

- [4] 赵勇先,徐莉,张昆龙,等.特勤疗养对高原亚健康的调节效果观察[J].西南军医,2015,17(4):361-363.
- [5] 宋光,王蕾,杨晓蕾.新时期军队特勤疗养院疗养特点与发展趋势[J].实用医药杂志,2016,33(10):955-958.
- [6] 徐冲,吴斌,张坚.航天飞行人体生理变化与医学问题[J].生物学通报,2017,5(12):1-75.
- [7] 李立新,吕晓鹏,王新全,等.核特勤疗养保障理论与实践[M].北京:科学出版社,2018:2-115.
- [8] 程玉青.野外驻训护理人员亚健康状态成因[J].解放军医院管理杂志,2016,23(4):353-354.
- [9] 马丽静,刘雅伟,吴晓青.海勤官兵生活方式与健康素养调查分析[J].世界最新医学,2019(71):306-308.
- [10] 画妍,黄朝旭,史艳茹,等.火箭军某部官兵心理健康现状及其影响因素分析[J].人民军医,2018,61(6):479-482.
- [11] 王丽.特勤疗养员的自助式健康教育[J].实用医药杂志,2015,32(10):940-941.
- [12] 张凤花,张晖,汪涛.特勤疗养员阶梯式健康教育模式[J].中华保健医学杂志,2015,17(6):509-510.
- [13] 张卫兵.特勤疗养学[M].北京:人民军医出版社,2009:153-154.
- [14] 王菲菲,杨国愉,赵梦雪,等.中国军人心理健康教育研究进展[J].人民军医,2019,62(1):1-5.
- [15] 周渝芳,姜清华,李守赛.综合心理干预对医疗船官兵心理健康水平影响的观察[J].人民军医,2015,58(7):730-731.
- [16] 闫明启,颜晗.体育疗法在涉核特勤疗养中的应用[J].中国疗养医学,2015,24(8):895-896.
- [17] 徐莉,张星,肖振,等.自然疗养因子的作用机制研究进展[J].中国疗养医学,2020,29(6):569-573.
- [18] 佟欣.亚健康与中医身心医学[M].北京:中国医学出版社,2014:126-143.
- [19] 周蓉花.中医养生防治亚健康状态[J].临床医药文献杂志,2018,5(61):198.
- [20] 梁婷.大学生亚健康状态的中医防治概述[J].饮食科学,2018(14):181-183.
- [21] 张晖.疗养院军队涉核人员的健康管理[J].解放军医院管理杂志,2013,20(6):560-561.
- [22] 刘芳露,董胤佳,刘芳琳,等.开展健康管理对亚健康人群的影响及意义[J].成都医学院学报,2020,15(1):120-123.
- [23] 崔周国,许军,吴伟旋,等.广州市中青年知识分子亚健康状况及其影响因素分析[J].中国医药导报,2015,12(30):12-16.

(收稿日期:2020-06-12)

低分子肝素在辅助生殖反复种植失败中的应用研究进展

巫珊 李俊魁 马艳华

【摘要】 反复种植失败(repeated implantation failure, RIF)指体外受精优质胚胎多次移植而未获得临床妊娠者,其病因复杂多样,且反复失败增加患者经济负担和心理压力,目前针对RIF无统一的治疗方案,而有研究低分子肝素(LMWH)对其可能有一定疗效,本文将从RIF的病因、LMWH治疗RIF的机制、LMWH治疗RIF的现状进行综述。

【关键词】 低分子肝素;辅助生殖;反复种植失败;研究进展

随着辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)不断成熟、发展,体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryotransfer, IVF-ET)成为目前治疗不孕症的重要手段,为众多不孕患者带来健康后代。反复种植失败(repeated implantation failure, RIF)国内外没有统一定义,目前多被定义为年龄小于40岁的女性,在 ≥ 3 个周期中(包括新鲜和解冻周期)转移 ≥ 4 个优质胚胎后未能获得临床妊娠者。胚胎移植成功妊娠的关键所在就是胚胎着床,胚胎着床是胚胎与子宫内膜之间的信号传递的一个复杂过程,它涉及子宫内膜组织中滋养层细胞的黏附、分化和侵袭。很多因素都会导致胚胎着床失败,进而需进行反复胚胎移植,但仍然有相当一部分患者即使多次的胚胎移植也无法获得妊娠,

