

低分子肝素联合阿司匹林对复发性流产患者 凝血功能与保胎效果的影响

李 敏

[鄂尔多斯市中心医院(康巴什部)妇产科, 内蒙古 鄂尔多斯 017010]

摘要: **目的** 探讨低分子肝素联合阿司匹林对复发性流产患者血浆纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)水平与保胎效果的影响,为临床治疗该疾病提供参考。**方法** 按照随机数字表法将2018年2月至2020年2月鄂尔多斯市中心医院(康巴什部)收治的100例复发性流产患者分为对照组(50例,予以阿司匹林治疗)与观察组(50例,予以阿司匹林+低分子肝素治疗),两组患者均连续治疗2个月,并嘱患者每月复诊1次,直至妊娠结束。比较两组患者治疗前后凝血功能、血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)水平,IFN- γ /IL-4比值,治疗期间不良反应发生情况,以及保胎情况。**结果** 与治疗前比,治疗后两组患者血浆FIB与血清IFN- γ 水平、IFN- γ /IL-4比值均显著降低,且观察组显著低于对照组;血浆APTT与TT指标均显著延长,且观察组显著长于对照组;血清HCG、E₂、P及IL-4水平均显著升高,且观察组显著高于对照组,观察组患者的保胎总成功率显著高于对照组(均 $P<0.05$),而两组患者治疗前后血浆PLT水平与治疗期间的不良反应总发生率经比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 复发性流产患者采用低分子肝素与阿司匹林联合治疗可有效改善机体的凝血功能,调节性激素水平,提升免疫功能与保胎效果,且联合用药未见严重性不良反应,安全性较高。

关键词: 复发性流产;低分子肝素;阿司匹林;凝血功能;性激素;免疫功能

中图分类号: R714.21

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.10.0062.04

作者简介: 李敏,大学本科,主治医师,研究方向:早产与保胎。

疗肾结石可明显提高患者临床疗效,减轻应激反应,改善肾功能,且安全性较高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李文峰,潘惟昕,陆超,等.肾结石体外冲击波碎石失败短期内行输尿管软镜治疗的疗效分析[J].现代泌尿外科杂志,2017,22(6): 437-439.
- [2] 李高峰,杨冉星,俞建军.肾蒂阻断下腹腔镜肾盂联合肾实质切开取石术治疗肾脏铸型感染性结石的临床研究[J].临床泌尿外科杂志,2016,31(6): 550-552.
- [3] 魏军,饶婷,蒋焜,等.标准通道经皮肾镜钬激光碎石取石术联合微通道技术治疗复杂性肾结石的临床疗效观察[J].临床外科杂志,2018,26(10): 770-772.
- [4] 叶章群,邓耀良,董诚,等.泌尿系结石[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010: 247-248.
- [5] 孙明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010: 708.
- [6] 席俊华,张艳斌,吴畏,等.微通道经皮肾镜联合输尿管软镜钬激光碎石术与双通道经皮肾镜取石术治疗复杂性肾结石的疗效比较[J].临床泌尿外科杂志,2019,34(10): 820-822, 825.
- [7] 刘光菊,杜莹,洪亚辰,等.标准经皮肾镜联合膀胱软镜治疗肾结石对于血清同型半胱氨酸和 β_2 -微球蛋白的表达影响[J].临床和实验医学杂志,2017,16(13): 1312-1315.
- [8] 武艺,薛书成,屈健,等.微创经皮肾镜钬激光碎石术治疗复杂性肾结石临床研究(附103例报告)[J].微创泌尿外科杂志,2017,6(4): 210-212.
- [9] 王慧,余育晖.超声引导下微通道和标准通道下经皮肾镜取石术治疗肾结石效果比较[J].重庆医学,2020,49(20): 3412-3415.
- [10] 王目炜.微创经皮肾镜取石术对复杂性肾结石患者临床效果观察及安全性评价[J].河北医药,2017,39(7): 1031-1033.
- [11] 范钧泓,曾国华,吴文起,等.经皮肾镜取石术后全身炎症反应综合征的相关危险因素分析[J].中华泌尿外科杂志,2017,38(11): 857-861.
- [12] 吴维,江娟,吕磊,等.经皮肾镜钬激光碎石术对复杂性肾结石患者应激指标及肾功能的影响[J].微创泌尿外科杂志,2018,7(2): 92-96.
- [13] 罗继毅,李成山.输尿管软镜治疗肾结石的效果及对肾损伤因子、炎症因子表达水平的影响[J].四川医学,2019,40(7): 702-706.
- [14] 袁振,单卫民,杜永强,等.微通道经皮肾镜碎石取石术治疗复杂性肾结石的临床疗效及安全性观察[J].现代生物医学进展,2021,21(3): 493-497.

