

产科出血性疾病的生育力保护

单丹, 刘兴会*

作者单位: 610041 四川 成都, 四川大学华西第二医院妇产科 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室

作者简介: 单丹, 毕业于四川大学华西临床医学院, 博士, 主治医师, 主要研究方向为妇产科生殖内分泌相关疾病。刘兴会, 四川大学华西第二医院教授、博导, 现任中华医学会围产医学分会主任委员、四川省学术和技术带头人、中国女医师协会母胎医学专委会副主委、中国妇幼保健协会高危妊娠管理专委会副主委、中华预防医学会出生缺陷预防与控制专委会常委、中国医师协会循证医学专委会常委、中华医学会妇产科学分会产科学组副组长等, 被授予全国三八红旗手、国之名医·卓越建树等荣誉称号; 兼任《中华妇产科杂志》、《中国实用妇科与产科杂志》、《实用妇产科杂志》等八家杂志编委、常务编委及副主编。一直在产科临床一线, 具有丰富的临床经验; 在产科危重症、胎儿宫内发育、孕期营养和体重管理等方面有深入系统的临床和基础研究。执笔撰写了中国《产后出血预防与处理指南》, 并参与撰写全国产科指南及共识 40 项。主持国家级、省部级 30 余项科研课题, 发表文章 358 篇, 获全国及省市级科研成果 7 项。主编及副主编专著《实用产科手术学》、《助产》、《难产》等 15 部; 参编专著 30 部。

* 通讯作者, E-mail: xinghuiliu@163.com

【关键词】生育力保护; 严重产科并发症; 产科出血性疾病

【中图分类号】R 714.25

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2020)10-009-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.03

近年来, 女性生育力保护问题日益受到重视。生育力保护是指针对存在不孕风险的人群, 使用手术、药物或其他技术保护其生殖功能, 使其具备产生遗传学后代的能力^[1-2]。相比较于其他严重危害女性生殖功能的疾病如恶性肿瘤及相关治疗引起的生育力丧失问题, 产科生育力保护更强调的是保护患者自身生育后代的能力。随着二胎政策全面开放, 高龄产妇及瘢痕子宫患者日益增加。产科医生在面对存在严重妊娠并发症和合并症的患者时, 也面临着保护其生育能力的巨大挑战。尤其是产科出血性疾病, 如胎盘植入及胎盘早剥等, 是导致育龄期女性子宫切除的重要原因^[3-4]。本文主要对产科出血性疾病的生育力保护问题进行探讨, 旨在提高产科医生和患者的认识, 降低育龄期女性子宫切除率。

1 产科出血性疾病对妊娠结局及生育能力的影响

产科严重出血性疾病主要包括胎盘植入和胎盘早剥, 二者可导致严重产后出血。胎盘早剥多见于羊水过多、双胎或有外伤史的妊娠女性, 其发生往往具有不可预见性。尤其当合并子宫胎盘卒中时, 行保留子宫的手术可能有再次出血的风险。而胎盘植入则多见于有剖宫产病史的女性, 随着剖宫产率的增加, 胎盘植入发病率上升明显。1982 年, 胎盘植入的发生率约为 0.4‰,

而在 2002 年其发生率已上升至 1.9‰^[4]。2016 年, 美国住院患者中, 胎盘植入的发生率高达 3.7‰^[5]。我国胎盘植入的发生率也呈逐年上升趋势, 近 5 年发病率约为 1‰~2.2‰^[6-8]。

严重的出血性疾病不仅影响此次妊娠结局。而由此引发的子宫切除、保守治疗方法相关风险、及大出血带来的内分泌轴功能紊乱等问题也对女性的生育能力造成严重甚至不可逆的影响。严重产后出血带来的子宫切除使女性终生丧失了自身孕育后代的能力。部分患者虽然经保守治疗成功保留了子宫, 但术后并非所有患者都能够恢复规律月经^[9-10]。部分女性面临术后宫腔粘连的高发生率, 而必须再次接受手术治疗。反复的宫腔内手术不仅可能对子宫内膜造成损伤, 一定程度上也使有再次妊娠愿望的女性丧失了生育的信心。而且, 虽然大部分产科出血患者在接受子宫切除或保守治疗时, 其卵巢未受到直接的影响。但因急诊手术操作使用的能量器械、血管结扎等处理和保守治疗过程中使用的栓塞剂及药物等, 仍可能对卵巢功能产生影响。在保守治疗成功的患者中, 仍有一部分女性会出现月经紊乱、闭经甚至 Sheehan 综合征^[11]。

