

# 不明原因慢性绒毛炎的临床识别与围孕期管理策略

陈瑶 贺芳\*

广州医科大学附属第三医院 妇产科, 广东省产科重大疾病重点实验室, 粤港澳母胎医学  
高校联合实验室, 广东省妇产疾病临床医学研究中心, 广东 广州 510120

**【摘要】 背景** 不明原因慢性绒毛炎(villitis of unknown etiology, VUE)是一种临床表现不典型、复发风险显著的胎盘炎性病变,已被认为是复发性不良妊娠结局(recurrent adverse pregnancy outcome, RAPO)的重要病因之一。其诊断高度依赖产后胎盘病理检查,常导致临床识别滞后及干预延误。**目的** 本文旨在构建 VUE 的围孕期全程管理路径,进而推动 VUE 的管理从被动诊断向主动风险评估和个体化干预转变。**方法** 通过系统梳理国内外相关文献,整合 VUE 的流行病学、病理学及相关临床研究进展,形成以临床为导向的管理建议。**结论** VUE 是一种复发率较高的胎盘免疫相关性疾病,常引发 RAPO。临床管理应重视高危人群的识别,结合既往妊娠的病理诊断结果进行风险分层,制定针对性干预策略。对于再次妊娠患者,应依托多学科协作,联合产科、病理、免疫及风湿等相关学科,实施个体化的免疫调节治疗与强化监护,以改善母婴结局。

**【关键词】** 不明原因慢性绒毛炎;胎盘病理;不良妊娠结局;复发风险;免疫调节;临床管理

**【中图分类号】** R715.5 **【文献标识码】** A

## 1 引言

复发性不良妊娠结局(recurrent adverse pregnancy outcome, RAPO)包括流产、早产、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、子痫、胎盘早剥、死胎或新生儿死亡等,给母婴未来增加冠心病、脑卒中等心血管疾病风险<sup>[1-3]</sup>。值得注意的是,相当一部分 RAPO 的具体病因及发病机制至今不明,且缺乏有效的针对性干预措施。胎盘作为妊娠的“中枢器官”,其病理改变是揭示 RAPO 根源的关键。在各类胎盘病变中,不明原因慢性绒毛炎(villitis of unknown etiology, VUE)因其高发病率(足月胎盘高达 5%~15%<sup>[4]</sup>)、高复发风险(25%~50%<sup>[5]</sup>)且与多种严重不良结局相关等特点,日益被视为 RAPO 的主要病理基础<sup>[5]</sup>。

VUE 作为一种“原因不明”的胎盘炎症,通常在

排除已知感染,如弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等(TORCH)、梅毒等病原体后诊断,表现为慢性绒毛炎症<sup>[6,7]</sup>。目前,VUE 的临床管理还存在巨大瓶颈,其诊断完全依赖于分娩后的胎盘病理检查。这使得孕产妇在首次妊娠失败后,后续妊娠仍暴露于高风险中,陷入“妊娠失败—病理诊断—再次妊娠失败”的被动循环。打破此循环的关键,在于建立一套从“产后精准诊断”到“孕前风险评估”再到“孕期主动干预”的全程化管理策略。

本文将以循证医学证据为基础,从 VUE 的病理诊断、临床识别、复发风险评估、围孕期监护及免疫调节治疗等方面系统阐述其管理策略,旨在为改善患者 RAPO 提供科学且可行的理论依据。

## 2 VUE 病理诊断及分级

VUE 病理特征是绒毛间质出现以母源 T 细胞和胎儿巨噬细胞为主的淋巴—组织细胞浸润,表现为慢性绒毛炎<sup>[8,9]</sup>。其核心机制与母胎免疫耐受失

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.04.006

基金项目:国家自然科学基金(82571936)

\* 通信作者:贺芳,E-mail: hefangjnu@126.com

衡相关,即母体T细胞异常浸润胎儿绒毛间质,并伴随胎儿霍夫鲍尔细胞(Hofbauer cells)增生,形成类似移植物抗宿主反应的免疫病理模式。因此,VUE的病理实质被认为是母体免疫系统对胎儿抗原的异常识别与反应。

VUE的病理分级<sup>[10]</sup>是风险判定的核心。低级别VUE(单个病灶累及<10个连续绒毛),可见于正常妊娠晚期,一般临床结局相对良好,复发风险较低,可能与母胎界面免疫调节机制相关,如调节性T细胞功能增强或胎儿抗原呈递减弱,从而维持免疫耐受状态。值得注意的是,低级别VUE在正常晚期妊娠中也可出现,可能与局部免疫耐受机制相关,而非病理性攻击,这解释了其在部分无不良结局妊娠中的偶然发现。

