

· 临床研究 ·

妊娠早期阴道流血特征与先兆流产孕妇发生难免流产的相关性研究

陈丽 郝丽娟 漆洪波

重庆医科大学附属妇女儿童医院 重庆市妇幼保健院妇产科, 重庆 401147

通信作者: 漆洪波, Email: qihongbo728@163.com

【摘要】目的 探讨妊娠早期阴道流血特征与先兆流产孕妇发生难免流产的关系。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 12 月重庆医科大学附属妇女儿童医院收治的 240 例以阴道流血为主要表现的先兆流产孕妇的临床资料。随访其妊娠结局, 采用分组分层方法分析年龄、体重指数(BMI)、不良孕产史、妊娠方式、妊娠胎数、流血开始孕周、流血持续时间、绒毛膜下血肿(SCH)面积及感染等对其妊娠结局的影响, 单因素及多因素 logistic 回归分析筛选导致难免流产的高危因素。**结果** (1) 一般情况: 240 例妊娠早期阴道流血孕妇的年龄(30.6 ± 4.5)岁; 自然妊娠者 105 例, 体外受精-胚胎移植(IVF-ET)者 135 例; 单胎妊娠 176 例, 双胎妊娠 64 例; 无 SCH 者 59 例, 合并 SCH 者 181 例。(2) 妊娠结局: 总流产率为 9.2%(22/240), 活产率为 90.8%(218/240)。活产孕妇中, 存在至少 1 项妊娠并发症或合并症者占 51.8%(113/218), 早产率为 11.9%(26/218), 剖宫产率为 57.8%(126/218), 产后出血率为 1.8%(4/218)。(3) 不同分组孕妇的妊娠结局: 与自然妊娠组比较, IVF-ET 组孕妇的年龄更大、流血开始孕周更早、双胎妊娠率及剖宫产率更高, 但流血持续时间更短、SCH 面积更小、流产率更低, 与非 SCH 组比较, SCH 组孕妇的年龄更小、流血开始孕周更晚、持续时间更长、妊娠期高血压疾病(HDP)的发生率更低, 分别比较, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。(4) 单因素及多因素 logistic 回归分析结果: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 的孕妇流产率高于 BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ 的孕妇(分别为 17.1%、7.5%), 自然妊娠者的流产率高于 IVF-ET 者(分别为 13.3%、5.9%), 流血开始孕周 ≥ 8 周者的流产率高于孕周 < 8 周者(分别为 14.7%、4.6%), 流血持续时间 $\geq 10 \text{ d}$ 者的流产率高于 $< 10 \text{ d}$ 者(分别为 22.7%、4.0%), 存在感染者的流产率高于不存在感染者(分别为 14.9%、5.5%), 分别比较, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($OR = 3.950$, 95%CI 为 1.288~12.118)、流血开始孕周 ≥ 8 周 ($OR = 4.909$, 95%CI 为 1.687~14.290) 及流血持续时间为 $\geq 10 \text{ d}$ ($OR = 10.337$, 95%CI 为 3.595~29.725) 均为流产的独立危险因素(P 均 < 0.05)。**结论** 妊娠早期阴道流血开始孕周及持续时间与该类先兆流产孕妇发生难免流产密切相关, SCH 可加重阴道流血症状, 临床上应注重先兆流产孕妇的阴道流血事件的管理。

【关键词】 妊娠初期; 子宫出血; 流产, 先兆; 绒毛膜, 血肿; 危险因素; 妊娠结局**基金项目:** 重庆市科卫联合重点项目(2022ZDXM009)**Correlation between characteristics of the first trimester bleeding and pregnancy loss in women with threatened abortion**

Chen Li, Hao Lijuan, Qi Hongbo

Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Health Centre for Women and Children, Chongqing 401147, China

Corresponding author: Qi Hongbo, Email: qihongbo728@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between characteristics of bleeding

