

论 著
(临床研究)

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

邹琳, 何红华, 庞小艳, 彭彩玲, 韦冰, 许丽华

【摘要】 目的 目前针对低分子肝素(LMWH)在人类辅助生殖技术(ART)获得妊娠后发生复发性流产(RSA)患者中的临床病例研究较少。文中旨在探讨 LMWH 在 ART 获得妊娠后发生 RSA 妇女中的临床应用研究。方法 选择 2010 年 1 月至 2016 年 2 月于广东医科大学附属医院生殖医学中心进行 ART 治疗获得妊娠后发生 RSA 的患者 126 例。根据接受 ART 助孕治疗的病因不同,其中子宫输卵管造影提示至少有一侧输卵管为通畅的患者,接受宫腔内人工授精(IUI)助孕治疗;而有输卵管疾病体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗。将同意采用 LMWH 治疗的 60 例患者按不同治疗方式分为 LMWH+IUI 组(接受 IUI 治疗)、LMWH+IVF-ET 组(接受 IVF-ET 治疗),每组 30 例。将不同意采用 LMWH 治疗的 66 例患者分为 IUI 组($n=32$)、IVF-ET 组($n=34$)。比较 4 组患者接受 ART 的妊娠成功率、抱婴率,再次发生 RSA 的妊娠时间、妊娠并发症的发病率等。同时观察 LMWH 使用过程中不良反应的发生情况。结果 LMWH+IUI 组再次发生 RSA 的妊娠时间较 IUI 组显著增加 [(82.67±9.10) d vs (48.17±8.68) d, $P<0.05$]。LMWH+IVF-ET 组妊娠成功率、抱婴率较 IVF-ET 组显著升高 [66.67% vs 35.29%; 85.00% vs 50.00% $P<0.05$]。2 组再次流产的发生率、再次发生 RSA 的妊娠时间、妊娠期高血压疾病发生率差异亦有统计学意义 ($P<0.05$)。LMWH+IUI 组、LMWH+IVF-ET 组孕 4 周血浆 D 二聚体(D2D)数值 [(0.65±0.07)、(0.62±0.06) mg/L] 低于 IUI 组、IVF-ET 组 [(0.76±0.12)、(0.77±0.06) mg/L]。LMWH+IUI 组孕 6 周 D2D 值低于 IUI 组、IVF-ET 组, LMWH+IVF-ET 组低于 IVF-ET 组 ($P<0.05$)。4 组患者的血浆 D2D 数值组内比较均随着孕周的增加而增加 ($P<0.05$)。LMWH+IUI 组、IUI 组和 LMWH+IVF-ET 组孕 4 周凝血酶原时间(PT)含量 [(12.53±0.38)、(12.38±0.65)、(12.47±0.58) s]较孕前 [(12.33±0.52)、(12.30±0.68)、(12.22±0.64) s]、孕 6 周 [(12.13±0.62)、(12.05±0.60)、(12.03±0.54) s]明显增高 ($P<0.05$)。LMWH+IUI 组、LMWH+IVF-ET 组使用 LMWH 的 60 例患者中 11 例出现脐周注射部位的皮下小面积瘀青,发生率为 18.33%(11/60)。仅 2 例患者出现皮下注射部位轻度疼痛不适感,发生率为 3.33%(2/60)。结论 ART 获得妊娠后发生 RSA 女性采用小剂量 LMWH 治疗安全有效。

【关键词】 低分子肝素钠; 人类辅助生殖技术; 复发性流产**【中图分类号】** R714.21**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1008-8199(2017)04-0399-06**【DOI】** 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.04.013

Clinical research of LMWH in therapy of women with RSA pregnant by ART

ZOU Lin¹, HE Hong-hua², PANG Xiao-yan¹, PENG Cai-ling¹, WEI Bing¹, XU Li-hua¹

(1. Reproductive Medicine Center, 2. Hematology Department, The Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong, China)