而高级别VUE(至少一个病灶累及≥10个连续绒毛)则提示母体免疫稳态失衡,可进一步细分为斑片型(多张切片受累)和弥漫型(>30%远端绒毛受累),高级别VUE与严重FGR、死胎、新生儿神经系统损伤及RAPO密切相关<sup>[11,12]</sup>,与低级别VUE相比,高级别VUE与FGR显著相关(4.7%比13.2%, $P=0.01$ )<sup>[13]</sup>,在中重度新生儿缺氧缺血性脑病中,高级别VUE的检出率明显高于轻度病例(18%比8%, $P<0.01$ )<sup>[14]</sup>;由此可见,高级别VUE是启动临床干预的关键指征。

VUE在胎盘中的分布特征对预后具有提示价值。研究表明,与非基底区相比,基底区VUE与新生儿入住重症监护室的风险降低相关( $aOR=0.25$ , 95% CI: 0.06—0.90,  $P=0.048$ ),提示其分布位置可能影响新生儿短期结局<sup>[15]</sup>。从免疫机制上看,基底区VUE多与母胎界面免疫耐受异常有关,常见于妊娠期高血压疾病,其炎症范围通常局限,对胎儿影响相对较小<sup>[16]</sup>。相比之下,非基底区VUE常累及绒毛树远端(即靠近胎盘胎儿面的终末绒毛区域),易侵犯胎儿血管结构,从而与FGR、早产等不良结局相关<sup>[17]</sup>。此外,VUE常合并其他病理改变,如慢性组织性绒毛间隙炎(chronic histiocytic intervillitis, CHI)或广泛性绒毛周围纤维蛋白沉积(massive perivillous fibrin deposition, MPFD),提示母体免疫反应已突破局部免疫耐受,发生更广泛

的胎盘-胎儿单位免疫攻击,往往预示更差的围产结局和更高的不良妊娠复发风险<sup>[11]</sup>。若合并闭塞性胎儿血管病,则提示炎症已直接破坏胎儿循环结构,会显著增加神经系统后遗症的发生风险<sup>[18]</sup>。

综上,高级别分级、非基底区分布、伴闭塞性胎儿血管病或混合性慢性炎症构成VUE预后不良的关键病理特征,可为围孕期高危评估与临床干预提供重要依据。

### 3 VUE的临床识别、复发风险与全程化管理策略

3.1 VUE临床识别 虽然VUE缺乏特异性产前临床表现,但其在无明确高危因素的RAPO中具有重要提示意义。临床识别的起点仍是产后胎盘病理,尤其对于无明确病因的反复妊娠失败,应常规送检胎盘。研究表明,在FGR胎盘中,VUE检出率高达28.6%<sup>[19]</sup>。在死胎中,高级别VUE是独立危险因素( $OR=4.47$ )<sup>[20]</sup>。一项纳入924例早产病例的回顾性研究发现,慢性胎盘炎与复发性早产风险增加相关( $aRR=1.37$ , 95% CI: 1.03—1.81),但亚组分析慢性绒毛炎并未增加复发性早产风险( $aRR=0.99$ , 95% CI: 0.73—1.35)<sup>[21]</sup>。因此,对于反复不良妊娠结局且常规检查阴性者,应高度警惕VUE。

在此基础上,孕前风险评估应综合与VUE相关的风险因素,如高龄<sup>[22]</sup>、肥胖<sup>[23]</sup>、慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)<sup>[24]</sup>、供卵体外受精<sup>[25]</sup>、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)<sup>[26]</sup>、妊娠期高血压(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)<sup>[13]</sup>及自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)等)<sup>[27]</sup>。应通过免疫炎症监测、胎儿评估、营养控制及多学科合作来提前干预,并建议在产后常规进行胎盘病理学检查,以实现从病因诊断到孕期干预的连续管理。

3.2 复发风险 有证据表明VUE的复发风险介于25%~50%<sup>[5]</sup>。一项回顾性研究表明,与初次妊娠组相比,第二次妊娠组低级别VUE的检出率更低(40.2%比22.5%, $P<0.01$ ),而高级别VUE比例由59.8%升至77.5%( $P<0.01$ ),且累及3个及

以上胎盘区域者显著增多,提示低级别 VUE 者在再次妊娠时可进展为高级别 VUE<sup>[28]</sup>,故仍需在再次妊娠时接受加强监护。

3.3 高危人群筛查路径 鉴于 VUE 临床表现隐匿,确诊依赖胎盘病理检查,临床诊疗需构建以“不明原因”为核心特征的高危人群筛查路径,对于提高早期识别与干预效能具有重要意义。筛查路径可分为孕前、孕期及产后三个阶段,形成“识别—监测—验证”连续管理链条。

孕前阶段,应关注反复发生不良妊娠结局但缺乏明确病因解释的个体,作为 VUE 潜在高风险人群;孕期阶段,重点识别出现胎儿生长受限、羊水过少或脐动脉多普勒异常等胎盘功能不全表现,且无法归因于妊娠期高血压疾病、感染或胎盘早剥等常见病因者;产后阶段,若胎盘病理提示绒毛间质慢性炎症改变,但无感染性病原或其他特异性病因依据,亦应考虑 VUE 可能。综上,VUE 筛查应以“不明原因”为触发点,通过纵向整合孕前病史、孕期表现与产后病理信息,实现对高危人群的系统化识别,为个体化妊娠管理提供依据(具体流程如图 1)。

