

〔文章编号〕 1007-0893(2022)15-0093-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.15.028

低分子量肝素钙联合地屈孕酮对先兆流产保胎效果的影响

焦黎旭 李 慢 王莹莹 潘 娜

(郑州市妇幼保健院, 河南 郑州 450000)

〔摘要〕 目的: 研究低分子量肝素钙联合地屈孕酮对先兆流产患者凝血功能及保胎效果的影响。方法: 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月郑州市妇幼保健院先兆流产患者 70 例, 按照随机数字表法分为联合组和单一组, 各 35 例。单一组使用地屈孕酮, 联合组在单一组的基础上使用低分子量肝素钙。比较两组患者的保胎成功率、治疗后恢复情况、凝血功能〔血小板计数 (PLT)、纤维蛋白原 (FIB)、活化部分凝血酶时间 (APTT)〕、孕激素〔孕酮 (P)、孕激素诱导的阻断因子 (PIBF)、人绒毛膜促性腺激素 (HCG)〕、妊娠结局、不良反应发生情况。结果: 联合组患者的保胎成功率及足月妊娠率较单一组高, 早产率较单一组低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与单一组比较, 联合组的腹痛消失时间、腰酸好转时间、孕酮恢复时间、止血时间均较短, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 4 周后, 与单一组患者比较, 联合组的 PLT、FIB 水平更低, APTT、P、PIBF、HCG 水平更高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 低分子量肝素钙联合地屈孕酮治疗先兆流产, 可调节患者孕激素表达, 提高保胎成功率, 并改善临床症状和凝血功能, 提高足月妊娠率。

〔关键词〕 先兆流产; 低分子量肝素钙; 地屈孕酮

〔中图分类号〕 R 71 〔文献标识码〕 B

先兆流产是指怀孕早期产生的阴道少量流血, 并伴有轻度腹痛和腰酸的一种疾病, 此病主要与孕妇体质虚弱、劳累、外伤等因素共同作用有关, 临床症状为宫口未开、少量流血、腹痛等, 如得不到有效治疗, 极易诱发不完全或完全流产, 严重者还会出现阴道反复流血, 从而诱发细菌逆行感染, 致使宫腔感染, 严重威胁患者及胎儿的身体健康^[1-3]。临床多使用保胎治疗, 提高孕酮 (progesterone, P) 和人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 水平, 但效果不甚理想。地屈孕酮是一种人工合成的孕激素类药物, 具有保胎、调理月经的功效, 可以有效改善患者性激素水平, 进而缓解临床症状。而低分子量肝素钙属于抗凝血药物, 其药理作用与普通肝素钠相似, 可以有效改善孕妇血液的高凝状态, 降低血液黏稠度, 避免患者出现血栓, 还可以确保胎盘的正常血液供应, 进而促进胎儿的健康发育^[4-5]。基于此, 本研究挑选郑州市妇幼保健院收治的 70 例先兆流产患者为研究对象, 探讨低分子量肝素钙配合地屈孕酮的临床效果, 研究详情报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月郑州市妇幼保健院先兆流产患者 70 例, 按照随机数字表法分为联合组和单

一组, 各 35 例。单一组初产妇 19 例, 经产妇 16 例; 年龄 22~37 岁, 平均 (28.14±2.81) 岁; 孕周 16~29 周, 平均 (21.47±0.14) 周。联合组初产妇 20 例, 经产妇 15 例; 年龄 22~37 岁, 平均 (28.32±2.84) 岁; 孕周 15~28 周, 平均 (21.53±0.16) 周。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 选取标准

1.2.1 纳入标准 (1) 经 B 超或血 HCG 检查被确诊为先兆流产; (2) 经尿妊娠检查结果显示阳性者; (3) 单胎妊娠者; (4) 知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 患者在接受治疗前使用过免疫抑制剂; (2) 患者出现严重程度产科并发症; (3) 患者伴有凝血功能异常; (4) 患者对研究药物过敏。

