

[文章编号] 1007-0893(2024)09-0114-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.09.034

# 烯丙雌醇联合小剂量阿司匹林与低分子肝素钙在 URSA 患者中的应用

王玉兰 林 英 陈钰婷

(福州市长乐区人民医院, 福建 福州 350200)

**[摘要]** 目的: 探究烯丙雌醇联合小剂量阿司匹林与低分子肝素钙对不明原因复发性流产 (URSA) 患者的保胎成功率和子宫动脉血流阻力指标的影响。方法: 以 2020 年 1 月至 2023 年 1 月在福州市长乐区人民医院妇产科接受治疗的 72 例 URSA 患者进行对照研究, 通过随机信封法将患者分为对照组和观察组, 各 36 例。对照组予以小剂量阿司匹林与低分子肝素钙治疗, 观察组在对照组用药基础上加用烯丙雌醇治疗。比较两组患者保胎情况、性激素水平、子宫动脉血流阻力指标、不良反应发生情况。结果: 观察组患者保胎成功率高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。孕 12 周, 两组患者血清人绒毛膜促性腺激素  $\beta$  ( $\beta$ -HCG)、雌二醇 (E2) 和孕酮 (P) 水平较用药前更高, 且观察组高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。孕 12 周, 两组患者子宫动脉血流阻力指数 (RI)、搏动指数 (PI) 较用药前更低, 且观察组低于对照组, 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: 烯丙雌醇联合小剂量阿司匹林与低分子肝素钙可有效提升 URSA 患者的保胎成功率, 促进性激素水平和子宫动脉血流阻力指标改善, 具有较高的安全性。

**[关键词]** 不明原因复发性流产; 烯丙雌醇; 小剂量阿司匹林; 低分子肝素钙**[中图分类号]** R 714.21 **[文献标识码]** B

在临床上, 复发性流产是指女性连续 2 次及以上发生自然流产, 其病因较为复杂, 常见的主要由内分泌疾病、染色体、生殖器畸形、免疫性疾病等引起<sup>[1]</sup>。随着生活方式及环境的改变, 其发病率逐渐升高, 对妊娠质量和妊娠安全产生极大的影响。据调查<sup>[2]</sup>, 临床上有 70% 左右的复发性流产不能明确病因, 这类疾病称之为不明原因复发性流产 (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)。该病具有较低的治愈率, 常采用保胎治疗, 但也未形成统一的治疗标准。多数研究认为, 流产与血管内的高凝状态具有密切联系<sup>[3-4]</sup>。因此, 临床常采用抗凝治疗以缓解孕妇的微血栓状态, 从而降低流产风险。近年来, 低分子肝素钙与小剂量阿司匹林联合用于治疗复发性流产的研究较多<sup>[5]</sup>, 但与烯丙雌醇联用的报道

较少。基于此, 本研究探讨烯丙雌醇联合小剂量阿司匹林与低分子肝素钙对 URSA 患者保胎情况的影响, 旨在为临床治疗该病提供科学且有效的参考依据, 具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以 2020 年 1 月至 2023 年 1 月在福州市长乐区人民医院妇产科接受治疗的 72 例 URSA 患者进行对照研究, 通过随机信封法将患者分为对照组和观察组, 各 36 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。本研究经福州市长乐区人民医院伦理委员会批准 (GZXGYY240205)。

表 1 两组患者一般资料比较

(n = 36)

组别	就诊时孕周/ $\bar{x} \pm s$ , 周	年龄/ $\bar{x} \pm s$ , 岁	孕次/ $\bar{x} \pm s$ , 次	流产次数/ $\bar{x} \pm s$ , 次	体质量指数/ $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	就诊时已出现阴道出血/例
对照组	11.73 $\pm$ 2.17	31.58 $\pm$ 2.46	6.79 $\pm$ 1.35	5.44 $\pm$ 1.24	24.12 $\pm$ 2.51	6
观察组	11.46 $\pm$ 2.06	32.14 $\pm$ 2.73	6.22 $\pm$ 1.69	5.32 $\pm$ 1.56	23.69 $\pm$ 2.43	4

