

专家共识

DOI: 10.19538/j.fk2020010117

早期妊娠稽留流产治疗专家共识

中华医学会计划生育学分会

关键词: 妊娠; 稽留流产; 专家共识

Keywords: pregnancy; missed early miscarriage; expert consensus

中图分类号: R714.21 文献标志码: A

早期妊娠稽留流产(missed early miscarriage)是指妊娠 ≤ 12 周,胚胎或胎儿已死亡并滞留在子宫腔内,未能及时自然排出。流产发生时,虽然胚胎已经停止发育,但是胎盘滋养层细胞可以继续释放绒毛膜促性腺激素等激素,胚胎及组织物未排出,孕妇有或无流血、腹痛等临床症状,妇科检查时宫颈口未开。早期妊娠稽留流产常常在超声检查时被发现。

临床医生在处理稽留流产时常常有许多困惑,为此中华医学会计划生育学分会组织专家编写了《早期妊娠稽留流产治疗专家共识》,介绍了各种治疗方法的选择指征和注意事项,希望对临床工作有所帮助。

1 早期妊娠稽留流产的诊断标准

胚胎或胎儿的妊娠周数可以通过末次月经时间、妇科检查子宫大小、超声诊断等方法进行推算。随着超声技术的发展和普及,超声检查已经成为精确测量妊娠周数的常用方法。早期妊娠可以通过腹部或阴道超声检查以确定是否宫内妊娠及妊娠周数,妊娠5周时,超声检查宫腔内可见妊娠囊;妊娠6周以上,超声检查可见胎芽和原始心管搏动。

早期妊娠稽留流产的超声诊断标准^[1-3]:(1)超声检查头臀长 ≥ 7 mm,未见胎心搏动。(2)宫腔内妊娠囊平均直径 ≥ 25 mm,未见胚胎。(3)宫腔内妊娠未见卵黄囊,2周后仍然未见胚胎和胎心搏动。(4)宫腔内妊娠可见卵黄囊,11d后仍然未见胎心搏动。

2 早期妊娠稽留流产的治疗

目前,早期妊娠稽留流产的主要治疗方式有3种,期待治疗、药物治疗和手术治疗。早期妊娠稽留流产患者的停经时间常常与胚胎大小不一致,超声检查可以发现胚胎停止发育,推测停止发育的大致妊娠周数,临床上以超声诊

断的妊娠周数作为推算妊娠时间及诊治的判断依据。

2.1 期待治疗(expectant management) 早期妊娠稽留流产,一旦确诊可以采取期待治疗,患者可以等待妊娠物自然排出。期待时间为7~14d,每周进行超声检查1次。观察超过14d妊娠物未排出,需要选择其他治疗方式。

早期妊娠稽留流产的期待治疗成功率近80%^[2,4]。期待治疗期间,如果出现阴道流血大于“月经”峰值量、严重腹痛及疑似感染时需及时就诊。有研究显示,接受期待治疗的妇女仅有大约10%发生不全流产,需要手术治疗;另有约10%妇女不愿意等待而最终选择了手术治疗^[5]。与手术治疗相比,选择期待治疗的患者发生盆腔感染机会较低^[6]。

2.1.1 期待治疗的禁忌证 (1)子宫手术史、产前后大出血史、胎盘残留/植入史、多次宫腔操作史等。(2)已知或疑似异位妊娠及带器妊娠者。(3)存在感染、中重度贫血、凝血功能异常、肝肾功能不全、心肺功能不全等严重器质性疾病。

2.1.2 期待治疗期间注意事项 (1)提供期待治疗的医疗机构需要具备药物治疗、手术治疗及不全流产监测等医疗资质和医疗条件,以备转换治疗方式及临床观察^[7]。(2)向患者说明不同治疗方式的特点和利弊,介绍期待治疗的注意事项,并安排复诊时间、紧急联系方式及就诊地点^[7]。(3)患者见到妊娠物排出后,建议及时返回医院就诊,鉴别是否排出完整;如果医生鉴别困难,需行病理检查。无法存留妊娠物者,需告知不排除异位妊娠风险。(4)贫血($Hb < 100$ g/L)患者,谨慎选择期待治疗。(5)第一次复诊时间不能超过14d。通过观察阴道流血、腹痛、是否有组织物排出等临床症状及超声检查,判断组织物是否已经完全排出。妊娠囊已排除者3周后需检测尿hCG,如果结果仍显示阳性需尽快就诊;阴性,可待恢复月经后复诊;判断已经完全流产后,大于40d未转经或转经时出血过多,需复诊。(6)在期待治疗期间,如果没有出现阴道流血或腹痛,需再行超声检查。如果确定妊娠囊未排出,医患双方充分沟通,权衡利弊后可转为手术治疗或药物治疗。(7)期待治疗期间出现阴道流血多于平日月经量(比如:需要0.5~1h换一次卫

