XXXX DOI:

超重/肥胖对复发性流产影响的作用机制研究进展

白 茸[1],贾 丹[2],宋玉强[3],姚丁爱[1],王士萌[4],宋清霞[2],冯晓玲[4]
(1.黑龙江中医药大学研究生院,哈尔滨 150040;2.南京中医药大学附属苏州市中医医院妇科,苏州 215000;
3.首都医科大学附属北京中医医院针灸中心,北京 100010;4.黑龙江中医药大学附属第一医院妇科二科,哈尔滨 150040)

【摘 要】随着全球超重/肥胖患病率逐年攀升,育龄期肥胖女性约占全球肥胖总人数的40%,肥胖相关复发性流产(recurrent spontaneous abortion,RSA)已成为生殖医学研究热点。超重/肥胖可能通过卵母细胞质量与胚胎质量受损、子宫内膜容受性异常及蜕膜化异常、母胎界面免疫失衡等机制影响RSA的发生发展。生活方式干预、药物治疗及减重手术等管理策略,有望改善再次妊娠结局。本文为肥胖相关RSA的孕前诊疗与规范化体质量管理提供理论依据。

【关键词】超重;肥胖;复发性流产;免疫失衡;胰岛素抵抗;子宫内膜容受性
【中图分类号】R714 【文献标志码】A

Research progress on the mechanisms underlying the effects of overweight/obesity on recurrent spontaneous abortion

Bai Rong[1], Jia Dan[2], Song Yuqiang[3], Yao Ding'ai[1], Wang Shimeng[4], Song Qingxia[2], Feng Xiaoling[4]
(*1.Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2.Department of Gynecology, Suzhou TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine; 3.Acupuncture-Moxibustion Center, Beijing Hospital of TCM Affiliated to Capital Medical University; 4.Department of Gynecology, Division Ⅱ, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine*)

【Abstract】As the global prevalence of overweight and obesity increases year by year, women of reproductive age with obesity account for approximately 40% of the global population with obesity. Obesity-related recurrent spontaneous abortion (RSA) has become a hot topic in reproductive medicine research. Overweight/obesity may contribute to the development and progression of RSA through several mechanisms, including impaired oocyte and embryo quality, abnormal endometrial receptivity and decidualization, and immune imbalance at the maternal-fetal interface. Management strategies, including lifestyle interventions, pharmacotherapy, and bariatric surgery, may help improve the outcomes of subsequent pregnancies. This article provides a theoretical basis for the preconception diagnosis and treatment of obesity-related RSA and for standardized weight management in the relevant population.

【Key words】overweight; obesity; recurrent spontaneous abortion; immune imbalance; insulin resistance; endometrial receptivity

复发性流产(recurrent spontaneous abortion,RSA)是指与同一配偶连续发生2次及以上妊娠28周前的妊娠丢失,包括生化妊娠(发生在月经期前的流产)[1],多发生在妊娠早期,发病率为1%~5%[2],是生殖医学领域亟待突破的重要难题。肥胖是一种以体内脂肪过度蓄积为特征的慢性非传染性代谢紊乱疾病[3]。不同机构和指南对其判定标准有所不同,根据美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention,CDC)和世界卫生组织(World Health Organization,WHO)相关标准,将体质指数(body mass index,BMI)≥25 kg/m^{2}定为超重,≥30 kg/m^{2}定为肥胖[4-5];而根据我国人群特点,BMI≥24 kg/m^{2}即为超重,≥28 kg/m^{2}为肥胖[6]。随着社会经济的发展和生活方式的改变,超重/肥胖的发生率也在逐年上升,影响全球超过20亿人[7],其中育龄期女性肥胖占比约40%[4]。已有研究表明超重/肥胖是导致流产乃至RSA的危险因素,同时也是育龄期女性RSA的危险因素之一[8]。

现有研究表明,孕前BMI升高与RSA的发生及再次流产风险增加相关。Eapen A等[9]的Meta分析发现,有RSA

作者介绍:白茸,Email:Bigbai1999@163.com,
研究方向:月经病、复发性流产、妇科杂病的研究。
通信作者:冯晓玲,Email:doctorfengmen@163.com。
基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82575134);中医药创新团队及人才支持计划资助项目--中医药治疗不孕不育传承创新团队(编号:ZYYCXTD-C-202404);中医药循证能力提升资助项目(国中医药科技中药便函[2023]24号);黑龙江省重点研发计划资助项目(编号:2022ZX06C19);黑龙江省中医药科研资助项目(编号:ZHY2026-281)。

病史的女性孕前BMI水平显著高于无RSA病史的女性。Cavalcante MB等[10]针对RSA人群的研究表明，肥胖可使RSA发生风险显著升高约75%。Ng KYB等[11]基于正常女性人群和RSA人群的研究表明，超重会显著增加正常女性发生RSA的风险，同时超重/肥胖还可能会增加RSA患者再次流产风险。