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20240807-00441

收稿日期 2024-08-07 本文编辑 张楠

引用本文: 陈丽, 郝丽娟, 漆洪波. 妊娠早期阴道流血特征与先兆流产孕妇发生难免流产的相关性研究

[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(12): 910-916. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20240807-00441.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



in the first trimester and pregnancy loss in women with threatened abortion. **Methods** The clinical data of 240 threatened abortion women with bleeding as the main manifestation admitted to Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2019 to December 2022 were retrospectively analyzed. The pregnancy outcomes were followed up, and the effects of age, body mass index (BMI), history of adverse pregnancy and childbirth, pregnancy mode, number of pregnancy fetus, gestation at presentation, duration of bleeding, subchorionic hematoma (SCH) area and infection indicators on pregnancy outcomes were analyzed by grouping and stratification method. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to screen the high risk factors associated with miscarriage. **Results** (1) General conditions: the age of 240 pregnant women with first-trimester bleeding was (30.6 ± 4.5) years old. There were 105 cases of natural pregnancy and 135 cases of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET); 176 singleton pregnancies and 64 twin pregnancies; 59 without SCH and 181 with SCH. (2) Pregnancy outcome: the total miscarriage rate was 9.2% (22/240), and the live birth rate was 90.8% (218/240). Among the live birth pregnant women, 51.8% (113/218) had at least one pregnancy complications, and the rates of premature delivery, cesarean section and postpartum hemorrhage were 11.9% (26/218), 57.8% (126/218), and 1.8% (4/218), respectively. (3) Pregnancy outcomes in different groups: compared with the spontaneous pregnancy group, the pregnant women in the IVF-ET group were older, the onset of bleeding was earlier, and the rates of twin pregnancy and cesarean section were higher, but the duration of bleeding and SCH area were smaller, and the incidence of miscarriage were lower. Compared with the non-SCH group, the pregnant women in the SCH group were younger and the duration of bleeding was longer. The incidence of hypertensive disorder in pregnancy (HDP) was lower, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). (4) Univariate and multivariate logistic regression analysis results: the miscarriage rate of pregnant women with $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ was higher than that of pregnant women with $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ (17.1% vs 7.5%), the rate of spontaneous pregnancy was higher than that of IVF-ET (13.3% vs 5.9%), the rate of pregnant women with bleeding ≥ 8 weeks of gestation was higher than that of < 8 weeks of gestation (14.7% vs 4.6%), the rate of pregnant women with bleeding duration ≥ 10 days was higher than that of < 10 days (22.7% vs 4.0%), and the rate of pregnant women with infection was higher than that of pregnant women without infection (14.9% vs 5.5%). The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($OR = 3.950$, 95%CI: 1.288–12.118), bleeding onset at ≥ 8 weeks of gestation ($OR = 4.909$, 95%CI: 1.687–14.290) and bleeding duration ≥ 10 days ($OR = 10.337$, 95%CI: 3.595–29.725) were independent risk factors for miscarriage (all $P < 0.05$). **Conclusions** The onset and duration of first-trimester bleeding are closely related to pregnancy loss in threatened abortion patients, SCH could worsen the symptoms of bleeding. First-trimester bleeding events should be focused on such patients.

【Key words】 Pregnancy trimester, first; Uterine hemorrhage; Abortion, threatened; Chorion, hematoma; Risk factors; Pregnancy outcome

Fund program: Chongqing Science and Health Joint Key Project (2022ZDXM009)

妊娠早期阴道流血是常见的妊娠期症状之一，影响 16%~25% 的孕妇^[1,2]。先兆流产是指超声检查确定为宫内活胎，妊娠 28 周前出现少量阴道流血或不同程度腹痛，不伴子宫颈口扩张的情况，被认为是发生难免流产等不良妊娠结局的预测信号^[1]。临床上几乎所有急诊就诊的早期先兆流产孕妇均以阴道流血为主诉，常给孕妇带来焦虑等压力，且可能导致母儿不良结局的发生^[3,4]。文献报道，妊娠早期阴道流血可能增加自然妊娠及辅助生殖妊娠孕妇自然流产的发生率，且可能与妊娠并发症如早产、低出生体重儿风险增加有关^[1,5-6]。由于阴道流血症状的判断存在主观性及不精确性，多数研究仅单纯针对阴道流血这一不良事件对妊娠结

局的影响，仅少部分国外研究分析了阴道流血特征对不良妊娠结局的影响，结果发现，孕妇的年龄、流血量和流血发生时的孕周与先兆流产进展为完全流产有关^[2,7]。流血量与不良产科结局如早产、低出生体重儿等也存在相关性^[1,7-8]。但是，以上研究纳入的观察对象多为所有妊娠早期阴道流血孕妇（包括初次就诊即为稽留流产、不全流产及难免流产者），而这些孕妇并不是临床保胎治疗的目标人群。因此，本研究仅针对有阴道流血的先兆流产孕妇，分析妊娠早期阴道流血与不良妊娠结局之间的关联，并筛选出妊娠丢失风险的出血特征，以指导临床对此类先兆流产孕妇进行适宜有效的管理。



