

DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.30.082

低分子肝素在复发性流产中的应用

高秀芹

武警福建总队医院妇产科, 福建福州 350000

[摘要] 目的 探究低分子肝素应用于复发性流产治疗中的安全性和有效性。方法 选取 2016 年 6 月—2017 年 5 月该院 108 例不明原因的复发性流产的患者作为研究对象, 通过随机分配方式将其分成例数相等的两组, 对照组 54 例患者使用传统保胎治疗, 观察组 54 例患者在传统治疗的基础上加用低分子肝素治疗, 观察并对比其疗效。结果 治疗过程中, 对照组患者的妊娠并发症率 24.07% 显著高于观察组的妊娠并发症率 7.41%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.65, P<0.05$); 对照组中胎儿畸形有 1 例, 观察组胎儿畸形有 0 例, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.01, P>0.05$); 观察组的临床疗效 (总有效率为 87.04%) 显著高于对照组 (总有效率为 66.67%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.30, P<0.05$)。两组患者均未出现明显的副作用。结论 在复发性流产的治疗中使用低分子肝素可以有效减少孕妇的妊娠并发症, 改善患者的妊娠结局, 具有良好的临床效果, 值得进行推广使用。

[关键词] 复发性流产; 低分子肝素; 常规治疗; 临床疗效

[中图分类号] R5 [文献标识码] A [文章编号] 1674-0742(2018)10(c)-0082-03

Application of Low Molecular Weight Heparin in Recurrent Spontaneous Abortion

GAO Xiu-qin

Department of Obstetrics and Gynecology, Armed Police Fujian General Hospital, Fuzhou, Fujian Province, 350000 China

[Abstract] **Objective** To investigate the safety and efficacy of low molecular weight heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion. **Methods** A total of 108 patients with unexplained recurrent spontaneous abortion from June 2016 to May 2017 were enrolled conveniently in the study. They were randomly divided into two groups. The control group of 54 patients used traditional miscarriage treatment, 54 patients in the observation group were treated with low molecular weight heparin on the basis of traditional treatment, and the efficacy was observed and compared. **Results** During the treatment, the pregnancy complication rate of the control group (24.07%) was significantly higher than that of the observation group (7.41%), the difference was statistically significant ($\chi^2=5.65, P<0.05$); There were 1 case of fetal malformation and 0 cases of fetal malformation in the observation group, the difference was not obvious, the different was statistically significant ($\chi^2=1.01, P>0.05$). The clinical efficacy of the observation group (total effective rate was 87.04%) was significantly higher than the control group (total effective rate 66.67%), the different was statistically significant ($\chi^2=6.30, P<0.05$). No significant side effects were observed in either group. **Conclusion** The use of low molecular weight heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion can effectively reduce pregnancy complications in pregnant women and improve the pregnancy outcome of patients. It has a good clinical effect and is worthy of promotion.

[Key words] Recurrent spontaneous abortion; Low molecular weight heparin; Conventional treatment; Clinical efficacy

孕 28 周之前, 孕妇妊娠过程失败、造成胎儿死亡, 胎儿体重不足 1 000 g 的妊娠物自然丢失, 称为自然流产, 如果同一性伴侣连续 1~2 次以上的妊娠丢失则为复发性流产, 旧称习惯性流产^[1]。复发性流产的病因非常复杂, 主要有染色体异常(流产夫妻或胚胎染色体异常)

[作者简介] 高秀芹(1979-), 女, 福建顺昌人, 本科, 主治医师, 研究方向: 临床妇产科。

常)、免疫功能异常、内分泌异常、生殖道解剖结构异常、生殖道感染、血栓前状态以及不明原因^[2]。该病症如果缺乏有效的治疗方法, 使女性难以孕育健康的下一代, 从而产生焦虑降低生活的幸福感, 给女性及其家庭带来巨大的困扰。近年来研究表明血栓前状态在复发性流产发病中占有重要地位。而低分子肝素具有良好的抗凝、抗血栓作用, 该文研究使用低分子肝素治疗该

院 2016 年 6 月—2017 年 5 月收治的 54 例复发性流产取得了良好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

