

低分子肝素在反复生化妊娠合并抗磷脂抗体阳性患者中的队列研究*

朱 丹 阮加里 李阳阳 鲍时华**

(同济大学附属第一妇婴保健院生殖免疫科 ,上海 201204)

【摘要】 目的: 探讨低分子肝素防治反复生化妊娠合并抗磷脂抗体阳性的治疗策略。方法: 选取 2012 年 1 月至 2015 年 12 月于上海市第一妇婴保健院就诊的具有反复生化妊娠史且抗磷脂抗体阳性的复发性流产患者 569 例 ,排除未孕 ,受试者完成随访且资料完整可用于分析。采用单中心、回顾性队列研究方法 ,将抗凝治疗作为一种暴露因素 ,按患者接受抗凝治疗的策略不同划分为阿司匹林组 (A 组 ,121 例)、阿司匹林联合孕后使用低分子肝素组 (B 组 ,241 例) 和阿司匹林联合排卵后使用低分子肝素组 (C 组 ,207 例)。主要观察指标为患者孕后妊娠结局: 活产、流产、异位妊娠和生化妊娠。结果: 3 组患者中 ,C 组的活产率最高为 86.96% (180/207) ,流产率和生化妊娠率最低 ,分别为 2.42% (5/207) 和 6.28% (13/207) ; A 组活产率最低为 52.89% (64/121) ,流产率和生化妊娠率最高 ,分别为 15.70% (19/121) 和 23.14% (28/121) ; 3 组的异位妊娠发生率比较 ,无显著差异。结论: 阿司匹林联合低分子肝素可提高抗磷脂抗体阳性反复生化妊娠患者的活产率 ,且低分子肝素在孕前 (即排卵后) 使用疗效优于在孕后使用。

【关键词】 反复生化妊娠; 抗磷脂抗体; 阿司匹林; 低分子肝素

中图分类号: R714.21 文献标志码: A 文章编号: 1004-7379(2019)01-0013-05

DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2019.01.002

Cohort study of low molecular weight heparin in patients with repeated biochemical pregnancy and positive anti-phospholipid antibody. Zhu Dan , Ruan Jiali , Li Yangyang *et al.* Department of Reproductive Immunology , Shanghai First Maternal and Infant Health Hospital , Tongji University , Shanghai 201204

【Abstract】 Objective: To explore the therapeutic strategy of low molecular weight heparin (LMWH) in the prevention and treatment of recurrent biochemical pregnancy with positive anti-phospholipid antibodies. **Methods:** We enrolled recurrent abortion patients with a history of repeated biochemical pregnancy and positive anti-phospholipid antibodies who came to Shanghai First Maternal and Infant Hospital from Jan.2012 to Dec.2015. A single center , retrospective cohort study was conducted. We treat anticoagulation therapy as an exposure factor. According to the strategy of anticoagulation therapy , patients were divided into aspirin group (Group A) , Aspirin combined with low molecular weight heparin group after pregnancy (group B) , and aspirin combined with low molecular weight heparin group after ovulation (group C) . After excluding un-pregnancy , 569 subjects completed the follow-up and the data were complete for analysis. The main outcome measures were live birth , abortion , ectopic pregnancy and biochemical pregnancy. **Results:** In the three groups , the live birth rate of group C was the highest [86.96% (180/207)] , while its abortion rate and biochemical pregnancy rate were the lowest , which were 2.42% (5/207) and 6.28% (13/207) respectively. The live birth rate in group A was the lowest [52.89% (64/121)] , while its abortion rate and biochemical pregnancy rate were the highest , which were 15.70% (19/121) and 23.14% (28/121) respectively. There was no significant

* 2014 年度上海市市级医院新兴前沿技术联合攻关项目 (No: SHDC12014129) ; 2017 年度上海市医学引导类科技项目 (No: 17411967800) ; 2014 年度上海卫生系统重要疾病联合攻关项目 (No: 2014ZYJB0003)

** 通讯作者 Email: baoshihua@ tongji.edu.cn

difference in the incidence rate of ectopic pregnancy between the three groups. **Conclusion:** Aspirin combined with low molecular weight heparin can increase the live birth rate of repeated biochemical pregnancy patients with positive anti-phospholipid antibody. The effect of low molecular weight heparin before pregnancy (i.e. after ovulation) is better than that after pregnancy.

