

低分子肝素治疗不明原因早期复发性流产的临床疗效研究

梁庆芬

基金项目: 广西钦州市科学研究与技术开发计划项目课题(编号:20134405)

作者单位: 535400 广西,灵山县妇幼保健院妇产科

作者简介: 梁庆芬(1969-),女,大学专科,副主任医师,研究方向:妇产科疾病的诊治。E-mail:812893192@qq.com

[摘要] 目的 探讨低分子肝素(LMWH)对不明原因早期复发性流产(RSA)的临床治疗效果及安全性。方法 选择100例不明原因复发性流产患者,随机分为治疗组和对照组,每组50例,两组均从妊娠早期开始,一般在血 β -HCG诊断妊娠或者超声确定宫内妊娠后开始用药。对照组:黄体酮20 mg,肌肉注射,1次/d;绒毛膜促性腺激素1 000 U,肌肉注射,1次/d,直至妊娠12周。治疗组:在对照组治疗基础上,给予低分子肝素5 000 U脐周皮下注射,1次/d。观察两组的妊娠结局、药物副作用及新生儿畸形发生情况。结果 治疗组的活胎率为90%,对照组为62%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组的药物副作用发生率为74%,高于治疗组的24%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均无新生儿畸形发生。结论 低分子肝素能够明显改善不明原因早期复发性流产患者的妊娠结局且对新生儿无不良影响。

[关键词] 早期复发性流产; 低分子肝素; 临床效果

[中图分类号] R 714.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)04-0312-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.04.06

Clinical efficacy of molecular weight heparin in the treatment of unexplained early recurrent spontaneous abortion LIANG Qing-fen. Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Care Hospital of Lingshan Country, Guangxi 535400, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect and safety of low molecular weight heparin(LMWH) for unexplained early recurrent spontaneous abortion(RSA). **Methods** One hundred patients with unexplained RSA were randomly divided into treatment group and control group, with 50 cases in each group. Both groups began to receive drugs treatment from early pregnancy, usually after pregnancy was diagnosed by the blood β -HCG or intrauterine pregnancy was dinenosed by ultrasound examination. The control group received the following therapy: progesterone 20 mg, intramuscular injection, once a day; chorionic gonadotropin 1 000 U, intramuscular injection, once a day until 12 weeks of pregnancy. The treatment group was given low molecular weight heparin 5 000 U pariumbilical subcutaneous injection once a day based on the above treatment. After treatment, the pregnancy outcomes, drug side effects and neonatal malformations were observed in the two groups. **Results** The live births rate in the treatment group was 90%, that in the control group was 62%, the difference in the live births rate between the two groups was statistically significant($P < 0.05$); the incidence of adverse drug reactions in the control group was 74%, higher than that (24%) in the treatment group, the difference was statistically significant($P < 0.05$); there were no neonatal malformations in the two groups. **Conclusion** LMWH can significantly improve the pregnancy outcome of patients with unexplained early recurrent spontaneous abortion and has no adverse effects on the newborns.

[Key words] Early recurrent sponeous abortion; Low molecular weight heparin(LMWH); Clinical effect

