

早期妊娠终止后停经诊疗流程的专家共识



黄 薇 顾向应* 吴尚纯 吴卢侃璇 王秋毅 刘欣燕 黄丽丽 杨 清

近年来,随着我国社会经济发展、性观念的开放,因非意愿妊娠选择于孕早期终止妊娠的女性数量逐渐增加。另外,受环境、高龄妇女妊娠等影响,孕早期胚胎停育的发生率增高,需要终止妊娠。目前终止早期妊娠的方法主要有药物流产和手术流产,终止早期妊娠后的女性大多数能够顺利恢复月经,但有一部分女性可能出现月经延迟,甚至闭经等症状。早期妊娠终止后的月经异常原因复杂,涉及妊娠、内分泌及子宫等因素,临床上应该积极进行相关检查,找出原因进行必要的治疗。为了梳理清晰的诊疗思路,规范临床医生的诊治方法,特形成本共识。

1 早期妊娠终止后的内分泌生理变化

妊娠终止后,下丘脑-垂体-卵巢轴功能逐渐恢复,卵巢恢复排卵,月经来潮,这与机体内绒毛膜促性腺激素(hCG)下降速度和程度及雌孕激素等多种妊娠相关激素的改变,并逐渐恢复至正常水平有关。

1.1 hCG 的变化

早期妊娠终止后 hCG 水平开始逐渐下降,一般流产后最初 2~3 日 hCG 下降较快,之后 hCG 下降变缓,逐步降至正常^[1-2]。hCG 下降至正常水平所需时间存在较大的个体差异,不同研究结果也不完全一致,早期妊娠清宫术后 hCG 恢复至正常水平所需时间平均为 30~37d(16~60d)^[2-4],其中早期自然流产者 hCG 恢复到正常时间更短(9~35d)^[4]。既往研究认为,排卵和月经恢复发生在血 hCG 降至正常后,但有研究发现终止妊娠后恢复排卵时仍可检测到低水平的血 hCG(2.4~20U/L)^[3-5]。

1.2 排卵和月经恢复

早期妊娠终止后 4~9d,随着 hCG 和雌孕激素水平的下降,被抑制的垂体功能开始逐渐恢复。首先表现为卵泡刺激素(FSH)的逐步升高,继而出现黄体生成激素(LH)的增高,大约在终止妊娠后的 16~29d 可出现 LH 峰值^[2-3]。终止妊娠方式不同,恢复排卵的时间也存在差异,手术流产为 16~50d,药物流产为 8~36d(平均 20d)^[5-7]。张党生等^[8]报道 89 名患者的月经平均恢复时间为 33.8(13~113)d,测量基础体温(BBT)判断排卵发现 86 人恢复排卵,其中 60 人的平均排卵时间是 22d,另 26 人为 50d。

综上,无论是手术流产还是药物流产,大多在终止早期妊娠后 6 周内恢复月经,因此,本共识将早期妊娠终止后 6 周月经仍未来潮者定义为早期妊娠终止后停经,有别于继发性闭经的月经停止时间超过 6 个月的定义^[9]。

2 妊娠终止后停经

2.1 停经的原因

2.1.1 再次妊娠 多数终止妊娠者可在终止妊娠后的第 1 个月经周期内恢复排卵,若未采取有效的避孕措施,可能导致在月经恢复前发生再次妊娠。

2.1.2 妊娠组织残留 手术流产中因发生漏吸、吸宫不全,或者药物流产均可导致妊娠组织残留,因未清除的妊娠滋养细胞继续分泌 hCG,抑制了下丘脑-垂体-卵巢轴功能,临床表现为停经^[10]。

2.1.3 子宫内膜损伤 终止妊娠相关性子宫内膜损伤是引起宫腔粘连(IUA)的主要原因之一。终止妊娠采用的负压吸引术或搔刮术均可能导致子宫内膜基底层损伤,使内膜再生功能低下,纤维结缔组织增生和子宫肌层粘连,表现为子宫内膜变薄,宫颈管粘连、子宫腔部分或者全部粘连封闭宫腔,导致月经量减少、停经,甚至闭经^[11-13]。