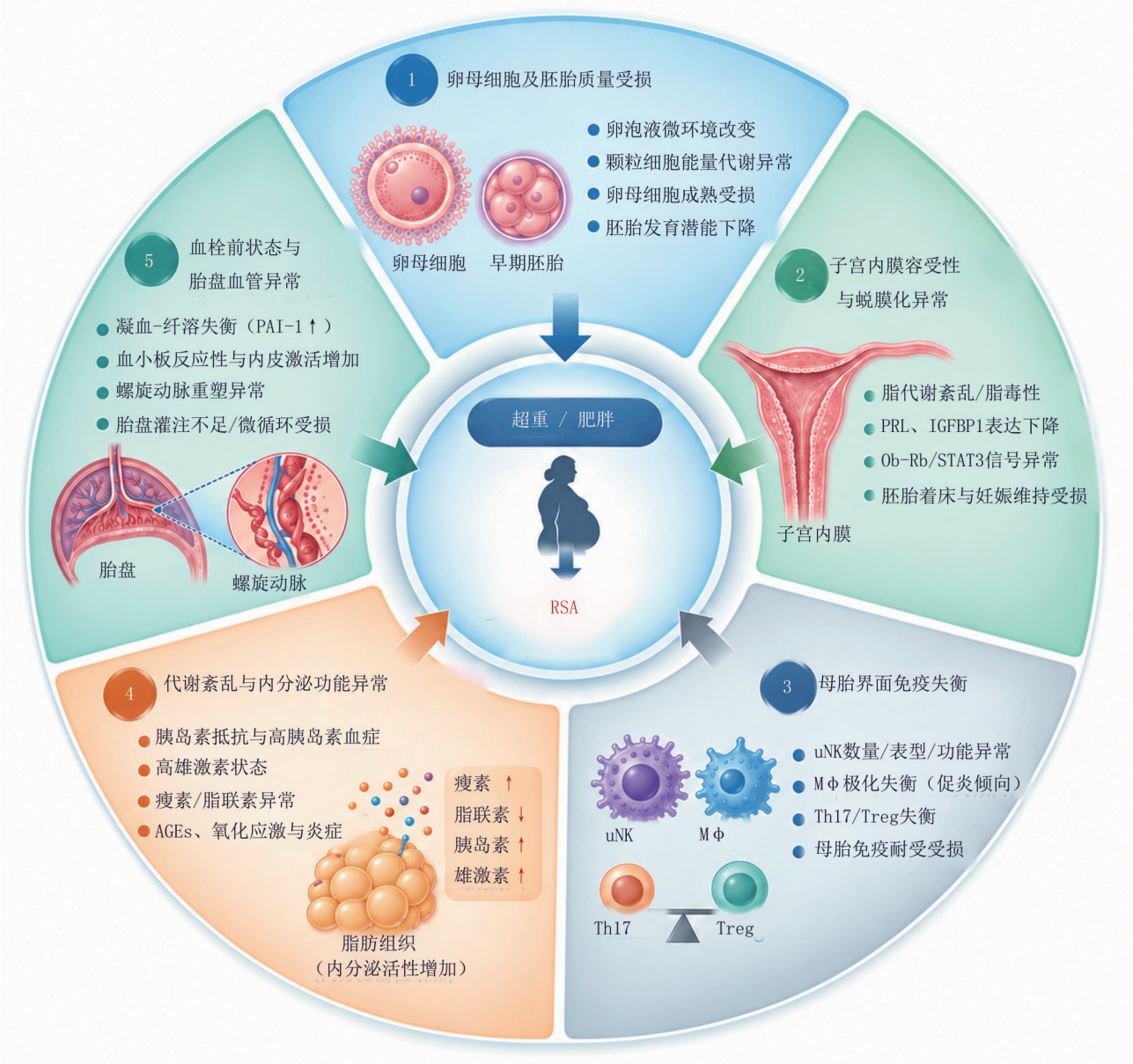
本文对近年来有关超重/肥胖与RSA的相关性研究进行综述，探讨超重/肥胖影响RSA的潜在的病理生理机制，旨在为改善肥胖女性妊娠结局、加强RSA患者的防治提供科学的理论依据。

1 超重/肥胖影响RSA的潜在机制

超重/肥胖影响RSA的具体作用机制尚不明确，目前研究认为与以下机制有关，见图1。

1.1 卵母细胞及胚胎质量受损

卵母细胞质量是影响其受精潜能及胚胎发育潜能的关键因素。超重/肥胖可能通过改变卵泡液微环境、颗粒细胞能量代谢等途径影响卵母细胞成熟及胚胎质量。研究发现，减数第二次分裂中期卵母细胞比例与BMI呈负相关，且未妊娠患者卵泡液中棕榈酸水平较高，提示BMI升高与卵母细胞



注：↑，升高或增加；↓，降低或减弱；PRL，prolactin，催乳素；IGFBP1，insulin-like growth factor-binding protein 1，胰岛素样生长因子结合蛋白1；Ob-Rb，long-form leptin receptor，瘦素受体长型亚型；STAT3，signal transducer and activator of transcription 3，信号转导与转录激活因子3；uNK，uterine natural killer cells，子宫自然杀伤细胞；Mφ，macrophages，巨噬细胞；Th17，T helper cell 17，辅助性T细胞17；Treg，regulatory T cells，调节性T细胞；AGEs，advanced glycation end products，晚期糖基化终末产物；PAI-1，plasminogen activator inhibitor-1，纤溶酶原激活物抑制剂-1

图1 超重/肥胖影响RSA潜在作用机制整合示意图

成熟受损相关，卵泡液脂肪酸环境可能影响不良生殖结局[12]。代谢组学研究进一步发现，肥胖女性卵泡液中花生四烯酰肉碱水平显著下调，提示肥胖可能伴随卵泡局部脂肪酸氧化代谢异常[13]。此外，针对接受体外受精（in vitro fertilization，IVF）的超重/肥胖女性的临床研究显示，卵泡液瘦素水平与优质胚胎率呈负相关；体外颗粒细胞实验显示，瘦素可通过上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3表达、下调B细胞淋巴瘤-2表达促进人颗粒细胞凋亡[14]。在BMI≥35 kg/m^{2}的严重肥胖IVF患者中，未受精卵母细胞的纺锤体异常及染色体排列异常亦较正常BMI（18.5~24.9 kg/m^2）者更常见[15]。综上，肥胖相关的卵泡微环境和代谢异常可能损害卵母细胞成熟及胚胎发育潜能，但现有证据主要来自辅助生殖人群，其与自然妊娠RSA之间的直接因果关系仍需进一步验证。

