CGP Chinese General Practice
February 2022, Vol.25 No.6

· 新进展 ·

不明位置妊娠的研究进展

时娟娟[1]，崔秀娟[1]，张丹[2]，蔺莉[3*]

扫描二维码
查看原文

【摘要】 不明位置妊娠（PUL）是一个描述性术语，虽然多数PUL随后被诊断为自然流产或可存活的宫内妊娠，但仍有7%~20%发生异位妊娠。由于异位妊娠相关发病率和死亡率的潜在风险，提示临床需警惕PUL评估和治疗的相关问题。本文将从PUL的分类、随访相关工具以及治疗方法进行综述，旨在为临床医生提供更多参考。

【关键词】 妊娠，异位；不明位置妊娠；妊娠；孕酮；绒毛膜促性腺激素；流产；随访；治疗

【中图分类号】 R 714.22 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.010

时娟娟，崔秀娟，张丹，等. 不明位置妊娠的研究进展［J］. 中国全科医学，2022，25（6）：766-770.［www.chinagp.net］

SHI J J，CUI X J，ZHANG D，et al. Latest research on pregnancy of unknown location［J］. Chinese General Practice，2022，25（6）：766-770.

Latest Research on Pregnancy of Unknown Location

SHI Juanjuan[1]，*CUI Xiujuan*[1]，*ZHANG Dan*[2]，*LIN Li*[3*]

1.No.1 Gynecology Department，Tengzhou Central People's Hospital Affiliated to Jining Medical University，Tengzhou 277599，China

2.TCM Pharmacy，Tengzhou Central People's Hospital Affiliated to Jining Medical University，Tengzhou 277599，China

3.Department of Obstetrics and Gynecology，Peking University International Hospital，Beijing 102206，China

**Corresponding author：LIN Li，Professor，Chief physician；E-mail：linli488@aliyun.com*

【Abstract】 Pregnancy of unknown location （PUL） is a descriptive term，and while most cases of PUL are subsequently diagnosed with a spontaneous abortion or viable intrauterine pregnancy，7% to 20% develop to ectopic pregnancy. The potential risk of ectopic pregnancy-related morbidity and mortality suggests that clinical attention should be paid to PUL assessment and treatment. We reviewed the latest research on PUL，including its classification，follow-up tools and treatment-related issues，in order to provide more references for clinicians.

【Key words】 Pregnancy，ectopic；Pregnancy of unknown location；Pregnancy；Progesterone；Chorionic gonadotropin；Abortion；Follow-up；Treatment

不明位置妊娠（pregnancy of unknown location，PUL）是人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，HCG）阳性而经阴道超声（transvaginal ultrasonography，TVUS）检查没有明确的宫内或异位妊娠（ectopic pregnancy，EP）证据[1-2]。虽然98%的妊娠通常植入子宫腔，但子宫腔以外部位可能发生异常或异位植入。EP有器官破裂和大出血的危险，因此早期诊断对其安全处理至关重要。早期诊断难以完成时，密切的随访和系统的诊断方法利于妊娠定位，并将EP发病率降到最低。

PUL的处理方法多样，但通常缺乏明确的证据基础。临床工作中需要对EP风险高及风险低的妇女分别进行更深入及更合理的随访。本文从PUL的分类、随访及治疗方面进行综述，旨在为临床医生提供最新证据的概述，以利于对PUL患者的管理。

1 PUL的分类

对于PUL的管理，临床常见问题是最初定义的不同。目前已发表多种共识文件解决这一问题[3-5]，被广泛接受的是发表在Fertility and Sterility上的分类共识[4]。

PUL有4种可能的妊娠结果：（1）宫内妊娠（intrauterine pregnancy，IUP）：在这种情况下，超声检查在早期进行，并没有发现IUP。34%~40%的PUL患者随访超声检查可以定位到IUP[6]。IUP被分为可行的IUP和不可行的IUP。可行的IUP又可分为妊娠期胎儿存活的IUP和胎儿存活不确定的IUP。妊娠期胎儿存活的IUP：超声表现与胎龄相符。胎儿存活不确定的IUP：超声证据明确，然而，超声检查不足以判断