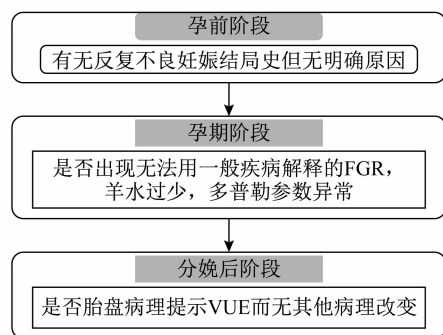


图 1 VUE 高危人群筛查流程图

3.4 再次妊娠的围孕期监护方案 VUE 具有一定的复发风险,复发病例中常表现为病变范围扩大、炎症级别升高,并与围产期严重不良结局显著相关。因此,在完成复发风险评估后,应尽早制定个体化的围孕期管理方案,以最大程度降低再次妊娠的胎盘相关风险。围孕期管理应覆盖妊娠前阶段,核心在于优化母体基础状态、控制免疫炎症水平并进行多学科团队评估。对存在自身免疫性疾病、慢性代谢疾病或不明原因反复不良妊娠史者,应在妊娠前进

行系统评估,确保疾病控制达到安全妊娠标准。

孕期管理应采用基于孕周分期的动态监测策略,目的在于早期识别胎盘功能障碍,指导干预时机。早孕期(孕 11~13<sup>+</sup><sub>6</sub>周),应评估妊娠风险及胎盘灌注功能,推荐联合检测子宫动脉搏动指数(pulsatility index, PI)、胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)等指标建立基线风险模型。一项纳入 18 项研究的 Meta 分析指出,异常子宫动脉流速波形对早发型子痫前期的特异性可达 90% 以上<sup>[29]</sup>。另一项包括 8386 例孕妇的前瞻性研究显示,在孕 11~14 周联合评估母体因素、平均动脉压、PlGF 及子宫动脉 PI,可将早发型子痫前期的检出率从 50.9%(95% CI: 37.1—64.6)显著提升至 67.3%(95% CI: 53.3—79.3)<sup>[30]</sup>。

中孕期(孕 14~27<sup>+</sup><sub>6</sub>周),应完成系统超声筛查,重点识别胎儿结构异常,同时评估宫颈管长度,以预测自发早产风险<sup>[31, 32]</sup>。一项针对 184 例无早产史的低风险单胎妊娠的回顾性研究表明,中孕期宫颈管长度在 26~29mm 之间的孕产妇中,有 15% 的人在妊娠 24 周前进展为短宫颈( $\leq 25$ mm),且  $< 37$  周自发性早产率显著高于正常宫颈长度组(16% 比 3%,  $P=0.03$ )<sup>[33]</sup>。对高危人群应每 3~4 周或至少超过 2 周进行胎儿生长趋势及脐/子宫动脉血流监测<sup>[34, 35]</sup>。

晚孕期(孕 28 周以后),应动态评估胎儿生长、羊水量、脐动脉血流参数。以评估胎儿宫内发育与胎盘功能,及时识别胎盘功能障碍并指导分娩时机选择。一项纳入 172 例孕妇的前瞻性队列研究表明,胎儿腹围与体重增长减缓与 SGA 及不良妊娠结局显著关联,其相对风险为 17.6(95% CI: 9.2—34.0,  $P<0.0001$ )<sup>[36]</sup>。若脐动脉舒张末期血流减少或消失则提示胎盘功能障碍,应启动强化监护,包括缩短监测间隔,联合评估大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、静脉导管血流及脑胎盘比值(cerebroplacental ratio, CPR),并结合无应激试验(nonstress test, NST)和生物物理评分(biophysical profile test, BPP)来动态评估胎儿宫内状况。如出现胎盘功能失代偿迹象(如 CPR 下降、脐动脉舒张末期血流减少、NST 无反应等),应综合评估后适时

终止妊娠<sup>[34, 35, 37]</sup>。一项多中心前瞻性队列研究纳入 690 例小于胎龄儿妊娠,其中 294 例(42.6%)胎盘可供病理学分析。与未获得胎盘病理结果者相比,有胎盘病理结果的病例多由临床怀疑胎盘功能障碍或 FGR 而送检,表现出更明显的 FGR 相关特征,包括脐动脉 PI 升高、MCA PI 降低、脐脑比升高、PIGF 降低及 sFlt-1/PIGF 比值异常。其围产结局亦显著更差,因胎儿窘迫行剖宫产率更高(37.2%比 11.4%)、出生体重低于第 3 百分位的比例更高(67.0%比 38.1%),且不良妊娠结局发生率显著

