

中国中西医结合学会团体标准

T/CAIM 011-2025

反复妊娠丢失中西医结合诊疗指南

Guidelines for the diagnosis and treatment of recurrent pregnancy loss in
integrated traditional Chinese and Western medicine

2025-12-25 发布

2025-12-25 实施

中国中西医结合学会 发布

目 次

前 言	I
引 言	III
反复妊娠丢失中西医结合诊疗指南	1
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 诊断	1
5 治疗	3
6 诊疗流程图	12
附 录 A.1（规范性）编制方法	13
附 录 A.2（资料性）证据概要表	14
附 录 A.3（资料性）焦虑自评量表量、抑郁自评量表	25
附 录 A.4（资料性）缩略词对照表	27
参 考 文 献	28

前 言

1 起草原则

本指南参照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第1部分:标准化文件的结构和起草规则》、《世界卫生组织指南制定手册(第二版)》、GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》、《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》有关规则起草。

2 制定小组

本指南由中国中西医结合学会提出并归口。

起草单位: 广州中医药大学第一附属医院、中山大学孙逸仙纪念医院

负责人: 罗颂平(广州中医药大学第一附属医院)、张建平(中山大学孙逸仙纪念医院)

执笔人: 罗颂平(广州中医药大学第一附属医院)、郅洁(广州中医药大学第一附属医院)、陈慧(中山大学孙逸仙纪念医院)、俞超芹(海军军医大学长海医院)、陈漫双(广州中医药大学第一附属医院)、陈耀龙(兰州大学基础医学院循证医学中心)、张建平(中山大学孙逸仙纪念医院)

主审人: 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)、刘凤斌(广州中医药大学第一附属医院)、黄可儿(广州中医药大学第一附属医院)

讨论专家:

中医专家: 储继军(安徽中医药大学第一附属医院)、郅洁(广州中医药大学第一附属医院)、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)、李伟莉(安徽中医药大学第一附属医院)、李燕(贵州中医药大学第一附属医院)、连方(山东中医药大学附属医院)、刘雁峰(北京中医药大学东直门医院)、陆华(成都中医药大学附属医院)、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)、宁艳(深圳市妇幼保健院)、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(上海儿童医学中心海南医院)、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(甘肃中医药大学附属医院)、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)、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)。**西医专家:** 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)、杜小利(宁夏医科大学)、方慧莹(澳门仁伯爵综合医院)、管一春(郑州大学第三附属医院生殖中心)、郭义红(东莞市妇幼保健院)、李大金(复旦大学附属妇产科医院)、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)、娄华(郑州大学第三附属医院)、梅波(澳门仁伯爵综合医院)、乔宠(中国医科大学附属盛京医院)、秦朗(四川大学华西第二医院)、王芳(广东省妇幼保健院)、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)、**张建平**(中山大学孙逸仙纪念医院)、**赵俐**(东莞市妇幼保健院)。

方法学专家: **陈耀龙**(兰州大学基础医学院循证医学中心)、**杨克虎**(兰州大学基础医学院循证医学中心)

引 言

本指南中“反复妊娠丢失”病名，是依据国际疾病分类第十一次修订本（ICD-11）疾病编码中“反复性妊娠丢失”（ICD-11疾病编码：GA33），结合国际指南中对此疾病的定义而确定。2023年欧洲人类生殖与胚胎学学会、加拿大妇产科医生协会相关指南均使用“反复妊娠丢失”这一病名。在此基础上于专家共识会上征求了指南讨论专家的意见，均同意使用“反复妊娠丢失”病名。故本指南使用“反复妊娠丢失”这一病名。

生育率下降已危及全世界人口安全，人类生殖健康面临严峻挑战，因此防治生殖障碍疾病、提高女性生育率迫在眉睫。反复妊娠丢失（recurrent pregnancy loss, RPL）是常见的生殖障碍疑难疾病，随着国家“三孩政策”放开及高龄生育需求的增加，其发病率也随之攀升，在辅助生育（试管婴儿）妇女中亦多见。RPL病因复杂，主要包括黄体功能不足、免疫功能异常、血栓性因素、遗传因素等。目前西医主要采用“地毯式”诊断，治疗需要联合用药或免疫治疗，诊疗费用较高，且远期安全性尚不明确。防治重心前移，预防高危人群发展为RPL，或在RPL患者备孕阶段积极筛查病因，在早期、分阶段、有针对性地预防RPL尤为关键。

RPL属于中医“滑胎”范畴。在整体调节理论指导下，中医药在防治RPL的辨证论治、个体化用药、非药物治疗、调摄养护等方面积累了丰富的临床经验，可有效防治RPL的发生发展，不良反应少，安全性高，经济性优势明显。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。因此，制定《反复妊娠丢失中西医结合诊疗指南》，为中医提前干预RPL提供科学指导，对于科学配置医药资源和保障患者权益起着重要作用。

为解决上述问题，本标准工作组拟按照规范的方法与步骤，制定《反复妊娠丢失中西医结合诊疗指南》。该指南旨在完善反复妊娠丢失中医治未病方案，可用于指导中西医临床诊疗。

本标准制订工作组成员均已签署利益冲突声明，以保证标准的制订与各组织、单位、个人均无利益相关。

反复妊娠丢失中西医结合诊疗指南

1 范围

本指南适用于反复妊娠丢失的诊断和治疗。

本指南供各级医疗机构的妇产科、中医科、生殖科等相关科室医护人员使用。

2 规范性引用文件

“下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本指南必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本指南；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本指南。”

GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》

GB/T 14396-2016《疾病分类和代码》

GB/T 16751.2-2021《中医临床诊疗术语第2部分：证候》

GB/T 16751.3-2021《中医临床诊疗术语第3部分：治法》

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

3.1

反复妊娠丢失 recurrent pregnancy loss, RPL

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。

3.2

复发性流产 recurrent spontaneous abortion, RSA

与同一配偶连续发生2次及以上在妊娠28周之前的妊娠丢失（早期流产、死胎），包括生化妊娠。

3.3

滑胎 habitual abortion

指堕胎或小产连续发生3次或3次以上。

3.4

堕胎 induced abortion

凡妊娠12周内，胚胎自然殒堕者，为“堕胎”。

3.5

小产 miscarriage

妊娠12~28周内，胎儿已成形而自然殒堕者，为“小产”。

4 诊断

4.1 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：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（FSH）、黄体生成素（LH）、雌二醇（E2）、雄激素、催乳素（PRL）]以及黄体期（排卵后 5~7 天）孕酮（P）和 E2 检测。（2C）

证据概要：

纳入 1 项研究[1](n=96) 发现伴有 RPL 的特发性高催乳素血症患者的 PRL 水平中度升高(平均 49.46 ng/ml)，并与雌二醇（E2）和孕酮水平呈显著负相关（r 分别为-0.386 和-0.420， $p<0.01$ ），提示高催乳素血症对卵巢激素分泌具有抑制作用。同时，PRL 与促卵泡激素（FSH）和促黄体生成素（LH）也呈负相关（r 分别为-0.525 和-0.434， $p<0.01$ ）。纳入 1 项横断面研究(n=662)[2] 发现<30 岁组 E2 水平显著高于 30-40 岁组（79.6 vs 36.9 pmol/L， $P=0.004$ ），而 FSH 和 LH 水平则显著低于年长组（ $P<0.05$ ）。卵巢功能早衰发生率在<30 岁组为 46.3%，显著低于 30-40 岁组的 77.1%（ $P=0.031$ ）。提示随着年龄增长，RPL 患者 FSH 和 LH 逐渐升高，E2 逐渐下降，卵巢功能衰退比例相应增加，性激素检测可作为评估卵巢储备功能和指导临床干预的重要依据。参考 2016 年《复发性流产诊治的专家共识》与 2020 年《自然流产诊治中国专家共识》确定生殖激素检测项目。

推荐意见：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、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）

证据概要：纳入 1 项队列研究(n=11194002)[3] 对 20-49 岁汉族女性进行生育力分析（其中 4739421 人在 1 年内怀孕），以及 4678679 名妊娠女性进行自然流产分析（其中 108064 例发生自然流产，占 2.31%）发现，与 TSH 水平在 0.37–2.49 mIU/L 的参考组相比，TSH 水平低于 0.10 mIU/L（HR=0.90，95% CI: 0.89–0.92）或介于 4.88–9.99 mIU/L（HR=0.86，95% CI: 0.86–0.87）及 ≥ 10.00 mIU/L（HR=0.78，95% CI: 0.77–0.79）的女性怀孕概率显著降低，提示生育能力下降。在自然流产风险方面，TSH 水平在 4.88–9.99 mIU/L（OR=1.33，95% CI: 1.28–1.38）和 ≥ 10.00 mIU/L（OR=1.25，95% CI: 1.14–1.36）的女性发生自然流产的风险显著升高。纳入 5 项研究[4-8]（n=1777）meta 分析显示，在亚临床甲状腺功能减退（SCH）与 RPL 的关联方面，合并患病率为 12.9%（95% CI: 0% – 35.2%）。纳入 17 项研究[9-25]（n=4378）meta 分析发现，甲状腺自身免疫与 RPL 存在显著正相关（OR=1.94（95% CI: 1.43 – 2.64）），提示甲状腺自身免疫阳性者发生 RPL 的风险约为阴性者的 2 倍。

推荐意见：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）

证据概要：纳入 1 项 meta 分析[26]（19 项研究，n=4453）显示，与健康对照女性相比，RPL 女性空腹血糖平均高出 2.65 mg/dL（95% CI: 0.95–4.34， $P=0.002$ ）、空腹胰岛素平均高出 3.50 μ IU/mL（95% CI: 2.16–4.83， $P<0.00001$ ），葡萄糖-胰岛素比值（GI 比值）平均低 2.29（95% CI: -3.85 至 -0.72， $P=0.004$ ）。2023 年 PCOS 国际循证指南新版中明确指出，OGTT 是一线筛查方法，筛查节点包含：诊断疾病时、孕前检查和妊娠早期。

4.2 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：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- $\beta 2$ GP IAb）]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）

推荐意见：建议 RPL 患者选择检查标准 aPL3 项（LA、aCL、anti- $\beta 2$ GP IAb）、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）

证据概要：纳入 1 项 meta 分析[27] (n=4542) 发现在 APS 相关 RPL 患者中，最常见的抗体类型为 β 2GPI IgM(48.08%), LAC(11.46%), ACA-IgM(10.19%), aCL-IgG(5.09%)，经抗凝与抗炎治疗后，这些抗体转阴可显著改善妊娠结局。纳入 1 项 meta 分析[28] (n=812272) 发现，与无 SLE 孕妇相比，系统性红斑狼疮 (SLE) 孕妇发生先兆子痫/子痫的风险更高 (RR=3.38, 95% CI: 3.15-3.62)，且其死产 (RR=16.49, 95% CI: 2.95-92.13) 和胎儿丢失 (RR=7.55, 95% CI: 4.75-11.99) 的风险均显著升高。纳入 1 项对照研究[29] (n=205) 发现，与健康经产妇相比，RPL 患者中与 APS 相关的 ACA-IgM、A- β 2GPI-IgM 以及与 SLE 相关的抗 dsDNA 抗体水平差异具有统计学意义 (P<0.01)。纳入 1 项队列研究[30] (n=5232) 发现未分化结缔组织病 (UCTD) 与流产风险显著相关 (OR=2.81, 95% CI [1.29-6.18])，并可导致多种不良妊娠与胎儿结局。纳入 1 项病例对照研究[31] (n=412708) 发现，原发性干燥综合征 (PSS) 和类风湿关节炎 (RA) 女性均表现出更高的流产风险 (RA 女性早期与晚期流产 RR 分别为 1.2(95% CI 1.1-1.3) 和 1.4(95% CI 1.1-1.7))。纳入 1 项系统评价[32] (21 项研究, n=5038) 发现，RPL 患者的抗核抗体 (ANA) 阳性率显著高于对照组 (OR=2.97, 95% CI [1.91-4.64])，且 ANA 阳性与不明原因 RPL 显著相关 (OR=3.27, 95% CI [2.01-5.31])。