基金项目: 广东省公益研究与能力建设专项资金(2015 A080803009); 湛江市科技计划项目(2014 B01088)

作者单位: 524001 湛江 广东医科大学附属医院生殖医学中心 [邹琳(医学硕士)、庞小艳、彭彩玲、韦冰、许丽华] 血液内科(何红华)

【Abstract】 Objective There are few studies on the application of low molecular weight heparin (LMWH) in the therapy of women with recurrent spontaneous abortion (RSA) pregnant by assisted reproductive technology (ART). The article aimed to explore the

clinical research of LMWH in therapy of women with RSA pregnant by ART. **Methods** 126 women with RSA pregnant by ART were enrolled and they were diagnosed and treated in Reproductive Medicine Center in the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University from January 2010 to February 2016. According to the patient's agreement on LMWH treatment, 60 patients in agreement with LMWH treatment were divided into 2 groups: LMWH+IUI group ($n=30$) and LMWH+ IVF-ET group ($n=30$). 66 patients in disagreement with LMWH treatment were also divided into 2 groups: IUI group ($n=32$) and IVF-ET group ($n=34$). Comparison was made in patients from 4 groups concerning pregnancy success rate, live birth rate, pregnancy time involving RSA and incidence of pregnancy complications. At the same time, the occurrence of adverse reactions during the use of LMWH was also observed. **Results** The pregnancy time involving RSA in LMWH+IUI group significantly increased compared with IUI group ($[82.67\pm 9.10]$ d vs $[48.17\pm 8.68]$ d) ($P<0.05$). The pregnancy success rate and live birth rate in LMWH+ IVF-ET group were both higher than those of IVF-ET group (66.7% vs 35.29% , 85.00% vs 50.00%) ($P<0.05$) and significant difference was also found in the incidence of RSA, the pregnancy time involving RSA, and the morbidity of gestational hypertension between groups ($P<0.05$). The results of D2D at 4 weeks of pregnancy in LMWH+IUI group ($[0.65\pm 0.07]$ mg/L) and LMWH+ IVF-ET group ($[0.625\pm 0.06]$ mg/L) were lower than those of LMWH group ($[0.76\pm 0.12]$ mg/L) and LMWH group ($[0.77\pm 0.06]$ mg/L). The result of D2D at 6 weeks of pregnancy in LMWH+IUI group was lower than those of IUI group and IVF-ET group, and D2D in LMWH+ IVF-ET group was lower compared with IVF-ET group ($P<0.05$). The results of D2D in all the four groups increased with the pregnancy weeks ($P<0.05$). The prothrombin time (PT) at 4 weeks of pregnancy in LMWH+IUI group, IUI group and LMWH+ IVF-ET group ($[12.53\pm 0.38]$ s, $[12.38\pm 0.65]$ s, $[12.47\pm 0.58]$ s) was significantly higher at pre-pregnancy ($[12.33\pm 0.52]$ s, $[12.30\pm 0.68]$ s, $[12.22\pm 0.64]$ s) and 6 weeks of pregnancy ($[12.13\pm 0.62]$ s, $[12.05\pm 0.60]$ s, $[12.03\pm 0.54]$ s) ($P<0.05$). Among 60 cases treated with LMWH, small area ecchymoma were found in 11 cases and the incidence was 18.33% ($11/60$), only two cases reported with uncomfortable light pain in the location of subcutaneous injection. **Conclusion** Low-dose LMWH is safe and effective in the therapy of pregnant women with RSA through ART.

