

## 综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003987

## 孟德尔随机化在自然流产病因探索中的研究进展

牛丁忍<sup>1</sup>, 郭 晴<sup>2</sup>, 高倩倩<sup>1</sup>, 任佳杰<sup>1</sup>, 李志翔<sup>1</sup>, 冯晓玲<sup>3</sup>

(1.黑龙江中医药大学研究生院, 哈尔滨 150006; 2.黑龙江省中医药科学院档案科, 哈尔滨 150036;

3.黑龙江中医药大学附属第一医院妇科二科, 哈尔滨 150040)

**【摘 要】**自然流产(spontaneous abortion, SA)是妇产科常见妊娠并发症, 育龄女性单次发生率约 10%。其中, 约 1%~5% 的患者将发展为复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)。RSA 病因具有高度异质性: 除已明确的遗传、内分泌、免疫及感染等因素外, 近 50% 病例病因不明, 显著增加了临床防治难度。为优化 SA 防治策略, 亟需克服观察性研究的混杂偏倚和随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的实施局限两大瓶颈。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)通过遗传工具变量构建, 为突破上述局限并深入揭示疾病病因提供了新的研究途径。本文系统综述 MR 在 SA 病因研究中的最新进展, 重点评估了该方法在探讨生活方式与行为、精神心理因素、基础疾病、代谢内分泌异常、感染因素、细胞内在机制及肠道菌群与 SA 之间因果关联中的应用, 以期揭示其发病机制和制定靶向干预策略提供循证依据。

**【关键词】**孟德尔随机化; 自然流产; 复发性流产; 病因

**【中图分类号】**R714.21

**【文献标志码】**A

## Research advances in Mendelian randomization in etiological exploration of spontaneous abortion

Niu Dingren<sup>1</sup>, Guo Qing<sup>2</sup>, Gao Qianqian<sup>1</sup>, Ren Jianjie<sup>1</sup>, Li Zhixiang<sup>1</sup>, Feng Xiaoling<sup>3</sup>

(1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2. Department of Archiving,

Heilongjiang Institute of Traditional Chinese Medicine; 3. Department of Gynecology, Division II,

The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine)

**【Abstract】**Spontaneous abortion (SA) is a prevalent obstetric complication, with an incidence of approximately 10% in a single pregnancy among women of childbearing age. About 1%–5% of the affected women progress to recurrent spontaneous abortion (RSA). The etiology of RSA demonstrates high heterogeneity: beyond established genetic, endocrine, immunological, and infectious determinants, nearly 50% of cases remain idiopathic, substantially complicating clinical prevention and treatment. Overcoming two key bottlenecks, confounding biases in observational studies and implementation constraints in randomized controlled trials (RCTs), is essential for optimizing SA prevention and treatment strategies. Mendelian randomization (MR), by establishing genetic instrumental variables, provides a novel approach to address these challenges and investigate etiology. This article systematically reviews the latest advancements in the application of MR in elucidating the etiology of SA, with a focus on evaluating the causal relationships between SA and various factors including lifestyle and behavior, psychological factors, underlying diseases, metabolic and endocrine disorders, infections, intrinsic cellular mechanisms, and gut microbiota. It aims to provide an evidence-based perspective for clarifying the pathogenesis of SA and developing targeted intervention strategies.

**作者简介:**牛丁忍, Email: ndrdoctor@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: 82174421); 中医药循证能力提升项目(国中医药科技中药便函[2023]24号); 中医药创新团队及人才支持计划项目——中医药治疗不孕不育传承创新团队资助项目(编号: 国中医药人教函[2025]107号); 黑龙江省重点研发计划资助项目(编号: 2022ZX06C19); 黑龙江省自然科学基金重点资助项目(编号: ZD2021H006); 2021 年岐黄学者支持项目(国家中医药管理局人事教育司); 重大疑难疾病中西医临床协作项目—先兆流产(国家中医药管理局综合司)。

**优先出版:** <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20251119.1421.004>

(2025-11-20)

**【Key words】** Mendelian randomization; spontaneous abortion; recurrent spontaneous abortion; etiology

我国将妊娠不足 28 周、胎儿体质量不足 1 000 g 而妊娠终止者定义为自然流产(spontaneous abortion, SA)<sup>[1]</sup>, 其临床类型主要包括: 先兆流产、稽留流产、复发性流产等<sup>[2]</sup>。流行病学数据显示, 育龄女性单次 SA 发生率约 10%, 其中约 1%~5% 发展为复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA), 即与同一性伴侣连续发生 2 次及以上妊娠 28 周前的胚胎/胎儿丢失<sup>[3-4]</sup>。值得注意的是, RSA 病因呈现高度异质性, 约 50%

病例与遗传异常、内分泌紊乱、免疫失衡及感染等明确因素相关<sup>[5]</sup>,而其余 50% 病例病因未明<sup>[6]</sup>,归类为不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)。URSA 的高占比不仅显著增加临床精准防治难度,更凸显当前 SA 发病机制研究的深层次挑战。在三孩生育政策全面开放的背景下,SA 防治的重要性被赋予新的战略意义,亟需通过揭示 SA/RSA 病理机制、识别关键风险因子以推动早期诊断与精准干预,从而提升国家生殖健康水平。然而,传统观察性研究易受混杂偏倚影响,而随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)在流产病因研究中存在实施伦理与可行性限制。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)作为一种创新的因果推断方法,凭借其利用遗传变异作为工具变量的独特优势,为突破上述方法学困境提供了新路径。本文系统综述 MR 在 SA 病因研究中的最新进展,旨在为相关防治策略的制定提供循证依据与科学支持。