4.3 临床问题 3:

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：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)

证据概要：纳入 1 项队列研究[33] (n=843) 表明，遗传性血栓前状态女性胎儿丢失的总风险升高，其中 AT-III 缺乏与孕 28 周内胎儿丢失的风险显著相关 (OR=1.7, 95% CI: 1.0 - 2.8)。纳入 1 项病因筛查研究[34] (n=1101) 发现 RPL 患者中蛋白 S 活性降低占 23.66%，蛋白 C 活性降低占 1.10%，AT-III 活性降低为 2.16%。

推荐意见：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基因突变。(2C)

证据概要：纳入 1 项研究[35] 发现中国女性 RPL 与三种 FVL 多态性无关。Meta 分析[36-39] 表明凝血酶原多态性与中国女性 RPL 的关联尚不确定，G20210A 突变在欧洲人群中与 RPL 显著相关 (OR=1.81)，在中国和中东人群中罕见；PAT-1 4G/5G 多态性可增加白种人 RPL 风险 (OR=2.23)，亚洲人群中未见关联；MTHFR C677T 突变与不明原因 RPL 无显著相关性。

推荐意见：针对合并血栓前状态的 RPL 患者，推荐常规检测血清同型半胱氨酸。(1B)

证据概要：纳入 1 项 meta 分析[40] (23 项研究, n=3528) 发现，与无 RPL 史的女性相比，RPL 患者的血浆 (SMD=1.34, 95% CI: 0.76-1.93) 及血清 (SMD=1.46, 95% CI: 1.02-1.91) 中的同型半胱氨酸 (HCY) 水平均显著升高。

5 治疗

5.1 临床问题 1:

针对免疫因素引起的 RPL，应该选择哪些治疗方案？

推荐意见：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)

证据概要：纳入 1 项系统评价[41] (54RCT, n=4957) 显示，单用低分子量肝素 (LMWH)、阿司匹林加 LMWH 或未分数肝素 (UFH)、阿司匹林加 LMWH 加静脉注射免疫球蛋白 (IVIG)、阿司匹林加 LMWH 加 IVIG 加泼尼松都可提高活产率 (OR 2.88-11.24)。在不良围产期结局方面，单独服用阿司匹林与早产风险高于阿司匹林加 LMWH 相关 (OR 3.92, 95% CI 1.16-16.44)，且出生体重低于 LMWH (SMD -0.808.76, 95% CI -1.596.54 至 -5.07)。结合 2020 年《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》、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》做出以上推荐意见。

推荐意见：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- α 抑制剂、脂肪乳等作为常规治疗方案。（2B）

证据概要：纳入 1 项 meta 分析[42]（15RCT,n=1072）显示，对于 RPL 治疗，IVIG（活产率 OR=1.23, 95%CI 0.89-1.71, P=0.21）和糖皮质激素无明显获益。外周血单核细胞输注能提高活产率（OR=1.96, 95%CI 1.18-3.26, P=0.009）并降低流产率（OR=0.45, 95%CI 0.26-0.78, P=0.004）。研究结论认为，除 PBMC 输注在特定 RPL 患者中可能有效外，现有证据不支持在辅助生殖中常规使用免疫疗法。

5.2 临床问题 2：

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

证据概要：纳入 1 项系统评价[43]（54 项 RCT,n=4957）显示，对于伴有 APS 的 RPL 患者，阿司匹林联合低分子肝素（LMWH）治疗的活产率显著优于单用阿司匹林（OR=2.93, 95%CI: 2.33 - 3.68）。纳入 1 项系统评价[44]（n=22RCT, n=3046）发现，（1）活产率方面，肝素+阿司匹林组优于单用阿司匹林组（RR=1.24, 95%CI: 1.10 - 1.40）、优于静脉免疫球蛋白组（RR=1.64, 95%CI: 1.21 - 2.22）及优于阿司匹林+泼尼松组（RR=1.23, 95%CI: 1.01 - 1.51）；单用肝素组亦优于阿司匹林+泼尼松组（RR=1.28, 95%CI: 1.12 - 1.46）。（2）流产率方面，肝素+阿司匹林组低于单用阿司匹林组（RR=0.59, 95%CI: 0.40 - 0.87），单用肝素组低于阿司匹林+泼尼松组（RR=0.32, 95%CI: 0.33 - 0.67）。

推荐意见：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）

证据概要：纳入 1 项 meta 分析[45]（7RCT,n=1849）表明，与对照组相比，LMWH 和 LMWH+阿司匹林治疗不明原因 RPL 的流产率无显著影响（LMWH: RR = 0.69, 95%CI: 0.34-1.39, P = 0.293, LMWH + 阿司匹林: RR = 0.62, 95%CI: 0.30-1.27, P = 0.19）及子痫前期发生率（LMWH: RR = 1.1, 95%CI: 0.53-2.31, P = 0.792; LMWH + 阿司匹林: RR = 1.49, 95%CI: 0.25-8.79, P = 0.662）。LMWH 治疗对活产儿无影响（RR = 0.99, 95%CI: 0.92-1.06, P = 0.72）。

推荐意见：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）

证据概要：纳入 1 项 RCT[46]（n=300）进行分析显示，对于 RPL 合并血栓前状态患者，阿司匹林联合低分子肝素能显著提高妊娠成功率（RR=1.21, 95%CI 1.07-1.36, P=0.0059），显著降低妊娠并发症风险（RR=0.44, 95%CI 0.25-0.78, P=0.003），在安全性方面，两组不良反应发生率无统计学差异（RR=0.43, 95%CI 0.17-1.08, P=0.131）。LMWH 因其分子量小、半衰期长、使用方便且出血风险相对较低而广泛应用，但仍存在出血与抗凝不足的风险[47]。常规预防剂量使用时无需监测抗 Xa 活性，但对体重异常（ ≤ 45 kg 或 ≥ 80 kg）、肾功能不全或有出血倾向者，建议根据抗 Xa 活性调整剂量，肌酐清除率 < 30 mL/min 时应慎用。治疗期间需定期监测血小板计数（初始用药 1 周后复查，之后每 2 - 4 周一次）、肝肾功能及其他凝血指标，并注意观察出血、皮疹及过敏等不良反应。小剂量阿司匹林在孕期使用通常安全且无显著致畸作用，治疗中应监测血小板计数、凝血与纤溶功能，关注有无鼻出血、消化道或泌尿道出血等表现，必要时可根据血小板聚集率调整剂量。

5.2 临床问题 2：

针对黄体功能不足，运用黄体支持治疗 RPL 的有效性如何？

推荐意见：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）

证据概要：纳入 1 项 meta 分析[48]（13 项研究, n=2454）发现地屈孕酮治疗 RPL 的妊娠成功率（OR=4.26, 95%CI: 2.59 - 7.00）高于对照组（孕酮、hCG、安慰剂或主动免疫），且不良反应率更低（OR=0.30, 95%CI: 0.22 - 0.40）。纳入 1 项 Cochrane 的 meta 分析[49]（7RCT,n=696）发现，孕激素（尤其是口服制剂）相比安慰剂可降低流产风险（总 RR=0.64, 95%CI: 0.47 - 0.87; 口服 RR=0.57, 95%CI: 0.38

- 0.85)，而阴道黄体酮的效果尚不明确。纳入 1 项 meta 分析[50](8RCT,n=1438)发现，显示，地屈孕酮在改善先兆流产症状、缩短缓解时间及减少不良反应方面均优于口服微粒化黄体酮。

推荐意见：推荐使用孕激素治疗不明原因 RPL 患者以提高活产率。（1B）

证据概要：纳入 1 项 Cochrane 系统评价[51]（12 项研究）表明，对于不明原因 RPL 患者，与安慰剂相比，孕激素治疗可降低流产率（RR=0.73，95% CI: 0.54 - 1.00），并提高活产率（RR=1.07，95% CI: 1.00 - 1.13），但在新生儿死亡、胎儿生殖器畸形或死产等其他结局方面无明显差异。

5.3 临床问题 3：

中医药治疗 RPL 应遵循哪些治疗原则？

推荐意见：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)。

证据概要：纳入 1 项 Meta 分析[52]（13RCT，n=1021）显示，基于“预培其损”理论的中药孕前干预可提高 RPL 患者的妊娠成功率（RR=1.35，95% CI: 1.24 - 1.47）、保胎成功率（RR=1.32，95% CI: 1.21 - 1.45）及活产率（RR=1.50，95% CI: 1.22 - 1.83），P<0.00001。纳入 1 项 Meta 分析[53]（17RCT，n=1341）显示，采用补肾健脾法的治疗组在总有效率（RR=1.34，95% CI: 1.26 - 1.43）、妊娠成功率（RR=1.38，95% CI: 1.22 - 1.56）及血清 P 值改善（MD=7.31，95% CI: 2.17 - 12.46）方面均显著优于对照组（P<0.05）。2012 年《中医妇科常见病诊疗指南》[54]建议，治疗 RPL 应遵循预培其损的原则，从孕前开始治疗。针对病因以补肾、健脾、养血、调冲等。若已受孕应积极保胎，可按胎漏、胎动不安治疗。2019 年教材《中医妇科学》[55]提出：诊治 RPL 宜分孕前、孕后两个阶段进行。孕前调理脾肾气血以固本。经不调者，当先调经；他病而致 RPL 者，先治他病。这是“预培其损”的第一阶段。经过 3-6 个月的调理，证候改善，月经正常，方可再次妊娠。孕后应立即予保胎治疗。这是“预培其损”的第二阶段。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。

5.4 临床问题 4：

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：推荐 RPL 患者再次尝试妊娠前至少经过 3 个月辨证调理，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）

证据概要：纳入 1 项临床研究[56]（n=68）显示，经补肾活血方孕前干预治疗 3 个月后，肾虚血瘀型不明原因 RPL 患者在分泌晚期外周血中与子宫内膜脱膜化血管重塑相关的关键因子（Ang-2、GdA、RAGE）水平出现极显著升高（SMD=3.32-11.91），与健康对照组水平相当，中医证候积分显著降低（SMD=-3.25，95% CI: -16.11 至 -11.49，P<0.01）。纳入 1 项 RCT[57]（n=68）发现，采用“预培其损”疗法（孕前口服益肾健脾汤 3 个月联合孕后中药安胎）的脾肾两虚型 RPL 患者，在中医证候积分、孕早期β-hCG 翻倍率、血清 P 与 E₂水平、妊娠囊直径、孕 8 周心管搏动检出率及保胎成功率等方面均显著优于仅孕后保胎的对照组（P<0.05）。纳入 1 项队列研究[58]（n=358）发现，早期 RPL 患者安胎治疗的时机影响结局，自妊娠<6 周开始治疗者的安胎成功率更高（P<0.05）。

