

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.14.024

低分子肝素治疗妊娠期 D-二聚体异常升高疗效观察

蔡燕¹, 李君²

(1. 上海市浦东新区妇幼保健院, 上海 201206; 2. 复旦大学附属妇产科医院, 上海 201206)

摘要:目的 探讨低分子肝素抗凝治疗妊娠期 D-二聚体异常升高的临床效果及对其分娩结局的影响。方法 选择医院 2015 年 4 月至 2017 年 7 月收治的妊娠期 D-二聚体异常升高患者 50 例, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各 25 例。对照组患者采用常规保胎治疗, 观察组患者在对照组治疗基础上联合低分子肝素钠治疗。采集两组患者的绒毛组织, 经甲醛固定后行苏木精-伊红(HE)染色法进行染色; 采用比浊法测定两组患者的 D-二聚体、凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间和纤维蛋白原水平。结果 观察组患者停药后 D-二聚体、凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间和纤维蛋白原水平均低于对照组 ($P < 0.05$); HE 染色结果表明, 两组患者组织结构清晰度存在明显差异 ($P < 0.05$), 观察组患者组织结构完整, 未见水肿, 对照组患者绒毛组织结构存在一定缺损, 且可见少许炎症因子、水肿发生; 与对照组比较, 观察组患者早产、足月产发生率均高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组流产发生率低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后并发症发生率与对照组比较无明显差异 ($P > 0.05$)。结论 低分子肝素抗凝治疗妊娠期 D-二聚体异常升高疗效好, 有助于改善患者凝血因子水平, 可改善分娩结局, 且药物安全性较高, 值得临床推广。

关键词: 低分子肝素; 抗凝; D-二聚体异常; 分娩结局; 凝血因子

中图分类号: R969.4; R973+.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)14-0073-03

Clinical Effect of Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Pregnant Women with Abnormal Increase of D-Dimer

Cai Yan¹, Li Jun²

(1. Shanghai Pudong New Area Maternal and Child Health Care Hospital, Shanghai, China 201206; 2. Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai, China 201206)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of low molecular weight heparin anticoagulant in the treatment of pregnant women with abnormal increase of D-dimer and its effect on delivery outcome. **Methods** Totally 50 pregnant women with abnormal increase of D-dimer admitted to our hospital from April 2015 to July 2017 were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 25 cases in each group. The control group was treated with conventional tocolytic therapy, on this basis, the observation group was treated with low molecular weight heparin sodium. The villus tissues of the two groups were collected and stained with hematoxylin-eosin(HE) staining after formaldehyde fixation. The D-dimer, prothrombin time, thrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen level in the two groups were determined by turbidimetry. **Results** After drug withdrawal, the D-dimer, prothrombin time, thrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen level in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The results of HE staining showed that there was a significant difference in the clarity of tissue structure between the two groups ($P < 0.05$). The histological structure of the observation group was intact and no edema was found. There was a certain defect in the villus tissue structure in the control group, with a few inflammatory factors and edema. The rates of preterm and term monthly in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The abortion rate in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of complication in the observation group were not significantly different from those in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin anticoagulation in the treatment of pregnant women with abnormal increase of D-dimer has a good effect, which can help to improve the level of blood coagulation factors, improve the delivery outcome, it has higher safety, which is worthy of clinical promotion.

Key words: low molecular weight heparin; anticoagulation; D-dimer abnormalities; delivery outcome; coagulation factors

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指在妊娠 28 周前发生连续 2 次及以上的自然流产^[1]。目前, 临床对于 RSA 的发病机制尚不完全知晓, 普遍认为与遗传、子宫畸形、感染、血栓形成及内分泌遗传等因素有关^[2]。国内研究表明, 多数 RSA 患者均伴有持续血液高凝, 导致子宫胎盘循环发生轻微血栓, 从而加剧疾病的发生、发展^[3]。D-二聚体(D-D)是临床孕妇血栓

