

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.19.018

黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产疗效观察*

张粉叶,谷世敏,盖佳,刘莎,郑桂英

(河北省邢台市沙河市人民医院产科,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血清性激素、凝血指标、Toll样受体4(TLR4)及核因子- κ B p65(NF- κ B p65)的影响。方法 选取医院2015年5月至2017年7月收治的复发性流产患者98例,依据治疗方式差异分为两组,各49例。对照组予黄体酮治疗,试验组予黄体酮联合低分子肝素钠治疗。结果 治疗后,试验组雌二醇(E_2)为 (455.16 ± 37.70) ng/L,绒毛膜促性腺激素(HCG)为 $(6\ 850.17 \pm 750.26)$ U/L,孕酮(P)为 (28.02 ± 3.05) μ g/L,分别高于对照组的 (413.27 ± 41.33) ng/L、 $(6\ 118.26 \pm 746.57)$ U/L及 (21.70 ± 2.97) μ g/L($P < 0.05$);试验组纤维蛋白原(FIB)低于对照组,活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及凝血酶原时间(PT)均高于对照组($P < 0.05$);试验组mRNA TLR4及NF- κ B p65均低于对照组,NF- κ B p65及TLR4蛋白检测灰度值均高于对照组($P < 0.05$);试验组分娩结局优于对照组($P < 0.05$)。结论 黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产疗效确切,有助于改善性激素、凝血指标、TLR4及NF- κ B p65。

关键词:黄体酮;低分子肝素钠;复发性流产;血清性激素;凝血指标

中图分类号:R969.4;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)19-0060-03

Efficacy of Progesterone Combined with Low Molecular Weight Heparin Sodium in the Treatment of Recurrent Abortion

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

(Department of Obstetrics, 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 serum sex hormone, coagulation parameters, toll-like receptor 4(TLR4) and nuclear factor- κ B p65(NF- κ B p65). **Methods** Totally 98 patients with recurrent abortion admitted to our hospital from May 2015 to July 2017 were selected and divided into two groups according to the different treatment methods, 49 cases in each group. The patients in the control group were treated with progesterone, while the patients in the experimental group were treated with progesterone combined with low molecular weight heparin sodium. **Results** After treatment, the estradiol(E_2), human chorionic gonadotropin(HCG) and progesterone(P) in the experimental group were (455.16 ± 37.70) ng/L, $(6\ 850.17 \pm 750.26)$ U/L and (28.02 ± 3.05) μ g/L, which were higher than (413.27 ± 41.33) ng/L, $(6\ 118.26 \pm 746.57)$ U/L and (21.70 ± 2.97) μ g/L in the control group($P < 0.05$). The fibrinogen(FIB) in the experimental group was lower than that in the control group, while the activated partial thromboplastin time(APTT), thrombin time(TT) and prothrombin time(PT) in the experimental group were longer than those in the control group($P < 0.05$). The expression levels of mRNA TLR4 and NF- κ B p65 in the experimental group were lower than those in the control group, while the expression levels of detection grey value of NF- κ B p65 and TLR4 proteins were higher than those in the control group($P < 0.05$). The delivery outcome in the experimental group was better than that in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Progesterone combined with low molecular weight heparin sodium is effective in the treatment of recurrent abortion. It is helpful to improve sex hormone, coagulation parameters, TLR4 and NF- κ B p65.

Key words: progesterone; low molecular weight heparin sodium; recurrent abortion; serum sex hormone; coagulation parameters

复发性流产病因复杂,一旦患病,患者的血液会长时间维持高凝状态,以至于凝血纤溶能力降低,胎盘组织中微循环严重不足,使胎盘纤维组织大量沉着,且胎盘还会有梗死灶出现,导致胚胎缺氧、缺血,引起胚胎发育异常,可出现流产^[1]。复发性流产临床诱因主要为黄体功能异常,故治疗时需补充足量黄体酮^[2],但单纯补充黄体酮疗效欠佳。本研究采用黄体酮联合低分子

肝素钠治疗复发性流产,疗效良好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《复发性流产诊治的专家共识》相关诊断标准^[3];夫妻的外周血检查显示染色体核型均正常;曾出现自然流产现象,且不低于2次;内分泌检查结果正常;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者

*基金项目:2017年河北省邢台市科学技术研究与发展计划项目[2017ZC167]。

第一作者:张粉叶,女,大学本科,副主任医师,研究方向为产科学,(电子信箱)1254497680@qq.com。

及其家属均签署知情同意书。

排除标准:并发生自身免疫性疾病;并发感染性疾病;曾接受剖宫产,或曾接受不良宫腔操作;并发内分泌疾病;生殖器官异常;过敏体质。

病例选择与分组:选取我院2015年5月至2017年7月收治的复发性流产患者98例,依据治疗方式差异分为两组,各49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($n=49$)

组别	年龄(岁)		流产次数		出诊孕周(周)	
	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
对照组	23~39	27.79 ± 1.91	2~6	3.50 ± 1.09	4~8	5.20 ± 0.17
试验组	23~40	28.11 ± 1.78	2~5	3.38 ± 0.98	4~7	5.16 ± 0.19
t 值		-0.858		0.573		1.098
P 值		0.645		0.460		0.229

