

引用本文:刘耘利,刘彦红,暴络宁,等.子宫动脉血流超声多普勒分析对复发性流产的评估价值[J].安徽医药, 2023, 27(4): 778-782. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.033.

◇临床医学◇



子宫动脉血流超声多普勒分析对复发性流产的评估价值

刘耘利^a, 刘彦红^a, 暴络宁^a, 尹保民^{ab}

作者单位:珠海市妇幼保健院,^a超声科,^b产科,广东 珠海 519000

通信作者:刘彦红,女,主任医师,研究方向为超声诊断,Email: 1520532178@qq.com

基金项目:中国疾病预防控制中心妇幼保健中心妇幼保健分子遗传医学研究专项计划(Fy-ZX-ZD-0193)

摘要: **目的** 探讨子宫动脉血流的超声多普勒对复发性流产(RSA)的评估价值。**方法** 选取2020年6月至2021年6月于珠海市妇幼保健院就诊的96例有至少2次流产史的孕早期女性(早孕组),根据妊娠28周内是否流产分为流产组(28例)与未流产组(68例)。另见同期的96例无流产史的孕早期女性作为对照组。比较三组年龄、孕周、体质量指数、血清睾酮(T)、雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)、绒毛膜促性腺激素(β-HCG)、孕酮(P)水平、血流搏动指数(PI)、阻力指数(RI)及收缩期峰值流速与舒张末期峰值流速的比值(S/D)。采用Pearson相关法分析血清指标与子宫动脉血流参数的相关性。绘制PI、RI、S/D及三者联合预测RSA的价值。**结果** 流产组、未流产组与对照组年龄、孕周、体质量指数、血清T、E₂、LH的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。流产组血清β-HCG、P水平低于未流产组与对照组,同时未流产组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。流产组PI、RI、S/D(2.79 ± 0.47 、 0.96 ± 0.22 、 8.55 ± 1.78)高于未流产组(2.37 ± 0.41 、 0.81 ± 0.18 、 7.34 ± 1.59)与对照组(2.02 ± 0.35 、 0.67 ± 0.16 、 6.47 ± 1.33),同时未流产组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清β-HCG及P与子宫动脉血流参数PI、RI、S/D均呈显著负相关($P<0.05$)。PI、RI、S/D预测RSA的ROC曲线下面积分别为 $0.80[95\%CI:(0.68, 0.92)]$ 、 $0.64[95\%CI:(0.63, 0.83)]$ 、 $0.79[95\%CI:(0.65, 0.90)]$ 。三者联合预测RSA的ROC曲线下面积最高,为 $0.91[95\%CI:(0.74, 0.99)]$,对RSA的预测价值最高。**结论** 经阴道多普勒超声能很好地检测子宫动脉血流参数,反映滋养细胞侵袭能力和子宫-胎盘血流灌注情况,可有效预测RSA发生风险,且简便、易行,对RSA的预测和治疗有一定指导价值。

关键词: 流产,习惯性; 子宫动脉血流; 超声多普勒; 预测价值

The value of uterine artery flow ultrasound Doppler analysis in the evaluation of recurrent miscarriage

LIU Yunli^a, LIU Yanhong^a, BAO Luoning^a, YIN Baomin^{ab}

Author Affiliation:^aDepartment of Ultrasound, ^bDepartment of Obstetrics, Zhuhai Center for Maternal and Child Health Care, Zhuhai, Guangdong 519000, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of ultrasound Doppler of uterine artery flow for the assessment of recurrent miscarriage (RSA). **Methods** A total of 96 women with a history of at least 2 miscarriages in early pregnancy (early pregnancy group) attending the Zhuhai Center for Maternal and Child Health Care from June 2020 to June 2021 were divided into a miscarriage group (28 cases) and a nonmiscarriage group (68 cases) according to whether they miscarried within 28 weeks of gestation. Another 96 women with no history of miscarriage in early pregnancy during the same period were considered the control group. The age, gestational week, body mass index, serum testosterone (T), estradiol (E₂), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), chorionic gonadotropin (β-HCG), progesterone (P) level, pulsatility index (PI), resistance index (RI) and the ratio of peak systolic flow rate to peak end-diastolic flow rate (S/D) were compared among the three groups. The correlation between serum indices and uterine artery flow parameters was analyzed by the Pearson correlation method. The values of PI, RI, and S/D and the combination of the three were plotted to predict RSA. **Results** There was no statistically significant difference in age, gestational week, body mass index, serum T, E₂, or LH between the miscarriage group, the nonmiscarriage group and the control group ($P > 0.05$). Serum β-HCG and P levels in the miscarriage group were lower than those in the nonmiscarriage group and the control group, while those in the nonmiscarriage group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). PI, RI, S/D were higher in the miscarriage group (2.79 ± 0.47 , 0.96 ± 0.22 , 8.55 ± 1.78) than in the nonmiscarriage group (2.37 ± 0.41 , 0.81 ± 0.18 , 7.34 ± 1.59) versus the control group (2.02 ± 0.35 , 0.67 ± 0.16 , 6.47 ± 1.33), while the nonmiscarriage group was higher than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum β-HCG and P were significantly negatively correlated with the uterine artery flow parameters PI, RI, and S/D ($P < 0.05$). The area under the ROC curve for PI, RI, and S/D to predict RSA was $0.80 [95\%CI(0.68, 0.92)]$, $0.64 [95\%CI(0.63, 0.83)]$, the 0.79