增加(37.4%比 14.1%)<sup>[38]</sup>。一项纳入 941 例 SGA 的前瞻性研究显示,CPR 在预测死胎方面的准确率为 75.0%(95% CI:72.6—77.2),优于 UA-PI 的 71.0%(95%CI:68.6—73.4)和 MCA-PI 的 64.6%,表明 CPR 在判别 SGA 死胎风险方面具有更强的效能,更具临床应用价值<sup>[39]</sup>。分阶段管理策略可在无明确生物标志物的背景下,通过强化临床监测与影像学评估,有效提升对 VUE 复发风险的识别率与围产结局的干预能力(归纳见表 1)。

表 1 再次妊娠的围孕期监护方案

监护时间	监测内容	监护目标
早孕期 (11~13 <sup>+</sup> <sub>6</sub> 周)	母体因素、平均动脉压、胎盘生长因子、子宫动脉 PI 等	评估胎盘灌注功能,早期识别子痫前期高风险人群
中孕期 (14~27 <sup>+</sup> <sub>6</sub> 周)	系统超声筛查(胎儿结构)	胎儿结构畸形筛查
	宫颈管长度(预测早产)	评估流产、早产风险
	胎儿生长趋势及脐/子宫动脉血流监测	评估胎儿生长受限风险,评估胎盘灌注功能
晚孕期 (28 周以后)	胎儿生长监测(含体重、腹围)	
	胎盘功能评估:脐动脉 PI、MCA、CPR、NST、BPP	评估胎儿生长受限风险,评估胎盘灌注功能,
	静脉导管血流、MCA-PI、CPR 趋势	判断胎儿宫内代偿能力,指导分娩时机
多参数预测模型(如 PI、MCA-PI、CPR、脐静脉血流量/胎儿腹围)		

注:搏动指数(Pulsatility Index,PI),胎盘生长因子(Placental Growth Factor,PIGF),大脑中动脉(Middle Cerebral Artery,MCA),脑胎盘比值(Cerebroplacental Ratio,CPR),无应激试验(Nonstress Test,NST),生物物理评分(Biophysical Profile Test,BPP)

3.5 免疫调节治疗的循证探索 目前 VUE 的免疫调节治疗均属探索性,基于其与移植排斥相似的免疫机制<sup>[40]</sup>。VUE 的免疫病理特征包括母体 T 细胞异常浸润、补体激活(C4d 沉积)、人类白细胞抗原

(human leucocyte antigen,HLA)异常表达及免疫检查点分子(如程序性死亡配体-1)下调等<sup>[41-43]</sup>,这些为免疫干预提供了理论基础(相关免疫调节治疗总结在表 2)。

表 2 免疫调节干预方案

干预方式	适用人群	证据等级(GRADE)	注意事项
阿司匹林	VUE 伴胎盘病理相关高危妊娠(如早发型子痫前期、胎儿生长受限)	高(多项 RCT 与 Meta 分析,适用于胎盘相关病理)	孕 16 周前开始,剂量应≥100mg/d,注意胃肠反应
低分子肝素	VUE 伴免疫或血栓风险背景(如 aPL 阳性、APS)	中等(APS 患者有效,但非特异 VUE 人群疗效不一)	评估出血与骨质疏松风险,需联合阿司匹林使用更优
羟氯喹	VUE 合并 SLE、APS 或既往 CHI 患者	中等(回顾性与 Meta 分析支持在免疫异常者中有效)	妊娠期安全性好,关注视力及肝肾功能监测
糖皮质激素	VUE 相关免疫激活或 URSA 患者	中等(Meta 分析支持不明原因复发性流产患者中有效,长期用药有风险)	长期使用增加代谢与骨骼并发症风险,推荐短期使用
静脉注射免疫球蛋白	多次不明原因复发性流产、免疫异常背景者,免疫球蛋白耐受良好者	较低(部分随机试验阳性,但 VUE 特异证据不足)	部分人群效果不显著,需甄别适应证,注意高剂量副反应
饮食与运动干预	一般孕妇,尤其是存在代谢综合征或胎盘功能异常倾向者	较低(非药物干预,无 VUE 特异研究,但具普遍益处)	鼓励均衡饮食与规律运动,避免过度运动或能量不足

注:不明原因慢性绒毛炎(Villitis of Unknown Etiology,VUE),抗磷脂抗体(Antiphospholipid antibodies,aPL),抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome,APS),慢性组织性绒毛间质炎(Chronic Histiocytic Intervillositis,CHI),系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE),不明原因复发性流产(recurrent spontaneous abortion,URSA),随机对照试验(Randomized Controlled Trial,RCT),证据等级依据 GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)体系划分,分为高、中等、低、极低等四级。

3.5.1 阿司匹林 低剂量阿司匹林可通过抗炎和抗血栓机制,改善胎盘灌注,是预防胎盘源性疾病的基础用药<sup>[44]</sup>。尽管尚无 VUE 特异性数据,但其在胎盘病理相关疾病中的作用具有参考价值。一项纳