中相对重要的检测指标, 可评估孕妇血栓前状态, 且与 Toll 样受体 4 与核因子- κ B p65 因子有关^[4]。低分子肝素能有效调节抗凝血酶活性, 增强抗凝作用, 有效预防血栓形成^[5]。研究表明, 将低分子肝素抗凝用于妊娠期 D-D 异常升高效果理想, 有助于改善凝血因子水平和分娩结局^[6], 但存在争议。本研究中探讨了低分子肝素抗凝治疗妊娠期 D-D 异常升高的临床疗效及对

分娩结局的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合复发性流产临床诊断标准^[7],且连续2次及以上自然流产史;血浆D-D水平 $>0.8\text{ mg/L}$,且TORCH检查/衣原体检查等未见异常;夫妻双方均无染色体异常及家族遗传史;本课题得到医院医学伦理委员会批准,患者及其家属对手术、检查方案均知情,并签署知情同意书。

排除标准:合并严重心、肝、肾功能异常及伴严重精神异常;合并生殖器官器质性病变或畸形;孕期服用甾体类激素药物。

病例选择与分组:选择上海市浦东新区妇幼保健院2015年4月至2017年7月收治的妊娠期D-D异常升高患者50例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各25例。对照组患者年龄24~38岁,平均 (29.34 ± 4.51) 岁;流产次数2~4次,平均 (2.68 ± 0.54) 次;妊娠次数3~5次,平均 (3.40 ± 0.50) 次;D-D水平为 $2.01 \sim 2.31\text{ }\mu\text{g/mL}$,平均 $(2.12 \pm 0.23)\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。观察组患者年龄23~39岁,平均 (29.05 ± 4.46) 岁,流产次数2~5次,平均 (2.73 ± 0.57) 次;妊娠次数3~5次,平均 (3.38 ± 0.47) 次;D-D水平为 $2.00 \sim 2.34\text{ }\mu\text{g/mL}$,平均 $(2.15 \pm 0.24)\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组患者采用常规保胎治疗,妊娠前予阿司匹林肠溶片(上海信谊百路达药业有限公司,国药准字H31022475,规格为每片25 mg)口服,每次25 mg,每天1次;在确定宫内妊娠后,肌肉注射黄体酮注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33020829,规格为每支1 mL:10 mg),每次10 mg,每日1次;口服维生素E软胶囊(山东威高药业股份有限公司,国药准字H20103380,规格为每粒0.1 g),每次0.1 g,每日2~3次,连续治疗至妊娠12周。观察组患者在对照组基础上联合低分子肝素钠(那屈肝素钙注射液,葛兰素史克制药有限公司,国药准字J20130168,规格为每支0.4 mL:4 100 AXaIU),每次4 100 U,每天1次。用药后定期检测D-D水平、凝血功能,连续用药到妊娠12周或超过

既往发生流产月份停止用药。

1.3 观察指标

凝血指标:于治疗前、停止用药后次日取清晨空腹静脉血3 mL,分离血清,采用比浊法测定D-D、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶(APTT)和纤维蛋白原(FIB)水平,有关操作严格遵循仪器操作说明书^[8]。

绒毛组织:采集两组患者绒毛组织,经甲醛固定后行苏木精-伊红(HE)染色法进行染色,在显微镜高倍镜下进行观察^[9]。

妊娠结局及不良反应发生率:记录并统计两组患者早产、足月产、流产发生率,以及药物使用过程中出血、皮疹、血小板减少及胃肠道反应发生率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件处理。计数资料采用百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1至表3。HE染色结果表明,两组患者组织结构清晰度存在明显差异($P<0.05$),观察组绒毛组织结构完整,未见水肿,对照组患者绒毛组织结构存在一定缺损,且可见少许水肿发生。详见图1。