【Key words】 Repeated biochemical pregnancy; Anti-phospholipid antibodies; Aspirin; Low molecular weight heparin

复发性流产 (recurrent pregnancy loss, RPL) 是指连续发生 2 次或 2 次以上的自然流产。RPL 的病因十分复杂, 主要包括遗传、解剖、感染、内分泌、免疫、血栓前状态和孕妇的全身性疾病及环境因素等。育龄期女性的 RPL 发生率约为 5%, 其中约 1% 的女性经历 3 次或 3 次以上的自然流产^[1]。其中, 约 10%~15% 的 RPL 妇女合并抗磷脂综合征^[2]。抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种非炎症性自身免疫性疾病, 以动脉血栓形成、静脉血栓形成、复发性流产和血小板减少等为临床表现, 以体内产生大量抗磷脂抗体 (aPL), 包括狼疮抗凝物抗体 (LA)、抗心磷脂抗体 (aCL) 及抗 β_2 -糖蛋白 I (β_2 -GPI) 抗体为特征^[3]。APS 最常见的妊娠并发症是 RPL, 最常见的母体表现是先兆子痫, 其次是子痫和胎盘早剥^[4]。如不给予治疗, APS 患者胎儿丢失率可高达 90% 以上^[5]。抗凝治疗是针对妊娠合并 APS 最常用的疗法^[6]。然而, 针对有 2 次及 2 次以上生化妊娠史的 RPL 患者, 以及不典型 APS (不足间隔 ≥ 12 周的 2 次或 2 次以上抗磷脂抗体阳性, 或滴度达到正常人群水平的 99% 以上的实验室标准) 患者, 抗凝治疗时机和药物选择尚缺乏临床研究。本文通过回顾分析具有反复生化妊娠史且抗磷脂抗体阳性的 RPL 患者的临床资料, 分析不同抗凝治疗方案对合并有抗磷脂抗体阳性的生化妊娠患者妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用回顾性队列研究方法, 纳入 2012 年 1 月至 2015 年 12 月于上海市第一妇婴保健院生殖免疫科就诊的未孕 RPL 患者, 根据 RPL 诊治的专家共识对 RPL 患者进行病因学系统筛查, 主要包括解剖因素、内分泌因素、免疫因素、血栓前状态筛查等^[7]。筛选出有反复生化妊娠史且抗磷脂抗体阳性患者 569 例作为本研究的研究对象, 随防截止日期 2016 年 12 月。纳入标准: (1) 年龄 25~40 岁; (2) 诊断为 RPL, 即连续在妊娠 20 周以内发生 2 次及 2 次以上自然流产; (3) 有 2 次及 2 次以上生化妊娠史, 生化妊娠是指血或尿中绒毛膜促性腺激素 (β -HCG) 检查阳性, 而经超声检查宫内未见孕囊的妊娠终止; (4) 外周血检测抗磷脂抗体阳性, 抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体 (anti-cardiolipin antibody, aCL), β_2 -糖蛋白 I (β_2 -glycoprotein I, β_2 -GPI), 狼疮抗凝物

(lupus anticoagulant, LAC); (5) 均接受阿司匹林和或低分子肝素治疗。主要排除标准: (1) 夫妇染色体异常; (2) 遗传性易栓症; (3) 排卵障碍及月经不规则; (4) 计划进行 IVF/ICSI 治疗; (5) 抗凝药物过敏; (6) 子宫和输卵管因素。本研究经上海市第一妇幼保健院伦理委员会审核批准, 患者均签有知情同意书。

1.2 治疗 本研究为描述性回顾分析, 不干预临床治疗, 抗凝药物的选择、使用策略均由临床医生根据常规决定。经资料归纳分析, 发现患者接受抗凝治疗主要有 3 种方案: 第一种方案为在患者月经后给予小剂量阿司匹林 (LDA) 75mg/d 治疗 (A 组); 第二种方案为月经后小剂量 LDA 75mg/d 治疗, 联合孕后给予低分子肝素 (LWMH) 4100u/d (B 组) (备注: 孕后即血或尿液 β -HCG 测试阳性以后); 第三种方案为月经后小剂量 LDA 75mg/d 治疗, 联合排卵后给予低分子肝素 (LWMH) 4100u/d (C 组)。具体停药方案: 孕后不定期检测抗心磷脂抗体, 至少在孕 5~6 周、12~13 周、22~26 周时有 3 次检测, 若孕 12 周前抗体转阴, 需继续用药至 12 周; 若在孕 12 周后复查抗体转阴, 发现转阴时便停药; 若抗体持续阳性, 一直使用抗凝药物至到孕 36 周或临产前 2 周^[9-10]。妊娠结局包括: 活产、流产、异位妊娠和生化妊娠。

