

子宫肌电监测在早产预测中的应用

李爽,赵扬玉,魏瑗*

基金项目:国家重点研发计划生殖健康及重大出生缺陷防控研究重点专项(项目编号:2016YFC1000407)

作者单位:100191 北京,北京大学第三医院妇产科

作者简介:李爽,北京大学医学部研究生在读,医师,主要研究方向为双胎妊娠及早产

*通信作者,E-mail:weiyuanbysy@163.com

【关键词】子宫肌电监测;早产;早产预测

【中图分类号】R 714.21 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)10-022-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.10.06

早产在我国定义为发生在孕28~36⁺⁶周之间的分娩。早产按孕周分为早期早产、中期早产和晚期早产,部分国家将28周之前分娩早产归入极早期早产。早产对新生儿近期和远期的神经发育及功能均会产生影响,成年期罹患脑瘫、学习障碍、视力障碍和其他慢性疾病的风险增加^[1],而且早产儿的干预治疗费用以及妊娠期为预防早产而产生的治疗费用均严重增加了医疗系统的负担。因此,对早产早期预测的研究是极其必要的。

在早产预测中,最大的临床问题之一是过度诊断。一项研究的结果表示,被诊断为先兆早产的孕妇中实际上只有不到10%的在诊断后7天内发生分娩^[2]。为进一步提高先兆早产诊断的灵敏度和特异度,包括中孕期时经阴道测量宫颈长度,以及进行胎儿纤连蛋白(fFN)水平检测等,但仍不能有效预测早产。

规律的子宫收缩通常是早产最重要的诊断标准之一。以宫缩压力作为宫缩情况监测的手段,但是压力监测存在局限性,如肥胖患者监测困难^[3],且压力监测容易受到运动和胎动的干扰,压力传感器需要与皮肤接触,产生的压力可能导致子宫产生反射性的宫缩。尽管国内已有研究研制出了以PVDF压电薄膜为材料的压力信号收集器,提高了该技术的便携性,但由于多种原因,仍未投入临床应用^[4]。另外一种宫缩的监测方法是子宫内压力监测(intrauterine pressure catheter,IUPC),可以准确地测出宫缩的压力大小、持续时间和发生频率,通常被认为是宫缩测量的“金标准”,但IUPC作为侵入性监测,仅在胎膜破裂时才能使用,并且会导致感染的风险升高^[5],还可能引起一些罕见的并发症^[6]。因此,良好的宫缩监测方法对于准确判定宫缩情况具有重要的价值。宫

缩与子宫肌活动密切相关,通过子宫肌电信号对宫缩进行判断是另一类研究宫缩情况的手段,本文对通过子宫肌电信号进行宫缩监测的研究进展进行综述。

1 子宫肌电监测方法

上述对早产的预测和评估方法存在许多缺点:它们的结果不能直接表明临产的发生,而仅仅是间接的测量方法,无法直接反映真正代表临产发生的细胞层面的改变。临产分娩前,子宫肌层发生了一系列事件,细胞的兴奋性增加,抑制子宫肌层活动的机制水平被下调,以便于动作电位的发生和传递,这一系列事件最终导致了有效宫缩的发生,进一步使胎儿从产道中娩出。而子宫肌电监测能直接对子宫肌层的电活动进行外部测量^[7]。

宫缩是子宫肌层内电活动的结果,对于子宫肌层的电活动进行监测和分析,有助于更好地研究分娩过程,了解早产的病理生理学。子宫肌电监测方法实际上是将电极置于孕妇的腹部表面,记录由子宫肌层传导至腹部表面的电活动,得到子宫肌电活动图(EHG)。多项研究表明,EHG的特征在妊娠过程中随着孕周的增长而表现出动态变化。在孕周较小时,子宫的电活动较为稀疏,协调性差,但随着孕周逐渐增大,子宫的电活动的频率和幅度都有增长,且愈发同步而协调。国内外研究证实,EHG对识别分娩时的宫缩具有较高的灵敏度和特异度,在识别早产孕妇和足月分娩孕妇的实验中表现良好。但是,作为对子宫肌层电活动的记录手段,EHG也有一定不足。EHG的记录结果容易受到电极放置位置、各种其他电活动等的干扰,去除噪音与干扰对数据的处理提出了很高的要求。此外,尽管已有许多EHG相关的研究,但目前的研究主要集中在单胎妊娠方面。多胎

妊娠的孕子宫平滑肌的机械牵张力更高,也更容易在外界刺激下发生收缩,导致多胎妊娠的早产发病率远高于单胎妊娠,分娩时的平均孕周也更小。然而,EHG在研究多胎妊娠早产中的作用仍缺乏进一步的研究。