入 1776 例高风险单胎妊娠的多中心、双盲随机试验表明:从孕 11~14 周起,每日服用 150 mg 阿司匹林至孕 36 周,可显著降低早发型子痫前期的发生率(1.6%比 4.3%,OR=0.38,95% CI:0.20—0.74,

$P=0.004$ )<sup>[45]</sup>。多项 Meta 分析表明,孕 16 周前每日服用 $\geq 100$  mg/d 的阿司匹林可显著降低胎盘早剥( $RR=0.62, 95\% CI: 0.31-1.26$ )<sup>[46]</sup>和胎儿围产期死亡的风险( $RR=0.47, 95\% CI: 0.25-0.88, P=0.02$ )<sup>[47]</sup>。另一项纳入 45 项病例对照研究(共 20,909 例孕妇)的 Meta 分析表明,孕 $\leq 16$  周起始每日服用 50—150mg 阿司匹林可显著降低子痫前期( $RR=0.57, 95\% CI: 0.43-0.75$ )、重度子痫前期( $RR=0.47, 95\% CI: 0.26-0.83$ )及 FGR( $RR=0.56, 95\% CI: 0.44-0.70$ )的发生风险<sup>[48]</sup>。以上证据虽非 VUE 专属,但支持其在胎盘病理基础高危妊娠中的早期足量使用。

**3.5.2 低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)** 低分子肝素兼具抗凝、抗炎及免疫调节作用,可能为合并抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPL)存在血栓倾向等免疫相关异常的 VUE 患者的潜在干预手段。一项纳入 1295 例患者的 Meta 分析提示 LMWH 联合低剂量阿司匹林可显著提高持续性 aPL 阳性女性的活产率( $RR=1.27, 95\% CI: 1.09-1.49$ ),并降低流产风险( $RR=0.48, 95\% CI: 0.32-0.71$ )<sup>[49]</sup>。然而,另一项纳入 326 名合并遗传性血栓倾向的复发性流产女性的多中心随机对照研究提示 LMWH 未能显著改善活产率(72% 比 71%,  $OR=1.04, 95\% CI: 0.64-1.68, P=0.99$ )<sup>[50]</sup>。这提示 LMWH 的疗效可能受患者免疫背景影响,需在风险分层基础上个体化决策。

**3.5.3 羟氯喹** 羟氯喹具有抗炎、免疫调节等多重作用<sup>[51]</sup>。妊娠期应用未见先天畸形、流产、胎死宫内或早产等风险增加<sup>[52]</sup>。在合并自身免疫病(如 SLE、APS)的 VUE 相关高危人群中显示潜在获益。一项纳入 33 例既往妊娠中确诊为 CHI 女性的回顾性研究发现,联合羟氯喹或泼尼松龙治疗可显著提高活产率(86.2% 比 61.5%),并减轻胎盘病变(86.7% 比 33.3%,  $P=0.02$ )<sup>[53]</sup>。一项纳入 750 例 APS 孕妇的 Meta 分析指出,在标准治疗基础上加用羟氯喹可显著提高活产率(89.9% 比 73.9%,  $OR=2.66, 95\% CI: 1.44-4.91$ ),并减少产科并发症(19.3% 比 55.0%,  $OR=0.19, 95\% CI: 0.19-0.39$ )<sup>[54]</sup>。其妊娠期安全性良好,支持其作为 VUE

伴自身免疫病患者的潜在干预选择。

**3.5.4 糖皮质激素** 糖皮质激素具有显著的抗炎、抗过敏及免疫抑制作用<sup>[55]</sup>,有望干预 VUE 免疫机制。一项纳入 417 例不明原因复发性流产(recurrent spontaneous abortion, URSA)女性的 Meta 分析提示,糖皮质激素可显著提高孕 12 周后持续妊娠率( $\log OR=1.49, 95\% CI: 0.32-2.67, P=0.01$ )及活产率( $\log OR=0.90, 95\% CI: 0.11-1.69, P=0.03$ )<sup>[56]</sup>。然而,长期使用,需注意其对母体代谢及骨骼健康的影响。一项纳入 1073 例 SLE 女性的回顾性研究表明,与未用药组相比, $>5$  mg/天糖皮质激素组骨质疏松风险升高( $OR=3.13, 95\% CI: 1.92-5.13, P<0.001$ ),心血管疾病风险增加( $OR=1.74, 95\% CI: 1.03-2.88, P=0.035$ ); $>7.5$  mg/天糖皮质激素组糖尿病风险显著增加( $OR=3.09, 95\% CI: 1.41-6.33, P=0.003$ )<sup>[57]</sup>。此外,一项前瞻性随访研究提示,对晚期早产(孕 34~36 周)者倍他米松促肺成熟治疗,可能会增加新生儿低血糖风险(27.7% 比 18%)<sup>[58]</sup>。动物研究还表明围产期暴露可能导致远期  $CD8^+$  T 细胞功能下降,影响免疫稳态<sup>[59]</sup>。因此,糖皮质激素应谨慎、个体化使用,优先考虑短期诱导治疗。