1.3 方法

全部患者均降低运动量, 保证休息良好, 并予以患者常规对症治疗。

1.3.1 单一组 使用地屈孕酮(荷兰 Abbott Biologicals B.V., 国药准字 HJ20170221), 口服, 初始剂量为 40 mg·次⁻¹, 之后结合患者实际病情减少至 10 mg·次⁻¹, 2 次·d⁻¹, 用药时间需间隔 12 h, 以 1 周为 1 个疗程。

1.3.2 联合组 在单一组的基础上使用低分子量肝素钙(江苏大同盟制药有限公司, 国药准字 H20163060), 皮下注射, 5000 AXa·次⁻¹, 2 次·d⁻¹。

〔收稿日期〕 2022-05-26

〔作者简介〕 焦黎旭, 女, 药师, 主要研究方向是医院药学。

两组患者均连续用药 4 周。

1.4 观察指标

1.4.1 保胎成功率 评价标准：保胎成功指治疗后，患者腹痛、阴道流血等症状消失，经超声检查被确诊为正常妊娠；保胎不成功指治疗后，患者症状未出现明显好转，甚至逐渐恶化。

1.4.2 治疗后恢复情况 记录两组患者治疗后腹痛消失时间、止血时间、孕酮恢复时间、腰酸好转时间。

1.4.3 凝血功能 记录对照两组患者治疗前、治疗后 4 周血小板计数 (blood platelet, PLT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、活化部分凝血酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 变化，抽取患者晨间空腹静脉血 3~5 mL，以 2500 r·min 离心处理 10 min，取上层血清液进行检测。

1.4.4 孕激素 记录两组患者治疗前、治疗后 4 周 P、孕激素诱导的阻断因子 (progesterone-induced blocking, PIBF)、HCG 变化，抽取患者晨间空腹静脉血 3~5 mL，以 2500 r·min 离心处理 10 min，取上层血清液进行检测。

1.4.5 妊娠结局 记录两组患者足月妊娠、早产的发生状况。

1.4.6 不良反应 记录治疗期间两组患者的不良反应发生情况，主要包括：乳房胀痛、恶心、头痛。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者保胎成功率比较

联合组患者的保胎成功率为 94.29% (33/35)，较单一组的 62.86% (22/35) 高，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。

2.2 两组患者治疗后恢复情况比较

与单一组比较，联合组患者治疗后腹痛消失时间、腰酸好转时间、孕酮恢复时间、止血时间均较短，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者治疗后恢复情况比较 (*n* = 35, $\bar{x} \pm s$, d)

组别	腹痛消失时间	腰酸好转时间	孕酮恢复时间	止血时间
单一组	3.54 ± 0.35	4.25 ± 0.43	5.09 ± 0.51	6.68 ± 0.67
联合组	2.12 ± 0.21 ^a	3.26 ± 0.32 ^a	3.56 ± 0.36 ^a	3.97 ± 0.39 ^a

注：与单一组比较，^a*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后凝血功能比较

治疗 4 周后，与单一组比较，联合组患者的 PLT、FIB 水平更低，且 APTT 水平更高，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后凝血功能比较 (*n* = 35, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PLT/×10 ⁹ ·L ⁻¹	APTT/s	FIB/g·L ⁻¹
单一组	治疗前	406.83 ± 15.68	22.51 ± 2.25	5.31 ± 0.53
	治疗 4 周后	368.43 ± 13.84	27.58 ± 2.76	3.87 ± 0.39
联合组	治疗前	407.27 ± 15.73	22.57 ± 2.26	5.24 ± 0.52
	治疗 4 周后	316.54 ± 11.65 ^b	32.31 ± 3.23 ^b	3.09 ± 0.31 ^b

注：PLT—血小板计数；FIB—纤维蛋白原；APTT—活化部分凝血酶时间。

与单一组治疗 4 周后比较，^b*P* < 0.05。

2.4 两组患者治疗前后孕激素水平比较

治疗 4 周后，与单一组患者比较，联合组的 P、PIBF、HCG 水平更高，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后孕激素水平比较 (*n* = 35, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	P/nmol·L ⁻¹	PIBF/nmol·L ⁻¹	HCG/U·mL ⁻¹
单一组	治疗前	23.05 ± 2.31	305.14 ± 10.51	3017.39 ± 25.74
	治疗 4 周后	24.57 ± 2.46	462.34 ± 15.62	7405.61 ± 27.56
联合组	治疗前	22.87 ± 2.28	306.25 ± 10.63	3012.51 ± 25.52
	治疗 4 周后	32.25 ± 3.23 ^c	507.54 ± 17.06 ^c	8561.77 ± 30.62 ^c