1.2 子宫内膜容受性与蜕膜化异常

子宫内膜容受性的建立和妊娠期子宫内膜基质细胞的正常蜕膜化是保障胚胎着床及早期妊娠维持的关键环节。子宫内膜容受性受损与蜕膜化异常可导致胚胎着床失败、早期胎盘形成不良及妊娠维持障碍，从而增加RSA风险。Galio L等[16]对肥胖（BMI≥30 kg/m^2）女性的子宫内膜基质细胞进行体外研究发现，其蜕膜化标志物泌乳素（prolactin，PRL）和胰岛素样生长因子结合蛋白1（insulin-like growth factor-binding protein 1，IGFBP1）的mRNA表达显著降低，提示肥胖可能损害子宫内膜蜕膜化能力。Liu S等[17]对接受IVF的多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）患者进行子宫内膜转录组学分析，发现正常体质量患者与超重/肥胖患者之间的差异表达基因富集于脂肪酸代谢、蜕膜化及免疫应答等通路及蜕膜化相关基因，提示PCOS人群中超重/肥胖可能通过改变子宫内膜相关基因表达影响蜕膜化。Rhee JS等[18]对正常体质量女性和肥胖女性来源的原代子宫内膜基质细胞进行体外蜕膜化研究发现，肥胖女性来源细胞的PRL和IGFBP1表达显著降低，且棕榈酸暴露亦可抑制PRL和IGFBP1表达，提示肥胖相关游离脂肪酸增多可能通过脂毒性损害子宫内膜蜕膜化。Tang F等[19]在人群研究中发现，女性分泌期子宫内膜的瘦素受体长型亚型（long-form leptin receptor，Ob-Rb）、磷酸化信号转导及转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）及子宫内膜容受性相关因子表达降低；肥胖小鼠实验进一步支持Ob-Rb/STAT3信号异常可能导致肥胖相关的子宫内膜容受性受损。综上，肥胖可能通过脂代谢紊乱及瘦素信号异常等途径损害子宫内膜蜕膜化与容受性，但其与RSA之间的因果关系仍需进一步验证。

1.3 母胎界面免疫失衡

子宫自然杀伤细胞（utuer natural killer cells，uNK）参与早孕期母胎免疫耐受、滋养层侵袭及螺旋动脉重塑。Perdu S等[20]对正常体质量与肥胖女性早孕期蜕膜组织的研究发现，肥胖女性蜕膜中uNK细胞数量减少，并伴有子宫血管重塑障碍；其uNK细胞还存在血小板衍生生长因子受体信号增强及核心蛋白聚糖异常表达，后者可抑制滋养层细胞生长，提示肥胖可能通过改变uNK细胞功能影响早期胎盘发育。Castellana B等[21]研究发现，肥胖女性uNK细胞免疫球蛋白样受体2DL1/2DS1的平衡及肿瘤坏死因子α反应发生改变，进一步提示肥胖可能伴随uNK细胞的表型与功能重塑。Yu SY等[22]对RSA患者按BMI分层后发现，子宫内膜uNK细胞比例随BMI升高而下降。RSA相关研究还发现，CD56$^+$ uNK细胞中促血管生成素、血管内皮生长因子A和碱性成纤维细胞生长因子的表达异常增高，可能影响子宫内膜血管结构和功能，不利于胚胎着床与妊娠维持。综上，肥胖与RSA均可伴随NK/uNK细胞数量、表型改变或功能异常，但不同研究在人群、妊娠时期、取样部位及评价指标等方面存在差异，因此尚不能将肥胖相关性RSA中的uNK异常简单归结为细胞数量变化，其可能更多表现为表型和功能失衡，但上述推断仍需在肥胖相关RSA人群中进一步验证。

巨噬细胞（Macrophages，Mφ）是维持母胎界面炎症反应与免疫耐受平衡的重要免疫细胞。现有研究关于肥胖女性的内膜/蜕膜Mφ数量及极化表型影响的结果并不完全一致。Laskewitz A等[23]对足月妊娠肥胖与非肥胖女性蜕膜组织的研究发现，肥胖组壁蜕膜M1型（HLA-DR$^+$CD163$^-$）Mφ比例显著降低，而M2型Mφ无显著差异，提示该变化可能是对肥胖相关促炎环境的代偿性适应。Palacz M等[24]则发现BMI与黄体中期子宫内膜Mφ密度呈正相关。Yu SY等[22]在RSA患者中发现，子宫内膜M2型Mφ比例随BMI升高而降低。Tsao FY等[25]对早孕期蜕膜组织的研究发现，URSA患者M1型Mφ较丰富，而正常妊娠中M2型Mφ比例较高；Gao XX等[26]进一步发现，RSA患者蜕膜中M1极化增加、M2极化减少，并伴有CD39/腺苷-A2AR信号通路异常。上述结果提示，肥胖相关的Mφ改变可能受妊娠阶段、取样部位及研究人群等因素影响，RSA总体呈促炎性Mφ偏移。肥胖是否通过促进Mφ极化失衡增加RSA风险，仍需在肥胖相关RSA患者的早孕期蜕膜组织中进一步验证。

