

·论著·

不明原因复发性流产的临床治疗方案分析

胡晶晶,王超,向卉芬,王影,吴荣,许孝凤,魏兆莲,曹云霞

【摘要】目的 探讨小剂量阿司匹林、低分子肝素、泼尼松、阿司匹林联合低分子肝素治疗不明原因复发性流产(URSA)的临床效果。方法 回顾性分析2014年1月—2018年4月就诊于安徽医科大学第一附属医院生殖中心连续发生2次及以上妊娠早期自然流产的病因不明患者,因输卵管因素要求通过辅助生殖技术助孕,行人工周期冷冻胚胎移植的患者共1 013例。所有患者均给予同样的人工周期激素替代治疗,对照组(596例)不加用抗凝药物,观察组(417例)再分为单药泼尼松组、单药阿司匹林组、单药低分子肝素组和阿司匹林联合低分子肝素组4个亚组,加用的上述药物均使用到孕12周(成功妊娠的患者)。比较对照组和观察组、观察组各亚组间生化妊娠率、临床妊娠率、流产率及分娩率。结果 观察组与对照组生化妊娠率和早期流产率差异有统计学意义($P < 0.05$),各组临床妊娠率和分娩率差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中,单药阿司匹林组、单药低分子肝素组及阿司匹林联合低分子肝素组生化妊娠率均高于对照组($P < 0.05$);单药阿司匹林组、阿司匹林联合低分子肝素组早期流产率均低于对照组($P < 0.05$)。结论 对于URSA患者实施辅助生殖技术,在人工周期激素替代治疗中,加用抗凝药物至孕12周,可以改善URSA患者的妊娠结局,且低分子肝素的使用对于胚胎着床更有利,确定临床妊娠后加用阿司匹林能更有效地降低早期流产率。因此,URSA患者行人工周期胚胎移植加用抗凝药物治疗值得推荐。

【关键词】 流产,习惯性;阿司匹林;肝素;低分子量;泼尼松;妊娠率;早产;分娩

Treatment in Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion HU Jing-jing, WANG Chao, XIANG Hui-fen, WANG Ying, WU Rong, XU Xiao-feng, WEI Zhao-lian, CAO Yun-xia. Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics, Biopreservation and Artificial Organs, Anhui Provincial Engineering Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230031, China
Corresponding author: CAO Yun-xia, E-mail: caoyunxia6@163.com

【Abstract】 **Objective:** To investigate the clinical efficiency of aspirin, low molecular heparin, metacortandracin, and aspirin combined with low molecular heparin in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA). **Methods:** A total of 1 013 women with URSA who accepted the artificial cycle freezing embryo transfer (FET) were enrolled from January 2014 to April 2018. 596 patients in the control group were not treated with the additional drugs besides the artificial cycle. 417 patients treated with the additional drugs from the menstruation end to the 12 weeks of pregnancy in the experimental group were divided into four subgroups (aspirin, low molecular heparin, metacortandracin and aspirin combined with low molecular heparin). F test and χ^2 test were used to analyze the differences in the biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, early abortion rate and parturition rate. **Results:** There were significant differences in the biochemical pregnancy rate and early abortion rate between the control group and the experimental group ($P < 0.05$). The biochemical pregnancy rate of aspirin subgroup, low molecular heparin subgroup and aspirin combined with heparin subgroup were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The early abortion rate of aspirin subgroup and the aspirin combined with heparin subgroup were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). However, there were no significant differences in the clinical pregnancy rate and parturition rate between the two groups, and among those subgroups ($P > 0.05$). **Conclusions:** For those patients with URSA undergoing FET, the additional anticoagulant drugs besides the artificial cycle may improve the pregnancy outcomes. The low molecular heparin is helpful for embryo implantation, while aspirin may effectively reduce the rate of early abortion. Therefore, the additional treatment with anticoagulant drugs is worth recommending for those patients with URSA undergoing FET.

【Keywords】 Abortion, habitual; Aspirin; Heparin, low -molecular -weight; Prednisone; Pregnancy rate; Premature birth; Parturition

(J Int Reprod Health/Fam Plan, 2018, 37: 382-384)

作者单位 230031 合肥,安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心,安徽医科大学生殖健康与遗传安徽省重点实验室,安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心
通信作者:曹云霞 E-mail: caoyunxia6@163.com