注：P—孕酮；PIBF—孕激素诱导的阻断因子；HCG—人绒毛膜促性腺激素。

与单一组治疗 4 周后比较，^c*P* < 0.05。

2.5 两组患者妊娠结局比较

联合组剔除保胎失败患者 2 例，单一组剔除保胎失败患者 13 例。联合组患者的足月妊娠率较单一组高，早产率较单一组低，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者妊娠结局比较 (*n* (%))

组别	<i>n</i>	足月妊娠	早产
单一组	22	13(59.09)	9(40.91)
联合组	33	31(93.94) ^d	2(6.06) ^d

注：与单一组比较，^d*P* < 0.05。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者治疗期间的不良反应发生率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 (*n* = 35, *n* (%))

组别	乳房胀痛	恶心	头痛	总发生
单一组	1(2.86)	2(5.71)	1(2.86)	4(11.43)
联合组	0(0.00)	0(0.00)	1(2.86)	1(2.86)

3 讨论

先兆流产是指受多种因素的影响，使子宫出现平滑肌收缩，从而将妊娠物排出体外的现象，属于较为常见的妊娠期并发症，其发病机制多与内分泌异常、免疫功能异常、子宫缺陷等密切相关。先兆流产患者会出现宫腔积血，随着疾病发展，细菌会顺着宫颈内口进入子宫，

引起子宫内膜感染,且长时间出血,会造成患者贫血,甚至会影响胚胎发育,导致患者流产,诱发不良妊娠结局^[6-7]。临床治疗该疾病时,患者会产生药物治疗可能影响胎儿身体甚至导致胎儿畸形的误解,从而回绝药物治疗,但随着诊治科技的发展,因医药保胎造成的胎儿畸形发生率是不断在下降的。

地屈孕酮是一种较常见的保胎类药物,可以保证子宫内膜进入完全分泌相,有效避免因雌激素引发的子宫内膜增长和癌变,还可以与孕激素受体结合,改善子宫内膜容受性,进一步起到放松平滑肌、抑制子宫收缩、维持子宫正常机能的作用。低分子量肝素钙是一种高效、安全的糖类抗凝剂,可以有效抑制凝血酶,并利用对凝血因子的控制,起到抗凝的目的,还能控制粒细胞的吞噬功效。该药物利用度较高、作用时间较长,能通过皮下注射的方法直接进入人体中,进而保证药剂迅速起效,提升凝血因子的利用度,有效缓解出血等情况的发生^[8-9]。本研究对郑州市妇幼保健院先兆流产患者使用地屈孕酮配合低分子量肝素钙医治,结果表明,联合组保胎成功率较单一组高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),显示该方案保胎效果较好。抗凝血酶 III 是机体中的天然抗凝血蛋白,能与凝血酶共同作用,抑制凝血酶活性,低分子量肝素钙能有效加快反应过程,进一步减轻血栓发生率,改善局部血管阻力,调剂子宫微环境,且其不会影响纤维蛋白的合成,能在治疗的同时减少出血的风险。地屈孕酮属于口服孕激素,可以加快血管平滑肌的收缩,避免子宫内膜增生,加快子宫舒张的过程,保持妊娠的平稳,有效提高保胎成功率。与单一组比较,联合组腹痛消失时间、腰酸好转时间、孕酮恢复时间、止血时间较短,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),提示两药联合可以缩短症状改善状况。地屈孕酮是一种与孕激素受体结合较强的口服孕激素药物,可以弥补孕妇黄体期缺陷,减少腺体增生与子宫血管的产生,有效防止内膜增厚和免疫功能排斥,有利于胚胎的着床,缩短孕酮恢复时间^[10-12]。低分子量肝素钙进入人体后能够缓解微循环血液高凝,改善阴道出血症状,缓解腹痛时间,降低炎症因子水平,还能有效降低虹膜血管和绒毛膜的进一步受损,加快血管弹性的恢复。本研究数据表示,与单一组比较,治疗 4 周后联合组 PLT、FIB 水平低,且 APTT 水平较高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),提示两药联合可以改善凝血功能。两药联合不仅可以提高机体抗凝血酶活性,控制血管内血小板集聚,还可以降低血液黏度,降低血管阻力,进而改善高凝状况,防止血栓的合成。且两药联合还能避免血小板积聚,进而阻隔纤维蛋白原转变的全过程,进一步控制凝血活素,明显改善宫腔内的