辅助性T细胞17（T helper cells 17，Th17）主要介导促炎反应，而调节性T细胞（regulatory T cells，Treg）是维持母胎免疫耐受的重要亚群。肥胖可导致Th17/Treg平衡向促炎方向偏移。研究显示，孕期BMI升高与外周血Th17相关免疫反应增强相关。Park JS等[27]对49例特发性RSA患者及75例对照，进行外周血流式细胞术分析发现，多种IL-17$^+$T细胞/Foxp3$^+$Treg的比值在RSA患者中升高，提示Th17/Treg失衡与RSA相关。Li ZQ等[28]通过对早孕期蜕膜及配对的外周血CD4$^+$T细胞的单细胞转录组测序及T细胞受体测序发现，具有免疫抑制特征的CCR8$^+$Treg亚群特异性富集于蜕膜，并在RSA患者中显著减少，提示该亚群可能参与母胎免疫耐受的维持。上述结果表明肥胖与RSA可能具有共同的T细胞免疫失衡特征，但目前缺乏直接证明肥胖通过Th17/Treg失衡导致RSA的前瞻性研究，其因果关系仍需进一步验证。

1.4 代谢紊乱与内分泌功能异常

肥胖常伴有胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）、代偿性高胰岛素血症及脂肪细胞因子分泌异常。肥胖状态下脂肪组织过度扩张，游离脂肪酸释放增加并干扰胰岛素信号传导，导致外周组织胰岛素敏感性下降[29]。高胰岛素血症可促进卵巢雄激素的合成，并抑制肝脏合成性激素结合球蛋白，使循环游离雄激素水平升高[30]，从而影响卵泡正常发育及卵母细胞的成熟。同时，IR及高胰岛素状态还可能通过干扰子宫内膜激素反应、影响葡萄糖利用和能量代谢，加重氧化

应激和局部炎症，影响子宫内膜蜕膜化及胚胎着床[31]。值得注意的是，肥胖、IR及高雄激素血症常与PCOS等疾病共存，因此现有研究较难完全区分肥胖本身与伴随的代谢、内分泌异常对RSA的独立作用，其因果关系仍需前瞻性研究验证。

脂肪细胞因子是连接肥胖、代谢异常与生殖功能障碍的重要介质。瘦素和脂联素除参与能量代谢外，还可调节卵巢功能、子宫内膜容受性及母胎界面免疫反应。肥胖通常伴随循环瘦素水平升高及瘦素抵抗，但瘦素与RSA之间的关系尚存在争议。在循环瘦素水平方面，Baban RS等[32]报道RSA患者血清瘦素水平升高；然而，Laird SM等[33]对有RSA病史女性进行的前瞻性观察发现，后续发生流产者在妊娠5～6周及7～8周的血浆瘦素水平低于最终足月分娩者的血浆瘦素水平。另有研究未发现RPL女性与健康对照女性之间血清瘦素水平存在显著差异。Plowden TC等[34]对既往有流产史女性的研究发现，孕前较高的瘦素水平与受孕能力下降、妊娠率下降和活产率下降等生育力指标恶化有关，但进一步校正BMI后上述关联明显减弱或不再显著，提示循环瘦素与不良生殖结局之间的关系可能反映总体脂肪蓄积的影响。在遗传易感性方面，不同人群研究结果同样存在差异。Parveen F和Agrawal S[35]在印度人群中对47个单核苷酸多态性位点进行分析，结果提示LEP rs7799039可能是RSA的候选易感位点。Wang CY等[36]在中国人群中发现，LEP rs7799039的AA基因型及A等位基因在RSA组中更常见，并与RSA风险增加相关；在埃及女性中开展的病例对照研究亦报道了该位点与RPL易感性的关联[37]。然而，Müller A等[38]在178例特发性RSA患者和145例对照中未发现LEP rs7799039与RSA存在显著关联。综上，瘦素与RSA的关系尚无一致结论，可能与研究人群、检测时点以及BMI、IR、PCOS等混杂因素有关。不同妊娠阶段的瘦素生物学意义亦存在差异，因此瘦素是否为独立于肥胖程度的RSA危险因素仍需进一步验证。

脂联素具有改善胰岛素敏感性、抗炎和免疫调节作用，但其与RSA的关系同样尚未形成一致结论。李维宏和牟晓玲[39]的研究发现，不明原因RSA患者存在血清脂联素水平降低并伴有Th17/Treg失衡；进一步采用患者来源的外周血单个核细胞进行体外实验发现，脂联素干预可增加Treg比例、降低Th17比例，并相应调节转化生长因子-β、白细胞介素-17（interleukin-17，IL-17）的表达及相关转录因子的表达，提示脂联素可能参与RSA相关免疫失衡的调节。相反，Serazin V等[40]对RPL患者及健康生育女性的研究发现，RPL患者血清脂联素水平显著升高。上述差异可能与研究人群、BMI及代谢状态、妊娠时期和样本量有关，因此脂联素异常究竟是RSA发生的独立影响因素，还是伴随代谢及免疫状态变化的生物学表征，尚需进一步研究。

除IR和脂肪因子异常外，肥胖相关的糖基化应激也可能影响子宫内膜功能。晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）可在肥胖、IR及氧化应激状态下蓄积。Antoniotti GS等[41]的研究发现，肥胖女性子宫腔内AGEs水平升高；进一步的细胞实验显示，肥胖状态下的AGEs浓度可激活子宫内膜上皮细胞炎症信号通路，诱导基质细胞内质网应激并损害蜕膜化，同时降低胚胎样结构与子宫内膜的黏附能力，提示AGEs可能是连接肥胖代谢异常与子宫内膜功能受损的介质之一。但上述研究主要关注内膜功能和胚胎着床，上述改变与RSA患者再次流产风险之间的直接联系仍需临床研究验证。

