

低分子肝素与小剂量阿司匹林并用对复发性流产患者免疫功能的影响研究

曾碧^{1,2} 李秀凤^{1,2}

(1.山东第一医科大学附属青州医院 山东青州 262500;2.青州市人民医院 山东青州 262500)

摘要: 目的: 探讨低分子肝素与小剂量阿司匹林并用对复发性流产患者免疫功能的影响。方法: 选入我院在 2018 年 2 月~2020 年 2 月间, 接收的复发性流产患者 60 例, 采用抽签法将其均分为 A 组和 B 组, 一组 30 例。同时纳入 30 名健康体检人员, 设定为 C 组。A 组行低分子肝素联合小剂量阿司匹林治疗, B 组仅行小剂量阿司匹林。比较三组间免疫功能指标。结果: 治疗前 A 组、B 组血 IL-17、IL-6 以及 IFN- γ 均高于 C 组, TGF、IL-10 以及 IL-4 低于 C 组, 且治疗到孕 12 周以及 20 周, A 组和 B 组 IL-7、IL-6 以及 IFN- γ 均下降, 且 A 组低于 B 组, TGF、IL-10 以及 IL-4 上升, A 组高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 复发性流产患者行低分子肝素+小剂量阿司匹林治疗, 临床安全性佳, 且显著调节免疫功能。

关键词: 低分子肝素; 阿司匹林; 复发性流产; 免疫功能; 影响分析

前言

复发性流产多发生于妊娠 12 周之前^[1], 多数研究人员判定, 如果出现连续性 ≥ 2 次的流产情况时, 应对患者的情况进行充分关注并进行评定。复发性流产的发生因素具有较为复杂性的特征, 多和遗传学、免疫障碍、内分泌失衡以及感染等有关联。在目前对复发性流产患者治疗时, 缺少较为理想的统一性治疗标准, 多应用阿司匹林和低分子肝素处理, 但是这两种药物联合应用是否可行, 目前医学缺少十足的循证依据。基于此, 本文将分析小剂量阿司匹林以及低分子肝素联合应用, 治疗复发性流产患者的有效性。

1 研究资料和方法

1.1 基本资料

择取 2018 年 2 月~2020 年 2 月, 收治的复发性流产患者 60 例, 采用抽签法将其均分为 A 组 ($n=30$) 和 B 组 ($n=30$), 同时纳入 30 名健康体检人员, 设定为 C 组。

A 组 30 例中, 年龄区间 22—41 岁, 平均年龄 (33.12 ± 3.28) 岁, 体重指数 (Body Mass Index, BMI)^[2] 区间 $18.52—26.62 \text{ kg/m}^2$, 平均 (21.07 ± 1.23) kg/m^2 , 自然流产次数 2—5 次, 平均 (3.57 ± 0.64) 次, 孕周 6—10 周, 平均 (8.02 ± 1.08) 周。

B 组 30 例中, 年龄区间 21—40 岁, 平均年龄 (32.15 ± 3.17) 岁, BMI 区间 $18.05—26.95 \text{ kg/m}^2$, 平均 (21.48 ± 1.33) kg/m^2 , 自然流产次数 1—5 次, 平均 (3.48 ± 0.62) 次, 孕周 5—10 周, 平均 (7.78 ± 1.12) 周。

C 组 30 例中, 年龄区间 22—42 岁, 平均年龄 (30.48 ± 4.12) 岁, BMI 区间 $19.22—27.48 \text{ kg/m}^2$, 平均 (22.02 ± 1.49) kg/m^2 。本研究征得伦理委员会批准, 患者和家属签署同意书, 三组基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

A 组和 B 组确认为宫内妊娠后, 行注射用绒促性素(HCG) (生产厂家: 马鞍山丰原制药有限公司 国药准字 H34023361) 处理, 每次 1000U, 每日 1 次, 连续应用 1—2 周; 行黄体酮肌内注射 (国药准字 H12020534 生产企业: 天津金耀药业有限公司), 每次 20 毫克, 1 日 1 次, 到妊娠 10 周阶段改口服黄体酮胶丸 (国药准字 H20031099 生产企业: 浙江爱生药业有限公司), 每次 100 毫克, 1 日 2 次, 到妊娠 12 周; 口服叶酸, 每次 0.4 毫克, 1 日 1 次, 服用到妊娠 12 周; 口服维生素 E, 每次 100 毫克, 1 日 3 次, 口服到妊娠 20 周。

