

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.18.028

黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产临床评价*

郑桂英,张粉叶,谷世敏,盖佳,刘莎

(河北省沙河市人民医院,河北 邢台 054100)

摘要:目的 探讨黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产的临床疗效及对患者雌二醇(E₂)、孕酮(P)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体(D-D)、辅助性T细胞1(Th1)/辅助性T细胞2(Th2)及γ干扰素(IFN-γ)水平的影响。方法 选取医院2017年3月至2018年3月收治的复发性流产患者72例,按治疗方法的不同分为对照组和试验组,各36例。两组患者均予黄体酮注射液肌肉注射(每日1次,每次20 mg),试验组患者加用低分子肝素钠注射液(每日1次,每次5 000 IU),均治疗至孕12周。结果 试验组保胎成功率为88.89%,显著高于对照组的66.67%($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的E₂、P、INR水平均显著升高,D-D、Th1/Th2、IFN-γ水平均显著降低($P < 0.05$);且试验组上述指标改善程度均显著优于对照组($P < 0.05$);试验组与对照组不良反应发生率相当(11.11%比8.33%, $\chi^2 = 0.158$, $P = 0.691 > 0.05$)。结论 黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产可有效改善E₂、P、INR、D-D、Th1/Th2、IFN-γ水平,提高保胎成功率,且不增加不良反应。

关键词:黄体酮;低分子肝素钠;复发性流产;保胎效果;孕激素水平

中图分类号:R969.4;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)18-0075-03

Clinical Evaluation on Progesterone Combined with Low Molecular Weight Heparin Sodium in the Treatment of Recurrent Abortion

ZHENG Guiying, ZHANG Fenyue, GU Shimin, GAI Jia, LIU Sha

(Shahe People's Hospital, Xingtai, Hebei, China 054100)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of progesterone combined with low molecular weight heparin sodium in the treatment of recurrent abortion and its effect on the levels of estradiol(E₂), progesterone(P), international normalized ratio(INR), D-dimer(D-D), helper T cell 1(Th1)/helper T cell 2(Th2) and interferon-γ(IFN-γ). **Methods** Totally 72 patients with recurrent abortion admitted to our hospital from March 2017 to March 2018 were selected and divided into the control group and the experimental group according to the different treatment methods, 36 cases in each group. The patients in the two groups were given Progesterone Injection by intramuscular injection(once a day, 20 mg each time). The patients in the experimental group were treated with Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection(once a day, 5 000 IU each time). The patients in the two groups were treated until 12 weeks of gestation. **Results** The success rate of preventing miscarriage in the experimental group was 88.89%, which was significantly higher than 66.67% in the control group($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of E₂, P and INR were significantly increased, while the levels of D-D, Th1/Th2 and IFN-γ were significantly decreased in the two groups after treatment($P < 0.05$), and the improvement of the above indexes in the experimental group was significantly better than that in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the experimental group was similar to that in the control group(11.11% vs. 8.33%, $\chi^2 = 0.158$, $P = 0.691 > 0.05$). **Conclusion** Progesterone combined with low molecular weight heparin sodium in the treatment of recurrent abortion can effectively improve the levels of E₂, P, INR, D-D, Th1/Th2 and IFN-γ, and improve the success rate of preventing miscarriage without increasing adverse reactions.

Key words: progesterone; low molecular weight heparin sodium; recurrent abortion; effect of preventing miscarriage; progesterone level

临床多以黄体支持治疗复发性流产,常用药为黄体酮^[1]。近年来,临床逐渐认识到本病与血栓前状态有关,

*基金项目:河北省邢台市科技计划项目[2017ZC167]。

第一作者:郑桂英,女,大学本科,主治医师,研究方向为产科学,(电子信箱)1250062037@qq.com。

- lar Diagnostics, 2016, 16(4):487-500.
- [10] 叶芳,计海芬,罗锐,等.血清标记物联合检测对肝癌的临床诊断价值[J].临床输血与检验,2016,18(1):32-34.
- [11] 陈峰,蔡莹.肝癌组织中Runx2表达量与癌细胞生长及细胞外基质降解的相关性研究[J].海南医学院学报,2018,24(1):90-93.
- [12] 孙钦国.放疗联合索拉非尼治疗对肝癌患者VEGF、PDGF含量的影响[J].临床检验杂志:电子版,2016,5(4):238-240.
- [13] KEMENY NE, CHOU JF, BOUCHER TM, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy[J]. Journal of Surgical Oncology, 2016, 113(5):477-484.
- [14] 向生霞,周铁成.腹腔循环热灌注化疗治疗恶性腹腔积液的临床研究[J].实用医院临床杂志,2018,15(2):96-99.