[Key words] Low-molecular-weight heparin sodium; Assisted reproductive technology; Recurrent spontaneous abortion

0 引 言

复发性流产 (Recurrent spontaneous abortion, RSA) 在国内指与同一性伴侣妊娠 28 周之前连续发生 3 次或 3 次以上自然流产, 而国外多数学者将与同一性伴侣妊娠 28 周之前连续遭受 2 次或 2 次以上的胎儿 (体重 ≤ 500 g) 丢失者, 定义为 RSA^[1]。人类辅助生殖技术 (Human assisted reproductive technology, ART) 指采用医疗辅助手段使不育夫妇妊娠的技术, 包括人工授精 (Artificial Insemination, AI) 和体外受精-胚胎移植 (In vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 及其衍生技术 2 大类。AI 是以非性交方式将精子放入女性生殖道内, 使精子与卵子自然结合, 实现受孕的方法。由于精液来源不同, AI 分夫精人工授精 (Artificial Insemination by husband, AIH) 和供精 (非配偶) 人工授精 (Artificial Insemination by donor, AID)。目前国内外低分子肝素 (Low molecular weight heparin, LMWH) 在 ART 获得妊娠后发生 RSA 患者中的临床研究方面的资料较少。影响 ART 流产的因素复杂, 虽然从某种意义上说

自然流产是人类胚胎优胜劣汰的一种方式, 但是 ART 中的高流产率明显影响抱婴率。Qublan 等^[2]研究表明, 用 LMWH 进行血栓预防治疗明显降低 IVF-ET 后的流产率, 可用于治疗反复 IVF-ET 失败者。说明分子水平的凝血功能也是影响因素之一, 因此可通过检测凝血功能进行 IVF-ET 后的流产预测和相应预防。ART 作为重要的辅助生殖技术, 已成为高龄不孕不育妇女治疗的理想措施之一。本研究旨在探讨 LMWH 在 ART 获得妊娠后发生 RSA 的妇女中的临床应用。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择 2010 年 1 月至 2016 年 2 月于广东医科大学附属第一医院生殖医学中心进行 ART 治疗获得妊娠后发生 RSA 的患者共 126 例。纳入标准: ①与同一性伴侣于本生殖中心行 ART 治疗后获得临床妊娠。②临床妊娠 28 周之前发生连续 2 次或 2 次以上自然流产 (包括胚胎停止发育)。③B 超或宫腔镜提示生殖器官无畸形。④基础性激素、甲状腺功能、血糖水平正常。⑤宫颈

分泌物培养支原体、衣原体、淋球菌阴性; 病原体筛查、抗精子抗体、抗子宫内膜抗体以及抗心磷脂抗体均阴性。⑥孕前检查血浆 D 二聚体 (D-Dimer, D2D) 均异常升高 (>0.55 mg/L)。⑦男方精液常规正常, 抗精子抗体、支原体、衣原体、淋球菌均阴性。⑧夫妻双方染色体均正常。⑨既往流产的绒毛组织物送染色体, 检测结果提示绒毛染色体核型正常。排除标准: 流产的胚胎染色体非整倍性问题; 染色体数目畸变 (如单体性、缺体性、三体性、多体性) 和结构畸变 (如缺失、重复、倒位、易位)。本研究获得医院伦理委员会支持 (批准号 2013-014) 患者均签署知情同意书。

1.2 分组 按患者的意愿是否同意使用 LMWH 治疗进行分组, 并根据患者夫妇在临床上接受 ART 助孕治疗的病因不同, 判断接受不同的 ART 方式。其中子宫输卵管造影提示至少有一侧输卵管为通畅的患者, 接受宫腔内人工授精 (Intrauterine Insemination, IUI) 助孕治疗; 而有输卵管疾病因素 (例如输卵管闭塞、积液、切除术后) 的患者接受 IVF-ET 治疗。将同意采用 LMWH 治疗的 60 例患者按治疗方式分为 LMWH+IUI 组 (接受 IUI 治疗)、LMWH+IVF-ET 组 (接受 IVF-ET 治疗), 每组 30 例。不同意采用 LMWH 治疗的 66 例患者亦分为 IUI 组 ($n=32$, 接受 IUI 治疗)、IVF-ET 组 ($n=34$, 接受 IVF-ET 治疗)。所有患者均在孕前、孕 4 周、孕 6 周抽取外周静脉血, 进行 D2D、凝血酶原时间 (PT)、血小板的检测。辅助生殖技术中各种率的计算公式:

$$\text{IUI 妊娠成功率} = (\text{IUI 妊娠周期数} / \text{所有 IUI 周期数}) \times 100\%$$

$$\text{IVF-ET 妊娠成功率} = (\text{IVF-ET 妊娠周期数} / \text{所有移植周期}) \times 100\%$$

$$\text{流产率} = (\text{流产的周期数} / \text{所有临床妊娠周期数}) \times 100\%$$

$$\text{抱婴率} = (\text{活产分娩次数} - \text{分娩 7d 内新生儿死亡的事件数} / \text{临床妊娠的周期数}) \times 100\%$$

$$\text{妊娠期高血压疾病 (Hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP) 发生率} = (\text{HDCP 周期数} / \text{活产分娩周期数}) \times 100\%$$

$$\text{胎儿生长受限 (Fetal growth restriction, FGR) 发生率} = (\text{FGR 周期数} / \text{活产分娩周期数}) \times 100\%$$

1.3 LMWH (克赛, 法国安万特制药公司) 的使用治疗

①LMWH+IUI 组: IUI 助孕治疗, 精液注入宫腔后当天开始使用 LMWH 4000 IU/次, 1 次/d, 脐周注射+口服地屈孕酮 (荷兰 AbbottBiologicalsB.V.) 10 mg/次, 2 次/d, IUI 术后第 14 天查血 HCG >10 mIU/mL 者, 地屈孕酮继续用至妊娠 12 周停药, LMWH 用至妊娠 16 周停药。

②IUI 组: IUI 助孕治疗, 精液注入宫腔后当天开始使用口服地屈孕酮 10 mg/次, 2 次/d, IUI 术后第 14 天查血 HCG >10 mIU/mL 者, 地屈孕酮继续用至妊娠 12 周停药。

③LMWH+IVF-ET 组: IVF-ET 助孕治疗, 第 3 天的胚胎 2 枚移植入宫腔后当天开始使用 LMWH 4000 IU/次, 1 次/d, 脐周注射+黄体酮针剂 (浙江仙琚制药股份有限公司) 40 mg/次, 1 次/d, 肌注+口服地屈孕酮 10 mg/次, 2 次/d, IVF-ET 术后 14 d 查血 HCG >10 mIU/mL 者, 黄体酮针剂+地屈孕酮继续用至妊娠 12 周停药, LMWH 用至妊娠 16 周停药。

④IVF-ET 组: IVF-ET 助孕治疗, 第 3 天的胚胎 2 枚移植入宫腔后当天开始使用黄体酮针剂 40 mg/次, 1 次/d, 肌注+口服地屈孕酮 10 mg/次, 2 次/d, 移植术后 14 d 查血 HCG >10 mIU/mL 者, 黄体酮针剂+地屈孕酮继续用至妊娠 12 周停药。

1.4 随访 使用 LMWH 的患者治疗期间每 10~15 天抽血 1 次监测血常规、凝血功能。正常者继续使用 LMWH 4000 IU/次, 1 次/d, 直至妊娠达 16 周。妊娠期间注意是否有先兆流产的症状, 妊娠 7、10、16 周均行 B 超了解胚胎发育情况。再次发生胎停育者, 立即停用 LMWH, 及时行清宫术, 并观察所有使用 LMWH 患者是否出现皮肤紫癜、红斑、疱疹、皮下注射部位渗出及疼痛、血小板减少症、骨质疏松、谷丙转氨酶升高等不良反应。随访至妊娠 28 周胎儿存活定义为治疗成功。密切追踪至妊娠结束。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间均值比较采用 t 检验; 计数资料采用频数 (百分比) 表示, 组间比较用 χ^2 检验; 不同时间点的计量资料比较采用重复测量分析。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基础资料 LMWH+IUI 组、IUI 组、LMWH+IVF-ET 组、IVF-ET 组患者的平均年龄分别为 (35.00±4.86)、(34.00±4.65)、(35.50±3.83)、(35.41±3.26) 岁。BMI 分别为 (21.19±2.03)、(21.82±2.33)、(20.93±2.5)、(22.02±2.63)。流产次数分别为 (2.67±0.82)、(2.33±0.52)、(2.50±0.55)、(3.07±0.72) 次。4 组患者基础资料比较差异均无统计学意义 (P>0.05) 具有可比性。