综上，IR、脂肪因子异常及糖基化应激可能从卵巢功能、子宫内膜代谢及母胎免疫等多个环节参与肥胖相关生殖功能障碍的发生。然而，目前不同代谢指标与RSA的关联存在一定差异，且易受到BMI、脂肪分布、PCOS及其他代谢因素的混杂，各代谢指标在肥胖相关RSA中的独立作用及相互关系仍需结合代谢表型开展大样本前瞻性研究进一步明确。

1.5 血栓前状态与胎盘血管异常

血栓前状态（prethrombotic state，PTS）是指由凝血、抗凝及纤溶系统失衡，并伴有血管内皮功能和血小板功能异常所形成的相对高凝状态，可能参与部分RSA的发生发展。肥胖可能通过慢性低度炎症、氧化应激、脂毒性及IR等途径影响凝血—纤溶系统、血小板功能和血管内皮稳态。肥胖相关的炎症反应可促进组织因子、纤维蛋白原及纤维蛋白原及纤溶酶原激活物抑制物-1等促凝或抗纤溶因子的表达，使凝血活性增强、纤溶能力下降[42]。与此同时，肥胖还可能伴随血小板反应性增加及内皮细胞激活增加，进而加重血管内凝血的倾向。除凝血—纤溶异常外，肥胖相关的氧化应激、脂毒性和炎症反应还可能损害血管内皮功能，表现为一氧化氮生物利用度降低、内皮素分泌失衡及黏附分子表达上调，内皮功能障碍可进一步影响血管舒缩、白细胞黏附和局部血流的调节，造成母胎界面微循环灌注障碍[43]。Krause M等[44]在URSA女性中发现，超重（BMI≥25 kg/m^2）合并促血栓危险因素在单因素分析中与流产相关，但BMI本身并非独立危险因素，提示肥胖可能与其他促血栓危险因素共同影响RSA风险，而其独立作用仍需进一步明确。

胎盘血管发育和母体血管重塑异常可能是连接肥胖与不良妊娠结局的重要病理环节。肥胖妊娠蜕膜可呈现巨噬细胞浸润增加及IL-6、生长调节蛋白-α等促炎因子表达升高，提示母胎界面局部炎症微环境异常[45]。肥胖相关的炎症、内皮功能障碍及高凝状态理论上可能进一步影响螺旋动脉重塑和胎盘微循环，导致局部灌注不足，并不利于滋养层侵袭及早期胎盘建立[46]。肥胖妊娠蜕膜组织中促炎细胞因子和趋化因子表达上调，同时血管生成增加、内皮激活增加及凝血相关介质显著升高，呈现病理性血管炎症状态[47]。在此背景下，子宫螺旋动脉内微血栓形成、胎盘绒毛间纤维素样沉积增加及血流灌注不足等病理改变相继出现，可导致胎盘缺血缺氧、滋养层细胞侵袭能力受损及胎盘浅着床，最终增加早期流产、胚胎停育及其他不良妊娠结局的发生风险。

但上述机制的解释应谨慎。现有肥胖相关的胎盘组织学及血管异常证据多来源于中晚期妊娠或分娩后胎盘标本，而RSA主要发生于妊娠早期，因此不能据此推断肥胖相关性RSA患者普遍存在胎盘微血栓或灌注不足。此外，肥胖常与高血压、糖脂代谢异常、抗磷脂抗体及其他炎症因素并存，这些因素均可能影响凝血功能和胎盘血管功能。未来仍需在早孕期肥胖相关RSA人群中结合凝血、内皮功能及胎盘血管指标开展前瞻性研究，以明确其独立作用及因果关系。

2 超重/肥胖相关复发性流产的临床干预与体质量管理策略

超重/肥胖与RSA风险增加相关，但目前直接针对超重/肥胖RSA患者的减重干预证据仍有限，现有证据主要源于超重/肥胖且有计划妊娠的女性。1项纳入16项随机对照试验（n=3 588）的Meta分析显示[48]，孕前减重干预可提高妊娠率（*RR*=1.24，95%CI=1.07~1.44），但对活产率（*RR*=1.19，95%CI=0.97~1.45）和流产率（*RR*=1.17，95%CI=0.79~1.74）未见显著变化，提示体质量管理有助于改善代谢及生殖内分泌环境，但其能否降低RSA发生风险尚不明确。因此，临床管理应结合肥胖程度、年龄、生育计划以及合并代谢和内分泌异常等因素综合评估，制定个体化管理策略。

2.1 体质量管理与生活方式干预

生活方式干预是超重/肥胖患者体质量管理的重要基础。孕前通过合理控制能量摄入、改善膳食结构及进行规律运动，可促进体质量下降，并有助于改善排卵功能及生殖内分泌状态。体质量管理宜在备孕前进行并采取渐进方式，避免极低热量饮食、长期禁食及快速减重。对于重度肥胖或合并明显代谢异常者，减重目标和备孕时机应结合年龄、卵巢功能及生育计划进行个体化确定。确认妊娠后不再以主动减重为目标，而应根据孕前BMI合理控制孕期体质量增长，并加强代谢状态监测及胎儿生长监测。

2.2 药物及营养干预

对于经规范生活方式干预后体质量控制不理想或代谢状态改善有限，可根据原发疾病及代谢异常程度，在孕前相关专科评估后考虑药物治疗。由于目前缺乏减重药物对RSA结局的影响的直接证据，用药目的仍应以肥胖及相关代谢异常的规范治疗为主，并充分考虑备孕及妊娠期安全性，见表1。

