

低分子肝素联合阿司匹林治疗子宫动脉血流阻力增高的先兆流产的临床研究

张盛燕 林丽丽 王靖

先兆流产是妇产科常见的疾病,进一步发展会发生自然流产,胚胎停育。自然流产病因复杂,有40%的流产原因不明^[1]。正常妊娠时,随孕周的增加,孕妇子宫胎盘血流进行性增加,以满足整个妊娠期母胎的营养需要。子宫动脉血流阻力反映子宫胎盘之间的血液循环状况,其供血不足可导致胎盘局部缺血、血栓形成等。而血液高凝状态会影响胚胎的发育^[2]。本次研究采用低分子肝素联合阿司匹林治疗102例子宫动脉血流阻力升高的先兆流产孕妇,观察疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2017年3月至2018年1月在瑞安市妇幼保健院就诊的先兆流产的孕妇102例,年龄24~36岁,平均年龄(30.90±5.45)岁;体重指数18

~22 kg/m²,平均(20.10±1.60)kg/m²;流产次数1~6次,平均(3.55±2.14)次;孕周7~15周,平均(12.10±2.00)周。纳入标准:①有复发性流产史、有稽留流产史者;②在确定宫内妊娠胚胎存活后经阴道彩超检查出子宫两侧动脉血流阻力增高〔阻力指数(resistance index, RI) ≥0.82〕甚至动脉血流缺如的孕妇;③先兆流产;④血常规、凝血功能、肝肾功能、血脂、血糖正常。排除:①夫妇双方染色体检查异常孕妇;②子宫解剖结构异常孕妇;③优生五项检查异常的孕妇;④生殖道感染、封闭抗体异常等孕妇。本研究经院医学伦理委员会批准,取得患者及家属知情同意。依据随机数字表法分治疗组53例和对照组49例。两组患者的年龄、体重指数、流产次数、孕周见表1。两组一般资料比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者治疗前一般情况比较

| 组别 | <i>n</i> | 年龄/岁 | 体重指数/kg/m ² | 流产次数/次 | 孕周/周 |
|-----|----------|------------|------------------------|-----------|------------|
| 治疗组 | 53 | 31.13±5.12 | 20.20±1.70 | 3.50±2.13 | 12.20±2.10 |
| 对照组 | 49 | 30.82±5.91 | 20.00±1.50 | 3.60±2.15 | 12.00±2.90 |

1.2 方法 对照组予口服地屈孕酮10 mg,每8小时一次,每天3次。治疗组在对照组治疗的基础上予皮下注射低分子肝素5 000 IU,每天1次,联合口服阿司匹林肠溶片50~75 mg,每天1次。两组从孕7周用药至孕12~16周。治疗组患者每2周复查血常规、凝血功能、肝肾功能,若出现血小板下降至基础值50%,或活化部分凝血活酶时间高于基础值1.5倍,或凝血活酶时间值高于基础值4倍,或肝功

能谷丙转氨酶较正常值升高2倍时,停用低分子肝素和阿司匹林肠溶片,随访后若子宫动脉血流阻力仍高则继续予低分子肝素和阿司匹林肠溶片治疗。对两组进行子宫动脉血流阻力随访至孕16周,定期正规产检。自然流产或胎停育者停用药物治疗,必要时行清宫术。

1.3 观察指标 对两组子宫动脉血流阻力下降情况、流产率、最终获得活胎数、新生儿畸形率进行比较。

1.4 统计学方法 采用SPSS 12.0统计学软件分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,用 t 检验。计数资料用率表示,用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.01.017

基金项目:温州市科技局公益性社会发展(医疗卫生)科技项目(Y20170591)

作者单位:325000 浙江瑞安,瑞安市妇幼保健院妇产科

2 结果

2.1 两组子宫动脉血流阻力学参数比较见表2

表2 两组患者子宫动脉血流阻力RI比较

| 组别 | 左RI | | 右RI | |
|-----|-----------|------------|-----------|------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 治疗组 | 0.96±0.15 | 0.51±0.13* | 0.95±0.11 | 0.45±0.12* |
| 对照组 | 0.93±0.12 | 0.71±0.11 | 0.94±0.12 | 0.70±0.11 |

注:*,与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,两组治疗前子宫动脉血流阻力学参数(左RI、右RI)比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.89、1.64, P 均 >0.05)。治疗后,治疗组子宫动脉血流阻力学参数(左RI、右RI)均较对照组明显下降,差异有统计学意义(t 分别=4.30、3.18, P 均 <0.05)。

