

· 论著 ·

低分子肝素钠联合阿司匹林治疗复发性流产的临床疗效分析

刘昕媛*

河南省洛阳市妇幼保健院生殖医学科(河南 洛阳 471000)

【摘要】目的 探讨低分子肝素钠联合阿司匹林治疗复发性流产的疗效。**方法** 将2020年6月-2022年6月河南省洛阳市妇幼保健院生殖医学科就诊的200例复发性流产患者纳入研究, 对照组患者皮下注射4000 IU低分子量肝素钠进行治疗, 1次/d; 观察组患者在对照组基础上, 联合口服75mg阿司匹林肠溶片进行治疗, 1次/d。两组患者均从孕5周开始用药, 持续至孕12周。比较两组患者妊娠结局、凝血功能及不良反应的差异。**结果** 观察组患者的活产率91.00%高于对照组的79.00%($P<0.05$), 治疗后的APTT、PT、CD4+、IFN- γ 水平皆低于对照组($P<0.05$), TT、FIB、PLT、CD8+水平皆高于对照组($P<0.05$), 出血、胃肠道反应、肝肾功能异常等不良反应的发生率6.00%低于对照组的18.00%($P<0.05$)。**结论** 低分子肝素钠联合阿司匹林对复发性流产的疗效确切, 能够显著提高活产率, 改善凝血功能与免疫功能水平, 临床安全性高, 值得推广应用。

【关键词】 低分子肝素钠; 阿司匹林; 复发性流产; 凝血功能; 临床疗效

【中图分类号】 R714.21

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.032

Clinical Efficacy Analysis of Low Molecular Weight Heparin Sodium and Aspirin in Treating Recurrent Abortion

LIU Xin-yuan*.

Department of Reproductive Medicine, Maternal and Child Health Hospital, Luoyang 471000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of low molecular weight heparin sodium and aspirin in recurrent abortion. **Methods** From June 2020 to June 2022, 200 patients with recurrent abortion in the reproductive Medicine Department of Henan Province were included in the study. Patients in the control group were treated with 4000 IU LHH sodium by subcutaneous injection, 1 time/d; patients in the observation group were treated with 75mg aspirin enteric-coated tablets based on the control group, 1 time/d. Both groups started from 5 weeks of gestation and continued until 12 weeks of gestation. Comparing pregnancy outcomes, coagulation function and adverse effects. **Results** The live birth rate was 91.00% higher than 79.00% of the control group ($P<0.05$), the treatment of APTT, PT, CD4+, and IFN- γ levels were all lower than the control group ($P<0.05$), TT, FIB, PLT, CD8+ levels were all higher than the control group ($P<0.05$), the incidence of adverse reactions such as bleeding, gastrointestinal reactions, liver and kidney function abnormalities 6.00% was lower than 18.00% of the control group ($P<0.05$). **Conclusions** The combination of low molecular weight heparin sodium and aspirin has an effective effect, which can significantly improve the live birth rate, improve coagulation function and immune function level, with high clinical safety.

Keywords: Low Molecular Weight Heparin Sodium; Aspirin; Recurrent Abortion; Coagulation; Clinical Efficacy

复发性流产是临床实践中常见的生殖医学疾病, 患者可能会面临多次流产手术和随之而来的疼痛、出血、感染、不孕症等风险, 反复的流产经历还会给女性自身带来巨大的心理负担, 对家庭生活产生深远的影响^[1-2]。复发性流产的治疗一直是医学研究的重要领域, 以帮助这些患者成功怀孕并维持健康的妊娠^[3-4]。临床上常用低分子量肝素钠、阿司匹林等治疗, 但单独用药的效果并不理想, 使用上存在一定的局限性^[5-6]。基于此, 本研究将2020年6月-2022年6月河南省洛阳市妇幼保健院生殖医学科就诊的200例复发性流产患者纳入研究, 探讨分析联合用药方案的疗效, 旨在为临床用药提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 将2020年6月-2022年6月在河南省洛阳市妇幼保健院生殖医学科就诊的200例复发性流产患者纳入研究, 通过伦理委员会论证。