复发性流产(RSA)是指与同一性伴侣连续发生两次或两次以上的自然流产,发病率约为1%~5%^[1]。

RSA发生的病因包括内分泌因素、遗传因素、感染史、解剖史等因素,多数的RSA与自身免疫机制有

关,还有相当部分患者为不明原因流产。临床治疗 RSA 的方法甚多,常见的有主动免疫疗法、被动免疫疗法、抗凝疗法及中医中药疗法等,目前仍无统一的疗法。有研究^[2]表明应用低分子肝素(LMWH)治疗 RSA 效果较好,我院于 2011-01~2011-12 对 RSA 患者应用 LMWH 治疗,探讨 LMWH 对不明原因早期 RSA 的临床效果及安全性,为治疗 RSA 提供科学的参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究资料为本院不明原因早期 RSA 患者。入选标准^[3]:(1)孕妇近三年在本院门诊连续自然流产 2 次及 2 次以上者;(2)夫妻双方的染色体正常;(3)孕妇各项内分泌指标都正常;(4)夫妻双方抗 HLA-I/II 抗体呈阴性;(5)抗子宫内抗体和心磷脂抗体呈阴性;(6)孕妇无过敏史及缺陷史,剔除糖尿病、甲状腺疾病、血栓性疾病、肾脏疾病、系统性红斑狼疮等自身免疫疾病;(7)孕妇肝功能正常,近 3 个月内未使用口服避孕药、抗凝药物、促纤溶药对胎儿发育有影响的药物。排除标准:(1)生殖道感染;(2)子宫畸形;(3)常规检查男方精液异常;(4)孕妇凝血功能异常。所有患者均自愿签署安胎同意书。入选患者 100 例,年龄 21~34 (30.44±5.24)岁。按照随机数字表法将 100 例患者分为治疗组($n=50$)和对照组($n=50$)。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	婚龄(年)	怀孕次数(次)	怀孕时间(月)
治疗组	50	32.52±4.15	4.66±2.58	3.32±0.78	7.48±1.56
对照组	50	31.65±5.23	5.24±2.30	3.10±0.79	8.04±1.61
t	-	0.921	1.187	1.401	1.766
P	-	0.359	0.238	0.164	0.081

1.2 治疗方法 两组均从妊娠早期开始,在血 β -HCG 诊断妊娠或者超声确定宫内妊娠后开始用药。

1.2.1 对照组 黄体酮(上海通用,批号 H31021401)20 mg 肌内注射,1 次/d,绒毛膜促性腺激素(上海麦仓生物科技有限公司,批号 M14N13)1 000 U 肌内注射,1 次/d,直至妊娠 12 周。

1.2.2 治疗组 在对照组治疗基础上,给予 LMWH(深圳赛保尔 H10980166),脐周皮下注射 5 000 U,1 次/d。

1.3 观察指标

1.3.1 妊娠结局 所有研究对象整个孕期均按照常规项目进行产前检查,药物治疗直至临产、流产或早产,妊娠结局分为死胎、活胎两种,观察并记录所有患者的妊娠结局。

1.3.2 药物副作用 密切观察并记录孕妇血小板减少、出血(阴道流血、皮下瘀斑等)、胃肠道反应等药物不良反应。

1.3.3 新生儿畸形发生情况 全部新生儿均接受畸形检查,调查新生儿畸形的发生情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据的录入、整理、统计和分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行正态性检验以及方差齐性检验,采用 t 检验。两组率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组的活胎率、药物副作用发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。两组均无新生儿畸形发生。见表 2。

表 2 两组 RSA 患者的临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	例数	妊娠结局		药物副作用发生率	新生儿畸形
		活胎	死胎		
治疗组	50	45(90.00)	5(10.00)	12(24.00)	0
对照组	50	31(62.00)	19(38.00)	37(74.00)	0
χ^2	-	10.746		25.010	0.000
P	-	0.001		0.000	1.000

3 讨论

3.1 RSA 在妊娠 20 周之前发生 2 次或 2 次以上的胎儿丢失(体重 ≤ 500 g)称为 RSA。RSA 病因复杂,与染色体畸变、感染因素、子宫解剖异常、内分泌异常、免疫性因素等有关。且除此之外仍有部分病因不明,称为不明原因复发性流产(URSA)。临床上还有近一半的 RSA 患者原因不明,是临床产科上难治性疾病之一。该病对患者及其家属的身心健康和生活质量^[4,5]有很大的影响。近年来的研究发现,在一部分原因不明早期 RSA 患者的蜕膜血管中发现血栓形成,应用 LMWH 治疗这类患者取得一定的疗效^[6]。产妇凝血缺陷所致胎盘血管血栓形成会导致自然流产,而 RSA 患者纤溶降低、凝血功能增强,引起螺旋动脉血栓或子宫绒毛血管进一步形成,致使胎盘灌注不良,最终引起流产。

3.2 LMWH 是普通肝素(UFH)经化学分解或酶催化裂解得到的一些肝素片段,分子量为 4 000~6 500 D

不等,属于抗凝血酶依赖性凝血酶抑制剂^[7]。LMWH 不透过胎盘,且哺乳期间无害于新生儿。LMWH 与血浆内蛋白结合少,抗凝作用优于 UFH,抗 Xa/IIa 活性明显高于 UFH 而且凝血抑制副作用少,此外 LMWH 半衰期长(2.8~4.1 h),量效关系明确,生物利用度高,可根据体重给药,对 APPT、脂质代谢和血小板功能影响不明显。无论从药理学、药代动力学还是疗效的安全性方面考虑,LMWH 均优于 UFH,现已成为临床抗凝药物的首选^[8]。