生巾),需尽快就诊,转为手术处理。(8)期待治疗期间出现感染征象,体温持续 24h 超过 38.5℃,或者有剧烈下腹疼痛者,需尽快就诊。

2.2 药物治疗(medical abortion) 药物治疗是使用药物模拟自然流产过程,可以避免手术创伤。药物治疗所需时间从数小时至数天,需要多次到医院复诊^[8]。患者可能出现阴道流血、下腹痉挛性疼痛,伴恶心、呕吐等不适,并有药物过敏甚至严重过敏报道。在药物治疗前,需告知药物治疗的有效性、治疗经过和可能发生的副反应,介绍观察时间、流血时间及留院观察时间等。需签署知情同意,排除米非司酮、前列腺素类药物等过敏史,需在院服用米索前列醇类药物并留院观察 3~6h(妊娠 9 周以上建议全程在医院进行),同时告知需急诊、随诊情况及复诊时间。

2.2.1 首选药物治疗的情况^[8] (1)手术治疗操作困难:①子宫畸形(残角子宫除外);②严重骨盆畸形,平躺或膀胱截石位困难;③子宫极度倾屈、宫颈发育不良/宫颈坚韧、宫颈手术史等。(2)不愿选择手术流产者。

2.2.2 药物流产禁忌证^[9] (1)对前列腺素类药物过敏,有使用禁忌者:心脏病、哮喘、癫痫、青光眼和严重胃肠功能紊乱。(2)对米非司酮过敏,有使用米非司酮禁忌者:肾上腺疾病、糖尿病等内分泌疾病。哺乳期使用米非司酮,建议用药终止后停止哺乳 3d。(3)心、肝、肾疾病患者及肾上腺功能不全者;高血压[收缩压 > 140mmHg 或(和)舒张压 > 90mmHg],低血压[收缩压 < 90mmHg 或(和)舒张压 < 60mmHg]。(4)血液病、遗传性卟啉病。(5)贫血(血红蛋白 < 80g/L)。(6)已知或疑似异位妊娠,带器妊娠者。(7)居住地远离医疗服务机构或交通不便,不能及时就诊及随访者。

2.2.3 需要谨慎和临床判断的情况^[8] 长期使用糖皮质激素治疗者,患出血性疾病者,血红蛋白为 80~90g/L 者需住院治疗,既往有心脏病或有心血管疾病高危因素,曾经或者近期进行过子宫相关手术者。

2.2.4 药物种类

2.2.4.1 前列腺素类似物 主要包括米索前列醇和卡前列甲酯。用前列腺素类似物治疗早期妊娠稽留流产的成功率达 72%~93%^[6]。

使用方法:米索前列醇阴道用药 600μg,或舌下含服 400μg;卡前列甲酯栓可以阴道后穹隆放置 1mg^[10]。如果未见妊娠物排出,可以间隔 3h(口服)或 6h(阴道用药)重复用药 1 次,服用方法是舌下含服米索前列醇 400 μg,阴道内用药方法是放置米索前列醇 400μg 或者卡前列甲酯栓 1mg^[1,8,10]。

注意事项:(1)为了防止出现过敏性休克及多量出血等严重并发症,建议用药时留院观察 3~6h。(2)离院后阴道流血时间长或量多(连续 2h,≥2 片卫生巾/h);持续发热 > 24h;出现全身不适 > 24h 等情况,需要尽快返院复诊。妊娠超过 63d 的药物治疗应全程在医院进行,以便出现并发症时及时处理。(3)药物治疗不必常规预防性使用抗生素^[8]。(4)如果药物治疗后 24h 仍然无阴道流血,需要提供进一步个体化治疗,可改用手术治疗^[8-9]。(5)治疗过程中下腹剧烈疼痛可以口服非甾体类抗炎药,呕吐明显可以服用止吐剂。(6)哺乳期间仅使用米索前列醇,不需要停止哺乳,对母乳及新生儿没有影响^[6,8]。(7)带器妊娠时,如果有尾丝的宫内节育器,药物治疗前可牵拉尾丝取出宫内节育器。取环困难者,无尾丝的宫内节育器或需宫腔操作取器的带器妊娠者,建议手术治疗,行清宫术同时行取环术^[6,8]。

