

绒毛膜下血肿的病因研究进展

郭若楠 综述 王英兰 审校

暨南大学第二临床医学院,深圳市人民医院产科,广东 深圳 518000

【摘要】 绒毛膜下血肿(SCH)是妊娠早中期中常见的超声影像。SCH患者可出现下腹痛、阴道流血等不适,持续存在的血肿或与不良妊娠结局关系密切。研究SCH的病因及发病机制对及时诊断及干预具有指导意义。现对妊娠合并SCH发生的高危因素、治疗现状及其预后进行综述。

【关键词】 绒毛膜下血肿;病因;治疗;预后;研究进展

【中图分类号】 R445.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)16-2141-03

Advances in the etiology of subchorionic hematoma. GUO Ruo-nan, WANG Ying-lan. Department of Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Jinan University, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Subchorionic hematoma (SCH) is a common ultrasound images in the first and second trimester of pregnancy. Patients with SCH may experience discomfort such as lower abdominal pain and vaginal bleeding. Persistent hematoma is closely related to adverse pregnancy outcomes. Therefore, studying the etiology and pathogenesis of SCH has guiding significance for timely diagnosis and intervention. This article reviews the high-risk factors, treatment status and prognosis of pregnancy with SCH.

【Key words】 Subchorionic hematoma (SCH); Etiology; Treatment; Prognosis; Research progress

绒毛膜下血肿(subchorionic hematoma, SCH)是指绒毛膜板和底蜕膜之间分离引起的出血,使血液积聚在绒毛和底蜕膜之间形成的血肿,超声表现为宫腔内宫壁和孕囊之间的液性暗区。其发生率报道差异很大,产科人群中发生率为0.46%~39.5%^[1]。目前临床对SCH的认识存在极大争议,部分研究认为其为临床常见现象,随着妊娠的进展将逐渐吸收,无需特殊治疗;另有研究认为SCH的存在显著增加了不良妊娠结局的风险,临床应积极治疗。SCH的病因复杂。研究证明不同原因导致的、不同大小、不同部位的SCH对妊娠的影响有很大差异,临床应个性化处理。无论是处理不及时或过度治疗均对患者造成损害。本文就绒毛膜下血肿的病因及发病机制、临床处理及预后做一综述,供临床参考。

1 SCH的发病机制

绒毛生理性侵袭造成的出血。妊娠早期的绒毛膜下血肿的病理基础还在进一步探讨中。部分学者认为在妊娠早期胎膜外层的绒毛膜向蜕膜侵入扩展的过程中,部分因素导致释放过多的蛋白水解酶损伤蜕膜的血管,造成两层之间出血,随后甚至出现血肿性胎膜剥离;而包蜕膜的生理性萎缩发生在妊娠后的8~14周,血管非常脆弱而导致易出血。妊娠早期的绒毛膜下血肿可能是一个常见的病理现象,主要靠机体自身对血肿的吸收去修复,由于某些因素导致机体吸收修复的障碍从而导致血肿的继续扩大造成预后不佳。

2 SCH的病因

目前尚无单一的因素能解释所有SCH的病因和发病机制。根据临床数据总结,SCH的高危因素包括以下方面。

2.1 高龄 在不同年龄群体中SCH的发生有明显差异。有学者通过分析516例SCH患者妊娠结局发现,年龄较大的产妇发生血肿的概率要高于低龄人群,提示母体高龄是发生SCH的高危因素^[2]。

2.2 辅助生殖 随着近年来辅助生殖技术的发展,越来越多有生育要求的患者接受了体外受精及胚胎移植技术。SCH在IVF患者妊娠早期很常见,一项研究发现,IVF组中的SCH发生率比自然受孕组高。ZHOU等^[3]回顾性分析某6个月内,其生殖中心通过体外受精、胚胎移植(IVF-ET)成功妊娠的1 097例患者。发现在该人群中SCH的发生率为12.1% (133/1 097)。且新鲜胚胎移植组的SCH发生率高于冻融胚胎移植组,提示新鲜胚胎移植增加了SCH的风险。原因可能是接受新鲜胚胎移植患者卵巢刺激及体内高雌二醇水平。在鲜胚移植后,与妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)分泌减少^[4],而PAPP-A是由胎盘组织X细胞及滋养细胞合成分泌的大分子糖蛋白,可诱导细胞外基质重塑,对于妊娠早期的血管生成和胎盘的形成功关重要。同时高雌二醇浓度及卵巢刺激使得子宫内膜容受性降低^[5],孕早期血管生成障碍、胎盘形成不佳,边缘血管可能破裂形成血肿。