3 讨论

复发性流产多与机体凝血机制异常、血液持续高凝状态有关,胎盘微循环发生不同程度的障碍,导致胎盘内血管形成微栓塞,进而引起胎盘梗死,造成灌注不良或胎盘供血不足,增加流产发生率^[10]。D-D为交联纤维蛋白特异的降解产物,其表达水平能直接反映机体凝血、纤溶系统激活,属于人体血栓前的重要标志物^[11]。阿司匹林是妊娠期D-D异常升高常用治疗药物,为一种经典的抗凝药物,能直接作用于环氧合酶,通过脂肪酸环氧合酶丧失活性,从而抑制前列环素与血栓素 A_2 的合成,但单用时会造成免疫损伤,进一步加剧高凝状态,难以达到预期治疗效果。本研究中,观察组停药后D-D、PT、TT、APTT、FIB水平均低于对照组($P<0.05$);HE染色结果表明,两组组织结构清晰度存在明显差异($P<0.05$)。

本研究中,观察组早产、足月产率均高于对照组

表1 两组患者凝血指标比较($\bar{X} \pm s, n=25$)

组别	时间	D-D($\mu\text{g/mL}$)	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)
观察组	治疗前	2.12 ± 0.23	12.41 ± 0.63	14.25 ± 0.54	29.38 ± 4.13	2.71 ± 0.23
	停药后	$0.91 \pm 0.11^{\text{ab}}$	$11.25 \pm 0.34^{\text{ab}}$	$12.31 \pm 0.39^{\text{ab}}$	$27.13 \pm 3.49^{\text{ab}}$	$2.33 \pm 0.51^{\text{ab}}$
对照组	治疗前	2.15 ± 0.24	12.16 ± 0.88	14.27 ± 0.56	29.48 ± 4.32	2.68 ± 0.23
	停药后	$1.23 \pm 0.16^{\text{b}}$	$12.11 \pm 0.54^{\text{b}}$	$13.41 \pm 0.42^{\text{b}}$	$28.63 \pm 3.91^{\text{b}}$	$2.61 \pm 0.18^{\text{b}}$

注:与对照组停药后比较,^a $P<0.05$;与本组治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

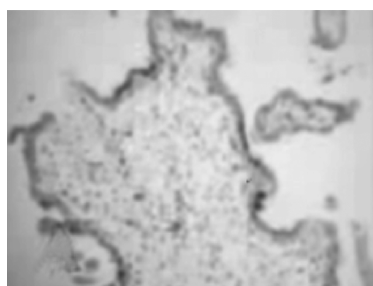
表2 两组患者妊娠结局比较[例(%), $n=25$]

组别	早产	足月产	流产
观察组	20(80.00)	3(12.00)	2(8.00)
对照组	15(60.00)	1(4.00)	9(36.00)
χ^2 值	5.893	8.242	6.749
P	<0.05	<0.05	<0.05

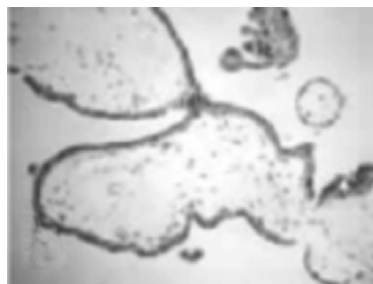
表3 两组患者并发症发生情况比较[例(%), $n=25$]

组别	出血	皮疹	血小板减少	胃肠道反应	合计
观察组	1(4.00)	0(0)	1(4.00)	0(0)	2(8.00)*
对照组	0(0)	0(0)	0(0)	1(4.00)	1(4.00)

注:与对照组比较, $\chi^2=1.205$, * $P>0.05$ 。



A



B

A. 对照组 B. 观察组

图1 绒毛组织结构显微图(HE, $\times 100$)

