

# 反复妊娠丢失中西医结合诊疗指南（2023年）

中国中西医结合学会妇产科专业委员会  
《反复妊娠丢失中西医结合诊疗指南》项目组

## 1 背景、目的及意义

反复妊娠丢失（recurrent pregnancy loss, RPL）的定义在流产孕周、流产次数、是否连续发生流产及是否包括生化妊娠等方面尚存争议，结合欧洲人类生殖与胚胎学会（European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE）<sup>[1]</sup>、美国生殖医学学会（American Society for Reproductive Medicine, ASRM）<sup>[2]</sup>和英国皇家妇产科医师协会（Royal College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG）<sup>[3]</sup>有关指南中对RPL的定义，本指南将RPL定义为：连续发生2次及以上妊娠28周前的胚胎/胎儿丢失，包括生化妊娠。根据这一定义，RPL发病率约占育龄妇女的1%~5%<sup>[4]</sup>。

RPL在中医学中属于“滑胎”范畴。中医治疗RPL具有整体调节和辨证论治的优势，可通过改善RPL患者的临床症状、改善卵巢功能、保护黄体功能、改善子宫内膜容受性、调节免疫功能等方面起到安胎作用<sup>[5]</sup>。但目前中西医结合诊治RPL尚存在病因筛查标准不规范、中医辨证分型不统一、中医治疗时点不明确等问题。为解决上述问题，有必要开展RPL中西医结合诊疗指南的制定来进一步规范RPL的临床诊断与治疗工作。本指南由中国中西医结合学会妇产科专业委员会发起，广州中医药大学第一附属医院罗颂平教授团队联合中山大学孙逸仙纪念医院张建平教授团队负责组织执行，兰州大学健康数据科学研究院指南与标准研究中心、世界卫生组织（World Health Organization, WHO）指南实施与知识转化合

作中心、兰州大学证据评价与推荐意见分级、制定和评价（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, GRADE）中心提供方法学支持，制订方法和步骤主要基于2014年世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》<sup>[6]</sup>、2015年中华中医药学会发布的《中医临床诊疗指南编制通则》<sup>[7]</sup>和2022年中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022版）》<sup>[8]</sup>，并参考国际实践指南报告标准（Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT）<sup>[9]</sup>。本指南制订工作组按照循证临床实践指南制订的标准方法与步骤，使其符合临床实际，便于实施，且具有中西医结合特色，适用于治疗RPL的中医院及中西医结合医院等医疗机构，使用人群为从事中医妇科学、中西医结合妇产科学的医务工作者及临床医师，目标人群为RPL患者。

本指南于2020年1月在国际实践指南注册平台（International Practice Guideline Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.cn>）进行了中英文注册（No.IPGRP-2020CN006）。

## 2 指南制定方法

2.1 临床问题的遴选与确定 本指南工作组通过一轮问卷调查，收集了来自全国各个地区30位临床医师的调查问卷，对其进行优化后共得到45个临床问题，再对20位专家发放问卷进行第二轮临床问题重要性调研，根据临床问题的重要性排序最终纳入了14个临床问题。

2.2 证据的检索与筛选 证据评价组按照PICO（population: 人群, intervention: 干预, comparison: 对照, outcome: 结局）原则对最终纳入的14个临床问题进行解构，并按照主题词结合自由词的方式进行系统检索。

2.3 检索策略 检索PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、中国知网、万方、中国生物医学文献数据库和维普数据库，补充检索谷歌学术、百度学术（取前100条），同时追溯纳

基金项目：广东省科学技术厅，广东省重点领域研发计划项目（No.2020B1111100003）；广州市科学技术局广州市中医药防治女性生殖障碍重点实验室建设项目（No.202201020383）；广州地区中西医协同临床重大创新技术建设项目（No.穗卫函〔2023〕2318号）；国家中医药管理局青年岐黄学者培养项目（No.国中医药人教函〔2022〕256号）

通讯作者：罗颂平，Tel: 020-36585434, E-mail: luosongping@gzucm.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20231225.122

入文献的参考文献列表，主要纳入系统评价和 Meta 分析、网状 Meta 分析、随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、队列研究、病例对照研究等研究类型。检索国家健康与临床卓越研究所 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)、ESHRE、ASRM 等机构官方网站，主要纳入相关指南。检索时间为 2022 年 6 月，并于 2023 年 6 月进行补充检索，发表语言限定为中英文，检索去重后得到 69 739 篇相关文献。每个临床问题均由两位证据评价组成员按照题目、摘要和全文的顺序独立逐级筛选文献并核对，如存在分歧，则通过讨论或咨询第三方解决。

## 2.4 纳入及排除标准

**2.4.1 纳入标准** (1) RPL 的指南、共识、临床路径、书籍等，可解答本次指南相关问题者；(2) RPL 的系统评价、Meta 分析、网状 Meta 分析、RCT、队列研究、病例对照研究等，可解答本次指南相关问题者。

**2.4.2 排除标准** (1) 非中英文语言文献；(2) 与解答相应临床问题无关的临床研究；(3) 不足以影响临床的理论探讨；(4) 质量较差的临床报道；(5) 未取得广泛共识的病案临床报道。

**2.5 文献筛选及资料提取** 应用 EndNote X8 软件进行文献管理，首先进行文献去重，然后排除不符合文献，进而采用 Excel 表提取文献相关资料。

**2.6 纳入研究方法学质量评价** 采用系统评价偏倚风险评价工具 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR)<sup>[10]</sup>、Cochrane 偏倚风险评价工具 (Risk of Bias, ROB)<sup>[11]</sup> 和纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS)<sup>[12]</sup> 分别对纳入的系统评价和 Meta 分析 (网状 Meta 分析)、RCT、队列研究与病例对照研究进行方法学质量评价，优先使用证据等级高的证据。

**2.7 证据等级分级标准及推荐强度** 遵循循证医学原则，证据等级参照 GRADE 分级系统<sup>[13]</sup>，将证据等级划分为高、中、低和极低 4 个等级 (表 1)。本指南研究证据为系统评价和 Meta 分析，将其视为最高级别证据，根据 GRADE 系统进一步进行证据等级划分，即根据证据中的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚，将证据质量分为高、中、低和极低等级。

推荐强度参照目前公认和被普遍采用的 GRADE 中的推荐意见，分为强推荐和弱推荐 (表 2)。本指南推荐意见根据证据质量、价值观念与偏好、成本与资

源耗费、中西医结合的现状和经验、可行性和可及性等，系统考虑干预措施的利弊平衡，并经临床专家充分讨论达成共识。

表 1 GRADE 证据质量分级与定义

证据质量分级	代码	定义
高	A	对观察值非常有把握：观察值接近真实值
中	B	对观察值有中等把握：观察值有可能接近真实值，但亦有可能差别很大
低	C	对观察值的把握有限：观察值可能与真实值有较大差别
极低	D	对观察值几乎无把握：观察值与真实值可能有极大差别

表 2 GRADE 推荐强度分级与说明

推荐等级	代码	说明
强推荐	1	强推荐：明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐	2	弱推荐：利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

## 3 推荐意见的形成

指南制订工作组基于纳入的证据，同时考虑了中国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊平衡，初拟出适合我国临床实践的推荐意见，并进行了两轮德尔菲调研收集专家意见。两轮专家调研中共识率  $\geq 80\%$  的推荐意见纳入本指南。举行专家共识会进一步完善后，形成了最终 14 个临床问题及 29 条推荐意见。

## 4 推荐意见及证据描述

本指南共包含 29 条推荐意见，主要包括 RPL 病因筛查、西药治疗 RPL、中医药治疗 RPL、RPL 患者的妊娠时机评估、心理状态评估及体重管理等 6 个方面。

**临床问题 1:** 针对 RPL 内分泌方面的病因，应该进行哪些检查？

**推荐意见 1.1:** 建议 RPL 患者在月经 2~5 天常规进行基础性激素检查 [ 卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (estradiol, E<sub>2</sub>)、雄激素、催乳素 (prolactin, PRL) ] 以及黄体期 (排卵后 5~7 天) 孕酮 (progesterone, P) 和 E<sub>2</sub> 检测 (2C)。

**证据描述:** Meta 分析显示，卵巢储备不良与 RPL 之间存在明显的关联<sup>[14]</sup>，及早关注性激素水平可为 RPL 患者提供必要的治疗。研究发现 PRL 与 E<sub>2</sub>、P 之间存在明显的负相关，且高 PRL 会导致更高的早期流产率<sup>[15]</sup>。2016 年《复发性流产诊治专家共识》<sup>[16]</sup> 2020 年《自然流产诊治中国专家共识》<sup>[17]</sup> 建议 RPL 患者进行生殖激素检测 [ 包括月经周期第 2、

3 天的 FSH、LH、E<sub>2</sub>、P、雄激素、PRL 和 黄体高峰期 的 P 水平 ]。

推荐意见 1.2: 建议 RPL 患者在妊娠前和妊娠早期检测甲状腺功能 [包括血清游离甲状腺素、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体] (1B), 必要时可完善血清游离三碘甲腺原氨酸、血清总三碘甲腺原氨酸、血清总甲状腺素、甲状腺球蛋白抗体检查 (2C)。