2.1.4 内分泌疾病 终止妊娠者在终止妊娠之前合

并排卵障碍的疾病,如多囊卵巢综合征(PCOS)、分泌雄激素的卵巢或肾上腺肿瘤、高催乳素血症、卵巢功能不全,以及严重内分泌疾病,如甲亢、甲减等,在终止妊娠后仍会继续表现为停经、月经稀发或闭经。

①PCOS:临床上以高雄激素的临床或生化表现、持续无排卵、卵巢多囊改变为特征,常伴有胰岛素抵抗和肥胖^[14]。由于内分泌代谢异常导致的排卵障碍引起的月经稀发、闭经或不规则出血是临床常见症状。②高催乳素血症:各种原因导致血清催乳素异常升高称为高催乳素血症^[15],85%以上该病患者出现月经紊乱,轻者为月经周期缩短或经量减少,重者表现为月经稀发甚至闭经。③早发性卵巢功能不全:由于妊娠对下丘脑-垂体-卵巢轴的抑制,以及神经、精神应激的影响因素,孕前已经存在卵巢功能不全的高龄妊娠女性,终止妊娠后可能出现月经紊乱或者停经。④甲状腺疾病:常见的疾病有甲状腺功能减退或亢进,是自身免疫抗体引起促性腺激素释放激素(GnRH)分泌的抑制,或者由于抗体的交叉免疫破坏卵巢组织而引起月经紊乱、停经,甚至闭经。

2.1.5 滋养细胞疾病 早期妊娠与葡萄胎可能发生误诊,尤其与部分性葡萄胎的鉴别有时较为困难,即使病理检查也可能因绒毛水肿、滋养细胞增生不明显等造成混淆。而误诊为普通妊娠终止妊娠后,由于缺乏规律的随访无法及时发现妊娠物残留或继发滋养细胞肿瘤的患者,由于高水平血 hCG 临床可表现为停经。

2.1.6 异位妊娠 需警惕宫内宫外同时妊娠、异位妊娠,如肌壁间妊娠等特殊情况。因异位妊娠组织尚未清除,下丘脑-垂体-卵巢轴功能将持续受到抑制,表现为流产后停经。对于辅助检查提示附件区异常占位、子宫肌壁间异常回声,以及在手术流产中发生空吸时需提高警惕。

2.1.7 其他 因非意愿妊娠和流产前后的紧张、情绪低落、生活方式改变等引起的精神心理创伤、情绪应激、环境变化、营养状况等因素,可能影响流产后终止妊娠者下丘脑-垂体-卵巢轴功能的恢复,表现为流产后停经。

2.2 妊娠终止后停经的诊断

除了终止妊娠后采用甾体激素,如单纯孕激素避孕的女性,早期妊娠终止后停经,临床上应该积极进行相关检查,找出原因,进行必要的治疗。

2.2.1 病史 本次妊娠情况(孕周、胚胎发育情况等)、终止妊娠方式(手术、药物流产)、手术流产术中术后情况、药物流产妊娠物排出与否、阴道流血、腹痛情况,流产后性生活及避孕情况,既往月经史、生育史及家族史等、精神心理创伤、情绪应激、环境变化、营养状况等因素,以及早孕反应、溢乳等伴随症状。

2.2.2 体格检查及妇科检查 全身一般情况、有无溢乳等。妇科检查可以了解子宫大小、质地、活动度、是否有压痛,双附件区是否扪及包块、包块边界是否清楚及有无压痛等。