5.5 临床问题 5：

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：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。RPL 非妊娠期的中医辨证分型、治法及代表方，见表 1。

表 1 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、滋肾育胎丸、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，下肢浮肿；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、补中益气丸、桑寄生、续断、阿胶、党参、白术、滋肾育胎丸、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、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

证据概要：纳入 1 项研究[59]对（n=221）对 RPL 患者孕前中医证候进行分析，发现肾虚证为主要证型（89.1%），其中单纯肾虚占 48.9%，肾虚夹血瘀（19.0%）、血热（7.70%）、湿热（6.3%）、痰湿（4.5%）或肝郁（2.70%）；脾肾两虚证与气血虚弱证分别占 10.4%与 0.5%，证型分布差异显著（ $P<0.01$ ）。纳入 1 项自身前后对照研究 [60]对 45 例 RPL 合并血栓前状态患者使用补肾活血方治疗 3 个月经周期后，肾虚血瘀证候积分显著下降（ $P<0.01$ ），凝血时间（TT、APTT、PT）延长，纤维蛋白原与 D-二聚体水平降低（均 $P<0.05$ ）。纳入 1 项 RCT[61]（n=64）Meta 分析结果显示，滋肾育胎丸联合地屈孕酮（孕前 3 个月开始服用，至孕 12 周）与单独应用地屈孕酮治疗 RPL 患者相比，治疗组的继续妊娠率高于对照组[RR=1.26, 95%CI（0.99, 1.61）， $P<0.05$]。纳入 1 项 RCT[62]（n=86）Meta 分析结果显示，滋肾育胎丸联合地屈孕酮（连续治疗 3 个月后妊娠，妊娠后续服 3 个月）与单独应用地屈孕酮治疗 RPL 相比，治疗组的临床治疗有效率 [OR=2.98, 95%CI（1.02, 8.70）， $P=0.041$] 及中医症状治疗有效率 [OR=3.30, 95%CI（1.14, 9.60）， $P<0.05$] 均优于对照组。纳入 1 项 RCT[63]（n=104）Meta 分析结果显示，补肾健脾方（寿胎丸合四君子汤孕前 2 个月开始服用直至妊娠超过以往流产孕周）与单独应用淋巴细胞免疫治疗封闭抗体阴性同种免疫型 RPL 患者相比，治疗组的妊娠成功率优于对照组[RR=2.02, 95%CI（1.51, 2.70）， $P<0.001$]。纳入 1 项 RCT[64]（n=60）Meta 分析结果显示，泰山磐石散（月经周

期第 5 天开始服用,连续治疗 3 个月经周期)与单独应用地屈孕酮治疗气血两虚型早期反复流产患者相比,治疗组在改善月经周期正常率[RR=2.30, 95% CI (1.27, 4.16), P<0.05]、基础体温双向率[RR=1.57, 95% CI (1.01, 2.44), P<0.05]及血清孕酮(P)水平[MD=58.89 nmol/L, 95% CI (56.42, 61.36), P<0.05]方面均优于对照组。纳入 1 项 RCT[65] (n=40) 进行分析显示,加味两地汤(孕前口服 3 个月)与单独应用阿司匹林治疗肾阴亏耗、瘀血内阻型 RPL 相比,治疗组的妊娠 12 周成功率优于对照组[RR=1.33, 95% CI (0.92, 1.93), P<0.05],活产率亦优于对照组[RR=1.45, 95% CI (1.00, 2.11), P<0.05]。结合 2017 年国家中医药管理局《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案》(见表 2)得出推荐意见。

表 2 RPL 孕前各证型辨证依据、治法及方药

证型	临床表现	治法	方药
肾气虚弱证	屡孕屡堕,腰酸膝软,月经后期或稀发,眩晕耳鸣,夜尿频多,舌质淡,苔薄白,脉沉细或细滑。	补肾益气,调经固冲	补肾固冲丸加减;组方: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、砂仁等。中成药:滋肾育胎丸。
肾虚血瘀证	屡孕屡堕,腰酸膝软,小腹刺痛,月经后期或稀发,经来腹痛明显,合并癥瘕病,头晕耳鸣,夜尿频多,舌质紫黯或舌边有瘀点,苔薄白,脉弦细涩。	逐瘀荡胞,补肾调冲	毓麟珠合少腹逐瘀汤加减。组方:当归、川芎、熟地、菟丝子、鹿角霜、川椒、蒲黄、五灵脂、赤芍等。中成药:桂枝茯苓丸。
脾肾两虚证	屡孕屡堕,神疲纳少,腰酸畏寒,月经初潮迟或月经后期,小腹下坠,夜尿频多,舌淡胖边有齿痕,脉沉缓无力。	补肾健脾,养血调冲	温土毓麟汤加味;组方:巴戟天、覆盆子、淮山药、菟丝子、肉苁蓉、鹿角霜、人参、益智仁、附子、肉桂等。中成药:补中益气丸、滋肾育胎丸。
气血两虚证	屡孕屡堕,神疲乏力,面色萎黄或苍白,月经量少或色淡质稀,气短懒言,头晕眼花,舌淡,苔薄白,脉细无力。	益气养血,固肾调冲	泰山磐石饮加减;组方:人参、黄芪、当归、续断、黄芪、白芍、熟地、川芎、砂仁、白术、炙甘草等。中成药:归脾丸。
阴虚血热证	屡孕屡堕,心烦口干,月经量或多或少,经色紫红或鲜红,质黏稠,手足心热,两颧潮红,舌红,少胎,脉细数。	滋肾益阴,凉血调冲	两地汤加减;组方:生地、地骨皮、玄参、麦冬、阿胶、白芍等。中成药:知柏地黄丸。

5.6 临床问题 6:

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: 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。RPL 妊娠期的中医辨证分型、治法及代表方,见表 3。

表 3 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:或小腹胀痛,头	补肾益气安胎	寿胎丸加味(菟丝子、桑寄生、阿胶、川断、芦麻	滋肾育胎	2B

	晕耳鸣；舌淡，苔薄白，脉沉弱滑		根、杜仲）	丸、保胎灵胶囊	
脾肾两虚证	主症：孕后或见阴道少量出血，或腰酸胀闷；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	寿胎丸合补中益气汤加减（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，腰酸痛或小腹下坠，口干咽燥；次症：胸膈酸软，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	寿胎丸合保阴煎加减（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，或腰酸胀痛；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	寿胎丸合加味圣愈汤加减（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

证据概要：纳入 1 篇研究[66]（n=7315）研究 RPL 的中医证治分布规律，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%）和肾虚血热（2.62%）。不同证型对应治法为①脾肾两虚：补肾健脾、固冲安胎；②肾气亏损：补肾益气、固冲安胎；③气血两虚：益气养血、固冲安胎；④肾虚血瘀：补肾固冲、活血安胎；⑤肾虚血热：滋肾养阴、清热安胎。主要证型常用药物①脾肾两虚型：白术、菟丝子、杜仲、续断、桑寄生、党参、砂仁、黄芪、阿胶、熟地、山药、黄芩；②肾气亏损型：菟丝子、白术、杜仲、续断、熟地、黄芪、砂仁、桑寄生、阿胶、白芍、黄芩、当归；③气血两虚型：当归、白芍、白术、续断、杜仲、桑寄生、甘草、黄芩、菟丝子、党参、黄芪、阿胶；④肾虚血瘀型：当归、丹参、白术、菟丝子、桑寄生、川芎、川断、熟地、杜仲、赤芍、白芍、党参；⑤肾虚血热型：白芍、续断、菟丝子、知母、黄芩、熟地、山茱萸、黄柏、竹茹、墨旱莲、桑寄生、杜仲。

寿胎丸类方剂（加味寿胎丸/寿胎丸加减）联合西药治疗肾虚型 RPL：纳入 3 项 RCT[67-69]（215 例患者）进行 Meta 分析显示，与单纯西药治疗相比，寿胎丸类方剂联合西药治疗可显著提高患者的保胎/活产成功率 [RR=1.43, 95% CI (1.18, 1.73), P<0.001]，降低中医证候积分 [SMD=-0.67, 95% CI (-0.74, -0.60), P<0.001]，提升血清 β -HCG 水平 [SMD=4.54, 95% CI (2.94, 6.14), P<0.001]，改善子宫动脉血流灌注 [PSV:SMD=9.11, 95% CI (2.57, 15.65), P<0.05] 及凝血功能 [APTT:SMD=6.57, 95% CI (3.08, 10.06), P<0.001; D-二聚体:SMD=-0.07, 95% CI (-0.10, -0.04), P<0.001]。

寿胎丸合补中益气汤治疗脾肾两虚型 RPL：纳入 3 项 RCT[70-72]（229 例患者）进行 Meta 分析显示，寿胎丸合补中益气汤治疗脾肾两虚型早期先兆流产的疗效显著优于常规西药治疗（黄体酮或间苯三酚等）（RR = 1.20, 95% CI: 1.09–1.32, P<0.001）。

滋肾育胎丸治疗肾虚型 RPL：纳入 1 项临床研究[73]（90 例患者）进行分析结果显示，滋肾育胎丸联合黄体酮胶囊与单独应用黄体酮胶囊治疗肾虚型先兆流产患者相比，治疗组总有效率高于对照组（RR=1.14, 95% CI (0.98, 1.32), P<0.05）；治疗组不良反应发生率低于对照组（RR=0.50, 95% CI (0.17, 1.47), P<0.05）。

滋肾育胎丸治疗脾肾两虚型 RPL:纳入 1 项 RCT[74] (130 例患者) 进行分析显示, 滋肾育胎丸联合地屈孕酮与单独应用地屈孕酮治疗脾肾两虚型先兆流产患者相比, 治疗组保胎成功率高于对照组 [RR=1.21, 95% CI (1.02, 1.43), P=0.004]; 治疗组腰腹部疼痛缓解时间 [MD=-1.61, 95% CI (-2.60, -0.62), P=0.002] 及止血时间 [MD=-1.32, 95% CI (-1.95, -0.69), P=0.003] 均短于对照组; 治疗组子宫动脉血流阻力指数 [MD=-0.94, 95% CI (-1.62, -0.26), P<0.05] 及搏动指数 [MD=-0.55, 95% CI (-0.74, -0.36), P<0.05] 亦低于对照组。

结合中华中医药学会 2012 版《中医妇科常见病诊疗指南 胎漏、胎动不安》(ZYYXH/T222-2012)、2017 年国家中医药管理局制定的《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案》做出以上推荐意见。

5.7 临床问题 7:

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: 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: 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《中华人民共和国药典》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: 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)

证据概要: 根据 2011 年《血瘀证中西医结合诊疗共识》[75]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。血瘀证诊断标准如下: (1)舌质紫黯或舌体瘀斑、瘀点,舌下静脉曲张瘀血。(2)面部、唇、齿龈及眼周紫黑者。(3)肌肤甲错(皮肤粗糙、肥厚、鳞屑增多),不同部位的静脉曲张,毛细血管扩张。(4)固定性疼痛或刺痛、绞痛。(5)出血后引起的瘀血、黑粪、皮下瘀斑,或空腔脏器的积血和积液。(6)月经紊乱、痛经、色黑有块。(7)肢体麻木或偏瘫。(8)精神、神志异常。(9)脉涩或结代,或无脉。(10)腹部抵抗感或压痛等腹诊阳性者。(11)脏器肿大、新生物、炎性或非炎性包块、组织增生。(12)影像学显示血管狭窄、闭塞或血流阻滞;抑或血小板聚集性或血液流变性等理化指标异常提示循环瘀滞。凡具有上述依据 2 项以上(包括 2 项)者,可以诊断为血瘀证。