1.3 抗磷脂抗体检测 aCL 和 anti- β_2 -GPI 抗体采用酶联免疫吸附试验法 (ELISA) (Euroimmun, Luebeck, 德国) 检测。aCL 抗体和 anti- β_2 -GPI 抗体滴度 >40 GPL (IgG 磷脂) 单位或 >40 MPL (IgM 磷脂) 时定义为 aPL 阳性。狼疮抗凝物 (LAC) 的活性由稀释的 Russell 毒蛇毒液检测, 其延长时间规定大于 1.09 被洗涤、冷冻/解冻的血小板至修正至少 20%, 与指南要求一致。阳性 aPL 的受试者分为三抗体阳性 (LAC+, aCL+, anti- β_2 -GPI+)、双抗体阳性 (LAC-, aCL+, anti- β_2 -GPI+) 和单抗体阳性 (LAC 或 aCL 或 anti- β_2 -GPI 中任一抗体阳性)。其他组合 (如 aCL+, LAC+, anti- β_2 -GPI-, 或者 LAC+, aCL-, anti- β_2 -GPI+) 未发现。

1.4 数据分析 采用 SAS 9.1.3 进行数据分析。变量用均数 \pm 标准差或百分数表示, 3 组之间的差异用方差分析或卡方检验; 年龄、BMI、反复流产次数、生化妊娠次数、活产史、aPL 阳性类型、治疗分组等变量与妊娠结局的关系采用单因素分析; 用多元回归方程分析在调整临床基线资料后年龄和不同治疗方案与妊娠结局的关系, 用效应值 OR (Odds ratio) 表示, 并计算其 95% CI (95% confidence interval)。为便于统计分析, 在单因素分析和多元回归分析时, 将妊娠结局转变成二分类变量, 即将活产定义为成功 (用“0”表示), 流产、异位妊娠和生化妊娠合并定义为失败 (用“1”表示)。P 值均

双侧检验 ,且 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料 2012 年 1 月至 2015 年 12 月诊断为 RPL 患者共 15980 例 ,经纳入和排除标准筛选后 ,共 765 例符合本队列研究。排除患者信息不完整 53 例 ,未孕 15 例 ,因胎儿染色体异常致流产 11 例 ,研究过程中患者自行更改治疗方案 86 例 ,有过敏反应 17 例及其他原因退出研究 14 例 ,共排除 196 例 ,最终 569 例进入本研究统计分析。

A 组纳入 121 例(占总受试者 21.27%) ,B 组纳入 241 例(占总受试者 42.35%) ,C 组纳入 207 例(占总受试者 36.38%)。按暴露因素治疗方案分组 3 组患者的年龄、BMI、流产次数、生化次数、活产史以及 aPL 阳性类型比较 ,差异均无统计学差异(表 1)。

2.2 妊娠结局比较 569 例患者的总活产率为 71.18%(405/569) 。C 组的活产率最高为 86.96%(180/207) ,流产率和生化妊娠率最低 ,分别为 2.42%(5/207) 和 6.28%(13/207) ; A 组的活产率最低为 52.89%(64/121) ,流产率和生化妊娠最高 ,分别为 15.70%(19/121) 和 23.14%(28/121) ; B 组的妊娠结局介于 A 组和 C 组之间; 3 组的异位妊娠发生率无显著差异(表 1)。

2.3 单因素分析 年龄是影响患者妊娠结局的危险因素($OR = 1.11$,95% CI 为 1.08~1.22 , $P = 0.03$) ; BMI、流产次数、生化次数、活产史以及 aPL 阳性类型与妊娠结局均无关; 与单独使用阿司匹林组(A 组) 相比 ,孕后开始合用 LMWH 治疗(B 组) 可减少 31% 的妊娠失败率($OR = 0.69$,95% CI 为 0.48~0.96 , $P = 0.001$) ,而在排卵后即合用 LMWH 治疗(C 组) 可减少 67% 的妊娠失败率($OR = 0.33$,95% CI 为 0.14~0.81 , $P = 0.001$) (表 2)。