2.2.3 辅助检查 结合病史、体格检查,对终止妊娠后停经的病因有初步了解后,通过有选择的辅助检查帮助明确诊断。①妊娠试验:血 β -hCG 检测可帮助判断流产后停经是否与再次妊娠、妊娠物残留、滋养细胞疾病等妊娠相关的因素有关。②B超检查:超声检查有助于了解子宫大小、宫腔内外有无占位、子宫内膜厚度及内膜连续性、卵巢大小及卵泡数目等情况。妊娠物残留可见宫内占位;漏吸或再次妊娠者可见宫内孕囊;宫腔粘连者可能有内膜连续性中断等影像表现;宫颈粘连者可能出现宫腔积血的影像表现。③激素水平测定:雌二醇(E_2)、孕酮(P)、FSH、LH、催乳素(PRL)和促甲状腺激素(TSH)的测定,血 P 水平帮助评估有无排卵, >9.5 nmol/L(3ng/ml)提示有排卵,近期即将月经来潮; <3.2 nmol/L(1ng/ml)则提示尚未恢复排卵,此时应注意 E_2 、FSH 水平, E_2 正常或低下而 FSH >25 U/L,提示卵巢功能减退, E_2 、FSH 正常水平提示卵巢功能在恢复,但是尚无排卵。血清 PRL >1.14 nmol/L(25ng/ml)伴有溢乳者,可考虑为高催乳素血症,PRL、TSH 同时升高提示甲状腺功能减退。对于疑有 PCOS 者需测定雄激素水平(睾酮、游离睾酮指数等);疑有胰岛素抵抗者应检测胰岛素及血糖水平,以确定治疗方案。④宫腔镜检查:能在直视下全面了解宫腔形态、子宫内膜分布及损伤程度,是准确诊断 IUA 的首选方法。能评估粘连的性质、部位、程度和范围,并进行粘连评分,为预后提供参考依据。对于可疑子宫颈、宫腔粘连病例,在无宫腔镜检查条件时,可选择子宫输卵管造影和宫腔声学造影检查。

2.2.4 功能性试验 对于终止妊娠后停经患者,在排除妊娠相关因素后可尝试功能性试验,包括孕激素

试验和雌孕激素序贯试验,如病史及辅助检查已明确为宫颈或宫腔粘连引起停经,可省略此方案。①孕激素试验:采用微粒化黄体酮(200~300mg/d)、地屈孕酮(20mg/d)或醋酸甲羟孕酮(6~10mg/d),连续服用10d。停药后出现撤药性出血(孕激素试验阳性),提示子宫内膜已受一定水平雌激素影响,停经系无排卵所致;停药后无撤药性出血(孕激素试验阴性),可能存在内源性雌激素水平低下,或子宫因素引起的停经,应进一步行雌孕激素序贯试验。②雌孕激素序贯试验:服用雌激素如戊酸雌二醇(2~4 mg/d)或结合雌激素(0.625~1.25 mg/d),连续服用20d,后10d加用孕激素如地屈孕酮(20mg/d)或醋酸甲羟孕酮(6~10mg/d),停药后发生撤药性出血(雌孕激素序贯试验阳性),提示子宫内膜功能正常,停经原因是体内雌激素水平低下所致,应进一步寻找病因;若停药后无撤药性出血(雌孕激素序贯试验阴性),则提示子宫内膜被破坏、或子宫腔/宫颈粘连等子宫因素引起的停经,建议行宫腔镜诊治。

2.3 妊娠终止后停经的治疗

明确终止妊娠后停经的病因后,针对病因及终止妊娠者情况选择治疗方案。

2.3.1 妊娠组织残留 明确诊断后根据血 β -hCG值、超声检查结果选择行手术或药物治疗。对于漏吸、吸宫不全、不全流产选择行清宫术时,应充分了解病史后分析原因,针对子宫畸形、位置异常、操作者不熟练等情况,可在超声引导下或者宫腔直视下进行清宫手术。对于异位妊娠、剖宫产瘢痕妊娠等情况,按相应诊疗常规处理。

2.3.2 子宫内膜损伤 ①宫颈粘连:可行子宫颈扩张术,为了避免盲视下分离粘连过程中子宫穿孔等并发症的发生,可在超声监视下进行手术。②宫腔粘连:无临床症状且无生育要求,不建议手术治疗;对于有生育要求的患者,宫腔镜宫腔粘连分离术(TCRA)可作为首选治疗手段^[13]。TCRA的原则是分离、切除瘢痕组织,恢复宫腔解剖学形态,有效保护残留子宫内膜,以达到恢复宫腔解剖学形态及宫腔容积;治疗停经、疼痛、不孕等相关症状;预防再粘连形成;促进子宫内膜再生修复,恢复生育能力的目的。③子宫内膜薄:对于多次人工流产史、孕前有宫腔粘连手术史,以及其他宫腔手术史者,由于反复手术,损伤子宫内膜基底层,内膜修复延迟甚至无法修复,出现子宫内膜瘢痕化,从而发生术后停经。这