2 产科出血性疾病患者的生育力保护方法

基于胎盘植入性疾病带来的大出血风险, 美国妇产

科医师学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 和英国皇家妇产科学会 (Royal College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG) 均建议针对出血风险较大患者, 应行择期剖宫产术及胎盘原位保留的子宫切除术, 而不推荐保守治疗^[3,12]。目前世界范围内约每 1 000 例分娩中有 1 例患者会接受产科急诊子宫切除术, 经济发达地区和贫穷地区的发生率差异较大^[13]。国内报道的发生率约为 0.38‰ ~ 1.77‰^[14]。与常规子宫切除术相比, 产科急诊子宫切除术的并发症如出血、泌尿系统及盆底结构损伤、瘘道形成及静脉血栓的发生率明显升高^[13]。

保留子宫的方法则包括多种子宫压迫止血缝合方法、宫腔填塞、子宫动脉栓塞及腹主动脉球囊阻断等。一个纳入了 11 个观察性研究的系统评价发现, 腹主动脉球囊阻断的方法可以减少剖宫产术中出血量及输血量、缩短手术时间、并降低了子宫切除术的发生率^[15]。另一个探索宫腔球囊填塞的系统评价纳入了 91 个研究, 发现虽然宫腔球囊填塞较为安全, 但其有效性尚需考证^[16]。我们通过分析 114 例患者的回顾性研究和 100 例患者的前瞻性分析也发现, 髂内动脉球囊阻断术并不能减少患者的输血量或缩短患者的住院时间^[17-18]。此外, 还有一些关于新的治疗方式的探索, 如局灶性子宫切除、宫颈提拉缝合及阴道和宫腔联合使用球囊压迫等方法, 但也都存在各种止血效果及术后并发症等问题^[19-22]。目前, 在上述各种方法中, 尚无可以完全安全、有效、方便、且无术后并发症的保留子宫的方法。

除前述方法外, 胎盘原位保留也是可以选择的保守治疗方法之一。但胎盘原位保留仅适用于有迫切生育需求且具备紧急输血及急诊子宫切除的情况下。同时, 为促进残留的胎盘吸收或排出, 甲氨蝶呤是常用的辅助治疗手段。甲氨蝶呤为叶酸拮抗剂, 可抑制滋养细胞增生, 使滋养细胞变性、坏死脱落从而达到治疗目的。Farasatinnasab 等^[23]分析了 53 个研究后发现, 甲氨蝶呤在一定程度上可以增加胎盘吸收和排出的速度, 但用药过程中出血和感染风险仍较高, 其有效性尚需验证, 因此不推荐在所有患者中常规使用此方法。超声引导下胎盘清除术及宫腔镜下电切术也是可选择的方法, 但仅限于残留的胎盘组织较小且血供不丰富的情况。若胎盘组织体积大, 周围血流丰富时, 则不建议行该手术^[24-25]。国内李如进^[26]报道了使用腹腔镜手术方法切除保留胎盘的方法, 但其纳入患者大部分为中期妊娠引产患者, 有效性尚需验证。

3 产科出血性疾病患者生育力保护所面临的挑战

3.1 保守治疗的风险

胎盘植入患者经过保守治疗后, 发生严重并发症的可能性仍较高, 如出血、感染、持续性盆腔疼痛、泌尿生殖系统瘘道形成、深静脉血栓及肺栓塞及弥散性血管内

凝血等。半数以上原位保留胎盘的患者会出现上述并发症之一^[10,27-28]。出血和感染是最常见的并发症, 约 1/3 ~ 1/2 的患者会因出血和感染保守治疗失败而行子宫切除^[29-30]。胎盘保留治疗过程中的出血常和感染同时出现, 大量出血往往难以预测, 也是保守治疗失败最主要的原因。基于胎盘原位保留后的感染及再次大出血问题, ACOG 并不推荐胎盘原位保留的治疗方法^[3]。

由于患者存在长期反复阴道出血, 保守治疗过程中使用栓塞治疗会导致组织坏死, 且使用甲氨蝶呤可以抑制骨髓、降低机体免疫力等原因, 感染在胎盘原位保留患者中十分常见。1 项对于 19 例患者的回顾性研究发现, 胎盘保留治疗的患者中, 宫颈分泌物、尿液及手术切除的子宫标本细菌培养均呈阳性^[27]。因此, 预防性使用抗生素及检测患者的感染征象和指标十分重要。预防性使用抗生素的目的在于预防生殖系统或全身严重感染的发生。但需要注意的是, 即使预防性使用了抗生素, 也并不能够达到完全预防的效果。部分患者仍可能出现严重感染及子宫切除^[29]。1 项纳入了 72 例胎盘植入保守治疗患者的系统评价发现, 在接受胎盘全部或部分保留后, 仅有 42 例患者保守治疗成功。使用子宫动脉栓塞等方法并不增加保守治疗成功率, 而且延长了胎盘吸收的时间。其余 30 例患者均因术后并发症问题再次接受子宫切除手术, 接受手术的平均时间为剖宫产后 45 d。而且, 有 23 例患者在接受再次子宫切除手术时出现了严重并发症, 如膀胱损伤或严重出血 (> 2 000 mL)^[30]。