**3.5.5 静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)** IVIG 具多重免疫调节机制,包括中和炎症细胞因子,干扰抗原呈递,诱导 Treg 细胞,并阻止补体激活<sup>[60]</sup>。早期 IVIG 干预有助于改善 RAPO。一项随机双盲对照研究,纳入 102 例 $\geq 4$  次 URSA,发现在孕 4~6 周起使用大剂量 IVIG( $400$  mg/kg $\times 5$  d)治疗显著提高活产率(58.0% 比 34.7%,  $OR=2.60, 95\% CI: 1.15-5.86, P=0.03$ )<sup>[61]</sup>。然而,另一项纳入 751 例 URSA 患者的 Meta 分析未发现整体活产率提升( $OR=1.07, 95\% CI: 0.65-1.75, P=0.80$ ),且在 aPL 阳性亚组中,IVIG 组活产率显著低于 LMWH 联合阿司匹林组( $OR=0.25, 95\% CI: 0.11-0.55, P=0.0007$ )<sup>[62]</sup>。目前尚缺乏针对 VUE 人群的研究,需进一步明确适应证及获益人群。

**3.5.6 饮食运动干预** 地中海饮食富含抗炎成分(如橄榄油、坚果、鱼类等),可能改善胎盘功能及免

疫状态。一项对照研究表明孕期膳食多样性评分较高的女性,显著降低 SGA 风险( $aOR=0.50, 95\% CI: 0.31-0.80$ )<sup>[63]</sup>。这提示膳食多样性有助于降低 SGA 发生率。另外,营养素(如叶酸)也可支持胎盘发育与免疫平衡<sup>[64]</sup>。适量的孕期运动不仅有助于控制体重增长,更与多种不良妊娠结局风险的降低密切相关。一项 Meta 分析(50 项研究)发现,孕期任何强度的阻力训练显著降低妊娠高血压( $OR=0.42, 95\% CI: 0.27-0.66; I^2=0$ )与妊娠糖尿病风险( $OR=0.62, 95\% CI: 0.48-0.79; I^2=0$ )<sup>[65]</sup>。尽管尚无 VUE 特异性数据,但良好生活方式可能通过间接机制改善结局,值得鼓励。

#### 4 总结与展望

VUE 的管理是现代母胎医学和生殖免疫学交叉的前沿领域。其成功管理依赖于产科、病理科、风湿免疫科及新生儿科等多学科协作。其核心策略在于通过对不良妊娠结局的胎盘进行规范病理检查,明确诊断进而依据病理结果进行精准的复发风险分层,最终为高危患者制定涵盖孕前咨询、孕期强化监护和个体化免疫调节的全程管理方案。

未来应聚焦于 VUE 的免疫学本质,通过蛋白质组学、单细胞测序等技术寻找产前生物标志物,实现从被动诊断到主动风险预警的转变。同时需要开展设计严谨的多中心随机对照试验,明确各种免疫调节方案的疗效与适应症。相信通过基础研究与临床实践的深度融合,最终能实现 VUE 的早期识别与精准干预,从根本上改善 RAPO。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 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编写组, 张建平, 等. 复发性流产诊治专家共识(2022)[J]. 中华妇产科杂志, 2022,57(9):653-667.
- [2] LEWEY J, BECKIE T M, BROWN H L, et al. Opportunities in the postpartum period to reduce cardiovascular disease risk after adverse pregnancy outcomes: a scientific statement from the american heart association[J]. Circulation, 2024, 149(7):e330-e346.
- [3] PARIKH N I, GONZALEZ J M, ANDERSON C, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the american heart association[J]. Circulation, 2021,143(18):e902-e916.
- [4] REDLINE R W. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta[J]. Hum Pathol, 2007, 38(10):1439-1446.
- [5] REDLINE R W. Classification of placental lesions[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015,213(4 Suppl):S21-S28.
- [6] ERNST L M, BOCKOVEN C, FREEDMAN A, et al. Chronic villitis of unknown etiology: Investigations into viral pathogenesis[J]. Placenta, 2021,107:24-30.
- [7] PATBERG E T, ADAMS T, REKAWEK P, et al. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(4):381-382.
- [8] DERRICOTT H, JONES R L, GREENWOOD S L, et al. Characterizing villitis of unknown etiology and inflammation in stillbirth[J]. Am J Pathol, 2016,186(4):952-961.
- [9] KIM J S, ROMERO R, KIM M R, et al. Involvement of hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology[J]. Histopathology, 2008,52(4):457-464.
- [10] KHONG T Y, MOONEY E E, ARIEL I, et al. Sampling and definitions of placental lesions: amsterdam placental workshop group consensus statement[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016,140(7):698-713.
- [11] KIM C J, ROMERO R, CHAEMSAITHONG P, et al. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 213(4):S53-S69.
- [12] TORRANCE H L, BLOEMEN M C, MULDER E J, et al. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010,36(2):171-177.
- [13] ROSE S J, NGUYEN E M, BRANDA M E, et al. Maternal factors and placental pathologies associated with a diagnosis of chronic villitis[J]. Am J Perinatol, 2024,41(S 01):e3351-e3362.
- [14] MASHAT S, BITAR L, MIR I N, et al. Placental inflammatory response and association with the severity of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Early Hum Dev, 2025, 201:106179.
- [15] OSBORNE B, OLTEAN I, SUCHA E, et al. Association of distinct features of villitis of unknown etiology histopathology and fetal growth restriction diagnosis in a retrospective cohort from Eastern Ontario[J]. Placenta, 2022,128:83-90.
- [16] KATZMAN P J, BLITMAN J, METLAY L A. Basal chronic villitis and disorders of the placental basal plate: a possible immunological link between hypertensive disorders of pregnancy and morbidly adherent placenta [J]. Pediatr Dev

