［文章编号］ 1007-0893(2024)07-0085-03 DOI：10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.07.024

依诺肝素钠联合地屈孕酮治疗不明原因复发性流产患者临床疗效

牛庆芳 李文玲 李爱霞

（林州市妇幼保健院，河南 林州 456550）

［摘 要］ **目的：**探究依诺肝素钠联合地屈孕酮治疗不明原因复发性流产（URSA）患者疗效及对血清脂联素（ADPN）、血管内皮生长因子（VEGF）水平的影响。**方法：**选取林州市妇幼保健院 2017 年 3 月至 2022 年 3 月收治的 96 例 URSA 患者，按照随机数字表法分为对照组（地屈孕酮治疗）和观察组（依诺肝素钠联合地屈孕酮治疗），每组 48 例。比较两组患者治疗效果、凝血功能、子宫内膜容受性、血清人绒毛膜促性腺激素 β（β–HCG）、ADPN、VEGF 水平及妊娠结局。**结果：**观察组患者总有效率高于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；观察组患者治疗后凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血酶时间（APTT）均长于对照组，D– 二聚体（D–D）水平低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；观察组患者治疗后子宫内膜厚度高于对照组，阻力指数（RI）低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；观察组患者治疗后血清 β–HCG、ADPN、VEGF 水平均高于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；观察组患者保胎成功率、足月分娩率均高于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。**结论：**依诺肝素钠联合地屈孕酮治疗 URSA 患者，可改善患者凝血功能，提高子宫内膜容受性及血清 ADPN、VEGF 水平，提高保胎成功率及足月分娩率，改善妊娠结局。

［关键词］ 复发性流产；依诺肝素钠；地屈孕酮

［中图分类号］ R 714.21 ［文献标识码］ B

不明原因复发性流产（unexplained recurrent spontaneous abortion，URSA）是在排除遗传、生殖道畸形或感染、内分泌、免疫等病因后发生的复发性流产，其发病率约占复发性流产的 40 % ~ 80 %[1]。因 URSA 病因未明，临床尚未确立有效治疗方案，以往多采用孕激素治疗 URSA，虽可获得一定妊娠率，但整体效果欠佳。多项研究显示，机体出现凝血、纤溶系统紊乱的血栓前状态与 URSA 发生密切相关，血液凝固性升高可影响母胎界面血液供应，胚胎易出现缺氧、缺血而导致流产发生[2-3]。有研究者采用具有较强抗血栓形成功能和溶血栓作用的依诺肝素钠进行试验性治疗，发现该方法获得较高的妊娠成功率，但关于抗凝治疗的确切机制尚未阐明[4]。血清脂联素（adiponectin，ADPN）与血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）在妊娠过程发挥重要作用，ADPN 可与机体多种组织蛋白受体结合发挥生物学效应，参与妊娠期生理过程，VEGF 可协助滋养细胞进入子宫螺旋小动脉并促进绒毛血管新生，保障胚胎顺利发育[5-6]。基于此，本研究通过分析依诺肝素钠联合地屈孕酮治疗 URSA 患者疗效及对血清 ADPN、VEGF 水平的影响，探究抗凝联合孕激素治疗的机制，具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取林州市妇幼保健院 2017 年 3 月至 2022 年 3 月收治的 96 例 URSA 患者，按照随机数字表法分为对照组和观察组，每组 48 例。对照组年龄 24 ~ 35 岁，平均（28.45 ± 3.07）岁；体质量指数 18.59 ~ 25.62 kg • m^{-2}，平均（22.43 ± 2.11）kg • m^{-2}；流产次数 3 ~ 5 次，平均（3.72 ± 0.51）次；妊娠天数 18 ~ 33 d，平均（26.19 ± 5.32）d。观察组年龄 23 ~ 36 岁，平均（28.96 ± 3.13）岁；体质量指数 18.72 ~ 25.47 kg • m^{-2}，平均（22.35 ± 2.06）kg • m^{-2}；流产次数 3 ~ 6 次，平均（3.97 ± 0.64）次；妊娠天数 17 ~ 34 d，平均（26.62 ± 5.37）d。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）有连续 3 次或 3 次以上妊娠早期自然流产史；（2）月经周期正常、排卵正常；（3）生殖道支原体、阴道分泌物、妇科检查、内分泌检查、B 超及宫腔镜检查等排除生殖畸形或器质性病变；（4）自身抗体阴性；（5）夫妻双方染色体且配偶精液正常；（6）患者及家属知情同意本研究。