表 1 患者的临床基本特征和妊娠结局

变量	A 组 (n=121)	B 组 (n=241)	C 组 (n=207)	P
基本特征				
年龄(岁)	31.62±4.99	31.30±5.01	30.52±4.49	0.08
BMI(kg/m ²)	21.75±3.06	21.54±2.85	21.53±2.87	0.76
流产次数	5.10±1.76	5.24±1.73	5.34±1.85	0.33
生化妊娠次数	3.07±1.38	3.41±1.48	3.19±1.30	0.06
活产史[n(%)]	16(13.22)	26(10.79)	20(9.66)	0.61
抗凝脂抗体阳性类型[n(%)]				
仅 aCL 阳性	100(82.84)	200(82.99)	155(74.88)	0.07
仅抗 β2-GPI 抗体阳性	31(25.62)	71(29.46)	59(28.50)	0.64
仅 LAC 阳性	15(12.40)	20(8.30)	18(8.70)	0.31
双抗体阳性	8(6.61)	14(5.81)	12(5.80)	0.95
三抗体阳性	6(4.96)	13(5.40)	6(2.90)	0.41
妊娠结局[n(%)]				
活产	64(52.89)	161(66.80)	180(86.96)	<0.0001
流产	19(15.70)	29(9.96)	5(2.42)	<0.0001
异位妊娠	10(8.26)	21(8.71)	9(4.35)	0.17
生化妊娠	28(23.14)	30(15.77)	13(6.28)	<0.0001

A 组: 仅用小剂量阿司匹林(LDA) ; B 组: LDA/LMWH(LMWH 在确认妊娠后立即使用) ; C 组: LDA/LMWH(LMWH 在排卵后使用)

表 2 单因素分析结果

变量	OR(95%CI)	P
年龄(岁)	1.11(1.08~1.22)	0.03
BMI(kg/m ²)	1.06(0.61~1.19)	0.17
流产次数	1.10(0.77~1.24)	0.29
生化妊娠次数	1.71(0.55~1.91)	0.07
活产史	0.38(0.15~1.06)	0.36
抗凝脂抗体阳性类型		
仅 aCL 阳性	1.0	
仅抗 β2-GPI 阳性	1.33(0.49~3.63)	0.58
仅 LAC 阳性	1.54(0.57~4.15)	0.39
双抗体阳性	1.12(0.22~5.71)	0.88
三抗体阳性	1.18(0.91~1.52)	0.22
治疗方法		
A 组	1.0	
B 组	0.69(0.48~0.96)	0.001
C 组	0.33(0.14~0.81)	0.001

A 组: 仅用小剂量阿司匹林(LDA) ;

B 组: LDA/LMWH(LMWH 在确认妊娠后立即使用) ;

C 组: LDA/LMWH(LMWH 在排卵后使用)

2.4 多元回归分析 以是否成功妊娠为因变量 ,将单因素分析中有统计学意义的因素为自变量 ,进行二项分类 Logistic 回归多因素分析。结果显示 ,年龄和治疗方案分类与患者妊娠结局有关。调整 BMI、流产次数、生化次数、活产史、aPL 阳性类型和治疗方案分组后 ,年龄仍是妊娠结局独立危险因素($OR = 1.05$,95% CI 为 1.01~1.22 , $P = 0.02$) ; 调整了年龄、BMI、流产次数、生化次数、活产史及 aPL 阳性类型后 ,与单独使用阿司匹林组(A 组) 相比 ,孕后开始合用 LMWH 治疗(B 组) 可减少 27% 的妊娠失败率($OR = 0.73$,95% CI 为 0.64~0.83 , $P = 0.001$) ,而在排卵后即合用 LMWH 治疗(C 组) 可减少 58% 的妊娠失败率($OR = 0.42$,95% CI 为 0.14~0.89 , $P = 0.001$) (表 3)。

表 3 多元回归分析

变量	模型 I ^b (OR 95%CI)	P	模型 II ^c (OR 95%CI)	P
年龄	1.07(1.03~1.17)	0.03	1.05(1.01~1.22)	0.02
治疗方法 ^a				
A 组	1.0		1.0	
B 组	0.71(0.62~0.96)	0.001	0.73(0.64~0.83)	0.001
C 组	0.35(0.11~0.80)	0.003	0.42(0.14~0.89)	0.001