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 定义为与同一性伴侣连续2次或2次以上在28孕周前的流产。近年来RSA的发病率有增高的趋势, 约为1%~3%^[1]。RSA病因复杂, 目前已知的病因有遗传因素、解剖因素、感染因素、内分泌因素、自身免疫性疾病及环境因素, 此外仍有约50%~60%的患者病因不明, 称为不明原因复发性流产(URSA)^[2]。目前研究证实反复流产患者与免疫因素导致的胎盘微血管栓塞关系密切, 临床治疗药物包括阿司匹林、低分子肝素和泼尼松等^[3]。本研究回顾性分析安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心(我中心)收治的417例URSA患者妊娠早期使用不同抗凝药物的临床效果, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月—2018年4月就诊于我中心已连续发生2次及以上妊娠早期自然流产的病因不明患者, 因输卵管因素要求通过辅助生殖技术助孕, 行人工周期冷冻胚胎移植的患者共1 013例。纳入标准 ①夫妻双方染色体核型均正常; ②盆腔彩色超声检查无生殖道器质性病变, 除外生殖道感染; ③生殖内分泌激素、抗磷脂抗体、抗核抗体等自身免疫抗体均阴性; ④无血栓形成倾向等基础疾病; ⑤男方精液常规检查无异常^[4]。选择未使用任何辅助药物患者为对照组(596例), 使用药物者为观察组(417例)。根据移植日当天不同药物的使用情况将观察组分为单药阿司匹林组(202例)、单药泼尼松组(33例)、单药低分子肝素组(90例)和阿司匹林联合低分子肝素组(92例)4个亚组。观察组和对照组、观察组各亚组间的年龄、流产次数比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1和表2。

表1 观察组与对照组一般资料比较

组别	n	年龄(岁) $\bar{x}\pm s$	流产次数[M(P_{25} , P_{75})]
观察组	417	32.48±4.40	2(2, 3)
对照组	596	32.83±4.13	2(2, 3)
t或Z		1.292	14.677
P		0.197	0.066

表2 观察组各亚组间一般资料比较

组别	n	年龄 (岁) $\bar{x}\pm s$	流产次数 [M(P_{25} , P_{75})]
单药泼尼松组	33	32.06±3.76	2(2, 3)
单药阿司匹林组	202	33.02±4.58	2(2, 3)
单药低分子肝素组	90	32.34±4.36	2(2, 3)
阿司匹林联合低分子肝素组	92	31.83±3.85	2(2, 3)
F或Z		1.859	0.190
P		0.136	0.979

1.2 治疗方案 所有患者均给予同样的人工周期激素替代治疗, 月经第2天开始予补佳乐(拜耳医药保健有限公司)

3 mg口服 2次/d, 子宫内膜达8 mm以上加用黄体酮(浙江仙琚制药股份有限公司)60 mg肌肉注射, 1次/d, 内膜转化后行囊胚移植。观察组除补佳乐及黄体酮治疗外, 在月经干净后分别加用阿司匹林(沈阳奥吉娜制药有限公司)100 mg口服 2次/d, 泼尼松(山东新华制药公司)5 mg口服 1次/d, 低分子肝素钠(天津红日制药有限公司)4 000 IU皮下注射 1次/d, 口服阿司匹林100 mg 2次/d同时低分子肝素钙4 000 IU皮下注射 1次/d。加用抗凝药物至移植后14 d测血hCG大于50 IU/L确定为生化妊娠。移植后30 d行B型超声检查提示正常宫内妊娠(宫腔内可见妊娠囊、胚芽及心管搏动)确定为临床妊娠。成功妊娠后, 所有药物均使用到孕12周, 治疗过程中禁止患者服用其他药物, 定期检查凝血功能等血液指标。

1.3 观察指标 以生化妊娠率和临床妊娠率作为治疗效果的评价指标。①生化妊娠率=妊娠例数/总例数×100%。②临床妊娠率=临床妊娠数/总例数×100%。③早期流产率=临床妊娠后, 发生在12周以前的流产称为早期流产, 早期流产率=早期流产数/临床妊娠数×100%。④分娩率=孕足月活产分娩, 分娩率=分娩数/(分娩数+继续妊娠数)×100%。

1.4 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。定量资料不符合正态分布的数据用中位数(四分位数)表示, 组间比较采用秩和检验; 符合正态分布的数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析。定性资料用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

各组患者生化妊娠率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其中单药泼尼松组与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 单药阿司匹林组、单药低分子肝素组及阿司匹林联合低分子肝素组生化妊娠率均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 单药阿司匹林组与单药低分子肝素组、单药低分子肝素组与阿司匹林联合低分子肝素组、单药阿司匹林组与阿司匹林联合低分子肝素组间比较差异均无统计学意义(χ^2 分别为0.868、0.782和0.058, $P>0.05$)。各组患者临床妊娠率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 观察组与对照组生化妊娠率与临床妊娠率比较

组别	n	生化妊娠率 [n(%)]	临床妊娠率 [n(%)]
对照组	596	246(41.3)	217(36.4)
观察组			
单药泼尼松组	33	18(54.5)	15(45.5)
单药阿司匹林组	202	115(56.9)**	88(43.6)
单药低分子肝素组	90	53(58.9)**	45(50.0)
阿司匹林联合低分子肝素组	92	51(55.4)*	39(42.4)
$\chi^2(P)$		24.104(0.000)	8.652(0.070)