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 结合既往史、临床表现和病

症等明确为复发性流产<sup>[6]</sup>, 但原因不明, 流产次数  $\geq$  3 次; (2) 患者及其丈夫的染色体均正常; (3) 经评估,

**[收稿日期]** 2024 - 03 - 17**[作者简介]** 王玉兰, 女, 主任医师, 主要研究方向是反复性流产及早产。

符合烯丙雌醇、小剂量阿司匹林及低分子肝素钙治疗指征；（4）妊娠前凝血功能正常；（5）患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 （1）因基因或染色体引起的复发性流产；（2）患有血液系统疾病；（3）合并肝肾功能障碍、心脑血管疾病或盆腹腔病变；（4）精神或认识障碍；（5）对本研究药物过敏。

1.3 方法

1.3.1 对照组 口服小剂量阿司匹林（拜耳医药保健有限公司，国药准字 J20130078），剂量为 75 mg·次<sup>-1</sup>，每日 1 次，维持用药至妊娠 20 周。脐周皮下注射低分子肝素钙（杭州九源基因工程有限公司，国药准字 H19990036），剂量为 5000 IU·次<sup>-1</sup>，每 12 h 给药 1 次，使用期间每 5~7 d 复查 1 次凝血功能、血小板计数及肝肾功能，如无异常则维持治疗至妊娠 12 周；如出现凝血功能异常或血小板计数明显降低则酌情减少用量或停药，保胎失败者终止妊娠。

1.3.2 观察组 在对照组用药基础上，予以口服烯丙雌醇（常州四药制药有限公司，国药准字 H20113293），剂量为 5 mg·次<sup>-1</sup>，每日 3 次，维持用药至妊娠 12 周。

1.4 观察指标

观察两组患者保胎情况、性激素水平、子宫动脉血流阻力指标、不良反应发生情况。（1）保胎情况。统计两组患者的流产率、保胎成功率，将足月分娩存活率和早产存活率均纳入保胎成功率的计算。（2）性激素水平。分别于用药前和孕 12 周清晨取患者空腹静脉血 5 mL，采用生化分析仪检测患者的血清人绒毛膜促性腺激素 β（human chorionic gonadotropin β，β-HCG）、孕酮（progesterone，P）和雌二醇（estradiol，E2）水平。

（3）子宫动脉血流阻力指标。分别于用药前和孕 12 周通过彩色多普勒超声仪对患者的子宫动脉血流阻力指数（resistance index，RI）、搏动指数（pulsatility index，PI）进行测定。（4）不良反应。详细记录患者干预期间的不良反应发生情况，包括凝血功能异常、水肿、胃肠道不适、恶心/呕吐。

1.5 统计学分析

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  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者保胎情况比较

观察组患者保胎成功率为 91.67%，高于对照组的 66.67%，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 2。

表 2 两组患者保胎情况比较 [n = 36, n(%)]

组别	流产	早产存活	足月分娩存活	保胎成功
对照组	12(33.33)	14(38.89)	10(27.78)	24(66.67)
观察组	3(8.33)	11(30.56)	22(61.11)	33(91.67) <sup>a</sup>

注：与对照组比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05。

2.2 两组患者用药前后性激素水平比较

孕 12 周，两组患者血清 β-HCG、E2 和 P 水平较用药前更高，且观察组高于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 3。

表 3 两组患者用药前后性激素水平比较 (n = 36,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	β-HCG/IU·L <sup>-1</sup>	E2/ng·L <sup>-1</sup>	P/ng·mL <sup>-1</sup>
对照组	用药前	11198.19 ± 301.51	155.67 ± 23.74	8.06 ± 1.27
	孕 12 周	22573.29 ± 601.37 <sup>b</sup>	256.12 ± 27.26 <sup>b</sup>	28.13 ± 3.67 <sup>b</sup>
观察组	用药前	11231.22 ± 256.48	154.02 ± 29.24	8.51 ± 1.14
	孕 12 周	23014.92 ± 522.18 <sup>bc</sup>	281.01 ± 30.45 <sup>bc</sup>	31.02 ± 5.44 <sup>bc</sup>