证据描述: Meta 分析发现甲亢患者妊娠期间接受治疗可以降低自然流产等不良妊娠结局的发生率<sup>[18]</sup>。2022 年 1 项队列研究 (11 194 002 例)<sup>[19]</sup> 探讨孕前 TSH 水平与妊娠时间和自然流产风险的关系发现, 与 TSH 水平在 0.37~2.49 mIU/L 比较, 高 TSH 组发生自然流产的风险增加 [TSH : 4.88~9.99 mIU/L, OR 1.33, 95%CI (1.28, 1.38); TSH>10.00 mIU/L, OR 1.25, 95%CI (1.14, 1.36)]。研究发现 RPL 与甲状腺自身免疫疾病相关, 甲状腺过氧化物酶自身抗体 (thyroid peroxidase antibodies, TPOAb) 阳性的 RPL 患者流产率高于 TPOAb 阴性组<sup>[20, 21]</sup>。亚临床甲状腺功能减退症 (subclinical hypothyroidism, SCH) 也可能与不良妊娠结局相关。1 项针对 5 405 例妊娠期 SCH 患者采用甲状腺激素治疗对孕妇及胎儿影响的研究发现, 与未接受治疗的患者比较, 妊娠期 SCH 患者接受甲状腺激素治疗可降低流产、死产风险, 但增加早产、妊娠糖尿病和先兆子痫的风险; 亚组分析显示, 仅在基线 TSH>4.0 mIU/L 的妇女中, 才能观察到治疗对妊娠丢失的益处, 然而这项研究未说明患者是否有甲状腺自身抗体<sup>[22]</sup>。根据现有证据, 可以考虑对 TSH 浓度 >4.0 mIU/L 的 SCH 女性进行左旋甲状腺素治疗。

推荐意见 1.3: 推荐伴有多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 的 RPL 患者在妊娠前完善基础性激素六项、葡萄糖耐量试验和胰岛素释放试验检测 (1B)。

证据描述: PCOS 与 RPL 患者的妊娠结局可能与 PCOS 的合并症 (包括肥胖、代谢综合征、高胰岛素血症及高雄激素血症等) 有关。研究发现 RPL 患者的空腹血糖、空腹血浆胰岛素、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 稳态模型评估显著升高, 葡萄糖与胰岛素比值显著降低, IR、PCOS 发生率较高<sup>[23, 24]</sup>。

临床问题 2: 针对 RPL 免疫方面的病因, 应该进行哪些检查?

推荐意见 2.1: 推荐对 RPL 患者筛查标准抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, aPL) 3 项 [狼疮

抗凝物 (lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibodies, aCL) 和抗  $\beta$ 2 糖蛋白 I 抗体 (anti- $\beta$ 2 glycoprotein I antibodies, anti- $\beta$ 2GP I Ab)] 以明确是否有抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 存在 (1C), 不建议常规进行非标准 aPL 筛查 (2C)。

证据描述: APS 是以血液循环中存在可引起血栓或病理妊娠等不良后果的 aPL 为主要特征的一种自身免疫性疾病, 与 RPL 关系密切。APL 包括 LA、aCL 及 anti- $\beta$ 2GP I Ab 等。

Meta 分析及相关研究表明 LA、aCL、anti- $\beta$ 2GP I Ab 与 RPL 相关<sup>[25-27]</sup>, 且降低抗体滴度可改善 RPL 患者的妊娠结局<sup>[28, 29]</sup>。2020 年 1 项研究<sup>[30]</sup> 评估了血清学阴性的 APS 患者中非标准 aPL 的诊断价值, 结果显示至少可检出 1 种非标准 aPL 的血清学阴性的 APS 患者达到 60.9%, 在非标准 aPL 谱中, 免疫球蛋白 G (immunoglobulin, IgG) 型 PS/PT 和 IgG 型  $\beta$ 2GP I 结构域 1 在诊断 APS 中显示出更好的诊断和预测预后价值。对于非标准 aPL 筛查的临床意义, 目前尚存较大争议<sup>[31]</sup>, 认为在非标准 aPL 中, 只有抗  $\beta$ 2 糖蛋白 1 结构域 1 抗体和 APS/PT 抗体被认为可能与 RPL 有潜在关联, 其他非标准抗体尚未发现与 RPL 有显著关联, 故主张多数非标准 aPL 不应作为常规筛查项目<sup>[32]</sup>。

推荐意见 2.2: 建议 RPL 患者选择检查标准 aPL3 项 (LA、aCL、anti- $\beta$ 2GP I Ab)、抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗可溶性抗原抗体、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体及与其自身免疫性疾病临床表现相应的自身抗体检查 (2C)。

证据描述: 研究发现系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS)、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 及未分化结缔组织病 (undifferentiated connective tissue disease, UCTD) 等全身性自身免疫性疾病产生自身抗体, 可导致凝血和免疫功能紊乱, 进而导致不良妊娠结局<sup>[33-37]</sup>。妊娠过程中免疫系统会发生一系列复杂的变化, 加之激素水平的影响, 会加重大多数自身免疫性疾病所导致的局部组织或全身免疫炎症损伤, 引发血管内皮损伤促使血栓形成, 进而影响胎盘的供血和胎儿发育, 导致流产、死胎、早产、子痫前期和胎儿生长受限等诸多不良妊娠结局。

临床问题 3: 针对免疫因素引起的 RPL, 应该选择哪些治疗方案?

**推荐意见 3.1:** 伴有 APS 的 RPL 患者, 推荐联合风湿免疫科医师共同管理, 根据疾病的种类及严重程度制订免疫抑制剂使用方案, 酌情使用羟氯喹、糖皮质激素, 必要时静脉输注免疫球蛋白 (1B)。

**证据描述:** 研究表明 SLE、SS、RA、UCTD 等可显著增加自然流产、死产等不良妊娠结局的风险, 因此, 对于患有自身免疫性疾病的 RPL 患者, 应由风湿病学家和产科医生进行孕前评估和密切产前监测<sup>[37-39]</sup>。妊娠合并风湿免疫病的免疫抑制治疗, 在减少妊娠不良事件发生率、控制和降低妊娠期疾病活动度中尤为关键。2020 年《自然流产诊治中国专家共识》<sup>[17]</sup> 推荐针对 RPL 合并 SLE、SS、SSc 以及 UCTD 等风湿免疫病患者, 妇产科及生殖科医生应联合风湿免疫科医生共同管理制定免疫抑制剂的给药原则和方案。

2021 年 1 篇系统评价<sup>[40]</sup> 支持使用低剂量阿司匹林 (low dose aspirin, LDA) 加低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 作为预防 APS 女性再次流产的一线治疗方案, 并肯定羟氯喹、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 和泼尼松的疗效。2020 年《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》<sup>[41]</sup> 建议对于常规治疗失败的难治性产科 APS, 最常见治疗方案为使用治疗剂量的 LMWH, 并且在妊娠前使用 LDA 和羟氯喹的基础上, 妊娠期可考虑加用小剂量泼尼松 (孕早期  $\leq 10$  mg/d) 或等效剂量的其他糖皮质激素。IVIG 仅可作为非一线药物尝试。对于 IVIG 的使用, 2017 年韩国生殖免疫学会指南<sup>[42]</sup> 不推荐常规使用 IVIG 治疗伴有自身免疫性疾病的 RPL 患者, 2020《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》<sup>[41]</sup>、2020 年《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》<sup>[43]</sup> 则建议将 IVIG 作为非一线药物尝试, 在联合使用羟氯喹、糖皮质激素和抗凝抗血小板方案治疗仍无效的情况下考虑采用。

**推荐意见 3.2:** 对不明原因 RPL 患者, 不建议使用糖皮质激素、羟氯喹、IVIG、淋巴细胞免疫疗法 (lymphocyte immunization therapy, LIT)、重组人粒细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$  抑制剂、脂肪乳等作为常规治疗方案 (2B)。

**证据描述:** 大约 40%~50% 的 RPL 患者自然流产的病因不明确, 被称为不明原因 RPL<sup>[44]</sup>。目前, 不明原因 RPL 的治疗缺少有效统一的方法, 现有的治疗方案主要针对免疫因素方面。2018 年 1 篇 Meta 分析<sup>[45]</sup> 研究不同免疫疗法 (IVIG、LIT)、宫内输注粒

细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$  抑制剂以及糖皮质激素) 对不明原因 RPL 的治疗效果, 结果提示其在提高不明原因 RPL 患者的活产率方面没有明显效果。Meta 分析发现糖皮质激素治疗可提高不明原因 RPL 的临床妊娠率和活产率, 但对流产率无明显效果<sup>[46]</sup>。基于使用糖皮质激素会导致更高的糖尿病和高血压病风险, 本指南不推荐对不明原因 RPL 进行常规糖皮质激素治疗, 有待高质量的 RCT 提供可靠证据。现有 Meta 分析对 IVIG 在改善 RPL 患者的妊娠结局方面结论不一致, 主要是各项研究中使用的方案不同, 包括 IVIG 剂量与治疗疗程不同<sup>[47-49]</sup>。但有 RCT 发现, 在怀孕早期连续 5 天重复给予 IVIG (400 mg/kg), 可显著增加有 4 个或更多原因不明的 RPL 妇女活产率<sup>[50]</sup>。Meta 分析及 RCT 发现重组人粒细胞集落刺激因子在提高不明原因 RPL 活产率无明显益处<sup>[51, 52]</sup>。目前关于脂肪乳治疗 RPL 的临床研究较少且研究质量较为低下, 缺乏临床证据支持 RPL 患者使用脂肪乳。