二甲双胍可改善IR状态及部分PCOS患者的代谢和排卵状态，但目前证据不足以支持其用于预防RSA。胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）受体激动剂、奥利司他等药物主要用于符合适应证患者的孕前体重或代谢管理，计划妊娠前应根据具体药物特点提前停用。

营养补充应以膳食评估及实验室检查为依据。存在叶酸、维生素B_{12}、维生素D等营养素缺乏者，可依据检测结果给予相应补充，但不建议以预防RSA为目的盲目增加剂量。药物及营养干预均应根据代谢指标、生育计划及妊娠状态进行动态调整。

2.3 减重手术

对于重度肥胖且经规范生活方式及药物干预后效果不佳的患者，并伴有明显肥胖相关性代谢并发症的患者，可在综合评估后考虑减重手术，但RSA病史本身不构成手术指征。术前主要评估肥胖相关并发症、营养状态、手术风险及生育需求与计划，并纠正已有的营养缺乏。常用术式包括袖状胃切除术（sleeve gastrectomy，SG）和Roux-en-Y胃旁路术（Roux-en-Y gastric bypass，RYGB），二者在减重效果、营养吸收及妊娠期管理方面存在差异（表2）。术式选择应根据个体情况确定。

术后应避开体重快速下降和营养状态不稳定的阶段，待体质量基本稳定、营养状况改善后再计划妊娠，一般建议至少间隔12个月，具体时间应结合术式、体质量变化及营养状况确定。妊娠期间应重点关注营养状态、体质量增长、糖代谢及胎儿生长。现有研究提示减重手术可减轻重度肥胖患者的体质量及代谢异常及部分妊娠结局[49]，但其降低RSA发生风险的直接证据仍不足，不能替代RSA病因筛查及相应规范治疗。

2.4 合并不孕及RSA相关病因的个体化管理

对于同时存在不孕并接受辅助生殖治疗的超重/肥胖相关性RSA患者，应根据常规辅助生殖指征制定治疗方案。目前尚缺乏充分证据支持因肥胖或RSA常规采用子宫内膜容受性检测指导胚胎移植，其临床应用仍需谨慎。对于合并凝血异常者，抗凝或抗血小板治疗应依据明确病因及RSA相关诊疗原则实施，不宜仅因肥胖或笼统的血栓前状态常规使用。

总体而言，超重/肥胖相关性RSA患者的管理仍应以生活方式干预和代谢异常管理为基础，药物及减重手术主要适用于有相应适应证的人群。对于病情复杂者，可由生殖医学

表1 超重/肥胖患者常用相关药物及妊娠期使用原则

药物名称	适合人群	备孕及妊娠期原则	注意事项
二甲双胍	糖代谢异常或部分PCOS患者	孕前可按适应证使用；妊娠后是否继续需个体化评估，不作为RSA常规预防用药	关注肾功能；长期使用监测维生素B_{12}
奥利司他	药物减重适应证者	备孕前停用，妊娠期不用于减重	可能影响脂溶性维生素吸收
GLP-1受体激动剂	减重或代谢治疗适应证者	按具体制剂说明书提前停药，妊娠期不用于减重	妊娠期不用于减重

表2 常用减重手术及其妊娠相关特点比较

术式	主要特点	主要风险或局限	妊娠管理重点
SG	手术操作相对简单，减重及代谢改善作用较明显，肠道吸收影响相对较小	可能加重或诱发胃食管反流，远期体重反弹风险需关注	监测铁、维生素B12、叶酸、维生素D、钙及蛋白质等营养指标，关注胃食管反流和体重增长
RYGB	减重及改善糖代谢作用较强	可导致铁、维生素B12、叶酸、钙及脂溶性维生素吸收减少，可发生内疝、倾倒综合征及低血糖	加强营养素监测与补充；持续腹痛、呕吐等情况，及时排查内疝等并发症，并加强血糖检测

科、内分泌科、营养科及减重外科等多学科团队共同参与，同时避免以体质量管理替代RSA其他病因的规范筛查和治疗。

3 小结与展望

超重/肥胖可能通过卵母细胞质量及胚胎质量受损、子宫内膜容受性异常和蜕膜化异常、IR及脂肪因子失衡、母胎界面免疫紊乱，以及PTS和胎盘血管异常等多条途径参与RSA的发生发展。慢性炎症、氧化应激及代谢紊乱可能相互作用，共同影响妊娠建立与维持。

然而，现有研究仍存在一定局限。首先，肥胖相关性RSA不同机制的研究结果存在异质性，部分脂肪因子、免疫细胞及代谢指标在不同研究中的变化方向并不一致，可能与研究对象、检测时点、RSA病因异质性等因素有关，并受BMI、IR、PCOS等混杂因素影响；其次，部分机制证据来源于动物模型、体外实验或非RSA人群的研究，其在人类RSA中的适用性仍需临床研究验证。此外，现有研究多采用BMI评估肥胖程度，但BMI不能充分反映脂肪分布及代谢差异；腰围、腰臀比及体脂率等指标可能提供补充信息，但其与RSA的独立关联尚缺乏充分证据。现有关于BMI与RSA的研究主要基于欧美人群，多采用WHO或CDC标准，而我国成人超重和肥胖的BMI界值分别为24 kg/m^{2}和28 kg/m^2，国外研究结果不能直接用于评估中国人群BMI分层下的RSA风险，目前国内相关大样本前瞻性研究仍较缺乏。