纳入标准: 均确诊符合《复发性流产诊治的专家共识》^[7]相关诊断标准, 连续发生2次及以上的自然流产; 均为单胎妊娠, 孕周在5周以内; 女方生殖道和男方生殖功能均正常; 知情同意本研究。排除标准: 人工流产史; 存在染色体异常; 生殖道活动性感染; 泌尿系统严重疾病; 合并其他重症疾病; 近期抗凝药物使用史。按照随机数字表法分为观察组($n=100$ 例)与对照组($n=100$ 例), 具有可比性($P>0.05$)。见表1。

1.2 研究方法

1.2.1 对照组 皮下注射4000 IU低分子量肝素钠(国药准字H20064066, 杭州九源基因工程有限公司), 1次/d。

1.2.2 观察组 在对照组基础上, 联合口服75mg阿司匹林肠溶片(国药准字H37023270, 辰欣药业股份有限公司生产)进行治疗, 1次/d。

1.2.3 治疗时间 所有患者均从孕5周开始用药, 持续至孕12周。治疗期间, 密切监测血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、血小板计数(blood platelet, PLT)等指标水平, 根据监测情况, 及时调整用药情况。

1.3 观察指标 比较两组患者的妊娠结局、凝血功能和免疫功能指标及不良反应之间的差异。凝血功能指标: APTT、PT、TT、FIB、PLT; 免疫功能指标: 血清CD4+、CD8+及 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件分析, 以 $n(\%)$ 表示计量、计数资料, 分别行 t 、 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠结局比较 观察组患者的活产率91.00%高于对照组的79.00%($P<0.05$)。见表2、图1。

2.2 凝血功能指标比较 观察组患者治疗后的APTT、PT水平皆低

【第一作者】刘昕媛, 女, 主治医师, 主要研究方向: 女性不孕症、生殖内分泌。E-mail: Liuxinyuan0215@126.com

【通讯作者】刘昕媛

于对照组, TT、FIB、PLT水平皆高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.3 免疫功能指标比较 观察组患者治疗后的CD4+、IFN- γ 水平皆低于对照组, CD8+水平高于对照组($P<0.05$)。见表4。

2.4 不良反应发生率比较 观察组患者出血、胃肠道反应、肝肾功能异常等不良反应的发生率6.00%低于对照组的18.00%($P<0.05$)。见表5、图2。

表1 一般资料比较(n)

组别	n	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	自然流产次数(次)	停经时间(d)
观察组	100	27.82±3.96	23.08±1.67	3.96±0.87	36.61±3.87
对照组	100	27.49±4.04	23.15±1.58	3.92±0.84	36.38±3.90
χ^2 /t值	-	0.583	0.304	0.331	0.419
P值	-	0.560	0.761	0.741	0.676

表2 妊娠结局比较 [n(%)]

组别	n	流产	足月	早产	活产(率)
观察组	100	9(9.00)	62(62.00)	29(29.00)	91(91.00)
对照组	100	21(21.00)	52(52.00)	27(27.00)	79(79.00)
χ^2 值	-	-	-	-	5.647
P值	-	-	-	-	0.017

表3 凝血功能指标比较(n)

组别	n	APTT(s)		PT(s)		TT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100	19.12±2.05	28.33±3.58	11.38±1.58	13.92±3.06	18.05±2.43	13.32±2.81
对照组	100	19.30±1.79	25.97±3.22	11.47±1.56	12.48±2.74	18.16±2.58	14.87±3.16
t值	-	0.661	4.901	0.405	3.506	0.310	3.665
P值	-	0.509	<0.001	0.686	0.001	0.757	<0.001

