

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.016

论著·临床

绒毛膜下血肿及其合并复发性流产患者妊娠结局的影响因素分析

丁雪蕾, 李晓冬, 苍荣, 何美娟, 贾雪颖



基金项目: 河北省医学科学研究重点课题(20201387)

作者单位: 050000 石家庄, 石家庄市第四医院妇产科(丁雪蕾、苍荣、何美娟、贾雪颖); 050004 石家庄, 河北医科大学第二医院(李晓冬, 现就职于河北医科大学第一医院)

通信作者: 贾雪颖, E-mail: jiaxueying579@126.com

【摘要】 目的 探讨绒毛膜下血肿(SCH)及其合并复发性流产(RSA)患者妊娠结局的影响因素。方法 回顾性分析 2019 年 6 月—2021 年 6 月就诊于石家庄市第四医院和河北医科大学第二医院的 SCH 患者 204 例, 其中合并 RSA 92 例, 单纯 SCH 112 例, 通过对患者的年龄、BMI、诊断血肿时的孕龄、是否伴有阴道出血、孕产史、凝血指标[血小板聚集率(AA、ADP)、D-二聚体(D-D)]、有无复发性流产病史等因素分析, 探讨其发生不良妊娠结局的高危因素。结果 经 Logistic 分析发现, 伴阴道出血($OR=3.443, 95\% CI 1.613 \sim 7.351, P=0.001$)、复发性流产病史($OR=2.392, 95\% CI 1.136 \sim 5.035, P=0.022$)、血小板聚集率 ADP($OR=1.202, 95\% CI 1.118 \sim 1.292, P<0.001$) 是不良妊娠结局的危险因素, 诊断血肿时的孕龄大($OR=0.963, 95\% CI 0.938 \sim 0.989, P=0.006$)、既往活产次数多($OR=0.125, 95\% CI 0.047 \sim 0.330, P<0.001$) 是不良妊娠结局的保护因素。其中 92 例 SCH 合并 RSA 患者经 Logistic 分析发现, ADP($OR=1.171, 95\% CI 1.043 \sim 1.316, P=0.008$)、D-D($OR=1.011, 95\% CI 1.002 \sim 1.020, P=0.020$) 高是不良妊娠结局的危险因素, 既往活产次数多($OR=0.154, 95\% CI 0.061 \sim 0.392, P<0.001$) 是不良妊娠结局的保护因素。结论 凝血功能异常(高凝状态)是单纯绒毛膜下血肿患者或者绒毛膜下血肿合并复发性流产患者不良妊娠结局的危险因素, 需进行相应的抗凝治疗, 以改善妊娠结局。

【关键词】 绒毛膜下血肿; 复发性流产; 妊娠结局; 危险因素**【中图分类号】** R714.25 **【文献标识码】** A

Analysis of influencing factors on pregnancy outcomes in patients with chorionic hematoma and recurrent miscarriage

Ding Xuelei*, Li Xiaodong, Cang Rong, He Meijuan, Jia Xueying.* Department of Obstetrics and Gynecology, Shijiazhuang Fourth Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

Funding program: Key Project of Medical Science Research in Hebei Province (20201387)

Corresponding author: Jia Xueying, E-mail: jiaxueying579@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the influencing factors of pregnancy outcome in patients with subchorionic hematoma (SCH) and recurrent spontaneous abortion (RSA) combined with SCH, so as to formulate corresponding treatment strategies and improve pregnancy outcome. **Methods** A total of 204 patients with subchorionic hematoma admitted to the Fourth Hospital of Shijiazhuang and the Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University from June 2019 to June 2021 were retrospectively analyzed. The high-risk factors of adverse pregnancy outcomes were analyzed by analyzing the patient's age, BMI, gestational age when SCH was diagnosed, whether accompanied by vaginal bleeding, pregnancy history, coagulation indicators (platelet aggregation rate AA, platelet aggregation rate ADP, D-dimer, homocysteine), and recurrent miscarriage history. **Results** A total of 204 SCH patients were included in the study. After controlling confounding factors, vaginal bleeding ($OR=3.443, 95\% CI 1.613 \sim 7.351, P=0.001$), the history of recurrent miscarriage ($OR=2.392, 95\% CI 1.136 \sim 5.035, P=0.022$), platelet aggregation rate (ADP) ($OR=1.202, 95\% CI 1.118 \sim 1.292, P<0.001$) were found that they were the risk factors for adverse pregnancy outcomes, and the number of gestational ages at diagnosis of hematoma ($OR=0.963, 95\% CI 0.938 \sim 0.989, P=0.006$) and previous live births ($OR=0.125, 95\% CI 0.047 \sim 0.330, P<0.001$) were the protective factors. After controlling confounding factors, platelet aggregation rate (ADP) ($OR=1.171, 95\% CI 1.043 \sim 1.316, P=0.008$) and D-dimer ($OR=1.011, 95\% CI 1.002 \sim 1.020, P=0.020$) were found to be risk factors for adverse pregnancy outcomes in 92 SCH pa-