未来应开展基于中国人群的大样本、多中心前瞻性研究，进一步明确不同BMI及肥胖表型与RSA发生风险和再次流产风险的关系，并加强临床样本收集和纵向随访研究，对现有实验研究揭示的机制进行验证。同时，应进一步评估孕前减重的适宜时机及目标，为我国肥胖相关性RSA的风险分层和孕前体重管理提供依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 白茸：论文构思、文献搜集、论文撰写、修改润色；贾丹、姚丁爱：文献搜集、机制分析与图表绘制；宋玉强、王士萌、宋清霞：机制逻辑审阅、修改润色；冯晓玲：研究选题与核心方向确定、论文整体框架设计与指导、批判性修订与最终定稿

参 考 文 献

[1] 国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作项目·复发性流产项目组. 复发性流产中西医结合诊疗指南(2026)[J]. 中医杂志，2026，67(2)：221-228.
Major and Difficult Diseases Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Clinical Collaborative Project, National Administration of Traditional Chinese Medicine·Recurrent Spontaneous Abortion Project Group. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion with the integrated traditional Chinese and western medicine(2026)[J]. J Tradit Chin Med，2026，67(2)：221-228.

[2] Genovese HG，McQueen DB. The prevalence of sporadic and recurrent pregnancy loss[J]. Fertil Steril，2023，120(5)：934-936.

[3] Jayawardena R，Ranasinghe P，Ranathunga T，et al. Novel anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in adults：a systematic review[J]. Nutr Rev，2020，78(6)：498-513.

[4] Hales C M，US Department of Health and Human Services，Centers for Disease Control and Prevention，National Center for Health Statistics. Prevalence of Obesity and Severe Obesity among Adults[M]. US Department of Health and Human Services，Centers for Disease Control and Prevention，National Center for Health Statistics，2017.

[5] World Health Organization. Obesity and overweight[EB/OL]. (2026-10-07)[2026-08-04]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

[6] 中华医学会内分泌学分会，中华中医药学会糖尿病分会，中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会，等. 基于临床的肥胖症多学科诊疗共识(2021年版)[J]. 中华消化外科杂志，2021，20(11)：1137-1152.
Endocrinology Branch of Chinese Medical Association，China Traditional Chinese Medicine Association Diabetes branch，Obesity and Diabetes Surgeons Committee of Surgeons Branch of Chinese Medical Doctor Association，et al. Multidisciplinary clinical consensus on diagnosis and treatment of obesity(2021 edition)[J]. Chin J Dig Surg，2021，20(11)：1137-1152.

[7] Phelps NH，Singleton RK，Zhou B，et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022：a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children，adolescents，and adults[J]. Lancet，2024，403(10431)：1027-1050.

[8] Rpl TEGGO，Bender Atik R，Christiansen OB，et al. ESHRE guideline：recurrent pregnancy loss：an update in 2022[J]. Hum Reprod Open，2023(1)：hoad002.

[9] 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.

[10] Cavalcante MB，Sarno M，Peixoto AB，et al. Obesity and recurrent miscarriage：A systematic review and meta-analysis[J]. J Obstet Gynaecol Res，2019，45(1)：30-38.

[11] Ng KYB，Cherian G，Kermack AJ，et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss[J]. Sci Rep，2021，11：7081.

[12] Plowden TC，Zarek SM，DeVilbiss EA，et al. Preconception leptin and fecundability，pregnancy，and live birth among women with a history of pregnancy loss[J]. J Endocr Soc，2019，3(11)：1958-1968.

[13] Song JY，Xiang S，Pang CH，et al. Metabolomic alternations of follicular fluid of obese women undergoing *in-vitro* fertilization treatment [J]. Sci Rep，2020，10：5968.

[14] Lin XH，Wang H，Wu DD，et al. High leptin level attenuates embryo development in overweight/obese infertile women by inhibiting proliferation and promotes apoptosis in granule cell[J]. Horm Metab Res，2017，49(7)：534-541.

[15] Machtinger R，Combelles CMH，Missmer SA，et al. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes[J]. Hum Reprod，2012，27(11)：3198-3207.

[16] Galio L，Bernet L，Rodriguez Y，et al. The effect of obesity on uterine receptivity is mediated by endometrial extracellular vesicles that control human endometrial stromal cell decidualization and trophoblast invasion[J]. J Extracell Biol，2023，2(7)：e103.

[17] Liu S，Hong L，Lian RC，et al. Transcriptomic analysis reveals endometrial dynamics in normoweight and overweight/obese polycystic ovary syndrome women[J]. Front Genet，2022，13：874487.