3.3 本次研究 LMWH 对不明原因早期 RSA 的临床治疗效果及安全性,研究发现治疗组的活胎率为 90.00%,对照组为 62.00%,两组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组的药物副作用发生率为 74.0%,高于实验组的 24.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组均无新生儿畸形发生。笔者认为 LMWH 对不明原因早期 RSA 患者的妊娠结局能起到一定的改善作用,对胎儿影响不大,LMWH 用于治疗不明原因早期 RSA 的效果明显且安全^[9]。

3.4 目前认为 LMWH 可能的作用机制^[10]:(1)对内皮细胞释放内源性肝素物质、血栓溶解有促进作用,提高血浆纤溶酶原激活剂浓度和抗血栓作用;(2)分子量小,不能被血小板因子中和,抗凝作用强;(3)激活纤溶酶而增加纤溶,降低血小板聚集作用,增强体内纤溶酶活性,促进内皮细胞释放前列环素样物质,促进内皮细胞释放纤溶酶原激活物;(4)小剂量 LMWH 可激活血管活性物质和血管紧张素,改善多脏器血流灌注,抑制血管收缩减少渗出,减轻水肿症状。现一般认为 LMWH 对原因不明早期 RSA 具有一定的预防及治疗疗效。研究发现 LMWH 能抑制 aPLIgG 结合到初级滋养细胞,使 aPL 活性降低,对胎盘形成、侵入和分化起到抑制作用,对早期滋养细胞分泌趋化因子和促炎因子起加强作用,激活 TLR4/MyD88 通路,而肝素能抑制该通路,提示肝素可能是由该通路抑制 aPL 活性,保护滋养细胞。

LMWH 还能促进 hCG 分泌,还能增强蛋白水解活性,促进调节滋养细胞生长和入侵,进一步支持 LMWH 的临床应用。但是,LMWH 在有效阻止血栓形成的同时,也存在血小板减少、出血等不良反应,建议用药过程加强观察监测。

总之,LMWH 可以通过抑制补体激活途径来发挥抗炎作用,从根本上改善不明原因早期 RSA 患者宫内微环境,从而有效促进胚胎生长发育,不仅能够明显改善 RSA 患者的妊娠结局,同时对新生儿无不良影响。此方法值得临床推广。

参考文献

- 1 林其德,邱丽华.免疫型复发性流产的发病机制及诊断和治疗[J].上海交通大学学报(医学版),2009,29(11):1275-1278.
- 2 林茹.低分子肝素联合静脉丙种球蛋白治疗复发性流产的疗效分析[J].中国医药指南,2012,10(26):578-579.
- 3 邱海平,黄碧青,张淑华.小剂量低分子肝素联合泼尼松治疗复发性流产的疗效观察及护理研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(13):2005-2006.
- 4 相燕洁,赵爱民.胸腺基质淋巴细胞生成素与原因不明复发性流产的相关性研究进展[J].实用妇产科杂志,2011,27(12):894-897.
- 5 黄庆珠.复发性流产临床诊治效果观察[J].中国医药导报,2012,9(2):167-168.
- 6 刘玉昆,王蕴慧,刘颖琳,等.低分子肝素治疗不明原因复发性自然流产 57 例分析[J].中华临床医师杂志(电子版),2011,5(16):4916-4918.
- 7 乔娟,张园,钟梅.低分子肝素在子痫前期和复发性流产中的应用进展[J].实用医学杂志,2013,29(12):1894-1896.
- 8 唐洪,黄妙云,谭毅.低分子肝素联合小剂量阿司匹林治疗 ACA 阳性复发性流产临床疗效分析[J].海南医学,2012,23(23):13-14.
- 9 胡昭怡,梁宝珠.小剂量阿司匹林结合低分子肝素治疗复发性流产 95 例[J].长江大学学报(自科版)医学卷,2012,9(3):15-16.
- 10 黄灿丽.低分子肝素钙治疗复发性流产的研究[J].医药前沿,2013,3(11):28-29.

[收稿日期 2014-09-15][本文编辑 吕文娟]