



肝素联合阿司匹林治疗不明原因复发性流产的疗效效果分析

吴镜容

合肥市第五人民医院妇产科 230000

【摘要】目的 分析肝素联合阿司匹林治疗不明原因复发性流产的疗效效果。**方法** 研究阶段为2013年1月-2017年6月,共纳入研究对象80例,均为不明原因复发性流产患者,两组均给予黄体酮、HCG、维生素E,将采取上述常规治疗手段作为对照组,观察组在上述治疗手段基础上采用肝素联合阿司匹林,比较两组临床效果。**结果** 治疗后活化部分凝血活酶时间延长,但无统计学意义, $P > 0.05$ 凝血酶时间延长,子宫动脉 S/D 值治疗后显著下降 ($P < 0.05$)。观察组活产率 87.5% (35/40) 显著高于对照组 62.5% (25/40) ($t=10.35$, $P < 0.05$)。**结论** 肝素钙联合阿司匹林治疗复发性流产有效且临床未见严重副作用,未见胎儿畸形发生。

【关键词】 肝素; 阿司匹林; 不明原因复发性流产; 疗效

【中图分类号】 R714.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2018) 02-100-02

复发性流产的病因复杂,可能是多因素共同作用的结果。有研究表明,约 55% 的自然流产与凝血缺陷导致的胎盘血管血栓和梗死有关。凝血系统和纤溶系统的紊乱可引起胎盘组织内大量血栓形成和纤维蛋白的沉积,从而导致反复流产^[1]。肝素联合阿司匹林作为抗凝物质治疗抗磷脂抗体阳性的复发性流产被人们熟知。本研究观察了肝素联合阿司匹林用于不明原因复发性流产患者的临床效果,并探讨其可能机制,现具体报道如下:

1. 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 1 月-2017 年 6 月我院收治的不明原因复发性流产患者 80 例,根据随机数字表法分为两组。观察组 40 例,年龄 22-39 岁,平均 (29.63±2.15) 岁;流产 2-7 次,平均 (3.69±0.86) 次。对照组 40 例,年龄 21-38 岁,平均 (29.62±2.14) 岁;流产 2-7 次,平均 (3.79±0.41) 次。所有患者均对本研究知情,并自愿签署知情同意书。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可对比性。

(1) 纳入标准:①超声及妇科检查排除子宫畸形、子宫黏膜下肌瘤或子宫内膜息肉,双附件均正常;②无全身感染性疾病,无生殖道感染。(2) 排除标准:①合并肿瘤、血液病患者;②精神障碍者;③本身患有严重心、肺、肝、肾疾病的患者。

1.2 方法

所有患者在经过尿检或者血人绒毛膜促性腺激素检测阳性,确认妊娠后立即用药。对照组治疗方案:口服黄体酮软胶囊(安琪坦,法国 Laboratoires Besins International,批准文号 H20090062)治疗,100 mg/次,2 次/d,直至妊娠 13 周。肌肉注射 HCG1000U,一天 1 次,7-14 天。口服叶酸 0.4mg,1 天 1 次,用至妊娠 12 周。口服维生素 E (海南海神同洲制药有限公司,100mg*30s,国药准字 H20063681),100mg,1 天 3 次。

观察组在此基础上联合肝素、阿司匹林,肝素(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字 H20060190)联合阿司匹林(呼伦贝尔康益药业有限公司,国药准字 H15020766)治疗,低分子肝素经皮下注射,5000U/次,1 次/12h,口服 50mg 阿司匹林,1 次/d,连续用药至妊娠 13 周。

1.3 观察指标

对比观察组用药前后凝血功能、子宫动脉血流情况。

对比两组妊娠结局,不良反应。

1.4 统计学分析

使用 SPSS19.0 统计学软件完成数据的处理与对比,计数

资料以 (n, %) 形式表示,通过卡方对其予以检验,计量资料则以 ($\bar{x} \pm s$) 的形式来表示,通过 t 对其予以检验,只有满足 $P < 0.05$ 时,才可认为差异在统计学当中存在意义。

2 结果

2.1 对比观察组用药前后凝血功能、子宫动脉血流情况

由表 1 可见,治疗后活化部分凝血活酶时间延长,但无统计学意义, $P > 0.05$ 凝血酶时间延长,子宫动脉 S/D 值治疗后显著下降 ($P < 0.05$)。

表 1 对比观察组用药前后凝血功能、子宫动脉血流情况

指标	治疗前	治疗后	F	P
PT (S)	12.39±0.71	12.26±0.03	1.486	0.135
INR	0.92±0.63	0.92±0.14	0.587	0.463
APTT (S)	34.66±7.98	36.98±8.58	1.535	0.245
TT (S)	15.79±2.33	24.01±16.88	20.635	0.000
FIB (g/L)	3.42±0.61	3.65±0.61	0.624	0.625
DD (mg/L)	0.41±0.39	0.32±0.29	1.463	0.146
左流速(cm/s)	54.82±19.45	51.46±18.41	0.735	0.524
左 S/D	6.99±2.79	5.01±1.77	5.797	0.014
左 RI	0.84±0.19	0.74±0.08	0.036	0.835
左 PI	2.33±0.64	1.89±0.52	0.725	0.645
右流速(cm/s)	54.01±18.34	49.61±16.79	0.416	0.624
右 S/D	6.84±2.23	5.49±16.46	5.356	0.378
右 RI	0.83±0.23	0.74±0.11	0.497	0.525
右 PI	2.41±0.71	1.94±0.52	0.824	0.309

2.2 对比两组妊娠结局,不良反应

观察组活产率 87.5% (35/40) 显著高于对照组 62.5% (25/40) ($t=10.35$, $P < 0.05$)。无低分子肝素依赖性血小板减少症发生,无新生儿畸形发生。

3 讨论

研究表明,复发性流产与血栓前状态密切相关,不同原因血栓前状态的具体作用环节不同,但最终均可引起凝血功能的异常增高和纤溶功能的降低,即形成高凝状态。血液高凝状态可能导致子宫胎盘部位血流状态改变,局部组织易形成微血栓,形成胎盘纤维沉着#胎盘梗死灶,从而引起胚胎缺血缺氧,最终导致胚胎发育不良或流产。研究发现,部分复发性流产患者存在底蜕膜、胎盘绒毛及脐带血管内血栓形成,此可能是促使胎儿死亡的重要原因之一^[2]。目前凝血纤溶功能改变在不明原因反复自然流产中的作用已引起临床重视。

阿司匹林可以抑制血小板聚集,低分子肝素通过抑制凝

(下转第 102 页)



小组类别	术后C反应蛋白 (mg/L)	术后血白细胞 (*10 ⁹ /L)	术后平均体温 (°C)
对照组 (n=50)	18.25±5.26	11.36±2.15	38.52±0.21
观察组 (n=50)	15.21±4.22	10.02±2.06*	37.21±0.11*
t	7.633	5.261	4.251
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05

备注: 和对照组相比, *P < 0.05。

表2 两组产妇产后切口感染比较情况 [n, %]

小组类别	子宫感染	腹部切口感染
对照组 (n=50)	4 (8.00%)	6 (12.00%)
观察组 (n=50)	1 (2.00%)*	1 (2.00%)*
t	4.251	8.562
P	< 0.05	< 0.05

备注: 和对照组相比, *P < 0.05。

3 讨论

剖宫产为临床常用解决异常分娩的方式。其为挽救高危孕产妇、异常分娩的重要手术方式。和以往相比, 我国行剖宫产技术明显有了提升, 在这种情况下, 进行剖宫产的人数也明显有所上升。术后切口感染率也有所增加。术后切口感染是常见产后并发症, 其不但会对产妇的恢复造成一定的影响, 延长了住院时长。也在无形中增加了产妇的心理以及经济负担。有文献证实, 和阴道分娩者相比, 剖宫产者发生术后感染的概率高出了5倍之多。

诸多文献证实, 引起剖宫产后腹部感染和切口创面的微环境, 产妇自身免疫情况以及卫生条件有着直接关系。在此同时也和大量使用抗生素滥用存在相关性。另外, 引起剖宫产术后感染的另外一个原因为下生殖道内源性细菌定植。这种情况导致的感染主要和手术前对于内源性感染阻断无效引起^[3]。

当前, 在进行剖宫产过程中, 术后一般对患者静滴抗生素, 使用此法预防术后切口感染, 但临床效果不显著, 有统计证实, 大约有12.00%的剖宫产者会出现切口感染, 另外孕产妇在围产期使用抗生素的安全性也有待进一步商榷, 当前还没有确切的循证医学证据支持该说法是有效的。

所以说, 对于预防剖宫产术后切口感染的先决条件为: 排除术前感染, 强化无菌操作。使用科学、合理的方式使用抗生素, 进而达到术前、术中阻止内源性切口感染的目的。

碘伏为表面活性剂, 经增强剂形成的一类不定型络合物。碘伏溶液内存在的游离碘能够和菌体蛋白以及细菌蛋白酶产生卤化反应, 进而取得破坏蛋白生物学活性的效果。在此同时,

其也具备良好的生物活性以及乳化效果。在此同时实现破坏细菌细胞膜屏障的效果, 引起微生物死亡的效果。有文献证实, 在对患者进行剖宫产术前使用浓度为0.5%碘伏对阴道消毒。减少剖宫产切口以及子宫感染发生率。

在围术期预防性使用一代头孢菌素剖宫产术中在断脐之后以及术后静滴药物, 使用药物时间应在24h内使用完毕的给药方式。能取得较为满意的用药效果, 除了能提升药物安全性, 降低抗生素不良反应外, 也能减少患者治疗费用。有学者使用了第一代头孢菌素预防术后感染, 可取得一定的效果。

但值得说明的是, 造成产后创口感染的病原菌包含支原体、需氧菌、衣原体以及厌氧菌等, 单纯使用头孢菌素, 并不能完全抑制以上细菌。本组实验证实: 和对照组相比, 观察组术后体温、C-反应蛋白以及血白细胞水平明显较低, P < 0.05。和对照组相比, 观察组的切口感染以及子宫感染人数明显较低, P < 0.05。由此能看出, 以合理使用抗生素为基础, 使用浓度为0.5%的碘伏在术前对阴道进行消毒, 术中对宫腔进行冲洗, 减少术后子宫腔感染、创口感染的发生率。韩兴琼^[4]认为: 剖宫产术前准备用碘伏消毒阴道且术中碘伏消毒宫腔对于降低腹部切口感染率有十分显著的效果, 应当作为术前准备常规准备方式, 与本文相关研究结果相似。

因为本实验为100位产妇小样本研究, 会受到客观条件限制, 因此需要大样本进一步观察论证。随着我国流动人口数量明显增加, 当前在经济发达区域, 能够主动进行正规产检或者在临产之前, 已经有效排除生殖感染潜在性风险的外地孕妇并不多。在产妇临产后, 入院以及阴道试产失败, 威胁母婴生命安全者, 进行剖宫产手术过程中, 可以在使用抗生素为基础, 使用浓度为0.5%的碘伏对术前消毒阴道, 在手术过程中冲洗子宫腔, 此法值得进一步在临床中推广使用。

参考文献:

- [1] 赵菊梅, 许连芳. 高危孕产妇急诊剖宫产术护理干预中碘伏宫腔擦拭预防术后切口感染效果分析[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(11):1617-1618.
- [2] 秦巍, 刘红, 邢春自. 碘伏宫腔擦拭预防高危孕产妇急诊剖宫产术后切口感染的效果[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(20):103-105.
- [3] 余军辉, 周荷玲, 阮静, 等. 碘伏与苯扎溴铵在人工流产术中的消毒效果比较[J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(4):398-399.
- [4] 韩兴琼. 碘伏消毒阴道宫腔预防剖宫产腹部切口感染的临床研究[J]. 中国医学创新, 2010, 07(23):3-4.

(上接第100页)

血因子的活性, 两者联合使用, 从不同环节上抑制了微血栓的形成, 改善了胎儿的生长环境, 增加了活产率^[3]。从本研究中可以看出, 低分子肝素钙联合阿司匹林治疗复发性流产过程中, 母体并未出现严重副作用, 有部分患者出现少许牙龈出血, 在一定程度上提示凝血功能可能异常, 我们在用药过程中应该监测凝血功能变化, 如APTT大于正常1.5倍应降低药量或停药^[4]。观察组肝功能损伤多见, 但均为轻微损伤, 减少药量或者停药后短期复查往往即可恢复正常, 这与国内学者研究结果一致。注射部位出血及局部硬结发生率也比较高, 故每次注射药物后一定要延长按压时间, 出现硬结可局部土豆片外敷。

综上所述, 肝素钙联合阿司匹林治疗复发性流产有效且

临床未见严重副作用, 未见胎儿畸形发生。

参考文献:

- [1] 高玉霞, 董学彩, 王文翔, 盛修贵. miRNA-223-3p在不明原因复发性流产患者绒毛组织中表达以及在血管生成中的作用[J]. 安徽医药, 2018, 22(02):242-245.
- [2] 庄朝辉, 高伟, 方园, 李全利, 李春梅, 张涵. 肝素联合阿司匹林治疗不明原因复发性流产疗效分析[J]. 系统医学, 2017, 2(17):98-100.
- [3] 卞泉, 沈虹, 卞玉芬. 肝素联合阿司匹林治疗不明原因复发性流产的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(22):99-100.
- [4] 刘佳杰, 方小武, 陈捷, 韦剑洪. 高龄男性精子质量与不明原因复发性流产相关性分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(06):107-109.