资料与方法

一、资料来源

收集 2019 年 1 月至 2022 年 12 月于重庆医科大学附属妇女儿童医院以阴道流血为主诉就诊进行保胎治疗的先兆流产孕妇作为观察对象,回顾性分析其相关指标与妊娠结局的关系。纳入标准:初次出现流血时的孕周 <12 周,超声检查确定为宫内活胎,伴或不伴有绒毛膜下血肿(subchorionic hematoma, SCH)。排除标准:子宫畸形、子宫颈息肉出血、子宫肌瘤、子宫肌能不全、双胎之一胚胎停止发育、减胎术后、宫内外复合妊娠以及确认胚胎染色体异常的孕妇。本研究已通过重庆医科大学附属妇女儿童医院伦理委员会批准[(2022)伦审(科)17号],回顾性研究免除孕妇知情同意。

二、方法

1. 资料收集:从本院信息系统收集符合纳入标准孕妇的基本资料,包括年龄,体重指数(body mass index, BMI),孕产史,妊娠方式,妊娠胎数,流血开始孕周,流血持续时间(初次流血至完全缓解的持续时间),SCH 面积(计算方法:面积=长 \times 宽,均为超声测量值),D-二聚体水平,感染指标(治疗期间随访指标最高时的数值):白细胞计数、中性粒细胞比例、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平等;电话随访妊娠结局(计算流产率、早产率、足月产率),将妊娠 28 周前发生妊娠丢失者视为流产。妊娠结局包括胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、剖宫产率、产后出血率等。妊娠并发症或合并症包括妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder in pregnancy, HDP)、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM)、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)、胎盘早剥、前置胎盘、胎盘植入及羊水过少。

2. 分组分层方法:按照妊娠方式将观察对象分为自然妊娠组和体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization embryo transfer, IVF-ET)组;按照是否合并 SCH 分为非 SCH 组和 SCH 组。根据既往文献报道^[9-10]以下列指标作为分层依据: SCH 面积($<100\text{ mm}^2$ 、 $100\sim 1\,000\text{ mm}^2$ 、 $>1\,000\text{ mm}^2$),流血开始孕周(<8 周、 ≥ 8 周),妊娠年龄(<35 岁、 ≥ 35 岁),BMI($<25\text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 25\text{ kg/m}^2$),流血持续时间($<10\text{ d}$ 、 $\geq 10\text{ d}$),自然流产史(无、1次、 ≥ 2 次),感染(存在、不存在;

符合任意两项认为存在感染:白细胞计数 $>9.5\times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞比例 $>75\%$ 、CRP $>10\text{ mg/L}$)。

三、统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(第 25, 75 百分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。将纳入的相关因素作自变量,流产率为因变量进行单因素及多因素 logistic 回归分析,计算 OR 值及 95%CI。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般情况

共收集符合纳排标准的观察对象 240 例,年龄(30.6 ± 4.5)岁;自然妊娠 105 例、IVF-ET 妊娠 135 例;单胎妊娠 176 例、双胎妊娠 64 例;超声检查提示无 SCH 59 例,合并 SCH 者 181 例。总流产率为 9.2%(22/240),活产率为 90.8%(218/240)。活产孕妇中,存在至少 1 项妊娠并发症或合并症者占 51.8%(113/218),早产率 11.9%(26/218),剖宫产率 57.8%(126/218),产后出血率 1.8%(4/218)。

二、不同分组孕妇一般临床资料及妊娠结局的比较

1. 自然妊娠组与 IVF-ET 组比较:与自然妊娠组比较,IVF-ET 组孕妇的年龄更大、流血开始孕周更早、双胎妊娠率及剖宫产率更高,但流血持续时间更短、SCH 面积更小、流产率更低,分别比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。感染指标、妊娠并发症或合并症、早产率、产后出血率两组分别比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