注：β-HCG 一人绒毛膜促性腺激素 β；E2 雌二醇；P 孕酮。

与同组治疗前比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05；与对照组孕 12 周比较，<sup>c</sup>*P* < 0.05。

2.3 两组患者用药前后子宫动脉血流阻力指标比较

孕 12 周，两组患者子宫动脉血流 PI、RI 较用药前更低，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 4。

表 4 两组患者用药前后子宫动脉血流阻力指标比较

(n = 36,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	PI	RI
对照组	用药前	2.56 ± 1.25	1.05 ± 0.19
	孕 12 周	1.67 ± 0.33 <sup>d</sup>	0.82 ± 0.12 <sup>d</sup>
观察组	用药前	2.62 ± 1.41	1.01 ± 0.25
	孕 12 周	1.43 ± 0.24 <sup>dc</sup>	0.76 ± 0.11 <sup>dc</sup>

注：PI 搏动指数；RI 阻力指数。

与同组治疗前比较，<sup>d</sup>*P* < 0.05；与对照组孕 12 周比较，<sup>c</sup>*P* < 0.05。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

两组患者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率比较 [n = 36, n(%)]

组别	水肿	恶心/呕吐	凝血功能异常	胃肠道不适	总发生率
对照组	2(5.56)	2(5.56)	1(2.78)	1(2.78)	6(16.67)
观察组	1(2.78)	1(2.78)	0(0.00)	0(0.00)	2(5.56)

3 讨论

URSA 属于不孕中的特殊类型，其发病率随着人们生活方式、饮食习惯等的改变而不断提升，严重威胁到患者的生理和心理状态<sup>[7]</sup>。多数患者在经历多次流产后，

身体状态受到了影响,并且其心理压力和负性情绪也会增加。因此,提升 URSA 患者的保胎成功率是保证妊娠结局的关键所在。研究<sup>[8]</sup>发现,多数自然流产的原因是孕妇血管内的高凝状态和性激素水平缺乏,导致子宫和胎儿血液供应不足或 P 水平降低,进而引发妊娠终止。故抗凝治疗、性激素水平补充等均是常用的治疗复发性流产的措施<sup>[9]</sup>。但临床上,将抗凝治疗和性激素水平补充同时应用于 URSA 患者中的研究较少,故本研究探讨烯丙雌醇联合小剂量阿司匹林与低分子肝素钙对 URSA 患者保胎成功率和性激素水平的影响。

低分子肝素钙是常见的抗凝药物,其可有效预防血栓形成,改善子宫和胎盘血液情况,从而降低流产风险<sup>[10]</sup>。小剂量阿司匹林是一种花生四烯酸代谢产物环氧酶抑制剂,其能够抑制血栓素 A2 生成,进而对血小板聚集产生抑制作用,从而预防血栓。梁荣丽等<sup>[11]</sup>的研究发现,低分子肝素钙联合小剂量阿司匹林的保胎成功率为 88.20%,较单纯使用小剂量阿司匹林高。本研究结果显示,观察组患者保胎成功率高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),据此说明烯丙雌醇对于提升 URSA 患者的临床疗效具有显著效果。烯丙雌醇作为一种天然纯孕激素制剂有增加滋养叶细胞活性进而预防复发性流产的功效。此外,烯丙雌醇作为性激素补充药物,其可有效促进机体内性激素水平的分泌,对于改善母体胎盘功能具有积极效果<sup>[12]</sup>。本研究中,孕 12 周,两组患者血清  $\beta$ -HCG、E2 和 P 水平较用药前更高,且观察组高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),印证了上文的论述。此外,烯丙雌醇在治疗复发性流产过程中,能够尽早改变胎盘绒毛膜和蜕膜的功能,对滋养胎盘效果显著,从而改善胎盘功能,促进其对子宫和胎儿的血液供应<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,孕 12 周,两组患者子宫动脉血流 PI、RI 较用药前更低,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),据此说明烯丙雌醇对于改善 URSA 患者的子宫血流动力具有积极意义。毕艳慧<sup>[14]</sup>研究发现,烯丙雌醇联合低分子肝素钙治疗复发性流产可改善患者子宫动脉血流阻力,辅助提升临床治疗效果,与本研究结果一致。本研究中,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示联合应用烯丙雌醇的安全性较高。原因为烯丙雌醇对前列腺素具有拮抗作用,能够降低前列腺素对子宫的不良影响,从而调节胚胎的免疫功能,减少母体与胚胎之间的应激反应,具有较高的安全性,不会对患者和胎儿产生不良影响<sup>[15]</sup>。