tients with RSA, and the number of previous live births ($OR=0.154$, $95\% CI 0.061-0.392$, $P<0.001$) was a protective factor for adverse pregnancy outcomes. **Conclusion** Abnormal coagulation (hypercoagulability) is a risk factor for adverse pregnancy outcomes in patients with subchorionic hematoma or subchorionic hematoma combined with recurrent spontaneous abortion. Patients with subchorionic hematoma complicated with recurrent abortion should pay more attention to monitoring coagulation indexes (D-dimer, etc.) during pregnancy, and those with hypercoagulable state should be given corresponding anticoagulation therapy to improve pregnancy outcome.

【Key words】 Subchorionic hematoma; Recurrent spontaneous abortion; Pregnancy outcome; Risk factors

绒毛膜下血肿(subchorionic hematoma, SCH)的定义来源于超声诊断,主要是指孕期超声下绒毛膜和子宫肌层之间的低回声或无回声的月牙形或不规则形区域,其发生可能是因为叶状绒毛膜侵入子宫蜕膜或胎盘边缘静脉窦剥离出血导致。SCH 的发生率为 0.46%~39.5%,其潜在发病机制目前还不十分清楚,可能与母体自身免疫异常或凝血障碍(高凝状态)有关^[1]。随着对 SCH 研究的逐步深入,发现 SCH 的发生还与感染、内分泌异常、子宫内膜局部异常等因素有关。同时,多项研究评估了 SCH 对妊娠结局的预后意义,但结论相互矛盾^[2-3]。既往研究表明,SCH 与自然流产、死产、早产、胎盘早剥和胎膜早破等显著相关^[4-5]。SCH 与不良妊娠结局有关,需要筛查病因并相应治疗,才能避免不良妊娠结局的发生,但因为 SCH 发生不良妊娠的机会并不大,筛查费用却较高,导致临床处理困难。

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指与同一配偶连续发生 2 次及以上在妊娠 28 周之前的妊娠丢失,包括生化妊娠^[6]。RSA 的已知病因包括遗传因素、免疫异常、高凝状态、内分泌异常、解剖缺陷等,而不明原因的 RSA 约占 50%^[7]。由于有 RSA 病史的患者妊娠时发生不良妊娠风险高,且与 SCH 有相似的病因,推测有 RSA 病史的 SCH 患者具有某种具体病因的可能性更大,发生不良妊娠的风险也更高,在孕前及孕期管理中更要得到重视,以避免不良妊娠的发生。本研究旨在探寻导致 SCH 不良妊娠的高危因素,寻找 SCH 发生不良妊娠的高危人群,再进行系统的病因筛查、规范化治疗及管理,以期改善其妊娠结局,并能最大程度节约筛查及治疗成本。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾收集 2019 年 6 月—2021 年 6 月于石家庄市第四医院和河北医科大学第二医院妇科就诊的 SCH 患者 204 例相关临床资料,其中单纯 SCH 患者 112 例,合并 RSA 患者 92 例。112 例单纯 SCH 患者中发生不良妊娠(包括自然流产、早产、死胎、死产、产前子痫、胎盘早剥、胎儿宫内生长受限等) 31 例