纳入 1 项 meta 分析[76] (11RCT,796 例患者) 发现补肾活血法治疗血栓前状态 RPL 在提高有效率 [OR = 3.18, 95% CI (1.89, 5.36), P < 0.0001] 与妊娠早期保胎成功率 [OR = 3.62, 95% CI (2.35, 5.59), P < 0.00001] 方面均显著优于对照组, 同时可降低中医证候积分 [MD = -5.51, 95% CI (-8.19, -2.84), P < 0.00001] 并改善血栓前状态, 包括降低 D-二聚体 [MD = -0.09, 95% CI (-0.11, -0.07), P < 0.00001] 与纤维蛋白原水平 [MD = -0.67, 95% CI (-1.22, -0.12), P = 0.02], 延长活化部分凝血活酶时间 [MD = 5.92, 95% CI (3.02, 8.82), P < 0.0001] 和凝血酶时间 [MD = 1.77, 95% CI (1.48, 2.07), P < 0.00001], 表明该疗法在临床疗效、症状改善及凝血功能调节方面具有显著优势。

纳入 1 项 meta 分析[77] (33RCT, n=3216)发现 RPL 患者使用频率最高的活血化瘀药物主要有为丹参、当归、川芎、赤芍。2020 版《中华人民共和国药典》中提出, 有活血功效的中药中, 属于妊娠禁用药物的有: 土鳖虫、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; 属于妊娠慎用药物的有: 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、小茴骨、穿山甲、瞿麦。纳入 1 项 Meta 分析[78]显示, 补肾化瘀中药联合低分子肝素治疗 RPL 的 12 周胚胎存活率显著高于单独使用低分子肝素组 (RR=1.30, 95%CI: 1.02~1.65, P<0.05), 并更有效地降低了子宫动脉血流阻力, 其中左侧搏动指数和阻力指数的改善尤为显著 (P<0.05)。在中医症候方面, 联合治疗组的积分下降明显优于对照组 (P<0.01)。两组在不良反应发生率上无统计学差异 (P>0.05)。此研究中化瘀中药包括川芎、鸡血藤、丹参。纳入 1 项 RCT[79] (270 例患者) 进行分析发现, 采用西医联合“养系载胎汤”的中西医结合疗法与单独应用西医治疗 RPL 相比, 在临床治愈率 (患者顺利分娩)

方面, 治疗组显著优于对照组[OR=79.33, 95% CI (17.68, 355.82), $P<0.001$]。其中养系载胎汤药物组成包括丹参。纳入 1 项 RCT[80] (100 例患者) 进行分析显示, 采用滋肾活血安胎方治疗与单独应用低分子肝素钙治疗 RPL (血栓前状态) 相比, 在显著改善患者临床症状积分 (腹痛、阴道出血等) [SMD = -1.79, 95% CI (-2.28, -1.30), $P<0.001$]、提升血 β -HCG 水平[SMD = 2.89, 95% CI (2.29, 3.49), $P<0.001$]方面, 治疗组均显著优于对照组。两组临床总有效率 (保胎成功率) 无统计学差异[RR = 1.05, 95% CI (0.92, 1.19), $P>0.05$]。本研究中滋肾活血安胎方包括三七粉 (6g)。

5.8 临床问题 8:

什么情况下可建议 RPL 患者尝试再次妊娠?

推荐意见: 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)

证据概要: 纳入 1 项对照研究[81] ($n=578$) 发现, 对 RPL 患者实施孕前系统化管理与干预 (包括手术治疗、内分泌调节、免疫治疗、抗凝治疗等) 能显著改善其妊娠结局。主要结果如下: (1) 再次妊娠率: 干预组 (81.91%) 高于对照组 (47.08%), $P<0.01$; (2) 再次妊娠时间: 干预组小于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。 (3) 干预组中不同病因孕前干预治疗时间如下: 遗传因素: 2.78 ± 0.34 月; 子宫解剖因素: 3.89 ± 0.76 月; 内分泌因素: 3.55 ± 0.21 月; 免疫因素: 6.55 ± 0.48 月; 感染因素: 1.12 ± 0.2 月; 血栓前状态: 2.55 ± 0.79 月; 不明原因: 5.96 ± 0.2 月。 (4) 干预组经治疗后再次妊娠时间为: 遗传因素: 5.67 ± 1.43 月; 子宫解剖因素: 5.47 ± 0.66 月; 内分泌因素: 5.78 ± 0.32 月; 免疫因素: 8.12 ± 0.33 月; 感染因素: 3.55 ± 0.93 月; 血栓前状态: 4.23 ± 0.77 月; 不明原因: 7.59 ± 0.84 月。该研究表明对 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, 并且针对不同病因其治疗时间一般不超过 6 个月。

推荐意见: 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)

证据概要: 国际相关指南建议[82]: RPL 伴有内分泌功能异常者, 应在孕前积极处理至内分泌功能正常, 方可受孕, 同时在妊娠期加强监测, 如发现异常应及时给予处理。建议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。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。对于 HPRL 者推荐溴隐亭治疗, 建议 PRL 控制在正常范围之后方可考虑妊娠。结合 2022 年中华医学会妇产科学分会发布的《复发性流产诊治专家共识》作出推荐意见。

推荐意见: 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)

证据概要: 纳入 1 项队列研究[83] ($n=50$) 发现, 与随意妊娠组相比, 选择妊娠组 (在病情缓解、停用细胞毒药物 ≥ 1 年后妊娠) 的母婴结局显著改善。选择妊娠组活产率更高, 且早产、胎儿生长受限及胎死宫内发生率均低于对照组 (均 $P<0.05$)。同时, 选择妊娠组妊娠期间 SLE 病情活动率显著更低 (33.3% vs 92.3%, $P<0.05$), 且无一例出现重度活动 (SLEDAI >15 分), 而对照组有 4 例 (15.4%)。结果表明, 在医生指导下选择合适的妊娠时机可显著降低 SLE 病情活动风险, 并改善母婴结局。

5.9 临床问题 9:

如何对 RPL 患者进行心理因素方面的评估?

推荐意见: 建议采用焦虑自评量表 (SAS)、抑郁自评量表 (SDS) 评估 RPL 患者的心理状况。 (2C)

推荐意见：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）

证据概要：纳入 1 项病例对照研究[84]（n=430）调查 RPL 患者的焦虑、抑郁情况，发现 RPL 组的 SAS、SDS 得分分别为（44.698 4±7.801 1）及（47.878 8±10.393 1），均高于健康妊娠组的（41.260 2±7.284 3）及（45.406 5±9.738 5），差异有统计学意义（P<0.05）。RPL 组 65 例（22.73%）发生焦虑，显著高于健康妊娠组 13 例（10.66%,P<0.05）；84 例（29.37%）发生抑郁，略高于健康妊娠组 30 例（24.59%,P=0.088）。纳入 1 项病例对照研究[85]（n=1064）调查 RPL 患者心理状况。结果显示：RPL 组 SDS、SAS 评分均显著高于无 SA 史组，差异有统计学意义。

纳入 2 项 RCT[86-87]（共 239 例患者）Meta 分析结果显示，心理护理/干预联合常规治疗与单独常规治疗相比，可显著提高 RPL 患者的临床治愈/足月分娩率[OR=3.07, 95% CI（1.46, 6.48），P=0.003]，且能显著降低患者的焦虑（SAS）与抑郁（SDS）评分[SMD=-2.04, 95% CI（-2.48, -1.59），P<0.001]。

5.10 临床问题 10：

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：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）

证据概要：纳入 1 项 meta 分析^[88]（25 项研究，n=7916）发现 RPL 组（20.3-29.3 kg/m²）平均 BMI 显著高于对照组（20.1-26.9 kg/m²），两组 BMI 平均差 0.7 kg/m²(95% CI[0.2;1.3]，P<0.01)。

推荐意见：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）

证据概要：纳入 1 项 RCT^[89]（326 例 BMI≥27 kg/m²的备孕女性）分析发现，在成功妊娠至≥14 周的分析队列（n=169，干预组 89 人，对照组 80 人）中，干预组自然流产率显著低于对照组（4.9% vs 11.8%，OR=0.39, 95%CI: 0.16-0.92），两组在新生儿出生体重、妊娠期糖尿病、子痫前期、剖宫产、早产及大于/小于胎龄儿等方面均无显著差异。2018 年《超重或肥胖人群体重管理专家共识及团体标准》^[90]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 & 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。

6 诊疗流程图



图1 反复妊娠丢失中西医诊疗流程图

附录 A.1 （规范性）编制方法

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》、2015年中华中医药学会发布的《中医临床诊疗指南编制通则》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）》，并参考国际实践指南报告标准。制作步骤主要包括以下6个方面：①围绕RPL的诊疗构建临床问题：基于现有RPL指南、共识或标准形成调研问卷，进行RPL诊疗相关临床问题重要性调查，通过对临床问题重要性评分分析，遴选出现阶段领域内拟解决的关键临床问题；②证据的检索和综合：围绕临床问题制订检索词、检索策略和纳排标准，搜集所有与选题相关的研究资料进行质量评价，并进一步综合证据；③质量分级：采用推荐意见分级的评估、制订及评价（GRADE）标准，将证据质量分为高、中、低、极低，以用于评估PICO问题（Population, Intervention, Comparison and Outcome，人群、干预、对照和结局）的证据体；④形成推荐意见：对证据进行分级评价并讨论其与临床问题的符合程度，考虑其他影响推荐意见的其他因素，如经济性、可行性、公平性、患者偏好与价值观等，将证据转化成推荐意见并撰写；⑤专家意见调查：通过德尔菲法进行两轮专家意见调查，依据调查结果修改推荐意见，开展专家面对面共识会，进一步完善推荐意见，形成最终稿；⑥形成标准：基于以上形成的推荐意见，按照国家标准化工作指南的要求，起草标准初稿，进一步开展对标准初稿的意见征集，根据征集的意见，进一步完善后交由学会审查。详细内容见编制说明。

附录 A.2（资料性）证据概要表

（一）基础问题证据概要表

基础问题	中医药治疗 RPL 应遵循哪些治疗原则？
研究类型	查阅了建国以来 1 个中医妇科临床诊疗指南、19 个正式出版的规划教材《中医妇科学》、《中西医妇产科学》，以及全国 23 个地区 32 名专家调查问卷，取出现频率和调查问卷共识率 $\geq 80\%$ 的专家推荐意见。
统计分析结果	既往指南、 $>50\%$ 教材及 100%专家问卷调查指出治疗 RPL 应遵循预培其损的原则，从孕前开始治疗。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。
结论	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。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。