3.2 再次妊娠的相关风险

目前, 关于严重产后出血患者保留子宫后再次妊娠的研究有限。2014 年, 1 项纳入了 17 个研究系统评价显示, 91.25 % 的女性在保守治疗术后 6 个月恢复了月经^[9]。使用了子宫动脉栓塞术且有再次妊娠需求的 168 例患者中, 75 % 的患者成功妊娠并分娩了 136 个健康足月儿。但术后患者出现月经改变及宫腔粘连的比例较高, 14.3 % 的患者再次妊娠时出现严重产后出血, 部分患者因再次妊娠时胎盘植入切除子宫^[31]。使用子宫动脉结扎治疗方法的患者中, 1/3 患者再次妊娠时发生严重产后出血。部分患者术后出现卵巢功能受损而闭经, 另有部分患者发生子宫组织坏死。使用子宫特殊缝合技术的患者中, 75 % 的患者再次成功妊娠并足月分娩^[9]。Legendre 等^[25]回顾性分析了使用宫腔镜手术切除残留胎盘的 12 例患者情况。1 例患者因手术不成功行子宫切除, 4 例患者接受了 3 次以上的手术才完全切除了残留的胎盘组织。术后 4 例患者妊娠但仅有 2 例成功分娩。国内李如进^[26]报道了使用腹腔镜切除残留胎盘的方法, 8 例患者中有 3 例成功妊娠。

可见, 胎盘植入患者再次妊娠比例虽未见显著下降, 但不论使用何种治疗技术和手段, 其保留子宫成功后再次妊娠时发生胎盘植入及严重产后出血的发生率

却远高于其他妊娠期妇女。其再次胎盘植入出现的概率高达 13 % ~ 34.8 %^[9-10,32-33]。

4 小结

产科出血性疾病对育龄期女性的生育能力危害巨大,而保留子宫的治疗手段无法从根本上解决术后患者仍可能面对的出血和感染等问题。因此,加强宣教、提高患者对于剖宫产的认识、加强具有高危因素患者的孕期管理十分重要。在成功保留了子宫的患者中,再次妊娠前也应充分告知相关风险,在患者做好充分准备的情况下备孕。总之,在面对有强烈再生育需求的严重妊娠合并症和并发症患者时,产科医生需对患者情况做出及时正确的判断。对于有条件保留生育功能的患者,需充分告知患者相关风险,监测患者情况并及时处理,避免再次严重并发症的发生。同时,有效的医患沟通也有助于提高患者对于自身情况的认识,帮助其达到保留生育功能的目的,增强其再次生育的信心。

【参考文献】

- [1] Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women [J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 377(17): 1657-1665.
- [2] Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2017, 32(9): 1802-1811.
- [3] Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accrete [J]. Obstetrics & Gynecology, 2012, 120(1): 207-211.
- [4] ACOG, Society for Maternal-fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum [J]. Obstetrics & Gynecology, 2018, 132(6): e 259-e 275.
- [5] Mogos MF, Salemi JL, Ashley M, et al. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998-2011 [J]. The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine: the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 2016, 29(7): 1077-1082.
- [6] Fan D, Li S, Wu S, et al. Prevalence of abnormally invasive placenta among deliveries in mainland China: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2017, 96(16): e 6636.
- [7] Zeng C, Yang M, Ding Y, et al. Placenta accreta spectrum disorder trends in the context of the universal two-child policy in China and the risk of hysterectomy [J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2018, 140(3): 312-318.
- [8] Zhang H, Dou R, Yang H, et al. Maternal and neonatal outcomes of placenta increta and percreta from a multicenter study in China [J]. The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine, 2019, 32(16): 2622-2627.
- [9] Doumouchtsis S K, Nikolopoulos Kk, Talaulikar V S, et al. Menstrual and fertility outcomes following the surgical management of postpartum haemorrhage: a systematic review [J]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2014, 121(4): 382-388.
- [10] Sichitiu J, El-Tani Z, Mathevet P, et al. Conservative surgical management of placenta accreta spectrum: A pragmatic approach [J]. Journal of Investigative Surgery, 2019, 32: 1-9.
- [11] Matsuzaki S, Endo M, Ueda Y, et al. A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage [J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2017, 17(1): 188.
- [12] Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, et al. Placenta praevia and placenta accreta: diagnosis and management green-top guideline No. 27a [J]. BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2019, 126(1): E 1-E 48.
- [13] Thomas V D A, Brobbel C, Dekkers O M, et al. Prevalence, indications, risk indicators, and outcomes of emergency peripartum hysterectomy worldwide: A systematic review and meta-analysis [J]. Obstetrics & Gynecology, 2016, 128(6): 1281-1294.
- [14] 何镭, 刘兴会. 产科紧急子宫切除 [J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(7): 489-491.
- [15] Chen L, Wang X, Wang H, et al. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accreta: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2019, 19(1): 30.
- [16] Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 222(4): 293. e 1-293. e 52.
- [17] Chen M, Liu X, You Y, et al. Internal iliac artery balloon occlusion for placenta previa and suspected placenta accreta: a randomized controlled trial [J]. Obstetrics and Gynecology, 2020, 135(5): 1112-1119.
- [18] Chen M, Lv B, He G, et al. Internal iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy in women with placenta previa accrete [J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2019, 145(1): 110-115.
- [19] Karaman E, Kolusar I A, Çetin O, et al. Local resection may be a strong alternative to cesarean hysterectomy in conservative surgical management of placenta percreta: experiences from a tertiary hospital [J]. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2017, 30(8): 947-952.
- [20] Barinov S, Tirskaia Y, Medyanikova I, et al. A new approach to fertility-preserving surgery in patients with placenta accreta [J]. The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine: the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 2019, 32(9): 1449-1453.
- [21] Chen YS, Zhao YY, Zhang Y, et al. Application of cervical lifting suture in hemostasis of placenta previa with increta and percreta [J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2018, 53(7): 459-463.