[95%CI (0.65, 0.90)]. The area under the ROC curve for the combined prediction of RSA was the highest at 0.91 [95%CI (0.74, 0.99)], which had the highest predictive value for RSA. **Conclusion** Transvaginal Doppler ultrasound can detect uterine artery blood flow parameters well, reflecting trophoblast invasion ability and uteroplacental blood perfusion, which can effectively predict the risk of RSA, is simple and easy to perform, and has some guiding value for the prediction and treatment of RSA.

Key words: Miscarriage, habitual; Uterine artery flow; Ultrasound Doppler; Predictive value

近年来,由于生育年龄的延迟、计划生育政策的改变,高龄孕妇越来越多,育龄期女性妊娠早期胚胎停育、自然流产情况越来越多,约占自然流产的80%,其中部分病人甚至还会发展为复发性流产(RSA)^[1]。数据显示,RSA的发生率在1%~5%,以早期流产居多^[2]。RSA的病因复杂,与内分泌及免疫功能紊乱、凝血功能或解剖结构异常,生殖系统炎症、环境等多种因素有关,还有相当一部分RSA病人病因不明^[3]。既往研究发现^[4],RSA病人的子宫动脉血流速度波形类型及子宫内膜下血管分布存在异常。也有国外研究认为,RSA可能与子宫动脉血流灌注不足有关,而子宫动脉是子宫及胎盘血供的主要来源,观察子宫动脉血流情况有利于评估胚胎发育及胎儿生长情况^[5]。超声是妇产科常用的无创检查手段,其中彩色多普勒血流成像可定量分析血流情况,明确RSA病人的子宫动脉血流特征。因复发性流产病因复杂,且针对子宫动脉血流监测的研究较为缺乏,故本研究主要分析多普勒超声对子宫动脉血流的评估价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本量计算公式: $N=Z^2 \times [P \times (1-P)]/E^2$,其中 Z 为统计量,置信度为95%时, $Z=1.96$; E 为误差值,按10%算, P 为概率值,按0.5算, $N=1.96^2 \times 0.5 \times 0.5 / (0.1^2) \approx 96$,因此最低样本量为96例。选取2020年6月至2021年6月于珠海市妇幼保健院就诊的96例早孕期女性(早孕组),纳入标准:①经超声检查确认宫内妊娠;②孕周 ≤ 12 周;③年龄范围23~43岁;④有至少2次不明原因流产史(包含现病史);⑤对研究知情,签署知情同意书。排除标准:①伴染色体异常、自身免疫性疾病、恶性肿瘤者;②伴甲状腺功能异常、高血压、糖尿病、心律失常者;③经宫腔镜检查伴子宫内膜息肉或炎症、子宫黏膜下肌瘤、子宫畸形者;④合并宫颈功能不全、动静脉血栓史者;⑤经辅助生育技术妊娠者;⑥伴动静脉血栓史者。

另以同期的正常妊娠、无自然流产史的早孕孕妇96例作为对照组。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或其近亲属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 均于孕7~8周采用Voluson E8、E10彩色多普勒超声诊断仪进行阴道超声检查,经