2. 非 SCH 组与 SCH 组比较:与非 SCH 组比较, SCH 组孕妇的年龄更小、流血开始孕周更晚、持续时间更长, HDP 的发生率更低,分别比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);但感染指标、流产率、早产率、妊娠并发症或合并症(除 HDP 外)、剖宫产率及产后出血率两组分别比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

三、先兆流产孕妇发生流产的单因素分析结果

分别将先兆流产孕妇的年龄、BMI、流血开始孕周、流血持续时间、妊娠方式、自然流产史、妊娠胎数、SCH 面积及是否存在感染与流产率进行单因素相关分析,结果显示, BMI $\geq 25\text{ kg/m}^2$ 的孕妇流产



表 1 不同分组孕妇一般临床资料及妊娠结局的比较

类别	自然妊娠组 (n=105)	IVF-ET 组 (n=135)	统计值	P 值	非 SCH 组 (n=59)	SCH 组 (n=181)	统计值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	29.6±4.7	31.3±4.1	$t=-2.95$	0.004	32.1±4.8	30.1±4.2	$t=-3.02$	0.003
阴道流血开始孕周[周, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.9(6.4, 11.4)	6.4(5.9, 8.1)	$Z=-4.50$	<0.001	6.4(5.9, 7.4)	7.6(6.1, 9.9)	$Z=-2.89$	0.004
阴道流血持续时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	3(1, 19)	1(1, 7)	$Z=-2.69$	0.007	1(1, 7)	4(1, 20)	$Z=-1.75$	0.047
SCH 最大面积[mm ² , $M(P_{25}, P_{75})$]	897.1(336.2, 1 680.4)	310.3(0.0, 798.6)	$Z=-4.66$	<0.001	-	-	-	-
白细胞总数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	9.7±2.6	9.2±2.1	$t=-1.69$	0.093	9.3±2.2	9.4±2.4	$t=0.28$	0.779
中性粒细胞比例(% , $\bar{x} \pm s$)	78.1±6.6	77.0±6.1	$t=-1.38$	0.168	76.5±6.4	77.8±6.3	$t=1.40$	0.162
CRP[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.4(1.7, 5.1)	1.7(1.7, 4.1)	$Z=-1.43$	0.153	2.2(1.7, 5.2)	1.8(1.7, 4.8)	$Z=-0.16$	0.877
D-二聚体[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.5(0.3, 0.9)	0.5(0.2, 0.9)	$Z=-1.19$	0.234	0.4(0.3, 0.7)	0.5(0.3, 0.9)	$Z=1.94$	0.053
双胎妊娠[例(%)]	1(1.0)	63(46.7)	$\chi^2=63.12$	<0.001	20(33.9)	44(24.3)	$\chi^2=2.10$	0.148
妊娠结局[例(%)]			$\chi^2=3.89$	0.049			$\chi^2=0.54$	0.464
流产	14(13.3)	8(5.9)			4(6.8)	18(9.9)		
活产	91(86.7)	127(94.1)			55(93.2)	163(90.1)		
早产[例(%)] ^a	9(9.9)	17(13.4)	$\chi^2=0.62$	0.432	6(10.9)	20(12.3)	$\chi^2=0.07$	0.788
妊娠并发症或合并症[例(%)] ^a								
HDP	6(6.6)	10(7.9)	$\chi^2=0.13$	0.721	8(14.5)	8(4.9)	$\chi^2=5.62$	0.018
ICP	1(1.1)	5(3.9)	$\chi^2=0.71$	0.399	2(3.6)	4(2.5)	$\chi^2=0.00$	1.000
GDM	23(25.3)	31(24.4)	$\chi^2=0.02$	0.884	13(23.6)	41(25.2)	$\chi^2=0.05$	0.822
PROM	17(18.7)	16(12.6)	$\chi^2=1.53$	0.217	6(10.9)	27(16.6)	$\chi^2=1.02$	0.312
羊水过少	4(4.4)	8(6.3)	$\chi^2=0.37$	0.543	4(7.3)	8(4.9)	$\chi^2=0.10$	0.747
前置胎盘	1(1.1)	7(5.5)	$\chi^2=1.81$	0.179	3(5.5)	5(3.1)	$\chi^2=0.16$	0.690
胎盘植入	14(15.4)	15(11.8)	$\chi^2=0.59$	0.444	6(10.9)	23(14.1)	$\chi^2=0.37$	0.546
胎盘早剥	4(4.4)	0(0.0)	$\chi^2=3.51$	0.061	0(0.0)	4(2.5)	$\chi^2=0.35$	0.554
FGR	1(1.1)	1(0.8)	-	1.000	0(0.0)	2(1.2)	-	1.000
剖宫产术[例(%)] ^a	32(35.2)	94(74.0)	$\chi^2=32.81$	<0.001	33(60.0)	93(57.1)	$\chi^2=0.15$	0.702
产后出血[例(%)] ^a	2(2.2)	2(1.6)	$\chi^2=0.00$	1.000	0(0.0)	4(2.5)	$\chi^2=0.35$	0.554