2.3 免疫紊乱 胚胎作为一个同种异体抗原组

织种植于母体,妊娠是一个母体对胚胎免疫耐受的过程。免疫因素参与了绒毛膜下血肿的发生。研究发现, Th1/Th2 平衡对妊娠结局有很大影响^[6], Th1/Th2 平衡的建立有利于受精卵的着床和胚胎、胎儿的发育,使妊娠正常进行。Th1 型细胞分泌 IL-2、干扰素 (IFN)- γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,主要促进细胞免疫和局部炎症反应,具有胚胎毒性作用。Th2 型细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等,辅佐 B 细胞产生抗体,介导体液免疫和同种排斥反应耐受,抑制 Th1 型细胞因子的生成,在维持妊娠和促进胎儿生长发育面发挥作用。正常妊娠表现为一种特殊的 Th2 现象, Th1 处于抑制状态。如果 Th1 型细胞因子过度表达将导致流产的发生。陆洋等^[7]研究发现,先兆流产合并 SCH 的患者,其血清中 Th1 型细胞因子 TNF- α , IL-2 明显高于正常对照组,而 Th2 型因子 IL-4、IL-10 水平明显低于对照组,提示绒毛膜下血肿的发生与发展 Th1/Th2 因子失衡有关。

母体发生免疫调节机制紊乱, Th1/Th2 平衡机制向 Th1 偏移, INF- γ 可诱导蜕膜血管内皮细胞释放凝血酶原酶,损伤蜕膜内皮细胞。致使蜕膜血管内血栓形成,血流淤积从而形成血肿。

2.4 激素失调与 SCH ① HCG 是由胎盘合体滋养细胞合成分泌的一种糖蛋白激素,主要作用是参与调节滋养细胞增殖、分化和侵蚀的功能,并维持孕早期的黄体水平。此外,子宫血管内皮细胞、子宫平滑肌细胞膜以及胎儿脐血管中都表达有 HCG 受体,由此可知 HCG 在孕早期胎盘形成中起着关键性作用。研究证明,早孕期 SCH 患者体内 HCG 水平较正常妊娠明显降低,且其水平越低,其流产症状越明显,自然流产、死胎、早产等不良妊娠结局的机率越大^[8]。② 孕酮是妊娠过程中重要的激素之一,在孕早期由黄体分泌,中后期可由胎盘分泌。孕酮的正常分泌,能够松弛子宫肌纤维,降低子宫兴奋性和敏感性。SCH 患者孕酮水平显著低于同孕龄正常早孕患者^[9]。孕酮越低,合并先兆流产的概率越大、不良妊娠结局的几率越高。然而 SCH 与孕酮、HCG 的因果关系目前尚不明确。是因为 SCH 影响了胎盘滋养细胞的功能,导致了继发性胎盘激素分泌障碍? 还是由于黄体功能不全、胎盘滋养细胞分泌不良导致了 HCG、孕酮不足,进一步导致了滋养细胞侵袭障碍而导致了血肿发生? 其中的关系还有待研究。临床研究提示,体外补充 HCG 和孕酮,可起到治疗 SCH 的作用^[10]。

2.5 凝血功能异常 近年来,母体凝血功能异常在不良妊娠结局中的影响已被广泛认识。自然流产、妊高症、妊娠期糖尿病等^[11-13]患者血液常常处于血栓前状态(prothrombotic state, PTS)。HELLER 等^[14]报道了三例与母体血栓形成相关的 SCH。其中两位患者

为蛋白 S 缺乏症,另一位患者是亚甲基四氢叶酸还原酶基 C677T 突变的纯合子。由此分析提出,母体的血液高凝状态可能引起 SCH。由于血管收缩和血小板聚集导致蜕膜血管内皮受损,形成血栓,绒毛膜下间隙存在闭塞静脉,血液无法流出但存在持续动脉血流入,血液在绒毛膜下腔内积滞而形成血肿。

2.6 外伤 某些机械因素如外伤^[15],亦可导致妊娠期女性发生绒毛膜下血肿。发生的机制可能是外伤导致子宫突然拉升或收缩,绒毛膜与底蜕膜之间错位分离,血液积聚形成血肿。