2.2.4.2 米非司酮(mifepristone) 米非司酮是孕激素受体拮抗剂,可以增加子宫肌层和子宫颈对前列腺素的敏感性。米非司酮配伍米索前列醇用于早期妊娠药物流产有较高的成功率^[11]。稽留流产患者的胚胎已经停止发育,米非司酮竞争性结合孕激素受体的作用是否可以增加流产的成功率结论不一。有研究表明,米非司酮与米索前列醇联合用药与单独使用米索前列醇相比较,没有增加排空率,也没有减少并发症,在治疗稽留流产或不全流产时没有明显优势^[12-13],所以不推荐米非司酮用于治疗稽留流产,建议单独使用前列腺素类似物进行药物治疗^[7-8]。但是最新研究成果却得出相反结论,2018 年在新英格兰医学杂志发表的论文显示,米非司酮联合米索前列醇,较单独使用米索前列醇更高效^[14]。

2.2.4.3 药物使用方法 见表 1。

表 1 早期妊娠稽留流产药物治疗方法

药物类型	用药方法
单用前列腺素类似物	米索前列醇:600 μg,阴道用药;或 400 μg,舌下含服 卡前列甲酯:1mg,阴道用药 如果无妊娠物排出,可以间隔 3h(口服)~6h(阴道用药)内重复用药 1 次;服用方法:口服方法:舌下含服米索前列醇 400μg;阴道用药方法:米索前列醇 400μg,或卡前列甲酯栓 1mg
加用米非司酮	口服米非司酮 200 mg,24~48h 后开始使用前列腺素类似物,用法见上

2.2.4.4 随访 药物治疗的随访是观察流产是否成功的关键。随访期间需要向患者提供 24h 联系方式,如电话、信

息、网络等^[6]。药物治疗的复诊时间及观察内容:(1)未见妊娠囊排出者:用药后 1 周复诊,检查项目包括:超声检查

和血清 β -HCG 水平等。如果超声检查仍可见妊娠囊,建议转为手术治疗。(2)妊娠囊已经排出者:3~4 周后自测尿妊娠试验。如果呈阳性,需复诊,排除不全流产。(3)妊娠囊完全排出,但 40d 后未转经或转经时出血量大于月经量时,需及时就诊。(4)观察见妊娠物排出后,鉴别是否可见绒毛或妊娠囊;如果鉴别困难,需行病理检查。对于无法存留妊娠物的患者,需告知不排除异位妊娠风险。(5)当复诊时出现下述情况时,需要进一步干预^[8]:①阴道大量出血时,需急诊行手术治疗;②宫腔内组织物持续存在,或转经后宫腔内仍有残留物;③出现严重药物过敏反应;④药物治疗观察时间较长,存在感染风险。

2.3 手术治疗 手术方式包括负压吸引术(妊娠 10 周内)和钳刮术(妊娠 10~12 周)。

2.3.1 手术治疗的适应证 (1)有药物流产禁忌证。(2)要求尽快结束妊娠者。

2.3.2 手术治疗的禁忌证 (1)急性或亚急性生殖道感染未治疗者。(2)生命体征异常或者全身身体状况不良不能耐受手术者。(3)术前两次体温(间隔 4h)超过 37.5℃暂缓手术^[9]。

2.3.3 手术治疗方法 稽留流产手术治疗的成功率达 99%,需要在有相关资质的医院由有相关资质的医生操作^[15]。带器妊娠者术中同时取出宫内节育器。手术治疗并发症的发生率较低,主要是出血和感染(<5%)。

术前根据宫颈条件可行宫颈预处理,以减少手术并发症的风险。宫颈准备方式有:药物方法和物理方法。药物方法主要是使用米索前列醇或卡前列甲酯栓。米索前列醇 400~600 μ g,术前 3~4h 放入阴道内;卡前列甲酯栓 1mg,术前 1~2h 放入阴道内。用药期间可能出现腹痛、腹泻、阴道流血、呕吐等;需排除相关药物过敏史,签署书面知情同意,同时留院观察,警惕出现过敏性休克等严重并发症。