基础问题	针对 RPL 内分泌方面的病因，应该进行哪些检查？
研究类型	观察性研究
统计分析结果	1、纳入 1 项研究(n=96) 发现伴有 RPL 的特发性高催乳素血症患者的 PRL 水平中度升高（平均 49.46 ng/ml），并与雌二醇（E2）和孕酮水平呈显著负相关（r 分别为-0.386 和-0.420，$p<0.01$），提示高催乳素血症对卵巢激素分泌具有抑制作用。同时，PRL 与促卵泡激素（FSH）和促黄体生成素（LH）也呈负相关（r 分别为-0.525 和-0.434，$p<0.01$）。纳入 1 项横断面研究(n=662)^[2] 发现<30 岁组 E2 水平显著高于 30-40 岁组（79.6 vs 36.9 pmol/L，$P=0.004$），而 FSH 和 LH 水平则显著低于年长组（$P<0.05$）。卵巢功能早衰发生率在<30 岁组为 46.3%，显著低于 30-40 岁组的 77.1%（$P=0.031$）。 2、纳入 1 项队列研究（n=11194002），与 TSH 水平在 0.37-2.49 mIU/L 相比，TSH 水平极低（<0.10 mIU/L）或较高（4.88-9.99 mIU/L 和≥ 10.00 mIU/L）均导致受孕几率下降（HR 分别为 0.90、0.86 和 0.78）。在 4678679 名妊娠女性中，共记录了 108064 例自然流产事件（2.31%），TSH 水平在 4.88-9.99 mIU/L 和≥ 10.00 mIU/L 的组别，自然流产风险升高（OR 分别为 1.33 和 1.25）。纳入 1 项队列研究（120 例 RPL 和 125 例正常妊娠者），RPL 组甲状腺疾病 77.5%（93/120），其中临床甲减 21 例、亚临床甲减 27 例、低 FT4 血症 15 例、临床甲亢 12 例、亚临床甲亢 18 例；对照组的检出率仅为 29.6%（37/125）。纳入 9 项队列研究，亚临床甲减流产风险升高（RR = 1.90, 95% CI 1.59 - 2.27）。合并甲状腺自身免疫者（表现为甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体阳性）流产风险最高（RR = 2.47, 95% CI 1.77 - 3.45），单纯孤立性 SCH 患者风险升高（RR = 1.45, 95% CI 1.07 - 1.96）。纳入 19 项研究队列研究（2223 例 RPL，2230 例对照），RPL 与胰岛素抵抗显著相关。RPL 的空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数高于对照组（MD 分别为 2.65、3.50、0.52），葡萄糖与胰岛素比值降低（MD = -2.29）。 3、纳入 19 项研究的 meta 分析（n=4453）显示，与健康对照女性相比，

	RPL 女性空腹血糖平均高出 2.65 mg/dL (95% CI: 0.95 - 4.34, P = 0.002)、空腹胰岛素平均高出 3.50 μIU/mL (95% CI: 2.16 - 4.83, P < 0.00001), 葡萄糖-胰岛素比值 (GI 比值) 平均低 2.29 (95% CI: -3.85 至 -0.72, P = 0.004)。
结论	1、RPL 患者在月经 2~5 天检查基础性激素[卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇、雄激素、催乳素] 以及黄体期(排卵后 5~7 天)孕酮和雌二醇检测。 2、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、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)。 3、伴有多囊卵巢综合征的 RPL 患者在妊娠前完善葡萄糖耐量试验和胰岛素释放试验检测。

基础问题	针对 RPL 免疫方面的病因, 应该进行哪些检查?
研究类型	观察性研究
统计分析结果	1、meta 分析 (n=4542) 发现在 APS 相关 RPL 患者中, 最常见的抗体类型为 β 2GPI IgM(48.08%), LAC(11.46%), ACA-IgM(10.19%), aCL-IgG(5.09%), 经抗凝与抗炎治疗后, 这些抗体转阴可显著改善妊娠结局。meta 分析 (n=812272) 发现, 与无 SLE 孕妇相比, 系统性红斑狼疮 (SLE) 孕妇发生先兆子痫/子痫的风险更高 (RR=3.38, 95% CI: 3.15-3.62), 且其死产 (RR=16.49, 95% CI: 2.95-92.13) 和胎儿丢失 (RR=7.55, 95% CI: 4.75-11.99) 的风险均显著升高。纳入 1 项对照研究 (n=205) 发现, 与健康经产妇相比, RPL 患者中与 APS 相关的 ACA-IgM、A-β 2GPI-IgM 以及与 SLE 相关的抗 dsDNA 抗体水平差异具有统计学意义 (P<0.01)。纳入 1 项队列研究 (n=5232) 发现未分化结缔组织病 (UCTD) 与流产风险显著相关 (OR=2.81, 95% CI [1.29-6.18]), 并可导致多种不良妊娠与胎儿结局。纳入 1 项病例对照研究 (n=412708) 发现, 原发性干燥综合征 (PSS) 和类风湿关节炎 (RA) 女性均表现出更高的流产风险 (RA 女性早期与晚期流产 RR 分别为 1.2(95% CI 1.1-1.3) 和 1.4(95% CI 1.1-1.7))。纳入 1 项系统评价 (21 项研究, n=5038) 发现, RPL 患者的抗核抗体 (ANA) 阳性率显著高于对照组 (OR=2.97, 95% CI [1.91-4.64]), 且 ANA 阳性与不明原因 RPL 显著相关 (OR=3.27, 95% CI [2.01-5.31])。
结论	① RPL 患者筛查标准抗磷脂抗体 3 项[狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体和抗 β 2 糖蛋白 I 抗体] 以明确是否有抗磷脂综合征存在 (1C)。 ② RPL 患者选择检查抗核抗体、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)

基础问题	针对 RPL 血栓前状态方面的病因, 应该进行哪些检查?
研究类型	观察性研究
统计分析结果	1、纳入 1 项队列研究 [[] (n=843) 表明, 遗传性血栓前状态女性胎儿丢失

	失的总风险升高，其中 AT-III 缺乏与孕 28 周内胎儿丢失的风险显著相关（OR=1.7，95% CI：1.0–2.8）。纳入 1 项病因筛查研究（n=1101）发现 RPL 患者中蛋白 S 活性降低占 23.66%，蛋白 C 活性降低占 1.10%，AT-III 活性降低为 2.16%。 2、纳入 1 项研究发现中国女性 RPL 与三种 FVL 多态性无关。Meta 分析表明凝血酶原多态性与中国女性 RPL 的关联尚不确定，G20210A 突变在欧洲人群中与 RPL 显著相关（OR=1.81），在中国和中东人群中罕见；PAT-1 4G/5G 多态性可增加白种人 RPL 风险（OR=2.23），亚洲人群中未见关联；MTHFR C677T 突变与不明原因 RPL 无显著相关性。 3、meta 分析（23 项研究，n=3528）发现，与无 RPL 史的女性相比，RPL 患者的血浆（SMD=1.34，95% CI：0.76-1.93）及血清（SMD=1.46，95% CI：1.02-1.91）中的同型半胱氨酸（HCY）水平均显著升高。
结论	1、RPL 患者筛查蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 III。（2C） 2、不建议 RPL 患者常规检测凝血因子 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基因突变。（2C） 3、推荐 RPL 患者检测血清同型半胱氨酸。（1B）

基础问题	RPL 患者非妊娠期的中医证型有哪些？
研究类型	1、调查研究。 2、查阅了建国以来 1 个中医妇科临床诊疗指南、19 个正式出版的规划教材《中医妇科学》、《中西医结合妇产科学》，以及全国 20 个地区 32 名专家调查问卷，取出现频率 ≥ 50% 和调查问卷共识率 ≥ 80% 的专家推荐意见。
统计分析结果	1、纳入 1 项调查研究（221 例 RPL），肾虚证（48.9%），肾虚夹血瘀（19.0%），肾虚夹血热（7.70%），脾肾两虚证（10.4%），气血虚弱证（0.5%）。 2、既往指南、≥ 50% 教材及 90% 专家问卷调查同意 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。
结论	RPL 非妊娠期的中医辨证分型主要为肾气虚弱证、肾虚血瘀证、脾肾两虚证、气血两虚证、阴虚血热证。

基础问题	RPL 患者妊娠期的中医证型有哪些？
研究类型	调查研究
统计分析结果	纳入 1 项调查研究（7315 例病例），RPL 妊娠期常见中医证型：脾肾两虚型（39.96%）、肾气亏损型（25.86%）；③ 气血两虚型（15.53%）；④ 肾虚血瘀型（9.82%）；⑤ 肾虚血热型（2.62%）。
结论	RPL 患者妊娠期的中医辨证分型主要为肾虚证、脾肾两虚证、气血虚弱证、肾虚血热证、肾虚血瘀证。

基础问题	如何对 RPL 患者进行心理因素方面的评估？
研究类型	病例对照研究、RCT
统计分析结果	1、RPL 组的 SAS、SDS 得分分别为（44.698 4 ± 7.801 1）及（47.878 8 ± 10.393 1），均高于健康妊娠组的（41.260 2 ± 7.284 3）及（45.406 5 ±

	9.738 5), $P<0.05$ 。RPL组焦虑发生率显著高于健康妊娠组, $P<0.05$; 抑郁率略高于健康妊娠组, $P=0.088$ 。 2、纳入2项RCT (共 239 例患者) 进行Meta 分析显示, 心理护理/干预联合常规治疗与单独常规治疗相比, 可显著提高RPL患者的临床治愈/足月分娩率[OR=3.07, 95% CI (1.46, 6.48), $P=0.003$], 且能显著降低患者的焦虑 (SAS) 与抑郁 (SDS) 评分[SMD=-2.04, 95% CI (-2.48, -1.59), $P<0.001$]。
结论	① 采用焦虑自评量表、抑郁自评量表评估 RPL 患者的心理状况。(2C) ② RPL患者焦虑及抑郁症发生率高, 建议对RPL患者实施心理干预以改善其妊娠结局。(2B)

(二) 临床问题证据概要表

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
伴有 APS的RPL患者, 应该选择哪些治疗方案?	伴有APS的RPL患者	羟氯喹、糖皮质激素、免疫球蛋白	安慰剂等	活产率
研究类型、数量、效应值及可信区间	54项RCT的meta分析发现, 单用低分子量肝素 (LMWH)、阿司匹林加LMWH或未分数肝素 (UFH)、阿司匹林加LMWH加静脉注射免疫球蛋白 (IVIG)、阿司匹林加LMWH加IVIG加泼尼松都可提高活产率 (OR 2.88-11.24)。在不良围产期结局方面, 单独服用阿司匹林与早产风险高于阿司匹林加LMWH相关 (OR 3.92, 95% CI 1.16-16.44), 且出生体重低于LMWH (SMD -808.76, 95% CI -1596.54 至 -5.07)。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性降一级			
结论	联合风湿免疫科医师共同管理伴有APS的RPL患者, 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)			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
对不明原因RPL, 是否推荐使用免疫疗法?	不明原因RPL	免疫疗法	安慰剂等	活产率
研究类型、数量、效应值及可信区间	15项RCT (n=1072) 进行meta分析发现, 与对照组相比, 使用 IVIG (活产率 OR=1.23, 95%CI 0.89 - 1.71, $P=0.21$) 和糖皮质激素无明显获益。外周血单核细胞输注能提高活产率 (OR=1.96, 95%CI 1.18 - 3.26, $P=0.009$) 并降低流产率 (OR=0.45, 95%CI 0.26 - 0.78, $P=0.004$)。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性降一级			
结论	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、重组人粒细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子- α 抑制剂、脂肪乳等作			