1.2 方法

两组患者均补充足量叶酸及维生素。测定对照组患者空腹孕酮(P)水平,取3次结果的均值作为测定结果,按P水平予黄体酮注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020533,规格为每支1 mL:20 mg)治疗,P不足10 ng/mL,肌肉注射20 mg/d;P 10~20 ng/mL,肌肉注射10 mg/d。试验组予黄体酮联合低分子肝素钠治疗,P不足10 ng/mL,肌肉注射10 mg/d 黄体酮;P 10~20 ng/mL,肌肉注射5 mg/d 黄体酮;同时给予皮下注射低分子肝素钠注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20030429,规格为每支0.4 mL:5 000 U)5 000 U。两组均1次/日,至孕12周时停药。

1.3 观察指标

妊娠结局:记录两组患者早产活婴数、足月产数及流产数,计算活产率(早产活婴率+足月产率)。性激素:分别于用药前及停药后抽取患者空腹静脉血各3 mL,静置1 h,以3 000 r/min离心10 min,提取上清液,用7600型日立全自动生化分析仪测定雌二醇(E₂)、绒毛膜促性腺激素(HCG)及P水平。凝血指标:分别于用药前及停药后抽取患者空腹静脉血各5 mL,以3 000 r/min离心10 min,提取上清液,用i2000型美国雅培电化学发光全自动免疫分析仪测定纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及凝血酶原

时间(PT)。采用逆转录聚合酶链反应技术对绒毛组织中的核因子- κ B p65(NF- κ B p65)及Toll样受体4(TLR4)mRNA表达,蛋白免疫印迹试验测定蛋白中的NF- κ B p65及TLR4表达展开,均参照使用说明书进行操作。

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,行独立样本 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5。

3 讨论

黄体酮及低分子肝素钠均为复发性流产常见治疗药物,黄体酮为天然孕激素,是促使子宫腺体增生、血管增生及内膜增厚的一种安胎药,而低分子肝素钠为抗凝剂,抗炎作用较强^[4]。

张华等^[5]以黄体酮治疗孕妇黄体功能不全所致先

表2 两组患者临床妊娠结局比较[例(%), $n=49$]

组别	早产活婴	足月产	活产	流产
对照组	14(28.57)	20(40.82)	34(69.39)	15(30.61)
试验组	15(30.61)	28(57.14)	43(87.76)	6(12.24)
χ^2 值	0.049	2.613	4.909	4.909
P 值	0.825	0.106	0.027	0.027

表3 两组患者复发性流产性激素水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=49$)

组别	E ₂ (ng/L)		HCG(U/L)		P(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	360.33 ± 42.56	413.27 ± 41.33 ^a	990.26 ± 113.26	6 118.26 ± 746.57 ^a	8.37 ± 1.20	21.70 ± 2.97 ^a
试验组	359.96 ± 43.16	455.16 ± 37.70 ^a	990.19 ± 114.25	6 850.17 ± 750.26 ^a	8.38 ± 1.19	28.02 ± 3.05 ^a
t 值	0.043	-5.242	0.003	-4.841	-0.041	-10.392
P 值	0.677	0.017	0.836	0.021	0.597	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。表5同。

表4 两组患者TLR4及NF- κ B p65比较($\bar{X} \pm s$, $n=49$)

组别	蛋白		mRNA	
	NF- κ B p65	TLR4	NF- κ B p65	TLR4
对照组	116.27 ± 13.14	104.66 ± 15.26	62.20 ± 14.27	43.11 ± 10.46
试验组	140.01 ± 11.22	133.17 ± 10.27	36.46 ± 6.40	25.25 ± 16.11
t 值	-9.618	-10.850	11.521	6.509
P 值	0.003	0.001	0.000	0.021

表5 两组患者凝血指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=49$)

组别	FIB(g/L)		APTT(s)		TT(s)		PT(s)	
	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	3.99 ± 1.58	2.90 ± 1.37 ^a	18.60 ± 1.81	19.55 ± 2.27 ^a	10.07 ± 1.08	12.40 ± 1.53 ^a	10.17 ± 1.25	12.09 ± 1.60 ^a
试验组	3.98 ± 1.56	2.43 ± 1.45 ^a	18.59 ± 1.80	30.33 ± 2.05 ^a	10.05 ± 1.05	14.97 ± 1.61 ^a	10.20 ± 1.24	13.76 ± 1.57 ^a
t 值	0.032	1.649	-0.027	-24.671	0.093	-8.100	-0.119	-5.215
P 值	0.470	0.049	0.675	0.000	0.590	0.002	0.272	0.027

