

先兆流产患者绒毛膜下血肿的危险因素及妊娠结局分析

徐田田, 伦巍巍, 王鹏冉, 何园方

(郑州大学第三附属医院 产二, 河南 郑州 450052)

摘要: **目的** 研究孕早期先兆流产孕妇出现绒毛膜下血肿 (SCH) 的危险因素及其对妊娠结局产生的不良影响。**方法** 回顾性收集 2021 年 1 月至 2022 年 6 月就诊于郑州大学第三附属医院就诊的先兆流产合并 SCH 的孕妇 89 例作为 SCH 组, 选取同期就诊的先兆流产孕妇 106 例作为正常组, 统计并分析两组孕妇的免疫指标、妊娠期并发症和妊娠结局如流产、早产和足月产及新生儿情况。**结果** 两组孕妇血清学检测结果相比较, SCH 组的血同型半胱氨酸、狼疮抗凝物阳性率、抗心磷脂抗体阳性率及抗核抗体谱阳性率均高于正常组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。蛋白 S 活性、蛋白 C 活性及抗凝血酶Ⅲ (AT-Ⅲ) 低于正常组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。SCH 组的胎膜早破率、胎儿宫内窘迫率、流产率均高于正常组, 而胎儿分娩孕周及胎儿出生体重均低于正常组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 妊娠期的自身抗体阳性是 SCH 发生的危险因素, 同时 SCH 可能会导致不良妊娠结局的发生如流产、胎儿较低出生孕周及较低出生体重。

关键词: 绒毛膜下血肿; 危险因素; 妊娠结局; 新生儿情况

中图分类号: R714.2

Risk factors and pregnancy outcomes of subchorionic hematoma in patients with threatened abortion

XU Tiantian, LUN Weiwei, WANG Pengran, HE Yuanfang

(No. 2 Department of Obstetrics, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the risk factors of subchorionic hematoma (SCH) in pregnant women with threatened abortion in early pregnancy and its adverse effect on pregnancy outcome. **[Methods]** Eighty-nine pregnant women with threatened abortion complicated with SCH who visited the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2021 to June 2022 were retrospectively collected as SCH group, and 106 pregnant women with threatened abortion who visited the Third Affiliated Hospital during the same period were selected as normal group. Immunological indicators, pregnancy complications and pregnancy outcomes such as miscarriage, premature and full-term births, and newborns in both groups were analyzed. **[Results]** Serological test results between the two groups showed that the serum homocysteine level, the positive rates of lupus anticoagulant, anti-phospholipid antibody and anti-nuclear antibody spectrum in SCH group were higher than those in normal group, with statistical significance ($P<0.05$). The activity of protein S and protein C, antithrombin III (AT-III) were lower than those in normal group, with statistical significance ($P<0.05$). The rate of premature rupture of membranes, fetal distress rate and abortion rate in SCH group were higher than those in normal group, while the gestational week of fetal delivery and fetal birth weight were lower than those in normal group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **[Conclusion]** Positive autoantibody during pregnancy is a risk factor for SCH, and SCH may lead to adverse pregnancy outcomes such as abortion, lower gestational age and lower birth weight.

Keywords: subchorionic hematoma; risk factors; pregnancy outcome; neonatal condition

绒毛膜下血肿 (subchorionic hematoma, SCH) 是指绒毛膜与底蜕膜发生分离出血, 使血液积聚

在二者之间形成血肿。1985 年, MANTONI 等^[1]根据超声结果首次提出了此概念, 其超声声像图

可表现为新月形、三角形或不规则形的高回声或低回声区^[2]。先兆流产是指妊娠 28 周之前出现的流产症状，部分患者休息及治疗后好转可继续妊娠，部分患者发展为难免流产^[3]；近年来随着超声技术在产科中的广泛应用，SCH 的发生率逐年升高，约为 0.46%~39.5%^[4]；临床上出现 SCH 的患者常伴有阴道出血或下腹痛等先兆流产的症状。本研究将通过分析妊娠早期合并 SCH 的先兆流产患者的免疫及妊娠结局等相关指标，进一步探讨导致 SCH 发生的危险因素及其对妊娠结局产生的不良影响，以此为临床上出现 SCH 患者的治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2021 年 1 月至 2022 年 6 月就诊于郑州

大学第三附属医院孕早期先兆流产合并 SCH 的孕妇 89 例作为 SCH 组，选取同时期就诊的先兆流产孕妇 106 例作为正常组；通过查找于本院分娩者的病历以及电话随访于外院分娩的患者获得妊娠结局及新生儿情况。两组在年龄、孕周、孕次、产次、流产史等一般临床资料比较，差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。见表 1。