2.7 药物 阿司匹林现已产科人群中广泛使用,可改善子宫灌注,并增加子宫内膜接受性,以此提高妊娠成功率。然而根据报道,溶栓药物及阿司匹林的使用与绒毛膜下血肿关系密切。国外学者^[16]通过一项前瞻性队列研究发现,服用阿司匹林的妊娠女性 SCH 发生率(129/321, 40.2%)较未服用阿司匹林的妊娠人群 SCH 发生率(23/212, 10.9%)升高近 4 倍。IHAB 等^[17]报道了两例妊娠期因假体二尖瓣血栓形成进行溶栓治疗并发巨大的绒毛膜下血肿案例,两名患者在孕中期发生了假体二尖瓣血栓,在给予溶栓治疗后 24 h 内行了妊娠子宫超声检查,均发了巨大的绒毛膜下血肿(最大者 93 mm \times 22 mm)。亦有依诺肝素引起的巨大绒毛膜下血肿的个案报道^[18]。然而以上多种因素通过何种机制引起 SCH,至今仍没有明确。

3 SCH 的诊断

临床中 SCH 的诊断及监测主要依靠超声检查。SCH 的超声图像由 Manton 于 1985 年首次报道,其超声影像特点是在绒毛膜及子宫壁之间出现半月形、三角形、圆形或椭圆形以及不规则形的积液^[19]。绒毛膜下血肿可发生在妊娠的各个阶段,但通常在妊娠 12 周内行超声检查时发现。部分患者由于先兆流产的症状就诊行彩超检查发现,也有患者并无阴道流血及腹痛不适,仅在常规彩超检查中发现血肿。国内外常用两种方法来划分血肿严重程度,血肿/孕囊面积比例法和体积比例法。即血肿/孕囊面积 $<1/3$ 属于轻度, $1/3\sim 1/2$ 者为中度, $>2/3$ 者属于重度^[20]。或者采用血肿/孕囊体积比例法进行估计:小于 10%、11%~25%、26%~50%、大于 50%共四个等级^[21]。

4 妊娠结局影响

SCH 是否影响妊娠结局? 不同类型血肿对妊娠结局的影响是否不同? 这是许多临床医师及患者都关注的问题。理论来讲,血肿越大且持续时间越长,越容易发生流产、早产等不良妊娠结局。然而国内外许多学者对 SCH 与妊娠结局的关系进行分析,发现 SCH 对妊娠结局没有影响。

有作者认为,先兆流产合并 SCH 增加了保胎失败率,且血肿越大,妊娠早期自然流产率越高。陆洋等^[22]

随访分析了293例SCH患者的妊娠结局,认为SCH增加了妊娠并发症的发生率,并且血肿发生的时间越晚,体积越大,对妊娠结局的影响也越大,如发生胎膜早破、早产、胎盘黏连,妊高症、胎儿生长受限及母体产后出血的几率升高。也有作者提出了相反的观点^[23],认为早孕期SCH与妊娠20周以后的不良妊娠结局无关(包括早产、新生儿体质量、妊高症及胎盘早剥等),血肿的大小也与妊娠结局无关。李清等^[24]通过对2000—2015年期间有关SCH的文献进行荟萃分析,结果提示绒毛膜下血肿患者自然流产概率高于同期的先兆流产患者,但血肿大小对分娩结局的影响尚存在争议。

5 治疗

SCH在产科人群中并不少见,然而暂无相关指南推出指导治疗。哈佛大学的一项大样本前瞻性研究显示^[21],早期妊娠SCH占孕囊体积 $\leq 10\%$ 的血肿,其流产率为仅5.8%,并不高于人群总体早期自然流产率。所以对于没有合并先兆流产的微小SCH患者,常以动态观察为主,避免过度治疗。

对于中至大型的SCH患者临床上以减轻症状,促进血肿吸收为治疗目的。常使用孕酮、间苯三酚、硫酸镁等抑制宫缩。对于持续阴道出血的患者使用氨甲环酸止血并检测其感染指标,必要时使用抗生素预防感染。有研究^[25]证明硫酸作为一种免疫调节剂,可纠正先兆流产合并SCH患者体内的免疫失衡,促进血肿的吸收,提高妊娠成功率。SCH的发生与母体免疫紊乱及血液高凝状态关系密切,在常规治疗的基础上,使用免疫球蛋白及小剂量低分子肝素取得明显效果^[26]。

6 小结

综上所述,SCH的发生机制尚未明确,其对妊娠结局的影响也存在争议。但对于SCH患者均应密切监测,积极处理以减少不良妊娠结局的发生。同时积极研究SCH的发病机制,为临床实践提供理论基础。

