
	是	53	15	22.1	0.025
蛋白 S 缺乏	否	100	8	7.4	7.126
	是	108	26	19.4	0.008
TPOAb/TGAb	阴性	147	22	13.0	0.494
	阳性	61	12	16.4	0.482
甲状腺功能	正常	182	27	12.9	1.623
	异常	26	7	21.2	0.203
子宫动脉 血流阻力	正常	107	21	16.4	1.250
	增大	101	13	11.4	0.264

2.3 RSA 多因素回归分析 多因素分析显示,ANA 阳性、蛋白 S 缺乏症、抗磷脂抗体阳性是复发性流产患者再次妊娠失败的独立危险因素。见表 2。

表 2 RSA 多因素回归分析

项目	回归 系数	标准误	Wald	P	相对 危险度	95% 可信区间
ANA 阳性	1.282	0.402	10.155	0.001	3.605	1.638~7.932
蛋白 C 缺乏	0.574	0.407	1.993	0.158	1.775	0.800~3.939
蛋白 S 缺乏	0.905	0.452	4.004	0.045	2.471	1.019~5.994
抗磷脂抗体阳性	0.956	0.406	5.552	0.018	2.602	1.174~5.763
C4 降低	0.720	0.435	2.744	0.098	2.055	0.876~4.817
常数项	-8.406	1.477	32.403	0.000	0.000	

2.4 RSA 预测模型的建立和危险程度分组 由于 RSA 各个独立危险因素的回归系数介于 0.905~1.282,故将每个因素简化为相同权重,计为 1 分,以此构建的 APA 评分系统总分介于 0~3 分。由于 0 分组与 1 分组的妊娠失败率无明显差异,故将 0 分组与 1 分组合并,遂将 APA 评分系统分为三组:低危组(0 分和 1 分,0 个或 1 个危险因素),中危组(2 分,2 个危险因素),高危组(3 分,3 个危险因素)。见表 3。

表 3 RSA 预测模型的建立和危险程度分组

组别	分值	妊娠成功 【例(%)】	妊娠失败 【例(%)】	OR	95%CI	P
低危	≤1 分	149(93.7)	10(6.3)	1	/	0.000
中危	2	52(75.4)	17(24.6)	4.871	2.098~11.311	0.000
高危	3	7(50.0)	7(50.0)	14.900	4.365~50.864	0.000

2.5 模型的有效性检验 建模组中 RSA 的 Logistic 回归模型和 APA 评分预测模型的曲线下面积分别为 0.748 与 0.733 (0.637~0.828),两者差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

RSA 的病因复杂,主要包括遗传因素、解剖因素、内分泌因素、感染因素、免疫功能异常、血栓前状态、孕妇的全身性疾病及环境因素等^[3]。本研究结果显示,ANA 阳性、蛋白 S 缺乏症、抗磷脂抗体阳性是复发性流产患者再次妊娠失败的独立危险因素。ANA 又称抗核酸抗原抗体谱,是一系列抗细胞核抗原自身抗体的总称,能与动物细胞核发生反应,主要存在于血清中,ANA 阳性表明自身免疫的激活。许多研究表明,ANA 在 RSA 患者与正常对照组中表达有明显差异^[4]。通过一系列动物模型研究、流产胎盘免疫检测以及临床队列等研究已证实抗磷脂抗体可以导致早期或晚期流产,抗磷脂抗体可通过以下机制导致胎盘高凝状态、血栓栓塞,最终导致胎儿胎死宫内:(1)作用于血管内皮细胞膜磷脂,导致花生四烯酸代谢产物失调,血小板凝集;(2)与血小板膜磷脂结合,激活血小板;(3)抑制抗凝血酶 -III、蛋白 C、蛋白 S 以及 β₂-GPI 抗凝途径导致高凝状态;(4)激活补体,形成免疫复合物,沉积于组织,导致组织受损,组织因子释出^[5]。有研究发现蛋白 S 缺陷者妊娠晚期流产发生率达 5%~8%,而正常对照组仅为 0.0%~0.2%,其流产危险性增加了 3~40 倍。一篇包含 31 项研究的 meta 分析中指出蛋白 S 缺陷症可以导致妊娠早期或妊娠晚期流产发生^[6]。

同时,本研究构建的评分系统预测 RSA 患者妊娠结局敏感性为 0.706,特异性 0.716,曲线下面积为 0.733,与 Logistic 模型的曲线下面积相似,说明了该模型临床运用的简便性和可行性。

综上所述,APA 评分系统能够简单有效的预测 RSA 的发生风险,该系统有助于选择与风险相适应的治疗干预措施,降低 RSA 发生率。

参考文献

- [1]李洁.2016 年中国“复发性流产诊治的专家共识”与 2017 年欧洲“复发性流产诊治指南”的解读[J].实用妇产科杂志,2018,34(11):822-825.
- [2]赵宁,乔宠.复发性流产患者生化妊娠病因的多因素分析[J].现代妇产科进展,2018,27(2):16-18.
- [3]李孟兰,林宁,石慧,等.血浆同型半胱氨酸与先兆流产、复发性流产及继发性不孕的关系[J].中国医药导报,2018,15(33):64-67.
- [4]杨学舟,权效珍.复发性流产妇女焦虑状态及相关因素分析[J].中国妇幼保健,2019,34(6):1329-1330.
- [5]林梦园,杨越波,廖晨怡,等.343 例复发性流产再次妊娠的妊娠结局影响因素分析[J].中国医学创新,2019,16(9):15-19.
- [6]赵一芳,周涛.影响育龄期妇女复发性流产的相关危险因素 logistic 回归分析[J].现代预防医学,2019,46(7):1153-1155,1175.

(收稿日期:2021-05-28)