## 1 MR 研究简介

MR 利用与暴露强相关的遗传变异作为工具变量(instrumental variables, IVs),来评估暴露与结局间潜在的因果关联。由于遗传变异在配子形成时随机分配,其不受生活方式、社会环境等混杂因素的影响<sup>[7-8]</sup>,因此该方法得出的因果推断结果更为客观可靠。有效的 IVs 需要满足 3 条假设<sup>[9]</sup>:①相关性假设:IVs 与暴露因素存在强关联;②独立性假设:IVs 独立于潜在的混杂因素;③排他性假设:IVs 仅通过暴露因素影响结局变量。MR 分析主要采用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)、加权中位数法(weighted median estimator, WME)和 MR-Egger 回归。尽管 WME 和 MR-Egger 对工具假设违反更具耐受性,但其统计效能通常低于 IVW。因此,IVW 结果被视为主要因果证据<sup>[10]</sup>。

## 2 MR 在 SA 病因探索中的应用

### 2.1 生活方式与行为因素

社会经济发展所带来的居民生活方式变化,正通过烟草、酒精消费及膳食结构变化等途径,对生殖健康产生显著影响。吸烟已被确认为 SA 的独立危险因素;1 项纳入 80 762 名女性的横断面研究显示:相较于无暴露者,育龄期主动吸

烟者的 SA 风险增加 16%、死产风险增加 44%;而二手烟暴露者的风险增幅达 17% 和 55%<sup>[11]</sup>。MR 研究进一步支持吸烟与 SA 的因果关联<sup>[12]</sup>,强调备孕期严格戒烟的必要性。关于饮酒与咖啡因的作用,现有证据存在分歧。早期荟萃分析未发现低至中度饮酒与 SA 的显著关联<sup>[13]</sup>,然而,1 项最新涵盖 231 808 名孕妇的研究显示,每周饮酒>5 杯后,每增加 1 杯/周 SA 风险升高 6%<sup>[14]</sup>。咖啡因研究提示每日 50~350 mg 摄入虽无显著风险,但摄入量每增加 100 mg/d,SA 风险相应增加 7%<sup>[15]</sup>。值得注意的是,MR 结果同样提示适量饮酒及咖啡因摄入可能并非 SA 的直接风险因素<sup>[12,16]</sup>。维生素 E 的保护效应同样存在争议:观察性研究未发现其补充对 SA 的显著益处<sup>[17]</sup>,但 RCT 证实其可改善子宫动脉血流,对合并胎盘循环障碍的 RSA 患者具有临床价值<sup>[18]</sup>。MR 证据亦呈现矛盾:Xie Y 等<sup>[19]</sup>发现血清维生素 E 水平与 SA 风险呈负相关,但后续 MR 分析未证实其因果关联<sup>[20]</sup>。这表明维生素 E 与 SA 的关联仍需大样本前瞻性研究验证。综上,构建健康生活方式:戒烟、限制酒精与咖啡因摄入及优化膳食结构对降低 SA 风险具有关键作用见表 1。

### 2.2 精神心理因素

当前研究多聚焦于 SA 对精神障碍发病风险的影响,而探究精神障碍是否增加 SA 风险的研究相对有限。该领域 1 项纳入 593 009 名女性的大规模队列研究表明,罹患精神疾病的女性流产风险显著升高,其中双相情感障碍、人格障碍、注意缺陷、多动障碍、焦虑障碍、抑郁症及躯体症状障碍的风险增幅尤为显著<sup>[21]</sup>。He YN 等<sup>[22]</sup>通过双样本 MR 研究提供新证据:发现 4 种常见精神障碍(焦虑障碍、重度抑郁症、双相情感障碍、失眠)与 SA/RSA 存在正向因果关联,但广泛性抑郁障碍未见类似关联。来自 MR 与多变量回归的补充证据进一步支持遗传预测的失眠与 SA 风险可能存在因果关联<sup>[23]</sup>。然而,另一项针对女性生殖障碍与抑郁/心境恶劣的 MR 研究得出了不同的结论,未发现抑郁症或恶劣心境与 SA 存在显著因果关联<sup>[24]</sup>,该研究的局限性在于未进行抑郁亚型分层分析,可能导致特定亚型与 SA 的关联被掩盖,这或可解释其与 He YN 等<sup>[22]</sup>研究结论的表观矛盾。综上所述,特定类型的精神障碍:双相情感障碍、焦虑障碍、重度抑郁症、失眠等与 SA 风险增加存在关联,且部分证据支持其潜在的因果作用(表 2)。因此,在育龄女性中尽早识别并规范管理相关精神障碍,对降低 SA 发生风险具有重要临床意义。