**临床问题 4:** 针对 RPL 血栓前状态方面的病因, 应该进行哪些检查?

**推荐意见 4.1:** 针对 RPL 血栓前状态的筛查, 建议筛查蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 III (2C)。

**证据描述:** 血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 的遗传因素存在显著的种族差异。在汉族人群中, 蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶 (antithrombin, AT) 缺乏是最常见的遗传性 PTS 类型。在国内受试人群中, 蛋白 C、蛋白 S 和 AT 缺乏症的检出率分别为 1.15%、1.49%、2.29%<sup>[53]</sup>。研究发现 RPL 患者血浆 AT-III、蛋白 C、蛋白 S 异常降低, 提示机体存在血液高凝态倾向, 通过检测上述指标对预测 RPL 有临床指导意义<sup>[54-56]</sup>。

**推荐意见 4.2:** 针对 RPL 血栓前状态的筛查, 不建议常规检测凝血因子 V 基因 Leiden 突变、凝血酶原基因突变、纤溶酶原激活物抑制物-1 基因突变和亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因突变 (2C)。

**证据描述:** 多项研究发现母体凝血因子 V 基因 Leiden 突变携带与 RPL 无明显相关性<sup>[57, 58]</sup>。现有研究提示, 在中国人群中凝血酶原基因 G20210A 突变较少见, 凝血酶原基因多态性与 RPL 的关系目前仍未完全明确<sup>[59]</sup>。Meta 分析发现, 纤溶酶原激活物的抑制剂-1 (4G/5G) 多态性与白种人 RPL 风险增加相关, 然而在亚洲人群中未观察到显著的相关性<sup>[60]</sup>。1 项系统评价发现, 除少数欧洲人群外, 其他地区纤

溶酶原激活物的抑制剂 -1 4G 等位基因突变与流产的风险并无明确的联系<sup>[61]</sup>。Meta 分析发现杂合 / 纯合 MTHFR C677T 突变与不明原因 RPL 的发生无显著相关性<sup>[62]</sup>。

**推荐意见 4.3:** 针对 RPL PTS 的筛查, 推荐常规检测血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) (1B)。

**证据描述:** Hcy 是 PTS 的独立危险因素, 可引起血管内皮细胞损伤、胎盘或子宫螺旋动脉血栓形成, 导致胎儿供血不足, 严重时会导致流产、胎儿死亡和其他不良妊娠结局。Meta 分析发现 RPL 的患者血清 Hcy 水平高于正常对照组, 差异有统计学意义<sup>[63, 64]</sup>。然而, 降低 Hcy 水平是否有助于降低 RPL 风险, 仍需要前瞻性研究来证实。

**临床问题 5:** 针对 PTS, 应用抗凝疗法治疗 RPL 的有效性和安全性如何?

**推荐意见 5.1:** 推荐采用 LMWH 联合 LDA 对合并 APS 的 RPL 患者进行抗凝治疗 (1B)。

**证据描述:** RPL 合并 PTS 的治疗目的是通过减少或消除血栓形成以减少流产及其他产科并发症的发生。Meta 分析支持使用 LDA 联合 LMWH 作为预防 APS 女性流产的有效治疗<sup>[65-67]</sup>。我国《复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识》<sup>[68]</sup> 建议针对高风险 aPL 谱携带者可单用 LDA。对有明确产科 APS 病史 (无血栓史) 的患者, 建议妊娠前即开始使用 LDA, 备孕当月月经干净开始或一旦受孕即开始使用预防剂量的普通肝素或 LMWH。关于药物使用疗程, 需要临床医生在全面评估后决定。

**推荐意见 5.2:** 针对不明原因 RPL, 不建议阿司匹林或 LMWH 作为常规治疗方案 (2B)。

**证据描述:** 阿司匹林及 LMWH 在不明原因 RPL 患者中的使用效果目前尚存较大争议。Meta 分析发现 LMWH 联合阿司匹林不能改善不明原因 RPL 患者的妊娠结局<sup>[69]</sup>。有研究表明 LMWH 治疗可能会降低 3 次或更多流产史女性的流产率, 但对于既往 2 次流产史的女性, 不能降低其流产率<sup>[70]</sup>。

**推荐意见 5.3:** 建议使用 LMWH 或阿司匹林治疗期间定期监测血常规、肝肾功能以及凝血功能以监测药物不良反应, 当出现药物不良反应时, 调整药物用量或停药观察, 必要时更换药物品种 (2C)。

**证据描述:** LMWH 相对分子质量小、半衰期长、作用持久、不良反应少, 妊娠期使用 LMWH 有较好的安全性。Meta 分析发现, 与未使用肝素比较, 使用肝素组的出血发生率差异无统计学意义<sup>[71, 72]</sup>。但由于存在个体差异, 使用 LMWH 仍存在出血与抗凝

不足的风险。Meta 分析发现妊娠期间使用肝素联合阿司匹林会对凝血功能 (包括活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、血浆凝血酶原时间和纤维蛋白值等) 产生明显影响<sup>[73]</sup>, 以及增加产后出血风险<sup>[74]</sup>。虽然孕期合理使用 LMWH 或 LDA, 一般无明显的不良反应, 但出于安全考虑, 用药期间仍建议定期监测血小板数量及其他凝血功能指标, 并密切观察有无出血、皮疹以及过敏等不良反应。根据抽血检查结果及是否出现出血症状来调整 LDA 用量。

**临床问题 6:** 针对黄体功能不足 (luteal phase deficiency, LPD), 运用黄体支持治疗 RPL 的有效性如何?

**推荐意见 6.1:** 建议 RPL 患者妊娠后补充黄体酮以提高活产率, 优先选择口服孕激素 (2C)。

**证据描述:** 目前针对 LPD 多采用经验性的孕激素补充治疗<sup>[75]</sup>, 孕激素的给药途径包括口服、肌肉注射、阴道给药。其中口服地屈孕酮的生物利用度可达 28%, 低剂量即可起效, 对肝脏负荷小, 不良反应小, 用于先兆流产保胎明显优于口服微粒化黄体酮, 患者依从性更好<sup>[76]</sup>。Meta 分析发现孕激素可能降低先兆流产患者的流产风险, 口服孕激素比阴道给药效果更好, 且地屈孕酮降低流产风险的效果优于天然黄体酮<sup>[77]</sup>。补充孕激素治疗能否降低 RPL 患者的流产率, 现有 Meta 分析得出不一致的结论<sup>[78, 79]</sup>。亦有研究发现, 与安慰剂组比较, 每天使用黄体酮阴道栓剂 (每次 400 mg, 每天 2 次) 组流产率较低, 活产率较高, 但结果无统计学意义。此外, 黄体酮经阴道给药可能会出现阴道刺激症状, 如果患者出现阴道出血或先兆流产时, 不愿或不敢继续阴道上药<sup>[80, 81]</sup>。2021 年中国《孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南》<sup>[82]</sup>、2016 年《孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识》<sup>[83]</sup> 均推荐首选口服地屈孕酮。具体使用方法为: 地屈孕酮每日 20~40 mg, 分 1 次或 2 次服用, 妊娠剧吐患者应谨慎使用。建议孕激素持续使用至前次流产的孕周后 1~2 周, 若无先兆流产表现, 超声检查正常, 可予以停药。若治疗过程中, 临床症状 (阴道流血、下腹痛等) 加重、 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 水平持续不升或者下降、B 超检查提示难免流产, 考虑流产不可避免, 应停药并终止妊娠。

**推荐意见 6.2:** 推荐使用孕激素治疗不明原因 RPL 患者以提高活产率 (1B)。

**证据描述:** Meta 分析提示孕激素治疗可降低不明原因 RPL 的流产率<sup>[84]</sup>。2021 年中国《孕激素维

持妊娠与黄体支持临床实践指南》<sup>[82]</sup> 推荐不明原因 RPL 患者从排卵后 3 天内使用孕激素至孕 10 周, 或至前次流产的孕周后 1~2 周, 若无先兆流产表现, 超声检查正常, 可予以停药。

临床问题 7: 中医药治疗 RPL 应遵循哪些治疗原则?

推荐意见 7.1: 中医药治疗 RPL 应“预防为主, 防治结合”, 以补肾健脾、益气养血、调理冲任为主, 预培其损 (1B)。孕后应遵循治病与安胎并举的治疗原则, 动态观察母体和胚胎的情况, 治疗时间应超过以往堕胎、小产之孕周 (专家意见)。

证据描述: 2021 年全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中医妇科学》<sup>[85]</sup> 提出: 治疗 RPL 应“预防为主, 防治结合”。孕前需检查相关流产原因, 治疗以补肾健脾、益气养血、调理冲任为主, 预培其损。经不调者, 当先调经; 若因他病而致 RPL 者, 当先治他病。一旦妊娠或怀疑有孕, 应立即予保胎治疗。治疗期间, 应动态观察母体和胎元之情况, 治疗期限应超过以往堕胎、小产之孕周。若因胎元不健以致滑胎, 则非药物治疗可以奏效。

临床问题 8: RPL 患者妊娠前何时开始中医调理? 妊娠后何时开始安胎治疗?

推荐意见 8.1: 推荐 RPL 患者再次尝试妊娠前至少经过 3 个月经周期的辨证调理, 证候改善后可计划再次妊娠 (1B)。对于高龄 (>35 岁) 或卵巢储备功能下降的患者, 建议调理 3 个月后尽快尝试妊娠 (专家意见)。建议 RPL 患者确定妊娠后立即进行安胎治疗以减少再次流产的发生 (2C)。

证据描述: Meta 分析发现, 在预培其损理论指导下, 中药孕前治疗 3 个月经周期可以提高妊娠成功率、保胎成功率及活产率<sup>[86, 87]</sup>。RCT 研究发现孕前预培其损调理 3 个月经周期可明显提高 RPL 患者的临床疗效及血清 P、hCG 值, 差异有统计学意义<sup>[88, 89]</sup>。研究表明, 自然流产后至少 3 个月受孕可降低再次流产的风险<sup>[90]</sup>。孕后尽快采用中医药安胎治疗可改善 RPL 患者的妊娠结局。1 项队列研究探讨对 RPL 患者怀孕后不同孕周开始治疗对妊娠结局的影响, 结果发现孕 6 周前开始保胎治疗可提高妊娠成功率<sup>[91]</sup>。

临床问题 9: RPL 患者非妊娠期的中医证型有哪些? 各证型分别选用什么治法和代表方?