组别	n	FIB(pg/L)		PLT($\times 10^9$ /L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100	4.85±1.52	2.67±1.02	217.67±33.56	160.45±28.57
对照组	100	4.90±1.59	3.28±1.15	213.82±35.12	176.32±33.24
t值	-	0.227	3.968	0.793	3.621
P值	-	0.820	<0.001	0.429	<0.001

表4 免疫功能指标比较(n)

组别	n	CD4+(%)		CD8+(%)		IFN- γ (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100	43.58±4.13	36.63±2.91	32.15±3.82	38.59±4.06	194.65±30.29	152.49±23.73
对照组	100	43.36±4.25	39.58±3.20	32.48±3.91	35.64±4.15	193.54±31.07	176.32±27.58
t值	-	0.371	6.820	0.604	5.081	0.256	6.550
P值	-	0.711	<0.001	0.547	<0.001	0.798	<0.001

表5 不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	n	出血	胃肠道反应	肝肾功能异常	不良反应发生(率)
观察组	100	2(2.00)	3(3.00)	1(1.00)	6(6.00)
对照组	100	5(5.00)	9(9.00)	4(4.00)	18(18.00)
χ^2 值	-	-	-	-	6.818
P值	-	-	-	-	0.009

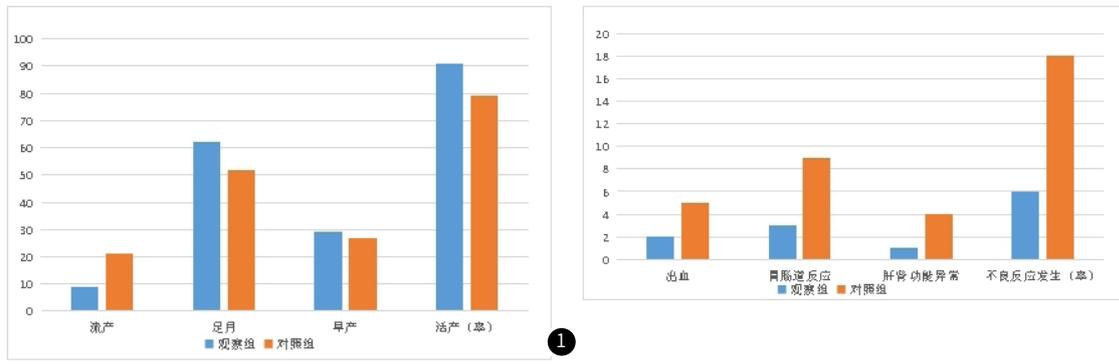


图1 两组患者的妊娠结局分布柱状图。图2 两组患者的不良反应发生率分布柱状图。

3 讨论

复发性流产通常是指在连续2次或以上的妊娠过程中，胎儿在孕20周前自然流产的现象，对孕妇的身心造成巨大伤害，可能会对再次怀孕产生恐惧和担忧^[8-9]。因此，及时的医疗干预治疗以及家庭的支持和关爱是非常重要的。抗凝治疗是针对复发性流产的一种常用方法，主要是通过药物干预血栓形成的过程，提高胎儿的营养供给，为胎儿提供更稳定的生长环境，从而降低流产的风险，发挥着重要作用，很多患者在采用抗凝治疗后成功怀孕并分娩^[10-12]。

研究结果显示，观察组患者的活产率及治疗后TT、FIB、PLT、CD8+水平皆高于对照组($P<0.05$)，APTT、PT、CD4+、IFN- γ 水平皆低于对照组($P<0.05$)。笔者认为，复发性流产的病理生理机制是一个复杂的问题，国内外的研究都尚完全透彻，主流观点认为可能涉及免疫功能异常等多个方面^[13-14]，在治疗上多以抗凝与免疫治疗为主。低分子量肝素钠能够抑制凝血酶的生成，对于预防血栓、治疗深静脉血栓等疾病具有显著的效果^[15-16]。阿司匹林则是一种广为熟知的解热镇痛药，能够改善血管内皮功能，改善微循环，有助于防止血栓形成，同时还可以保护身体细胞免受氧化损伤^[17-18]。二者联合治疗复发性流产，能共同促进患者免疫、凝血功能的改善，提高胎儿的存活率，具有更好的临床治疗效果^[19-20]。同时，观察组患者不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)，这表明联合用药治疗方案的是一种有效且安全的方法，可以降低不良反应发生率，提高患者生活质量，是一种值得推广的治疗方法。