- Pathol, 2019,22(4):334-339.
- [17] GREER L G, ZIADIE M S, CASEY B M, et al. An immunologic basis for placental insufficiency in fetal growth restriction[J]. *Am J Perinatol*, 2012,29(7):533-538.
- [18] SPINILLO A, DOMINONI M, MAS F D, et al. Placental fetal vascular malperfusion, neonatal neurologic morbidity, and infant neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023,229(6):632-640.
- [19] DERRICOTT H, JONES R L, HEAZELL A E. Investigating the association of villitis of unknown etiology with stillbirth and fetal growth restriction - a systematic review[J]. *Placenta*, 2013,34(10):856-862.
- [20] NARICE B F, BYRNE V, LABIB M, et al. Placental lesions in stillbirth following the Amsterdam consensus: A systematic review and meta-analysis[J]. *Placenta*, 2024,158:23-37.
- [21] SURESH S C, FREEDMAN A A, HIRSCH E, et al. A comprehensive analysis of the association between placental pathology and recurrent preterm birth[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022,227(6):881-887.
- [22] FREEDMAN A A, GOLDSTEIN J A, MILLER G E, et al. Seasonal variation of chronic villitis of unknown etiology[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2020,23(4):253-259.
- [23] BENEVENTI F, BELLINGERI C, DE MAGGIO I, et al. Placental pathologic features in obesity[J]. *Placenta*, 2023,144:1-7.
- [24] VITAGLIANO A, SACCARDI C, NOVENTA M, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2018,110(1):103-112.
- [25] DANCEY S, MERY E, ESTEVES A, et al. Placenta pathology in recipient versus donor oocyte derivation for in vitro fertilization in a setting of hypertensive disorders of pregnancy and IUGR[J]. *Placenta*, 2021,108:114-121.
- [26] WEINER E, BARBER E, FELDSTEIN O, et al. The placental component and neonatal outcome in singleton vs. twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus[J]. *Placenta*, 2018,63:39-44.
- [27] MAGID M S, KAPLAN C, SAMMARITANO L R, et al. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998,179(1):226-234.
- [28] FREEDMAN A A, MILLER G E, ERNST L M. Chronic villitis: Refining the risk ratio of recurrence using a large placental pathology sample[J]. *Placenta*, 2021,112:135-140.
- [29] VELAUTHAR L, PLANA M N, KALIDINDI M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014,43(5):500-507.
- [30] RODE L, WRIGHT A, WRIGHT D, et al. Screening for pre-eclampsia using pregnancy-associated plasma protein-A or placental growth factor measurements in blood samples collected at 8-14 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2025,65(5):567-574.
- [31] SALOMON L J, ALFIREVIC Z, BERGHELLA V, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022,59(6):840-856.
- [32] 中华医学会超声医学分会妇产超声学组, 国家卫生健康委妇幼司全国产前诊断专家组医学影像组, 吴青青, 等. 超声产前筛查指南[J]. *中华超声影像学杂志*, 2022,31(1):1-12.
- [33] BOELIG R C, KRIPALU V, CHEN S L, et al. Utility of follow-up cervical length screening in low-risk women with a cervical length of 26 to 29 mm[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021,225(2):171-179.
- [34] Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227[J]. *Obstet Gynecol*, 2021,137(2):e16-e28.
- [35] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组, 中华医学会妇产科学分会产科学组, 孙路明, 等. 胎儿生长受限专家共识(2019版)[J]. *中华围产医学杂志*, 2019,22(6):361-380.
- [36] SOVIO U, WHITE I R, DACEY A, et al. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2015,386(10008):2089-2097.
- [37] MARTINEZ-PORTILLA R J, CARADEUX J, MELER E, et al. Third-trimester uterine artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020,55(5):575-585.
- [38] MARIJNEN MC, VAN DER MEEREN LE, SCHOOTS MH, et al. Placental lesions in small for gestational age fetuses with and without clinical features of fetal growth restriction: a secondary analysis of the Doppler Ratio In fetal Growth restriction Intervention Trial At (near) Term (DRIGITAT) study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2025,233(5):498.e1-498.e20.
- [39] KALAFAT E, OZTURK E, SIVANATHAN J, et al. Longitudinal change in cerebroplacental ratio in small-for-gestational-age fetuses and risk of stillbirth[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019,54(4):492-499.
- [40] LOTHERT P K, FEDYSHYN B, GIRARD S, et al. Spatial proteomics reveals phenotypic and functional differences in T cell and macrophage subsets during villitis of unknown etiology[J]. *Sci Rep*, 2024,14(1):914.
- [41] ENNINGA E, LEONTOVICH A A, FEDYSHYN B, et al. Upregulation of HLA-Class I and II in placentas diagnosed with villitis of unknown etiology[J]. *Reprod Sci*, 2020,27