	为常规治疗方案。
--	----------

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
针对不明原因RPL,使用阿司匹林或LMWH治疗的有效性如何?	不明原因RPL患者	阿司匹林或LMWH	安慰剂等	流产率
研究类型、数量、效应值及可信区间	项RCT的meta分析（n=1849）发现，与对照组相比，LMWH和LMWH+阿司匹林治疗不明原因RPL的流产率无显著影响（LMWH: RR = 0.69, 95%CI: 0.34-1.39, P = 0.293, LMWH + 阿司匹林: RR = 0.62, 95%CI: 0.30-1.27, P = 0.19）及子痫前期发生率（LMWH: RR = 1.1, 95% CI: 0.53-2.31, P = 0.792; LMWH + 阿司匹林: RR = 1.49, 95% CI: 0.25-8.79, P = 0.662）。LMWH治疗对活产儿无影响（RR = 0.99, 95% CI: 0.92-1.06, P = 0.72）。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性降一级			
结论	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）			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
针对黄体功能不足，运用黄体支持治疗RPL的有效性如何?	黄体功能不足的RPL患者	黄体支持治疗	安慰剂等	成功妊娠率、活产率、不良反应
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入13项研究的meta分析（n=2454）发现地屈孕酮治疗RPL的妊娠成功率（OR=4.26, 95% CI: 2.59–7.00）高于对照组，且不良反应率更低（OR=0.30, 95% CI: 0.22–0.40）。 纳入7项RCT的meta分析（n=696）发现，孕激素（尤其是口服制剂）相比安慰剂可降低流产风险（RR=0.64, 95% CI: 0.47–0.87；口服RR=0.57, 95% CI: 0.38–0.85），而阴道黄体酮的效果尚不明确。			
证据等级	C级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	间接性、不一致性各降一级			
结论	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。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
针对不明原因RPL,运用黄体支持治疗的有效性、安全性如何?	不明原因RPL患者	黄体支持治疗	安慰剂等	活产率、不良反应
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入12项研究的系统评价发现，与安慰剂相比，孕激素治疗可降低流产率（RR=0.73, 95% CI: 0.54 – 1.00），并提高活产率（RR=1.07, 95% CI: 1.00 – 1.13），在新生儿死亡、胎儿生殖器畸形或死产等其他结局方面无明显差异。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	间接性降一级			
结论	推荐使用孕激素治疗不明原因 RPL患者以提高活产率。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
RPL患者妊娠前何时开始中医调理？	RPL患者	孕前中医药治疗	安慰剂等	保胎成功率、中医证候积分、生化指标
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入1项临床研究（n=68）发现，经补肾活血方孕前干预治疗3个月后，肾虚血瘀型不明原因RPL患者在分泌晚期外周血中与子宫内膜脱膜化血管重塑相关的关键因子（Ang-2、GdA、RAGE）水平出现极显著升高（SMD=3.32-11.91），与健康对照组水平相当，中医证候积分显著降低（SMD=-3.25，95% CI: -16.11至 -11.49，P<0.01）。纳入1项RCT(n=68) 发现，孕前口服益肾健脾汤3个月联合孕后中药安胎治疗脾肾两虚型RPL患者，在中医证候积分、孕早期β-hCG翻倍率、血清P与E ₂ 水平、妊娠囊直径、孕8周心管搏动检出率及保胎成功率等方面均显著优于仅孕后保胎的对照组（P<0.05）。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	间接性降一级			
结论	RPL患者再次尝试妊娠前经过3个月的辨证调理，证候改善后可计划再次妊娠。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
RPL患者妊娠后何时开始安胎治疗？	RPL患者	妊娠后中医药治疗	安慰剂等	保胎成功率
研究统计结果	纳入1项回顾性研究（n=358）发现，早期RPL患者安胎治疗的时机影响妊娠结局，自妊娠<6周开始治疗者的安胎成功率更高（P<0.05）			
证据等级	C级证据			
是否升级或降级	否			
升级或降级因素	/			
结论	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。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
孕前滋肾育胎丸治疗RPL的有效性如何？	RPL患者	滋肾育胎丸+地屈孕酮	地屈孕酮	继续妊娠率、流产率
研究类型、数量、效应值及可信区间	RCT（n=64）显示，滋肾育胎丸联合地屈孕酮（孕前3个月开始服用，至孕12周）与单独应用地屈孕酮治疗RPL患者相比，治疗组的继续妊娠率高于对照组[RR=1.26，95%CI（0.99，1.61），P<0.05]。RCT（n=86）分析显示，滋肾育胎丸联合地屈孕酮（连续治疗3个月后妊娠，妊娠后续服3个月）与单独应用地屈孕酮治疗RPL相比，治疗组的临床治疗有效率[OR=2.98，95%CI（1.02，8.70），P=0.041]及中医症状治疗有效率[OR=3.30，95%CI（1.14，9.60），P<0.05]均优于对照组。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险降一级			
结论	肾气虚弱型、脾肾两虚型 RPL 妊娠前使用滋肾育胎丸（中成药）。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
脾肾两虚型RPL孕前使用寿胎丸合四君子汤加减治疗的有效性如何？	脾肾两虚型RPL患者	寿胎丸合四君子汤加减	淋巴细胞免疫治疗	妊娠成功率
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入1项RCT(n=104) 分析显示，寿胎丸合四君子汤孕前2个月开始服用直至妊娠超过以往流产孕周与单独应用淋巴细胞免疫治疗封闭抗体阴性同种免疫型RPL患者相比，治疗组的妊娠成功率优于对照组[RR=2.02，95% CI（1.51，2.70）），P<0.001]。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性降一级			
结论	脾肾两虚型 RPL 妊娠前使用寿胎丸合四君子汤加减治疗。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
气血两虚型RPL孕前使用泰山磐石饮加减治疗的有效性如何？	气血两虚型RPL患者	泰山磐石饮加减	地屈孕酮	月经周期正常率、基础体温双向率、血清孕酮
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入1项RCT（n=60）显示，泰山磐石散（月经周期第5天开始服用，连续治疗3个月经周期）与单独应用地屈孕酮治疗气血两虚型早期反复流产患者相比，治疗组在改善月经周期正常率[RR=2.30，95% CI（1.27，4.16），P<0.05]、基础体温双向率[RR=1.57，95% CI（1.01，2.44），P<0.05]及血清孕酮（P）水平[MD=58.89 nmol/L，95% CI（56.42，61.36），P<0.05]方面均优于对照组。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、间接性降一级			
结论	气血两虚型RPL孕前使用泰山磐石饮加减治疗。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
阴虚血热证型RPL孕前使用加味两地汤加减治疗的有效性如何？	气血两虚型RPL患者	加味两地汤加减	阿司匹林	妊娠12周成功率
研究类型、数量、效应值及可信区间	1项RCT（n=40）显示，加味两地汤（孕前口服3个月）与单独应用阿司匹林治疗肾阴亏耗、瘀血内阻型RPL相比，治疗组的妊娠12周成功率优于对照组[RR=1.33，95% CI（0.92，1.93），P<0.05]，活产率亦优于对照组[RR=1.45，95% CI（1.00，2.11），P<0.05]。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、间接性降一级			
结论	阴虚血热证型RPL孕前使用加味两地汤加减治疗。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
肾虚型RPL妊娠期使用寿胎丸加减治疗的有效性如何？	肾虚型RPL患者	寿胎丸	西药治疗	保胎/活产成功率、中医证候积

何?				分、HCG
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入3项RCT（215例患者）Meta分析显示，与单纯西药治疗相比，寿胎丸类方剂联合西药治疗可显著提高患者的保胎/活产成功率 [RR=1.43, 95% CI (1.18, 1.73), P<0.001]，降低中医证候积分 [SMD=-0.67, 95% CI (-0.74, -0.60), P<0.001]，提升血清β-HCG水平 [SMD=4.54, 95% CI (2.94, 6.14), P<0.001]，改善子宫动脉血流灌注 [PSV:SMD=9.11, 95% CI (2.57, 15.65), P<0.05] 及凝血功能 [APTT:SMD=6.57, 95% CI (3.08, 10.06), P<0.001; D-二聚体:SMD=-0.07, 95% CI (-0.10, -0.04), P<0.001]。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性降一级			
结论	肾虚型RPL妊娠期使用寿胎丸加减治疗。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
脾肾两虚型RPL妊娠期使用寿胎丸合补中益气汤加减治疗的有效性如何？	脾肾两虚型RPL患者	寿胎丸合补中益气汤	西药治疗	临床疗效
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入3项RCT（229例患者）进行Meta分析显示，寿胎丸合补中益气汤治疗脾肾两虚型早期先兆流产的疗效显著优于常规西药治疗（黄体酮或间苯三酚等）（RR = 1.20, 95% CI: 1.09 - 1.32, P<0.001）。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、间接性降一级			
结论	脾肾两虚型RPL妊娠期使用寿胎丸合补中益气汤加减治疗。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
肾虚型RPL妊娠期使用滋肾育胎丸的有效性如何？	肾虚型RPL患者	滋肾育胎丸联合黄体酮胶囊	黄体酮胶囊	总有效率
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入1项临床研究（90例患者）分析显示，滋肾育胎丸联合黄体酮胶囊与单独应用黄体酮胶囊治疗肾虚型先兆流产患者相比，治疗组总有效率高于对照组（RR=1.14,95%CI(0.98,1.32),P<0.05）；治疗组不良反应发生率低于对照组（RR=0.50,95%CI(0.17,1.47),P<0.05）。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、间接性降一级			
结论	肾虚型RPL妊娠期使用滋肾育胎丸治疗。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
脾肾两型RPL妊娠期使用滋肾育胎丸的有效性如何？	脾肾两虚型RPL患者	滋肾育胎丸联合地屈孕酮	地屈孕酮	保胎成功率、临床症状改善
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入1项RCT（130 例患者）进行分析显示，滋肾育胎丸联合地屈孕酮与单独应用地屈孕酮治疗脾肾两虚型先兆流产患者相比，治疗组保胎成功率高于对			

	照组 [RR=1.21, 95% CI (1.02, 1.43), P=0.004]；治疗组腰腹部疼痛缓解时间 [MD=-1.61, 95% CI (-2.60, -0.62), P=0.002] 及止血时间 [MD=-1.32, 95% CI (-1.95, -0.69), P=0.003] 均短于对照组；治疗组子宫动脉血流阻力指数 [MD=-0.94, 95% CI (-1.62, -0.26), P<0.05] 及搏动指数 [MD=-0.55, 95% CI (-0.74, -0.36), P<0.05] 亦低于对照组。
证据等级	B级证据
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险、间接性降一级
结论	脾肾两型RPL妊娠期使用滋肾育胎丸治疗。