2.2 治疗效果对比分析

2.2.1 RSA 患者再次 ART 的妊娠结局情况分析

LMWH+IUI 组、IUI 组再次发生 RSA 的妊娠时间差异有统计学意义 (P<0.01)。LMWH+IVF-ET 组、IVF-ET 组妊娠成功率、再次流产的发生率、抱婴率、再次发生 RSA 的妊娠时间、HDCP 的发生率差异均有统计学意义 (P<0.05)。见表 1。

2.2.2 所有患者孕前、孕 4 周、孕 6 周各指标情况分析 各组 D2D、PT、PLT 值不同时间点组内比较差异有统计学意义 (P<0.05)。LMWH+IUI 组、LMWH+IVF-ET 组孕 4 周 D2D 数值低于 IUI 组、

IVF-ET 组 (P<0.05)。LMWH+IUI 组孕 6 周 D2D 值低于 IUI 组、IVF-ET 组, LMWH+IVF-ET 组低于 IVF-ET 组 (P<0.05)。4 组患者的血浆 D2D 数值均随着孕周的增加而增加, 呈上升趋势 (P<0.05)。LMWH+IUI 组、IUI 组、LMWH+IVF-ET 组和 IVF-ET 组孕 6 周 D2D 值较孕前、孕 4 周增大 (P<0.05)。LMWH+IUI 组、IUI 组和 LMWH+IVF-ET 组 PT 含量孕 4 周较孕前、孕 6 周明显增高, 而 IVF-ET 组孕前含量较孕 4 周、孕 6 周明显增高 (P<0.05)。LMWH+IUI 组、IUI 组、LMWH+IVF-ET 组和 IVF-ET 组 PLT 含量孕前较孕 4 周、孕 6 周明显增高 (P<0.05)。见表 2。

2.3 LMWH 使用过程中不良反应的发生情况

LMWH+IUI 组、LMWH+IVF-ET 组使用 LMWH 的 60 例患者中 11 例出现脐周注射部位的皮下小面积瘀青, 发生率为 18.33% (11/60)。仅 2 例患者出现皮下注射部位轻度疼痛不适感, 发生率为 3.33% (2/60)。暂无患者出现血小板减少症, 骨质疏松, 谷丙转氨酶升高等不良反应; 无全身皮肤紫癜、红斑、疱疹、皮肤瘙痒等局部或全身过敏现象出现。

表 1 RSA 患者再次 ART 的妊娠结局情况分析

Table 1 Analysis of pregnancy outcome of RSA patients with repeated ART

组别	n	妊娠成功率 (%)	再次流产的		再次发生 RSA 的妊娠 时间 (d)	HDCP 发生率 (%)	FGR 发生率 (%)
			发生率 (%)	抱婴率 (%)			
LMWH+IUI 组	30	20.00	50.00	50.00	82.67±9.10	0.00	0.00
IUI 组	32	12.50	75.00	25.00	48.17±8.68 [#]	0.00	100.00
LMWH+IVF-ET 组	30	66.67	15.00	85.00	77.67±7.81	23.53	58.82
IVF-ET 组	34	35.29*	50.00*	50.00*	54.58±8.05*	83.33*	83.33*

与 LMWH+IVF-ET 组比较, * P<0.05; 与 LMWH+IUI 组比较 #P<0.05

表 2 RSA 患者孕前后 D2D、PT、PLT 的比较 (x̄±s)

Table 2 Comparison of D2D, PT and PLT at pre-pregnancy, 4 weeks of pregnancy and 6 weeks of pregnancy in RSA patients (x̄±s)