复发性流产是一种受内分泌、遗传、免疫功能及感染等因素影响而发生的妇科疾病,其临床主要表现为阴道流血、腹痛、停经等,不仅严重影响了患者的生育能力,若治疗不及时,可造成胎儿宫内缺血、缺氧,最终导致胚胎发育不良。临床上常用阿司匹林治疗该疾病,该药物通过抑制血小板的聚集,从而提升复发性流产患者的凝血功能,起到治疗效果,但阿司匹林用量过多,易导致血量增加、胎儿畸形等不良事件的发生,需联合其他的抗凝药物以提高治疗安全性^[1]。低分子肝素作为一种广泛应用于临床的抗凝剂,其分子量较小,且对于机体凝血因子的作用较弱,可以达到抗血栓前状态的效果,此外,该药物无法通过胎盘屏障,不会加重患者的出血症状,且联合阿司匹林治疗可改善产妇的妊娠结局^[2]。本研究旨在探讨低分子肝素联合阿司匹林对复发性流产患者血浆纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)水平与保胎效果的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将2018年2月至2020年2月鄂尔多斯市中心医院(康巴什部)收治的100例复发性流产患者分为对照组与观察组,各50例。对照组患者年龄21~37岁,平均 (34.21 ± 2.55) 岁;自然流产次数3~5次,平均 (4.05 ± 0.48) 次;孕周6~15周,平均 (10.42 ± 2.33) 周。观察组患者年龄23~40岁,平均 (34.25 ± 2.57) 岁;自然流产次数3~6次,平均 (4.06 ± 0.50) 次;孕周7~16周,平均 (10.45 ± 2.31) 周。两组患者一般资料经比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间可比。纳入标准:符合《复发性流产诊治的专家共识》^[3]中的相关诊断标准,且经妇产科检查确诊者;自然连续流产次数 ≥ 3 次者;经宫腔镜或B超检查无子宫畸形、子宫肌瘤等解剖异常者等。排除标准:合并心、肝、肾等严重疾病者;对本研究药物过敏者;夫妻任何一方存在家族遗传病者等。本研究经院内医学伦理委员会批准,所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 给予对照组患者口服阿司匹林肠溶片(乐普恒久远药业有限公司,国药准字H41022369,规格:25 mg/片)治疗,75 mg/次,1次/d。观察组患者在对照组治疗的基础上联合低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060191,规格:0.5 mL:5 000 AXaIU)皮下注射治疗,5 000 IU/次,1次/d。两组患者均持续用药2个月,并嘱患者每月复诊1次,直至妊娠结束。