［收稿日期］ 2024 - 02 - 14

［作者简介］ 牛庆芳，女，副主任医师，主要研究方向是不孕不育、复发性流产。

1.2.2 排除标准 （1）已明确病因复发性流产；（2）合并严重心脑血管疾病及肝肾功能器质性障碍、造血系统原发病；（3）有死胎产史；（4）伴有精神认知障碍；（5）中途退出研究者。

1.3 方法

两组患者均于妊娠 35 d 开始治疗。对照组患者采取单药治疗，给予地屈孕酮（荷兰 Abbott Biologicals B.V.，国药准字 HJ20170221）口服，10 mg • 次 $^{-1}$，2 次 • d^{-1}，持续至孕 20 周；观察组患者采取依诺肝素钠联合地屈孕酮治疗，地屈孕酮给药同对照组，加用依诺肝素钠（北京双鹭药业股份有限公司，国药准字 H20163399）皮下注射，4000 AxaIU • 次 $^{-1}$，每 24 h 注射 1 次，持续至孕 16 周。

1.4 观察指标

（1）治疗效果[7]：患者胚胎发育与孕周一致，症状显著改善为显效；胎儿存活，症状基本消失为有效；胚胎发育不良或停止发育为无效。总有效率＝（显效＋有效）/ 总例数 ×100 %。（2）凝血功能：采集患者治疗前后外周静脉血 3 mL，枸橼酸钠抗凝，经 3000 r • min^{-1} 离心半径 10 cm，离心 10 min 后取出血浆，采用迈瑞 EXC810 全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分凝血酶时间（activated partial thrombin time，APTT）、D– 二聚体（D–dimer，D–D）水平。（3）子宫内膜容受性：治疗前后，采用彩色多普勒超声检查患者子宫内膜厚度、子宫动脉搏动指数（pulse index，PI）及阻力指数（resistance inde，RI）。（4）血清人绒毛膜促性腺激素 β（human chorionic gonadotropin–beta subunit，β–HCG）、ADPN、VEGF：采集患者治疗前后外周静脉血 3 mL，经 3000 r • min^{-1}，离心半径 10 cm，离心 10 min，取其血清，采用酶联免疫试剂盒行吸附试验检测血清 β–HCG、ADPN 及 VEGF 水平，试剂盒由合肥莱尔生物科技有限公司提供，操作均按试剂盒说明进行。（5）妊娠情况及结局：两组患者均随访 1 年统计保胎成功（孕 28 周产前筛查无异常，超声提示宫内活胎）、足月分娩、早产情况及新生儿结局情况。（6）药物不良反应：治疗期间，观察并记录患者阴道出血、恶心、腹痛等不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 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，等级资料采用秩和检验，$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗效果比较

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

表 1 两组患者治疗效果比较 ［$n = 48$，n (%)］

组 别	显效	有效	无效	总有效
对照组	16(33.33)	24(50.00)	8(16.67)	40(83.33)
观察组	25(52.08)	21(43.75)	2(4.17)	46(95.83)^{a}

注：与对照组比较，$^{a}P < 0.05$。

2.2 两组患者治疗前后凝血功能比较

两组患者治疗后 PT、APTT 均长于治疗前，D–D 水平低于治疗前，且观察组患者治疗后 PT、APTT 均长于对照组，D–D 水平低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 2 两组患者治疗前后凝血功能比较 （$n = 48$，$\bar{x} \pm s$）

组 别	时 间	PT/s	APTT/s	D–D/ng • mL^{-1}
对照组	治疗前	9.74 ± 0.37	26.35 ± 2.74	348.72 ± 50.16
	治疗后	12.89 ± 0.43^{b}	30.62 ± 2.83^{b}	225.47 ± 33.94^{b}
观察组	治疗前	9.67 ± 0.35	25.78 ± 2.52	356.25 ± 49.63
	治疗后	13.36 ± 0.32^{bc}	33.49 ± 2.06^{bc}	196.36 ± 31.57^{bc}