2016, 31(4): 750-762.

- [18] Bildik G, Akin N, Senbabaoglu F, et al. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation in vitro [J]. *Human Reproduction*, 2015, 30(12): 2912-2925.
- [19] Demeestere I, Brice P, Peccatori F, et al. No evidence for the benefit of Gonadotropin-Releasing hormone agonist in preserving ovarian function and fertility in lymphoma survivors treated with chemotherapy: final long-term report of a prospective randomized trial [J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2016, 34(22): 2568-2574.
- [20] Oktay K, Harvey B E, Loren A W. Fertility preservation in

patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update summary [J]. *Journal of Oncology Practice / American Society of Clinical Oncology*, 2018, 14(6): 381.

- [21] Hoekman E J, Broeders E, Louwe L A, et al. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review [J]. *European Journal of Surgical Oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 2019, 45(8): 1328-1340.
- [22] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovariancancer (version 1. 2020) [EB/OL]. <http://www.nccn.org>.

(收稿日期:2020-07-03 编辑:舒砚)

(上接第 11 页)

- [22] Kilici C, Sanverdi I, Ozkaya E, et al. Segmental resection of anterior uterine wall in cases with placenta percreta: a modified technique for fertility preserving approach [J]. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018, 31(9): 1198-1203.
- [23] Farasatinasab M, Moghaddas A, Dashti-Khadivaki S, et al. Management of abnormal placenta implantation with methotrexate: a review of published data [J]. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2016, 81(6): 481-496.
- [24] Hequet D, Morel O, Soyer P, et al. Delayed hysteroscopic resection of retained tissues and uterine conservation after conservative treatment for placenta accrete [J]. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2013, 53(6): 580-583.
- [25] Legendre G, Zoulovits FJ, Kinn J, et al. Conservative management of placenta accreta: hysteroscopic resection of retained tissues [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2014, 21(5): 910-913.
- [26] 李如进. 正常位置胎盘植入腹腔镜治疗的疗效评估-附 11 例病例报道 [Z], 2019.
- [27] Kutuk MS, Kilic A, Ak M, et al. Infectious complications in morbidly adherent placenta treated with leaving placenta in situ: a cohort series and suggested approach [J]. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine: the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of*

Perinatal Obstetricians, 2019, 32(21): 3520-3525.

- [28] Wong VV, Burke G. Planned conservative management of placenta percreta [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: the Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 2012, 32(5): 447-452.
- [29] Miyakoshi K, Otani T, Kondoh E, et al. Retrospective multicenter study of leaving the placenta in situ for patients with placenta previa on a cesarean scar [J]. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2018, 140(3): 345-351.
- [30] Matsuzaki S, Yoshino K, Endo M, et al. Conservative management of placenta percreta [J]. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2018, 140(3): 299-306.
- [31] Chauleur C, Fanget C, Tourne G, et al. Serious primary postpartum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2008, 23(7): 1553-1559.
- [32] Sentilhes L, Kayem G, Ambroselli C, et al. Fertility and pregnancy outcomes following conservative treatment for placenta accrete [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2010, 25(11): 2803-2810.
- [33] Provansal M, Courbiere B, Agostini A, et al. Fertility and obstetric outcome after conservative management of placenta accrete [J]. *Int J Gynaecol Obstet* 2010, 109(2): 147-150.

(收稿日期:2020-07-20 编辑:舒砚)