注: 与对照组比较* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

各组患者早期流产率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。单药泼尼松组、单药低分子肝素组与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；单药阿司匹林组、阿司匹林联合低分子肝素组早期流产率均低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；单药阿司匹林组与阿司匹林联合低分子肝素组早期流产率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.058$, $P = 0.810$)。各组患者分娩率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 观察组与对照组早期流产率与分娩率比较

[%(n/n)]			
组别	n	早期流产率	分娩率 [#]
对照组	596	60.7(82/217)	77.8(105/135)
观察组			
单药泼尼松组	33	33.3(5/15)	75.0(6/8)
单药阿司匹林组	202	21.5(19/88)**	78.3(54/69)
单药低分子肝素组	90	28.9(13/45)	89.6(26/29)
阿司匹林联合低分子肝素组	92	20.5(8/39)*	71.0(22/31)
$\chi^2(P)$		10.339(0.035)	3.256(0.516)

注：与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, # 共有 5 例患者于妊娠晚期随访分娩率时失访，其中单药低分子肝素组 3 例、单药泼尼松组 2 例。

3 讨论

目前对于早期 RSA 的患者，没有明确的、具有可操作性的临床治疗指南。近年在流产发生的众多学说中，血栓前状态是较为热门的学说。Sood^[5]的研究发现，自然流产可能与血小板聚集度过高，胎盘出现微循环障碍，内部形成血管微血栓，导致胎盘梗死灌注不良、供血不足以及胎儿血栓形成，影响胎盘对于胎儿营养物质以及氧气的供应有关^[6]。阿司匹林是传统抗凝药物，能抑制血小板的释放反应，阻断血小板聚集，防止血栓形成，使胎盘血流量增加^[7-8]。低分子肝素具有持续快速的抗血栓作用，并能抑制补体活性，对细胞的侵袭力以及发育能力都有一定的作用与影响^[9]，其抗凝血因子 Xa 的活性，可抵制血栓的形成，对凝血酶及其他凝血因子影响不大，而且药物在胎盘的透过率低，对胎儿影响较小^[10]。泼尼松作为糖皮质激素，有抗炎、抗过敏的作用，可削弱对毛细血管壁、细胞膜的通透性^[11]，进而减少炎性介质和组胺的释放，其免疫抑制作用较强，使免疫复合物的形成减少，降低免疫反应，在胚胎种植过程中可防止免疫排斥^[12]。

本研究结果显示，使用激素类药物泼尼松治疗 URSA 患者，其生化妊娠率、临床妊娠率及早期流产率与对照组无明显差异；使用阿司匹林、低分子肝

素、阿司匹林联合低分子肝素治疗 URSA 患者，其生化妊娠率明显提高，在随访中发现单药阿司匹林组及阿司匹林联合低分子肝素组的早期流产率明显降低，但分娩率无明显差异。因此，在妊娠早期使用抗凝类药物可以改善 URSA 患者的妊娠结局，且妊娠早期低分子肝素的使用对于胚胎着床更有利，确定临床妊娠后加用阿司匹林能更有效地降低早期流产率，抗凝药物的治疗值得推广应用。但临床上抗凝药物使用多为试验性治疗，没有一个规范的准则，存在很多使用过度、过量的现象^[13]。本研究以疗效观察为主，数据显示仍有患者不能获得妊娠，其流产机制及药物不良反应研究尚不足，今后需更多的临床应用研究证实。

参 考 文 献

- [1] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2013, 99(1): 63.
- [2] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1103-1111.
- [3] Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (10): CD000112.
- [4] Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage [J]. Obstet Gynecol Surv, 2013, 68(6): 445-466.
- [5] Sood R. Thrombophilia and fetal loss: Lessons from gene targeting in mice [J]. Thromb Res, 2009, 123(Suppl 2): S79-S84.
- [6] Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? [J]. Hum Reprod, 2000, 15(8): 1830-1833.
- [7] Grandone E, Villani M, Tiscia GL. Aspirin and heparin in pregnancy [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(12): 1793-1803.
- [8] Giancotti A, La Torre R, Spagnuolo A, et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(7): 1191-1194.
- [9] Weitz J. Low molecular weight heparins [J]. Reactions Weekly, 2006, 1132(1): 16.
- [10] Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception [J]. Hum Reprod Update, 2008, 14(6): 623-645.
- [11] Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss [J]. N Engl J Med, 1997, 337(3): 148-153.
- [12] Thum MY, Bhaskaran S, Abdalla HI, et al. Prednisolone suppresses NK cell cytotoxicity in vitro in women with a history of infertility and elevated NK cell cytotoxicity [J]. Am J Reprod Immunol, 2008, 59(3): 259-265.
- [13] 徐婧, 吴凡, 李言, 等. 77776 条生殖医学中心门诊用药医嘱点评与分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 113-116.

(收稿日期 2018-05-21)

[本文编辑 秦娟]