表 1 生活方式与行为因素与 SA/RSA 的 MR 研究

| 暴露因素  | 数据来源    | IVs 数量 | P      | OR (95% CI)     | 参考文献 |
|-------|---------|--------|--------|-----------------|------|
| 开始吸烟  | UKB     | 312    | <0.001 | 1.32(1.25~1.39) | [12] |
|       | FinnGen | 297    | 0.039  | 1.19(1.01~1.41) | [12] |
| 适度饮酒  | UKB     | 84     | 0.300  | 1.09(0.93~1.28) | [12] |
|       | FinnGen | 80     | 0.928  | 1.03(0.54~1.96) | [12] |
| 适度咖啡因 | UKB     | 12     | 0.473  | 0.96(0.87~1.07) | [12] |
|       | FinnGen | 12     | 0.819  | 0.95(0.59~1.52) | [12] |
| 维生素 E | UKB     | 1      | 0.005  | 0.99(0.99~1.00) | [19] |
| 维生素 E | UKB     | 12     | 0.731  | 0.99(0.96~1.03) | [20] |

注:UKB,英国生物样本库;FinnGen,FinnGen 生物库

### 2.3 疾病因素

2.3.1 自身免疫性疾病 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种病因及发病机制复杂的终身性自身免疫性疾病。丹麦全国性队列研究表明, 35 岁以下 RA 女性患者的 SA 风险显著高于健康人群<sup>[25]</sup>。近期 MR 研究进一步揭示, RA 与 SA 风险及胎儿生长受限存在显著遗传相关性, 证实 RA 是妊娠不良结局的独立风险因素<sup>[26]</sup>。系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 同样显示与 SA 风险关联。1 项全国性回顾性研究报道, 青少年及年轻成年 SLE 患者的 SA 风险可达健康对照组的 5.1 倍<sup>[27]</sup>。然而, Zhu T 等<sup>[28]</sup>开展的 MR 研究未发现 SLE 与 SA 存在显著因果关系, 提示观察性研究中二者的强相关性可能受混杂因素影响, 或需更大样本验证其潜在因果作用。

2.3.2 其他疾病 基于人群的队列研究表明, 哮喘女性发生妊娠丢失, 包括 SA 及死胎的风险较健康女性显著升高 21%<sup>[29]</sup>。近期多变量 MR 研究进一步支持遗传性哮喘与 SA 存在因果关联<sup>[30]</sup>, 提示哮喘可能通过免疫炎症途径影响妊娠维持。子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs) 与 SA 的关联尚存争议。既往观察性研究结论不一, 而 Huang Y 等<sup>[31]</sup>的双向 MR 分析未发现 EMs 与 SA 存在遗传因果关系, 表明观察性关联可能受混杂因素驱动。急性牙周炎的因果作用同样被否定: 基于 IVW 的 MR 显示, 急性牙周炎对 SA 无直接因果效应<sup>[32]</sup>。类似地, COVID-19 感染的流行病学研究显示, 未发现其与 SA 风险显著相关<sup>[33]</sup>, Fang Y 等<sup>[34]</sup>的 MR 分析进一步证实 COVID-19 感染与 SA 无遗传因果关联。综上, RA 与哮喘被确认为 SA 的遗传风险因素 (表 3), 应在孕前干预和管理中予以重点关注。

### 2.4 代谢与内分泌因素

近年研究证实代谢与内分泌紊乱是 SA 的重要危险因素, Wang QY 等<sup>[35]</sup>的遗传学研究发现, 较高的腿部脂肪百分

比与较低的腰围可增加 SA 风险, 其机制可能与脂肪因子失衡介导的胎盘血管功能障碍相关。在糖代谢领域, MR 研究否定了妊娠前糖尿病 (pre-gestational diabetes mellitus, PGDM) 与 SA 的直接遗传因果关系<sup>[36]</sup>。关于生殖微环境调控因子, 英国前瞻性病例对照研究揭示: RSA 患者子宫内膜基质细胞中卵泡抑素表达显著低于健康对照组<sup>[37]</sup>, 后续 MR 研究进一步证实低卵泡抑素水平是 SA 的致病性危险因素<sup>[38]</sup>。肝损伤标志物与 SA 的关联机制研究取得突破: 肝细胞损伤可触发全身炎症反应, 导致胎盘灌注障碍及胎儿微环境恶化<sup>[39]</sup>, MR 研究进一步揭示, 天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高与 SA 存在遗传因果关系, 且两者通过功能互补的协同机制影响妊娠结局<sup>[40]</sup>。同时 Ren J 等<sup>[41]</sup>证实估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 下降与 SA 风险增加相关, 支持肾功能受损与 SA 的因果作用。综上, 优化体脂分布与糖代谢调控、靶向调节蜕膜微环境, 如卵泡抑素补充; 以及动态监测肝肾功能, AST/ALT 及 eGFR, 对降低 SA 风险具有临床价值 (表 4)。

