

低分子肝素在治疗不明原因复发性流产中的作用

高永玲 宋晓辉

1 威海市妇幼保健院 山东 威海 264200

2 青岛大学医学院附属威海医院 山东 威海 264200

【摘要】目的: 探究对于不明原因复发性流产中使用低分子肝素治疗的具体作用。方法: 选择2022年3月-2023年3月我院收治的77例复发性流产患者, 根据治疗方式进行分组, 采取常规治疗为对照组37例, 行常规治疗+低分子肝素为试验组40例, 对复发性流产患者进行长期治疗直至妊娠期达到12周以上, 对比两组患者淋巴细胞(IFN- γ)、免疫细胞(IL-2、IL-8、NK)指标情况, 对两组保胎情况进行比较, 同时对两组患者不良症状进行对比。结果: 试验组患者妊娠成功例数多于对照组, 淋巴细胞死亡率高于对照组, 免疫细胞因子水平指标由于对照组, 试验组的妊娠不良症状例数少于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 对不明原因复发性流产患者实行低分子肝素在治疗在改善妊娠成功率及孕妇免疫细胞因子中疗效优良, 提高最终妊娠良好情况。

【关键词】低分子肝素; 不明原因复发性流产; 治疗; 作用

Role of LMWH in the Treatment of Recurrent Abortion of Unknown Origin

Yongling Gao, Xiaohui Song

1. Weihai Maternal and Child Health Hospital, Shandong Weihai 264200

2. Weihai Hospital Affiliated to Qingdao University School of Medicine, Shandong Weihai 264200

Abstract: Objective: To explore the specific effect of LMWH treatment in unexplained recurrent abortion. Methods: 77 recurrent abortion patients admitted to our hospital from March 2022 to March 2023, grouped according to the treatment, static usual care 37 cases for the control group, static usual care + LMWH group 40 cases, recurrent abortion patients long-term treatment until 12 weeks, compare the two groups of lymphocytes (IFN- γ), immune cells (IL-2, IL-8, NK) indicators, the two groups of fetal preservation, compare the adverse symptoms of patients in the two groups. Results: The number of successful pregnancy cases in the test group was more than that of the control group, the rate of lymphocyte mortality was higher than that in the control group, because the number of adverse pregnancy symptoms was less than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: LMWH in patients with unexplained recurrent abortion improves the success rate of pregnancy and immune cytokines in pregnant women, and improves the final pregnancy.

Keywords: Low molecular weight heparin; Recurrent abortion of unknown cause; Treatment; Effect

流产是指在胚胎或胎儿尚未具有生存能力时出现终止妊娠的行为或意外情况, 我国仍将妊娠未达到28周, 胎儿体重不足1000克而终止者称为流产^[1]。复发性流产则是指在以往妊娠过程中由于孕妇自身机体、生活环境、疾病或意外事故等多种原因出现3次及以上的流产现象。而不明原因复发性流产(URSA)则是指无法确认诱发流产的原因而出现多次流产现象, 50%以上患者不存在染色体、解剖、内分泌、自身免疫异常和生殖道感染等常见病因, 目前占比自然流产40%。URSA是目前妇产科关注重点^[2]。本文通过对不明原因复发性流产患者实行低分子肝素治疗研究其具体作用与效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2022年3月-2023年3月我院收治的77例复发性流产患者, 根据治疗方式进行分组, 采用常规治疗为对照组37例, 行常规治疗+低分子肝素为试验组40例, 对照组年龄21~39岁, 平均(28.94 \pm 6.91)岁, 流产3~5次, 平均(4.07 \pm 0.41)次, 试验组年龄22~39岁, 平均

(29.09 \pm 6.38)岁, 流产2~5次, 平均(3.82 \pm 0.93)次, 两组患者性别、年龄、流产次数比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。同时所有患者均自愿参与本实验。我院伦理委员会对本实验完全知情, 并批准实验。根据《复发性流产诊治专家共识(2022)》及《复发性流产诊疗指南》纳入标准: (1)既往流产2次及3次以上者; (2)根据超声检查、血尿检查明确妊娠者; (3)无重大、特大的神经类、语言类或肢体障碍等疾病者; (4)自愿参与本次实验; (5)能够完全配合本次实验顺利进行者。排除标准: (1)合并其他重大、特大疾病者; (2)子宫、生殖器官有器质病变或感染现象; (3)存在严重不良嗜好, 如嗜酒、抽烟等不良嗜好; (4)无法配合本次实验者。

1.2 方法

(1)口服维生素+口服叶酸片 维生素E软胶囊(国药准字H37021369, 威海华新药业集团有限公司)口服, 100mg/次, 早晚各1次/日。叶酸片(国药准字H20044917, 江苏联环药业股份有限公司)口服, 0.4mg/次, 1日/次。