注:^a以活产例数为分母;-无此项; $M(P_{25}, P_{75})$ 表示中位数(第25,75百分位数);SCH表示绒毛膜下血肿;CRP表示C反应蛋白;HDP表示妊娠期高血压疾病;ICP表示妊娠期肝内胆汁淤积症;GDM表示妊娠期糖尿病;PROM表示胎膜早破;FGR表示胎儿生长受限;IVF-ET表示体外受精-胚胎移植

率高于 BMI<25 kg/m² 的孕妇(分别为 17.1%、7.5%),自然妊娠者的流产率高于 IVF-ET 者(分别为 13.3%、5.9%),流血开始孕周≥8 周的孕妇流产率高于<8 周者(分别为 14.7%、4.6%),流血持续时间≥10 d 的孕妇流产率高于<10 d 者(分别为 22.7%、4.0%),存在感染孕妇的流产率高于不存在感染者(分别为 14.9%、5.5%),分别比较,差异均有统计学意义(P 均<0.05)。而不同年龄、妊娠胎数、SCH 面积及有无自然流产史孕妇的流产率分别比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。见表 2。

四、先兆流产孕妇发生流产的多因素分析结果

将单因素分析筛选的相关危险因素($P<0.15$)纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示, BMI≥25 kg/m² ($OR=3.950$, 95%CI 为 1.288~12.118)、流血开始孕周≥8 周 ($OR=4.909$, 95%CI 为 1.687~14.290) 及流血持续时间为≥10 d ($OR=10.337$, 95%CI 为

3.595~29.725) 均为流产的独立危险因素(P 均<0.05)。见表 3。

讨 论

阴道流血是妊娠早期先兆流产的常见临床症状,其发生率为 16%~25%^[1-2],但并不是所有先兆流产孕妇都会出现腹痛和阴道流血等显性症状。随着超声诊断技术在妇产科领域的快速发展及广泛应用,部分孕妇在常规超声检查时发现孕囊旁存在积血,主要是绒毛膜板与底蜕膜发生分离导致出血,血液积聚在绒毛膜与底蜕膜之间,即 SCH。而 SCH 可能加重先兆流产孕妇的一些临床症状,给妊娠结局带来不利影响^[11]。临床上,一旦此类孕妇出现阴道流血等显性症状,会加重紧张情绪,特别是对于 IVF-ET 妊娠者,该类孕妇本身多年不孕,加之



表2 影响先兆流产孕妇发生难免流产的单因素分析结果

类别	总例数	难免流产 [例(%)]	χ^2 值	P值
年龄(岁)			0.25	0.617
<35	198	19(9.6)		
≥35	42	3(7.1)		
BMI(kg/m ²)			3.71	0.049
<25	199	15(7.5)		
≥25	41	7(17.1)		
IVF-ET妊娠			3.89	0.049
否	105	14(13.3)		
是	135	8(5.9)		
妊娠胎数			0.01	0.946
单胎	176	16(9.1)		
双胎	64	6(9.4)		
自然流产史			0.17	0.918
无	189	18(9.5)		
1次	36	3(8.3)		
≥2次	15	1(6.7)		
阴道流血开始孕周(周)			7.28	0.007
<8	131	6(4.6)		
≥8	109	16(14.7)		
阴道流血持续时间(d)			20.11	<0.001
<10	174	7(4.0)		
≥10	66	15(22.7)		
SCH面积(mm ²)			4.49	0.106
<100	67	5(7.5)		
100~1 000	100	6(6.0)		
>1 000	73	11(15.1)		
感染			6.09	0.014
不存在	146	8(5.5)		
存在	94	14(14.9)		