### 2.5 感染性因素

病毒与细菌感染被视为 SA 的潜在致病因素。尽管 Huang JL 等<sup>[42]</sup>对幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, HP) 感染的单向 MR 分析未发现其与 SA 之间存在因果关系, 但为深入探究感染性抗体介导免疫应答 (infection antibody-mediated immune response, IAMIR) 与 SA 的遗传预测因果关系, Zhou J 等<sup>[43]</sup>对 46 种 IAMIR 开展 MR 研究, 结果表明, EB 病毒免疫应答 (抗 EB 病毒 IgG 血清阳性和 EB 病毒 VCA p18 抗体水平) 是流产的保护因素, 而人类多瘤病毒 2 型 (human polyomavirus 2, HPyV2) IgG 血清阳性和梅克尔细胞多瘤病毒 (merkel cell polyomavirus, MCPyV) IgG 血清阳性及水痘带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 糖蛋白 E/I 抗体水平则是遗传危

表 2 精神心理因素与 SA/RSA 的 MR 研究

| 暴露因素     | 数据来源    | IVs 数量 | P      | OR(95%CI)       | 参考文献 |
|----------|---------|--------|--------|-----------------|------|
| 焦虑障碍     | GWAS    | 16     | 0.005  | 1.23(1.06~1.42) | [22] |
| 广泛性抑郁障碍  | GWAS    | 83     | 0.202  | 1.45(0.82~2.55) | [22] |
| 重度抑郁     | GWAS    | 80     | <0.001 | 1.69(1.24~2.31) | [22] |
| 双相情感障碍   | GWAS    | 75     | <0.001 | 1.11(1.05~1.17) | [22] |
| 失眠       | GWAS    | 63     | 0.006  | 1.29(1.05~1.59) | [22] |
| 失眠       | UKB     | 81     | 0.002  | 1.60(1.18~2.17) | [23] |
| 抑郁症/心境恶劣 | FinnGen | 21     | 0.731  | 0.99(0.96~1.03) | [24] |

注: GWAS, 全基因组关联研究

表 3 疾病因素与 SA/RSA 的 MR 研究

| 暴露因素     | 数据来源    | IVs 数量 | P     | OR(95%CI)       | 参考文献 |
|----------|---------|--------|-------|-----------------|------|
| 类风湿性关节炎  | FinnGen | 47     | 0.030 | 1.13(1.00~1.33) | [26] |
| 系统性红斑狼疮  | IEU     | 41     | 0.940 | 1.00(0.98~1.02) | [28] |
| 哮喘       | FinnGen | 42     | 0.006 | 1.12(1.03~1.21) | [30] |
| 子宫内膜异位症  | FinnGen | 16     | 0.920 | 0.99(0.81~1.21) | [31] |
| 急性牙周炎    | FinnGen | 16     | 0.130 | 1.02(0.99~1.05) | [32] |
| COVID-19 | GWAS    | 8      | 0.900 | 1.00(0.96~1.04) | [34] |

险因素(表 5)。综上,靶向强化 EB 病毒免疫应答,干预 HPyV2 及 VZV 相关抗体,可降低 SA 风险。

2.6 细胞内在因素

SA 的发病机制与细胞因子调控网络密切相关。近期 1 项针对 91 种炎性细胞因子 MR 研究验证<sup>[44]</sup>,程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)与肿瘤坏死因子  $\beta$  (tumor necrosis factor beta, TNF- $\beta$ )对 SA 风险具有显著的保护效应;反向 MR 分析进一步表明,这 2 种因子水平不受 SA 影响,提示存在由 PD-L1/TNF- $\beta$  指向 SA 的单向因果保护通路。此外,Chen XZ 等<sup>[45]</sup>发现巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)水平升高与 SA 风险呈正相关,Han XY 等<sup>[46]</sup>证实,作为细胞衰老标志物的端粒长度(telomere length, TL)缩短与 SA 风险存在因果关联,Tao AL 等<sup>[47]</sup>研究还发现磷脂酰肌醇和鞘磷脂与 RSA 风险呈显著负相关。尤为重要的是,1 项基于多组学诊断模型并结合 MR 验证的研究<sup>[48]</sup>阐明:铁硫结构域蛋白 2(CDGS iron sulfur domain 2, CISD2)水平升高与 RSA 风险正相关,该研究揭示 CISD2 下调可诱导人早孕滋养层细胞系(human first-trimester trophoblast cells-8/simian virus 40 neomycin-resistance, HTR-8/SVneo)及原代绒毛外滋养层细胞(extravillous trophoblast,

EVT)发生铁死亡,从而直接损伤胎盘侵袭能力,确立了 CISD2 作为 RSA 核心治疗靶点的地位。综上所述,靶向增强 PD-L1/TNF- $\beta$  免疫保护通路,并调控 M-CSF 水平、维持端粒长度以及稳定磷脂代谢稳态等干预措施,有望显著降低 SA 风险见表 6。

2.7 肠道菌群因素

肠道菌群可通过免疫调节、代谢调控等机制影响妊娠结局,Yao H 等<sup>[49]</sup>基于孟 MR 研究,以 119 个肠道菌属作为暴露因素,SA 和 RSA 为结局指标,通过 IVW 分析,鉴定出 5 个关键因果菌属:乳酸球菌属对 SA 具有保护效应;裂解真杆菌增加 SA 发病风险;粪球菌属 3 与奥氏菌属对 RSA 呈保护效应,而反刍真杆菌群增加 RSA 发病风险(表 7)。这一研究为 SA/RSA 的微生物靶向防治提供新策略。