2.2 两组流产率、最终获得活胎数比较见表3

表3 两组患者流产率、最终获得活胎数比较/例(%)

| 组别 | n | 流产率 | 最终获得活胎数 |
|-----|-----|-----------|------------|
| 治疗组 | 53 | 8(15.09)* | 45(84.91)* |
| 对照组 | 49 | 18(36.73) | 31(63.27) |

注:*,与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,治疗组患者的流产率明显低于对照组($\chi^2=11.14$, $P<0.05$),最终获得活胎数比例明显高于对照组($\chi^2=11.14$, $P<0.05$)。

2.3 药物不良反应 对照组和治疗组各有1例治疗期间出现转氨酶轻度升高,用药同时予护肝片治疗后好转。所有孕妇均未出现血小板减少、凝血功能障碍及过敏反应等,两组均未见新生儿畸形。

3 讨论

近年来的研究发现,血栓前状态与流产密切相关。子宫动脉血流阻力增高,意味着血液黏度高或血流减慢等,是一种血栓前状态^[3]。这种情况,可导致胎盘供血不良,胚胎发育不良、胚胎停育,增加血栓形成。目前研究发现不明原因流产中,30%是因为子宫动脉血流阻力增高。随着社会的发展及“二胎”政策开放,孕妇年龄较前增大,血栓前状态风险较前增加。

本次研究中应用低分子肝素皮下注射联合低剂量阿司匹林肠溶片口服抗凝治疗有助于胚胎的正常发育。低分子肝素联合阿司匹林肠溶片抗凝治疗历史已久^[4]。低分子肝素平均分子量4 000~

5 000D,通过抑制凝血酶II a及凝血因子Xa而达到抗凝作用;可以刺激内皮细胞的合成、释放组织型纤溶酶原激活物并下调纤溶酶原激活物抑制剂-1,促进纤溶酶原向纤溶酶转化;抑制自然杀伤细胞的功能、抑制粒细胞的游走和渗出、抑制补体的激活、调节母-胎界面的细胞向优势转化;对滋养细胞有增强增殖、调节侵袭能力减少凋亡作用,其副作用小,安全性高^[5]。阿司匹林肠溶片口服后对抗血小板聚集和血栓形成;还可抑制组织中前列腺素的合成,抑制子宫痉挛性收缩^[6]。

本次研究发现,两组治疗前双侧子宫动脉血流阻力学参数差异无统计学意义,但治疗后治疗组血流阻力较对照组明显下降,且最终获得活胎数比例明显高于对照组($P<0.05$),说明低分子肝素联合阿司匹林肠溶片抗凝效果较好。不良反应方面,使用低分子肝素的患者主要有皮肤注射部位的局部反应,停药后均自行缓解,仅1例出现轻微转氨酶升高,在不停用达肝素和阿司匹林肠溶片的状态下予护肝片治疗有效,说明药物安全性较高。

综上所述,早孕期B超检查子宫动脉血流情况,发现孕早期子宫动脉血流阻力增高($RI\geq 0.82$)甚至动脉血流缺如,及时应用低分子肝素皮下注射联合低剂量阿司匹林肠溶片口服抗凝药物治疗,定期监测,有助于胚胎的正常发育,获取正常的新生儿,有效减少医疗资源费用,减轻患者的痛苦,对家庭和社会具有重大意义。

参考文献

- Gris JC, Bouvier S. Antiphospholipid syndrome: looking for a refocusing[J]. Thromb Res, 2013, 131(Suppl 1): S28-31.
- 陈建明, 苗竹林. 复发性流产[M]. 广州: 广东科技出版社, 2015. 260-279.
- 樊冕, 龙伟. 应用低分子肝素治疗胎儿生长受限的临床分析[J]. 中国现代医药杂志, 2012, 22(18): 110-112.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al. Antiphospholipid syndrome[J]. Lancet, 2010, 376(9751): 1498-1509.
- 张建平, 吴晓霞. 血栓前状态与复发性流产[J]. 中国实用妇科和产科杂志, 2007, 23(12): 917-920.
- 吴少平. 肝素治疗先兆流产的临床观察[J]. 中国医药指南, 2009, 7(17): 36-37.

(收稿日期 2018-05-11)

(本文编辑 蔡华波)