2 子宫肌电监测方法在早产预测中的应用研究

对EHG监测的研究在全世界范围内均有开展,但各项研究所采用的样本纳入标准、数据收集方法、分析数据算法等均有差异。大部分研究认为,采用4个记录电极收集EHG数据是较合适的方法,但也有少量研究采用更简单(2个记录电极)或更复杂(8个甚至16个记录电极)的收集方法。一般认为,随着记录电极数的增加,收集到的子宫肌电信息也愈多,但伴随而来的是对数据的实时储存和设备便携性的挑战。由于目前的算法仍不能很好地去除运动的干扰,有研究在电极旁放置加速度计,同时记录运动状态以提高数据质量^[8];其他研究则大多选取静息状态下进行EHG监测记录,时间也大多维持在30 min至1 h。

The term-preterm EHG database (TPEHGDB)是在NIH美国国立卫生研究院(NIH)的主持下建立的一个公开的生理信号数据库,其中包括了1997~2005年在欧洲获得的子宫肌电监测记录^[9],是最早进行的EHG应用的较大样本的试验之一,广泛用于EHG在产科中的研究。这一数据库包含300例孕妇,其中结局为足月分娩的有262例,早产的有38例。多项研究以不同的算法对该数据库进行分析,一般以灵敏度、特异度、生存曲线下面积(area under curve, AUC)和分类准确度(classification accuracy, CA)等作为评价标准。有研究得到的AUC为0.99,对应最高的CA为95.4%,即采用此算法预测的所有样本中,95.4%的预测结果与最终结果一致^[10]。大部分研究选取的样本量小于TPEHGDB。Marque等^[11]的研究选取了74例足月分娩和37例早产孕妇,孕周从18~37周不等,该研究的数据采集方法与大部分研究不同,仍采用4个记录电极,但将2个电极置于脐中线上,记录时间长达为24 h,该研究使用的算法预测早产的阴性预测值为0.92,灵敏度为0.90,特异度为0.91。Diab等^[12]的研究选取了7例足月分娩和18例早产孕妇,该研究同样使用了置于脐中线上的两个电极,记录孕周从25~29周不等。按分娩孕周分组为G1(33周)、G2(31周)和G3(36周),EHG监测在G2和G3组之间的CA为97.7%。

3 子宫肌电监测与其他宫缩监测方法的对比

部分研究同时采用了两种甚至三种宫缩监测方法,以对比不同方法间的差异。Manner等^[13]的研究选取了134例足月分娩和51例早产孕妇,记录孕周从24~41周不等,同时记录下了Toco图以初步确认是否存在宫缩。该研究将记录分为足月临产、足月未临产和早产临

产、早产未临产组,最终结果表明,EHG监测成功分辨出了92%(12/13)的早产临产孕妇,而仅分辨出了71%(27/38)的早产未临产孕妇。Saleem等^[14]对Term-Preterm EHG DataSet with Tocogram数据库进行的分析结果表明,单独使用EHG监测时,AUC=0.93,CA=0.84,而联合使用EHG监测和Toco监测时,AUC=0.97,CA=0.91,该数据库同时记录了EHG信号和Toco信号,包括8例早产和10例足月分娩,另外还包括5例未妊娠妇女。这项研究未对单独使用Toco监测的诊断价值进行分析,但从该研究的结果我们可以看出,两种方法的联合使用优于单一方法的监测,这也为EHG监测的应用提出了一个新的方向。Lucovnik等^[15]的研究较全面地比较了EHG与Bishop评分、宫颈长度等的诊断价值,记录了共116例患者的EHG,其中早产临产的20例,早产未临产的68例,足月临产的22例,足月未临产的6例,最终结果表明,在预测7天内发生的早产分娩时,EHG监测的AUC=0.96,相对应的Bishop评分、Toco和经阴道测量宫颈长度的AUC分别为0.72、0.67和0.54。

Euliano等^[16]研究比较了EHG、IUPC和Toco三种常用的宫缩监测方法,该研究纳入了73例临产孕妇,在胎膜破裂后同时进行IUPC、EHG和Toco监测。以IUPC作为金标准,EHG的灵敏度达到了0.89,而Toco的灵敏度只有0.62;将孕妇按体质量指数(body mass index, BMI)>35 kg/m²和BMI≤35 kg/m²分为肥胖组和非肥胖组,Toco在非肥胖组中的灵敏度为0.67,肥胖组中为0.51,EHG则分别为0.93和0.82,因此,该研究结论认为EHG无论对肥胖孕妇抑或非肥胖孕妇,在宫缩识别中均具备更好的表现。

4 子宫肌电监测方法的优点

多项研究表明,与临床上广泛使用的Toco监测相比,子宫肌电监测具有更高的灵敏度和特异度,尤其是在BMI较高的孕妇中。EHG监测优于临床上目前使用的其他方法。而且,由于EHG监测是无创的,相比IUPC监测,EHG监测不会增加宫内感染等产科并发症的风险,在成本上也不存在额外的劣势。

当将EHG与其他临床信息(如孕周、Bishop评分、宫颈长度、年龄、产次等)结合起来预测早产时,我们认为这一方法将发挥更大的作用。同时,EHG的结果同样可以帮助我们增强对妊娠和分娩过程中机制的理解。