基金项目：2020年山东省中医药科技项目（2020Q086）；2017年济宁医学院教师科研扶持基金（JY2017FS040）

1.277599 山东省滕州市，济宁医学院附属滕州市中心人民医院妇一科

2.277599 山东省滕州市，济宁医学院附属滕州市中心人民医院中药房

3.102206 北京市，北京大学国际医院妇产科

*通信作者：蔺莉，教授，主任医师；

E-mail：linli488@aliyun.com

本文数字出版日期：2021-07-30

妊娠是否可行。不可行的 IUP：超声表现为无胚妊娠、流产或妊娠产物残留。（2）失败的 PUL（failed PUL，PULF）：妊娠的自然结局为 HCG 阴性，但妊娠的确切位置（即 IUP 或 EP）无法确定。初次检查后未发现 IUP，44%~69% 的 PUL 常见的结果是妊娠的自然消退，HCG 在没有任何干预的情况下降至 0[7]。生化妊娠（biochemical pregnancy）即发生在妊娠 5 周内的早期流产，是指精子和卵子结合后未能成功输送到子宫腔内着床且随着月经一起流产的现象。临床上表现为血清 HCG>3 mU/ml 或者尿妊娠试验阳性，但超声检查宫腔内外均未见到孕囊，然后妊娠状态自然终止。随着辅助生殖技术的广泛应用，生化妊娠的高发生率日益受到关注。目前生化妊娠的归类不明确，生化妊娠又称为 PUL、隐匿性流产、妊娠丢失[8-10]。生化妊娠的处理关键是确定妊娠部位，目前尚无特定的处理方法。生化妊娠最重要的处理阶段是确保 HCG 水平下降到无法检出以确定排除 EP，同时应尽量使患者的心理负担最小化。（3）EP：PUL 不应被认为是 EP 或 EP 的同义词，除非有其他证明。7%~20% 的 PUL 会在超声检查或诊断性手术后被确诊为 EP[7]。（4）持续性 PUL（persistent PUL，PULP）：血清 HCG 轻微升高或处于稳定期，超声未确定孕囊位置，即 PULP。这些病例通常是较小的 EP，超声无法检测到，或者妊娠产物残留在滋养细胞活跃的子宫腔内[11]。PULP 结果有以下情况：不可见 EP：子宫排空后 HCG 增加。治疗的 PULP：在未通过超声、腹腔镜或子宫排空确认妊娠位置的情况下使用甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）。缓解的 PULP：这种类型出现在预期的处理或子宫排空后，组织病理学无绒毛组织的证据，HCG 转为阴性。组织学 IUP：组织病理学发现子宫内膜绒毛组织。

临床为合理化 PUL 的管理，通常将 PUL 分为低风险（IUP 和 PULF）和高风险（EP 和 PULP）[12]。这种风险分层的目的是使低风险 PUL 的患者避免不必要的随访和干预，同时将随访重点集中在高风险 PUL 患者。

2 随访

PUL 不是一种诊断，因此应对患者进行随访，直至确诊。虽然在 PUL 的定义和分类方面存在共识，但 PUL 后续评估方案缺乏。在 PUL 随访中，生物标志物常用于临床，帮助确定妊娠的位置和胚胎生存能力。临床应用和验证的有效的生物标志物是孕酮和血清 HCG。除此之外，数字预测模型及超声检查也应用于 PUL 的随访。

2.1 孕酮 孕酮是成功妊娠和无效妊娠的有效鉴别指标，但在区分 EP 和自然流产方面的预测准确性较差。孕酮 <5 μg/L 被诊断为无效妊娠，>20 μg/L 与正常 IUP 相关，然而多数 EP 的孕酮为 5~20 μg/L。孕酮用于评估妊娠生存能力，但不能预测 PUL 的位置。一项前瞻性研究评估 252 例孕酮 <10 nmol/L 的患者发现，PULF 阳性预测值为 98.2%〔95%*CI*（96.8%，99.7%）〕[13]。孕酮有助于识别 PULF，因其被归类于低风险的 PUL，故可减少检查和随访天数。选择孕酮为 10 nmol/L 作为阈值需要权衡，因其与更多的 EP 被错误归类为低风险有关。另一方面，黄体酮使用的增加导致阈值降低，绝大部分的可见 IUP 被归类为高风险[14]。