1.3 观察指标 ①凝血功能。分别于治疗前后采集两组患者的空腹静脉血约6 mL(分为3份检测),其中2 mL

置于预先盛有抗凝剂的血管中,待其自行凝固后,离心(转速3 000 r/min,时间10 min)取血浆,采用全自动凝血分析仪检测血浆FIB、PLT、APTT、TT水平。②性激素水平。血液采集方式同①,取其中2 mL静脉血以3 000 r/min离心10 min取血清,采用全自动生化分析仪检测血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)水平。③免疫功能。血液采集方式同①,取剩余2 mL静脉血,血清制备方法同②,采用酶联免疫吸附实验法检测血清干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)水平,并计算IFN- γ /IL-4比值。④保胎情况与不良反应。于随访结束后比较两组患者的保胎情况,主要包括流产、足月产、早产死亡、早产存活。保胎率=(足月产+早产存活)例数/总例数 $\times 100\%$ 。并于治疗期间统计两组患者不良反应的发生情况,包括血小板减少、胃肠道反应、瘀斑等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件分析数据,计数资料(保胎情况与不良反应)以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料(凝血功能、性激素水平、免疫功能)以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能 治疗后两组患者血浆FIB水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组;血浆APTT与TT指标均显著长于治疗前,且观察组显著长于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。而两组患者治疗前后血浆PLT水平组间及组内经比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 性激素水平 治疗后两组患者血清HCG、 E_2 、P水平均显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 免疫功能 治疗后两组患者血清IFN- γ 水平与IFN- γ /IL-4比值均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组;血清IL-4水平均显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 保胎情况与不良反应 随访后,观察组患者保胎总成功率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组患者治疗期间的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

3 讨论

复发性流产属于临床较为常见的妇科疾病,该疾病的发生已被证实与血栓前状态、内分泌异常、免疫因素等存在密切联系,可直接影响患者的妊娠结局,且对于胎儿的生存有严重威胁。阿司匹林可有效改善血液循环,降低血液黏稠度与血小板活性,有效抑制血栓形成,但长时间

表 1 两组患者凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FIB(g/L)		PLT($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	4.50 \pm 0.57	3.90 \pm 0.37*	200.43 \pm 24.57	183.47 \pm 67.17
观察组	50	4.52 \pm 0.52	3.49 \pm 0.48*	206.21 \pm 24.60	188.24 \pm 64.69
<i>t</i> 值		0.183	4.784	1.176	0.362
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

组别	例数	APTT(s)		TT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	23.87 \pm 5.02	27.60 \pm 3.07*	13.23 \pm 1.10	15.04 \pm 0.42*
观察组	50	23.94 \pm 5.05	29.63 \pm 4.15*	13.25 \pm 1.08	17.52 \pm 0.45*
<i>t</i> 值		0.070	2.781	0.092	28.489
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。FIB：纤维蛋白原；PLT：血小板计数；APTT：活化部分凝血活酶时间；TT：凝血酶时间。

表 2 两组患者性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HCG(IU/L)		E ₂ (ng/L)		P(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	979.41 \pm 106.23	6 118.56 \pm 715.71*	359.21 \pm 45.71	398.75 \pm 47.44*	8.49 \pm 1.84	21.41 \pm 2.04*
观察组	50	976.29 \pm 105.62	6 805.17 \pm 758.47*	356.23 \pm 42.19	471.57 \pm 31.71*	8.46 \pm 1.82	30.04 \pm 2.83*
<i>t</i> 值		0.147	4.656	0.339	9.024	0.082	17.492
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。HCG：人绒毛膜促性腺激素；E₂：雌二醇；P：孕酮。

表 3 两组患者免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IFN-γ(ng/L)		IL-4(ng/L)		IFN-γ/IL-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	201.07 \pm 28.42	180.09 \pm 30.15*	165.71 \pm 19.47	187.87 \pm 20.09*	1.22 \pm 0.27	0.96 \pm 0.21*
观察组	50	202.13 \pm 28.45	147.52 \pm 26.47*	164.96 \pm 19.42	220.14 \pm 21.56*	1.23 \pm 0.25	0.69 \pm 0.12*
<i>t</i> 值		0.186	5.740	0.193	7.743	0.192	7.894
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。IFN-γ：干扰素-γ；IL-4：白细胞介素-4。