(收稿日期:2018-12-01)

使用抗凝药物如低分子肝素钠抑制凝血因子活性,改善血液高凝状态^[2]。本研究中观察了黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:符合《复发性流产诊治的专家共识》^[3];与同一性伴侣发生的第3次或3次以上自然流产。并符合以下条件,妇科检查双侧附件正常,未见子宫肌瘤、子宫畸形等;内分泌指标正常;生殖道无感染,未见全身感染性疾病;男女双方染色体均正常;既往无血栓;男方精液、血常规、肝功能指标正常;无自身免疫性疾病。

纳入标准:符合复发性流产诊断标准;妊娠失败次数不低于3次;单胎妊娠。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:其他原因导致流产;入组前3个月内应用过抗凝、促凝药物;子宫功能不全;其他器官、系统疾病;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2017年3月至2018年3月收治的复发性流产患者72例,按治疗方法的不同分为对照组和试验组,各36例。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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=36$)

组别	年龄(岁)		流产次数(次)		入组时孕周(周)	
	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
对照组	21~36	28.52±4.67	3~4	3.52±0.23	4~8	6.52±3.56
试验组	22~35	29.12±3.89	3~5	3.68±0.21	5~8	7.01±4.02
t 值		0.018		0.016		0.002
P 值		0.276		0.321		0.493

表2 两组患者 E_2 , P , $D-D$, INR 水平及比较($\bar{X} \pm s$, $n=36$)

组别	E_2 (pg/mL)		P (ng/mL)		$D-D$ (μg/L)		INR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	316.65±5.36	429.15±4.33 [#]	19.20±4.15	26.08±2.14 [#]	1.51±0.02	1.23±0.01 [#]	0.68±0.41	0.92±0.12 [#]
试验组	316.66±5.34	498.67±4.18 [#]	19.21±4.18	34.31±1.28 [#]	1.52±0.03	0.97±0.02 [#]	0.68±0.39	1.13±0.22 [#]
t 值	-0.008	29.156	-0.039	18.098	-0.011	15.858	-0.013	18.359
P 值	0.874	0.000	0.796	0.000	0.201	0.003	0.127	0.001

注:与本组治疗前比较,[#] $P<0.05$ 。表3同。

表3 两组患者 $Th1/Th2$ 与 $IFN-\gamma$ 及保胎效果比较($\bar{X} \pm s$, $n=36$)

组别	$Th1/Th2$		$IFN-\gamma$ (ng/L)		保胎成功 [例(%)]
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	32.21±2.33	26.52±2.45 [#]	353.35±4.86	306.91±3.29 [#]	24(66.67)
试验组	32.22±2.34	21.26±1.37 [#]	353.36±4.83	268.86±2.96 [#]	32(88.89) [#]
t 值	-0.032	19.387	-0.081	32.736	5.143
P 值	0.729	0.000	0.624	0.000	0.023

1.2 方法

两组患者均予黄体酮注射液(上海通用药业股份有限公司,国药准字H31021401,规格为每支1 mL:20 mg)肌肉注射,每天1次,每次20 mg,治疗至孕12周。试验组患者加用低分子肝素钠注射液(Alfasigma S. p. A,进口药品注册证号H20140281,规格为每支0.4 mL:4 250 IU aXa),皮下注射,每天1次,每次5 000 IU aXa,治疗至孕12周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

分别于治疗前后采集患者空腹静脉血,采用放射免疫法测定 E_2 、 P 水平;以Coaguchek XS型检测仪(德国Roche Diagnostics GmbH)测定国际标准化比值(INR),以免疫比浊法测定 $D-D$ 二聚体($D-D$)水平;采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定辅助性T细胞1($Th1$)/辅助性T细胞2($Th2$)及 γ 干扰素($IFN-\gamma$)水平,计算 $Th1/Th2$,试剂盒购于深圳晶美生物工程有限公司,按试剂盒说明书操作。

保胎效果:患者阴道出血、小腹疼痛等症状缓解,超声检查可见胎心搏动,持续监测可见胚胎正常发育与存活为保胎成功^[4]。

不良反应:观察两组患者治疗期间恶心呕吐、皮疹、瘀斑等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=36$]

组别	恶心呕吐	皮疹	瘀斑	合计
对照组	1(2.78)	1(2.78)	1(2.78)	3(8.33)
试验组	2(5.56)	1(2.78)	1(2.78)	4(11.11)*

注:与对照组比较, $\chi^2=0.158$, * $P=0.691 > 0.05$ 。

3 讨论

复发性流产由多种因素,包括免疫、内分泌、染色体等导致,发病机制尚不明确。相关研究显示,25.0%~69.0%的复发性流产患者存在黄体功能不全,导致P水平下降,而P水平正常是受精卵着床、植入的主要条件^[5]。同时,P还能促进细胞内Ca²⁺浓度升高,并使肌纤维兴奋性下降,通过减少子宫收缩而确保胚胎稳定生长^[6]。研究发现,妊娠后母体血液处于高凝状态,血管、微血管内形成血栓,会引发流产;另外,凝血系统紊乱会导致胎盘组织内形成大量血栓,使胚胎中纤维蛋白沉积,导致复发性流产^[7]。故临床逐渐开始从抗凝、抗血栓方面入手进行治疗。

