

〔文章编号〕 1007-0893(2023)12-0122-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.12.038

# 主动免疫联合低分子肝素治疗复发性自然流产的疗效

王敬敏 刘现红

(安阳市人民医院, 河南 安阳 455000)

〔摘要〕 目的: 观察主动免疫联合低分子肝素(LMWH)治疗对复发性自然流产(RSA)患者的临床疗效, 并研究其对子宫动脉血流动力学参数和再次妊娠成功率的影响。方法: 选取2021年6月至2022年9月于安阳市人民医院妇产科收治的120例RSA患者, 通过随机数字表法分为对照组和观察组, 各60例。对照组在常规治疗基础上予以主动免疫治疗, 观察组在对照组的基础上联合LMWH治疗, 比较两组患者临床总有效率、子宫动脉血流动力学参数、凝血功能指标和再次妊娠成功率。结果: 观察组患者总有效率为95.00%, 高于对照组的81.67%, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者治疗后搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩压/舒张压(S/D)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)水平均低于对照组, 凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者再次妊娠成功率为96.67%, 高于对照组的83.33%, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 主动免疫联合LMWH治疗RSA患者可降低胎盘血管阻力, 改善子宫动脉血流动力学及凝血功能, 能有效提升再次妊娠成功率。

〔关键词〕 复发性自然流产; 主动免疫; 低分子肝素

〔中图分类号〕 R 714.21 〔文献标识码〕 B

复发性自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)常见于妇产科诊疗中, 通常是指于孕28周前发生胎儿丢失3次及以上的自然流产, 其发病率占妊娠总数的2%~6%, 且流产次数与复发率呈正相关, 这对孕妇及胎儿的生命健康造成威胁<sup>[1-2]</sup>。临床研究表明, RSA的发生与染色体异常、内分泌、生殖、免疫和血液循环等系统疾病及功能异常密切相关, 其中约28%的RSA患者自身免疫异常, 母体的免疫反应会攻击胎儿, 造成流产或胎停, 因此常以父系的淋巴细胞行主动免疫疗法, 通过影响免疫细胞相关因子的作用降低发生不良事件的概率<sup>[3-4]</sup>。而38%的RSA患者处于自身血栓前状态, 血液易凝集成血栓, 阻碍子宫胎盘与胎儿之间的物质交换和血液循环, 造成流产或胎停<sup>[5]</sup>。而低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)能有效抑制体内、体外及动脉血栓形成, 临床常应用于肺栓塞、深部静脉血栓、重度子痫、冠心病心绞痛、心肌梗死等疾病治疗, 近年来在先兆流产、复发性流产的治疗中经验逐渐丰富<sup>[6]</sup>。基于此, 本研究将主动免疫疗法与LMWH治疗相联合, 观察对RSA患者的临床疗效, 并进一步探究其对子宫动脉血流动力学参数、凝血功能指标和再次妊娠成功率的影响, 具体如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年6月至2022年9月于安阳市人民医院妇

产科治疗的120例RSA患者, 通过随机数字表法分为对照组和观察组, 各60例。其中对照组年龄21~38岁, 平均年龄( $28.72 \pm 3.95$ )岁; 体质指数 $19 \sim 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$ , 平均( $21.03 \pm 2.56$ ) $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ ; 自然流产3~5次, 平均流产( $3.26 \pm 0.56$ )次。观察组年龄22~37岁, 平均年龄( $29.05 \pm 4.37$ )岁; 体质指数 $18 \sim 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$ , 平均( $20.84 \pm 2.63$ ) $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ ; 自然流产3~6次, 平均流产( $3.41 \pm 0.72$ )次。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 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1)符合《自然流产诊治中国专家共识(2020年版)》中RSA的诊断标准<sup>[7]</sup>; (2)年龄21~40岁, 连续自然流产次数 $\geq 3$ 次; (3)3个月内未服用激素及免疫调节剂; (4)夫妻双方的染色体检测均正常; (5)内分泌指标正常; (6)优生四项筛查风疹病毒、巨细胞病毒、弓形体和单纯疱疹病毒感染为阴性; (7)生殖器官无畸形且功能正常; (8)无严重心、肺、肾和脑等脏器疾病及功能异常, 无凝血障碍疾病; (9)生命体征平稳, 意识清晰可有效沟通且临床资料完整, 患者知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1)心、肺、肝、肾功能疾病或肿瘤; (2)内分泌紊乱疾病; (3)生殖系统严重损害, 且有自身免疫疾病等; (4)对主动免疫、LMWH等治