推荐意见 9.1: RPL 非妊娠期的中医辨证分型有肾气虚弱证、肾虚血瘀证、脾肾两虚证、气血两虚证、阴虚血热证 (2C)。

证据描述: 1 项调查研究<sup>[92]</sup> 探讨 RPL 患者的孕

前中医证候分布, 发现 RPL 患者中肾虚证占 89.1%、脾肾两虚证占 10.4%、气血虚弱证占 0.5%。其中肾虚证又包含单纯肾虚证 (48.9%), 以及肾虚夹血瘀 (19.0%), 肾虚夹血热 17 例 (7.70%), 肾虚夹湿热 14 例 (6.3%), 肾虚夹痰湿 10 例 (4.5%), 肾虚夹肝郁 6 例 (2.70%) 等 5 种亚型。

2019 年 1 项 RCT<sup>[93]</sup> 发现孕前服用滋肾育胎丸联合地屈孕酮治疗 RPL 较单独使用地屈孕酮继续妊娠率较高 (90.6% vs 71.8%), 流产率较低 (28.1% vs 9.3%), 差异有统计学意义。2020 年 1 项 RCT<sup>[94]</sup> 探讨补肾健脾方孕前干预对治疗 RPL 的效果, 结果发现寿胎丸合四君子汤与西药治疗比较, 妊娠成功率更高 [OR 2.02, 95%CI (1.51, 2.70)]。1 项 RCT<sup>[95]</sup> 观察孕前 2 周开始服用泰山磐石散联合地屈孕酮用于不明原因 RPL 患者的疗效, 提示联合组早期流产率显著低于单纯地屈孕酮组 (5.36% vs 19.64%), 且保胎成功率明显高于地屈孕酮组 (91.07% vs 73.21%), 差异均有统计学意义。1 项 RCT<sup>[96]</sup> 探讨加味两地汤治疗 RPL 的疗效, 相较于孕前服用阿司匹林肠溶片组, 加减两地汤组妊娠率较高 (80% vs 90%), 妊娠 12 周成功率亦较高 (60% vs 80%), 差异均有统计学意义。

参考国家中医药管理局《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案》<sup>[97]</sup>《24 个专业 105 个病种中医临床路径》<sup>[98]</sup> 相关推荐, 制定了 RPL 非妊娠期的中医辨证分型、治法及代表方, 见表 3。

临床问题 10: RPL 患者妊娠期的中医证型有哪些? 各证型分别选用什么治法和代表方?

推荐意见 10.1: RPL 患者妊娠期的中医辨证分型有肾虚证、脾肾两虚证、气血虚弱证、肾虚血热证、肾虚血瘀证 (2C)。

证据描述: 文献研究<sup>[99]</sup> RPL 的中医证治分布规律 (7 315 篇), 结果发现 RPL 常见证型为脾肾两虚 (39.96%), 肾气亏损 (25.86%), 气血两虚 (15.53%), 肾虚血瘀 (9.82%), 肾虚血热 (2.62%), 其他证型 (6.21%)。常见治法为 (1) 补肾健脾、固冲安胎; (2) 补肾益气、固冲安胎; (3) 益气养血, 固冲安胎; (4) 补肾固冲, 活血安胎; (5) 滋肾养阴, 清热安胎。Meta 分析发现, 在妊娠早期, 寿胎丸联合西药治疗不明原因 RPL 优于单独西药组, 可降低早期流产率, 且未见明显不良反应<sup>[100]</sup>。多项研究表明加味寿胎丸单用或联合西药治疗肾虚型早期先兆流产在改善中医证候积分、提高保胎成功率方面较单独西医治疗组更有优势<sup>[101-103]</sup>。2022 年 1 项大样本

表3 RPL 非妊娠期各中医证型辨治推荐意见

证型	主要症状	治法	推荐方药	推荐中成药	推荐等级
肾气虚弱证	主症: 屡孕屡堕, 甚或应期而堕, 夜尿频多; 次症: 月经后期, 经色淡暗, 头晕耳鸣, 腰膝酸软, 性欲淡漠; 舌淡, 苔薄白, 脉沉弱	补肾益气, 调经固冲	补肾固冲丸加减(菟丝子、川断、党参、白术、阿胶、杜仲、巴戟天、当归、熟地、鹿角霜、枸杞子、砂仁)	滋肾育胎丸	2B
脾肾两虚证	主症: 屡孕屡堕, 甚或应期而堕, 腰膝酸软, 下腹坠胀; 次症: 月经初潮推迟或周期推后, 头晕, 神疲肢倦, 夜尿频多, 纳呆便溏; 舌质淡, 边有齿痕, 苔薄白, 脉沉弱	补肾健脾, 养血固冲	寿胎丸合四君子汤加减(菟丝子、桑寄生、续断、阿胶、党参、白术、茯苓、甘草)	补中益气丸、滋肾育胎丸	2B
气血两虚证	主症: 屡孕屡堕, 神疲乏力, 面色苍白或萎黄; 次症: 心悸气短, 头晕眼花; 舌淡, 苔薄白, 脉细弱	益气养血, 固肾调冲	泰山磐石饮加减(人参、黄芪、当归、续断、黄芩、白芍、熟地、川芎、砂仁、白术、炙甘草)	八珍颗粒、复方阿胶浆	2B
阴虚血热证	主症: 屡孕屡堕, 甚或应期而堕, 口干咽燥, 手足心热; 次症: 月经量少或多, 经色鲜红, 质黏稠, 潮热盗汗; 舌红, 少苔, 脉细数	滋肾益阴, 凉血调冲	两地汤加减(生地、地骨皮、玄参、麦冬、阿胶、白芍)	知柏地黄丸、大补阴丸	2B
肾虚血瘀证	主症: 屡孕屡堕, 甚或应期而堕, 腰膝酸软, 经血色暗有块; 次症: 头晕耳鸣, 小腹疼痛或刺痛拒按; 舌质紫暗, 或有瘀斑瘀点, 苔薄白, 脉沉涩	补肾活血, 调固冲任	补肾固冲丸合桂枝茯苓丸加减(菟丝子、续断、巴戟天、杜仲、当归、熟地黄、枸杞子、鹿角霜、阿胶、党参、白术、大枣、砂仁; 桂枝、茯苓、赤芍药、牡丹皮、桃仁)	桂枝茯苓丸	2D

RCT (2 265 例) 表明滋肾育胎丸可显著提高新鲜胚胎移植后的活产率<sup>[104]</sup>。多项研究发现滋肾育胎丸联合西药能显著提高保胎成功率, 临床疗效优于单用西药组, 差异有统计学意义<sup>[105-108]</sup>。1 项 RCT<sup>[109]</sup> 探讨寿胎丸合补中益气汤治疗 RPL 的临床效果, 发现与单纯西药对照组比较, 西药联合寿胎丸合补中益气汤总有效率 (91.07%) 高于对照组 (76.79%), 差异有统计学意义。1 项 RCT<sup>[110]</sup> 观察孕康口服液联合主动免疫治疗同种免疫型 RPL 疗效, 提示主动免疫结合孕康口服液组妊娠成功率 (87.7%) 高于单用免疫治疗组 (73.9%), 差异有统计学意义。

结合国家中医药管理局《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案》<sup>[97]</sup>《24 个专业 105 个病种中医临床路径》<sup>[98]</sup> 相关推荐, 制定了 RPL 妊娠期的中医辨证分型、治法及代表方, 见表 4。

临床问题 11: RPL 患者妊娠期间辨证为血瘀证或肾虚血瘀证时可以使用哪些活血化瘀药物?