常用的物理方法有两类:一类是亲水性宫颈扩张棒(包括海藻棒、人造聚乙烯乙醇聚合物、中药怀牛膝和干脐带等),使用安全有效,一直是重要的宫颈准备方法。如:海藻宫颈扩张棒已在很多国家广泛使用^[16-17]。另一类是通过机械性扩张宫颈:如导尿管、金属扩张器等,对子宫下段及宫颈组织产生机械性作用,诱发生化改变,间接促进宫颈成熟。

传统上,手术治疗术前常口服雌激素类药物 3~5d,以期提高子宫肌层对缩宫素的敏感性,但目前缺乏相关的证

据。对于反复流产或可疑凝血功能异常者,使用大剂量雌激素会增加血栓风险,需要谨慎使用。对存在凝血功能异常者,应予纠正,并尽早手术。

术中镇痛包括镇痛药物、宫旁阻滞麻醉、全身麻醉。镇痛药物有非甾体类抗炎药(NSAIDs),如布洛芬 400~800mg;抗焦虑药/镇静剂(如地西洋 5~10mg)。宫旁阻滞麻醉是在宫颈旁注射利多卡因,通常使用 0.5%~1.0%利多卡因 10~20mL。全身麻醉需要由专业麻醉医生实施,并对受术者进行术中全程监护,做好心肺复苏准备。推荐应用丙泊酚等静脉麻醉,不推荐吸入麻醉^[9]。

手术方式推荐采用负压吸宫术,避免用刮匙反复搔刮宫腔^[8]。稽留流产患者常使用孕激素等激素类药物保胎治疗,胚胎组织与子宫壁粘连紧密,致使手术困难。有条件的医院可在超声监视下手术,或者在宫腔观察吸引手术系统监视下行负压吸宫术。术后需检查是否可见绒毛或妊娠囊等组织物,肉眼无法分辨时需组织物送病理检查;同时可根据患者意愿和临床需要决定是否送胚胎绒毛染色体检查^[2]。如果检查组织物未见妊娠囊,立即复查超声及检测血 β -hCG,术后 24~48h 复查 β -hCG,如果下降超过 50%,不需要连续检查;否则,需要进一步排除异位妊娠^[16]。

ACOG 指南建议,手术治疗前应预防性使用抗生素,推荐术前 1h 内服用多西环素 200mg 为一线预防感染用药^[18]。研究发现,可降低术后 41% 的感染率。

2.3.4 术后随访 (1)术后流血超过 2 周需要就诊。(2)术后出现发热、剧烈腹痛、阴道大量流血等情况,需要尽快复诊。(3)如果没有生育要求,可以术中同时放置宫内节育器等长效可逆避孕装置。(4)术后 40d 后未转经或转经时出血量大于月经量或者明显减少时及时就诊。

2.4 3 种治疗方式比较 稽留流产的期待治疗、药物治疗和手术治疗,各有其优缺点。手术治疗是治疗早期妊娠稽留流产的传统方法,操作快捷,术后即可知组织物是否已经清除,疗效达 99%。但是手术治疗为有创治疗,可以发生各种近期和远期并发症;药物治疗为非侵入治疗,但出血时间长,需要反复就诊,有失败及宫腔残留可能,有出现严重药物过敏反应的报道;期待治疗的成功率接近 80%,合并症风险较小,但是存在计划外手术治疗及大出血等风险,鉴于我国目前实际情况,不作为一线推荐方式,需要与患者充分沟通,知情并谨慎选择。见表 2。

表 2 3 种方法治疗早期妊娠稽留流产效果比较

方法	优势	缺点	疗效(%)
期待治疗	避免药物及手术治疗相关副反应及并发症;避免器械刺激宫腔	观察时间无法预测;一旦失败,需要行手术治疗	16~75
药物治疗	避免器械刺激宫腔	与手术治疗相比,流血更多,需要随访;前列腺素制剂引起的副反应	61~100
手术治疗	操作快捷	侵入性有创操作	96~100

早期妊娠稽留流产无论采取何种治疗方式,都需要重视随访。稽留流产治疗后大约2周恢复排卵,需要提供避孕咨询服务,帮助选择最合适的避孕方法。如果存在缺铁性贫血,需要提供铁剂。如果已经发生2次以上稽留流产,建议再孕前进一步评估。