综上所述,烯丙雌醇联合小剂量阿司匹林与低分子肝素钙可有效提升 URSA 患者的保胎成功率,促进性激

素水平和子宫动脉血流阻力指标改善,具有较高的安全性。但是本研究具有一定的局限性,主要为样本量较少,且未对患者孕后期的指标水平进行分析,导致研究结论具有一定的偏颇,后期应扩大样本量,并对患者整个孕期的指标水平进行监测,以证实相关结论。

#### [参考文献]

- [1] 陈静,邓健美,周瑞娟,等.复发性流产患者胎盘绒毛中 FTO mRNA 和 ALKBH5 mRNA 水平表达及临床价值研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(6):71-74,97.
- [2] 朱亚茹,郑晶.从免疫细胞的变化探讨不明原因复发性流产的病因和治疗[J].中国性科学,2023,32(2):87-91.
- [3] 蒋莎,贾丹,李娜,等.补肾活血法对肾虚血型不明原因复发性流产血栓前状态和血管生成因子的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(8):4250-4254.
- [4] 李聪聪,赵爱民.高凝状态对复发性流产的影响和处理[J].实用妇产科杂志,2022,38(4):244-247.
- [5] 莫琳玲,彭丹,宋金玲,等.低分子肝素与小剂量阿司匹林治疗复发性流产血栓前状态的效果及其免疫调节作用研究[J].中国性科学,2022,31(9):81-85.
- [6] 吕霄,唐海,张建伟.复发性流产诊断标准的研究进展[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2022,41(1):74-78.
- [7] 孔晓晓,陈萍,牛建梅,等.自身免疫相关复发性流产子宫动脉及子宫内膜超声参数分析[J].诊断学理论与实践,2023,22(6):550-554.
- [8] 郭银霞,王荣跃,楼文文,等.性激素水平异常和流产组织基因拷贝数变异与女性复发性流产关系分析[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(3):290-291,294.
- [9] QUENBY S,戴荣源.肝素治疗复发性流产和遗传性血栓病妇女不能提高活产率[J].中国临床药理学杂志,2023,39(15):2221.
- [10] 董利利,任二女.调冲汤加减联合低分子肝素钙治疗肾虚血型复发性流产合并抗磷脂综合征的临床效果及安全性观察[J].贵州医药,2023,47(4):567-568.
- [11] 梁荣丽,罗宋.低分子肝素联合小剂量阿司匹林对原因不明复发性流产患者血栓前状态及免疫功能的影响[J].中国计划生育学杂志,2019,27(2):184-188.
- [12] 李新新,丁金萍.保胎灵胶囊联合烯丙雌醇治疗习惯性流产的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(5):975-979.
- [13] 华彩红,郝尚辉,赵淑珍,等.滋肾育胎丸联合烯丙雌醇治疗复发性流产的疗效及其对患者性激素水平的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(2):139-142.
- [14] 毕艳慧.烯丙雌醇联合低分子肝素对复发性流产患者子宫动脉血流阻力及性激素水平的影响[J].首都食品与医药,2021,28(6):56-57.
- [15] 王晓清,张新华.固肾安胎丸联合烯丙雌醇片对复发性流产患者凝血功能及妊娠结局的影响[J].临床研究,2023,31(11):130-133.