组别	n	D2D (mg/L)			PT (s)			PLT (×10 ⁹ /L)		
		孕前	孕 4 周	孕 6 周	孕前	孕 4 周	孕 6 周	孕前	孕 4 周	孕 6 周
LMWH+IUI 组	30	0.61±0.08	0.65±0.07 [△]	0.79±0.09 ^{△▲}	12.33±0.52	12.53±0.38 [△]	12.13±0.62 ^{△▲}	218.83±40.76	202.17±35.24 [△]	192.17±26.64 ^{△▲}
IUI 组	32	0.63±0.06	0.76±0.12* ^{#△}	1.17±0.29* ^{△▲}	12.30±0.68	12.38±0.65 [△]	12.05±0.60 ^{△▲}	238.00±55.76	211.33±51.27 [△]	191.33±29.47 ^{△▲}
LMWH+IVF-ET 组	30	0.60±0.06	0.62±0.06 [△]	0.80±0.14 ^{△▲}	12.22±0.64	12.47±0.58 [△]	12.03±0.54 ^{△▲}	226.33±44.05	206.33±27.58 [△]	198.00±21.26 ^{△▲}
IVF-ET 组	34	0.64±0.07	0.77±0.06* ^{#△}	1.20±0.52* ^{#△▲}	12.50±0.76	12.48±0.79 [△]	12.10±0.52 ^{△▲}	232.33±45.61	207.33±23.54 [△]	196.83±19.44 ^{△▲}

与 LMWH+IUI 组比较, * P<0.05; 与 LMWH+IVF-ET 组比较 #P<0.01; 与孕前比较, △P<0.05; 与孕 4 周比较, ▲P<0.05

3 讨 论

随着中国全面放开“二胎”政策的落地,越来越多的高龄妇女开始借助 ART 获得妊娠。目前尽管国内 IVF-ET 临床妊娠率达到 25%~60%,但其中仍有 10%~20% 流产,自然流产率高^[3]。越来越多的学者们深入探讨 ART 后自然流产的原因及预防措施,有利于提高妊娠成功率。研究认为,孕妇高凝状态引起的微循环障碍与 RSA 关系密切^[4]。Di Nisio 等^[5]研究认为,IVF-ET 超促排卵过程中产生超生理量的雌、孕激素可导致机体凝血功能变化,引起微循环不同程度的障碍,从而引发种植失败、反复流产等不良妊娠事件,而 D2D 对 IVF-ET 的不良妊娠结局有预测意义。何嘉欣等^[6]通过不孕症患者超促排卵前后 D2D 水平的自身对照,提示 D2D 水平在超促排卵后比治疗前升高。因此,本研究在使用 LMWH 过程中,通过监控 D2D 数值的变化来指导临床应用。但目前借助 ART 获得妊娠者中,其血液高凝状态的发生情况与 RSA 的关系,具体如何进行早期临床干预,能否降低流产率等方面相关的文献报道甚少。刘娟等^[7]选取实施 IVF-ET 并妊娠的 80 例患者作为研究对象,检测其凝血功能、D2D 及血液流变学指标,观察高凝状态发生情况,并对高凝状态者早期采用 LMWH 及小剂量阿司匹林治疗,认为可有效降低 IVF-ET 妊娠者的早期自然流产率。Qublan 等^[8]研究表明,用 LMWH 进行血栓预防治疗明显降低 IVF-ET 后的流产率,可用于治疗反复 IVF-ET 失败者。这说明分子水平的凝血功能也是影响因素之一,因此本研究通过检测 D2D 等凝血功能进行预测和相应预防 IVF-ET 后的流产。

RSA 病因非常复杂,确切机制尚不明确,可能是多因素共同作用的结果。目前所了解的致病因素主要包括染色体异常、生殖器官解剖异常、内分泌的异常、感染因素、免疫和血栓前状态,甚至环境、心理因素等。通过 ART 包括 IUI 和 IVF-ET 而获得临床妊娠的妇女中,有一部分患者后续妊娠发生 RSA 的情况。ART 术后自然流产发生率一直维持在大概 20%^[9]。自然流产是限制 ART 获孕率提高的重要原因^[10],严重影响 ART 成功率。这种情况往往给患者以及家属带来双重的打击。近年来,LMWH 在