阴道探头(频率5~8 MHz),先监测子宫及孕囊大小、位置和形态,观察有无卵黄囊和胚芽及心管搏动,同时观察双侧卵巢大小。子宫动脉由髂内动脉分出后在宫颈内口水平横切,宫颈双侧可探及其子宫动脉宫体上行支,彩色多普勒常见有L、U或S型。个体化调节扫描速度及取样框大小至血流信号显示良好,取样容积2 mm。使取样线和正常血流方向角度不超过60°。根据正常频谱轨迹描记搏动周期,待出现至少连续3~5个稳定波形图后量,获取血流搏动指数(PI)、阻力指数(RI)及收缩期峰值流速(PSV)与舒张末期流速(EDV)的比值(S/D)。所有病人超声图像由同一名经验丰富的妇产科超声医生操作并记录,手动测量3次取平均值。

1.2.2 血清指标检测 两组均于阴道超声检查当天清晨采集空腹静脉血4 mL,检测血清睾酮(T)、雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)、人绒毛膜促性腺激素- β (β -HCG)、孕酮(P)水平。

1.2.3 随访情况 早孕组与对照组均随访至孕28周,超声检查示一侧或双侧子宫动脉PI、RI和S/D偏高或出现阴道出血、腹痛等先兆流产症状则缩短随访间隔。根据孕28周内是否发生流产将早孕组分为未流产组(68例)与流产组(28例)。流产判定标准:妊娠小于28周,胎儿体质量小于1 kg而终止。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0进行统计处理,计量资料满足正态分布时采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采取单因素方差分析的方法,两两比较采取LSD- t 检验;非正态分布则采用中位数和四分位数范围表示,比较采用Wilcoxon秩和检验。相关性分析采取Pearson相关法,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析子宫动脉血流参数对RSA的预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 流产组、未流产组与对照组年龄、孕周、体质量指数的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 血清学检测 三组血清T、E₂、LH的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。流产组血清 β -HCG、P水平低于未流产组与对照组,同时未流产组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 有至少2次流产史的早孕期女性与正常妊娠且无自然流产史的早孕孕妇(对照组)各96例临床资料的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	孕周/周	体质量指数/(kg/m ²)
对照组	96	27.10±2.38	8.41±1.07	20.41±1.25
流产组	28	27.52±2.63	8.38±1.41	20.38±1.19
未流产组	68	26.98±2.47	8.19±1.24	20.19±1.33
F值		0.74	0.36	0.35
P值		0.480	0.701	0.708

2.3 子宫动脉血流参数 流产组PI、RI、S/D高于未流产组与对照组,同时未流产组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 相关性分析 血清 β -HCG及P水平与子宫动脉血流参数PI、RI、S/D均呈显著负相关($P<0.05$)。见表4。

2.5 子宫动脉血流参数对RSA的预测价值 PI、RI、S/D预测RSA的ROC 95%CI分别为0.80(0.68, 0.92)、0.64(0.63, 0.83,)、0.79(0.65, 0.90)。三者联合预测RSA的ROC曲线下面积最高,为0.91(0.74, 0.99),提示子宫动脉血流参数联合对RSA有较高的预测价值(图1)。

3 讨论

RSA病因复杂,与免疫、染色体、黄体功能、内分泌等多种因素有关,其中50%左右为不明原因RSA,增加了诊治难度。目前普遍认为,子宫动脉血流灌注也会影响妊娠结局,子宫动脉正常血流灌注是胚胎着床发育的前提,与RSA有密切关联^[6]。专家认为,孕早期女性经超声检查发现子宫动脉血流参数异常时流产风险会大幅增加,尤其对于有流产史的孕妇,RSA风险明显更高^[7]。但有关子宫动脉血流的超声多普勒检查对RSA的预测研究仍较为缺乏。

本研究将有流产史的孕早期女性根据后续随访的流产情况分为流产组与未流产组,并与无流产史的正常妊娠女性进行对比,结果显示三组年龄、孕周、体质量指数的比较,均差异无统计学意义。在血清学指标方面,流产组血清 β -HCG、P水平低于未流产组与对照组,同时未流产组低于对照组($P<$

表3 有至少2次流产史的早孕期女性与正常妊娠且无自然流产史的早孕孕妇(对照组)各96例子宫动脉血流参数的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PI	RI	S/D
对照组	96	2.02±0.35	0.67±0.16	6.47±1.33
流产组	28	2.79±0.47	0.96±0.22	8.55±1.78
未流产组	68	2.37±0.41	0.81±0.18	7.34±1.59
F值		72.07	48.44	36.28
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:PI为血流搏动指数,RI为阻力指数,S/D为收缩期峰值流速与舒张末期流速的比值。