综上所述，低分子量肝素钠联合阿司匹林治疗复发性流产的疗效确切，能够显著提高活产率，改善凝血功能与免疫功能水平，临床安全性高，值得推广应用。

参考文献

[1] 辛秀. 那曲肝素钙联合阿司匹林治疗复发性流产的效果及对患者血清TSP-1、sflt-1水平影响[J]. 国际医药卫生导报, 2022, 28(9): 1288-1292.
 [2] 王楠. 精液质量、精子DNA碎片指数与不明原因性自然流产风险的相关性分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(6): 89-90.
 [3] Yan X, Wang D, Yan P, et al. Low molecular weight heparin or LMWH plus aspirin in the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trial[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2022, 268: 22-30.
 [4] 董洁, 李晶, 王沙沙, 等. 免疫性复发性流产患者CD31、CD34及FVIII表达量变化及其与病理学特征的关系[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(10): 4-5.
 [5] Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2S): S1126-S1144. e17.

[6] 边有鑫, 张艳, 王文东. 低分子量肝素治疗复发性流产效果及患者外周血Th1/Th2各型细胞因子及子宫动脉血流阻力变化[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(2): 286-290.
 [7] 王楠. 精液质量、精子DNA碎片指数与不明原因性自然流产风险的相关性分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(6): 89-90.
 [8] 马敏, 姚淑艳, 李玉敏. 低分子肝素联合环孢素A治疗不明原因复发性流产效果及对免疫平衡、血液流变学影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(1): 153-158.
 [9] 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(1): 3-9.
 [10] Karadağ C, Akar B, Gönenç G, et al. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(11): 1934-1939.
 [11] 莫琳玲, 彭丹, 宋金玲, 等. 低分子肝素与小剂量阿司匹林治疗复发性流产血栓前状态的效果及其免疫调节作用研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(9): 81-85.
 [12] 岳蕾, 宋晓晖, 徐慧, 等. 不明原因复发性流产患者凝血功能、血液流变学状况及低分子量肝素治疗效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(3): 542-546.
 [13] 沙霞, 柳素青, 董叶青, 等. 阿司匹林联合低分子肝素治疗血栓前状态所致复发性流产的效果评价[J]. 浙江临床医学, 2022, 24(4): 557-559.
 [14] 姜璐璐, 彭圆, 梁喆. 低分子量肝素对不明原因复发性流产患者子宫动脉血流、免疫指标及激素水平的影响[J]. 中国医药导报, 2022, 19(9): 116-119.
 [15] Solt I, Ben David C, Carp H. Enoxaparin (or plus aspirin) for the prevention of recurrent miscarriage: a meta-analysis of randomized controlled studies[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 234: 53-57.
 [16] 柯抒展, 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.
 [17] Li J, Gao YH, Xu L, et al. Meta-analysis of heparin combined with aspirin versus aspirin alone for unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 151(1): 23-32.
 [18] 高睿, 秦朗, 陈晗笑. 阿司匹林联合低分子肝素治疗原因不明复发性流产的临床疗效: 系统评价与Meta分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(5): 74-80.
 [19] Yu X, He L. Aspirin and heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 57.
 [20] 黄文丽, 刘伟武, 罗宇迪. 羟氯喹联合阿司匹林及低分子肝素治疗APS型复发性流产的临床疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(8): 1342-1347.

(收稿日期: 2023-11-25)
(校对编辑: 韩敏求)