血栓前状态所导致的 RSA 的患者中的应用逐年增加,其中包括在 ART 过程中的应用^[11-12]。本研究主要对 ART 治疗获得妊娠后发生 RSA 的患者进行小剂量的 LMWH 治疗,目的在于改善 ART 的临床结局,并最终提高妊娠的活产率和抱婴率。

本研究结果显示,接受 IUI 患者再次 ART 的妊娠结局情况中,LMWH+IUI 组、IUI 组的妊娠成功率和抱婴率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。由于影响 IUI 妊娠成功率的因素较多,经过优化处理的精子注入女方子宫腔后,之后精子、卵子是否能顺利在输卵管壶腹部受精以及胚胎的分裂发育情况等多个因素在实验室里均无法监控,故 IUI 的临床妊娠率低。本研究中 IUI 的病例样本量有限,是 LMWH+IUI 组、IUI 组的妊娠成功率及抱婴率差异无统计学意义的主要原因。而通过 IUI 成功妊娠后的 HDCP 以及 FGR 的发生率,因样本量较少,亦无法比较。因此今后需继续扩大 IUI 样本量,以便进一步研究证实。在接受 IVF-ET 患者再次 ART 的妊娠结局情况分析中,结果提示 LMWH 的使用能疏通胎盘绒毛血管,增加血流量,更好地预防出现绒毛血管血栓栓塞而导致的流产,更好治疗 RSA 患者由于血栓前状态而导致的流产,明显延长妊娠时间^[11],降低妊娠期的并发症例如 HDCP 的发生率。

D2D 是纤溶酶水解作用下产生的特异性降解产物,其水平增高反映继发性纤溶活性的增高,是机体处于高凝状态和纤溶亢进的标志物之一^[13]。研究认为,妊娠后凝血系统的变化超出一定生理范围时,便导致自然流产等病理妊娠^[14]。血栓前状态,是指已具有血栓形成的基础或条件,但尚未形成血栓。病变处于血栓前状态或早期阶段,诊断难度极大,一定程度上依赖实验室检查协助临床诊断和鉴别诊断。而妊娠期血栓前状态,对孕妇和胎儿均造成较大的危害。正常妊娠的妇女,血浆 D2D 水平从孕早期开始升高,并随着孕周的增长逐渐升高,临产时浓度达到高峰。该指标的监测有利于预防妊娠期间以及分娩期、分娩后异常情况的发生,对孕妇预后具有重要价值^[15]。有学者认为,若 D2D 升高 2~3 倍以上者,须警惕妊娠的不良结局发生,尽早采取预防措施^[16]。本研究中 4 组患者孕前血浆 D2D 数值相互比较,差异无统计学意义($P>0.05$),在孕 4 周和孕 6 周,

D2D 水平较孕前升高,但 LMWH+IUI 组、LMWH+IVF-ET 组由于及时使用了 LMWH,其 D2D 上升速度慢,数值均低于未使用 LMWH 的 IUI 组、IVF-ET 组。因此建议将 D2D 列为孕期常规筛查的项目之一。

HDCP 的发病机制涉及血管内皮损伤导致血液高凝状态。近年来随着对妊娠期血液高凝状态认识的逐步深入,抗凝治疗在子痫前期的期待治疗中也成为焦点之一。而其中 LMWH 因其不良反应少、对胎儿安全而备受瞩目。谭剑平等^[17]研究认为,LMWH 对内源性凝血途径有所抑制,能对子痫前期的病理性血液高凝状态有所改善。本研究中接受 LMWH 治疗的 LMWH+IUI 组、LMWH+IVF-ET 组患者其孕前、孕 4 周、孕 6 周的 PT、PLT 数值改变不明显,说明 LMWH 未影响骨髓制造血小板功能,这与谭剑平等^[17]研究结果一致。本研究 LMWH+IVF-ET 组患者围着床期应用 LMWH,其妊娠中、晚期 HDCP 的发生率较未使用 LMWH 的 IVF-ET 组患者显著降低,可能与 LMWH 抗凝效应使缺血缺氧导致的内皮损伤、凝血-纤溶失衡得到部分缓解有关。