类患者激素水平正常,需要耐心等待1~2周,或者采用雌孕激素序贯治疗刺激内膜修复。

2.3.3 针对疾病病理生理紊乱的内分泌治疗 根据停经的病因及机制,以及患者年龄等个体因素,选择内分泌药物治疗以纠正体内激素水平紊乱,从而达到治疗的目的。①对于低性激素患者采用雌孕激素序贯治疗。②对于有高雄激素血症临床或生化表现的PCOS患者,可选择具有抗雄作用的短效复方口服避孕药治疗;对于合并胰岛素抵抗的PCOS患者,建议改变生活方式(控制饮食和有氧运动)的同时,服用胰岛素增敏剂二甲双胍(1000~1500mg/d)治疗,因为消化道不适,建议从低剂量(500mg/d)开始服用,每周递增剂量到治疗剂量^[14]。③其他:高催乳素血症采用溴隐亭治疗,从1.25mg/d开始逐步增量至每日5~7.5mg/d,根据治疗后血催乳素变化情况,每2~4周逐步减量直至停药或至维持量;较大的垂体肿瘤需手术治疗^[15];甲状腺功能亢进或甲减采用药物治疗。

2.3.4 再次妊娠 根据妊娠者意愿选择治疗方案。警惕宫内宫外同时妊娠及异位妊娠的可能。

2.3.5 其他 如对神经、精神应激起因的患者进行有效的心理疏导;对于葡萄胎或滋养细胞肿瘤患者按照相应的诊疗常规治疗。

2.4 妊娠终止后停经的诊疗思路

针对早期妊娠终止后停经者,首先应该检测血 β -hCG和B超检查,排除流产不全的妊娠组织残留或再次妊娠。若B超提示宫内占位且 β -hCG高于正常水平,建议根据实际情况选择药物治疗或再次清宫或B超监测下清宫,妊娠物位于宫角或子宫发育异常者,建议采用宫腔直视下去除妊娠组织;若宫内未见占位,观察血 β -hCG下降情况,同时需排除宫外占位,如异位妊娠需行相应治疗, β -hCG正常且B超未见宫内占位,应该考虑内分泌或宫腔问题。根据以往有无月经紊乱病史选择检测激素水平或孕激素试验,若以往月经规律,建议给予足量黄体酮或地屈孕酮口服10d,观察有无撤退性出血,若无撤退性出血,可以采取雌孕激素序贯治疗,或者检测激素水平后予以治疗。若激素检测时孕激素水平 $\geq 3\text{ng/ml}$,表明妊娠终止者已经恢复排卵,可以等待月经来潮,暂时不予处理;如两周后仍无月经来潮,或者足量雌孕激素序贯治疗无撤退性出血时,应考虑系子宫内膜损伤所致停经,建议行宫腔镜检查,了

解宫内膜情况及有无宫腔粘连,予以相应处理。若以往有月经紊乱、高催乳素血症或 PCOS 等病史,建议先检测激素水平,根据激素状况采用相应的治疗方案。随着超声诊断技术的提高及三维立体超声的广泛应用,可早期发现与月经周期不符的宫内膜过薄、宫颈宫腔粘连,应尽早予以相应处理。见图 1(见封三)。

3 预防

进行妊娠终止手术前应全面评估受术者病史并通过妇科检查及辅助检查评估妊娠情况;术中严格无菌操作;采用 B 超引导/宫腔直视下手术,以增加手术操作的准确性,减少妊娠组织残留、子宫内膜损伤的发生;做好流产后高效避孕措施的落实,避免反复流产的发生^[16-18]。

中华医学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(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)、王秋毅(四川大学华西第二医院)、王晓军(新疆维吾尔自治区妇幼保健院)、吴尚纯(国家卫健委科学技术研究所)、吴卢侃璇(四川大学华西第二医院)、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)