注：PT —凝血酶原时间；APTT —活化部分凝血酶时间；D–D — D– 二聚体。

与同组治疗前比较，$^{b}P < 0.05$；与对照组治疗后比较，$^{c}P < 0.05$。

2.3 两组患者治疗前后子宫内膜容受性比较

两组患者治疗后子宫内膜厚度高于治疗前，RI 低于治疗前，且观察组患者治疗后子宫内膜厚度高于对照组，RI 低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

表 3 两组患者治疗前后子宫内膜容受性比较（$n = 48$，$\bar{x} \pm s$）

组 别	时 间	子宫内膜厚度 /cm	PI	RI
对照组	治疗前	0.67 ± 0.07	2.15 ± 0.34	0.85 ± 0.19
	治疗后	0.79 ± 0.16^{d}	2.01 ± 0.25	0.77 ± 0.14^{d}
观察组	治疗前	0.66 ± 0.08	2.17 ± 0.32	0.87 ± 0.17
	治疗后	0.86 ± 0.15^{de}	1.92 ± 0.27	0.71 ± 0.13^{de}

注：PI —搏动指数；RI —阻力指数。

与同组治疗前比较，$^{d}P < 0.05$；与对照组治疗后比较，$^{e}P < 0.05$。

2.4 两组患者治疗前后血清学检测指标比较

两组患者治疗后血清 β–HCG、ADPN、VEGF 水平均高于治疗前，且观察组患者治疗后血清 β–HCG、ADPN、VEGF 水平均高于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清学检测指标比较（$n = 48$，$\bar{x} \pm s$）

组 别	时 间	β–HCG/IU	ADPN/μg • mL^{-1}	VEGF/pg • mL^{-1}
对照组	治疗前	3.84 ± 0.71	20.21 ± 3.34	110.56 ± 21.27
	治疗后	5.09 ± 1.46^{f}	27.36 ± 4.58^{f}	127.34 ± 20.82^{f}
观察组	治疗前	3.75 ± 0.69	19.43 ± 3.47	107.48 ± 20.63
	治疗后	5.82 ± 1.53^{fg}	30.69 ± 4.72^{fg}	138.79 ± 22.36^{fg}

注：β–HCG —人绒毛膜促性腺激素 β；ADPN —脂联素；VEGF —血管内皮生长因子。

与同组治疗前比较，$^{f}P < 0.05$；与对照组治疗后比较，$^{g}P < 0.05$。

2.5 两组患者妊娠情况及结局比较

观察组患者保胎成功率、足月分娩率均高于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 5。

表 5 两组患者妊娠情况及结局比较 ［$n = 48$，n (%)］

组 别	保胎成功	足月分娩	早产	胎儿生长受限
对照组	37(77.08)	30(62.50)	7(14.58)	2(4.17)
观察组	44(91.67)^h	42(87.50)^h	2(4.17)	1(2.08)

注：与对照组比较，$^hP < 0.05$。

2.6 两组患者药物不良反应情况

治疗期间，两组患者均未出现阴道出血、恶心、腹痛等不良反应。

3 讨 论

临床发现，由于 URSA 病因复杂，相较于单一药物治疗，联合用药可能提高治疗效果[8]。本研究中，依诺肝素钠联合地屈孕酮治疗总有效率高于单纯地屈孕酮治疗，证实了联合用药的有效性，这可能与抗凝治疗改善了患者血液高凝状态及子宫 – 胎盘血液供给有关。妊娠过程处于高凝状态，但异常激活的凝血、纤溶系统会使孕妇处于血栓前状态，影响子宫内膜血液流速，导致子宫血流动力学参数发生变化，胎盘组织纤维蛋白沉积，胚胎出现缺氧、缺血而导致妊娠失败。依诺肝素钠发挥较强抗血栓形成及溶血栓作用，能改善患者血液高凝状态及子宫 – 胎盘血液供给，保障胚胎营养及氧气，具有较好治疗效果。本研究还显示，观察组凝血功能指标改善情况优于对照组，进一步证实依诺肝素钠联合地屈孕酮在改善 URSA 患者血液高凝状态方面的作用，这与张利明等[9]研究结果类似，其认为依诺肝素钠通过与抗凝血酶 III 结合，影响血浆纤溶酶原水平，降低 D–D 水平，从而改善胎盘微循环状态。