因此,在通过 ART 获得妊娠后发生 RSA 的女性中,小剂量 LMWH 的临床应用应是安全和有益的。临床工作中,对于这些特殊的患者,小剂量 LMWH 的应用并结合传统安胎治疗,有利于提高再次 ART 的妊娠成功率、抱婴率,降低妊娠并发症的发病率。

【参考文献】

[1] 张建平. 流产基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 138.
 [2] 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 (Camb)* 2008, 11(4): 246-253.
 [3] 王瑛嫦, 王 繁. 体外受精-胚胎移植后自然流产原因探讨与预防措施[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2011, 30(2): 115-118.
 [4] 祝丽琼, 陈 慧, 杜碧君, 等. 血栓前状态标志物 F1+2TAT、AT-III、D-Dimer 对早期复发性流产的预测价值[J]. *中山大学*

学报, 2010, 31(4): 476-481.
 [5] Di Nisio M, Porreca E, Di Donato V, et al. Plasma concentrations of D-dimer and outcome of in vitro fertilization [J]. *J Ovarian Res* 2014, 7(1): 58-58.
 [6] 何嘉欣, 叶 云, 吴日然, 等. 控制性超促排卵对血浆 D-二聚体水平的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(1): 46-48.
 [7] 刘 娟, 谭宗建, 陈朝军, 等. 体外受精-胚胎移植妊娠者高凝状态及早期干预后流产率降低的疗效观察[J]. *中国妇幼保健* 2013, 28(28): 4678-4680.
 [8] 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 (Camb)* 2008, 11(4): 246-253.
 [9] Hamy AS, Mayenga JM, Grefenstette I, et al. A study comparing previous induced abortion rates in Populations of newly delivered women and infertile women [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008, 36(4): 395-399.
 [10] Kuivasaari-Pirinen P, Hippeläinen M, Hakkarainen H, et al. Cumulative baby take-home rate among women with PCOS treated by IVF [J]. *Gynecol Endocrinol* 2010, 26(8): 582-589.
 [11] 邹 琳, 李洪波, 彭彩玲, 等. 低分子肝素钠用于治疗 D-二聚体异常升高复发性流产的临床观察[J]. *中国计划生育学杂志* 2013, 21(10): 678-680.
 [12] 袁 燕. 低分子肝素在产科应用中的研究进展[J]. *现代妇产科进展* 2016, 25(8): 631-632.
 [13] 时永辉, 谢 颖, 李 克, 等. D-二聚体检测及临床应用进展[J]. *医学研究生学报* 2009, 22(12): 1341-1344.
 [14] 陈立斌, 孟丽丽, 陈 慧, 等. 早期妊娠妇女凝血 4 项与血栓前状态分子标志物的临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(27): 2146-2148.
 [15] 王福义. 正常孕妇不同孕期血浆 D-二聚体的水平变化及临床意义[J]. *中国现代药物应用* 2016, 10(2): 31-32.
 [16] 肖 欢, 高 洁, 金艳荣, 等. 妊娠期血栓前状态孕妇凝血功能的变化分析[J]. *首都医科大学学报* 2016, 37(3): 382-384.
 [17] 谭剑平, 郭仲杰, 万 波, 等. 硫酸镁和低分子肝素治疗早发型子痫前期的临床研究[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2010, 31(5): 652-656.

(收稿日期: 2016-08-17; 修回日期: 2016-11-14)
 (责任编辑: 杨建鑫; 英文编辑: 郭 莹)