2.2 HCG 及 HCG 比值 HCG 是 PUL 随访中应用最广泛的生物标志物。单一血清 HCG 不能用于预测 PUL 的结果。通常根据血清 HCG 超声阈值，诊断正常 IUP。血清 HCG 超声阈值即当血清 HCG 水平超过一特定界值时超声检查可显示正常 IUP。既往 HCG 阈值设定为 1 500~2 000 mU/ml。如果 HCG 分别为 1 500 mU/ml 和 2 000 mU/ml，则显示妊娠囊的概率分别为 80.4% 和 91.2%[15]。在 PUL 中，HCG 为 2 000~3 000 mU/ml 时，IUP 发生率约为 2%；HCG>3 000 mU/ml 时，IUP 发生率约为 0.5%[16]。近年来，HCG 超声阈值予以提高，美国妇产科医师学会（ACOG）将 HCG 为 3 500 mU/ml 作为阈值，以避免潜在的误诊以及可能的正常 IUP 终止[17]。高于 HCG 超声阈值不可见妊娠囊的原因有多胎妊娠、检查者的经验、超声分辨率、肥胖、子宫肌瘤、子宫内膜息肉以及实验室使用的 HCG 标准[18]。

超声检查没有明确的 IUP 或 EP 证据时，需重复检测 HCG，通常在间隔 48 h 再次测量。HCG 在 48 h 与 0 h 血清滴度的差异称为 HCG 比值，是 PUL 患者随访的常用观察指标。正常 IUP，48 h 内血清 HCG 水平至少会增加 53%~66%；48 h HCG 增加 >66%（HCG 比值 >1.66）高度提示可行的 IUP；48 h 内增加 <53% 可能是早孕失败或 EP；48 h 内增加 >53%，HCG 水平 >3 500 mU/ml，并且仍然没有 IUP 的证据，则极有可能发生 EP；如果 HCG 增加 ≤ 66%（HCG 比值 ≤ 1.66）或减少 ≤ 13%（HCG 比值 ≥ 0.87），那么 EP 和 PULP 的发生率增加；HCG 滴度下降提示妊娠未进展，HCG 下降 >13%（HCG 比值 <0.87）提示 PULF，灵敏度为 92.7%〔95%*CI*（85.6%，96.5%）〕，特异度为 96.7%〔95%*CI*（90.0%，99.1%）〕[19]。

为探索更加方便和经济的检测方法，有学者将肌酐校正后的尿 HCG 比值〔尿 HCG 浓度（pmol/L）/尿肌酐浓度（mmol/L）〕用于 PUL 的研究，结果表明，肌酐校正后的尿 HCG 比值对于区分 IUP 和 PULF 较好〔受试者工作特征曲线下面积（AUC）为 0.83~0.84〕，在区分低风险和高风险 PUL 方面具有适度的临床效用（AUC 为 0.69）[20]。然而，目前的结果并不推荐在 PUL 的临床管理中使用肌酐校正后的尿 HCG 比值。

虽然临床常应用 HCG 和孕酮，但许多生物标志物已被研究作为 PUL 的预测因子，例如：肌酸激酶、血管内皮生长因子、激活素 B、白血病抑制因子、妊娠相关血浆蛋白、甲胎蛋白、激活素 A、无细胞胎儿 DNA、雌二醇、松弛素、抑制素 A、癌胚抗原 25、白介素 6、白介素 8 和肿瘤坏死因子。但研究结果表明，单一的生物标志物不能够确定 PUL 的风险程度[21-23]。