3 SA 在 MR 研究的局限与优势

随着基因组学和统计遗传学的迅速发展,MR 作为一种新兴的因果推断工具,该研究通过整合大规模公共基因组数据库资源,在 SA 病因学领域展现出三重核心优势:①方法学突破性:有效规避 RCT 的伦理与实施壁垒,如妊娠期干预禁

表 4 代谢与内分泌因素与 SA/RSA 的 MR 研究

| 暴露因素       | 数据来源   | IVs 数量 | P     | OR(95%CI)        | 参考文献 |
|------------|--------|--------|-------|------------------|------|
| 腰围         | GWAS   | 22     | 0.022 | 0.81(0.68~0.97)  | [35] |
| 腿部脂肪百分比    | GWAS   | 220    | 0.043 | 4.45(1.01~18.92) | [35] |
| 妊娠前糖尿病     | GWAS   | 164    | 0.125 | 0.98(0.95~1.01)  | [36] |
| 卵泡抑素       | IEU    | 5      | 0.035 | /                | [38] |
| 天门冬氨酸氨基转移酶 | IEU    | 82     | 0.013 | 1.02(1.00~1.04)  | [40] |
| 丙氨酸氨基转移酶   | IEU    | 112    | 0.017 | 1.01(1.00~1.02)  | [40] |
| 估算肾小球滤过率   | CKDGEN | 178    | 0.009 | 2.63(1.27~5.45)  | [41] |

注:CKDGEN,慢性肾病遗传学联盟

表 5 感染性因素与 SA/RSA 的 MR 研究

| 暴露因素               | 数据来源   | IVs 数量 | P     | OR(95%CI)       | 参考文献 |
|--------------------|--------|--------|-------|-----------------|------|
| 幽门螺杆菌              | ALSPAC | 20     | 0.712 | 1.01(0.97~1.04) | [42] |
| 抗 EB 病毒 IgG 血清阳性   | UKB    | 12     | 0.035 | 0.98(0.95~0.10) | [43] |
| EB 病毒 VCA p18 抗体水平 | UKB    | 66     | 0.047 | 0.97(0.94~1.00) | [43] |
| HPyV2IgG 血清阳性      | UKB    | 40     | 0.020 | 1.02(1.00~1.04) | [43] |
| MCPyVIgG 血清阳性      | UKB    | 44     | 0.039 | 1.02(1.00~1.04) | [43] |
| VZV 糖蛋白 E/I 抗体水平   | UKB    | 51     | 0.005 | 1.05(1.02~1.09) | [43] |

注:ALSPAC,英国纵向亲子研究;UKB,英国生物样本库

表 6 细胞内在因素与 SA/RSA 的 MR 研究

| 暴露因素           | 数据来源    | IVs 数量 | P      | OR(95%CI)       | 参考文献 |
|----------------|---------|--------|--------|-----------------|------|
| 程序性死亡配体 1      | GWAS    | 24     | 0.019  | 0.92(0.86~0.99) | [44] |
| 肿瘤坏死因子 $\beta$ | GWAS    | 37     | 0.026  | 0.97(0.94~0.10) | [44] |
| 巨噬细胞集落刺激因子     | FinnGen | 10     | 0.000  | 1.19(1.06~1.34) | [45] |
| 端粒长度           | UKB     | 117    | 0.002  | 0.82(0.71~0.93) | [46] |
| 磷脂酰肌醇          | GWAS    | 71     | <0.001 | 0.79(0.69~0.90) | [47] |
| 鞘磷脂            | GWAS    | 68     | <0.001 | 0.78(0.67~0.90) | [47] |
| 铁硫结构域蛋白 2      | GWAS    | /      | 0.049  | 1.07            | [48] |

忌及高昂成本,并基于IVs设计原理消除传统观察性研究的混杂偏倚和逆向因果谬误;②利用现有GWAS数据显著降低研究成本,实现多暴露因素同步扫描;③通过多效性敏感性分析验证假设,提升发现可靠性。然而,该方法在SA研究中面临显著局限:①GWAS数据质量制约:现有SA相关GWAS样本量有限,导致统计效力不足,罕见遗传变异的效应难以检测;②人群多样性缺失:主流数据库欧洲裔占比很大,结论外推至其他族群存疑;③生命历程动态忽略:遗传变异终身恒定,无法反映妊娠期特异性变化,如肠道菌群随孕周演替的动态效应。未来需构建多民族孕产妇专属GWAS队列、开发胎盘特异性工具变量,并整合纵向多组学动态监测,以突破当前方法学边界。

4 总结与展望

本文系统综述了MR在SA病因学研究中的应用进展。纳入研究均采用严格的IVs筛选标准,并进行了全面的敏感性分析。分析结果显示未存在显著的水平多效性,进一步证实了因果推断结果的稳健性。通过构建多维度因果证据链,现有研究揭示了以下因素与SA/RSA风险的显著正向因果关联,包括:生活方式与行为因素、精神心理因素、基础疾病、代谢内分泌异常、感染因素、细胞内在机制以及肠道菌群(图1)。基于上述发现可明确:积极构建健康生活方式,戒烟、限酒与咖啡、优化膳食是SA预防的策略之一;针对育龄