方便选取该院接受治疗的 108 例复发性流产史的患者作为研究对象,所有患者均已排除生殖道解剖、染色体、内分泌、感染及内外科合并症等明确原因,该研究所选病例已获得伦理委员会批准,且患者或家属均已知情同意。通过随机分配方式将其分成对照组 54 例和观察组 54 例:对照组孕妇最小年龄为 23 岁,最大年龄为 37 岁,平均年龄为(30.41±2.17)岁;平均流产次数为(3.12±1.12)次;平均流产时间为(9.25±1.23)周。观察组孕妇最小年龄为 25 岁,最大年龄为 38 岁,平均年龄为(30.25±2.34)岁;平均流产次数为(3.20±1.18)次;平均流产时间为(9.30±1.28)周。对比两组患者的年龄、流产次数和流产时间等一般资料发现差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

对照组 54 例患者高凝状态 14 例(单纯 D-二聚体升高 5 例,D-二聚体和 APTT 缩短 9 例),观察组 54 例患者高凝状态 16 例(单纯 D-二聚体升高 5 例,D-二聚体和 APTT 缩短 11 例),两者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

该实验采用随机对照研究的方法进行研究,给予对照组孕妇传统保胎治疗:妊娠前口服阿司匹林(国药准字 H51021475)50~75 mg/d,分 3 次服用,检查血 HCG 确定成功妊娠后,给孕妇口服地屈孕酮(H20110208)1 片/d,同时联合维生素 E 胶丸(国药准字 H20003090)1 粒/次,2 次/d;滋肾育胎丸(国药准字 Z44020008)5 g/次,3 次/d;叶酸片(国药准字 H12020215)0.4 mg/次,1 次/d,同时嘱患者卧床休息,禁性生活。持续治疗至超过上次流产孕周 1~2 周,查血 HCG、雌二醇、孕酮上升良好,彩超示胎儿发育正常,可见心管搏动停药。若仍有先兆流产征兆,治疗至 12 周。对于中晚期有先兆流产或先兆早产症状的患者予抑制宫缩及促胎肺成熟至 34 周。观察组所有孕妇则在上述传统治疗方法的基础上加用低分子肝素钙(速碧林  药准字 J20090004)

治疗,从确诊妊娠即开始使用,剂量 4 100 IU,皮下注射 1~2 次/d(根据血 HCG 及胚胎发育情况调整用量),注射至超过上次流产孕周 2~4 周,检查无异常可停药。每 1~2 周复查一次 D-二聚体和 APTT,如 D-二聚体降至 0.3~0.4 mg/L、APTT 延长 1.5~2 倍以上或血小板低于原值 30%~50%停用肝素。

1.3 观察指标

①观察两组孕妇妊娠期并发症的发生情况和胎儿是否存在畸形对比其疗效。并发症主要包括胎儿生长受限、羊水过少、肝内胆汁淤积症和子痫前期等,胎儿畸形情况使用 B 超进行检查。妊娠并发症率=妊娠并发症出现例数/总例数×100.00%。

②通过观察两组孕妇的妊娠结局,流产、早产、足月产的例数对比其疗效。总有效率=(早产例数+足月产例数)/总例数×100.00%^[3]。

1.4 统计方法

使用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行分析和处理,计数资料使用[n(%)]表示,并采用进行 χ^2 检验,计量资料使用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,并采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组的妊娠并发症与胎儿畸形情况

治疗过程中,对照组孕妇的妊娠并发症率(24.07%)显著高于观察组的妊娠并发症率(7.41%),差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组中胎儿畸形有 1 例,观察组中无胎儿畸形,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 对照组与观察组疗效对比

经过治疗,观察组的临床疗效(总有效率为 87.04%)显著高于对照组(总有效率为 66.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 3 对照组与观察组疗效对比[n(%)]

组别	例数	流产	早产	足月产	总有效率
对照组	54	18(33.33)	4(7.41)	32(59.26)	36(66.67)
观察组	54	7(12.96)	1(1.85)	46(85.19)	47(87.04)
χ^2 值					6.30
P 值					0.01

表 1 对照组与观察组的并发症与胎儿畸形情况[n(%)]

组别	例数	妊娠并发症					胎儿畸形
		胎儿生长受限	羊水过少	肝内胆汁淤积症	子痫前期	并发症率	
对照组	54	3(5.56)	5(9.26)	2(3.70)	3(5.56)	13(24.07)	1(1.85)
观察组	54	1(1.85)	2(3.70)	0(0.00)	1(1.85)	4(7.41)	0(0.00)
χ^2 值						5.65	1.01
P 值						0.02	0.32

2.3 不良反应

低分子肝素过敏少见,常见的过敏反应为发热、恶心、哮喘、过敏性鼻炎、皮疹等,出现轻度过敏症状一般无需停药,予抗过敏治疗。而该院使用的低分子肝素钙(速碧林)过敏反应相对更少见。两组患者均未出现肝肾功能损害、过敏反应、出血、血小板减少、骨质疏松等不良反应。