^aA 组: 仅用小剂量阿司匹林(LDA) ; B 组: LDA/LMWH(LMWH 于确认妊娠后立即使用) ; C 组: LDA/LMWH(LMWH 在排卵后使用) ; ^b模型 I 不调整任何变量; ^c模型 II 中调整 BMI、流产次数、生化次数、活产史以及 aPL 阳性类型后计算年龄与妊娠结局之间 OR 值。调整年龄、BMI、流产次数、生化次数、活产史以及 aPL 阳性类型后计算治疗方案与妊娠结局之间 OR 值

3 讨论

本研究选择有反复生化妊娠史且抗磷脂抗体阳性(即不典型 APS)的 RPL 患者作为研究对象,这是临床上较常见的复发性流产类型。首先,生化妊娠(biochemical pregnancy, BP)是指血或尿中绒毛膜促性腺激素(β -HCG)检查阳性,而经超声检查宫内未见孕囊的妊娠终止,是不良妊娠结局之一^[8]。生化妊娠没有明显的临床症状,正常受孕的妇女中,常被误认为“月经延迟”而忽视。临床上认为,生化妊娠没有特定的处理方法,重要的是确保 HCG 水平下降到无法检出的水平以确定排除异位妊娠。综合不同研究者报道,接受冻胚移植治疗妇女中,生化妊娠的总体发生率约 8%~15%^[11-13]。此外,研究还发现生化妊娠影响下次妊娠的活产率^[14]。鉴于此,近年来生化妊娠逐渐受到国内外关注,并正式将其纳入妊娠丢失的范畴^[15]。其次,APS 的诊断需同时满足临床和实验室两方面内容。实验室标准要求间隔 ≥ 12 周的 2 次或 2 次以上抗磷脂抗体阳性,或滴度达到正常人群水平的 99% 以上。临床上以低滴度,或单次(偶发)抗磷脂抗体阳性,即不典型 APS 更为常见。目前国内外均没有基于普通人群大样本 APS 流行病学数据,据 2016 年 Durcan 报道,APS 在人群中的发病率约为 40~50 例/100000,而 aPL 在人群中的阳性率达为 1%~5%^[16]。

生化妊娠的病因尚不清楚,目前认为生化妊娠与母体因素和胚胎因素均有关,子宫内膜的厚度和容受性、卵子的质量及胚胎质量与生化妊娠的发生密切相关^[17]。临床上生化妊娠没有特定的处理方法,重要的是确保 HCG 水平下降到无法检出的水平以确定排除异位妊娠。对于反复生化妊娠(2 次或 2 次以上)应进行病因筛查,并开展针对性治疗。

本研究结果显示,在低剂量阿司匹林基础上联合使用低分子肝素可提高活产率,降低生化妊娠和流产发生率。与单独使用阿司匹林组相比,孕后开始联合使用低分子肝素可减少 27% 的妊娠失败率($OR=0.73$, 95%CI 为 0.64~0.83, $P=0.001$)。研究认为,低分子肝素除本身抗凝的作用之外,还能降低抗磷脂抗体间的结合,抑制补体系统激活,减弱炎症反应,从而起到免疫抑制、免疫调节的作用^[18],改善妊娠结局。阿司匹林可通过不可逆地抑制环氧化酶 1(COX-1)的活性,也能抑制前列腺素(PG)合成酶的活性,减少血小板内血栓素(TXA₂)的生成,从而对抗血小板聚集和血栓形成,改善子宫动脉及胎盘血供,改善妊娠结局^[19]。有研究指出^[20],阿司匹林及低分子肝素联合使用能提高人体孕激素水平,促进子宫内膜充血、增厚,为受精卵着床提供理想环境;能降低机体凝血功能,减少母胎血管血栓形成风险;并能提高血液中 CD8⁺,降低 CD4⁺,从而负性调

节免疫,抑制母体对胚胎的排斥反应。由此可见,联合使用对于机体的作用更为全面,这与本研究结果相一致。此外,本研究还显示,在阿司匹林联合低分子肝素治疗中,低分子肝素开始使用时间也影响患者的活产率,孕前排卵后使用治疗的效果优于孕后使用,与单独使用阿司匹林组相比,在排卵后即联合使用低分子肝素治疗可以减少 58% 的妊娠失败率($OR=0.42$, 95%CI 为 0.14~0.89, $P=0.001$)。可能的原因:孕前治疗的周期更长,且更能在机体微环境变化早期及时纠正患者机体情况,在受精卵着床前创造较为适宜的环境。选择排卵后作为孕前联合用药的时间点,是因可通过监测排卵,确保卵泡质量优良且顺利排出的前提下再行针对性治疗。