B 组口服小剂量阿司匹林 (国药准字 H36020722 生产厂家: 江西制药有限责任公司), 每次 75 毫克, 1 日 1 次, 维持用药到妊娠 20 周。

A 组在上述基础上行低分子肝素钙 (国药准字 H10980166; 生产企业: 兆科药业(合肥)有限公司) 皮下注射, 每次 5000IU, 每 12 小时用药 1 次, 应用期间每一周复查 1 次指标, 到妊娠 12 周。

1.3 观察指标

所有入组人员在治疗前、孕 12 周和 20 周, 空腹抽取静脉血 6 毫升, 其中 3 毫升抗凝, 3 毫升不抗凝, 离心血清和血浆^[3], 在零下

80 摄氏度保存等待检测。记录 IL-17、IL-6、TGF、IL-10、IFN- γ 、IL-10 指标。

1.4 统计学分析

所有数据核算进 SPSS18.0 for windows 软件中, 其中免疫功能水平用 (均数 \pm 标准差) 表达, 执行 T 检验。 $P < 0.05$ 证实有差异性。

2 结果

治疗前 A 组、B 组血 IL-17、IL-6 以及 IFN- γ 均高于 C 组, TGF、IL-10 以及 IL-4 低于 C 组, 且治疗到孕 12 周以及 20 周, A 组和 B 组 IL-7、IL-6 以及 IFN- γ 均下降, 且 A 组低于 B 组, TGF、IL-10 以及 IL-4 上升, A 组高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1: 组间免疫功能分析 ($n=30$)

组别	IL-17 (pg/mL)	IL-6 (ng/mL)	TGF (ng/mL)	IL-10 (ng/mL)	IFN- γ (ng/L)	IL-10 (ng/L)
A 组						
治疗前	343.98 \pm 80.80	66.06 \pm 20.29	516.47 \pm 86.12	143.04 \pm 17.33	190.45 \pm 42.23	193.36 \pm 21.00
孕 12 周	256.47 \pm 61.21	50.03 \pm 16.92	626.49 \pm 90.15	180.06 \pm 27.29	158.34 \pm 22.12	280.33 \pm 33.12
孕 20 周	241.71 \pm 40.19	46.89 \pm 15.72	668.45 \pm 102.62	196.47 \pm 26.12	150.48 \pm 22.29	343.47 \pm 39.12
B 组						
治疗前	339.18 \pm 78.23	93.47 \pm 18.67	512.04 \pm 83.17	146.98 \pm 20.09	186.47 \pm 40.15	196.67 \pm 25.69
孕 12 周	301.16 \pm 67.81	60.45 \pm 18.20	596.36 \pm 85.00	162.23 \pm 23.12	180.33 \pm 36.34	216.87 \pm 28.32
孕 20 周	280.07 \pm 51.42	56.05 \pm 16.92	601.46 \pm 85.55	177.33 \pm 24.62	169.96 \pm 25.79	297.87 \pm 31.12
C 组						
治疗前	215.48 \pm 35.73	40.38 \pm 12.80	702.22 \pm 113.23	224.21 \pm 30.30	72.25 \pm 20.13	516.68 \pm 28.19

3 讨论

复发性流产患者因病因无法确定, 所以早期治疗难度较高。当前临床认为复发性流产多和抗体缺少, 免疫障碍以及 PTS 有一定联系。临床中阿司匹林能够对血小板聚集程度阻碍, 活化, 同时抑制血栓的生成, 调节胎盘的血流状态。在妊娠阶段母胎免疫耐受被紊乱将造成流产, 相关数据分析, Th1/Th2、Th17/Treg 的平衡参与了复发性流产的发生和发展^[4]。其中 Th1 型细胞分泌后, IFN- γ 水平有所上升, Th2 细胞分泌的细胞因子 IL-4 水平下降, 造成母婴免疫耐受紊乱, 其中 IFN- γ 能够阻碍滋养层细胞的发育, 造成妊娠的丢失; 而 IL-4 以及 IL-10 等在一定程度上诱导了 B 细胞增殖和分化。通过本文数据证实, A 组免疫功能的各项水平均有所改善, 说明两种药物的联合相比于单独应用阿司匹林效果更明显。

综合以上结论, 低分子肝素联合小剂量阿司匹林治疗复发性流产, 有利于免疫功能的调节, 这对于临床具有十分重要的意义。

参考文献:

- [1] 李少琼, 陈幼花. 低分子肝素联合丙种球蛋白对复发性流产的保胎效果观察及 对激素水平的影响 [J]. 四川医学, 2019, 40(2): 187—190.
- [2] 张蓉, 周磊清, 刘冬萍, 等. 低分子肝素皮下注射与小剂量阿司匹林和保胎灵胶囊联合应用于不明原因复发性流产的临床研究 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(10): 1170—1173.