2.3 数字预测模型 近年来，多项式逻辑回归数字模型已应用于预测 PUL 的风险程度，以利于 PUL 的诊断及治疗。常见的模型为 M4 风险预测模型和 M6 风险预测模型。M4 风险预测模型是基于初始 HCG 和 HCG 比值的逻辑回归模型。在 M4 风险预测模型中插入 HCG 值可以计算 PUL 转为 EP、IUP 或 PULF 的风险，是预测 EP 结局的较佳方法[24]，且能很好

地鉴别 PULF 和 IUP。如果该模型估计 EP 的风险率为 5%，则估计风险率 >5% EP 为高风险。低风险患者在 2 周内进行尿 HCG 检测（其中 PULF 的风险大于 IUP 的风险）或 1 周内 TVUS 检查（IUP 的风险大于 PULF 的风险）。对于高风险患者，每 48 h 测量 1 次血清 HCG 和 TVUS 检查。

M6 风险预测模型是在 M4 风险预测模型基础上进行改进，对于 EP 预测及 PUL 的分类优于 M4 风险预测模型[25]。M6 的预测因子是初始 HCG、HCG 比值和初始孕酮。此外，该模型还提出了两步分诊策略（2ST），以利于 PUL 的管理。如果初始孕酮≤ 2 nmol/L，第 1 步将 PUL 归类为 EP 的低风险，2 周后进行尿 HCG 检测以确认阴性结果。反之，建议在 48 h 复查 HCG。第 2 步与 M4 风险预测模型相似，对于 EP 的预测风险≥ 5% 时，则使用 HCG 比值对无风险评估的患者进行分类。如果 HCG 比值为 0.87~1.66，则患者被划分为 EP 的高危人群；如果 HCG 比值 <0.87，则 PUL 被归类为 PULF；如果 HCG 比值 >1.66，则 PUL 被归类为 IUP。M6 风险预测模型的两步方案有效地将多数 PUL 女性划分为低 EP 风险人群，在 2 次就诊后尽量减少对这些患者的随访[26]。由此可知，使用数学预测模型预测 PUL 结果并尽量减少后续评估和实验室检查的次数为临床随访提供了便捷；然而，仍需在多中心和不同人群中进行大样本随机试验验证这些数学预测模型。

2.4 超声检查 超声检查常用于评价和管理 PUL，是确定早期妊娠位置的最佳检查方法。TVUS 检查优于经腹超声检查。在伦敦进行的一项研究表明，TVUS 检查可以确定 91.3% 的妊娠位置，其中 89.6% 诊断为 IUP，1.7% 诊断为 EP，8.7% 诊断为 PUL。单独 TVUS 检查诊断 EP 的灵敏度为 73.9%，特异度为 98.3%[18]。对于 PUL，不推荐单独进行 TVUS 检查。附件有时可能位于较高的位置，需要结合经腹部超声检查才能显示和识别[18]。

IUP 最初超声声像是一个位于宫腔蜕膜偏心位置的小囊，然后演变成囊被 2 个同心圆的回声环包围，称为双蜕膜征。妊娠 5 周双蜕膜征消失，超声检查可见卵黄囊。一般在妊娠 6 周通过 TVUS 探查到胎芽。超声检测到胎心搏动，可以确诊 IUP。患有子宫肌瘤或体质指数（BMI）较高患者，确定 IUP 可能被推迟，巨大子宫肌瘤时可考虑 MRI 检查，但需要权衡使用钆造影剂的潜在风险[27]。

早孕流产是指妊娠期 <12 周的无效妊娠，可细分为无胚妊娠和有胎妊娠。早期妊娠损失发生在 25% 的妊娠试验阳性和至少 10% 的临床认可妊娠后[19]。早期妊娠损失包括以下情况[28]：平均孕囊直径 >25 mm，无胚胎；顶臀长 >7 mm，无胎心搏动；超声证实妊娠囊 14 d 以上但没有卵黄囊；妊娠囊出现 11 d 以上、有卵黄囊而无胎心；之前出现妊娠囊或卵黄囊确认 IUP 患者阴道出血后子宫腔无卵黄囊或妊娠囊。