兆流产,结果实验组有效率显著高于对照组,且黄体酮可一定程度改善 HCG 水平。汪杰等^[6]以低分子肝素钠对复发性流产患者展开治疗后,发现实验组无早产儿,且前置胎盘发生率为 12.00%。本研究结果显示,试验组活产率、E₂、HCG、P、APTT、TT、PT 蛋白 TLR4 及 NF- κ B p65 均比对照组高,FIB,mRNA TLR4,NF- κ B p65 均比对照组低($P < 0.05$),提示黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产效果显著。

MEKINIAN 等^[7]研究发现,复发性流产另一诱因是孕激素水平异常降低。孕妇身体中的激素分泌会在妊娠 7~9 周时进行转换,分泌主体由卵巢黄体逐渐转换为胎盘滋养层细胞组织。孕激素中的 E₂,HCG,P 均是准确反应胚胎生长及发育状况的重要指标,其中 E₂ 可使子宫内膜组织中的孕激素受体水平增加;P 可使子宫内膜组织增厚,并为孕卵正常发育提供足量营养物质;当受精卵成功着床,滋养层细胞组织会分泌出大量 HCG,与黄体细胞膜组织受体进行结合,激活腺苷酸环化酶,增加孕激素的分泌量。可见,使 E₂,HCG,P 处于高水平范围尤其重要,是维持妊娠的关键措施^[8]。谢婷等^[9]研究发现,复发性流产的出现与抗凝机制、凝血机制异常密切相关,凝血指标异常引起微血栓后,会对蜕膜血管的血流供应造成影响,不利于胎盘血管及滋养细胞组织健康发育。杨敏等^[10]研究发现,复发性流产患者绒毛中 TLR4 及 NF- κ B p65 均异常升高,且 NF- κ B p65 及 TLR4 信号通路与复发性流产间关系密切。NF- κ B p65 属核转录因子,TLR4 属 Toll 样受体,不仅可激活细胞因子、趋化因子,而且 TLR4 下游还会对 NF- κ B p65 产生调控作用。

黄体酮联合低分子肝素钠配伍可发挥协同作用,增强抗血栓能力,降低细胞炎性因子及细胞黏附因子分泌量,对细胞去化因子及氧自由基进行有效控制,促进黄体酮的子宫供血、供血能力进一步提高,有效改善血流动力学,防止血小板大量聚集,控制血液黏稠度,不仅可促进患者的凝血功能加速恢复,还可对滋养细胞组织的侵袭、增殖能力产生影响。并对 TLR4 及 NF- κ B p65 通路产生抑制作用,防止炎性因子、细胞因子及趋化因子的大量生成与分泌,有效改善胎盘组织的微循环,防止受母体免疫攻击,并加大血液灌注量,维持胚胎健康发育。通过提升 E₂,HCG,P 水平,使患者机体对胚胎免疫耐受能力进一步提升,改善妊娠结局,提升活产率。此外,黄体酮作用于患者子宫,可提高供血、供血能力,防止母体出现免疫排斥,控制子宫兴奋性及其收缩力度,在维持继续妊娠的基础上,使其宫内环境处于健康状态,并为孕卵着床、胚胎发育提供有利条件^[11-12]。皮下注射低分子肝素钠,发挥其抗凝作用,可控制血液黏稠

度,在降低血栓发生概率的同时,加快其溶解,并对补体激活产生抑制作用,对滋养细胞组织侵袭能力、增殖能力产生影响,加快滋养细胞组织的增殖速度;低分子肝素钠不仅作用时间长,且生物利用度非常高,抗栓作用也十分突出。用于治疗复发性流产,可使其血液黏稠度充分降低,在促进组织微循环进一步改善的基础上,使胎儿及胎盘的血液、氧气供应量有效增加。黄体酮联合低分子肝素钠配伍,优势互补,可改善性激素水平,并促使其凝血指标有效恢复。

综上所述,黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产疗效确切,有助于改善性激素、凝血指标、TLR4 及 NF- κ B p65。但本研究纳入患者数有限,未展开动物试验,也未长期随访预后,尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] 罗振宇,柴冬宁,李 萍,等. 复发性流产病因分析及免疫治疗[J]. 中国妇幼保健,2016,31(4):782-784.
- [2] 任建荣,张文静,范艳霏. 自拟复黄保胎方对黄体功能不全型复发性流产患者内分泌功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(14):1548-1551.
- [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,2016,22(1):3-9.
- [4] 李 慧,吴小妹,周玉华. 低分子肝素钠联合地屈孕酮治疗先兆流产的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(18):2499-2502.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] MEKINIAN A, COHEN J, ALIJOTAS - REIG J, et al. Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation? [J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2016, 76(1):8-28.
- [8] HAUSER R, GASKINS A J, SOUTER I, et al. Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Reproductive Outcomes among Women Undergoing in Vitro Fertilization; Results from the EARTH Study[J]. Environmental Health Perspectives, 2016, 124(6):831-839.
- [9] 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.
- [10] 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- κ B p65 表达的影响[J]. 中国妇幼保健,2017,32(11):2458-2461.
- [11] 杨 洋,吴雨倩. 黄体酮在先兆流产中的应用价值分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(3):381-382.
- [12] 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.

(收稿日期:2019-02-25)