注: BMI表示体重指数; IVF-ET表示体外受精胚胎移植; SCH表示绒毛膜下血肿

表3 影响先兆流产孕妇发生难免流产的多因素 logistic 分析结果

类别	OR值	95%CI	P值
BMI≥25 kg/m ²	3.950	1.288~12.118	0.016
IVF-ET妊娠	1.343	0.447~4.032	0.599
阴道流血开始孕周≥8周	4.909	1.687~14.290	0.004
阴道流血持续时间≥10 d	10.337	3.595~29.725	<0.001
SCH面积(mm ²)			
100~1 000	0.902	0.220~3.700	0.886
>1 000	0.720	0.210~2.470	0.601
存在感染	2.034	0.732~5.655	0.173

注: BMI表示体重指数; IVF-ET表示体外受精胚胎移植; SCH表示绒毛膜下血肿

对胎儿期望较强, 出现症状时往往会第一时间寻求医师帮助, 并希望获得良好的妊娠结局。但据临床

观察, 同样有阴道流血症状的孕妇, 其妊娠结局不尽相同。因此, 本研究将妊娠早期有阴道流血的先兆流产孕妇作为观察对象, 探讨阴道流血相关特征与流产的关系。

一、年龄及BMI与流产的关系

本研究结果显示, 观察对象的总流产率为9.2% (22/240), 低于既往报道的自然流产率(31%)^[11-12]。此外, 本研究还发现孕妇BMI≥25 kg/m²与流产密切相关, 是流产的危险因素, 而高龄(≥35岁)却不是流产的危险因素, 与既往研究结果不完全一致^[7, 13]。分析原因, 可能是由于观察对象的纳入标准不同所致。一般来说, 在超声检查确认胎儿存活之前, 约50%的妊娠早期阴道流血孕妇会经历自然流产, 且多与胚胎本身的染色体异常有关, 此外, 高龄本身增加胚胎染色体异常的概率, 而本研究将胚胎染色体异常孕妇排除在外, 仅仅针对非胎儿因素的先兆流产孕妇, 且这类孕妇才是采取临床保胎措施的主要人群。其次, 本研究仅纳入了有阴道流血的先兆流产孕妇, 而初次就诊即被诊断为稽留流产、不全流产及难免流产的阴道流血孕妇, 以及仅超声检查提示SCH或以腹痛为唯一症状的孕妇不在观察对象之列。由于观察对象的选择性偏倚和样本量小, 本研究结果仅代表小部分孕妇, 不适用于所有孕妇。但高龄及超重或肥胖仍然是流产的危险因素。特别是对于超重或肥胖者, 本身可能合并代谢性疾病, 均是导致流产的风险因素。对于此类孕妇, 除了常规药物保胎治疗外, 生活方式干预及代谢性疾病的纠正也不容忽视。

二、辅助生殖技术与流产的关系

辅助生殖技术妊娠被认为是高危妊娠。本院以阴道流血症状而急诊就诊的孕妇中, 以IVF-ET妊娠者更为常见。辅助生殖技术妊娠是否与流产等不良妊娠结局有关尚无定论。本研究通过分析发现, IVF-ET孕妇首次出现阴道流血的孕周较自然妊娠者更早, 但流血持续时间较短, SCH面积较小, 推测原因可能是: 首先, IVF-ET孕妇对自身临床症状极为重视, 往往可能夸大其主观症状; 其次, 选择辅助生殖技术妊娠者本身可能存在某些高危因素, 导致IVF-ET孕妇出现阴道流血症状较早。由于IVF-ET后孕妇会进行常规黄体支持保胎治疗, 而自然妊娠孕妇是在先兆流产症状出现后再进行临床干预, 故IVF-ET孕妇流血时间较短, SCH面积较小, 流产率低。本研究结果显示, 自然妊娠组的流产率较IVF-ET组更高, 可能与自然妊娠组孕