5 子宫肌电监测方法的不足

EHG目前也存在许多不足,最大的挑战是信号的质量问题^[7],由于信号的幅度较低,且容易受到运动、胎动、心脏活动和呼吸等活动的干扰,需要提前进行皮肤处理使电极间的阻抗降低,但仍难以获得高质量的信号记录。孕早期的宫缩较为稀发且弱,导致这一问题更

为突出。许多研究需要对信号进行初步筛选,去除质量较差的记录,这也是大部分研究选择的单次记录时间在1 h 以下的原因。此外,目前仍有许多研究^[17]依赖人工筛选和标记宫缩的信号段,或依赖 Toco、IUPC 等其他方法标记出的宫缩信号段,自动识别 EHG 中的爆发性信号(宫缩)段仍对算法提出了更高的挑战。同时,各研究使用的算法和 EHG 记录系统等硬件都不尽相同,因此结果所计算出的诊断价值也差异较大,难以保证在临床应用中达到文献所描述的效果。

尽管存在以上种种不足,但市面上已出现了 GE 公司的 Novii 无线系统、Bloomlife 公司的智能监测仪等采用 EHG 方法监测宫缩的产品,虽然这些产品由于价格成本等原因仍未得到大规模的推广及应用,但是我们相信,作为一种无创方法,它拥有高度的便携性、更优的灵敏度和特异度,将 EHG 监测与其他临床方法如 Toco、经阴道测量宫颈长度、生化标记物水平检测等结合,可以令它更好地发挥自己的优势。

随着 EHG 监测的进一步研究与规范化、标准化,它将在早产的预测与防治中发挥更大的作用,有效地减少先兆早产的误诊与过度治疗,同时帮助医务人员及时对患者采取必要的预防早产措施。

【参考文献】

- [1] Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants [J]. *The Journal of Pediatrics*, 2009, 154(2): 169-176.
- [2] Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, et al. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2004, 24(5): 554-557.
- [3] Schlembach D, Maner WL, Garfield RE, et al. Monitoring the progress of pregnancy and labor using electromyography [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2009, 144(Suppl 1): S33-S39.
- [4] 魏晓. 基于虚拟仪器技术的宫缩压力监测平台设计与实现 [D]. 杭州: 杭州电子科技大学, 2015.
- [5] Harper LM, Shanks AL, Tuuli MG, et al. The risks and benefits of internal monitors in laboring patients [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, 209(1): 38. e 1-38. e 6.
- [6] Wilmink FA, Wilms FF, Heydanus R, et al. Fetal complications after placement of an intrauterine pressure catheter: a report of two cases and review of the literature [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*, 2008, 21(12): 880-883.
- [7] Garcia-Casado J, Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, et al. Electrohysterography in the diagnosis of preterm birth: a review [J]. *Physiological Measurement*, 2018, 39(2): 02TR01.
- [8] Mischi M, Chen C, Ignatenko T, et al. Dedicated entropy measures for early assessment of pregnancy progression from Single-Channel electrohysterography [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2018, 65(4): 875-884.
- [9] Fele-Zorz G, Kavsek G, Novak-Antolic Z, et al. A comparison of various linear and non-linear signal processing techniques to separate uterine EMG records of term and pre-term delivery groups [J]. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 2008, 46(9): 911-922.
- [10] Ahmed M, Chanwimalueang T, Thayyil S, et al. A multivariate multiscale fuzzy entropy algorithm with application to uterine EMG complexity analysis [J]. *Entropy*, 2016, 19(1): 2.
- [11] Marque CK, Terrien J, Rihana S, et al. Preterm Labour detection by use of a biophysical marker: the uterine electrical activity [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2007, 7(Suppl 1): S5.
- [12] Diab M, Marque C, Khalil M. An unsupervised classification method of uterine electromyography signals: classification for detection of preterm deliveries [J]. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2009, 35(1): 9-19.
- [13] Maner WL, Garfield RE. Identification of human term and preterm labor using artificial neural networks on uterine electromyography data [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2007, 35(3): 465-473.
- [14] Saleem S, Saeed A, Usman S, et al. Granger causal analysis of electrohysterographic and tocographic recordings for classification of term vs. preterm births [J]. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 2020, 40(1): 454-467.
- [15] Lucovnik M, Maner WL, Chambliss LR, et al. Noninvasive uterine electromyography for prediction of preterm delivery [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011, 204(3): 228. e1-10.
- [16] Euliano TY, Nguyen MT, Darmanjian S, et al. Monitoring uterine activity during labor: a comparison of 3 methods [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, 208(1): 66. e1-66. e6.
- [17] Huber C, Shazly SA, Ruano R. Potential use of electrohysterography in obstetrics: a review article [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, 34(10): 1666-1672.

(收稿日期:2020-11-20 编辑:伍励)