表 4 两组患者胎胎情况与不良反应比较 [例 (%)]

组别	例数	保胎情况				不良反应			
		流产	足月产	早产死亡	早产存活	保胎总成功	血小板减少	胃肠道反应	瘀斑
对照组	50	8(16.00)	29(58.00)	3(6.00)	10(20.00)	39(78.00)	10(20.00)	6(12.00)	1(2.00)
观察组	50	2(4.00)	39(78.00)	2(4.00)	7(14.00)	46(92.00)	10(20.00)	8(16.00)	1(2.00)
χ^2 值						3.843			
<i>P</i> 值						<0.05			

服用常规剂量的阿司匹林会降低患者机体内前列腺素的合成，增加孕妇产程延长、羊水减少、胎儿动脉导管狭窄等不良反应的发生风险，因此通常给予患者小剂量药物进行治疗^[4]。

低分子肝素可以对机体的凝血酶进行调节，进而起到抗凝作用，抑制血栓前状态，最终起到持久抗血栓的效果，此外，其还可以对机体胎儿发育的相关细胞进行滋养，在提升其发育能力的同时增加胎盘的血流灌注水平，促进机体内子宫肌蛋白的合成，提高滋养细胞的分化作用，稳定

性激素，最终缓解患者临床子宫出血、腹痛等症状^[5-6]。血浆 FIB、PLT、APTT 和 TT 作为体现机体凝血功能的重要观察指标，在产妇的妊娠过程中具有重要的检测意义，产妇产期的凝血功能常会因血液长期处于高凝状态进而出现一定的变化，若其水平出现异常，则易导致机体内纤溶蛋白酶的活性降低，促使产妇发生血栓前状态^[7]。本研究中，治疗后，观察组患者血浆 FIB 水平显著低于对照组；血浆 APTT 与 TT 指标显著长于对照组，提示低分子肝素联合阿司匹林治疗复发性流产可有效改善患者的凝血指标，

促进凝血功能的恢复。分析其原因在于,低分子肝素属于一种抗凝剂,其通过对机体内的抗凝血因子与凝血酶产生抑制作用,来发挥持续的抗血栓作用,此外,其还可通过减少过氧化物的产生而抑制血小板聚集,进一步发挥抗凝作用,改善机体凝血功能^[8]。

激素水平紊乱是导致复发性流产的重要因素之一,在妊娠早期,患者体内的孕激素不再由卵巢黄体分泌,而是转变为由胎盘滋养层细胞分泌;血清 E₂ 与 HCG 可作为反映胚胎生长发育情况的重要观察指标^[9-10]。本研究中,治疗后观察组患者血清相关性激素(HCG、E₂、P)水平显著高于对照组,提示低分子肝素联合阿司匹林可有效调节复发性流产患者的性激素水平。低分子肝素可增强机体滋养细胞的分化,促进胚胎的发育能力,进而使得子宫内膜的黏附与植入作用增强^[11-12]。

在辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)/辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2)比值处于动态平衡状态下,母胎保持着正常的妊娠状态,一旦出现失调,则易引发流产。IFN- γ 主要由 Th1 分泌,对细胞的免疫具有促进作用,当滋养层细胞的增殖减少时,IFN- γ 呈高表达水平,而 IL-4 等细胞因子由 Th2 细胞分泌,当其分泌过多时,可促进 B 细胞的增殖与分化,进一步通过对 Th1 细胞因子分泌的抑制而发挥免疫耐受作用,有益于胚胎的生长与发育^[13]。低分子肝素可增加滋养细胞的分化,使得患者机体免疫因子水平保持平衡的同时,增强机体自身对于促流产因子(抗心磷脂抗体)的清除率,此外该药物还可以作用于粒细胞附近的内皮组织,抑制黏附作用的同时降低黏附因子的表达,减轻炎症反应对机体造成的损伤,发挥免疫调节作用,最终改善复发性流产患者的免疫功能,提升胚胎存活率与保胎效果^[14]。且低分子肝素通过皮下注射的方式进行治疗,可确保药物不会通过胎盘屏障进入胎盘被胎儿吸收,亦不分泌于乳汁中而影响新生儿的生长发育,临床用药安全性较高^[15]。本研究中,治疗后两组患者血清 IFN- γ 水平与 IFN- γ /IL-4 比值均显著降低,IL-4 水平显著升高,且观察组患者的血清 IFN- γ 水平与 IFN- γ /IL-4 比值均显著低于对照组,血清 IL-4 水平与保胎总成功率均显著高于对照组,提示低分子肝素联合阿司匹林应用于复发性流产可以降低母体对胚胎的免疫耐受能力,提高胚胎存活率,进而达到更为显著的治疗效果。