表 7 肠道菌群因素与 SA/RSA 的 MR 研究

| 暴露因素   | 数据来源 | IVs 数量 | P     | OR(95%CI)       | 参考文献 |
|--------|------|--------|-------|-----------------|------|
| 乳酸球菌属  | GWAS | 11     | 0.014 | 0.92(0.87~0.98) | [49] |
| 裂解真杆菌  | GWAS | 9      | 0.049 | 1.07(1.00~1.15) | [49] |
| 粪球菌属 3 | GWAS | 9      | 0.040 | 0.47(0.23~0.97) | [49] |
| 奥氏菌属   | GWAS | 8      | 0.034 | 0.46(0.23~0.94) | [49] |
| 反刍真杆菌群 | GWAS | 19     | 0.034 | 1.40(1.03~1.92) | [49] |

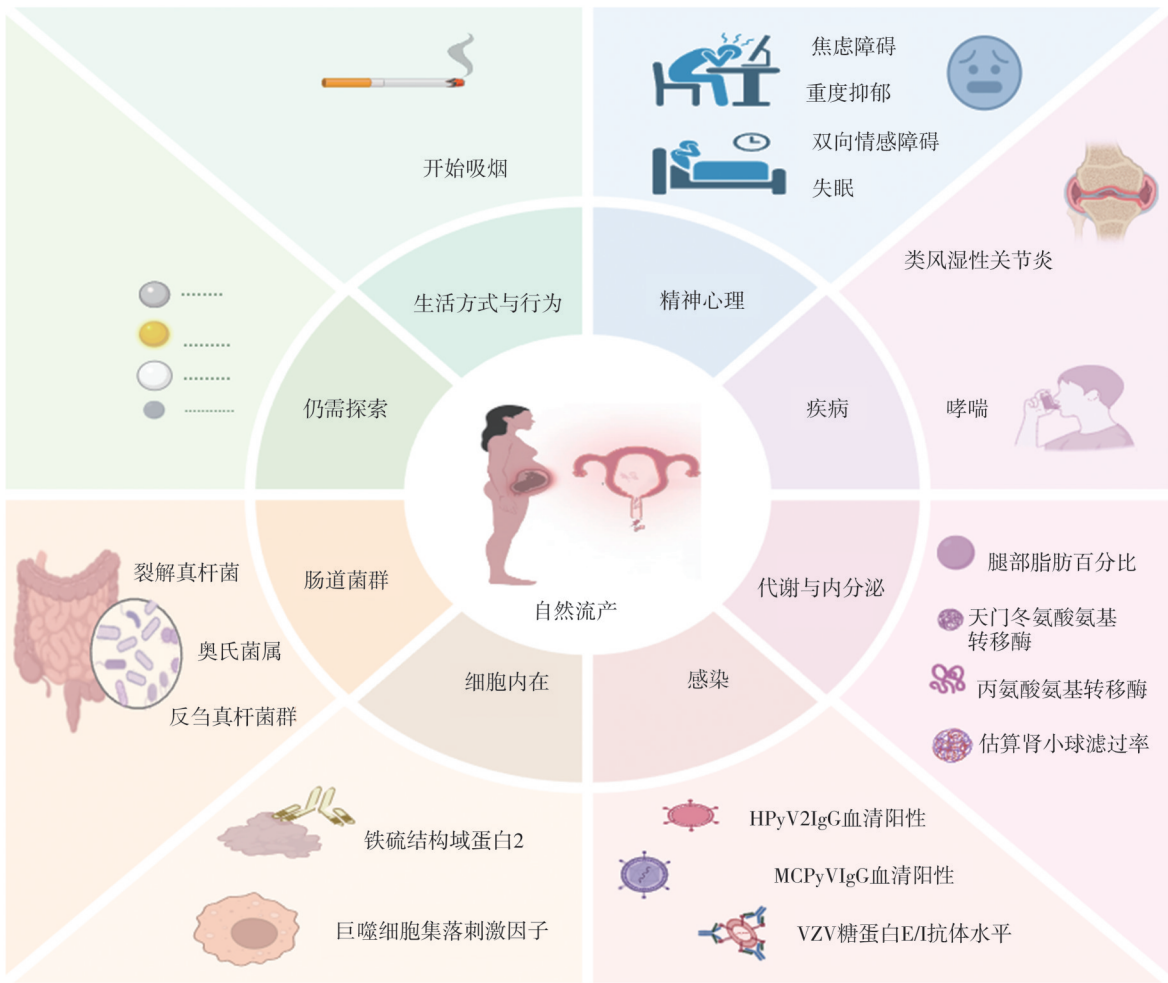


图 1 MR 研究中 SA/RSA 相关危险因素 (由 BioRender.com 绘制)