(27.6%),92 例 SCH 合并 RSA 患者中发生不良妊娠 39 例(42.4%)。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:①年龄 20~45 岁妊娠女性;②明确诊断绒毛膜下血肿,即经超声检查可见绒毛膜和子宫肌层之间低回声或无回声,形状呈月牙形或不规则形,伴/不伴复发性流产患者;③妊娠前无慢性心脑血管疾病病史。(2)排除标准:①诊断绒毛膜下血肿同时超声检测未探及胚胎心管搏动者;②多胎妊娠;③合并子宫肌瘤、子宫腺肌病、子宫纵隔、双角子宫或其他子宫畸形及子宫病变;④夫妇双方染色体异常并有遗传倾向者;⑤因社会因素要求终止妊娠患者;⑥失访者及临床资料严重不完整者。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 临床资料收集:通过病例回顾、电话随访等方式收集研究对象的相关临床资料,包括一般临床资料,如年龄、体质量指数(BMI)、既往孕产史等;此次妊娠相关资料,如诊断绒毛膜下血肿时的孕龄、诊断绒毛膜下血肿时是否伴有阴道流血、是否有妊娠合并症及并发症(妊娠期高血压疾病、孕前糖尿病、妊娠期糖尿病、妊娠相关甲状腺疾病、免疫性系统疾病等)。

1.3.2 血栓相关血清学指标检测:酶联免疫吸附法检测 D-二聚体(D-Dimer, D-D);比浊法测定血小板聚集率 AA(arachidonic acid, AA)、血小板聚集率 ADP(adenosine diphosphate, ADP)等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验;若不满足正态性,则采用 $M(Q_1, Q_3)$ 描述,采用非参数秩和检验。计数资料以频数或率(%)描述,采用独立样本 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析不良妊娠结局的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SCH 患者妊娠结局的影响因素分析

2.1.1 SCH 患者不同妊娠结局临床特征比较: SCH 妊娠结局中足月正常产组 134 例(65.7%),不良妊娠组 70 例(34.1%)。不良妊娠组伴阴道出血、复发性

流产比例、血小板聚集率 ADP 水平高于足月正常产组,诊断血肿时的孕龄、既往活产次数小于/少于足月正常产组,差异存在统计学意义($P < 0.05$);2 组年龄、孕前 BMI、甲状腺相关疾病、孕前和/或孕期糖尿病、高血压相关疾病、自身免疫疾病、孕次、AA、D-D 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.1.2 不良妊娠结局影响因素多因素 Logistic 分析:将不良妊娠结局作为因变量,临床特征分析中 $P < 0.05$ 的因素作为自变量,进行二分类 Logistic 回归多因素分析,结果发现,诊断血肿时的孕龄越大、既往活产次数越多发生不良妊娠结局的风险越小,为不良妊娠结局的保护因素($P < 0.01$);伴阴道出血、RSA、血小板聚集率 ADP 高为不良妊娠结局的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 SCH 妊娠结局相关危险因素多因素分析

Tab.2 Multivariate analysis of risk factors related to SCH pregnancy outcomes

影响因素	β 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常量	-12.746	18.283	<0.001	0.000	—
诊断 SCH 孕龄大	-0.037	7.607	0.006	0.963	0.938 ~ 0.989
伴阴道出血	1.236	10.210	0.001	3.443	1.613 ~ 7.351
既往活产次数多	-2.080	17.573	<0.001	0.125	0.047 ~ 0.330
RSA 高	0.872	5.272	0.022	2.392	1.136 ~ 5.035
ADP 高	0.184	24.928	<0.001	1.202	1.118 ~ 1.292

2.2 SCH 合并 RSA 妊娠结局影响因素分析

2.2.1 SCH 合并 RSA 妊娠不同结局的临床特征分析:92 例患者中,足月正常产组 53 例(57.6%),不良妊娠组 39 例(42.4%)。不良妊娠组血小板聚集率

ADP、D-D 水平高于足月正常产组,既往活产次数低于足月正常产组,差异存在统计学意义($P < 0.05$)。2 组年龄、孕前 BMI、诊断血肿时的孕龄、伴阴道出血、孕次、血小板聚集率 AA 等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 SCH 合并 RSA 妊娠结局影响因素分析

Tab.3 Multivariate analysis of risk factors related to pregnancy outcomes in SCH combined with RSA