纳入标准：①孕周 ≤ 14 周，病历资料完整；②单胎妊娠；③观察组经超声确诊，具有绒毛膜下血肿声像且无近期外伤史；④年龄在 18~45 岁之间。排除标准：①合并有生殖道畸形、宫颈机能不全、子宫腺肌病、卵巢囊肿等妇产科合并症；②合并严重心、肝、肾等器质性病变者；③因胎儿异常或个人原因终止妊娠者；④近期应用抗凝等药物治疗病史；⑤多胎妊娠。

表 1 两组孕妇的一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	孕次($\bar{x} \pm s$, 次)	产次($\bar{x} \pm s$, 次)	流产史[n(%)]
SCH 组	89	31.07 $\pm$ 3.73	8.93 $\pm$ 2.37	2.04 $\pm$ 1.21	0.69 $\pm$ 0.39	38(42.7)
正常组	106	30.75 $\pm$ 2.55	8.62 $\pm$ 3.10	1.82 $\pm$ 0.43	0.65 $\pm$ 0.35	34(32.1)
<i>t</i> / χ^2		0.713	0.783	1.784	1.131	2.343
<i>P</i>		0.477	0.435	0.076	0.748	0.126

1.2 研究指标

采集两组孕妇的晨起空腹静脉血，统计两组的同型半胱氨酸、易栓症四项 [蛋白 S 活性、蛋白 C 活性、狼疮抗凝物及抗凝血酶Ⅲ (AT-Ⅲ)]、抗心磷脂抗体、抗核抗体、妊娠结局 (足月产、早产、流产)、妊娠合并症、新生儿情况 (分娩孕周、出生体重、1 min Apgar 评分、新生儿疾病)，分析两组之间的差异性。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用两独立样本 *t* 检验，

不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位间距 $M [P_{25}, P_{75}]$ 表示，组间比较采用秩和检验；计数资料用频数和百分率 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇的免疫指标比较

两组孕妇的免疫指标检测结果比较发现 SCH 组的血同型半胱氨酸、狼疮抗凝物阳性率、抗心磷脂抗体阳性率及抗核抗体谱阳性率均高于正常组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。蛋白 S 活性、蛋白 C 活性及 AT-Ⅲ 低于正常组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组孕妇的免疫指标比较

项目	SCH 组(<i>n</i> =89)	正常组(<i>n</i> =106)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
血同型半胱氨酸($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	8.49 $\pm$ 3.66	6.59 $\pm$ 3.03	3.908	<0.001
蛋白 S 活性($\bar{x} \pm s$, %)	55.53 $\pm$ 23.33	74.90 $\pm$ 26.60	-5.416	<0.001
蛋白 C 活性($\bar{x} \pm s$, %)	103.26 $\pm$ 19.35	110.35 $\pm$ 20.87	-1.523	0.016
AT-Ⅲ($\bar{x} \pm s$, %)	94.27 $\pm$ 10.21	97.79 $\pm$ 10.22	-2.398	0.017
狼疮抗凝物阳性[n(%)]	11(12.4)	4(3.8)	5.023	0.025
抗心磷脂抗体阳性[n(%)]	10(11.2)	3(2.8)	1.419	0.019
抗核抗体谱阳性[n(%)]	12(13.5)	3(2.8)	5.494	0.005

2.2 两组孕妇的妊娠并发症及妊娠结局比较

比较两组孕妇的妊娠期并发症，发现两组之间的胎膜早破及胎儿宫内窘迫情况差异有统计学意义 ($P<0.05$)；而两组之间的胎盘早剥、胎儿生长受限和绒毛膜羊膜炎均差异无统计学意义

($P>0.05$)。通过比较两组之间的妊娠结局发现 SCH 组的足月产率低于正常组，而流产率高于正常组，两组之间差异有统计学意义 ($P<0.05$)；虽然 SCH 组的早产率高于正常组，但两组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组孕妇的妊娠并发症及妊娠结局比较 [n(%)]

项目	SCH 组(n=89)	正常组(n=106)	χ^2	P
妊娠期并发症				
胎膜早破	8(9.0)	3(2.8)	4.177	0.038
胎盘早剥	2(2.2)	1(0.9)	0.624	0.399
胎儿宫内窘迫	9(10.1)	4(3.8)	2.214	0.045
胎儿生长受限	5(5.6)	4(3.8)	0.179	0.426
绒毛膜羊膜炎	3(3.4)	2(1.9)	0.721	0.430
妊娠结局				
足月产	63(70.8)	91(85.8)	6.610	0.010
早产	11(12.4)	8(7.5)	1.274	0.259
流产	15(16.9)	7(6.6)	5.708	0.024