本研究发现,年龄是影响妊娠结局的独立危险因素,年龄每增加 1 岁,患者发生妊娠失败几率增加 5%($OR=1.05$, 95%CI 为 1.01~1.22, $P=0.02$)。研究表明,年龄越大,卵子质量越差^[21-23],但也有学者认为生化妊娠与年龄无关^[17, 24],结论不一致可能与研究对象及治疗方案各异等多种因素造成的。

总之,生化妊娠已正式被纳入妊娠丢失范畴,不容忽视。对于 2 次或 2 次以上的反复生化妊娠,应进行病因筛查,并开展针对性治疗。对于临床上较常见的不典型 APS 患者,联合使用低剂量阿司匹林和低分子肝素治疗较单独使用阿司匹林更能提高活产率,降低包括流产和再次生化妊娠在内的妊娠失败率,且孕前排卵后使用低分子肝素较孕后使用对生化妊娠防治效果更佳。本研究为回顾性队列研究,虽然尽可能多地收集各类临床资料,在构建多元回归方程时,作了相应调整,但倚倚难以避免,本研究结论尚待基于大样本的多中心前瞻性研究验证。

参 考 文 献

- [1] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage [J]. Lancet, 2006, 368(9535): 601-611
- [2] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al. Antiphospholipid syndrome [J]. Lancet, 2010, 376(9751): 1498-1509
- [3] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. J Thromb Haemost, 2006, 6(2): 295-306
- [4] D'ippolito S, Meroni PL, Koike T, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder [J]. Autoimmunity Rev, 2014, 13(9): 901-908
- [5] Wijeyaratne CN, Galappaththi S, Palipane E, et al. Pregnancy outcomes of antiphospholipid syndrome: In a low resource South Asian setting. [J]. Obstet Med, 2016, 9(2): 83
- [6] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 378(21): 2010-2021
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1): 3-9

(下转第 21 页)

临床特征并无相关性。

针对于绝经后无症状子宫内膜增厚患者的处理仍存在争议,推荐子宫内膜显著增厚者,尤其是内膜厚度超过 11.5mm,绝经 5 年内患者,进行积极的临床干预,首选推荐宫腔镜检查。

参 考 文 献

[1] Wolfman W.No.249-Asymptomatic endometrial thickening [J].J Obstet Gynaecol Can 2018 40(5) : e367-e377

[2] Wolfman W ,Leyland N ,Heywood M ,et al.Asymptomatic endometrial thickening [J].J Obstet Gynaecol Can 2010 , 32(10) : 990-999

[3] Vuento MH ,Pirhonen JP ,Makinen JI ,et al.Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography [J].Br J Obstet Gynaecol ,1999 ,106(1) : 14-20

[4] Ciatto S ,Cecchini S ,Bonardi R ,et al.A feasibility study of screening for endometrial carcinoma in postmenopausal women by ultrasonography [J].Tumori ,1995 81(5) : 334-337

[5] Gambacciani M ,Monteleone P ,Ciaponi M ,et al.Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal woman [J].Maturitas ,2004 , 48(4) : 421-424

[6] Gerber B ,Krause A ,Mueller H ,et al.Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding [J].Eur J Cancer 2001 37(1) : 64-71

[7] 苏佩红.绝经后无症状子宫内膜增厚的临床分析 [J].现代妇产科进展 2014 23(4) : 326-328

[8] Smithbindman R ,Kerlikowske K ,Feldstein VA ,et al.En-

dovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. [J]. JAMA ,1998 ,280 (17) : 1510-1517

[9] Ferrazzi E ,Zupi E ,Leone FP ,et al.How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study [J]. Am J Obstet Gynecol , 2009 200(3) : 235.e1-6

[10] Gregoriou O ,Konidaris S ,Vrachnis N ,et al.Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps [J].Climact 2009 ,12(5) : 454-458

[11] Soucie JE ,Chu PA ,Ross S ,et al.The risk of diagnostic hysteroscopy in women with endometrial cancer [J]. Am J Obstet Gynecol 2012 207(1) : 71.e1-5

[12] Stachowicz N ,Mazurek D ,Lozinski T ,et al.Diagnostic hysteroscopy and the risk of malignant cells intraabdominal spread in women with endometrial cancer [J]. Ginekol Pol 2017 88(10) : 562-567