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
什么情况下可建议RPL患者尝试再次妊娠？	RPL患者	孕前干预治疗	无其它干预	再次妊娠成功率、再次妊娠时间、流产率
研究类型、数量、效应值及可信区间	1、纳入1项病例对照研究，试验组经病因筛查和针对性干预后，再次妊娠成功率高于对照组（81.91% vs 47.08%, $P<0.01$），平均再次妊娠时间缩短（6.47-7.42个月 vs 9.43-11.59个月, $P<0.01$）。 2、结合既往指南推荐及调查问卷共识率$\geq 80\%$的专家推荐意见。			
证据等级	C级证据			
是否升级或降级	否			
升级或降级因素	/			
结论	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。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
什么情况下可建议患有风湿免疫性疾病的RPL患者尝试再次妊娠？	RPL患者	/	/	再次妊娠成功率、再次妊娠时间、流产率
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入1项病例对照研究（n=50）发现，与随意妊娠组相比，选择妊娠组（在病情缓解、停用细胞毒药物≥ 1年后妊娠）的母婴结局显著改善。选择妊娠组活产率更高，且早产、胎儿生长受限及胎死宫内发生率均低于对照组（均 $P<0.05$）。同时，选择妊娠组妊娠期间SLE病情活动率显著更低（33.3% vs 92.3%, $P<0.05$），且无一例出现重度活动（SLEDAI>15分），而对照组有4例（15.4%）。结果表明，在医生指导下选择合适的妊娠时机可显著降低SLE病情活动风险，并改善母婴结局。			
证据等级	C级证据			
是否升级或降级	否			
升级或降级因素	/			
结论	建议患有风湿免疫性疾病的 RPL 患者均应在病情稳定、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。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
RPL患者妊娠期间辨证为血瘀证或肾虚血瘀证时使用活血化瘀药物的有效性如何？	RPL患者	使用活血化瘀药物	其它治疗	保胎成功率，中医证候积分，凝血指标
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入11项RCT的meta分析（796例患者）发现补肾活血法治疗血栓前状态RPL在提高有效率 [OR = 3.18, 95% CI (1.89, 5.36), P < 0.0001] 与妊娠早期保胎成功率 [OR = 3.62, 95% CI (2.35, 5.59), P < 0.00001] 方面均显著优于对照组，同时可降低中医证候积分 [MD = -5.51, 95% CI (-8.19, -2.84), P < 0.00001] 并改善血栓前状态，包括降低D-二聚体 [MD = -0.09, 95% CI (-0.11, -0.07), P < 0.00001] 与纤维蛋白原水平 [MD = -0.67, 95% CI (-1.22, -0.12), P = 0.02]，延长活化部分凝血活酶时间 [MD = 5.92, 95% CI (3.02, 8.82), P < 0.0001] 和凝血酶时间 [MD = 1.77, 95% CI (1.48, 2.07), P < 0.00001]。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险降一级			
结论	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。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
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？有效性合安全性如何？	RPL患者	使用活血化瘀药物	其它治疗	12周胚胎存活率、临床治愈率、临床症状积分、检查指标
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入33项RCT的meta分析（n=3216）发现RPL患者使用频率最高的活血化瘀药物主要有为丹参、当归、川芎、赤芍。Meta分析发现，补肾化瘀中药联合低分子肝素治疗RPL的12周胚胎存活率显著高于单独使用低分子肝素组（RR=1.30，95%CI: 1.02 - 1.65，P<0.05），并更有效地降低了子宫动脉血流阻力，其中左侧搏动指数和阻力指数的改善尤为显著（P<0.05）。在中医症候方面，联合治疗组的积分下降明显优于对照组（P<0.01）。两组在不良反应发生率上无统计学差异（P>0.05）。此研究中化瘀中药包括川芎、鸡血藤、丹参。纳入1项RCT（270例患者）进行分析发现，采用西医联合“养系载胎汤”的中西医结合疗法与单独应用西医治疗RPL相比，在临床治愈率（患者顺利分娩）方面，治疗组显著优于对照组[OR=79.33，95% CI (17.68, 355.82)，P<0.001]。其中养系载胎汤药物组成包括丹参。纳入1项RCT（100例患者）进行分析显示，采用滋肾活血安胎方治疗与单独应用低分子肝素钙治疗RPL（血栓前状态）相比，在显著改善患者临床症状积分（腹痛、阴道出血等）[SMD = -1.79, 95% CI (-2.28, -1.30), P<0.001]、提升血β-HCG水平[SMD = 2.89, 95% CI (2.29, 3.49), P<0.001]方面，治疗组均显著优于对照组。两组临床总有效率（保胎成功率）无统计学差异[RR = 1.05, 95% CI (0.92, 1.19), P>0.05]。本研究中滋肾活血安胎方包括三七粉（6g）。			

证据等级	C级证据
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险降一级，间接性及不一致性降一级
结论	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。

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
如何对RPL患者进行孕前体重管理以改善妊娠结局？	RPL患者	体重管理	无其它干预	/
研究类型、数量、效应值及可信区间	纳入25项研究的meta分析（n=7916）发现RPL组（20.3-29.3 kg/m ² ）平均BMI显著高于对照组（20.1-26.9 kg/m ² ），两组BMI平均差0.7 kg/m ² (95% CI[0.2;1.3]，P<0.01)。			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	否			
升级或降级因素	/			
结论	推荐 RPL 患者计划妊娠前将体重指数维持在正常范围内。			

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
如何对RPL患者进行孕前体重管理以改善妊娠结局？	RPL患者	体重管理	无其它干预	自然流产率
研究类型、数量、效应值及可信区间	1、纳入1项RCT（326例BMI≥27 kg/m²的备孕女性）发现，在成功妊娠至≥14周的分析队列（n=169，干预组89人，对照组80人）中，干预组自然流产率显著低于对照组（4.9% vs 11.8%，OR=0.39，95%CI: 0.16 - 0.92），两组在新生儿出生体重、妊娠期糖尿病、子痫前期、剖宫产、早产及大于/小于胎龄儿等方面均无显著差异。 2、2018年《超重或肥胖人群体重管理专家共识及团体标准》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。			
证据等级	C级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、间接性各降一级			
结论	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。			

附录 A.3（资料性）焦虑自评量表、抑郁自评量表

表 1 焦虑自评量表（Self-Rating Anxiety Scale, SAS）

评定项目	没有或很少	有时有	大部分时间有（经常有）	绝大多数时间有
1、我感到比往常更加神经过敏和焦虑	1	2	3	4
2、我无缘无故感到担心	1	2	3	4
3、我容易心烦意乱或感到恐慌	1	2	3	4
4、我感到我的身体好像被分成几块，支离破碎	1	2	3	4
5、我感到事事都很顺利，不会有倒霉的事情发生	4	3	2	1
6、我的四肢抖动和震颤	1	2	3	4
7、我因头痛、颈痛、背痛而烦恼	1	2	3	4
8、我感到无力且容易疲劳	1	2	3	4
9、我感到很平静，能安静坐下来	4	3	2	1
10、我感到我的心跳较快	1	2	3	4
11、我因阵阵的眩晕而不舒服	1	2	3	4
12、我有阵阵要昏倒的感觉	1	2	3	4
13、我呼吸时进气和出气都不费力	4	3	2	1
14、我的手指和脚趾感到麻木和刺痛	1	2	3	4
15、我因胃痛和消化不良而苦恼	1	2	3	4
16、我必须时常排尿	1	2	3	4
17、我的手总是很温暖而干燥	4	3	2	1
18、我觉得脸发烧发红	1	2	3	4
19、我容易入睡，晚上休息很好	4	3	2	1
20、我做恶梦	1	2	3	4

表 2 抑郁自评量表（Self-rating depression scale, SDS）

问题	没有或很少时间	少部分时间	相当多时间	绝大部分或全部时间
1、我感到郁闷，情绪低沉	1	2	3	4
2、我感到早晨心情最好	1	2	3	4
3、我要哭或想哭	1	2	3	4

4、我夜间睡眠不好	1	2	3	4
5、我吃东西和平时一样多	4	3	2	1
6、我与异性接触时和以往一样感到愉快	4	3	2	1
7、我感到体重减轻	1	2	3	4
8、我为便秘烦恼	1	2	3	4
9、我的心跳比平时快	1	2	3	4
10、我无故感到疲劳	1	2	3	4
11、我的头脑像往常一样清楚	4	3	2	1
12、我做事情像平时一样不感到困难	4	3	2	1
13、我坐卧不安，难以平静	1	2	3	4
14、我对未来感到有希望	4	3	2	1
15、我比平时容易激动生气	1	2	3	4
16、我觉得决定什么事很容易	4	3	2	1
17、我感到自己是有用的和不可缺少的人	4	3	2	1
18、我的生活过得很有意思	4	3	2	1
19、我认为我死了别人会过得更好	1	2	3	4
20、我仍旧喜爱自己平时喜爱的东西	4	3	2	1

附录 A.4 (资料性) 缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
ANA	Antinuclear Antibody	抗核抗体
anti- β 2GP I Ab	Anti- β 2 Glycoprotein I Antibodies	抗 β 2 糖蛋白 I 抗体
aCL	Anticardiolipin Antibodies	抗心磷脂抗体
aPL	Antiphospholipid Antibodies	抗磷脂抗体
APS	Antiphospholipid Syndrome	抗磷脂综合征
BMI	Body Mass Index	体重指数
E2	Estradiol	雌二醇
FT4	Free Thyroxine	游离甲状腺素
FSH	Follicle-Stimulating Hormone	卵泡刺激素
FVL	Factor V Leiden	凝血因子 V Leiden 突变
HCQ	Hydroxychloroquine	羟氯喹
HCG	Human Chorionic Gonadotropin	人绒毛膜促性腺激素
HCY	Homocysteine	同型半胱氨酸
IR	Insulin Resistance	胰岛素抵抗
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静脉注射免疫球蛋白
LA	Lupus Anticoagulant	狼疮抗凝物
LAC	Lupus Anticoagulant	狼疮抗凝物 (与 LA 同义)
LH	Luteinizing Hormone	黄体生成素
LIT	Lymphocyte Immunization Therapy	淋巴细胞免疫疗法
LMWH	Low Molecular Weight Heparin	低分子肝素
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate Reductase	亚甲基四氢叶酸还原酶
P	Progesterone	孕酮
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1	纤溶酶原激活物抑制物-1
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome	多囊卵巢综合征
PRL	Prolactin	催乳素
PSS	Primary Sjogren's Syndrome	原发性干燥综合征
PTS	Prethrombotic State	血栓前状态
RA	Rheumatoid Arthritis	类风湿关节炎
RPL	Recurrent Pregnancy Loss	反复妊娠丢失
SAS	Self-Rating Anxiety Scale	焦虑自评量表
SCH	Subclinical Hypothyroidism	亚临床甲状腺功能减退
SDS	Self-Rating Depression Scale	抑郁自评量表
SLE	Systemic Lupus Erythematosus	系统性红斑狼疮
SSRS	Social Support Rating Scale	社会支持评定量表
T	Testosterone	睾酮
Tg-Ab	Thyroglobulin Antibody	甲状腺球蛋白抗体
TPO-Ab	Thyroid Peroxidase Antibody	甲状腺过氧化物酶抗体
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	促甲状腺激素
UCTD	Undifferentiated Connective Tissue Disease	未分化结缔组织病

参 考 文 献

- [1] Sokhadze K, Kvaliashvili S, Kristesashvili J. Reproductive function and pregnancy outcomes in women treated for idiopathic hyperprolactinemia: A non-randomized controlled study. *Int J Reprod Biomed*. 2020 Dec 21;18(12):1039-1048.
- [2] 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.
- [3] Wang, Q, Shen, H, Zhang, Y, et al. (2022). Association of Preconception Thyrotropin Levels With Fecundability and Risk of Spontaneous Abortion in China. *JAMA network open*, 5(8), e2228892.
- [4] Bernardi, L. A., Cohen, R. N., & Stephenson, M. D. (2013). Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 100(5), 1326–1331.
- [5] Liu, Y., Liu, Y., Zhang, S., Chen, H., Liu, M., & Zhang, J. (2015). Etiology of spontaneous abortion before and after the demonstration of embryonic cardiac activity in women with recurrent spontaneous abortion. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 129(2), 128–132.
- [6] Triggianese, P., Perricone, C., Conigliaro, P., Chimenti, M. S., Perricone, R., & De Carolis, C. (2016). Peripheral blood natural killer cells and mild thyroid abnormalities in women with reproductive failure. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29(1), 65–75.
- [7] van Dijk, M. M., Vissenberg, R., Bisschop, P. H., Dawood, F., van Wely, M., & Goddijn, M. (2016). Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reproductive Biomedicine Online*, 33(6), 745–751.
- [8] Uchida, S., Maruyama, T., Kagami, M., Mik, H., Hihara, H., Katakura, S., ... & Yoshimura, Y. (2017). Impact of borderline-subclinical hypothyroidism on subsequent pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(6), 1014–1020.
- [9] Bussen, S., & Steck, T. (1995). Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Human Reproduction*, 10(11), 2938–2940.
- [10] Roberts, J., Jenkins, C., Wilson, R., Pearson, C., Franklin, J. A., MacLean, M. A., ... & Walker, J. J. (1996). Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. *European Journal of Endocrinology*, 134(1), 84–86.
- [11] Bussen, S. S., & Steck, T. (1997). Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 74(2), 139–143.
- [12] Kutteh, W. H., Yetman, D. L., Carr, A. C., Beck, L. A., & Scott, R. T. (1999). Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertility and Sterility*, 71(5), 843–848.
- [13] Mavragani, C. P., Ioannidis, J. P. A., Tzioufas, A. G., Hantoumi, I. E., & Moutsopoulos, H. M. (1999). Recurrent pregnancy loss and autoantibody profile in autoimmune diseases. *Rheumatology (Oxford)*, 38(12), 1228–1233.
- [14] Dendrinos, S., Papasteriades, C., Tarassi, K., Christodoulakos, G., Prasinos, G., & Creatsas, G. (2000). Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecological Endocrinology*, 14(4), 270–274.