(2) 观察组实行上述治疗+低分子肝素 低分子肝素皮下注射(国药准字 H20163060, 江苏大同盟制药有限公司), 用量根据患者具体病情行 5000U, 1次—2次/24h。观察组在常规治疗基础上行孕妇心理引导, 该类患者因多次妊娠结果以流产告终, 导致自身心理压力增加, 还会出现自卑、敏感、焦虑等多种心理, 因此护理人员实行治疗的同时要积极耐心地鼓励患者, 减少患者的不良情绪、消除心理障碍来不断调整患者的心态。要对其家属进行疾病知识教育, 告知引发孕妇流产的原因多种, 因此对于孕妇出现流产现象或征兆家属应及时给予安抚和帮助, 避免指责埋怨等现象的出现, 在妊娠期间多鼓励孕妇, 让孕妇感受到家庭的温暖, 增强自信心, 利于成功妊娠, 减少后续不良情况, 促进妊娠顺利进行。

1.3 观察指标

收集两组患者妊娠情况(足月产、早产、流产等)

表 1 两组妊娠情况对比 [n,(%)]

组别	例数	足月产	早产存活	早产死亡	流产	保胎成功率
试验组	40	30 (75.00%)	5 (12.50)	3 (0.75%)	2 (0.05%)	87.50%
对照组	37	14 (37.84%)	5 (13.51%)	9 (24.32%)	9 (24.32%)	51.35%
χ^2	-	10.839	0.018	4.136	5.862	11.990
P	-	0.001	0.895	0.042	0.015	0.001

2.2 两组淋巴细胞、免疫细胞因子水平比较

试验组患者淋巴细胞 IFN- γ (9.41 \pm 2.37) VS 对照组 (12.74 \pm 3.66), $t=5.938$, $P=0.006$ ($P < 0.05$); 免疫细胞因子指标 IL-2 (8.37 \pm 2.61) VS 对照组 (13.74 \pm 2.61), $t=11.831$, $P=0.001$ ($P < 0.05$); IL-8 (0.63 \pm 0.17) VS 对照组 (0.89 \pm 0.21), $t=4.931$, $P=0.011$ ($P < 0.05$); NK (18.67 \pm 7.32) VS 对照组 (15.74 \pm 6.81), $t=4.812$, $P=0.012$ ($P < 0.05$)。

2.3 两组患者妊娠不良反应比较

试验组患者服用药物后阴道出血 0 (0.00) VS 对照组 4(10.81%), $t=4.561$, $P=0.033$ ($P < 0.05$); 小腹坠痛 1(2.50%) VS 对照组 7 (22.58%), $t=5.566$, $P=0.018$ ($P < 0.05$); 腰背酸痛 3 (7.50%) VS 对照组 12 (32.43%), $t=7.617$, $P=0.006$ ($P < 0.05$); 头晕恶心 2 (5.00%) VS 对照组 9 (24.32%), $t=5.862$, $P=0.015$ ($P < 0.05$)。

3 讨论

在临床中复发性流产指产妇受孕 3 次或 3 次以上, 在妊娠期间均出现胎儿流失或早产死亡现象, 大多数呈现早期胎儿丢失情况, 一部分患者存在晚期流产^[3]。在妊娠 3 月以前出现流产现象较为常见, 因诱发原因的多种, 如黄体功能、免疫功能、甲状腺功能以及染色体出现异常或不全, 3~7 月间出现流畅多为子宫异常、免疫力异常以及血栓前状态, 临床表现为经停后阴道流血及腹痛^[4-6]。近年来妊娠流产率不断增加, 且随着社会、生活的变化导致引发孕妇流产的原因也随之增多, 在目前数据统计中显示不明原因复发性流产(URSA)在复发性流产中占比 40% 以上, 而普通复发性流产占妊娠人群 30%, 目前对于研究如何控制妊娠流产率, 采取有效的保胎措施, 是目前的生殖领域研究中的一大重点^[7-9]。

因 URSA 的诱发原因多种, 导致临床治疗措施和用药存在多种争议, 目前临床表示, URSA 与孕妇血栓、凝

相关数据, 对比两组患者的保胎成功率, 成功率 = (足月产例数 + 存活率例数) / 总例数 * 100%; 对患者检查后的淋巴细胞 (IFN- γ)、免疫细胞因子 (IL-2、IL-8、NK) 水平进行比较; 观察记录两组患者妊娠期间不良反应进行统计比较。

1.4 统计学方法

将数据纳入 SPSS21.0 软件中分析, 计量资料比较采用 t 检验, 并以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 率计数资料采用 χ^2 检验, 并以率 (%) 表示, ($P < 0.05$) 为差异显著, 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组妊娠情况比较

试验组患者的成功保胎率高于对照组, 同时妊娠情况总体优于对照组, 其足月产例数显著多于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