〔收稿日期〕 2023-04-04

〔作者简介〕 王敬敏, 女, 主治医师, 主要研究方向是妊娠与宫腔粘连。

疗药物过敏；（5）具有血液性疾病；（6）病毒感染、细菌感染引起的多次流产。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 在常规保胎治疗基础上予以主动免疫治疗。（1）主动免疫治疗：以父系的淋巴细胞行主动免疫，采集男方静脉血 20 mL 于抗凝管中，分离得浓缩淋巴细胞液，0.9% 氯化钠注射液稀释淋巴细胞浓度至  $(2.0 \sim 2.7) \times 10^7 \cdot \text{mL}^{-1}$ 。于前臂内侧放射分布的 4~6 个注射点，皮下注射淋巴细胞稀释液 0.25 mL，14 d 后再次注射，连续注射 2 次为 1 个疗程。RSA 患者于妊娠前后各治疗 2 个疗程，若患者妊娠期间出现强烈先兆流产症状可加强注射 2~4 次；（2）常规保胎治疗：经血  $\beta$ -绒毛膜促性腺激素检测确认妊娠后，肌注黄体酮注射液（昆药集团股份有限公司，国药准字 H53020916）， $40 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ ， $1 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ，至上次流产后 1~2 周停用。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上联合 LMWH 治疗。患者确认妊娠后，皮下注射 LMWH 钙注射液（河北常山生化药业股份有限公司，国药准字 H20063910）， $2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ，至临产前 24 h 停用。

两组患者治疗期间定期进行血常规、凝血功能及超声检查，关注胎儿及妊娠情况，当出现胎停、流产，或者血小板基础值降低  $\geq 50\%$ 、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）升高  $\geq 50\%$ 、凝血酶时间（thrombin time, TT）升高  $\geq 150\%$  时，立即停用 LMWH。

### 1.4 观察指标

（1）临床总有效率：观察两组患者临床症状、子宫动脉阻力及妊娠结局，具体如下：临床症状消失，子宫动脉血流动力正常，孕 12 周胎儿存活为显效；临床症状有所缓解，子宫动脉血流阻力下降，孕 12 周胎儿存活为有效；临床症状、子宫动脉血流阻力无任何改变甚至更严重，孕 12 周胎儿死亡或流产为无效。总有效率 =  $(\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。（2）子宫动脉血流动力学参数：检测患者治疗前和孕 12 周的搏动指数（pulsatility index, PI）、阻力指数（resistance index, RI）和收缩压/舒张压（diastolic blood pressure/systolic blood pressure, S/D）。借助彩色多普勒超声血流检测仪（深圳市埃顿医疗实业有限公司生产，型号 BV-520T）检测患者 PI、RI 和 S/D。（3）凝血功能指标：检测两组患者治疗前和孕 12 周的血浆 D-二聚体（D-dimer, D-D）、纤维蛋白原（fibrinogen, FIB）、TT、APTT 水平。采集 5 mL 空腹静脉血于促凝管中，以离心半径 15 cm，转速  $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ，离心 15 min，提取血浆并保存至  $-70^\circ\text{C}$ ，采用酶联免疫吸附法检测 D-D、FIB、TT、APTT 水平。

（4）再次妊娠成功率：观察两组患者流产、足月产、早产活胎和早产死胎的例数。再次妊娠成功率 =  $(\text{足月产例数} + \text{早产活胎例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 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  $\chi^2$  检验， $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者总有效率比较

观察组患者总有效率为 95.00%，高于对照组的 81.67%，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

表 1 两组患者总有效率比较（ $n = 60, n(\%)$ ）

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	26(43.33)	23(38.33)	11(18.33)	49(81.67)
观察组	43(71.67)	14(23.33)	3(5.00)	57(95.00) <sup>a</sup>