推荐意见 11.1: 在准确辨证基础上, 并获得患者充分知情同意的情况下, 兼有血瘀症状的 RPL 患者在妊娠期间可适当使用活血化瘀药物 (2B)。

推荐意见 11.2: RPL 患者妊娠期可按照辨证分型选择活血化瘀药物, 使用时应严格遵守《中华人民共

表4 RPL 妊娠期各中医证型辨治推荐意见

证型	主要症状	治法	推荐方药	推荐中成药	推荐等级
肾虚证	主症: 孕后或见阴道少量出血, 腰膝酸软, 夜尿频多; 次症: 或小腹坠胀痛, 头晕耳鸣; 舌淡, 苔薄白, 脉沉弱滑	补肾益气安胎	寿胎丸《医学衷中参西录》加味(菟丝子、桑寄生、阿胶、川断、苎麻根、杜仲)	滋肾育胎丸、保胎灵胶囊	2B
脾肾两虚证	主症: 孕后或见阴道少量出血, 或腰酸腹坠; 次症: 头晕, 神疲肢倦, 夜尿频多, 纳呆便溏; 舌质淡, 边有齿痕, 苔薄白, 脉沉细略滑	固肾健脾安胎	寿胎丸《医学衷中参西录》合补中益气汤《脾胃论》加减(菟丝子、桑寄生、阿胶、川断、党参、炒白术、淮山药、黄芪)	滋肾育胎丸	2B
肾虚血热证	主症: 孕后或见阴道少量出血, 色鲜红或深红, 腰痛或小腹下坠, 口干咽燥; 次症: 两膝酸软, 夜尿频多, 心烦少寐, 手足心热, 小便短黄, 大便秘结; 舌质红, 苔黄或苔薄, 脉滑数或脉滑细数	滋肾凉血安胎	寿胎丸《医学衷中参西录》合保阴煎《景岳全书》加减(生地、熟地、白芍、黄芩、黄柏、续断、菟丝子、桑寄生、阿胶、旱莲草)	孕康口服液	2B
气血虚弱证	主症: 孕后或见阴道少量出血, 乏力, 头晕眼花; 次症: 面色苍白或萎黄, 心悸气短; 舌淡, 苔薄白, 脉细滑无力	益气养血安胎	胎元饮《景岳全书》加减(党参、白术、熟地、当归身、白芍、杜仲、陈皮、炙甘草、桑寄生)	阿胶补血颗粒	2C
肾虚血瘀证	主症: 孕后或见阴道少量出血, 或腰酸腹痛; 次症: 头晕耳鸣, 面色晦暗; 舌质紫暗, 或有瘀斑瘀点, 苔薄白, 脉沉细略滑	益肾祛瘀安胎	寿胎丸《医学衷中参西录》合加味圣愈汤《兰室秘藏》加减(黄芪、党参、当归、参三七、熟地、白芍、菟丝子、桑寄生、阿胶、杜仲、续断、砂仁)		2D

和《中国药典》相关要求，不使用妊娠禁用和忌用的药物，酌情使用妊娠慎用中药，并根据病情控制剂量与疗程（2B）。

推荐意见 11.3: 妊娠期间根据 RPL 患者病情可考虑使用的活血化瘀药物有丹参 10~15 g、鸡血藤 9~15 g、三七煎服 3~9 g，研粉吞服 1~3 g（2C）。

证据描述: 根据《血瘀证中西医结合诊疗共识》<sup>[11]</sup> 中血瘀证的诊断标准，若患者辨证为兼夹有血瘀之象，则治疗上可适当辅以活血化瘀药物。Meta 分析发现补肾活血类中药单独应用或与西药联合应用对比单用西药治疗，能提高 RPL 患者保胎有效率及活产率，降低再次流产的发生率，尤其对 aCL 阳性 RPL 及不明原因 RPL 效果显著<sup>[112]</sup>。因妊娠期使用活血化瘀药物有引起出血的风险，且大部分活血化瘀中药属于妊娠慎用药或禁忌药，因此临床使用此类药物时，务必与患者详细沟通病情及相关风险，取得患者知情同意后再行使用。

1 项 Meta 分析发现 RPL 患者妊娠期间使用活血化瘀药物联合 LMWH 能提高孕 12 周胚胎存活率、保胎成功率、新生儿活产率，改善患者临床症状、aCL 转阴率及凝血、纤溶系统相关实验室指标<sup>[113]</sup>。2020 年《中华人民共和国药典》<sup>[114]</sup> 中明确指出妊娠禁用的活血化瘀类药物有：虻虫、黑种草子、干漆、闹羊花、蜈蚣、三棱、水蛭、莪术、斑蝥、千金子、千金子霜、阿魏、天山雪莲、麝香；妊娠慎用的活血化瘀类药物有：大黄、川牛膝、牛膝、益母草、牡丹皮、王不留行、片姜黄、西红花、红花、苏木、虎杖、桃仁、凌霄花、急性子、卷柏、三七、蒲黄、乳香、没药、小驳骨、瞿麦。相关推荐药量如下：丹参 10~15 g，鸡血藤 9~15 g，三七 3~9 g 研粉吞服，每次 1~3 g，外用适量；孕妇慎用。临床上运用中药对安胎患者进行治疗时，切记绝对不能使用妊娠禁忌中药，充分与患者沟通后可酌情使用妊娠慎用中药，并根据病情控制剂量与

疗程。妊娠期使用活血化瘀中药相关研究见表 5。

临床问题 12: 什么情况下可建议 RPL 患者尝试再次妊娠？

推荐意见 12.1: 建议不同病因 RPL 患者接受孕前干预（包括手术治疗、内分泌调节、免疫治疗、抗凝治疗等）后再尝试妊娠（2C）。

证据描述: 对 RPL 患者进行孕前管理及干预治疗后能够改善后续妊娠的结局。2016 年 1 项研究发现孕前管理和干预（包括手术治疗、内分泌调节、免疫治疗、抗凝治疗等）可提高 RPL 患者的再次妊娠率及改善再次妊娠结局<sup>[118]</sup>。建议 RPL 患者再次妊娠前筛查病因，针对病因进行针对性治疗后再尝试妊娠。

推荐意见 12.2: RPL 伴有内分泌功能异常者，建议在孕前积极处理至病情稳定后方可尝试妊娠，同时在妊娠期加强监测，如发现异常应及时给予处理（2D）。

证据描述: RPL 患者合并内分泌代谢功能紊乱需要进行干预，根据异常指标进行相应的处理，将内分泌代谢功能控制在合适范围，减少不良妊娠的风险。合并甲亢者在控制病情后方可受孕，妊娠期应加强监测。合并甲减者可给予甲状腺激素治疗，当甲状腺功能恢复正常 3 个月后再考虑妊娠。已经确诊的糖尿病患者血糖控制理想后 3 个月方可尝试受孕，并于计划妊娠前 3 个月停用妊娠期禁用的降糖药，改为胰岛素治疗，孕期严密监测血糖和糖化血红蛋白水平<sup>[119]</sup>。合并 PCOS 的 RPL 患者通过生活方式调整、药物干预等措施改善卵巢功能及糖脂代谢。高泌乳素血症者应将 PRL 控制在正常范围之后方可考虑妊娠。研究发现，对确诊高泌乳素血症的女性孕前即开始服用溴隐亭，服药直至孕 3 个月对催乳素水平进行复查，如恢复正常，则可停用溴隐亭，结果发现溴隐亭明显改善妊娠结局，降低流产发生率<sup>[120]</sup>。国际指南亦推荐高泌乳素血症的 RPL 患者使用溴隐亭治疗<sup>[121]</sup>。

表 5 妊娠期使用活血化瘀中药相关研究

研究类型	适应人群	中药组成	临床疗效
RCT <sup>[115]</sup>	不明原因 RPL	人参 10 g 黄芪 25 g 白术 20 g 炙甘草 10 g 当归 10 g 川芎 6 g 熟地 15 g 炒白芍 15 g 续断 15 g 黄芩 6 g 砂仁 6 g 鸡血藤 10 g 丹参 10 g 菟丝子 15 g 桑寄生 10 g	与西医治疗（LMWH+ 地屈孕酮）治疗比较，西医联合补肾化瘀中药治疗早孕期 RPL 可有效提高 12 周保胎成功率（87.5% vs 67.5%， $P<0.05$ ），降低中医证候积分（ $5.93 \pm 1.015$ vs $11.6 \pm 1.868$ ， $P<0.01$ ），两组不良反应率差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）
RCT <sup>[116]</sup>	RPL	党参、白术、菟丝子、桑螵蛸、白芍、黄芩、丹参	与常规安胎治疗比较，养系载胎汤联合常规安胎治疗能显著改善 RPL 临床治愈率（ $P<0.05$ ）
RCT <sup>[117]</sup>	PTS RPL	当归 10 g 白术 10 g 茯苓 10 g 桑寄生 15 g 续断 15 g 炒白芍 15 g 柴胡 6 g 三七粉 6 g 菟丝子 15 g	与 LMWH 组比较，采用滋肾活血安胎方治疗伴有 PTS 的 RPL 患者能改善凝血功能各项指标、 $\beta$ -hCG 和症状积分（ $P<0.05$ ），但两组患者治疗后血 P 值差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）

**推荐意见 12.3:** 建议患有风湿免疫性疾病的 RPL 妇女均应在病情稳定、各受损脏器功能恢复正常、所用药物在最小维持剂量时, 经风湿免疫科医生充分评估后, 才可以考虑妊娠 (2C)。

**证据描述:** 1 项队列研究<sup>[122]</sup> 发现, 妊娠前经过风湿免疫系统治疗, 受孕前经医生许可妊娠, 停用细胞毒药物 1 年以上, 病情处于缓解期, 临床上无 SLE 活动表现后再妊娠可提高活产率, 降低早产率、胎儿宫内生长受限、胎死宫内等不良妊娠结局。建议 SLE 患者在正规治疗病情缓解 1 年或以上, 不用或者仅用小剂量的激素维持病情稳定后可以妊娠, 对于使用过细胞毒免疫抑制剂的患者, 至少应停用半年以上才可以妊娠。

**临床问题 13:** 如何对 RPL 患者进行心理因素方面的评估?

**推荐意见 13.1:** 建议采用焦虑自评量表 (Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表 (Self-rating Depression Scale, SDS) 评估 RPL 患者的心理状况 (2C)。