血功能、抗凝功能均有联系, 主要表现为孕妇血凝状态很可能在胎盘及子宫中形成微血栓, 导致血流状态不稳定或局部出现沉着或梗死, 导致胎儿在子宫内缺血血氧, 最终出现流产现象^[10-11]。近年来有研究表明使用低分子肝素 (LMWH) 进行治疗对 URSA 效果较好, 低分子肝素 (LMWH) 因具有一定免疫调节以及增强滋养层细胞的粘附性和侵袭性的作用, 在妊娠过程中的积极作用亟待探讨。在岳蕾^[12]等研究中通过对 URSA 患者给予低分子肝素治疗后, 结果表示采用低分子肝素对患者有改善血流及凝血功能的作用, 最终提高妊娠成功率, 但在用药期间需要密切监测患者药物不良反应以及血凝功能的变化。在张川^[13]等研究中使用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析, 来观察用药出血及不良事件发生率, 及低分子肝素治疗对胎儿产生的危险因素, 及孕妇心血管系统不良事件发生情况进行比较, 最终结果显示低分子肝素在妊娠期应用对孕妇及胎儿其安全性极高, 未发生严重的不良事件及反应。大量临床数据表明, 利用 LMWH 在复发性流产的治疗能够明确地获得较高的治疗效果, 同时对胚胎及胎儿并无危害, 因此孕妇及家属能够放心使用, 但在治疗过程中需要定期复查肾功能及凝血指标^[14]。本次研究结果表示通过对 URSA 患者行低分子肝素治疗后, 患者最终的妊娠成功比例有明显的提高, 对于淋巴细胞及免疫细胞有改善作用, 而最终的不良妊娠(早产、流产)现象均有明显下降, 且对比未使用低分子肝素的对照组, 其治疗效果较优良。

综上所述, 对不明原因复发性流产中应用低分子肝素治疗能够起到改善妊娠成功率的作用, 对于 URSA 患者的淋巴细胞及免疫细胞也能够起到极高的改善作用, 减少不良妊娠结局, 有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] 边有鑫, 张艳, 王文东. 低分子肝素治疗复发性流产效果及患者外周血 Th1/Th2 各型细胞因子及子宫动脉血

流阻力变化 [J]. 中国计划生育学杂志, 2023,31(02):286-290.

[2] 马敏, 姚淑艳, 李玉敏. 低分子肝素联合环孢素 A 治疗不明原因复发性流产效果及对免疫平衡、血液流变学影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2023,31(01):153-158.

[3] 翟红, 付亚男, 宁伟. 低分子肝素辅助治疗早期不明原因复发性流产的临床观察 [J]. 甘肃医药, 2022,41(07):621-622+626.

[4] 吴建航, 林宏镖, 许桂珍. 低分子肝素在治疗复发性流产合并子宫动脉血流阻力增高的临床价值 [J]. 北方药学, 2022,19(10):77-80.

[5] 莫琳玲, 彭丹, 宋金玲, 李萌, 陈梅. 低分子肝素与小剂量阿司匹林治疗复发性流产血栓前状态的效果及其免疫调节作用实验 [J]. 中国性科学, 2022,31(09):81-85.

[6] 王巧云. 低分子肝素治疗复发性流产的疗效及对肝功能的影响 [J]. 中国卫生标准管理, 2022,13(18):135-139.

[7] 卢明珍, 雷燕, 徐慧, 钟珊. 低分子肝素联合小剂量阿司匹林治疗对先兆流产患者疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2022,22(18):29-32.

[8] 任晓璐, 李志卫, 狄华, 宫喜双. 低分子肝素钙辅助

治疗复发性流产效果及对患者血清 COX-2、IL-33 水平影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022,30(09):1983-1986+1991.

[9] 谢欢宇, 陈其霞, 赵金菊. 不同给药途径主动免疫联合低分子肝素治疗在复发性自然流产的应用价值 [J]. 中国处方药, 2022,20(08):129-132.

[10] 梁银华. 不明原因复发性流产应用阿司匹林联合低分子肝素辅助治疗的效果及对雌二醇、 γ -干扰素的影响 [J]. 数理医药学杂志, 2022,35(05):738-740.

[11] 陈瑶. 阿司匹林和低分子肝素治疗习惯性流产的临床疗效实验 [J]. 中国社区医师, 2022,38(13):24-26.

[12] 岳蕾, 宋晓晖, 徐慧, 李玉霞, 徐婉丽. 不明原因复发性流产患者凝血功能、血液流变学状况及低分子肝素治疗效果 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022,30(03):542-546.

[13] 张川, 张力, 李泳琴, 刘丹, 曾力楠, 张伶俐. 低分子肝素用于妊娠期安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2021,21(11):1259-1268.

[14] 黄文华. 低分子肝素治疗复发性流产患者凝血及血液流变学状态观察 [J]. 黑龙江中医药, 2022,51(05):93-95.