注：与对照组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后子宫动脉血流动力学参数比较

两组患者治疗后 PI、RI、S/D 水平均降低，且观察组患者治疗后 PI、RI、S/D 水平均低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 2 两组患者治疗前后子宫动脉血流动力学参数比较

（ $n = 60, \bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	PI	RI	S/D
对照组	治疗前	2.61 ± 0.55	1.02 ± 0.14	8.63 ± 1.07
	治疗后	1.59 ± 1.31 <sup>b</sup>	0.77 ± 0.09 <sup>b</sup>	6.22 ± 0.95 <sup>b</sup>
观察组	治疗前	2.57 ± 0.63	1.06 ± 0.08	8.57 ± 1.12
	治疗后	1.03 ± 0.15 <sup>bc</sup>	0.46 ± 0.05 <sup>bc</sup>	4.13 ± 0.62 <sup>bc</sup>

注：PI—搏动指数；RI—阻力指数；S/D—收缩压/舒张压。与同组治疗前比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者治疗前后凝血功能指标比较

两组患者治疗后 D-D、FIB 水平均降低，TT、APTT 水平均升高，且观察组患者治疗后 D-D、FIB 水平均低于对照组，TT、APTT 水平均高于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表 3 两组患者治疗前后凝血功能指标比较（ $n = 60, \bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	D-D /mg · L <sup>-1</sup>	FIB/g · L <sup>-1</sup>	TT/s	APTT/s
对照组	治疗前	0.82 ± 0.19	4.32 ± 0.74	12.63 ± 1.27	28.86 ± 5.23
	治疗后	0.67 ± 0.11 <sup>d</sup>	3.74 ± 0.56 <sup>d</sup>	13.25 ± 1.18 <sup>d</sup>	30.10 ± 6.17 <sup>d</sup>
观察组	治疗前	0.87 ± 0.23	4.25 ± 0.68	12.57 ± 1.33	29.02 ± 5.17
	治疗后	0.49 ± 0.08 <sup>de</sup>	3.16 ± 0.45 <sup>de</sup>	14.83 ± 1.39 <sup>de</sup>	32.48 ± 6.61 <sup>de</sup>

注：D-D—D-二聚体；FIB—纤维蛋白原；TT—凝血酶时间；APTT—活化部分凝血活酶时间。与同组治疗前比较，<sup>d</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>e</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组患者再次妊娠成功率比较

观察组患者再次妊娠成功率为 96.67%，高于对照组的 83.33%，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

表 4 两组患者再次妊娠成功率比较 ( $n = 60, n(\%)$ )

组别	流产	足月产	早产活胎	早产死胎	再次妊娠成功
对照组	6(10.00)	28(46.67)	22(36.67)	4(6.67)	50(83.33)
观察组	2(3.33)	42(70.00)	16(26.67)	0(0.00)	58(96.67) <sup>f</sup>

注：与对照组比较，<sup>f</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

随着社会生活工作压力的增加，RSA 的发病率逐年上升，患者前期出现阴道出血、腹痛、停经等，最终造成胚胎流产、胎停、生长发育受限等。近年来关于 RSA 诱发因素的研究发现，自身血栓前状态占比 38%，自身免疫异常占比 28%，染色体、内分泌系统和生殖系统疾病及功能异常等约占比 20%<sup>[8-10]</sup>。临床关于自身免疫异常的治疗早有报道，常通过主动免疫疗法缓解母体对胎儿的免疫攻击，父系的淋巴细胞能诱发母体产生封闭抗体，从而避免母体免疫系统杀伤胚胎父系抗原，但适用范围有一定局限性<sup>[11]</sup>。因此近些年研究热点开始转向于血栓前状态，由于机体凝血、抗凝和纤溶系统异常，易形成血栓，影响子宫胎盘与胚胎之间的物质交换和血液循环，导致出现胎盘缺氧缺血，进而造成胚胎发育受限、流产等。所以，及时有效地纠正 RSA 患者的血栓前状态，对改善患者不良妊娠结局意义重大<sup>[12-13]</sup>。