($P<0.05$), 流产率低于对照组($P<0.05$), 治疗后出血、皮疹、血小板减少及胃肠道反应发生率与对照组比较无明显差异($P>0.05$)。由此可知, 低分子肝素抗凝的使用有助于改善分娩结局, 且安全性相对较高。低分子肝素具有药物起效快、药物作用持久、抗血栓效果显著等优点, 且药物能有效抑制机体内的补体水平, 避免滋养细胞发生侵袭, 有助于改善机体免疫功能紊乱状态^[12]。研究表明, 低分子肝素抗凝用于妊娠期 $D-D$ 异常升高患者不仅能提高临床妊娠成功率, 降低流产率, 还能发挥抗血栓、改善血液高凝状态作用, 有助于降低机体血液黏稠度, 从而改善胎盘供血, 同时, 低分子肝素能抑制纤维蛋白形成、降低白细胞介素 17 分泌, 能改善机体免疫损伤、降低不良妊娠发生率, 抑制细胞黏附与炎性因子分泌, 降低血管内皮活性物质, 对于滋养细胞增殖均能发挥良好的抑制作用^[13]。妊娠期 $D-D$ 异常升高患者采用低分子肝素治疗时应注意休息, 加

强患者 $D-D$ 水平监控, 根据结果调整剂量, 确保治疗的科学性。

综上所述, 低分子肝素抗凝用于妊娠期 $D-D$ 异常升高患者疗效理想, 有助于改善凝血因子水平, 提高分娩结局, 且安全性较高, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] 杨军, 董宝军, 张福江, 等. 血栓弹力图、 $D-二聚体$ 预测骨科大手术围手术期抗凝治疗终点并发 DVT 的诊断价值[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(8): 801-807.
- [2] D'Alessio A, Marchetti M, Tartari CJ, et al. Long Term Low Molecular Weight Heparin Anticoagulant Therapy Modulates Thrombin Generation and $D-D$ in Patients with Cancer and Venous Thromboembolism[J]. Cancer Invest, 2017(3): 490-499.
- [3] 艾山木, 祁海峰, 敬慧丹, 等. 创伤救治中早期低分子肝素钠抗凝治疗预防静脉血栓栓塞的有效性及其安全性[J]. 中华创伤杂志, 2016, 32(8): 730-734.
- [4] 邹琳, 何红华, 庞小艳, 等. 低分子肝素在人类辅助生殖技术获得妊娠后发生复发性流产患者中的临床研究[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(4): 399-404.
- [5] 李跃萍, 闫庆峰, 胡春霞, 等. 阿司匹林联合低分子肝素治疗重度子痫前期的疗效评价[J]. 重庆医学, 2017, 46(21): 2965-2967.
- [6] Shi HB, Shi LS, Hong L, et al. Use of $D-d$ dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2017(Suppl 1): e12770.
- [7] 王轶琪, 向丽娟, 刘英莲. 复方丹参注射液联合低分子肝素和硝苯地平治疗子痫前期的临床疗效研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(8): 681-683.
- [8] 王昕, 完颜萍萍, 胡龙, 等. 低分子肝素钠注射液治疗膝关节置换术后静脉血栓预后的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(21): 1957-1959.
- [9] 刘莉萍. 阿司匹林联合低分子肝素治疗 $D-二聚体$ 增高复发性流产的临床效果观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(2): 225-227.
- [10] 张少容. 探讨低分子肝素钠在 $D-二聚体$ 异常升高的复发性流产孕妇治疗中的应用[J]. 中国实用医药, 2016, 11(19): 204-205.
- [11] 梁晓菲, 赵轶. 低分子肝素钙在 $D-二聚体$ 异常升高的足月平产妇产中的应用[J]. 浙江医学, 2015, 37(15): 1311-1312.
- [12] 吴永强, 张权锋, 卢志坤, 等. 低分子肝素在预防 $D-二聚体$ 异常升高的胆道结石合并感染患者术后门静脉血栓形成中的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(17): 2160-2162.
- [13] 杨敏, 何耀娟. 低分子肝素钠对 $D-二聚体$ 异常升高复发性流产孕妇 Toll 样受体 4 及核因子- κB p65 表达的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(11): 2458-2461.

(收稿日期: 2017-12-09; 修回日期: 2018-01-12)