女性精神障碍的早期识别与干预具有必要性;孕前阶段需重点管控 RA 与哮喘等遗传风险疾病;通过改善体脂分布与糖代谢稳态、靶向补充卵泡抑素以优化蜕膜微环境,可有效调控妊娠结局;动态监测 AST、ALT 及 eGFR 水平对风险预警具临床价值;靶向强化 EB 病毒免疫应答、干预 HPyV2 与 VZV 特异性抗体以及调控肠道菌群平衡,为 SA 防治开辟了新路径。本领域研究需着力于三方面突破:在机制层面,应深化 PD-L1 与 TNF- $\beta$  免疫保护通路、CISD2-铁死亡轴关键靶点的跨组学验证;在临床转化层面,需加速 MR 鉴定的因果靶点向特异性干预制剂的转化,构建整合多组学标志物的风险预测模型;在方法学层面,建议拓展纵向 MR 设计以捕捉妊娠期因果效应动态演变,推动 MR 与 RCT 证据融合以加速微生物靶向疗法的临床验证。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 牛丁忍:研究方案设计、分析数据、论文撰写;郭晴、高倩倩、任佳杰、李志翔:数据分析、查阅文献;冯晓玲:论文修改

## 参 考 文 献

- [1] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [2] Writing Group of Chinese Expert Consensus on Diagnosis, Treatment of Spontaneous Abortion. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of spontaneous abortion (2020 edition)[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [3] Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, et al. Management of spontaneous abortion[J]. Am Fam Physician, 2005, 72(7): 1243-1250.
- [4] Green DM, O'Donoghue K. A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child[J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(6): 816-821.
- [5] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会,《反复妊娠丢失中西医结合诊疗指南》项目组. 反复妊娠丢失中西医结合诊疗指南(2023年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(6): 645-659.
- [6] Obstetrics and gynecology committee of the chinese association of integrative medicine, guideline development group for "guidelines for the diagnosis and treatment of recurrent pregnancy loss with integrated traditional chinese and western medicine". Integrated traditional Chinese and western medicine guidelines for the diagnosis and treatment of recurrent pregnancy loss(2023)[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2024, 44(6): 645-659.
- [7] Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6: 98.
- [8] Tang C, Hu WQ. The role of Th17 and Treg cells in normal pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA): New insights into immune mechanisms[J]. Placenta, 2023, 142: 18-26.
- [9] Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using mendelian randomization to improve the design of randomized trials[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(7): a040980.
- [10] Davies NM, Howe LJ, Brumpton B, et al. Within family Mendelian randomization studies[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(R2): R170-R179.
- [11] Gupta V, Walia GK, Sachdeva MP. 'Mendelian randomization': an approach for exploring causal relations in epidemiology[J]. Public Health, 2017, 145: 113-119.
- [12] Hu LJ, Liu RY, Yang L, et al. Bidirectional mendelian randomization study: unraveling the link between idiopathic pulmonary fibrosis and cardiovascular disease[J]. Ann Hum Genet, 2025: e12605.
- [13] Hyland A, Piazza KM, Hovey KM, et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative[J]. Tob Control, 2015, 24(4): 328-335.
- [14] Yuan S, Liu J, Larsson SC. Smoking, alcohol and coffee consumption and pregnancy loss: a Mendelian randomization investigation[J]. Fertil Steril, 2021, 116(4): 1061-1067.
- [15] Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome[J]. BJOG, 2007, 114(3): 243-252.
- [16] Sundermann AC, Zhao SF, Young CL, et al. Alcohol use in pregnancy and miscarriage: a systematic review and meta-analysis[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2019, 43(8): 1606-1616.
- [17] Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. Public Health Nutr, 2016, 19(7): 1233-1244.
- [18] Brito Nunes C, Huang PY, Wang G, et al. Mendelian randomization study of maternal coffee consumption and its influence on birth-weight, stillbirth, miscarriage, gestational age and pre-term birth[J]. Int J Epidemiol, 2023, 52(1): 165-177.
- [19] Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016(5): CD004073.
- [20] Mesdaghinia E, Mohammad-Ebrahimi B, Foroozanfard F, et al. The effect of vitamin E and aspirin on the uterine artery blood flow in women with recurrent abortion: A single-blind randomized controlled trial[J]. Int J Reprod Biomed, 2017, 15(10): 635-640.
- [21] Xie Y, Zhang J, Ni S, et al. Association of circulating minerals and vitamins with pregnancy complications: a Mendelian randomization study[J]. Front Nutr, 2024, 11: 1334974.
- [22] Mu FX, Wang KX, Jiang L, et al. Genetic evidence linking retinol to birth weight: A two-sample Mendelian randomization study[J]. Reprod Toxicol, 2024, 130: 108739.
- [23] Magnus MC, Havdahl A, Morken NH, et al. Risk of miscarriage in women with psychiatric disorders[J]. Br J Psychiatry, 2021, 219(3): 501-506.
- [24] He YN, Wang L, Tang RN, et al. Common mental disorders and risk of spontaneous abortion or recurrent spontaneous abortion: A two-sample Mendelian randomization study[J]. J Affect Disord, 2024, 354: 258-266.
- [25] Yang Q, Borges MC, Sanderson E, et al. Associations between in-

somnia and pregnancy and perinatal outcomes: Evidence from mendelian randomization and multivariable regression analyses[J]. *PLoS Med*, 2022, 19(9):e1004090.

[24] Ling SY, Dai YQ, Weng RX, et al. Epidemiologic and genetic associations of female reproductive disorders with depression or dysthymia: a Mendelian randomization study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):5984.

[25] Nathan NO, Mørch LS, Wu CS, et al. Rheumatoid arthritis and risk of spontaneous abortion: a Danish nationwide cohort study[J]. *Rheumatology*, 2020, 59(8):1984–1991.