血液微循环,提高胎盘内的血管灌注,改善凝血功能,有利于胎儿的预后。本研究数据还表示,与单一组比较,治疗 4 周后联合组患者 P、PIBF、HCG 水平较高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),提示两药联合可以提高患者孕激素水平。P、PIBF、HCG 均是胚胎发育状况的重要指标,上述指标水平高低均会影响妊娠状况,两药联合可以改善孕妇孕激素,缓解先兆流产患者的母胎界面免疫,减轻药物对胚胎的排斥,抑制子宫收缩,改善激素水平,辅助胚胎在子宫内正常发育。两药联合还能保护血管内皮细胞,且低分子肝素使用后不会经过胎盘达到乳汁,有效降低肝素出血的发生情况,为胎儿提供良好的生存环境^[13-15]。本研究数据还显示,联合组足月妊娠率较单一组高,且早产率较单一组低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),提示两药联合妊娠结局较好。两药联合可以阻碍纤维蛋白原转变成纤维蛋白,减少血管基底膜的蛋白沉积,减少胎盘部位的血管阻力,在提高血液灌注的同时增强羊水量,防止再次出现微循环异常,改善患者缺血的情况。本研究数据还表示,两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示两药联合具有安全性。两药联合具有抗凝抗炎,降低出血、增加胎盘血流灌注、保护滋养细胞等作用,还能从避免血栓、保护子宫两方面保证子宫稳定,且两药联合不会透过胎盘,不会影响患者身体,确保用药期间的安全性。

综上所述,低分子量肝素钙联合地屈孕酮治疗先兆流产患者可调节孕激素表达,提高保胎成功率,可改善临床症状和凝血功能,提高足月妊娠率。

[参考文献]

- (1) Salas A, Gastón B, Barrenetxea J, et al. Predictive value of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin for pregnancy outcomes in threatened abortion in first-trimester viable pregnancies (J). *An Sist Sanit Navar*, 2021, 44(1): 23-31.
- (2) 李晓飞. 低分子肝素钙联合地屈孕酮治疗对先兆流产患者妊娠结局的影响 (J). *内科*, 2017, 12(5): 674-676.
- (3) 张寒英. 低分子肝素钠联合地屈孕酮对先兆流产患者凝血功能及分娩结局的影响 (J). *河南医学研究*, 2019, 28(15): 2781-2782.
- (4) Kay N, Antonia M, Reinhard V, et al. Dydrogesterone and 20 α -dihydrodydrogesterone plasma levels on day of embryo transfer and clinical outcome in an anovulatory programmed frozen-thawed embryo transfer cycle: a prospective cohort study (J). *Hum Reprod*, 2022, 37(6): 1183-1193.
- (5) 邹万芹, 孙立军. 地屈孕酮联合低分子肝素钙治疗先兆流产患者的效果 (J). *医学信息*, 2019, 32(14): 151-152.
- (6) 刘保兰. 低分子肝素钙联合地屈孕酮治疗对先兆流产患者

妊娠结局的影响评价 (J). 医药前沿, 2018, 8(33): 141-142.

(7) 张莉莉, 刘佳, 侯莉莉. 补肾养血安胎方联合低分子肝素、地屈孕酮对先兆流产合并宫腔血肿患者妊娠结局的影响 (J). 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12): 2314-2320.