LMWH 作为临床治常用抗凝药物，具有药效持续时间长、人体利用率高等优势，通过与抗凝血酶 III 和多种凝血因子结合，抑制血栓形成并溶解已形成血栓，临床常用于肺栓塞、深部静脉血栓、重度子痫、冠心病心绞痛、心肌梗死等疾病治疗<sup>[14]</sup>。本研究将 LMWH 与主动免疫疗法联合，结果显示观察组患者临床总有效率和再次妊娠成功率比对照组更高，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明 LMWH 可有效缓解 RSA 患者的临床症状表现，减少流产、早产死胎的发生，有效改善不良妊娠结局；治疗后观察组患者凝血功能指标 D-D、FIB 水平低于对照组，TT、APTT 水平高于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明 LMWH 可抑制凝血作用并阻止纤溶系统激活，改变血液高凝状态、阻止血栓形成；子宫动脉血流参数 PI、RI、S/D 水平降低，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明 LMWH 可降低胎盘血管阻力，从而增加子宫胎盘血流量，改善子宫胎盘与胚胎的血液微循

环，促进子宫胎盘与胚胎进行物质交换，有利于胚胎的生长发育，减少流产的发生。

综上所述，主动免疫联合 LMWH 治疗 RSA 患者，可降低胎盘血管阻力和减少血栓的形成，从而改善子宫动脉血流动力，化解血栓前状态，能有效提升再次妊娠成功率。

### 〔参考文献〕

- (1) 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识 (J). 中华妇产科杂志, 2016, 51(1): 3-9.
- (2) 屈小会, 马萌, 张利, 等. 补肾养血安胎汤治疗复发性流产的临床研究 (J). 中国性科学, 2020, 30(1): 129-131.
- (3) 张清华, 潘静, 姚丽艳. 复发性流产患者病因构成分析 (J). 中国全科医学, 2020, 23(14): 1760-1764.
- (4) 李静, 毛宝宏, 王文第, 等. 不同淋巴细胞主动免疫疗法次数对复发性流产孕妇妊娠结局及免疫功能的影响 (J). 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(5): 536-537.
- (5) 卢又汇, 周璟, 任春芝, 等. 中西医结合治疗 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞因子失衡复发性流产研究进展 (J). 中国中西医结合杂志, 2021, 41(12): 1520-1525.
- (6) 张琛, 刘国莉. 低分子肝素在产科应用的研究进展 (J). 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(4): 433-435.
- (7) 秦朗, 高睿. 《自然流产诊治中国专家共识 (2020 年版)》评述 (J). 西部医学, 2021, 33(5): 625-631.
- (8) 赵冰清, 高选, 李江夏. 基于辅助生殖人群的复发性流产夫妇染色体核型回顾性分析 (J). 山东大学学报 (医学版), 2021, 59(7): 26-31.
- (9) 崔雪婷, 王敏, 刘茜茜, 等. 超声多模态评分评价 RSA 患者子宫容受性的价值 (J). 影像科学与光化学, 2022, 40(1): 33-37.
- (10) 钟兴明. 关于复发性流产诊治中争议问题的思考 (J). 实用医学杂志, 2022, 38(9): 1045-1050.
- (11) 姚庆荣, 陈达丽, 杨芃, 等. 子宫动脉血流频谱波形及搏动指数评估复发性自然流产 (J). 中国医学影像技术, 2021, 37(4): 620-622.
- (12) 秦洪丹, 仇秀英, 马宏博. 苎麻寿胎方联合低分子肝素对早期复发性流产血栓前状态孕后干预的临床研究 (J). 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2948-2950.
- (13) Ren J, Zeng W, Tian F, et al. Differential gene expression profile in monocytic myeloid-Derived suppressor cells at maternal-fetal interface in a mouse model of spontaneous abortion (J). J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10789-10799.
- (14) 张建平, 罗莺儿. 抗凝药物在反复不良妊娠治疗中的应用进展 (J). 山东大学学报 (医学版), 2021, 59(8): 14-19.