影响因素	足月正常产组 (n=53)	不良妊娠组 (n=39)	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	28.46 ± 2.85	29.65 ± 3.76	1.727	0.088
孕前 BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.25 ± 3.62	21.89 ± 2.79	0.921	0.360
诊断血肿孕龄($\bar{x} \pm s$, d)	56.21 ± 19.81	49.94 ± 8.47	2.001	0.067
伴阴道出血[例(%)]	29(54.7)	27(69.2)	1.987	0.159
孕次($\bar{x} \pm s$, 次)	5.00 ± 1.52	5.00 ± 1.54	0.004	0.896
既往活产次数($\bar{x} \pm s$, 次)	1.35 ± 0.76	0.64 ± 0.62	4.500	<0.001
AA($\bar{x} \pm s$, %)	78.40 ± 8.15	81.30 ± 7.00	1.789	0.077
ADP($\bar{x} \pm s$, %)	77.68 ± 5.52	80.87 ± 6.50	2.539	0.013
D-D($\bar{x} \pm s$, μg/L)	54.09 ± 48.01	101.41 ± 87.36	3.323	0.001

2.2.2 SCH 合并 RSA 不良妊娠结局影响因素 Logistic 多因素分析:将不良妊娠结局作为因变量,临床特征分析中 $P < 0.05$ 的因素为自变量,进行二分类 Logistic 回归多因素分析,发现血小板聚集率 ADP、D-D 值越高,发生不良妊娠结局的风险越高,是不良妊娠结局发生的危险因素($P < 0.05$);既往活产次数越多,发生不良妊娠结局的风险越小,为发生不良妊娠结局的保护因素($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

绒毛膜下血肿发病机制尚不明确,目前得到广泛

表 1 绒毛膜下血肿患者妊娠结局影响因素分析

Tab.1 Analysis of influencing factors on pregnancy outcomes in patients with subchorionic hematoma

影响因素	足月正常产组 (n=134)	不良妊娠组 (n=70)	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	29.50 ± 3.75	30.35 ± 3.78	1.532	0.127
孕前 BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.55 ± 2.93	23.67 ± 3.52	0.259	0.796
诊断血肿时孕龄($\bar{x} \pm s$, d)	56.16 ± 18.74	50.15 ± 9.08	2.530	0.012
伴阴道出血[例(%)]	61(45.50)	43(61.40)	4.655	0.031
甲状腺相关疾病[例(%)]	7(5.20)	2(2.90)	0.611	0.435
孕前/孕期糖尿病[例(%)]	6(4.50)	1(1.40)	1.290	0.256
高血压相关疾病[例(%)]	8(6.00)	1(1.40)	2.249	0.134
自身免疫疾病[例(%)]	7(5.20)	3(4.30)	0.087	0.768
孕次($\bar{x} \pm s$, 次)	3.35 ± 2.25	3.65 ± 2.27	0.901	0.368
既往活产次数($\bar{x} \pm s$, 次)	1.06 ± 0.48	0.68 ± 0.65	4.740	<0.001
复发性流产[例(%)]	53(39.60)	39(55.70)	4.851	0.028
AA($\bar{x} \pm s$, %)	79.29 ± 7.34	81.01 ± 6.36	1.661	0.098
ADP($\bar{x} \pm s$, %)	76.96 ± 7.07	83.38 ± 6.36	6.368	<0.001
D-D($\bar{x} \pm s$, μg/L)	96.89 ± 77.94	103.23 ± 46.17	0.625	0.533

表 4 SCH 合并 RSA 妊娠结局相关危险因素多因素分析

Tab. 4 Multivariate analysis of risk factors related to pregnancy outcomes in SCH combined with RSA

影响因素	β 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常量	-11.840	5.936	0.015	0.000	—
既往活产次数多	-1.870	15.395	<0.001	0.154	0.061 ~ 0.392
ADP 高	0.158	7.088	0.008	1.171	1.043 ~ 1.316
D-D 高	0.011	5.372	0.020	1.011	1.002 ~ 1.020