[13] 李小毛,杨晓辉,杨越波,等.宫腔镜辅助分段诊刮术在子宫内膜癌诊断中的价值 [J].中华妇产科杂志 , 2015 50(2) : 120-124

[14] Andolf E ,Dahlander K ,Aspenberg P. Ultrasonic thickness of the endometrium correlated to body weight in asymptomatic postmenopausal women [J]. Obstet Gynecol ,1993 82(6) : 936-940

[15] Gull B ,Karlsson B ,Milsom I ,et al.Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women [J]. Ultrasound Obstet Gynecol , 1996 7(5) : 322-327

(收稿日期 2018-09-17)

第一作者简介:李菁(1985-),女,上海交通大学医学院附属瑞金医院妇产科主治医师,博士研究生在读。主要研究方向:妇科临床和科研工作。

(上接第 16 页)

[8] Schunemen M ,Von wald T ,Hansen K.Pregnancy of unknown location [J].SD Med 2015 68(4) : 163-167

[9] 倪若柠,吕良敬.系统性红斑狼疮和(或)抗磷脂抗体综合征合并妊娠的处理 [J].临床内科杂志 ,2018 ,35 (10) : 656-657

[10] Andreoli L ,Bertsias GK ,Agmon-Levin N ,et al.EULAR recommendations for women's health and the management of family planning ,asisted reproduction ,pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or anti-phospholipid syndrome [J]. Ann Rheum Dis 2017 76(3) : 476-485

[11] Zeadna A ,Son WY ,Moon JH ,et al.A comparison of biochemical pregnancy rates between women who underwent IVF and fertile controls who conceived spontaneously [J].Hum Reprod 2015 30(4) : 783-788

[12] Vaiarelli A ,Cimadomo D ,Patrizio P ,et al.Biochemical pregnancy loss after frozen embryo transfer seems independent of embryo developmental stage and chromosomal status [J].Reprod Biomed Online 2018 37(3) : 349-357

[13] De Neubourg D ,Gerris J ,Mangelschots K ,et al.Single top quality embryo transfer as a model for prediction of early pregnancy outcome [J]. Hum Reprod ,2004 ,19 (6) : 1476-1479

[14] Kolte AM ,van Oppenraaij RH ,Quenby S ,et al.Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage [J]. Hum Reprod , 2014 29(5) : 931-937

[15] Panidis D ,Tziomalos K ,Papadakis E ,et al.The guidelines issued by the European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine regarding the induction of ovulation with metformin in patients with the polycystic ovary

syndrome potentially require reconsideration [J]. Hormones (Athens) 2013 12(2) : 192-200

[16] Durcan L ,Petri M. Chapter 2-epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome [J]. Handbook System Autoimmune Dis 2017 ,12(1) : 17-30

[17] 赵宁,乔宠.复发性流产患者生化妊娠病因的多因素分析 [J].现代妇产科进展 2018 27(2) : 134-136

[18] 陈国庆,乔宠.生化妊娠病因及治疗的研究进展 [J].中国计划生育和妇产科 2016 8(9) : 16-19

[19] Rasmak Roepke E ,Hellgren M ,Hjertberg R ,et al.Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss-a systematic review and meta-analyses [J].Acta Obstet Gynecol Scand 2018 97(8) : 921-941

[20] 赵芳芳,蒋晓莉,郭谊,等.自然流产患者的免疫因素分析 [J].中国妇幼保健 2009 24(10) : 1380-1381

[21] Grande M ,Borrell A ,Garcia-Posada R ,et al.The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage [J]. Hum Reprod ,2012 ,27 (10) : 3109-3117

[22] 王智超,朱亮.IVF-ET 治疗后发生生化妊娠的相关因素分析 [J].中国优生与遗传杂志 2016 24(12) : 137-140

[23] Chapuis A ,Gala A ,Ferrieres-Hoa A ,et al.Sperm quality and paternal age: effect on blastocyst formation and pregnancy rates [J].Basic Clin Androl 2017 27(1) : 2

[24] 易晓芳,盛红爱.生化妊娠的血清学及超声检测意义 [J].中国妇幼保健 2016 31(20) : 4230-4233

(收稿日期 2018-08-20)

第一作者简介:朱丹(1994-),女,同济大学附属第一妇婴保健院硕士研究生。主要研究方向:生殖免疫。