[26] Guo DY, Diao ZH, Wang KH, et al. Causal association between rheumatoid arthritis and pregnancy loss and intrauterine growth retardation: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Medicine*, 2024, 103(2):e36873.

[27] Ling N, Lawson E, von Scheven E. Adverse pregnancy outcomes in adolescents and young women with systemic lupus erythematosus: a national estimate[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018, 16(1):26.

[28] Zhu T, Zhan G, Shang Z, et al. Causal relationship between systemic lupus erythematosus and adverse pregnancy outcomes: A two-sample Mendelian randomized study[J]. *Heliyon*, 2024, 10(15):e35401.

[29] Jöud A, Nilsson-Condori E, Schmidt L, et al. Infertility, pregnancy loss and assisted reproduction in women with asthma: a population-based cohort study[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(12):2932–2941.

[30] Han XY, Wu TQ, Bian YY, et al. Asthma and risk of adverse pregnancy outcomes: A Mendelian randomization study[J]. *Heliyon*, 2024, 10(13):e33857.

[31] Huang Y, Zhang DY, Zhou YF, et al. Causal relationship between abortion and endometriosis: a bidirectional two-sample mendelian randomization study[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2025, 93(3):e70064.

[32] Tang LY, Chen K. Association between periodontitis and adverse pregnancy outcomes: two-sample mendelian randomisation study[J]. *Int Dent J*, 2024, 74(6):1397–1404.

[33] Travis-Lumer Y, Goldberg Y, Kodesh A, et al. Rates of spontaneous abortion in Israel before and during the COVID-19 pandemic[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2):e230233.

[34] Fang Y, Fang DJ. Mendelian randomization analysis reveals causal relationship between obstetric-related diseases and COVID-19[J]. *Virol J*, 2024, 21(1):73.

[35] Wang QY, Liu FL, Tuo YF, et al. Associations between obesity, smoking behaviors, reproductive traits and spontaneous abortion: a univariable and multivariable Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14:1193995.

[36] Hantoushzadeh S, Zaki-Dizaji M, Habibi D, et al. Pregestational diabetes and adverse pregnancy results: a mendelian randomization study[J]. *Arch Iran Med*, 2025, 28(2):81–87.

[37] Prakash A, Li TC, Tuckerman E, et al. A study of luteal phase expression of inhibin, activin, and follistatin subunits in the endometrium of women with recurrent miscarriage[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(6):

1723–1730.

[38] Gong C, Yang WZ, Liu X, et al. Low follistatin level is a causal risk factor for spontaneous abortion: a two-sample mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14:1255591.

[39] Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss[J]. *Lancet*, 2021, 397(10285):1658–1667.

[40] Zhu YP, Li ZH, Liu XF, et al. Elucidating the role of hepatic enzymes in spontaneous abortion: a Mendelian randomization approach[J]. *Front Genet*, 2024, 15:1336728.

[41] Ren J, Huang QY, Lie XW, et al. Kidney damage on fertility and pregnancy: A Mendelian randomization[J]. *PLoS One*, 2023, 18(7):e0288788.

[42] Huang JL, Liu YX, Xu DF, et al. Causal associations between *Helicobacter pylori* infection and pregnancy and neonatal outcomes: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1343499.

[43] Zhou J, Yin JK, Xu YX, et al. Unveiling the truth: Pathogen infections linked to miscarriage: A STROBE-Compliant Mendelian randomization study[J]. *Medicine*, 2024, 103(47):e40627.

[44] Lin SC, Tian XM, Kong SJ, et al. Causal effects of inflammatory cytokines and immune cell phenotypes on spontaneous abortion: evidence from mendelian randomization[J]. *Int J Womens Health*, 2025, 17:793–806.

[45] Chen XZ, Zhang M, Zhou NY, et al. Associations between genetically predicted concentrations of circulating inflammatory cytokines and the risk of ten pregnancy-related adverse outcomes: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *Cytokine*, 2024, 180:156661.

[46] Han XY, Wu TQ, Liu CY. Univariable and multivariable Mendelian randomization investigating the effects of telomere length on the risk of adverse pregnancy outcomes[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14:1225600.

[47] Tao AL, Wu TQ, Han XY, et al. Lipidomics reveals common mechanisms in polycystic ovarian syndrome, recurrent spontaneous abortion, and infertility: a genetic-based analysis[J]. *Int J Womens Health*, 2025, 17:1055–1065.

[48] Shangguan MY, Zheng JY, Liu N, et al. A preliminary study unveils CISD2 as a ferroptosis-related therapeutic target for recurrent spontaneous abortion through immunological analysis and two-sample mendelian randomization[J]. *J Reprod Immunol*, 2024, 163:104249.

[49] Yao H, Chen JH, Wang Y, et al. Assessing causal relationships between gut microbiota and abortion: evidence from two sample Mendelian randomization analysis[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15:1415730.

(收稿: 2025-07-07; 修回: 2025-09-10; 录用: 2025-09-30)

(责任编辑: 李青颖)

本文引用格式:

牛丁忍, 郭 晴, 高倩倩, 等. 孟德尔随机化在自然流产病因探索中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(8):1197–1203.