表4 血清 β -HCG及P水平与子宫动脉血流参数的相关性分析

参数	β -HCG		P	
	r值	P值	r值	P值
PI	-0.45	<0.001	-0.39	0.002
RI	-0.43	0.001	-0.36	0.004
S/D	-0.47	<0.001	-0.41	0.001

注: β -HCG为人绒毛膜促性腺激素- β ,P为孕酮。

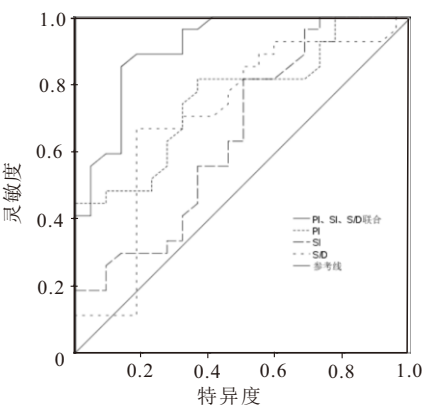


图1 血流搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩期峰值流速与舒张末期流速的比值(S/D)及联合预测复发性流产(RSA)的ROC曲线

0.05),说明血清 β -HCG、P水平越低,流产风险越高。 β -HCG与P是妊娠的特异性标志物,其中 β -hCG是水溶性糖蛋白激素,其合成与滋养细胞数量及对数生长有关,较低水平的血 β -HCG往往更易发生先兆流产^[8];P是维持早期妊娠的甾体激素,其水平随妊娠周期延长逐渐升高^[9]。研究表明,P在妊娠8周

表2 有至少2次流产史的早孕期女性(流产组+未流产组)与正常妊娠且无自然流产史的早孕孕妇(对照组)各96例血清学指标的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	性激素指标				妊娠相关指标	
		T/(nmol/L)	E ₂ /(μ g/L)	LH/(U/L)	FSH/(U/L)	β -HCG/(mIU/mL)	P/(nmol/L)
对照组	96	2.18±0.35	303.12±22.96	72.01±8.99	16.25±3.71	90 689.47±1 702.56	77.96±16.94
流产组	28	2.36±0.41	295.88±24.54	69.48±7.88	15.42±3.10	24 587.14±1 235.24 ^{①②}	26.33±7.74 ^{①②}
未流产组	68	2.29±0.36	299.78±21.04	71.10±8.62	15.77±3.43	49 875.63±1 460.32 ^①	62.57±13.14 ^①
F值		4.72	1.93	1.30	1.16	168.28	70.66
P值		0.010	0.148	0.274	0.316	<0.001	<0.001

注:T为睾酮,E₂为雌二醇,LH为促黄体生成素,FSH为促卵泡生成素, β -HCG为人绒毛膜促性腺激素- β ,P为孕酮。

①与对照组比较, $P<0.05$ 。②与未流产组比较, $P<0.05$ 。

前主要由黄体与滋养细胞分泌,故会维持在一定水平,单次测定便可反映妊娠状态,而妊娠8周后则来自于胎盘,需实施动态监测^[10]。本研究于三组孕妇孕7~8周时检测了血 β -HCG与P,发现流产组血 β -HCG与P明显低于另外两组,与以往研究结论一致。目前认为,滋养细胞因各种原因发育不全或变性坏死后,P和 β -hCG分泌均会大幅减少,无法满足胚胎发育而造成流产^[11-12]。

但血清指标无法全面反映胚胎发育,故本研究还比较了超声多普勒指标,结果显示流产组PI、RI、S/D高于未流产组与对照组,同时未流产组高于对照组($P<0.05$),且上述指标均与血清 β -HCG及P水平呈负相关,提示孕早期女性PI、RI、S/D出现异常升高会增加流产风险。非妊娠时,子宫动脉处于屈曲状态;正常妊娠时,子宫动脉会随着孕期逐渐变直、血管变粗、管腔扩大,使血流速度加快,以此来提高子宫血流灌注^[13-14]。孕早期时,胎盘尚未形成,主要由子宫螺旋动脉的血流灌注将血供与氧送至绒毛间隙来维持胚胎发育。病理状态下,滋养细胞会抑制胚胎着床处螺旋动脉的侵蚀,螺旋动脉的管腔阻力依然较大,使子宫动脉血流灌注不充分,胚胎生长及发育受到影响^[15-16]。本研究绘制的ROC曲线发现,PI、RI、S/D联合预测RSA的ROC 95%CI高达0.91(0.74, 0.99),提示对于有至少2次流产史的孕早期孕妇,积极进行多普勒超声检查有利于预测RSA。研究认为,子宫动脉血流动力学参数PI、RI、S/D主要通过反映滋养细胞侵袭能力和子宫-胎盘血流灌注情况来预测RSA风险^[17-18]。正常妊娠时子宫-胎盘循环空间滋养层会充分发育,减小子宫动脉阻力,使子宫血流灌注及母体与胎儿间的血液循环维持正常。当子宫-胎盘循环空间滋养层发育不足时,子宫动脉阻力会增加,降低内膜局部血管化程度,影响子宫血流灌注及母体与胎儿间的血液循环,使绒毛间隙内血流减少,母体供给蜕膜处血流也随之减少,直接造成胎盘局部缺血与胚胎着床困难甚至妊娠终止,增加流产风险^[19-20]。因此对于有至少2次流产史的孕妇,超声多普勒检测到PI、RI、S/D升高时,往往提示有RSA风险。本研究不足之处在于样本量较少,未能对有至少2次流产史孕早期孕妇的RSA影响因素进行全面分析并进行预测模型进行量化分析,有待后续探讨。