2.3 两组孕妇的新生儿情况比较

比较两组孕妇的新生儿情况发现 SCH 组的新生儿体重低于正常组，分娩孕周小于正常组的分娩孕周，两组之间差异有统计学意义 ($P<0.05$)；而两

组之间的新生儿 1 min Apgar 评分、新生儿入住 NICU 率和新生儿疾病发生率两组之间均差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组孕妇的新生儿情况比较

组别	n	新生儿体重($\bar{x} \pm s, g$)	分娩孕周($\bar{x} \pm s, 周$)	1 min Apgar 评分($\bar{x} \pm s, 分$)	新生儿入住 NICU[n(%)]	新生儿疾病[n(%)]
SCH 组	74	3 222.06±322.58	37.89±1.09	9.88±0.33	5(6.8)	7(9.5)
正常组	99	3 324.29±203.03	38.30±1.18	9.93±0.26	4(4.0)	5(5.1)
t/χ^2		0.033	0.603	-1.141	1.298	1.967
P		0.011	0.023	0.255	0.435	0.267

3 讨论

SCH 的病因比较复杂，虽然其发生率越来越高，但其确切的发病机制及其对妊娠结局产生的不良影响目前尚无统一定论。目前其病因的研究主要集中在凝血功能、自身免疫因素、辅助生殖、孕期使用药物及阴道微生态失调等几个方面；同时近年来的大量研究发现 SCH 可能会导致不良妊娠结局的发生风险升高。

妊娠是一个母体对胚胎免疫耐受的过程，成功怀孕取决于内分泌系统和免疫性之间的协调作用，近年来有研究发现 SCH 的发生与自身免疫性抗体的升高有关。本研究讨论的抗体主要包括抗核抗体谱和抗心磷脂抗体，其中抗磷脂抗体主要包括抗心磷脂抗体，抗 β_2 糖蛋白抗体和狼疮抗凝物。有研究^[5]发现抗心磷脂抗体不仅可导致血小板的聚集，同时还可作用于滋养层表面的磷脂依

赖抗原使合体滋养细胞形成不足，导致维持妊娠的胎盘激素分泌降低，从而导致流产的发生率升高。抗核抗体广泛存在于血液、胸腹水及尿液等体液中，其导致不良妊娠结局的具体机制目前尚未明确，但是有研究认为抗核抗体可能会导致孕妇自身免疫亢进，从而导致不良妊娠结局的发生^[6]。ALIJOTAS 等^[7]得出结论，在产科妊娠的妇女中自身抗体，尤其是抗磷脂抗体可能在宫内血肿的发展中起到了一定的作用。LI 等^[8]的研究纳入 97 例 SCH 患者和 130 例正常对照组，结果发现 SCH 组患者的自身抗体阳性率高达 45.36%，抗核抗体阳性率及抗磷脂抗体的阳性率均高于正常对照组。这与本研究的结果一致，即自身免疫抗体的存在可能导致母胎界面免疫失衡，增加血栓形成倾向的风险，从而引起 SCH 的发生，因此此类孕妇应该引起临床医生的重视。

同型半胱氨酸是一种不参与蛋白合成的含硫

氨基酸，其异常升高是常见不良妊娠原因之一，其在体内可激活凝血因子Ⅶ和Ⅴ，提高血栓素水平，降低凝血因子Ⅲ和Ⅳ的活性，破坏机体内凝血-抗凝系统的平衡，导致血液处于高凝状态，增加血栓形成的风险^[9]。蛋白 S、蛋白 C 是临床反应凝血功能的常用指标，抗凝血酶-Ⅲ通过与肝素结合能够抑制多种活化凝血因子性能，有效控制机体凝血与抗凝失衡；蛋白 C 是蛋白 S 的活化产物，二者能够抑制凝血因子Ⅴ、Ⅷ发挥凝血功能，从而有效避免凝血过程在血管内的持续发展，可见保持二者的正常活性对抑制体内的高凝状态有重要作用^[10]。本研究发现蛋白 S 及蛋白 C 活性阳性率均低于正常组，提示 SCH 患者的血液可能处于高凝状态，同时二者水平的降低也是 SCH 发生的一个危险因素。