良好子宫内膜容受性是受精卵着床成功前提之一，内膜厚度是临床常用子宫内膜容受性评价指标，PI 及 RI 是评估子宫血流灌注敏感指标，二者值越大说明子宫血流受阻情况越严重。本研究显示：两组患者治疗后子宫内膜厚度高于治疗前，RI 低于治疗前，且观察组治疗后子宫内膜厚度高于对照组，RI 低于对照组，说明依诺肝素钠联合地屈孕酮在提升子宫内膜容受性方面优于单纯地屈孕酮治疗，这可能与依诺肝素钠能改善子宫内膜血供有关。依诺肝素钠通过增加肝素结合性表皮生长因子表达，激活表皮生长因子受体 / 磷脂酰肌醇 3– 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路，促进子宫内膜血管生成，保障子宫内膜良好血供，调控子宫内膜容受性，从而提高胚泡植入成功率。

β–HCG 为胎盘滋养层细胞分泌的糖蛋白，是临床检测早孕的常用指标；ADPN 由脂肪细胞分泌的细胞因子，能通过促进肝葡萄糖输出及抑制葡萄糖再生来增加机体胰岛素敏感性，低水平 ADPN 可导致机体糖脂代谢紊乱，引起胰岛素抵抗。VEGF 是调节血管生成的关键因子之一，低水平 VEGF 会造成绒毛血管生成不足，滋养层细胞发生浸润障碍，不利于胚胎植入及胎盘血管形成，增高孕妇流产风险。本研究显示：两组患者治疗后血清 β–HCG、ADPN、VEGF 水平均高于治疗前，且观察组治疗后上述指标均高于对照组，说明依诺肝素钠联合地屈孕酮能显著改善孕妇糖脂代谢紊乱，促进绒毛组织细胞增殖及血管新生。原因可能在于依诺肝素钠可发挥抗凝酶活性，激活纤溶系统，稳定凝血功能，改善血液高凝状态，提高胎盘血流灌注量，促进滋养细胞增殖。另外，本研究中观察组保胎成功率及足月分娩率均高于对照组，提示依诺肝素钠联合地屈孕酮对改善 URSA 妊娠结局有积极作用。

综上所述，依诺肝素钠联合地屈孕酮治疗 URSA 患者，可改善患者凝血功能，提升其子宫内膜容受性及血清 ADPN、VEGF 水平，提高保胎成功率及足月分娩率。

［参考文献］

［1］ 李慧娟，孙秋桥．肝素联合小剂量阿司匹林治疗不明原因复发性流产效果分析［J］．山西医药杂志，2020，49（7）：864-865.

［2］ 张清华，徐长生，姚丽艳．凝血因子 XII 基因启动子区 DNA 甲基化与原因不明复发性流产的关系［J］．中华妇产科杂志，2020，55（5）：343-345.

［3］ 舒利琼，冉曦，杜春兰，等．血小板和凝血功能筛查对复发性流产监测的临床意义研究［J］．国际检验医学杂志，2020，41（3）：366-368.

［4］ 钱晶晶，陈鸳驾．低分子肝素钙治疗子宫动脉阻力指数增高的复发性流产患者的疗效及对妊娠结局的影响［J］．中国妇幼保健，2021，36（6）：1336-1338.

［5］ 马丽，张玉翠，庞慧贤．原因不明复发性流产患者绒毛组织中脂氧素 A4 受体、脂联素受体的表达及意义［J］．中国病案，2020，21（2）：90-93.

［6］ 薛艳，李翠梅．血清 VEGF、sflt-1、IL-23、TGF-β 水平对复发性流产发生的预测价值［J］．医学临床研究，2022，39（8）：1273-1275.

［7］ 朱益静，符圆圆，孔彩霞，等．黄体酮联合低分子肝素钠治疗复发性流产的疗效分析［J］．广西医学，2020，42（6）：698-702.

［8］ 徐艳，孙颖，张晓珺．糖皮质激素联合依诺肝素钠对复发性早期流产患者 BA、LP、AIA、ADPN 影响［J］．中国计划生育学杂志，2021，29（8）：1574-1577.

［9］ 张利明，白艳梅．依诺肝素钠用于治疗 D 二聚体异常升高复发性流产的效果［J］．血栓与止血学，2022，28（1）：84-85.