共识的因素有免疫异常、高凝状态、内分泌异常、子宫内局部因素、感染等,有很多患者为不明原因。在临床中主要通过阴道超声诊断,多项研究已经评估妊娠时绒毛膜下血肿的预后意义,但结论各不相同,有研究发现绒毛膜下血肿与不良妊娠结局的发生密切相关^[8-9]。SCH 在妊娠女性中发生率较高(1.7% ~ 28.3%),与不良妊娠有一定关联,但不良妊娠的发生率并不高,这就造成临床处理的困难。如果按病因进行筛查,则会浪费大量的医疗资源,并造成过度检查和过度治疗;如不筛查,有些患者会出现各种不良妊娠结局,甚至威胁母儿生命。如果能在 SCH 患者中发现引起不良妊娠的风险因素,并针对此类高危患者进行规范检查及治疗,就很可能在一定程度下避免不良妊娠结局的发生,并最大程度减少过度检查及治疗。

复发性流产病因纷繁复杂,需要经历复杂的检测流程和用药,才能改善妊娠结局。研究表明,低剂量阿司匹林(小于 150 mg/d)可有效增加子宫血流量或改善子宫内膜容受性,提高保胎成功率^[10-11]。有研究发现使用阿司匹林会增加孕早期 SCH 的风险,服用阿司匹林的患者的 SCH 发生率比未服用阿司匹林的患者高近 4 倍^[12]。同时,也有研究发现使用阿司匹林并未增加 SCH 的风险,认为在 RSA 患者中使用抗凝药物需要密切监测^[13]。

3.1 SCH 的发生机制及病因 绒毛膜下血肿发生机制尚不清楚,有研究认为在妊娠早期胎膜外层的绒毛膜生理性侵袭中,蛋白水解酶释放过多造成微血管损伤进而导致出血,血液积聚造成血肿;还有学者认为妊娠 8 ~ 14 周的蜕膜血管处于萎缩状态,十分脆弱并且容易出血造成血肿^[8]。本研究表明,SCH 足月正常产组的患者诊断血肿时的孕龄更大,且阴道出血症状低于 SCH 不良妊娠组,差异有统计学意义,其表明 SCH 患者阴道出血症状越早、血肿出现时孕龄越大,越有利于妊娠结局。但本研究数据有限且为单中心研究,仍需大量临床数据进一步认证此观点。

3.2 既往活产史、诊断血肿时的孕龄、阴道出血与绒毛膜下血肿 大多数 SCH 患者表现为轻微阴道出血,

但有些女性无症状,偶然经超声检查发现。研究 SCH 妊娠结局与多种危险因素的相关性尤为重要。妊娠早期常见的产科并发症之一是阴道出血,发病率为 16% ~ 25%^[14]。前期研究结果发现 SCH 妊娠结局与妊娠早期出血率、诊断血肿时孕龄相关^[15-16]。本研究进一步发现,单纯绒毛膜下血肿患者伴阴道出血时,发生不良妊娠结局风险越高。诊断血肿时孕龄越大的 SCH 患者,其发生不良妊娠结局的风险越低。此外,Inman 等^[17]发现既往活产史与不良妊娠结局无相关性,而本研究发现既往活产次数越多,其发生不良妊娠结局越低。既往活产次数越多,说明患者“基础条件”越好,发生流产及绒毛膜下血肿的机会越小。由于本研究复发性流产的诊断并未要求是连续 2 次妊娠丢失,且包含生化妊娠等隐性流产。未来应扩大样本量,充分考虑人群的普遍性与特殊性,探究 SCH 与妊娠结局的影响因素。

3.3 复发性流产与绒毛膜下血肿 RSA 患者自然流产多发生在孕早期,再次妊娠丢失率高达 40% ~ 80%^[18],高凝状态作为复发性流产的一个重要因素,可以使胎盘部位的小血管产生微血栓,从而阻断胚胎血供,引起自然流产,另外,其还可以影响胎盘功能,导致产前子痫、胎儿生长受限、胎死宫内等不良妊娠,形成微血栓的过程中,血管压力增大,导致血管破裂,可造成 SCH。免疫异常分为同种免疫异常和自身免疫异常,自身免疫异常患者自身产生大量抗体,可以直接损毁胎盘,导致胎盘功能不全,引起不良妊娠结局,同时,抗体可以损伤胎盘微血管,引起血栓和出血,导致 SCH。免疫异常与高凝状态既是 RSA 的重要病因,同时也是 SCH 的重要病因,提示 SCH 合并 RSA 患者极有可能有免疫异常和血栓前状态等病因存在。所以有 RSA 病史的 SCH 患者,发生不良妊娠结局的风险升高,属于高危患者,应当及时做病因筛查,及时给予适当治疗。