3 讨论

复发性流产由于病因复杂且发病率较高,如何对其进行有效治疗一直是临床医学上的难点。目前有关研究证实,血栓前状态与复发性流产关系密切,是导致复发性流产的重要原因。因此抗凝治疗被认为是治疗复发性流产有效的方法。该研究将复发性流产患者随机分两组,观察组用小剂量低分子肝素进行治疗,取得较好的效果。

血栓前状态又称易栓症,是自身免疫性复发性流产的一种类型。指凝血因子浓度升高,或凝血抑制浓度降低而产生的血液易凝状态,尚未达到生成血栓的程度,或者形成的少量血栓正处于溶解状态^[4]。具有正常生理功能的孕妇,其血液中的抗凝因子、凝血因子和纤溶系统均保持在一定水平并调节体内血液循环的动态平衡^[5]。女性怀孕后,凝血因子增加,血液处于高凝状态,可预防产后出血的产生,但是如果持续保持高凝状态,血小板在血液中高度聚集,容易形成微血栓,不利于血液的正常流动,从而导致子宫胎盘微循环障碍,引起胎儿缺血、缺氧,最终流产、羊水过少、胎儿宫内生长受限、妊娠期胆汁淤积症、子痫前期。因此抗凝治疗就显得至关重要。**小剂量阿司匹林和低分子肝素都是临床上治疗复发性流产的常用药物^[6]**。阿司匹林属于环氧酶抑制剂,能抗血栓形成和缓解血管痉挛,有效促进血液的流通,但是阿司匹林孕期用药属于C类,是否致畸尚不明确,同时可产生消化道溃疡、出血、过敏等副作用。低分子肝素具有显著的抗血栓、抗凝、抗炎和免疫调节的功能,同时对滋养细胞的分化和侵袭具有促进作用^[7]。孕期用药属于B类,不通过胎盘屏障,孕期使用对母胎安全。该研究观察组中54例患者使用低分子肝素均未出现副反应,该院使用过程中对患者严密观察,嘱其定期复查,出现异常及时停药,避免副作用的发生。该文对照组在治疗过程中孕妇的妊娠并发症率为

24.07%,显著高于观察组的7.41%,差异有统计学意义($P<0.05$)。该文观察组的临床疗效(总有效率为87.04%)显著高于对照组(总有效率为66.67%),($P<0.05$),均说明了低分子肝素联合传统保胎治疗可明显降低妊娠期并发症的发生率,有效改善复发性流产的妊娠结局。王金英^[8]的《低分子肝素联合地屈孕酮对复发性流产患者妊娠结局的影响》这一研究中,其结果得出,对照组的早产率为28.6%、流产率为50.0%、足月生产率21.4%,而采用低分子肝素治疗的试验组,其早产率26.2%、流产率31.0%、足月生产率为42.8%,这一结果与本文研究结果相似,说明采用低分子肝素治疗复发性流产能够有效改善患者的分娩结局,促进胎儿成活。

综上所述,该研究表明,对于排除了生殖道解剖、染色体、内分泌、感染及内外科合并症等明确原因的复发性流产的患者,使用低分子肝素抗凝疗法可以有效减少孕妇的妊娠并发症,改善孕妇的妊娠结局,是一种安全、有效的治疗方法,值得进行临床推广使用。

[参考文献]

- [1] 陈建明.实用不孕不育诊断与治疗[M].广州:广东科技出版社,2013:212.
- [2] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:47-50.
- [3] 张书筠,张弘,王云洁,等.低分子肝素联合阿司匹林治疗抗磷脂抗体引起的复发性流产的临床效果分析[J].河北医学,2018,24(3):422-426.
- [4] 陈建明.复发性流产[M].广州:广东科技出版社,2015:19-20.
- [5] 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.
- [6] 杨艳敏,黄官友,赵淑云,等.孕前阿司匹林联合孕期小剂量低分子肝素钠治疗血栓前状态导致复发性流产的临床效果[J].实用临床医药杂志,2018,22(3):115-119.
- [7] 徐婉妍,林朝凤,徐小凤.低分子肝素联合阿司匹林对复发性流产血栓前状态的临床价值[J].中国当代医药,2017,24(4):141-143.
- [8] 王金英.低分子肝素联合地屈孕酮对复发性流产患者妊娠结局的影响[J].中国药物经济学,2017,12(7):50-52.

(收稿日期:2018-07-25)