妇保胎治疗的滞后,导致流血持续时间较长,SCH 面积较大有关。

三、SCH 与流产的关系

SCH 是先兆流产孕妇常见的超声检查表现,可加重流血症状^[14-15]。据报道,自然妊娠早期合并 SCH 对妊娠结局有不良影响,增加流产率、早产率及妊娠并发症的发生率^[16]。为此,本研究将观察对象以有无 SCH 分组分析,结果发现,SCH 组较非 SCH 组孕妇的流血开始孕周更晚、流血持续时间更长;但感染指标、流产率、早产率、妊娠并发症或合并症、剖宫产率及产后出血率在两组间则无显著差异,可见 SCH 可能并不是流产的风险因素。目前关于 SCH 对妊娠结局的影响报道不一致。有文献报道,在 SCH 面积 $>20\text{ cm}^2$ 的孕妇中,自然流产的发生率更高^[17]。但一些报道表明,妊娠结局的高危因素是 SCH 本身,而不是其面积^[18-19]。本研究结果显示,不同 SCH 面积孕妇的流产率无显著差异,表明是否存在 SCH 及血肿面积与流产可能无关。这些观点的不同主要是由于观察对象纳入范围不同所致。本研究只招募了阴道流血的孕妇,不包括下腹痛或无症状的 SCH 者。SCH 具体的临床意义需要通过增加样本量进一步探索。

四、妊娠早期阴道流血特征与流产的关系

本研究进一步对流血相关特征进行分析显示,流血开始孕周 ≥ 8 周的孕妇流产率更高,且多因素 logistic 分析显示,其流产率可能是流血开始孕周 < 8 周孕妇的 4.909 倍(95%CI 为 1.687~14.290, $P< 0.01$)。既往也有学者得出相似结论,首次出现先兆流产症状的孕周越大,发生不良妊娠结局的可能性越大^[20]。但另有文献显示,妊娠 8 周或以下开始流血孕妇的自然流产率约为妊娠 8 周以上开始流血孕妇的两倍^[21],但这一结果是基于合并 SCH 的单胎妊娠孕妇。另一项基于人群的孕前队列研究发现,在所有孕妇中,妊娠 14 周后的孕妇较少发生流产^[3]。这些研究间存在一定的矛盾。可能的原因在于,无胚胎的流产通常发生在妊娠 8 周前,基本系胚胎遗传学异常所致,但有胚胎的流产大多发生于妊娠 8 周后。本研究排除了首次流血时无胚胎、无胎心以及染色体异常的流产孕妇,所得结果更能说明阴道流血症状对不良妊娠结局的影响。

关于流血持续时间是否影响妊娠结局,本文结果显示,流血持续时间越长,特别是持续时间 10 d 及以上与流产密切相关,并可能是流产的独立危险因素。Velez Edwards 等^[8]研究显示,持续 3 d 以上

的流血是早产的危险因素。不难理解,流血时间越长,生殖道感染的风险就越高。此外,在一些孕妇中,妊娠早期阴道流血可能表明潜在的胎盘功能障碍,这可能在妊娠中、晚期表现为各种不良后果。因此,流血持续时间越长,可能表明胎盘功能障碍越严重。

五、感染与流产的关系

据报道,感染与流产风险的增加密切相关,可预防的感染可能占早期流产的 15%,占晚期流产的 66%^[22]。本研究结果表明,存在感染的孕妇流产率较不存在感染者高(分别为 14.9%、5.5%)。细菌、病毒、支原体和衣原体的全身感染与流产风险增加的关系已得到证实。但是,尽管病原体与流产有关,但感染引起的流产机制尚未完全阐明。由于本研究的观察对象不包括感染某些特定病原体的孕妇,有阴道流血的先兆流产孕妇更有可能感染细菌,因此,本研究使用了包括白细胞计数、中性粒细胞比例和 CRP 水平在内的感染性生物标志物来评估感染情况。很遗憾,本研究未能分析细菌的种类,但可以看出,存在感染的孕妇流产率更高。因此,除了经验性使用抗生素外,还应进行病原学检查以指导抗生素的选择。

六、本研究的优势与局限性

本研究的优势在于,将有阴道流血的先兆流产孕妇,即临床保胎治疗的目标人群作为观察对象,且首次因阴道流血就诊即被纳入本研究。因此,选择偏倚被最小化,流血发生的特征更加准确。其次,本研究排除了胚胎本身因素所致的流产,就流血的相关特征进行分析,更能反映妊娠早期流血这一不良事件对不良妊娠结局的影响,从而更好地指导临床保胎治疗,避免不必要的临床干预。