也有一些文献报道证明高凝状态与 SCH 相关。Hellar 等^[8]报道了 3 例发生不良妊娠结局的绒毛膜下血肿的病例,这 3 例患者均有血栓形成倾向,有研究发现,母体血液循环处于高凝状态可能会影响绒毛膜下血肿的形成。也有病例报道发生绒毛膜下血肿的患者其高凝状态相关检查指标结果是阴性,并且绒毛膜下血肿的大小随着时间的推迟而逐渐缩小^[19]。国内有学者发现,绒毛膜下血肿患者血栓前状态发生率高达 70%^[20],并且建议多次发生重度绒毛膜下血肿的患者应该和复发性流产患者一样筛查病因,张凤悦等^[21]报道了 2 例绒毛膜下大血肿并且进行病因筛查,发现患

者均处于血液高凝状态。血小板聚集率、血浆纤维蛋白原及 D-二聚体是判断血栓形成及内皮功能破坏的重要标志物,研究已经明确,高凝状态是导致患者发生复发性流产的重要病因之一,并且高达 60% ~ 70% 的复发性流产患者存在至少 1 项血栓前状态指标异常。ADP 和 D-D 升高是高凝状态的重要指标,本研究显示,ADP 升高是绒毛膜下血肿患者不良妊娠结局的危险因素,符合既往研究报道。此外,在 SCH 合并 RSA 患者研究中显示,ADP、D-D 是其不良妊娠结局的危险因素,Logistic 回归分析发现,D-D 越高,SCH 合并 RSA 患者发生不良妊娠结局的风险越高。在正常情况下机体内血浆 D-D 水平较为稳定,但孕妇血液常呈现高凝状态,且随着孕周增加,血浆 D-D 水平会明显上升,并在妊娠晚期达到峰值^[22]。有研究表明^[23] 同型半胱氨酸与 D-D 联合尿酸检测对子痫前期及重度子痫前期的预测有一定指导意义,且另有研究发现较高水平的 D-D 是妊娠期糖尿病患者产后出血的独立危险因素^[24]。结合本研究结果,SCH 合并 RSA 患者在孕期应严格监测 D-D 的变化,对于降低不良妊娠结局的发生有一定的临床意义。

Tower 等^[25] 对比了 341 例复发性流产患者再次妊娠时发生 SCH 的情况,其中 41 例存在 SCH,300 例无 SCH,两者活产率与流产率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),有 SCH 的复发性流产患者孕期更容易出现阴道出血的症状。但复发性流产是否会影响绒毛膜下血肿患者的妊娠结局尚无定论。本研究显示复发性流产是绒毛膜下血肿不良妊娠结局的危险因素,进一步分析复发性流产导致绒毛膜下血肿不良妊娠结局风险增加的原因,对 SCH 合并 RSA 患者进行了危险因素分析,发现 D-D 和 ADP 高是不良妊娠结局的危险因素,既往活产次数多是不良妊娠结局的保护因素。

综上,绒毛膜下血肿患者的妊娠结局与诊断血肿时的孕龄、既往活产次数、是否伴有阴道出血密切相关。凝血功能异常(高凝状态)是不良妊娠结局的危险因素,而合并复发性流产的绒毛膜下血肿患者,其自然流产等不良妊娠结局增加,此类患者更要注意做全面病因筛查,孕期注意监测凝血指标,高凝状态者需进行相应的抗凝治疗,以改善妊娠结局。本项研究并未在单纯 SCH 患者中进行免疫抗体的检测,未来进行相关检测以了解 SCH 患者免疫异常的发生率,及其对妊娠结局的影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

丁雪蕾:提出研究思路,实施研究过程,论文撰写,论文修改;李晓冬:设计研究方案;苍荣:实施研究过程,资料搜集整理;何美娟:资料搜集整理,数据分析;贾雪颖:设计研究方案,分析试验数据