而加重了患者身体和经济负担,医者也感困惑和无奈。因此RIF这一难题目前备受生殖医学界的广泛关注,近年来ART中RIF约占10%左右,目前针对RIF无统一的治疗准则,而有研究低分子肝素(LMWH)对其可能有一定疗效,本文将LMWH在辅助生殖RIF中的应用进行综述,为临床提供参考。

1 RIF的病因

胚胎反复种植、着床是一个复杂过程,包括胚胎定位、增生、黏附、分化、迁移和重塑等等,任何一个环节异常均可引起RIF。RIF较常见原因如子宫腔解剖结构异常、子宫内膜容受性降低、免疫紊乱、血栓前状态、患者年龄增大、体质指数过大、甲状腺功能异常、心理因素等。RIF的子宫腔解剖因素,主要为子宫内膜息肉、子宫内膜增生、子宫黏膜下肌瘤、子宫纵隔、宫腔粘连等子宫内膜病变和宫腔结构异常^[1]。子宫内膜容受性改善对于胚胎成功植入是非常必要的,Achache等^[2]证实,在IVF-ET RIF中约有2/3是由于子宫内膜容受性引

起。免疫因素也是胚胎RIF的重要原因之一,免疫紊乱影响子宫血管的重塑,氧化应激水平升高、免疫细胞因子失衡、滋养层细胞的损伤、母-胎界面的免疫耐受等均可导致胚胎种植后着床失败。免疫因素包括自身免疫和同种免疫紊乱,自身免疫如抗磷脂抗体、抗核抗体、甲状腺自身免疫抗体、抗精子抗体等,同种免疫主要为NK细胞活性及数量、巨噬细胞的功能、补体系统、树突状细胞的功能等异常以及封闭抗体的缺乏、T淋巴细胞及B淋巴细胞异常、Th1/Th2细胞因子异常等^[3-4]。血栓前状态也是影响胚胎种植成功的因素,有学者研究认为子宫卵巢的血管及母-胎界面易发生微血栓形成,子宫蜕膜化时微循环障碍,损害滋养层细胞的侵入、黏附及分化进程,从而导致种植失败^[5]。Di-nisio等^[6]研究认为超促排卵过程中高水平的雌孕激素会影响机体凝血功能,诱发不同程度的微循环障碍而致胚胎着床不成功。辅助生殖助孕过程使用大剂量孕激素黄体支持,也会加重微血栓形成,导致母-胎界面微循环障碍,从而影响胚胎着床。

2 LMWH治疗RIF的机制

肝素是一种多硫酸化糖胺聚糖,LMWH是通过解聚作用从未分级肝素中获得,具有与肝素相似的活性。肝素的主要生物活性是抗凝血或抗凝血酶效应,其中肝素催化Xa因子和凝血酶IIa的抑制。LMWH分子量仅为普通肝素的1/3,因其特点是皮下注射吸收好、生物利用度高、体内半衰期长、出血倾向小、无致畸作用,而具有取代普通肝素之势。临床应用安全,不会增加孕妇或胎儿的合并症,成为治疗RIF用药^[7]。现国内外均有相关报道表明LMWH通过抑制凝血酶a和凝血因子a的活性对抗机体的凝血进程,预防血栓形成、促进血栓自溶、防止血栓再生而改善其子宫内膜容受性,上调IGF-1、IGFBP-1等因子表达、诱导基质金属蛋白酶的活性、提高细胞存活率,减少滋养层细胞凋亡并增强侵袭力^[8-9]。有学者研究发现一定浓度的LMWH通过诱导、增强滋养层细胞HIF-1 α 和MMP-2基因表达,从而提高早期妊娠绒毛滋养层细胞的侵袭能力^[10]。还有学者研究认为LMWH通过HBEGF介导的信号传导途径,促进人早孕滋养细胞的体外分化,促进绒毛外滋养细胞的发育和侵袭,防止细胞凋亡^[11]。

LMWH治疗早期复发性流产患者效果良好,既有抗凝作用,还有免疫调节作用,如抗炎、抑制补体活性、促进滋养层细胞增生、分化和侵袭力^[12-13]。胚胎植入需要有母胎之间接纳、子宫内膜容受良好、滋养层细胞侵入能力强等等。谭小方等^[14]研究