综上所述,低分子肝素联合阿司匹林可改善复发性流产患者的凝血功能,调节性激素水平,降低对胚胎的免疫耐受能力,并提升患者的保胎成功率,且两种药物联合使用未见严重性不良反应;但本研究样本量较少,研究结果可能存在偏差,后期应扩大样本量,深入分析低分子肝素联合阿司匹林对复发性流产患者各项机体指标的影响,为临床

治疗该疾病提供更加准确的治疗依据。

参考文献

- [1] 杨敬敬,杨春丽,王宝金.固肾安胎丸联合阿司匹林治疗复发性流产的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(4):1100-1103.
- [2] 周良燕.低分子肝素联合阿司匹林治疗对复发性流产患者 D-二聚体纤维蛋白降解产物表达水平及妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(17):4016-4019.
- [3] 中华医学会妇产科学分会产科学组.复发性流产诊治的专家共识[J].中华妇产科杂志,2016,51(1):3-9.
- [4] 王秀秀,孙玲.低分子肝素联合阿司匹林治疗复发性流产的临床效果分析[J].中国妇幼保健研究,2020,31(9):1253-1257.
- [5] 张高,程玲慧.低分子肝素与小剂量阿司匹林联合可有效治疗复发性流产[J].基因组学与应用生物学,2017,36(4):1348-1354.
- [6] 钟伟芬,晏红锦,杨丽君,等.低分子肝素治疗复发性流产患者凝血及血液流变学状态观察[J].中国计划生育和妇产科,2020,12(5):29-32.
- [7] 谢婷,易念华.复发性流产患者凝血功能和血液流变学指标检测分析[J].微循环学杂志,2016,26(2):24-26,30.
- [8] 柯舒晨,许张晔.低分子肝素联合小剂量阿司匹林对复发性流产患者凝血指标及 Th17/Treg 细胞因子的影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(3):461-465.
- [9] 郭银霞,王荣跃,楼文文,等.性激素水平异常和流产组织基因拷贝数变异与女性复发性流产关系分析[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(3):290-291,294.
- [10] PASQUIER E, MARTIN L, BOHEC C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Blood, 2015, 125(14): 2200-2205.
- [11] 张艳艳.低分子肝素对复发性流产孕激素、免疫功能及保胎成功率的影响[J].中国妇幼保健,2019,34(13):3037-3039.
- [12] SHSSBAN O M, ABBAS A M, ZAHRAN K M, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: A randomized controlled trial[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(6):567-572.
- [13] 陈旭菲,梁逸仙,林春明,等.原因不明性复发性流产孕妇外周血 NKT 亚型及血清 IFN- γ 、IL-4 表达变化[J].贵州医科大学学报,2017,42(2):223-225.
- [14] 张书筠,张弘,王云洁,等.低分子肝素联合阿司匹林治疗抗磷脂抗体引起的复发性流产的临床效果分析[J].河北医学,2018,24(3):422-426.
- [15] 黄菁.低分子肝素与小剂量阿司匹林治疗免疫性反复流产的有效性安全性[J].现代实用医学,2016,28(3):364-365.