超声诊断 EP 的明确证据依赖于特征性的宫外影像，以及没有明确的 IUP 证据。超过 60% 的 EP 表现为与卵巢分离的不均匀肿块；约 20% 呈高回声环；13% 宫外有明显的妊娠囊，有或无胎芽[29]。因很难与黄体的典型表现区分，明确诊断有时是困难的。超声发现低回声积液而没有双蜕膜征或没有明确的卵黄囊，不能排除 EP。TVUS 诊断 EP 的灵敏度为 73%~93%，与孕龄和超声医师的经验有关[30]。

3 治疗

虽然 PUL 最终的诊断是早期可行的 IUP、流产或者 EP，但对于何时或是否需要干预以明确诊断，临床尚无共识[31]。FLYNN 等[32]建议通过是否有妊娠愿望的关键因素来指导患者的管理。对于期望妊娠患者进行谨慎的保守治疗，意外妊娠患者采取适当的主动管理。一项多中心随机对照试验为 PUL 患者采取预期管理和主动管理（包括吸宫术及 MTX）的优劣的循证治疗提供指导[33]。

3.1 期待治疗 对于有妊娠愿望或不确定妊娠的患者，只要血流动力学稳定，应该对 PUL 进行预期管理，其目的是在密切监测下保证患者的安全，同时减少中断妊娠的可能性。但应告知期待治疗中患有 EP 及其相关并发症的风险[12]。目前仍然基于血清 HCG 超声阈值、HCG 在 48 h 内变化以及可能出现的症状和体征进行处理。病情稳定且有低至中度 EP 风险的患者应在 48 h 内再次检测 HCG。如果 HCG 适当升高，则可以继续检测，直至 HCG 为 2 500~3 500 mU/ml，此时应进行 TVUS 检查，以确定 IUP。若 HCG 下降 >50%，妊娠很可能自行结束，每隔 7 d 检测 HCG。4 d 内 HCG 下降 85% 或 7 d 内下降 95% 可以排除 EP，此类患者不需再监测。如果 HCG 下降 <50%，应积极处理，因为可能为 EP。正常妊娠 HCG 在 48 h 至少要增加 33%[34]。如果 HCG 在 48 h 内上升 <33%，应告知患者 EP 的可能性极大。也有少见但可能的异常情况，即尽管 HCG 趋势异常，结果是正常妊娠[35]。当患者愿意继续妊娠，即使 HCG 趋势异常，也可以谨慎选择保守治疗，详细告知风险，并严格监测。

3.2 MTX 治疗 MTX 已被用于治疗临床稳定的 PULP 以及可疑 EP。使用 MTX 对 PULP 进行经验治疗可以最小化手术干预，是某些情况下 EP 的一线治疗选择。OZYUNCU 等[36]研究发现，MTX 在 PUL 和输卵管妊娠治疗的成功率分别为 95% 和 61.1%。VAN MELLO 等[37]随机选取 73 例 HCG ≤ 2 000 mU/ml 的 EP 及 PUL 患者进行 MTX 或期待治疗，结果表明 MTX 可以安全有效地治疗 PUL，但 MTX 治疗并不优于期待治疗。为防止化疗药物的过度使用，对于没有显像的 EP，期待治疗可能是最佳策略，以减少成本和药物不良反应。FRIDMAN 等[38]报道多数疑似 EP 的患者缺乏明确的 EP 超声特征，此种情况应推迟使用 MTX，以防止对 IUP 患者使用 MTX。美国的一项研究发现，当超声显示 PUL 和 HCG 超声阈值超过参考范围时，88.3% 的医生建议选择干预治疗前复查 HCG。当超声和 HCG 检测显示不可行妊娠时，36.5% 会提供刮宫，31.3% 会提供 MTX 治疗[39]。INSOGNA 等[40]研究发现，当 PUL 患者 HCG 高于超声阈值时，89.2% 的患者不会被干预治疗。当检测到不可行妊娠时，MTX 和子宫排空术治疗结果间无统计学差异。上述研究结果表明，对于 PUL 的治疗并没有达成共识，期待治疗、药物或手术治疗无优劣区分。由于化疗药物的致畸可能，对于有生育要求患者谨慎使用 MTX，并建议患者在接受 MTX 治疗至少 3 个月后再次妊娠。