本研究的局限性是,阴道流血的最终评估是基于孕妇主诉。因此,流血的时间和量是主观的,因此容易受到回忆偏差的影响。由于每个妇女的月经量不同,医师无法准确估计孕妇来医院之前的流血量,因此流血量和颜色更具主观性。为了尽量减少主观偏差的潜在影响,本研究未选择流血的“量”和“颜色”作为观察指标。同样需要强调的是,本研究中的所有孕妇都接受了黄体酮等补充治疗,因此,所得结果仅适用于在先兆流产后接受黄体酮治疗的孕妇。

总之,本研究发现,对于有阴道流血的先兆流产孕妇,流血开始孕周 ≥ 8 周及持续时间 $\geq 10\text{ d}$ 流产风险显著增加。提示,流血的特征可能比流血本身



能更好地预测流产风险。临床上,有妊娠早期流血的先兆流产孕妇的治疗应该是全面的,不仅要补充黄体酮,还要密切关注阴道流血事件的长期管理和感染的预防。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈丽:采集和整理数据、统计学分析、论文撰写;郝丽娟:采集和整理数据、对文章中的知识性内容作批评性审阅;漆洪波:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190(3): 745-750. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.09.023.
- [2] Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, et al. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review[J]. *BJOG*, 2010, 117(3): 245-257. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02427.x.
- [3] Sapra KJ, Buck Louis GM, Sundaram R, et al. Signs and symptoms associated with early pregnancy loss: findings from a population-based preconception cohort[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(4): 887-896. DOI: 10.1093/humrep/dew010.
- [4] Kilfoyle KA, Vrees R, Raker CA, et al. Nonurgent and urgent emergency department use during pregnancy: an observational study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(2): 181.e1-181.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.10.013.
- [5] Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice[J]. *BMJ*, 1997, 315(7099): 32-34. DOI: 10.1136/bmj.315.7099.32.
- [6] De Sutter P, Bontinck J, Schutysers V, et al. First-trimester bleeding and pregnancy outcome in singletons after assisted reproduction[J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(7): 1907-1911. DOI: 10.1093/humrep/del054.
- [7] Chung TK, Sahota DS, Lau TK, et al. Threatened abortion: prediction of viability based on signs and symptoms[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1999, 39(4): 443-447. DOI: 10.1111/j.1479-828x.1999.tb03129.x.
- [8] Velez Edwards DR, Baird DD, Hasan R, et al. First-trimester bleeding characteristics associate with increased risk of preterm birth: data from a prospective pregnancy cohort[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(1): 54-60. DOI: 10.1093/humrep/der354.
- [9] Dongol A, Mool S, Tiwari P. Outcome of pregnancy complicated by threatened abortion[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2011, 9(33): 41-44. DOI: 10.3126/kumj.v9i1.6261.
- [10] Maso G, D'Ottavio G, De Seta F, et al. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(2): 339-344. DOI: 10.1097/01.AOG.0000152000.71369.bd.
- [11] Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage[J]. *BMJ*, 2013, 346:f3676. DOI: 10.1136/bmj.f3676.
- [12] Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, et al. A national survey on public perceptions of miscarriage[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(6): 1313-1320. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000859.
- [13] Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: a narrative review[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2022, 35(2): 250-264. DOI: 10.1111/jhn.12999.
- [14] Johns J, Hyett J, Jauniaux E. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(3): 483-487. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00580-5.
- [15] Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(4): 845-850. DOI: 10.1097/01.AOG.0000206186.91335.9a.
- [16] Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, et al. The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174(3): 996-1002. DOI: 10.1016/s0002-9378(96)70339-3.
- [17] Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(2): 272-277. DOI: 10.1093/humrep/deh078.
- [18] Xiang L, Wei Z, Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111676. DOI: 10.1371/journal.pone.0111676.
- [19] Naert MN, Khadraoui H, Muniz Rodriguez A, et al. Association between first-trimester subchorionic hematomas and pregnancy loss in singleton pregnancies [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134(2): 276-281. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003360.
- [20] 项兰, 章龙玉, 魏兆莲, 等. 体外受精-胚胎移植后妊娠早期合并宫腔积血异常产科结局的相关因素分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30(11): 874-877. DOI: 10.7504/fk2014100113.
- [21] Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, et al. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography[J]. *Radiology*, 1996, 200(3): 803-806. DOI: 10.1148/radiology.200.3.8756935.
- [22] Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(1): 116-133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041.