**推荐意见 13.2:** RPL 患者焦虑及抑郁症发生率分别高于 22% 和 29%, 建议对 RPL 患者实施心理干预以改善其妊娠结局 (2B)。

**证据描述:** 研究发现 RPL 患者更容易发生紧张、焦虑、抑郁等问题, 可刺激子宫引起再次流产, 而流产次数增多, 进一步加重心理负担, 形成恶性循环<sup>[123-127]</sup>。针对 RPL 患者的心理因素, 临床上多使用 SAS、SDS 进行评估。2022 年 1 项研究<sup>[128]</sup> 采用 SAS、SDS 评估 RPL 患者的心理状况, 发现 RPL 患者焦虑发生率为 54.7%, 抑郁发生率为 79.9%。2020 年 1 项研究<sup>[129]</sup> 发现 RPL 组的 SAS、SDS 得分均高于健康妊娠组, 且 RPL 组焦虑发生率为 22.73%, 抑郁发生率为 29.37%, 均显著高于健康妊娠组。系统评价表明心理干预可能会改善孕妇流产后的心理健康以及后续妊娠时与妊娠相关的不良后果<sup>[130]</sup>。1 项 RCT<sup>[131]</sup> 探讨心理干预对 RPL 的临床效果, 结果发现心理干预组受孕率、足月分娩率、超过原流产孕周率、12 周持续妊娠率、心理干预后 SDS、SAS 评分均优于未进行心理干预组, 差异有统计学意义。

**临床问题 14:** 如何对 RPL 患者进行孕前体重管理以改善妊娠结局?

**推荐意见 14.1:** 推荐 RPL 患者计划妊娠前将体重指数 (body mass index, BMI) 维持在正常范围内 (1B)。

**证据描述:** 2021 年 1 项 Meta 分析发现有 RPL

史的女性 BMI 显著高于正常女性组<sup>[132]</sup>。2021 年 1 项研究<sup>[133]</sup> 发现 RPL 组在超重和 (或) 肥胖患者中糖代谢异常的检出率均明显高于体重正常组 ( $P < 0.05$ ), 说明在 BMI 超出正常范围时, RPL 患者更容易发生糖代谢的紊乱, 肥胖患者可能已发生隐匿的内分泌改变, 较健康人群更易发生 IR, 从而增加了 RPL 的几率。

**推荐意见 14.2:** 建议超重或肥胖患者减重 10% 或以上 (维持在正常体重范围内) 以改善生育力和妊娠结局 (2C)。

**证据描述:** 2023 年 1 项队列研究<sup>[134]</sup> 发现较高的 BMI 与较低的怀孕机率相关。体重正常组妊娠率高于肥胖 III 级组 (41% vs 17%), 此外, 肥胖 III 级妇女的怀孕机率比年龄和血糖水平相同的正常体重妇女低 63% [ $HR$  0.37, 95% $CI$  (0.31, 0.44)], BMI 为 40 kg/m<sup>2</sup> 的女性, 体重减轻 10% 后怀孕机率增加 68% [ $HR$  1.68, 95% $CI$  (1.49, 1.90)]。2018 年《超重或肥胖人群体重管理专家共识及团体标准》<sup>[135]</sup> 建议超重或肥胖的 PCOS 患者减重 5%~15% 或更多以改善排卵及月经情况、减轻多毛症状、提高胰岛素敏感性及降低血清雄激素指标, 建议超重或肥胖患者减重 10% 或更多以改善排卵和促进成功生育。

根据本指南推荐意见, 形成 RPL 中西医结合诊疗流程图 (图 1), 以期循序渐进地去思索、诊断和治疗。

#### 4 指南局限性与未来研究方向

**4.1 指南局限性** (1) 由于受整体证据质量以及证据数量的限制, 部分推荐意见的级别较低, 临床医师可根据 RPL 具体病情, 在本指南推荐意见的基础上制订个体化诊疗方案; (2) 本指南未对在不同环境下指南的可实施性给出具体的方案, 临床医师可根据当地可得的医疗资源, 在本指南推荐意见的基础上制订符合本地实践的诊疗方案。

**4.2 未来研究方向** (1) 要更深入认识引起不明原因 RPL 的原因。即使经全面检查和经验性治疗, 仍有高达 40%~50% RPL 患者无法明确其病因, 因此进一步探究 RPL 的少见及罕见病因很有必要; (2) 活血化瘀类中药治疗 RPL 的临床研究数量不足、研究样本量少。建议全国中医妇科同道和研究者重视此领域, 在此领域开展高质量的临床研究, 为以后制定更完善的活血化瘀中药治疗 RPL 方案提供更多临床依据; (3) 关于 RPL 的治疗方案, 有很多存在争议的问题亟待解决, 如阿司匹林和肝素对遗传性 PTS 的治疗作用、左甲状腺素对轻度 SCH 患者 (TSH 在



图 1 反复妊娠丢失中西医诊疗流程图

2.5~4.0 mlU/L) 的治疗作用, 以及糖皮质激素、羟氯喹、IVIG、LIT、重组人粒细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$  抑制剂、脂肪乳等对 RPL 的治疗作用等, 期待未来开展更多高质量的临床研究对以上问题做出解答; (4) 不明原因 RPL 的病因检查流程及治疗方案尚待统一标准化, 建议在临床研究的背景下, 进行高质量的临床研究以更好地提供循证医学证据; (5) 部分 RPL 患者涉及多学科疾病 (如风湿免疫科、内分泌科、心理精神科等), 亟待多学科联动深入认识和规范 RPL 的诊治。

### 5 更新计划

根据相关管理办法, 本指南拟于 5 年后对本指南进一步补充、修订、更新。更新的内容取决于: 指南发表后是否有新的相关证据出现, 证据变化对指南推荐意见的影响, 指南推荐意见的强度是否发生变化。

### 6 利益冲突声明

本指南制订过程中, 所有参与本指南的专家和工作人员与医药企业不存在指南相关的利益冲突。

**首席专家:** 罗颂平 (广州中医药大学第一附属医院)、俞超芹 (海军军医大学长海医院)、张建平 (中山大学孙逸仙纪念医院)、陈耀龙 (兰州大学基础医学院循证医学中心、中国医学科学院循证评价与指南研究创新单元)

**指导委员会:** 欧阳惠卿 (全国名中医, 广州中医药大学第一附属医院)、李大金 (复旦大学附属妇产科医院)、杨克虎 (兰州大学循证医学中心)

### 讨论专家组 (按姓氏拼音排序):

**妇科专家:** 陈慧 (中山大学孙逸仙纪念医院)、陈琢 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)、储继军 (安徽中医药大学第一附属医院)、杜小利 (宁夏医科大学)、方慧莹 (澳门仁伯爵综合医院)、郗洁 (广州中医药大学第一附属医院)、管一春 (郑州大学第三附属医院生殖)、郭义红 (东莞市妇幼保健院)、韩璐 (新疆医科大学附属中医院)、韩延华 (黑龙江中医药大学附属第一医院)、黄艳娟 (深圳市龙岗区人民医院)、孔桂茹 (青海省中医院)、匡洪影 (黑龙

江中医药大学附属第一医院)、李大金(复旦大学附属妇产科医院)、李伟莉(安徽中医药大学第一附属医院)、李燕(贵州中医药大学)、连方(山东中医药大学附属医院)、林海燕(中山大学孙逸仙纪念医院)、刘风华(广东省妇幼保健院)、刘雁峰(北京中医药大学东直门医院)、娄华(郑州大学第三附属医院)、陆华(成都中医药大学)、罗颂平(广州中医药大学第一附属医院)、罗志娟(广西中医药大学附属瑞康医院)、马堃(中国中医科学院西苑医院)、梅菠(澳门仁伯爵综合医院)、宁艳(深圳市妇幼保健院)、乔宥(中国医科大学附属盛京医院)、秦朗(四川大学华西第二医院)、任青玲(江苏省中医院)、史云(北京中医药大学东直门医院)、谈勇(江苏省中医院)、田秀娟(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心海南医院)、王芳(广东省妇幼保健院)、王瑞霞(山西省中医院)、王小红(福建中医药大学附属人民医院)、王学梅(成都中医药大学附属医院)、武权生(甘肃中医药大学)、谢萍(成都中医药大学附属医院)、徐莲薇(上海中医药大学附属龙华医院)、许雅娟(郑州大学第三附属医院)、易金玲(新疆医科大学第五附属医院)、俞超芹(海军军医大学长海医院)、曾根(海南省中医院)、曾莉(贵州中医药大学第二附属医院)、张建平(中山大学孙逸仙纪念医院)、张明敏(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、章勤(杭州市中医院)、张婷婷(上海中医药大学附属中西医结合医院)、赵红(中日友好医院)、赵俐(东莞市妇幼保健院)、赵瑞华(中国中医科学院广安门医院)、朱玲(广州中医药大学第一附属医院)、祝丽琼(中山大学孙逸仙纪念医院)

**方法学专家:** 陈耀龙(兰州大学基础医学院循证医学中心、中国医学科学院循证评价与指南研究创新单元)、兰慧(兰州大学公共卫生学院)、史乾灵(兰州大学第一临床医学院)、王健健(兰州大学公共卫生学院)

**证据评价组(按姓氏拼音排序):** 陈漫双(广州中医药大学第一临床医学院)、龚慧雨(广州中医药大学第一附属医院)、黄晨(广州中医药大学第一附属医院)、黄璐莹(广州中医药大学第一附属医院)、黄娴(广州中医药大学第一附属医院)、黄小珊(广州中医药大学第一附属医院)、黄煦格(广州中医药大学第一附属医院)、金珊米(广州中医药大学第一附属医院)、李经纬(广州中医药大学第一附属医院)、黎锐玮(广州中医药大学第一附属医院)、罗建斐(广州中医药大学第一附属医院)、洗乐瑶(广州中医药大学第一附属医院)、谢宝珍(广州中医药大学第一