3.3 手术治疗 手术治疗即组织病理学检查，以确认子宫腔内是否存在滋养细胞或绒毛组织。常用诊断性刮宫术 / 吸宫

术或患者自行排出的组织送检确认是否 IUP，对于自然流产患者可能是最终治疗方法。通过此方法证明，有多达 50% 的 PULP 女性发生 EP，50% 的女性发生流产[39]。

刮宫术或吸宫术可用于区分 EP 和不能存活的 IUP，而此两类患者是未来妊娠需要重点咨询的对象。因为 EP 的病史会增加复发的风险，不能存活的 IUP 可能与复发性流产有关，子宫排出物中存在绒毛可用于诊断不能存活的 IUP。部分患者组织病理未发现绒毛，应在子宫排空前和排空 24 h 后进行 HCG 检测。如果 HCG 在子宫排空后下降至少 15%，则诊断为不能存活的 IUP；如果 HCG 水平稳定或升高，那么最有可能的诊断是 EP，患者将接受 MTX 治疗，因为发生不完全子宫排空可能性小。但子宫内膜样本中缺乏滋养细胞或绒毛并不能确定 EP，因有 15%~40% 的早期或失败的宫内妊娠被漏诊可能[40]。组织学证实通常需要终止妊娠，因此，无生育要求患者可以进行终止妊娠的诊治方法；有生育要求患者尤其不孕症患者，应慎重选择此方法，需综合多项检查结果，进行评估和咨询。

PUL 的管理策略选择基于医疗机构和医生对该病的认知[41]。目前 3 种治疗方案的利弊比较难以平衡，需要强调的是，进行手术或药物治疗前应首先确定 PUL 是否可以存活。

4 小结

总之，PUL 是一个具有挑战性的临床问题，应该进行一系列的评估，直到 IUP、EP 或妊娠失败被诊断出来。错误的诊断可能会导致严重的并发症，必须仔细评估患者的风险、检查结果以及干预与期待治疗的危害，最终需依据患者的情况和是否有继续妊娠的意愿进行个性化的治疗。

作者贡献：时娟娟负责文章的构思与设计、论文的撰写与修订；崔秀娟负责文章的构思与设计、论文的修订；张丹负责文献资料的收集；蔺莉负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略：

以“Pregnancy of unknown location”为英文关键词检索 PubMed，以“不明位置妊娠”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台，检索时间为 2015 年 1 月至 2021 年 2 月，个别研究放宽至 2010 年 1 月至 2021 年 2 月，纳入与本研究主题有关的临床试验、Meta 分析 / 系统评价、随机对照试验、评论、图书和文件，排除个案报道。

参考文献

[1] CARUSI D. Pregnancy of unknown location：Evaluation and management［J］. Semin Perinatol，2019，43（2）：95-100. DOI：10.1053/j.semperi.2018.12.006.

[2] RUBAL L，CHUNG K. Do you need to definitively diagnose the location of a pregnancy of unknown location? The case for“yes”［J］. Fertil Steril，2012，98（5）：1078-1084. DOI：10.1016/j.fertnstert.2012.09.033.

[3] CONDOUS G，TIMMERMAN D，GOLDSTEIN S，et al. Pregnancies of unknown location：consensus statement［J］. Ultrasound Obstet Gynecol，2006，28（2）：121-122. DOI：10.1002/uog.2838.

[4] BARNHART K，VAN MELLO N M，BOURNE T，et al. Pregnancy of unknown location：a consensus statement of nomenclature，definitions，and outcome［J］. Fertil Steril，2011，95（3）：857-866. DOI：10.1016/j.fertnstert.2010.09.006.

[5] KOLTE A M，BERNARDI L A，CHRISTIANSEN O B，et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability：a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group［J］. Hum Reprod，2015，30（3）：495-498. DOI：10.1093/humrep/deu299.

[6] FIELDS L，HATHAWAY A. Key concepts in pregnancy of unknown location：identifying ectopic pregnancy and providing patient-centered care［J］. J Midwifery Womens Health，2017，62（2）：172-179. DOI：10.1111/jmwh.12526.