虽然关于 SCH 的研究较为广泛，但是 SCH 对妊娠结局产生的不良影响目前仍无统一结论。GU 等^[11]回顾性分析了 43 660 名孕妇发现，早期合并 SCH 的患者流产率显著高于无 SCH 的患者，并且亚组分析显示 SCH 发病越早，流产的风险越高。NAZ 等^[12]的研究发现孕早期出现 SCH 的患者流产率明显高于无 SCH 组的患者（13% vs.6.1%）。以上研究的结论与该研究一致，即 SCH 组的流产率高于正常正常组。YAN 等^[13]的研究发现妊娠前三个月出现 SCH 不会增加早产的风险，并且其他妊娠结局之间也无明显差异。本研究两组之间的早产率差异无统计学意义，与其研究相似，但是本研究发现胎膜早破和胎儿宫内窘迫的发生率两组之间存在统计学意义，与其研究存在差异。有研究^[14]分析了 178 例 SCH 患者与 350 名无 SCH 患者，结果发现无 SCH 的患者相比，SCH 可能导致了较低的分娩胎龄和较高的阴道出血率，并且血肿越大与二者的关系越密切。该研究的结论与本研究的结论一致，即在 SCH 组中胎儿的分娩孕周显著低于正常正常组，导致 SCH 组的分娩孕周较低的原因可能与 SCH 组较高发生率的胎膜早破和胎儿生长受限有关。

综上所述，妊娠期血液的自身抗体的阳性可能是 SCH 发生的危险因素；同时该研究还发现 SCH 不仅导致了流产率的升高，还导致新生儿较低的出生孕周和出生体重。由于该研究纳入的样本数量较少并且属于回顾性研究，结局具有一定

的局限性，因此未来还需要更多大样本、前瞻性的研究，进一步探讨 SCH 的具体病因及对妊娠结局产生的不良影响。

参 考 文 献

- [1] MANTONI M. Ultrasound signs in threatened abortion and their prognostic significance[J]. *Obstet Gynecol*, 1985, 65(4): 471-475.
- [2] 张立阳, 杜宇舒, 李佳钊, 等. 复发性流产患者妊娠早期绒毛膜下血肿的危险因素分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(10): 1013-1015.
- [3] VANNAPPAGARI V, THORNE C, FOR APR AND EPPICC. Pregnancy and neonatal outcomes following prenatal exposure to dolutegravir[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2019, 81(4): 371-378.
- [4] NAERT MN, MUNIZ RODRIGUEZ A, KHADRAOUI H, et al. Association between first-trimester subchorionic hematomas and adverse pregnancy outcomes after 20 weeks of gestation in singleton pregnancies[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134(4): 863-868.
- [5] VAN DEN HOOGEN LL, VAN ROON JA, RADSTAKE TR, et al. Delineating the deranged immune system in the antiphospholipid syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1): 50-60.
- [6] MOLAZADEH M, KARIMZADEH H, AZIZI MR. Prevalence and clinical significance of antinuclear antibodies in Iranian women with unexplained recurrent miscarriage[J]. *Iran J Reprod Med*, 2014, 12(3): 221-226.
- [7] ALIJOTAS J, IZQUIERDO M, SERRA B, et al. Antinuclear autoantibodies, complement level, hypergammaglobulinemia and spontaneous intrauterine hematoma in pregnant women[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2003, 50(1): 1-6.
- [8] LI Y, WANG ES, HUANG SS, et al. Autoantibodies in association with subchorionic haematoma in early pregnancy[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 841-847.
- [9] 李树梅. 血清同型半胱氨酸和抗心磷脂抗体水平与复发性流产的关系分析[J]. *吉林医学*, 2019, 40(6): 1253-1254.
- [10] 褚坚艳, 刘奕珊, 宋悦, 等. 血浆抗凝血酶Ⅲ及蛋白 C、蛋白 S 活性与复发性流产的关联性[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(7): 1648-1650, 1654.
- [11] GU CJ, HE YJ, LI XJ, et al. The effects of first-trimester subchorionic hematoma on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2023, 308(4): 1159-1164.
- [12] NAZ S, IRFAN S, NARU T, et al. Subchorionic hematoma and pregnancy outcomes in patients with threatened miscarriage[J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(3Part-I): 511-516.
- [13] YAN XM, XU HB, LI JH, et al. Subchorionic hematoma and risk of preterm delivery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2023, 5(1): 100791.
- [14] GÜNAY T, YARDİMCİ OD. How does subchorionic hematoma in the first trimester affect pregnancy outcomes?[J]. *Arch Med Sci*, 2021, 18(3): 639-646.

(方丽蓉 编辑)