- (5):1129-1138.
- [42] A L K, KIM Y W, SHIM J Y, et al. Distinct patterns of C4d immunoreactivity in placentas with villitis of unknown etiology, cytomegaloviral placentitis, and infarct[J]. *Placenta*, 2013,34(5):432-435.
- [43] SHAHI M, MAMBER C R, CHEEK E H, et al. Expression of immune checkpoint receptors in placenta with infectious and non-infectious chronic villitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:705219.
- [44] HOFFMAN M K. The great obstetrical syndromes and the placenta[J]. *BJOG*, 2023,130(Suppl 3):8-15.
- [45] ROLNIK D L, WRIGHT D, POON L C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2017,377(7):613-622.
- [46] ROBERGE S, BUJOLD E, NICOLAIDES K H. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018,218(5):483-489.
- [47] TURNER J M, ROBERTSON N T, HARTEL G, et al. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020,55(2):157-169.
- [48] ROBERGE S, NICOLAIDES K, DEMERS S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017,216(2):110-120.
- [49] HAMULYAK E N, SCHERES L J, MARIJNEN M C, 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):CD12852.
- [50] QUENBY S, BOOTH K, HILLER L, et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2023,402(10395):54-61.
- [51] DIMA A, JURCUT C, CHASSET F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022, 14: 1759720X211073001.
- [52] SPERBER K, HOM C, CHAO C P, et al. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2009,7:9.
- [53] BRADY C A, WILLIAMS C, BATRA G, et al. Immunomodulatory therapy reduces the severity of placental lesions in chronic histiocytic intervillitis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021,8:753220.
- [54] BERMAN A, KENET G, LUBETSKY A, et al. Hydroxychloroquine and pregnancy outcomes in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *RMD Open*, 2025,11(3):e005825.
- [55] DURCAN L, ODWYER T, PETRI M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults[J]. *Lancet*, 2019,393(10188):2332-2343.
- [56] DIPPOLITO S, GAVI F, GRANIERI C, et al. Efficacy of corticosteroids in patients with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2025,93(1):e70037.
- [57] EVIATAR T, YAHALOM R, LIVNAT I, et al. Real-world treatment patterns in patients with systemic lupus erythematosus: associations with comorbidities and damage[J]. *Lupus Sci Med*, 2024,11(2):e001266.
- [58] GYAMFI-BANNERMAN C, CLIFTON R G, TITA A, et al. Neurodevelopmental outcomes after late preterm antenatal corticosteroids: the ALPS follow-up study [J]. *JAMA*, 2024,331(19):1629-1637.
- [59] HONG J Y, LIM J, CARVALHO F, et al. Long-Term programming of CD8 T cell immunity by perinatal exposure to glucocorticoids[J]. *Cell*, 2020,180(5):847-861.
- [60] DIMITRIADIS E, MENKHORST E, SAITO S, et al. Recurrent pregnancy loss[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020,6(1):98.
- [61] YAMADA H, DEGUCHI M, SAITO S, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *EclinicalMedicine*, 2022,50:101527.
- [62] LING Q, XU J, TIAN Y, et al. Effect of IVIG therapy on pregnant women with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024,15:1381461.
- [63] CANO-IBANEZ N, MARTINEZ-GALIANO J M, AMEZCUA-PRIETO C, et al. Maternal dietary diversity and risk of small for gestational age newborn: Findings from a case-control study[J]. *Clin Nutr*, 2020,39(6):1943-1950.
- [64] ZHANG H, ZHANG X, WANG Y, et al. Dietary Folic Acid Supplementation Attenuates Maternal High-Fat Diet-Induced Fetal Intrauterine Growth Retarded via Ameliorating Placental Inflammation and Oxidative Stress in Rats[J]. *Nutrients*, 2023, 15(14): 3263.
- [65] PREVETT C, GINGERICH J, SIVAK A, et al. Resistance training in pregnancy: systematic review and meta-analysis of pregnancy, delivery, fetal and pelvic floor outcomes and call to action[J]. *Br J Sports Med*, 2025,59(16):1173-1182.

(收稿日期:2025-11-19)

编辑:刘邓浩