[7] KIRK E，BOTTOMLEY C，BOURNE T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location［J］. Hum Reprod Update，2014，20（2）：250-261. DOI：10.1093/humupd/dmt047.

[8] SCHUNEMAN M，VON WALD T，HANSEN K. Pregnancy of unknown location［J］. S D Med，2015，68（4）：163-167.

[9] HUCHON C，DEFFIEUX X，BEUCHER G，et al. Pregnancy loss：French clinical practice guidelines［J］. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol，2016，201：18-26. DOI：10.1016/j.ejogrb.2016.02.015.

[10] 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.
CHEN G Q，QIAO C. Research progress of pathogenesis and treatment of biochemical pregnancy［J］. Chin J Fam Plan Gynecotokology，2016，8（9）：16-19.

[11] PEREIRA P P，CABAR F R，GOMEZ Ú T，et al. Pregnancy of unknown location［J］. Clinics（Sao Paulo），2019，74：e1111. DOI：10.6061/clinics/2019/e1111.

[12] BOBDIWALA S，AL-MEMAR M，FARREN J，et al. Factors to consider in pregnancy of unknown location［J］. Women's Heal Lond Engl，2017，13（2）：27-33. DOI：10.1177/1745505717709677.

[13] CORDINA M，SCHRAMM-GAJRAJ K，ROSS J A，et al. Introduction of a single visit protocol in the management of selected patients with pregnancy of unknown location：a prospective study［J］. BJOG：Int J Obstet Gynaecol，2011，118（6）：693-697. DOI：10.1111/j.1471-0528.2011.02893.x.

[14] GUHA S，AYIM F，LUDLOW J，et al. Triaging pregnancies of unknown location：the performance of protocols based on single serum progesterone or repeated serum hCG levels［J］. Hum Reprod，2014，29（5）：938-945. DOI：10.1093/humrep/deu045.

[15] CONNOLLY A，RYAN D H，STUEBE A M，et al. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum beta-HCG in early pregnancy［J］. Obstet Gynecol，2013，121（1）：65-70. DOI：10.1097/aog.0b013e318278f421.

[16] DOUBILET P M，BENSON C B，BOURNE T，et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester［J］. N Engl J Med，2013，369（15）：1443-1451. DOI：

10.1056/NEJMra1302417.

[17] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.193: tubal ectopic pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2018, 131 (3): e91-103. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002560.

[18] MAUSNER GEFFEN E, SLYWOTZKY C, BENNETT G. Pitfalls and tips in the diagnosis of ectopic pregnancy [J]. Abdom Radiol: NY, 2017, 42 (5): 1524-1542. DOI: 10.1007/s00261-016-1020-4.

[19] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.200: early pregnancy loss [J]. Obstet Gynecol, 2018, 132 (5): e197-207. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002899.

[20] BOBDIWALA S, HARVEY R, ABDALLAH Y, et al. The potential use of urinary hCG measurements in the management of pregnancies of unknown location [J]. Hum Fertil (Camb), 2020: 1-8. DOI: 10.1080/14647273.2020.1777590.

[21] BARNHART K, SPEICHER D W. Molecular diagnosis of ectopic pregnancy [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2011, 11 (8): 759-762. DOI: 10.1586/erm.11.72.

[22] SENAPATI S, BARNHART K T. Biomarkers for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location[J]. Fertil Steril, 2013, 99(4): 1107-1116. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.038.

[23] CHETTY M, SAWYER E, DEW T, et al. The use of novel biochemical markers in predicting spontaneously resolving 'pregnancies of unknown location'[J]. Hum Reprod, 2011, 26(6): 1318-1323. DOI: 10.1093/humrep/der064.

[24] BOBDIWALA S, SASO S, VERBAKEL J Y, et al. Diagnostic protocols for the management of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis [J]. BJOG, 2019, 126(2): 190-198. DOI: 10.1111/1471-0528.15442.