黄体酮为天然孕激素,可补充外源性P,有保胎作用^[8]。张华等^[9]以黄体酮治疗黄体功能不全所致先兆流产,有效率达78.00%。低分子肝素钠具有抗凝和改善胎盘微循环作用,可改善患者血栓前状态,进而发挥保胎作用^[10]。汪杰等^[11]以低分子肝素钠治疗复发性流产,发现可降低早产及前置胎盘发生率。E₂和P为常见孕激素指标,黄体功能不足,则孕激素分泌功能下降,E₂、P水平下降,导致子宫内膜与胚胎发育不同步,影响胚胎植入和发育,引发流产^[12]。INR和D-D为凝血功能指标,可反映机体血栓前情况,INR下降、D-D上升表明体内有纤维蛋白血栓形成^[13]。Th1/Th2和IFN- γ 属免疫细胞因子,Th1/Th2平衡是维持生理妊娠的重要条件,失衡会导致流产及其他妊娠并发症。IFN- γ 可促进自然杀伤细胞活化,损害胎盘组织造成损害,导致流产^[14]。黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产时,黄体酮可补充孕酮,低分子肝素钠则可抗凝,二者产生协同作用,可有效改善E₂、P、INR、D-D、Th1/Th2、IFN- γ 水平,提高保胎成功率^[15]。此外,低分子肝素钠还可改善微循环,增加胎盘血液灌注量,提升活产率^[16]。

本研究中发现,黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产可提升E₂、P、INR水平,降低Th1/Th2、IFN- γ 、D-D水平,提高保胎成功率,且试验组患者上述指标改善程度均优于对照组。两组不良反应发生率相当,表明联合治疗不增加不良反应。但本研究仅为回顾性分析,且样本量较小,随访时间较短,尚需进一步的临床验证。

参考文献:

- [1] 陈蓉,刘杨春,王雪梅. 清热固胎汤联合黄体酮治疗复发性流产(血热证)的临床研究[J]. 中医药导报,2016,22(16): 83-86.
- [2] LIU Z, XU H, KANG X, et al. Allogenic Lymphocyte Immunotherapy for Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion: A Meta-Analysis[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2016, 76(6):443.
- [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] 许艳茹,王璐,段莉华,等. 孕康糖浆联合地屈孕酮治疗复发性流产的临床研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(6): 1090-1092.
- [5] 徐子衿,薛晴. 不明原因复发性流产的治疗进展[J]. 中国计划生育学杂志,2018,26(3):233-238.
- [6] 苏辉,左莉莉,孙海茹,等. 血清HCG、孕酮水平与复发性流产女性早期妊娠流产的相关性[J]. 实用医学杂志,2016, 32(4):595-597.
- [7] 贺晓霞,王若光. 抗凝剂叠加补肾化瘀中药对复发性流产血栓前状态干预机制探讨[J]. 北京中医药,2016,35(8): 754-756.
- [8] 余木兰,杜景云. 间苯三酚联合黄体酮治疗先兆流产30例临床评价[J]. 中国药业,2017,26(20):64-65.
- [9] 张华,张红英,袁宁霞,等. 探讨黄体酮对孕妇黄体功能不全所致的先兆流产的治疗效果[J]. 陕西医学杂志,2016,45(4): 425-426.
- [10] 欧玉华,张建平. 低分子肝素在复发性流产中应用的现状研究[J]. 中国计划生育和妇产科,2017,9(10):10-15.
- [11] 汪杰,黄官友,叶贵丹,等. 低分子肝素钠治疗复发性流产对前置胎盘及早产的影响[J]. 实用妇产科杂志,2017, 33(6):450-452.
- [12] ARJMAND F, GHASEMI N, MIRGHANIZADEH SA, et al. The balance of the immune system between HLA-G and NK cells in unexplained recurrent spontaneous abortion and polymorphisms analysis[J]. Immunologic Research, 2016,64(3):785-790.
- [13] 王华. 低分子肝素对血栓前状态致复发性流产患者D-D、TT、AT-III含量及妊娠结局的影响[J]. 北方药学, 2017,14(7):81.
- [14] 许春艳,孙晶. 泰山磐石散对复发性流产小鼠母胎界面Th1/Th2细胞因子及妊娠预后的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2016,43(2):214-216.
- [15] 李红. 不同剂量天然孕激素保胎对复发性流产患者母婴结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2018,33(4):866-868.
- [16] 付雪梅,王丹,郝鹏鹄. 阿司匹林联合低分子肝素治疗血栓前状态致复发性流产84例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2016,31(8):1681-1683.

(收稿日期:2019-02-25)