发现LMWH可以通过降低胚胎RIF患者子宫动脉的RI和S/D而改变子宫动脉血流灌注,改善子宫内膜容受性,提高临床妊娠率。LMWH能调节子宫内膜容受性和子宫内膜间质细胞的蜕膜化,并改善着床,还能作用于炎症细胞黏附因子,使E-钙粘蛋白表达减少,炎症介质干预减少,从而促进滋养层细胞黏附、侵入和增生到子宫内膜细胞中,增强胎盘发育,对胚胎植入产生促进作用。有学者认为LMWH通过两种途径发挥抗炎作用,一是通过抗凝途径阻断增强炎症反应的FXa,另一种是通过抑制白细胞黏附、聚集,中性粒细胞被破坏而发挥作用^[15],还有学者对于LMWH调节补体系统的研究认为LMWH可能通过影响C1脂酶抑制剂的活性、结合和调节经典补体活化途径C1q、与关键补体调节因子H相互作用等调节补体系统^[16]。

3 LMWH治疗RIF的现状

因LMWH不通过胎盘屏障,安全性可靠,现临床上使用较多。LMWH治疗可能会改善RIF妊娠结局,除了应用其抗凝血作用,还有非抗凝血作用改善子宫内膜容受性,增强滋养层细胞的发育、分化、侵入。LMWH在治疗ART中的应用指征主要包括RIF患者、血栓前状态以及卵巢过度刺激综合征者等。Akhtar等^[17]研究认为使用预防剂量的LMWH似可改善有血栓形成倾向的IVF结局。齐改梅等^[18]研究发现BMI指数高的患者存在代谢异常,低分子肝素钙可能改善局部微血栓状态,降低血栓前状态风险,能提高RIF再次移植的临床妊娠率,尤其是对肥胖且存在血栓形成倾向的患者。Qublan等^[19]开展一项LMWH对照研究,结果提示RIF者有血栓形成倾向的应用LMWH其胚胎种植率、妊娠率有显著性提高。熊正方等^[20]研究发现RIF者高凝倾向状态是妊娠丢失的原因,使用低分子肝素钙能提高高龄患者存在血栓前状态的临床妊娠率,改善临床妊娠结局。也有学者研究血栓前状态使用LMWH治疗后妊娠率升高,但差异无统计学意义,Lodigiani等^[21]对多次着床失败患者265例进行回顾性分析显示,RIF存在血栓前状态的患者中,给予低分子肝素钙治疗再次助孕的患者妊娠率高于不使用低分子肝素钙组妊娠率,但差异没有统计学意义,同时该研究也提出,由于样本数小,需谨慎看待该研究结果。

对于存在血栓前状态的RIF者LMWH治疗有一定作用,但是对于无血栓形成倾向的RIF患者应用LMWH治疗是否能够获益?应用LMWH治疗无血栓形成倾向的RIF患者,被证明在不存在血栓形成倾向的情况下能有效提高胚胎植入率。Berker等^[22]研究认为应用LMWH治疗无血栓形成倾向的

RIF患者,其结局胚胎种植率、妊娠率、活产率均有提高,但未达显著性意义,提示LMWH的作用可能并非局限于改善抗凝血作用,在改善着床方面可能有潜在的作用。Potdar等^[23]的Meta分析结果显示在不明原因的RIF≥3次的患者中,使用辅助LMWH可使活产率显著提高79%并降低流产率,改善其妊娠结局,LMWH对于RIF或许存在潜在多方面的益处。但是,由于研究的总人数很少,在推荐LMWH用于常规临床应用之前,还需要从充分的、多中心的RCT中获更多的证据。

以上证据表明LMWH不仅仅以其抗凝作用改善RIF结局,还可能通过改善子宫内膜容受性,促进滋养层细胞的黏附、分化和侵袭进程而改善RIF者的种植率、临床妊娠率、胎儿活产率,预防超促排卵过程中的卵巢过度刺激等,但不建议在RIF中常规应用LMWH,需要个体化使用。

4 展望

LMWH在ART中临床应用广泛,对胚胎移植有较强的促进作用,不仅有抗凝作用,还具有抗炎、免疫调节等作用。但在RIF患者治疗中,国内外目前尚无指南及共识。鉴于在RIF方面面临的挑战,肝素正被用作RIF妇女体外受精治疗的辅助手段。在没有任何潜在原因(解剖、内分泌、免疫或遗传异常)的情况下,经验性治疗可能成为成功妊娠结局的希望之锚。

参考文献:

[1] 姚元庆,王辉.反复种植失败的子宫内膜因素及对策[J].实用妇产科杂志,2018,34(5):326-328.