参考文献

- [1] NAERT M, KHADRAOUI H, RODRIGUEZ AM, et al. Association between first-trimester subchorionic hematomas and pregnancy loss in singleton pregnancies [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134(2): 276-281.
- [2] 伍嘉雯. 先兆流产合并绒毛膜下血肿的妊娠结局分析[J]. *黑龙江医学*, 2018, 42(2): 138-139.
- [3] ZHOU J, WU M, WANG B, et al. The effect of first trimester subchorionic hematoma on pregnancy outcomes in patients underwent IVF/ICSI treatment [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(4): 406-410.
- [4] HEALY DL, BREHENY S, HALLIDAY J, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia [J]. *Hum Reprod*, 2009, 25(1): 265-274.
- [5] SHAPIRO BS, DANESHMAND ST, GARNER FC, et al. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(2): 344-348.
- [6] TAGOMA A, HALLER-KIKKATALO K, ROOS K, et al. Interleukin-7, T helper 1, and regulatory T-cell activity-related cytokines are increased during the second trimester of healthy pregnancy compared to non-pregnant women [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 82(6): e13188.
- [7] 陆洋, 陈超, 彭珊珊. 合并绒毛膜下血肿的先兆流产患者Th1/Th2细胞因子的平衡状态研究[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(26): 13-15.
- [8] 刘晓华, 岳洁, 卢钺, 等. 先兆流产合并绒毛膜下血肿孕妇孕早期激素水平与妊娠结局的相关性分析[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(4): 361-363.
- [9] 岳红云, 侯爱琴, 刘华. 妊娠早期绒毛膜下血肿患者孕酮及HCG水平与妊娠结局的关系[J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(6): 585-586.
- [10] 黄丽梅, 姚德芹. 绒毛膜促性腺激素联合黄体酮或间苯三酚治疗先兆流产患者的效果观察[J]. *内科*, 2017, 12(6): 812-813, 863.
- [11] 白敦红. 妊娠期高血压综合征血栓前状态、凝血功能变化及其临床意义[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(S1): 64-65.
- [12] 马芬. 妊娠糖尿病孕妇血栓前状态标志物检测的分析[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(27): 48-49.
- [13] 王美, 赵龙, 周冒秀, 等. 血栓弹力图、血栓前状态与早期复发性流产的关系[J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(11): 855-857.
- [14] HELLER DS, RUSH D, BAERGEN RN. Subchorionic hematoma associated with thrombophilia: report of three cases [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2003, 6(3): 261-264.
- [15] 刘晓东. 孕妇外伤后绒毛膜下血肿一例[C]. 2012中国·北京超声医学学术大会论文集. 2012: 592-593.
- [16] 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.
- [17] USTA IM, ABDALLAH ME, ELHAJJ M, et al. Massive subchorionic hematomas following thrombolytic therapy in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103(5): 1079-1082.
- [18] LEE R, GOODWIN TM. Massive subchorionic hematoma associated with enoxaparin [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(3): 787-789.
- [19] PEIXOTO AB. The impact of first-trimester intrauterine hematoma on adverse perinatal outcomes [J]. *Ultrasonography*, 2018, 37(4): 330-336.
- [20] 徐京, 安源. 妊娠三个月内绒毛膜下出血预后的超声研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2000, 2(1): 30-32.
- [21] HELLER HOWARD T, ASCH ELIZABETH A, DURFEE SARA M, et al. Subchorionic hematoma: correlation of grading techniques with first-trimester pregnancy outcome [J]. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2018, 37(7): 1725-1732.
- [22] 陆洋, 李慧, 李晓红. 先兆流产合并绒毛膜下血肿293例妊娠结局分析[J]. *吉林医学*, 2015, 36(12): 2453-2455.
- [23] 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.
- [24] 李清, 朱瑾, 华克勤. 绒毛膜下血肿孕妇妊娠结局的荟萃分析[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(17): 1383-1385.
- [25] COSTANTINO M, GUARALDI C, COSTANTINO D. Resolution of subchorionic hematoma and symptoms of threatened miscarriage using vaginal alpha lipoic acid or progesterone: clinical evidences [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(8): 1656-1663.
- [26] 李晓彬, 郭义红. 超声检测低分子肝素联合免疫球蛋白治疗绒毛膜下血肿的疗效和妊娠结局的临床价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(8): 803-806.

(收稿日期:2020-03-19)