执笔专家:郑峥(深圳市妇幼保健院);顾向应(天津医科大学总医院);刘欣燕(中国医学科学院北京协和医院);黄丽丽(浙江大学医学院附属妇产科医院);杨清(中国医科大学附属盛京医院);张林爱(山西省妇幼保健院)

中华医学会计划生育学分会参与本共识制定与讨论的专家组成员(按姓氏拼音顺序):常明秀(河南省人口和计划生育科学技术研究院);陈勤芳(上海交通大学国际和平妇幼保健院);车焱(上海市计划生育科学研究所);董白桦(山东大学齐鲁医院);顾向应(天津医科大学总医院);谷翊群(国家卫健委科学技术研究所);黄丽丽(浙江大学医学院附属妇产科医院);黄薇(四川大学华西第二医院);李坚(首都医科大学附属北京妇产医院);林青(首都医科大学附属北京友谊医院);林元(福建省妇幼保健院);刘欣燕(中国医学科学院北京协和医院);李红钢(华中科技大学同济医学院计划生育研究所);刘伟信(四川省妇幼保健院);单莉(西北妇女儿童医院);唐运革(广东省计划生育专科医院);王晓军(新疆维吾尔自治区妇幼保健院);魏占荣(天津市东丽区妇女儿童保健与计划生育服务中心);熊承良(华中科技大学同济医学院);杨清(中国医科大学附属盛京医院);于晓兰(北京大学第一医院);袁冬(天津市河东区妇产科医院);张林爱(山西省妇幼保健院);章慧平(华中科技大学同济医学院);郑峥(深圳市妇幼保健院)

参 考 文 献

[1] ACOG Practice Bulletin No.200 Summary.Early pregnancy loss[J].Obstet Gynecol, 2018, 132(5): 1311-1313.
[2] Institute of Obstetricians and Gynaecologists RCOP, Directorate of strategy and Clinical Programmes HSE.Management of early pregnancy miscarriage[Z].2014.
[3] Huchon C, Deffieux X, Beucher G, et al.Pregnancy loss: French clinical practice guidelines[J].Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 201: 18-26.
[4] Luise C, Jermy K, May C, et al.Outcome of expectant manage-

ment of spontaneous first trimester miscarriage: observational study[J].BMJ, 2002, 324(7342): 873-875.
[5] Bagratee JS, Khullar V, Regan L, et al.A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage[J].Hum Reprod, 2004, 19(2): 266-271.
[6] Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, et al.Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial) [J].BMJ, 2006, 332(7552): 1235-1240.
[7] UK NCCF. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage[M].London: RCOG, 2012.
[8] WHO. Clinical practice handbook for safe abortion[M].Geneva: World Health Organization, 2014.
[9] 中华医学会计划生育分会.临床诊疗指南与技术操作规范(计划生育分册)[M].北京:人民卫生出版社, 2017.
[10] 林其德, 杨孜, 古航, 等.卡前列甲酯临床应用专家共识(2013年版)[J].中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(6): 431-433.
[11] Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, et al.Medical abortion[J].J Obstet Gynaecol Can, 2016, 38(4): 366-389.
[12] Lemmers M, Verschoor MA, Kim BV, et al.Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks) [J].Cochrane Database Syst Rev, 2019, 6: D2253.
[13] Kim C, Barnard S, Neilson JP, et al.Medical treatments for incomplete miscarriage [J].Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1: D7223.
[14] Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, et al.Mifepristone pretreatment for the medical management of early pregnancy loss [J].N Engl J Med, 2018, 378(23): 2161-2170.
[15] Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, et al.A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure [J].N Engl J Med, 2005, 353(8): 761-769.
[16] Ngoc NT, Blum J, Raghavan S, et al.Comparing two early medical abortion regimens: mifepristone+misoprostol vs.misoprostol alone[J].Contraception, 2011, 83(5): 410-417.
[17] 邹燕, 吴尚纯.海藻宫颈扩张棒在人工流产的应用[J].国际生殖健康/计划生育杂志, 2010, 29(1): 59-61.
[18] ACOG Practice Bulletin No.195.Prevention of infection after gynecologic procedures [J].Obstet Gynecol, 2018, 131(6): e172-e189.

(2019-12-16收稿)