参考文献

- [1] Lahteenmaki P. The disappearance of HCG and return of pituitary function after abortion[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1978, 9(2): 101-112.
- [2] Pcoius KD, Bartz D, Maurer R, et al. Serum human chorionic gonadotropin (hCG) trend within the first few days after medical abortion: a prospective study[J]. Contraception, 2017, 95

- (3): 263-268.
- [3] Marrs RP, Kletzky OA, Howard WF, et al. Disappearance of human chorionic gonadotropin and resumption of ovulation following abortion[J]. Am J Obstet Gynecol, 1979, 135(6): 731-736.
- [4] Steier JA, Bergsjö P, Myking OL. Human chorionic gonadotropin in maternal plasma after induced abortion, spontaneous abortion, and removed ectopic pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 1984, 64(3): 391-394.
- [5] Lahteenmaki P, Luukkainen T. Return of ovarian function after abortion[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1978, 8(2): 123-132.
- [6] Schreiber CA, Sober S, Ratcliffe S, et al. Ovulation resumption after medical abortion with mifepristone and misoprostol[J]. Contraception, 2011, 84(3): 230-233.
- [7] Grossman D, Ellertson C, Grimes DA, et al. Routine follow-up visits after first-trimester induced abortion[J]. Obstet Gynecol, 2004, 103(4): 738-745.
- [8] 张党生, 张蓓芬. 未产人工流产后并发症及卵巢功能恢复[J]. 中华妇产科杂志, 1989, 24(3): 159-161.
- [9] 中华医学学会妇产科学分会. 闭经诊断与治疗指南(试行)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(9): 712-716.
- [10] 中华医学学会计划生育分会. 不全流产保守治疗专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(5): 345-348.
- [11] Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, et al. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy—a prospective study[J]. Hum Reprod, 1993, 8(3): 442-444.
- [12] Azumaguchi A, Henmi H, Ohnishi H, et al. Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(3): 523-529.
- [13] 中华医学学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887.
- [14] 中华医学学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [15] 中华医学学会妇产科学分会内分泌学组. 女性高催乳素血症诊治共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(3): 161-168.
- [16] 中华医学学会计划生育学分会. 人工流产手术预防性抗菌药物应用的中国专家共识[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(8): 10-12.
- [17] Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, et al. Medical Abortion[J]. J Obstet Gynaecol Can. 2016;38(4):366-389.
- [18] Clark W, Bracken H, Tanenhaus J, et al. Alternatives to a routine follow-up visit for early medical abortion[J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(2 Pt 1): 264-272.

[责任编辑:张璐]

早期妊娠终止后停经诊疗流程的专家共识

(正文见 633 页)