综上所述,经阴道多普勒超声能很好地检测子宫动脉血流参数,反映滋养细胞侵袭能力和子宫-胎盘血流灌注情况,可有效预测RSA发生风险,且简便、易行,对RSA的预测和治疗有一定指导价值。

参考文献

- [1] 王海燕. 复发性流产与自身免疫性疾病[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1040-1045.
- [2] 赖敏飞, 吴汉文, 雷丽娜, 等. 早孕期超声检查指标预测自然流产的价值[J]. 现代预防医学, 2019, 46(5): 827-830, 839.
- [3] 姚庆荣, 陈达丽, 杨芃, 等. 子宫动脉血流频谱波形及搏动指数评估复发性自然流产[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(4): 620-622.
- [4] 张逸群, 张春莲, 薛璐. 子宫动脉血流动力学参数预测原因不明性复发流产价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(10): 1691-1694.
- [5] BRUNO V, TICCONI C, MARTELLI F, et al. Uterine and placental blood flow indexes and antinuclear autoantibodies in unexplained recurrent pregnancy loss: should they be investigated in pregnancy as correlated potential factors? A retrospective study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 44-46.
- [6] WANG YX, DENG S. Clinical characteristics, treatment and outcomes of adnexal torsion in pregnant women: a retrospective study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 483-487.
- [7] YANG W, WU Z, YU M, et al. Characteristics of midluteal phase uterine artery hemodynamics in patients with recurrent pregnancy loss [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(7): 1230-1235.
- [8] 熊荣勤, 袁国敏, 吴俊莉, 等. 孕5~8周血清孕酮(P)、 β -hCG联合B超对先兆流产患者安胎结局的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(5): 483-485.
- [9] 范宏艳, 梁甜甜. 早孕期超声参数联合孕酮和 β -hCG对自然流产的预测价值[J]. 影像科学与光化学, 2020, 38(6): 1082-1087.
- [10] 马黛群, 张莉, 叶敏. 孕7周超声指标预测妊娠结局的意义[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(12): 144-145.
- [11] 焦岩, 水旭娟, 余彩茶, 等. 超声多模态评分在复发性自然流产患者子宫内腔容受性评价中的应用研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(3): 299-304.
- [12] WANG T, KANG X, ZHAO A, et al. Low-dose aspirin improves endometrial receptivity in the midluteal phase in unexplained recurrent pregnancy loss [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 150(1): 77-82.
- [13] 李贤见, 易宏, 黄裕林, 等. 复发性流产与血栓弹力图及血小板参数的相关性分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(6): 634-635.
- [14] MANSOUR GM, HUSSEIN SH, HADY RMABD EL, et al. Uterine artery flow velocity waveform (FVW) type and subendometrial vascularity in recurrent pregnancy loss [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(4): 527-532.
- [15] ERAN B, MOTI G, DAVID K, et al. Microarray analysis: first trimester maternal serum free β -hCG and the risk of significant copy number variants [J]. Prenatal Diagnosis, 2018, 38(12): 971-978.
- [16] AKDEMIR Y, AYYACI H, ULUDOGAN M. Effect of multiple thrombophilic gene mutations on uterine artery bloodflow in non-pregnant recurrent pregnancy loss patients: are we searching enough? [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(14): 2466-2472.
- [17] ABOU-SAIF AH, ALKHOLY EA, HAMMAD RH, et al. The effect of low molecular weight heparin in recurrent pregnancy loss: