

低分子肝素钠联合地屈孕酮治疗先兆流产的临床观察

李 慧*, 吴小妹, 周玉华(海南医学院附属医院产科, 海口 570100)

中图分类号 R711.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2499-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.15

摘要 目的:观察低分子肝素钠联合地屈孕酮治疗先兆流产的疗效和安全性。方法:回顾性分析72例先兆流产妊娠期妇女资料,按用药的不同分为对照组(36例)和观察组(36例)。对照组妊娠期妇女口服地屈孕酮片起始剂量40 mg,1日后每12 h 1次,每次10 mg。观察组妊娠期妇女在对照组治疗的基础给予低分子肝素钠注射液5 000 U,腹壁皮下注射,每日1次。两组均用药1周。观察两组妊娠期妇女的临床疗效,腰酸、阴道流血、腹痛时间及总治疗时间,新生儿出生体质量、妊娠期妇女分娩时妊娠天数,治疗前后超敏C反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平及不良反应发生情况。结果:观察组妊娠期妇女总有效率显著高于对照组(91.7% vs. 80.6%),腰酸、阴道流血、腹痛时间及总治疗时间均显著短于对照组,新生儿出生体质量、妊娠期妇女分娩时妊娠天数均显著多于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组妊娠期妇女hs-CRP、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组妊娠期妇女hs-CRP、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组妊娠期妇女不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,低分子肝素钠联合地屈孕酮治疗先兆流产的疗效和安全性均较好。

关键词 低分子肝素钠;地屈孕酮;先兆流产;疗效;安全性

Clinical Observation of Low-molecular-weight-heparin-sodium Combined with Dydrogesterone in the Treatment of Threatened Abortion

LI Hui, WU Xiaomei, ZHOU Yuhua (Dept. of Obstetrics, the Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of low-molecular-weight-heparin-sodium combined with dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. METHODS: Medical information of 72 patients with threatened abortion were analyzed retrospectively and divided into control group (36 cases) and observation group (36 cases). Control group was given Dydrogesterone tablet with initial dose of 40 mg, one day later every 12 h 10 mg/time. Observation group was additionally given abdominal subcutaneous injection of Low-molecular-weight-heparin-sodium injection 5 000 U, once a day, on the basis of control group. Both groups were treated for a week. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and lumbar acid, vaginal bleeding, ab-

mid for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2012, 9(2): 111-114.

[7] Yang J, Zhou Y, Min K, et al. S-1-based vs non-S-1-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33): 11886-11893.

[8] Neumann J, Reu S, Kirchner T. Prognostic marker profiles for risk of distant metastases in colorectal cancer[J]. *Pathologe*, 2012, 33(1): 39-44.

[9] 王锡山. 结直肠癌综合治疗的规范化实施[J]. *中国实用外科杂志*, 2012, 30(4): 260-264.

[10] 刘驰, 万春, 曾峰, 等. 射频消融合并化疗泵植入治疗大肠癌异时性肝转移的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(8): 3553-3554.

[11] Vog TJ, Dommermuth A, Heinle B, et al. Colorectal cancer liver metastases: long-term survival and progres-

sion-free survival after thermal ablation using magnetic sonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy in 594 patients: analysis of prognostic factors [J]. *Invest Radiol*, 2014, 49(1): 48-56.

[12] 杨广辉, 刘立民, 韩正祥, 等. 经导管肝动脉化疗栓塞联合经皮穿刺微波凝固治疗对原发性肝癌患者Th22细胞数量和功能的影响[J]. *中华消化病与影像杂志: 电子版*, 2015, 5(2): 81-85.

[13] 张呈, 陈昌南, 林云笑, 等. 替吉奥联合经肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝细胞癌的疗效观察[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(1): 55-57.

[14] Goos JA, Coupe VM, Diosdado B, et al. Aurora kinase A (AUR-KA) expression in colorectal cancer liver metastasis is associated with poor prognosis[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(9): 2445-2452.

(收稿日期: 2016-11-07 修回日期: 2017-04-19)

(编辑: 陈 宏)

* 主治医师。研究方向: 妇产科。E-mail: 1551595440@qq.com

dominal pain time, total treatment time, neonatal birth weight were also observed. The levels of hs-CRP, fibrinogen, D-dimer and platelet, the occurrence of ADR were observed before and after treatment. RESULTS: The total response rate of observation group was significantly higher than that of control group(91.7% vs. 80.6%), the backache, vaginal bleeding, abdominal pain time and total treatment time of observation group were significantly shorter than those of control group, the neonatal birth weight and gestational age of observation group were significantly more than those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of hs-CRP, fibrinogen, D-dimer and platelet between 2 group ($P > 0.05$); after treatment, the levels of hs-CRP, fibrinogen, D-dimer and platelet in 2 groups were significantly lower than before, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Based on routine treatment, low-molecular-weight-heparin-sodium combined with dydrogesterone shows good therapeutic efficacy and safety for threatened abortion.

KEYWORDS Low-molecular-weight-heparin-sodium; Dydrogesterone; Threatened abortion; Therapeutic efficacy; Safety

先兆流产是妊娠早期较为常见的一种并发症,临床主要表现为宫口未开、阴道流血,部分妊娠期妇女同时伴有下腹疼痛,若未及时有效地治疗可进展为完全流产或不完全流产,严重威胁妊娠期妇女及胎儿的生命健康^[1]。先兆流产的临床治疗主要以孕酮和绒毛膜促性腺激素等药物为主,尽管有一定的疗效,但部分妊娠期妇女疗效欠佳^[2-3]。地屈孕酮是一种口服孕激素,其结构与内源性孕激素相近,在治疗先兆流产的应用中较为广泛^[4]。有研究表明,治疗先兆流产时使用低分子肝素钠可改善妊娠期妇女的生活质量,提高疗效^[5-6]。但对于两药联用是否具有更好的疗效,目前鲜有报道。为此,在本研究中笔者分析了低分子肝素钠联合地屈孕酮治疗先兆流产的疗效和安全性,旨在临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2015年1月—2016年1月在我院妇产科接受治疗的72例先兆流产妊娠期妇女资料,按用药的不同分为观察组(36例)和对照组(36例)。两组妊娠期妇女年龄、孕次、孕周等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组妊娠期妇女基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄,岁	孕次,次	孕周,周
观察组	36	26.6±2.9	1.7±0.2	7.0±1.1
对照组	36	26.0±2.5	2.0±0.4	7.5±1.4
F/ χ^2		0.912	0.893	0.602
P		0.323	0.349	0.473

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)阴道少量或中等量出血,且无组织物排出;(2)孕周5~10周;(3)无习惯性流产史;(4)B超检

查示胚胎发育和孕囊均符合孕周大小^[7]。排除标准:(1)同时患有晚期癌症、精神病、严重肝肾损伤等疾病者;(2)妊娠期间未服用其他保胎药物者;(3)对本研究所用药物过敏者。

1.3 治疗方法

所有妊娠期妇女治疗时均减少活动,尽量卧床,注意休息,同时给予口服叶酸、维生素E等常规治疗。在此基础上,对照组妊娠期妇女口服地屈孕酮片(荷兰Bbott Healthcare Products B.V.,规格:10 mg/片,注册证号:H20130110)起始剂量40 mg,1日后每12 h 1次,每次10 mg。观察组妊娠期妇女在对照组治疗的基础给予低分子肝素钠注射液(意大利Alfa Wassermann S.p.A.,规格:2 000 U,注册证号:H20140280)5 000 U,腹壁皮下注射,每日1次。两组均用药1周。治疗过程中定期复查阴道出血情况、人绒毛膜促性腺激素含量、胎儿情况及凝血纤溶指标,若用药后出现牙龈出血,甚至颅内出血等出血反应时,立即停药,严重者需输注血小板、激素等药物或血浆置换。两组妊娠期妇女停药标准为孕酮值正常、B超检查胎儿发育较好且凝血纤溶指标恢复正常。

1.4 观察指标

观察两组妊娠期妇女腰酸、阴道流血、腹痛缓解时间及总治疗时间,新生儿出生体质量、妊娠期妇女分娩时妊娠天数,治疗前后超敏C反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平及不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

显效:腹痛症状完全消失,阴道流血完全停止,B超与妇科检查均证实为正常妊娠;有效:腹痛症状有一定改善,阴道流血减少,B超与妇科检查证实均为正常妊娠;无效:胚胎停止发育,阴道流血不止,出现完全或不完全流产^[8]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例

数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料 $\bar{x} \pm s$ 以表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组妊娠期妇女临床疗效比较

观察组妊娠期妇女总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组妊娠期妇女临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	36	21(58.3)	12(33.3)	3(8.3)	91.7
对照组	36	16(44.4)	13(36.1)	7(19.4)	80.6
χ^2					3.382
P					0.040

2.2 两组妊娠期妇女腰酸、阴道流血、腹痛时间及总治疗时间比较

观察组妊娠期妇女腰酸、阴道流血、腹痛时间及总治疗时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组妊娠期妇女腰酸、阴道流血、腹痛时间及总治疗时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 3 Comparison of backache, vaginal bleeding, abdominal pain time and total treatment time between 2 groups($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	腰酸	阴道流血	腹痛时间	总治疗时间
观察组	36	1.5±0.2	2.9±0.6	2.0±0.4	17.0±2.6
对照组	36	1.9±0.2	3.3±0.8	2.6±0.5	22.1±2.9
t		3.904	3.731	3.592	3.394
P		0.030	0.034	0.036	0.040

2.3 两组妊娠期妇女分娩时妊娠天数及新生儿出生体质量比较

观察组新生儿出生体质量、妊娠期妇女分娩时妊娠天数均显著多于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组妊娠期妇女分娩时妊娠天数及新生儿出生体质量比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of gestational age and neonatal birth weight between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	新生儿出生体质量,g	分娩时妊娠天数,d
观察组	36	2 903.4±230.6	272.1±23.6
对照组	36	2 761.3±223.4	216.3±20.1
t		3.209	3.684
P		0.044	0.035

2.4 两组妊娠期妇女治疗前后hs-CRP、纤维蛋白原、D-

二聚体、血小板水平比较

治疗前,两组妊娠期妇女hs-CRP、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组妊娠期妇女hs-CRP、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表5。

表5 两组妊娠期妇女治疗前后hs-CRP、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of the levels of hs-CRP, fibrinogen, D-dimer and platelet between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间段	hs-CRP,ng/mL	纤维蛋白原,g/L	D-二聚体, μ g/L	血小板, $\times 10^9 L^{-1}$
观察组	36	治疗前	93.1±11.3	1.92±0.12	4.31±0.33	253.2±34.1
		治疗后	51.5±7.2**	1.67±0.10**	3.72±0.28**	214.6±31.0**
对照组	36	治疗前	94.7±12.6	1.96±0.13	4.40±0.35	258.1±35.3
		治疗后	70.4±9.4*	1.79±0.11*	3.99±0.31*	231.3±32.4*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.5 不良反应

观察组妊娠期妇女出现2例头晕头痛、1例恶心呕吐、2例丙氨酸转氨酶升高,不良反应发生率为13.9%;对照组妊娠期妇女出现1例头晕头痛、1例恶心呕吐、2例丙氨酸转氨酶升高,不良反应发生率为11.1%。两组妊娠期妇女不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。出现不良反应的妊娠期妇女均未进行停药处理,所有症状均可自行恢复正常。

3 讨论

先兆流产是指孕早期出现流产的现象,经综合性保胎治疗后能够继续妊娠,是妇产科常见病之一^[9]。有研究表明,机体凝血活性物质抗磷脂抗体是先兆流产发生的关键致病因素之一,该物质可促进凝血并激活血小板,导致血小板发生聚集,形成血栓^[10];同时,其还可与血管内皮细胞膜中的磷脂结合,改变细胞功能,干扰花生四烯酸的生成,减少前列环素的释放,使前列环素与血栓素比值急剧降低,造成胎盘乃至全身血管出现痉挛缺血,胎盘循环出现局部血栓栓塞及血管梗塞,最终导致流产^[11]。有研究认为,抗凝治疗可有效改善妊娠结局^[12]。

低分子肝素钠可有效增加机体抗凝血酶Ⅲ的活性,降低胎盘局部血管阻力,降低血液黏度,改善血液高凝状态^[13-14];此外,该药还可有效阻断纤维蛋白原转化为纤维蛋白,减少纤维蛋白沉积于胎盘血管基底膜,增加胎盘血液灌注,改善子宫内微环境,最终达到促胚胎发育

及胎儿生长的目的^[15-16]。地屈孕酮对孕酮受体具有较高的亲和力,可有效抑制子宫内膜前列腺素的合成与释放,减少炎性介质及细胞因子的释放,最终达到稳定子宫内膜及促胚胎发育的目的^[17]。

本研究结果显示,观察组妊娠期妇女总有效率显著高于对照组,腰酸、阴道流血、腹痛时间及总治疗时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义。这提示,低分子肝素钠联合地屈孕酮可提高疗效,缓解症状。观察组新生儿出生体质量、妊娠期妇女分娩时妊娠天数均显著多于对照组,治疗后两组妊娠期妇女hs-CRP、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,低分子肝素钠联合地屈孕酮不仅可有效增加胎儿体质量,延长妊娠时间,提高分娩质量,还能改善妊娠期妇女局部血液高凝状态,增加胎盘血流供应。安全性方面,两组妊娠期妇女不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示,低分子肝素钠联合地屈孕酮的安全性较好。

综上所述,在常规治疗的基础上,低分子肝素钠联合地屈孕酮治疗先兆流产的疗效和安全性均较好。由于本研究纳入的样本量较小,未对药物的作用机制进行探讨,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Şükür YE, Göç G, Köse O, *et al.* The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2014, 15(4):239-242.

[2] Beigi A, Esmailzadeh A, Pirjani R. Comparison of risk of preterm labor between vaginal progesterone and 17-alpha-hydroxy-progesterone caproate in women with threatened abortion: a randomized clinical trial[J]. *Int J Fertil Steril*, 2016, 10(2):162-168.

[3] Shobeiri SS, Rahmani Z, Hossein Nataj H, *et al.* Uterine natural killer cell and human leukocyte antigen-G1 and human leukocyte antigen-G5 expression in vaginal discharge of threatened-abortion women: a case-control study[J]. *J Immunol Res*, 2015, doi:10.1155/2015/692198.

[4] Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(6):422-430.

[5] 褚红女,黄荷凤.肝素在产科中的应用[J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(4):252-253.

[6] 吴少平.肝素治疗先兆流产的临床观察[J]. *中国医药指南*, 2009, 7(17):36-37.

[7] 邵永红,王芸,阮彩霞.黄体酮联合间苯三酚治疗早期先兆流产的临床观察[J]. *中国药房*, 2014, 25(12):1092-1094.

[8] 乐杰. *妇产科学*[M]. 7版.北京:人民卫生出版社, 2008:94-105.

[9] 杨元娟,朱付凡.血栓形成倾向与自然流产[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2005, 13(6):119-121.

[10] 沈杨,胡娅莉.止血功能异常与复发性流产[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008, 24(10):788-789.

[11] Petriglia G, Palaia I, Musella A, *et al.* Threatened abortion and late-pregnancy complications: a case-control study and review of literature[J]. *Minerva Ginecol*, 2015, 67(6):491-497.

[12] Hanita O, Roslina O, Azlin MI. Maternal level of pregnancy-associated plasma protein A as a predictor of pregnancy failure in threatened abortion[J]. *Malays J Pathol*, 2012, 34(2):145-151.

[13] 杨怡珂,林建华.丹参和低分子肝素在多种产科疾病中的应用[J]. *现代妇产科进展*, 2008, 17(9):708-710.

[14] Schleussner E, Kamin G, Seliger G, *et al.* Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(9):601-609.

[15] 胡汉苹,王君洁,黄伏连,等.低分子肝素治疗抗心磷脂抗体阳性引起流产的疗效观察[J]. *现代妇产科进展*, 2005, 14(5):412-413.

[16] Deshpande AA, Madhavan P, Deshpande GR, *et al.* Novel, precise, accurate ion-pairing method to determine the related substances of the fondaparinux sodium drug substance: low-molecular-weight heparin[J]. *Sci Pharm*, 2015, 84(1):19-40.

[17] 梁毅,张伶俐,王晨露.地屈孕酮治疗先兆流产的系统评价[J]. *中国药房*, 2012, 23(38):3613-3618.

(收稿日期:2016-08-18 修回日期:2017-04-22)

(编辑:陈宏)