[2] ACHACHE H,REVEL A.Endometrial receptivity markers,the journey to successful embryo implantation[J].Human reproduction update,2006,12(6):731-746.

[3] HUANG C,LIANG P,DIAO L,et al.Thyroid autoimmunity is associated with decreased cytotoxicity T cells in women with repeated implantation failure[J].Int J Environ Res Public Health,2015,12(9):10352-10361.

[4] 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,2016,57(1):3-9.

[5] 邓伟,倪亚莉,杨杰,等.遗传性易栓症与不明原因反复种植失败关系的系统评价[J].生殖医学杂志,2015,24(3):214-219.

[6] DI-NISIO M,PORRECA E,DIDONATO V,et al.Plasma concentrations of D-dimer and outcome of in vitro fertilization[J].J Ovarian Res,2014,7(1):58.

[7] STIEF T.LMWH-action-monitoring for all patients[J].Acta Paediatr,2012,101(8):314.

[8] FLUHR H,SPRATTE J,EHRHARDT J,et al.Heparin and low-molecular-weight heparins modulate the decidualization of human endometrial stromal cells[J].FertilSteril,2010,93(8):2581-2587.

[9] DI SIMONE N,DI NICUOLO F,SANGUINETTI M,et al.Low-molecular weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors[J].Placenta,2007,28(4):298-304.

[10] 孙平,王玉,刘媛,等.低分子肝素对不同氧浓度下早孕绒毛滋养层细胞侵袭力的影响作用[J].现代妇产科进展,2017,26(6):413-417.

[11] KOO H S,MIN E G,CHA S H,et al.Efficacy of low-molecular-weighted heparin (LMWH) treatment in repeated implantation failure (RIF) patients with decreased uterine blood flow[J].Fertility and Sterility,2014,102(3):233.

[12] 黄若玲,黄雪云.阿司匹林与低分子肝素治疗习惯性流产的效果分析[J].内蒙古医学杂志,2016,48(8):960-962.

[13] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组.低分子肝素防治自然流产中国专家共识[J].中华生殖与避孕杂志,2018,38(9):5-12.

[14] 谭小方,许健,戴小颖,等.低分子肝素对胚胎反复种植失败患者子宫动脉血流的影响[J].中国妇幼保健,2019,34(13):3034-3036.

[15] MANFREDI A A,ROVERE-QUERINI P,D'ANGELO A,et al.Low molecular weight heparins prevent the induction of autophagy of activated neutrophils and the formation of neutrophil extracellular traps[J].PharmacolRes,2017,123(38):146-156.

[16] MULLOY B,HOGWOOD J,GRAY E,et al.Pharmacology of heparin and related Drug[J].Pharmacol Rev,2016,68(1):76-141.

[17] AKHTAR M A,RAINE-FENNING N.Heparin for assisted reproduction:summary of a Cochrane review[J].FertilSteril,2015,103(1):33-34.

[18] 齐改梅,毕慧霞,康荣彦,等.低分子肝素在体外受精-胚胎移植反复胚胎种植失败患者中的应用研究[J].山西医药杂志,2018,47(22):2719-2721.

[19] QUBLAN H,AMARIN Z,DABBAS M,et al.Low molecular weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia:a prospective randomized placebo-controlled trial[J].Hum Fertil,2008,11(4):246-253.

[20] 熊正方,党小红,李冰,等.低分子肝素钙在多次着床失败患者中的应用[J].实用妇产科杂志,2015,31(8):614-617.

[21] LODIGIANI C,DIMICCO P,FERRAZZI P,et al.Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure[J].Womens Health(Lond Engl),2011,7(4):425-431.

[22] BERKER B,TASKIN S,KAHRAMAN K,et al.The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective,quasi-randomized,controlled study[J].FertilSteril,2011,95(8):2499-2502.

[23] POTDAR N,GELBAYA T A,KONJE J C,et al.Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure:a systematic review and meta-analysis[J].Human Reproduction Update,2013,19(6):674-684.

(收稿日期:2020-05-18)