(8) 郭晓娜. 低分子肝素钙联合地屈孕酮治疗先兆流产的疗效观察 (J). 航空航天医学杂志, 2021, 32(9): 1055-1057.

(9) Ni L, Sun XQ, Zhao DX, et al. Low molecular weight heparin monotherapy for recurrent abortion with antiphospholipid system: A protocol of a systematic review (J). Medicine(Baltimore), 2019, 98(8): e14619.

(10) 王俊玲. 低分子肝素钠联合地屈孕酮对先兆流产患者保胎成功率及新生儿结局的影响 (J). 中国医学工程, 2020, 28(10): 74-76.

(11) 张亚伟, 康晓迪, 郝文静, 等. 地屈孕酮联合口服黄体酮胶丸对黄体功能不全先兆流产患者血清抑制素 A、性激素的影响 (J). 现代生物医学进展, 2022, 22(4): 669-673.

(12) 刘宇新. 低分子肝素钠联合地屈孕酮对先兆流产患者凝血功能及分娩结局的影响 (J). 黔南民族医学学报, 2021, 34(1): 23-25.

(13) Roepke ER, Bruno V, Nedstrand E, et al. Low-molecular-weight-heparin increases Th1-and Th17-associated chemokine levels during pregnancy in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a randomised controlled trial (J). Sci Rep, 2019, 9(1): 12314.

(14) 李莉. 低分子肝素钠联合地屈孕酮对先兆流产患者保胎成功率及妊娠结局的影响 (J). 中国校医, 2020, 34(7): 522-524.

(15) 施治冰, 杨美华, 陈鑫. 地屈孕酮对孕早期先兆流产的保胎效果及血清 HCG、E2、P 水平的影响研究 (J). 全科医学临床与教育, 2021, 19(8): 718-721.

(文章编号) 1007-0893(2022)15-0096-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.15.029

单硝酸异山梨酯联合培哚普利叔丁胺 治疗慢性心力衰竭的疗效

韩 勇 郭艳涛

(平顶山市妇幼保健院, 河南 平顶山 467000)

[摘要] **目的:** 分析单硝酸异山梨酯 (ISMN) 联合培哚普利叔丁胺治疗慢性心力衰竭 (CHF) 的疗效。**方法:** 选取平顶山市妇幼保健院 2018 年 1 月至 2021 年 12 月期间收治的 84 例 CHF 患者, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 42 例。对照组患者使用培哚普利叔丁胺, 观察组患者使用 ISMN 联合培哚普利叔丁胺。比较两组患者的疗效、症状缓解时间、心功能 [室间隔厚度 (IVST)、左心室射血分数 (LVEF)、左心室后壁厚度 (LVPWT)、氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)]、血管内皮功能 [内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO)]、炎症反应 [白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)]、不良反应发生率。**结果:** 观察组患者治疗总有效率为 97.62%, 高于对照组的 80.95%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者的胸闷消失时间、胸痛消失时间、气短消失时间、乏力消失时间均短于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后观察组患者的 IVST、LVPWT、NT-proBNP 低于对照组, LVEF 高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后观察组患者的 ET-1 低于对照组, NO 高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后观察组患者的 IL-6、CRP 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** ISMN 联合培哚普利叔丁胺治疗 CHF 能缩短症状缓解时间, 改善心功能, 调节血管内皮功能, 降低炎症反应, 且具有安全性。

[关键词] 慢性心力衰竭; 单硝酸异山梨酯; 培哚普利叔丁胺

[中图分类号] R 541 **[文献标识码]** B

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是指慢性原发性心肌病变和心室因长时间压力或容量负荷过重, 使心肌收缩力减弱, 无法维持心排血量, 其发病原因可能与扩张型心肌病、急性重症心肌炎等病症有关^[1]。CHF 患者会出现呼吸困难、乏力、水肿、肺淤血等症状, 且该疾病会导致肝脏长期处于淤血和缺氧状态, 诱发肝

[收稿日期] 2022-05-22

[作者简介] 韩勇, 男, 主治医师, 主要从事内科学临床诊疗工作。