参考文献

- [1] 徐田田,伦巍巍,王鹏冉,等.先兆流产患者绒毛膜下血肿的危险因素及妊娠结局分析[J].中国医学工程,2024,32(1):85-88. DOI:10.19338/j.issn.1672-2019.2024.01.015.
- [2] Al-Memar M, Vaulet T, Fourie H, et al. First-trimester intrauterine hematoma and pregnancy complications[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 55(4):536-545. DOI:10.1002/uog.20861.
- [3] Naert MN, Muniz RA, 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. DOI:10.1097/AOG.0000000000003487.
- [4] Palatnik A, Grobman WA. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(3):401-403. DOI:10.1016/j.ajog.2015.05.019.
- [5] Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, et al. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: A systematic review and meta-analysis[J]. Obstet Gynecol, 2011, 117(5):1205-1212. DOI:10.1097/AOG.0b013e31821568de.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组,复发性流产诊治专家共识编写组.复发性流产诊治专家共识(2022)[J].中华妇产科杂志,2022,57(9):653-667. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20220421-00259.
- [7] 胡欧娜,黄仲英.不明原因复发性流产患者的治疗研究现状与展望[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2023,19(1):16-22. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2023.01.003.
- [8] Heller DS, Rush D, Baergen RN. Subchorionic hematoma associated with thrombophilia: Report of three cases[J]. Pediatr Dev Pathol, 2003, 6(3):261-264. DOI:10.1007/s10024-002-0107-9.
- [9] 张红岩,陈忠萍.复发性流产再妊娠妇女流产的影响因素分析[J].河南医学研究,2021,30(31):5813-5815. DOI:10.3969/j.issn.1004-437X.2021.31.017.
- [10] Zhang X, Guo F, Wang Q, et al. Low-dose aspirin treatment improves endometrial receptivity in the midluteal phase in unexplained recurrent implantation failure[J]. Int J Gynecol Obstet, 2022, 156(2):225-230. DOI:10.1002/ijgo.13699.
- [11] 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 Gynecol Obstet, 2020, 150(1):77-82. DOI:10.1002/ijgo.13160.
- [12] Truong A, Sayago MM, Kutteh WH, et al. Subchorionic hematomas are increased in early pregnancy in women taking low-dose aspirin[J]. Fertil Steril, 2016, 105(5):1241-1246. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.01.009.

(下转 735 页)

- pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018(1):3159801. DOI: 10.1155/2018/3159801.
- [8] Wang Y, Zhang ZZ, Wu Y, et al. Honokiol protects rat hearts against myocardial ischemia reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammation[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(1):315-319. DOI: 10.3892/etm.2012.766.
- [9] Sánchez-Hernández CD, Torres-Alarcón LA, González-Cortés A, et al. Ischemia/reperfusion injury: Pathophysiology, current clinical management, and potential preventive approaches[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020(2):8405370. DOI:10.1155/2020/8405370.
- [10] Yuan Y, Zhou X, Wang Y, et al. Cardiovascular modulating effects of magnolol and honokiol, two polyphenolic compounds from traditional Chinese medicine-magnolia officinalis[J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(6):559-572. DOI:10.2174/1389450120666191024175727.
- [11] Wei XQ, Zhang HS, Wei GH, et al. Honokiol protects against anti- β 1-adrenergic receptor autoantibody-induced myocardial dysfunction via activation of autophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018(6):1640804. DOI:10.1155/2018/1640804.
- [12] Wang Y, Zhao D, Sheng J, et al. Local honokiol application inhibits intimal thickening in rabbits following carotid artery balloon injury[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1683-1689. DOI:10.3892/mmr.2017.8076.
- [13] Pillai VB, Samant S, Sundaresan NR, et al. Honokiol blocks and reverses cardiac hypertrophy in mice by activating mitochondrial Sirt3[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(3):6656. DOI:10.1038/ncomms7656.
- [14] Tan Z, Liu H, Song X, et al. Honokiol post-treatment ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagic flux and reducing intracellular ROS production[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 307:82-90. DOI:10.1016/j.cbi.2019.04.032.
- [15] Park EJ, Dusabimana T, Je J, et al. Honokiol protects the kidney from renal ischemia and reperfusion injury by upregulating the glutathione biosynthetic enzymes[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(9):352. DOI:10.3390/biomedicines8090352.
- [16] Yaman Tunc S, Agacayak E, Goruk NY, et al. Protective effects of honokiol on ischemia/reperfusion injury of rat ovary: An experimental study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10:1077-1083. DOI:10.2147/DDDT.S93768.
- [17] Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117:76-89. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024.
- [18] 谭雪峰, 丁志敏, 郭成根, 等. 运动调节线粒体功能改善心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 14(27):2242-2248. DOI:10.12307/2023.180.
- [19] Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, et al. Mitochondrial dynamics: Overview of molecular mechanisms[J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(3):341-360. DOI:10.1042/EBC20170104.
- [20] Yi C, Song M, Sun L, et al. Asiatic acid alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ROS-mediated mitochondria-dependent apoptosis pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022(14):3267450. DOI:10.1155/2022/3267450.
- [21] Edlich F, Banerjee S, Suzuki M, et al. Bcl-x(L) retrotranslocates Bax from the mitochondria into the cytosol[J]. *Cell*, 2011, 145(1):104-116. DOI:10.1016/j.cell.2011.02.034.
- [22] Qiu L, Xu R, Wang S, et al. Honokiol ameliorates endothelial dysfunction through suppression of PTX3 expression, a key mediator of IKK/I κ B/NF- κ B, in atherosclerotic cell model[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(7):e171. DOI:10.1038/emmm.2015.37.
- [23] Shi X, Jie L, Wu P, et al. Calycosin mitigates chondrocyte inflammation and apoptosis by inhibiting the PI3K/AKT and NF- κ B pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 297(28):115536. DOI:10.1016/j.jep.2022.115536.
- [24] Duan Z, Ouyang Y, Fu Y, et al. Optical and electrochemical probes for monitoring cytochrome c in subcellular compartments during apoptosis[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62(18):e202301476. DOI:10.1002/anie.202301476.