附属医院)、王冬盈(广州中医药大学第一附属医院)、张惠敏(广州中医药大学第一附属医院)、张莹轩(广州中医药大学第一附属医院)、张宇(广州中医药大学第一附属医院)

**外审组(按姓氏拼音排序):** 邓高丕(广州中医药大学第一附属医院)、欧阳惠卿(广州中医药大学第一附属医院)、史云(北京中医药大学东直门医院)、许丽绵(广州中医药大学第一附属医院)、张玉珍(广州中医药大学第一附属医院)

**执笔者:** 罗颂平、郜洁、陈慧、俞超芹、陈漫双、陈耀龙、张建平

### 参 考 文 献

- [1] Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss: an update in 2022[J]. Hum Reprod Open, 2023 (1): hoad002.
- [2] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98 (5): 1103-1111.
- [3] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Greentop Guideline No. 17[M]. London: RCOG, 2011: 11-12.
- [4] Perez N, Ostojic S, Kapovic M, et al. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion[J]. Fertil Steril, 2017, 107 (1): 150-159.
- [5] 杨新春, 王树玉, 杜惠兰, 等. 中医药临床优势病种探讨——先兆流产[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 29 (1): 1-7.
- [6] World Health Organization. WHO handbook for guideline development [R]. World Health Organization, 2011.
- [7] 中华中医药学会. 中医临床诊疗指南编制通则: ZYYXH/T 473-2015 [S]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 1-9.
- [8] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703.
- [9] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: The RIGHT statement [J]. Ann Intern Med, 2017, 166 (2): 128-132.
- [10] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both [J]. BMJ, 2017, 358: j4008.
- [11] Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2019, 366: 14898.
- [12] Wells GA, Shea BJ, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses [EB/OL]. <http://>

- www.ohri.ca/programs/clinical-epidemiology/oxford.asp. [2020-12-29].
- [13] 陈耀龙, 姚亮, Susan Norris, 等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 1401-1404.
- [14] Bunnewell SJ, Honess ER, Karia AM, et al. Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2020, 113(4): 818-827.
- [15] 刘福伟, 魏进武. 性激素检测在评估卵巢功能及习惯性流产中的应用 [J]. 中外医疗, 2018, 37(16): 164-166.
- [16] 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 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1): 3-9.
- [17] 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.
- [18] Alves Junior JM, Bernardo WM, Ward LS, et al. Effect of hyperthyroidism control during pregnancy on maternal and fetal outcome: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 800257.
- [19] Yang Y, Guo TL, Fu JR, et al. Association of preconception thyrotropin levels with fecundability and risk of spontaneous abortion in China[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(8): e2228892.
- [20] Liu ML, Wang DY, Zhu LQ, et al. Association of thyroid peroxidase antibodies with the rate of first-trimester miscarriage in euthyroid women with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 966565.
- [21] Dong AC, Morgan J, Kane M, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2020, 113(3): 587-600.
- [22] Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment[J]. BMJ, 2017, 356: i6865.
- [23] Cai WY, Luo X, Lu HY, et al. Insulin resistance in women with recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 1-14.
- [24] Mayrhofer D, Hager M, Walch K, et al. The prevalence and impact of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage: A retrospective cohort study and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2020, 9(9): 2700.
- [25] Xu JF, Chen DJ, Duan X, et al. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019, 98(12): 1523-1533.
- [26] Santos TDS, Ieque AL, de Carvalho HC, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis[J]. J Reprod Immunol, 2017, 123: 78-87.
- [27] Shaikhomar OA, Ali ST. A comparative analysis of anticardiolipin, anti- $\beta$ 2-Glycoprotein-1, and lupus anticoagulants in Saudi women with recurrent spontaneous abortions[J]. J Pers Med, 2022, 13(1): 2.
- [28] Song Y, Wang HY, Qiao J, et al. Antiphospholipid antibody titers and clinical outcomes in patients with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibody syndrome: A prospective study[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(3): 267-272.
- [29] Chen SJ, Yang GM, Wu PQ, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(4): 534-543.
- [30] Liu TT, Gu JY, Wan LY, et al. "Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1): 33.
- [31] Conti F, Andreoli L, Crisafulli F, et al. Does seronegative obstetric APS exist? "pro" and "cons"[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(12): 102407.
- [32] 秦朗, 高睿, 颜军昊, 等. 关于“复发性流产病因学检查专家共识”中若干问题的商榷 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(7): 12-15.
- [33] He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis of the most recent studies (2017-2019) [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(16): e19797.
- [34] Spinillo A, Beneventi F, Locatelli E, et al. The impact of unrecognized autoimmune rheumatic diseases on the incidence of preeclampsia and fetal growth restriction: A longitudinal cohort study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16(1): 313.
- [35] Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. Association between primary Sjögren's syndrome and pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(8): 1949-1955.
- [36] Geng BQ, Zhang KY, Huang XQ, et al. A meta-analysis of the effect of Sjögren's syndrome on adverse pregnancy outcomes[J]. Clinics (Sao Paulo), 2022, 77: 100140.
- [37] Huang W, Wu T, Jin TY, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(3): 855-870.
- [38] Chen SJ, Yang GM, Wu PQ, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(4): 534-543.
- [39] Beneventi F, Locatelli E, Caporali R, et al. Connective tissue diseases and autoimmune thyroid disorders in the first trimester of pregnancy[J]. J Reprod Immunol, 2016, 114: 32-37.
- [40] Yang ZY, Shen XL, Zhou CQ, et al. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis[J]. Lupus, 2021, 30(1): 70-79.
- [41] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识 [J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(8): 517-522.

- [42] Sung N, Han AR, Park CW, et al. Intravenous immunoglobulin G in women with reproductive failure: The Korean society for reproductive immunology practice guidelines[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2017, 44 (1): 1-7.
- [43] 复发性流产合并风湿免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2020, 40 (7): 527-534.
- [44] Gu H, Li LY, Du MX, et al. Key gene and functional pathways identified in unexplained recurrent spontaneous abortion using targeted RNA sequencing and clinical analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 717832.
- [45] Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W, et al. The role of immunotherapy in *in vitro* fertilization and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110 (6): 1089-1100.
- [46] Li T, Yuan YL, Liu HX, et al. Glucocorticoids improve the pregnancy rate and outcome in women with unexplained positive autoantibodies: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 819406.
- [47] 杜翔宇, 杨勇杰, 乔高星, 等. 静注免疫球蛋白对复发性流产患者的安全和有效性评价[J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42 (12): 1-5.
- [48] Shi YM, Tan DM, Hao BZ, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2022, 88 (5): e13615.
- [49] Egerup P, Lindschou J, Gluud C, et al. The effects of intravenous immunoglobulins in women with recurrent miscarriages: A systematic review of randomised trials with meta-analyses and trial sequential analyses including individual patient data[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0141588.
- [50] Yamada H, Deguchi M, Saito S, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *E-Clin Med*, 2022, 50: 101527.
- [51] Mu FX, Huang JM, Zeng XH, et al. Efficacy and safety of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Reprod Immunol*, 2023, 156: 103830.
- [52] Eapen A, Joing M, Kwon P, et al. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: A randomized clinical trial[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34 (3): 424-432.
- [53] 王统菲, 贺立颖, 刘志兰, 等. 重视复发性流产患者的血栓前状态诊断[J]. *妇产与遗传(电子版)*, 2015, 5 (3): 37-43.
- [54] Liu XL, Chen Y, Ye CX, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2021, 36 (5): 1213-1229.
- [55] 卜雪瑞, 僧雪雁. 复发性流产患者血浆 AT-III、蛋白 C、蛋白 S 活性水平变化及预测价值研究[J]. *临床研究*, 2023, 31 (2): 4-7.
- [56] 襦坚艳, 刘奕珊, 宋悦, 等. 血浆抗凝血酶Ⅲ及蛋白 C、蛋白 S 活性与复发性流产的关联性[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30 (7): 1648-1650, 1654.
- [57] Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 106 (3): 517-524.
- [58] Lund M, Nielsen HS, Hviid TV, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: A retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25 (12): 2978-2984.
- [59] Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis update[J]. *Thromb Res*, 2015, 135 (2): 339-346.
- [60] Li XJ, Liu YK, Zhang R, et al. Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1051-1056.
- [61] Adler G, Mahmutbegovic E, Valjevac A, et al. Association between 675 ID, 4G/5G PAI-1 gene polymorphism and pregnancy loss: A systematic review[J]. *Acta Inform Med*, 2018, 26 (3): 156-159.
- [62] Ren AG, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: A meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86 (6): 1716-1722.
- [63] Li J, Feng DQ, He SW, et al. Meta-analysis: Association of homocysteine with recurrent spontaneous abortion[J]. *Women Health*, 2021, 61 (7): 713-720.
- [64] Diao JY, Luo L, Li JQ, et al. Maternal homocysteine and folate levels and risk of recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis of observational studies[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020 Sep 17. doi: 10.1111/jog.14500. Online ahead of print.
- [65] Yang ZY, Shen XL, Zhou CQ, et al. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Lupus*, 2021, 30 (1): 70-79.
- [66] Yu XM, He L. Aspirin and heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21 (1): 57.
- [67] Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 5 (5): CD012852.
- [68] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41 (10): 861-875.
- [69] Yan X, Wang D, Yan P, et al. Low molecular weight heparin or LMWH plus aspirin in the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative

- antiphospholipid antibodies: A meta-analysis of randomized controlled trial[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 268: 22–30.
- [70] Wang GN, Zhang R, Li C, et al. Evaluation of the effect of low molecular weight heparin in unexplained recurrent pregnancy loss: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35 (25): 7601–7608.
- [71] Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin in pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2020, 37 (1): 27–40.
- [72] Ceccato D, Di Vincenzo A, Pagano C, et al. Weight-adjusted versus fixed dose heparin thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 88: 73–80.
- [73] Yin M, Qin XS. Meta-analysis of the efficacy of low molecular weight heparin and aspirin in the treatment of thrombosis during pregnancy and effects on coagulation function[J]. *Discov Med*, 2023, 35 (175): 104–115.
- [74] Sirico A, Saccone G, Maruotti GM, et al. Low molecular weight heparin use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32 (11): 1893–1900.
- [75] Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: A committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115 (6): 1416–1423.
- [76] 孙赞, 刘平, 叶虹, 等. 黄体支持与孕激素补充共识[J]. *生殖与避孕*, 2015, 35 (1): 1–8.
- [77] Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, et al. Progestogen for treating threatened miscarriage[J]. *Coch Database Syst Rev*, 2018, 8 (8): CD005943.
- [78] Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107 (2): 430–438.
- [79] Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, et al. Progestogens for preventing miscarriage: A network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 4 (4): CD013792.
- [80] Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (22): 2141–2148.
- [81] Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, et al. Recurrent miscarriage: Evidence to accelerate action[J]. *Lancet*, 2021, 397 (10285): 1675–1682.
- [82] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41 (2): 95–105.
- [83] 陈子江, 林其德, 王谢桐, 等. 孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51 (7): 481–483.
- [84] Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology[J]. *Cochr Database Syst Rev*, 2019, 2019 (11): CD003511.
- [85] 冯晓玲主编. 中医妇科学[M]. 第3版. 北京: 中医药出版社, 2021: 169–171.
- [86] 任梦雪, 郭利, 陈瑞雪. 中医药孕前干预治疗复发性流产疗效的 Meta 分析[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17 (6): 1085–1092.
- [87] 石玉姣, 谢京红, 李晓俊. 补肾活血中药对血栓前状态复发性流产患者孕前干预的 Meta 分析[J]. *山东中医杂志*, 2022, 41 (7): 744–752.
- [88] 刘娜娜. 补肾活血序贯疗法预防其损防治肾虚血瘀型复发性流产的临床疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [89] 韩伊伊. 基于预防其损原则治疗脾肾两虚型早期复发性流产临床疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [90] Roberts CL, Algert CS, Ford JB, et al. Association between interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a mid-trimester loss[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31 (12): 2834–2840.
- [91] 罗雪. 不同安胎切入时机及相关因素对 353 例早期复发性流产患者安胎结局的影响研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [92] 傅萍, 周菲菲, 盛晓园. 221 例复发性流产患者中医证候分布规律研究[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30 (4): 803–805.
- [93] 李丽莉. 滋肾育胎丸联合地屈孕酮治疗复发性流产观察[J]. *实用中医药杂志*, 2019, 35 (8): 986–987.
- [94] 贾金平, 汪莎. 补肾健脾方对同种免疫型复发性自然流产患者的疗效分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12 (7): 55–56, 61.
- [95] 陈雅颂, 袁力, 钟沉月, 等. 泰山磐石散联合地屈孕酮用于不明原因复发性流产的疗效[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35 (1): 87–89.
- [96] 苗裕. 加味两地汤治疗复发性自然流产临床观察[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19 (1): 100–101.
- [97] 国家中医药管理局. 24 个专业 105 个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2011: 522–524.
- [98] 国家中医药管理局. 24 个专业 105 个病种中医临床路径[M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2011: 470–473.
- [99] 周旋. 复发性流产的中医证治及用药规律的文献研究和临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [100] Li HF, Shen QH, Li XQ, et al. The efficacy of traditional Chinese medicine Shoutai Pill combined with Western medicine in the first trimester of pregnancy in women with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2020: 7495161.
- [101] 谭玉杰, 王颢, 海巨珺. 加味寿胎丸治疗肾虚型早期先兆流产疗效及保胎后妊娠结局的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36 (9): 2243–2245.

- [102] 凌爱华, 赵维英. 黄体酮联合加味寿胎丸治疗肾虚型早期先兆流产及对炎症因子影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(1): 98-101.
- [103] 唐菊花. 中西医结合治疗肾虚型妊娠早期先兆流产的临床疗效观察[J]. 中医药学报, 2016, 44(4): 82-84.
- [104] Chen X, Hao C, Deng W, et al. Effects of Zishen Yutai Pill compared with placebo on live births among women in a fresh embryo transfer cycle: A randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2022, 139(2): 192-201.
- [105] 魏凌燕. 滋肾育胎丸辅助治疗黄体功能不全复发性流产的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(6): 15-16.
- [106] 杨学妞, 廖会妹, 包华, 等. 地屈孕酮联合滋肾育胎丸在早期不明原因复发性流产患者保胎治疗中的效果观察[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(9): 63-67.
- [107] 张燕萍. 滋肾育胎丸联合地屈孕酮治疗黄体功能不全所致复发性流产[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(8): 1027-1030.
- [108] 方家, 黄秋凌, 宁娜, 等. 滋肾育胎丸对早期先兆流产阴道微生态和局部免疫的调节作用[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(11): 1569-1574.
- [109] 李亚梅, 陆红梅, 李静, 等. 寿胎丸合补中益气汤治疗复发性流产(气虚血瘀证)的临床研究[J]. 中国性科学, 2021, 30(8): 119-121.
- [110] 庄莉莉, 孙凯, 聂翠翠, 等. 孕康口服液联合主动免疫治疗同种免疫型复发性流产疗效及机制探究[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(7): 1514-1519.
- [111] 杜金行, 史载祥. 血瘀证中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 839-844.
- [112] 林雪菲. 补肾活血法治疗复发性自然流产疗效的 Meta 分析[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2013.
- [113] 狄静. 中药联合低分子肝素治疗复发性流产的 Meta 分析与系统评价及中药用药规律研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2022.
- [114] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 12-85.
- [115] 崔慧. 补肾化瘀法联合低分子肝素改善复发性流产患者子宫血流灌注的疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [116] 郭杨柳. 中西医结合治疗 270 例习惯性流产的临床分析[J]. 中医临床研究, 2013, 5(10): 77-78.
- [117] 叶利群, 杨脂, 吴萍, 等. 滋肾疏肝、活血祛瘀法干预滑胎患者血栓前状态的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 665-668.
- [118] 季寒冰, 蒋洪波, 刘平, 等. 孕前系统化管理和干预治疗对改善复发性流产妊娠结局的影响[J]. 河北医学, 2016, 22(6): 916-920.
- [119] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.180: Gestational diabetes mellitus [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(1): e17-e37.
- [120] 黄珂珂, 徐凤娟, 吴瑜玲. 溴隐亭应用于妊娠合并高泌乳素血症患者对其妊娠结局的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(9): 1083-1086.
- [121] Huchon C, Deffieux X, Beucher G, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 201: 18-26.
- [122] 何春媚, 张科, 林梅. 不同妊娠时机选择对系统性红斑狼疮患者妊娠结局的影响分析[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(1): 22-24.
- [123] Wang TT, Liu YL, Hou Y, et al. The risk factors of progesterone anxiety, depression, and sleep disturbance in women with recurrent pregnancy loss: A cross-sectional study in China[J]. *Front Psychol*, 2023, 14: 1116331.
- [124] Farren J, Jalmbant M, Falconieri N, et al. Prognostic factors for post-traumatic stress, anxiety and depression in women after early pregnancy loss: A multi-centre prospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(3): e054490.
- [125] Shapiro MO, Kroll-Desrosiers A, Mattocks KM. Understanding the mental health impact of previous pregnancy loss among currently pregnant veterans[J]. *Women's Health Issues*, 2023, 33(4): 422-427.
- [126] Wang Y, Meng Z, Pei J, et al. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: A nested case-control study[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2021, 19(1): 78.
- [127] Gao L, Qu J, Wang AY. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage: A cross-sectional study[J]. *J Reprod Infant Psychol*, 2020, 38(5): 497-508.
- [128] 史杨, 姚利, 吴玉, 等. 复发性流产女性的负性情绪及社会支持状况调查[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(3): 514-519.
- [129] 张华坤, 刘庆芝, 姚吉龙, 等. 复发性流产患者心理状况调查及社会支持分析[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(2): 182-187.
- [130] San Lazaro Campillo I, Meaney S, McNamara K, et al. Psychological and support interventions to reduce levels of stress, anxiety or depression on women's subsequent pregnancy with a history of miscarriage: An empty systematic review[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9): e017802.
- [131] 郭敏. 心理护理干预习惯性流产 80 例效果观察[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(11): 98-99.
- [132] Eapen A, Hayes ET, McQueen DB, et al. Mean differences in maternal body mass index and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(5): 1341-1348.
- [133] 胡倩, 张哲慧, 王博雅, 等. 复发性流产患者体质指数、胰岛素水平与糖代谢状态的特征研究[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(11): 1798-1802.
- [134] Haase CL, Varbo A, Laursen PN, et al. Association between body mass index, weight loss and the chance of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome and overweight or obesity: A retrospective cohort study in the UK[J]. *Hum Reprod*, 2023, 38(3): 471-481.
- [135] 曾强, 杨月欣, 贾伟平, 等. 超重或肥胖人群体重管理专家共识及团体标准[J]. 中华健康管理学杂志, 2018, 12(3): 200-207.

(收稿: 2023-10-27 修回: 2024-02-20)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