[18] Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy[J]. Hum Reprod, 2016, 31(6): 1315-1326.
[19] Tang F, Wang WL, Wang LT, et al. Obesity reduces endometrial receptivity by downregulating the ob-Rb/STAT-3 signaling pathway in women and female mice[J]. J Endocr Soc, 2026, 10(2): bvaf220.
[20] Perdu S, Castellana B, Kim Y, et al. Maternal obesity drives functional alterations in uterine NK cells[J]. JCI Insight, 2016, 1(11): e85560.
[21] Castellana B, Perdu S, Kim Y, et al. Maternal obesity alters uterine NK activity through a functional KIR2DL1/S1 imbalance[J]. Immunol Cell Biol, 2018, 96(8): 805-819.
[22] Yu SY, Lian RC, Chen C, et al. Impact of body mass index on peripheral and uterine immune status in the window of implantation in patients with recurrent reproductive failure[J]. Hum Fertil, 2023, 26(5): 1322-1333.
[23] Laskewitz A, van Benthem KL, Kieffer TEC, et al. The influence of maternal obesity on macrophage subsets in the human decidua[J]. Cell Immunol, 2019, 336: 75-82.
[24] Palacz M, Tremellen K. High Body Mass Index is associated with an expansion of endometrial T Regulatory cell and macrophage populations[J]. J Reprod Immunol, 2018, 129: 36-39.
[25] Tsao FY, Wu MY, Chang YL, et al. M1 macrophages decrease in the deciduae from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(3): 204-211.
[26] Gao XX, Hao ZM, Du JH, et al. Compromised adenosine-A2AR axis contributes to recurrent spontaneous abortion by promoting proinflammatory macrophage polarization[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 158: 114838.
[27] Park JS, Song AY, Bae JY, et al. IL-17 producing T to $Foxp3^{+}CD4^{+}$ regulatory T cell ratio as a diagnostic and prognostic marker in women with recurrent pregnancy loss and its implications for intravenous immunoglobulin therapy[J]. American J Rep Immunol, 2024, 92(5): e70020.
[28] Li ZQ, Si PX, Meng TT, et al. $CCR8^{+}$ decidual regulatory T cells maintain maternal-fetal immune tolerance during early pregnancy[J]. Sci Immunol, 2025, 10(106): eado2463.
[29] Choo YN, Ravi RN, Subramaniyan V. Insulin resistance induced by obesity: Mechanisms, metabolic implications and therapeutic approaches[J]. Mol Biol Rep, 2026, 53(1): 357.
[30] Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, et al. Obesity as disruptor of the female fertility[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 22.
[31] Parker J, O'Brien C, Uppal T, et al. Molecular impact of metabolic and endocrine disturbance on endometrial function in polycystic ovary syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(20): 9926.
[32] Baban RS, Ali NM, Al-Moayed HA. Serum leptin and insulin hormone level in recurrent pregnancy loss[J]. Oman Med J, 2010, 25(3): 203-207.
[33] Laird SM, Quinton ND, Anstie B, et al. Leptin and leptin-binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome[J]. Hum Reprod, 2001, 16(9): 2008-2013.
[34] Plowden TC, Zarek SM, DeVilbiss EA, et al. Preconception leptin and fecundability, pregnancy, and live birth among women with a history of pregnancy loss[J]. J Endocr Soc, 2019, 3(11): 1958-1968.
[35] Parveen F, Agrawal S. A study of forty-seven single nucleotide polymorphisms among recurrent miscarriage using classification and regression tree analysis[J]. Am J Reprod Immunol, 2013, 70(6): 529-537.
[36] Wang CY, Wang SG, Wang JL, et al. Effect of miRNA-27a and leptin polymorphisms on risk of recurrent spontaneous abortion[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 3514-3522.
[37] Shaker M, Shalabi T, Gaber KR, et al. Association of miRNA-27a and leptin polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Egyptian women[J]. Meta Gene, 2020, 24: 100617.
[38] Müller A, Wagner J, Hodžić A, et al. Genetic variation in leptin and leptin receptor genes is a risk factor for idiopathic recurrent spontaneous abortion[J]. Croat Med J, 2016, 57(6): 566-571.
[39] 李维宏, 牟晓玲. 脂联素对不明原因复发性流产患者外周血Th17/Treg细胞分群及细胞因子水平的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(7): 1004-1009.
Li WH, Mou XL. Effects of adiponectin on populations of peripheral blood Th17/Treg cells and cytokine levels of patients with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci, 2015, 35(7): 1004-1009.
[40] Serazin V, Duval F, Wainer R, et al. Are leptin and adiponectin involved in recurrent pregnancy loss? [J]. J Obstet And Gynaecol, 2018, 44(6): 1015-1022.
[41] Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, et al. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence[J]. Hum Reprod, 2018, 33(4): 654-665.
[42] Zawadzka PS, Imiela AM, Pruszczyk P. The interplay between obesity and venous thromboembolism: from molecular aspects to clinical issue[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(21): 10292.
[43] Song J. Non-coding RNAs in obesity-driven vascular dysfunction: mechanisms, EndMT, and translational opportunities[J]. Chonnam Med J, 2026, 62(1): 1-10.
[44] Krause M, Sonntag B, Klamroth R, et al. Lipoprotein (a) and other prothrombotic risk factors in Caucasian women with unexplained recurrent miscarriage: Results of a multicentre case-control study[J]. Thromb Haemost, 2005, 93(5): 867-871.
[45] Löb S, Knabl J, Vattai A, et al. Obesity in pregnancy is associated with macrophage influx and an upregulated GRO-alpha and IL-6 expression in the decidua[J]. J Reprod Immunol, 2023, 156: 103800.
[46] Stewart FM, Freeman DJ, Ramsay JE, et al. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(3): 969-975.
[47] Beneventi F, Bellingeri C, de Maggio I, et al. Placental pathologic features in obesity[J]. Placenta, 2023, 144: 1-7.
[48] Caldwell AE, Gorczyca AM, Bradford AP, et al. Effectiveness of preconception weight loss interventions on fertility in women: a systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2024, 122(2): 326-340.
[49] Snoek KM, Steegers-Theunissen RPM, Hazebroek EJ, et al. The effects of bariatric surgery on periconception maternal health: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(6): 1030-1055.

(收稿:2026-06-05;修回:2026-10-19;录用:2026-10-22)
(责任编辑:曾 玲)
本文引用格式:
白茸, 贾丹, 宋玉强, 等. 超重/肥胖对复发性流产影响的作用机制研究进展[J]. 重庆医科大学学报, XXXX, XX(XX): 1-7.