- [15] Mecacci, F., Parretti, E., Cioni, R., Lucchetti, R., Magrini, A., La Torre, P., ... & Acanfora, L. (2000). Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*, 46(1), 39–50.
- [16] Bagis, T., Gokcel, A., & Saygili, E. S. (2001). Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid*, 11(11), 1049–1053.
- [17] Marai, I., Carp, H., Shai, S., Shabo, R., Fishman, G., & Shoenfeld, Y. (2004). Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *American Journal of Reproductive Immunology*, 51(3), 235–240.
- [18] Iravani, A. T., Saeedi, M. M., Pakraves, J., Hamidi, S., & Abbasi, M. (2008). Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocrine Practice*, 14(4), 458–464.
- [19] Ticconi, C., Giuliani, E., Veglia, M., Pietropolli, A., Piccione, E., & Di Simone, N. (2011). Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology*, 66(5), 452–459.
- [20] Fouda, E. D., Badr, G. A., Fata, A., Hadad, M., & Alrayes, M. (2012). Thyroid autoantibodies as a marker of immunologic disorder in women with unexplained recurrent spontaneous abortion. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 119(Suppl 3), S347.
- [21] Lakshmi, G., Hema, N. S., & Sarma, P. S. (2016). Prevalence of thyroid autoantibodies as determinant of recurrent pregnancy loss a hospital based study. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 5(71), 7105–7110.
- [22] Mumusoglu, S., Beksac, M. S., Ekiz, A., Ozdemir, P., & Haseelik, G. (2016). Does the presence of autoantibodies without autoimmune diseases and hereditary thrombophilia have an effect on recurrent pregnancy loss? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(14), 2352–2357.
- [23] Tulppala, M., Palosuo, T., Ramsay, T., Miettinen, A., Salonen, R., & Ylikorkala, O. (1993). A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortion: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Human Reproduction*, 8(5), 764–770.
- [24] Pratt, D., Novotny, M., Kaberlein, G., Dudkiewicz, A., & Gleicher, N. (1993). Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168(3), 837–841.
- [25] Esplin, M. S., Branch, D. W., Silver, R., & Stagnaro-Green, A. (1998). Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179(6), 1583–1586.
- [26] Cai W Y, Luo X, Lv H Y, et al. Insulin resistance in women with recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2022, 22(1): 1-14.
- [27] Chen S, Yang G, Wu P, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):534-543.
- [28] He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis of the most recent studies (2017-2019). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19797.
- [29] 岳超,李捷. 抗心磷脂抗体、抗 β_2 糖蛋白 I 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 C1q 抗体在复发性流产诊断中的价值分析[J]. *中国实验诊断学*, 2021, (11): 1631-1635.
- [30] 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.
- [31] Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, et al. Miscarriage and Stillbirth in Women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1570-1572.

- [32] Chen S, Yang G, Wu P, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):534-543.
- [33] Simcox LE, Ormesher L, Tower C, et al. Thrombophilia and pregnancy complications[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 28418-28428.
- [34] 刘志兰, 康晓敏, 张晓欣, 等. 复发性自然流产 1101 例病因分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2015, 35(3): 396- 401,417. DOI: 11.3969/j.issn.1674-8115.2015.03.018. Liu ZL, Kang XM, Zhang XX, et al. Analysis of etiology of 1101 cases of recurrent spontaneous abortion[J]. *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2015, 35(3): 396-401,417.
- [35] 徐勇, 霍梅, 方红辉. 习惯性流产妇女活化的蛋白 C 抵抗、 凝血因子V基因多态性与血栓前状态的关系研究[J]. *中国实验诊断学*, 2002, 6(5): 283-286.
- [36] 陈灿明, 王奕芳, 魏桂兰, 等. 复发性流产血栓前状态病因 学及治疗研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2018, 37(2): 150-153.
- [37] 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.
- [38] Li X, Liu Y, 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.
- [39] Ren A, 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.
- [40] Diao J, Luo L, Li J, Zhang S, Li Y, Qin J. Maternal homocysteine and folate levels and risk of recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis of observational studies [published online ahead of print, 2020 Sep 17]. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;10.1111/jog.14500.
- [41] Yang Z, Shen X, Zhou C, et al. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Lupus*. 2021;30(1):70-79.
- [42] 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. *Fertil Steril*. 2018;110(6):1089-1100.
- [43] Z, Shen X, Zhou C, et al. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Lupus*. 2021;30(1):70-79.
- [44] Yu X, He L. Aspirin and heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2021;21(1):57.
- [45] 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 [published online ahead of print, 2021 Nov 10]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;268:22-30.
- [46] 邱敏玲, 邱洁玲, 王玲, 李维真. 阿司匹林与肝素治疗复发性流产与血栓前状态的远期疗效[J]. *中国药物经济学*, 2021, 16(05): 100-103.
- [47] Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin and fondaparinux[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(3): 261-269.
- [48] Guo H, Lu Q. Efficacy of dydrogesterone on treating recurrent miscarriage and its influence on immune factors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2021, 10(10): 10971-10985.
- [49] Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, et al. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD005943. Published 2018 Aug 6.

- [50] 胡兴韶, 封全灵. 地屈孕酮与黄体酮治疗先兆流产效果比较的 meta 分析 [J]. 中国基层医药, 2017,24:988-991.
- [51] Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD003511. Published 2019 Nov 20.
- [52] 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[J]. 2022, 17(6): 1085-92.
- [53] 武桐, 王媛中, 李伟莉, 等. 补肾健脾法治疗复发性流产的 meta 分析[J]. 中华全科医学. 2022, 20(06): 1056-61.
- [54] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南: ZYYXH/1221-2012 [S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 56-57.
- [55] 罗颂平. 中医妇科学 [M]. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 178-181.
- [56] 郭鲁秦, 赵小萱, 李娜, 冯晓玲. 补肾活血方对不明原因复发性流产肾虚血瘀证患者分泌晚期外周血 Ang-2、GdA、RAGE 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7462-7466.
- [57] 韩伊伊. 基于预培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]. 山东中医药大学, 2020.
- [58] 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]. 成都中医药大学, 2020.
- [59] 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(04): 803-805.
- [60] 廖雅娟. 补肾活血方孕前干预复发性流产者血栓前状态临床观察[D]. 江西中医药大学, 2021.
- [61] 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(08): 986-987.
- [62] 纪毅梅, 周艳茹, 徐丽娟. 滋肾育胎丸联合地屈孕酮对复发性流产患者子宫内膜容受性及卵巢功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(02): 364-367.
- [63] 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(07): 55-56+61.
- [64] 史英, 王飞儿, 蔡琴君. 泰山磐石散治疗气血两虚型早期反复流产临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(06): 105-107.
- [65] 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(01): 100-101. 中华中医药学会.
- [66] 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]. 黑龙江中医药大学, 2012.
- [67] 钟玲, 周波, 陈慧敏, 等. 加味寿胎丸治疗肾虚型复发性流产患者妊娠子宫血流灌注疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(12): 2956-2958.
- [68] 陈丽苹, 方丽珊. 加味寿胎丸联合地屈孕酮治疗肾精亏虚型早期不明原因复发性流产的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(14): 65-67.
- [69] 郑学菊. 寿胎丸加减联合黄体酮、地屈孕酮、低分子肝素钠对肾虚型复发性流产的治疗作用[J]. 中外医学研究, 2019, 17(11): 149-151.
- [70] 刘彦. 寿胎丸合补中益气汤治疗脾肾两虚型先兆流产的效果[J]. 中医临床研究, 2021, 13(12): 4.
- [71] 彭瑶, 杨琦. 脾肾两虚型早期先兆流产采用寿胎丸合补中益气汤治疗临床效果观察[J]. 当代医学, 2018, 24(30): 94-96.
- [72] 张慧珍, 张晓芬. 寿胎丸合补中益气汤治疗脾肾两虚型早期先兆流产 38 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16): 329-331.
- [73] 王素凌, 李胜强, 何成辉. 滋肾育胎丸联合黄体酮胶囊治疗肾虚型先兆流产的临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(05): 38-39.
- [74] 刘小稳, 刘子霞. 滋肾育胎丸联合地屈孕酮治疗先兆流产脾肾两虚型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(08): 1003-1004.
- [75] 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(06): 839-844.
- [76] 石玉姣, 谢京红, 李晓俊, 等. 补肾活血法治疗血栓前状态复发性流产 Meta 分析[J]. 河南中医, 2022, 42(02): 252-259.
- [77] 张文文. 复发性流产运用中医补肾活血法的 Meta 分析[D]. 广州中医药大学, 2019.

- [78] 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].山东中医药大学,2020.
- [79] 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.
- [80] 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(03):665-668.
- [81] 季寒冰,蒋洪波,刘平,马成斌,蔡蓓珺.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(06):916-92
- [82] Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Practice Bulletin No.180 : gestational diabetes mellitus [J] .Obstet Gynecol, 2017, 130 (1) : e17-e37.
- [83] 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(01):22-24.
- [84] 张华坤,刘庆芝,姚吉龙,欧阳星,贺娟,万国斌,赵珊珊.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(02):182-187.
- [85] 贺立颖. 复发性流产患者心理状况调查及其相关因素分析[D].上海交通大学,2017.
- [86] 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.
- [87] 李贤,侯建香,陆素妍,等. 心理干预对习惯性流产患者治疗效果分析[J].现代中西医结合杂志,2010,19(02):242-243.
- [88] 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. Fertil Steril 2021;116:1341-8.
- [89] LeBlanc, E. S., Smith, N. X., Vesco, K. K., Paul, I. M., & Stevens, V. J. (2021). Weight loss prior to pregnancy and subsequent gestational weight gain: Prepare, a randomized clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 224(1), 99.e1-99.e14.
- [90] 曾强,杨月欣,贾伟平,厉有名,朱依敏,张片红,吕清政,吴向明.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(03):200-207.