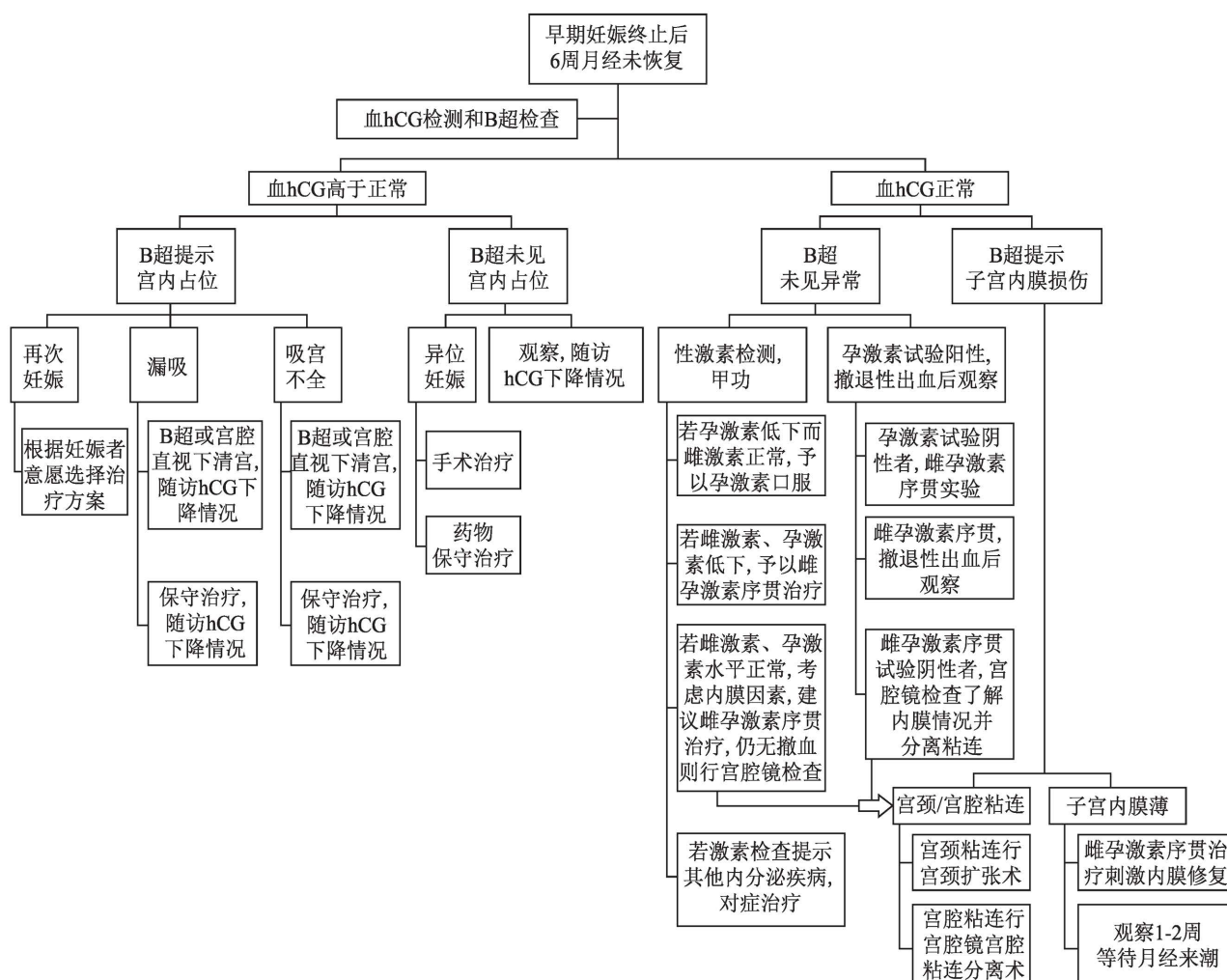


图 1 早期妊娠终止后停经的诊治流程

宫颈病变中 miR-34a、miR-199a 表达及与高危型 HPV 感染关系

(正文见 732 页)

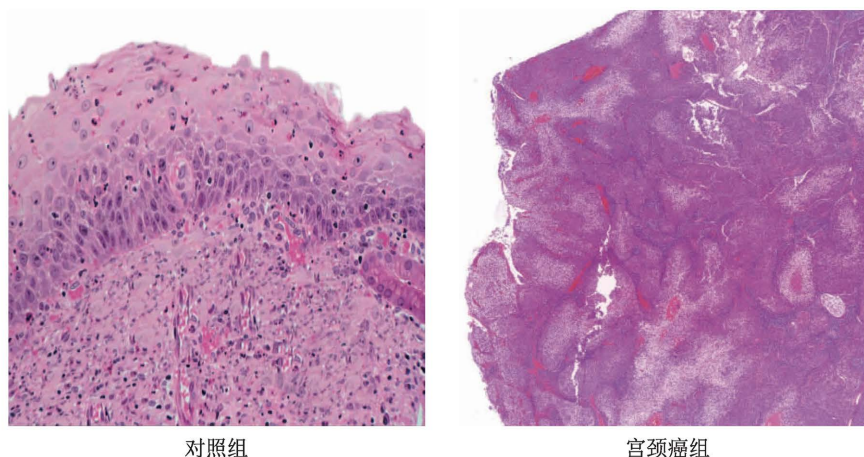


图 1 宫颈组织病理切片