(收稿日期:2023-07-09)

(上接 728 页)

- [13] 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. DOI:10.19538/j.fk2022100113.
- [14] Khan RI, Taimoor A, Nazir A, et al. Association of subchorionic hematoma with preterm labour in patients with threatened abortion[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2021, 33(3):451-455.
- [15] Günay T, Yardımcı OD. How does subchorionic hematoma in the first trimester affect pregnancy outcomes[J]. *Arch Med Sci*, 2022, 18(3):639-646. DOI:10.5114/aoms/113645.
- [16] Liang W, Yan X, Shi Y, et al. Association between graded subchorionic hematoma and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: A prospective observational cohort study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2024, 309(2):541-549. DOI:10.1007/s00404-023-06943-8.
- [17] Inman ER, Miranian DC, Stevenson MJ, et al. Outcomes of subchorionic hematoma-affected pregnancies in the infertile population[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 159(3):743-750. DOI:10.1002/ijgo.14162.
- [18] 张建平. 复发性流产诊治专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(1):3-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.01.002.
- [19] Loi K, Tan KT. Massive pre-placental and subchorionic haematoma[J]. *Singapore Med J*, 2006, 47(12):1084-1086.
- [20] 胡慧, 胡春花, 何培芝, 等. 早期妊娠重度绒毛膜下血肿患者病因探讨及个体化治疗效果研究[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(8):33-38. DOI:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.08.09.
- [21] 张凤悦, 乔宠. 妊娠合并绒毛膜下大血肿病例报道 2 例-出血性/缺血性[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(8):80-81. DOI:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.08.21.
- [22] 刘倩, 梁婵玉, 朱燕莉, 等. 血尿素氮、D-二聚体联合胆固醇测定对重度子痫前期的辅助诊断价值[J]. *海南医学*, 2022, 33(2):175-179. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2022.02.011.
- [23] 赵倩, 杨雪梅, 唐海燕. Hcy D-D UA 水平联合检测在子痫前期诊断及重度子痫前期预测中的应用[J]. *安徽医学*, 2022, 43(11):1276-1280. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.007.
- [24] 李甜甜, 高金菊, 黄启玉. 妊娠期糖尿病患者血清 D-D、NO、NOS 水平及预测产后出血[J]. *中国计划生育学杂志*, 2023, 31(5):1196-1199. DOI:10.3969/j.issn.1004-8189.2023.05.041.
- [25] Tower CL, Regan L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population[J]. *Human reproduction (Oxford)*, 2001, 16(9):2005-2007. DOI:10.1093/humrep/16.9.2005.

(收稿日期:2024-02-06)