[25] CHRISTODOULOU E, BOBDIWALA S, KYRIACOU C, et al. External validation of models to predict the outcome of pregnancies of unknown location: a multicentre cohort study [J]. BJOG: Int J Obstet Gy, 2021, 128 (3): 552-562. DOI: 10.1111/1471-0528.16497.

[26] BOBDIWALA S, CHRISTODOULOU E, FARREN J, et al. Triaging women with pregnancy of unknown location using two-step protocol including M6 model: clinical implementation study [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 55 (1): 105-114. DOI: 10.1002/uog.20420.

[27] CARUSI D. Pregnancy of unknown location: Evaluation and management [J]. Semin Perinatol, 2019, 43 (2): 95-100. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.12.006.

[28] CALLEN P W, NORTON M E, SCOUTT L M, et al. Callen's ultrasonography in obstetrics and gynecology [M]. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier, 2017: 626-703.

[29] PONTIUS E, VIETH J T. Complications in early pregnancy [J]. Emerg Med Clin N Am, 2019, 37 (2): 219-237. DOI: 10.1016/j.emc.2019.01.004.

[30] SCIBETTA E W, HAN C S. Ultrasound in early pregnancy: viability, unknown locations, and ectopic pregnancies [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2019, 46 (4): 783-795. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.07.013.

[31] FADEN M S, KHAYAT S, BROWN R N. Pregnancy of unknown location: a survey-based evaluation of when and why physicians intervene? [J]. JOGC, 2017, 39 (5): 335-340. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.01.007.

[32] FLYNN A N, SCHREIBER C A, ROE A, et al. Prioritizing desiredness in pregnancy of unknown location [J]. Obstet Gynecol, 2020, 136 (5): 1001-1005. DOI: 10.1097/aog.0000000000004124.

[33] BARNHART K T, SAMMEL M D, STEPHENSON M, et al. Optimal treatment for women with a persisting pregnancy of unknown location, a randomized controlled trial: The ACT-or-NOT trial [J]. Contemp Clin Trials, 2018, 73: 145-151. DOI: 10.1016/j.cct.2018.09.009.

[34] BARNHART K T, GUO W S, CARY M S, et al. Differences in serum human chorionic gonadotropin rise in early pregnancy by race and value at presentation [J]. Obstet Gynecol, 2016, 128 (3): 504-511. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001568.

[35] BENOR A, GRAZI R, KULAK D. A case report of an abnormal trend in hCG levels in a pregnancy complicated by ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Case Rep Women's Heal, 2019, 21: e00096. DOI: 10.1016/j.crwh.2019.e00096.

[36] OZYUNCU O, TANACAN A, DURU S A, et al. Methotrexate therapy for ectopic pregnancies: a tertiary center experience [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2018, 40 (11): 680-685. DOI: 10.1055/s-0038-1675807.

[37] VAN MELLO N M, MOL F, VERHOEVE H R, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison [J]. Hum Reprod, 2013, 28 (1): 60-67. DOI: 10.1093/humrep/des373.

[38] FRIDMAN D, HAWKINS E, DAR P, et al. Methotrexate administration to patients with presumed ectopic pregnancy leads to methotrexate exposure of intrauterine pregnancies [J]. J Ultrasound Med, 2019, 38 (3): 675-684. DOI: 10.1002/jum.14751.

[39] PARKS M A, BARNHART K T, HOWARD D L. Trends in the management of nonviable pregnancies of unknown location in the United States [J]. Gynecol Obstet Invest, 2018, 83 (6): 552-557. DOI: 10.1159/000488760.

[40] INSOGNA I G, FARLAND L V, MISSMER S A, et al. Outpatient endometrial aspiration: an alternative to methotrexate for pregnancy of unknown location [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217 (2): 185.e1-185.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.04.023.

[41] PARKS M A, BARNHART K T, HOWARD D L. Trends in the management of nonviable pregnancies of unknown location in the United States [J]. Gynecol Obstet Invest, 2018, 83 (6): 552-557. DOI: 10.1159/000488760.

（收稿日期：2021-03-21；修回日期：2021-05-20）
（本文编辑：贾萌萌）