

叶酸联合低分子肝素和小剂量阿司匹林治疗复发性流产的临床研究

王 丹, 潘长青, 邓艳梅, 张 勇*

绵阳市中心医院 妇产科, 四川 绵阳 621000

摘要: **目的** 探讨叶酸片联合低分子肝素钙注射液和小剂量阿司匹林肠溶片治疗复发性流产的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 1 月—2016 年 8 月绵阳中心医院收治的复发性流产患者 94 例为研究对象, 按照数表法将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 47 例。对照组皮下注射低分子肝素钙注射液, 5 000 IU/次, 1 次/d; 且口服阿司匹林肠溶片, 75 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服叶酸片, 0.4 mg/次, 1 次/d。所有患者均于确定妊娠后开始治疗, 并持续至临产或发生流产、早产。观察两组的临床疗效, 比较两组的激素水平、凝血指标、叶酸和同型半胱氨酸 (HCY) 的情况。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组的活产率分别为 85.11%、93.62%, 两组活产率比较差异无统计学意义。治疗后, 两组人绒毛膜促性腺激素 (HCG)、孕酮 (P)、雌二醇 (E₂) 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 水平明显降低, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 PAI-1 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 HCY 水平明显下降, 而叶酸水平明显升高, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 叶酸片联合低分子肝素钙注射液和小剂量阿司匹林肠溶片治疗复发性流产具有较好的临床疗效, 可改善激素水平, 降低 PAI-1 和 HCY 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 叶酸片; 低分子肝素钙注射液; 阿司匹林肠溶片; 复发性流产; 激素水平; 凝血指标; 叶酸; 同型半胱氨酸

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)09 - 1705 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.024

Clinical study on folic acid combined with low molecular weight heparin and small dose aspirin in treatment of recurrent spontaneous abortion

WANG Dan, PAN Chang-qing, DENG Yan-mei, ZHANG Yong

Department of Obstetrics and Gynecology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Folic Acid Tablets combined with Low-molecular-weight Heparin Calcium Injection and small dose Aspirin Enteric-coated Tablets in treatment of recurrent spontaneous abortion. **Methods** Patients (94 cases) with recurrent spontaneous abortion in Mianyang Central Hospital from January 2016 to August 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 47 cases. Patients in the control group were subcutaneous injection administered with Low-molecular-weight Heparin Calcium Injection, 5 000 IU/time, once daily. And Patients in the control group were also *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets, 75 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Folic Acid Tablets on the basis of the control group, 0.4 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated after pregnancy until delivery, miscarriage, and premature delivery. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and hormone levels, coagulation indexes, folic acid, and HCY in two groups were compared. **Results** After treatment, live birth rates in the control and treatment groups were 85.11% and 93.62%, respectively, and there was no difference between two groups. After treatment, the levels of HCG, P, and E₂ in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PAI-1 in the treatment group were significantly

收稿日期: 2017-06-21

作者简介: 王 丹 (1980—), 女, 四川绵阳人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 腹腔镜手术、肿瘤、优生优育、新西药的临床观察。

Tel: 18602821182 E-mail: 77896538@qq.com

*通信作者 张 勇 (1963—), 男, 四川绵阳人, 主任医师、教授, 研究生导师, 主要研究方向: 妇科肿瘤、急危重症、靶向治疗等。

decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of PAI-1 in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HCY in two groups were significantly decreased, but the levels of folic acid in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Folic Acid Tablets combined with Low-molecular-weight Heparin Calcium Injection and small dose Aspirin Enteric-coated Tablets has clinical curative effect in treatment of recurrent spontaneous abortion, can improve hormone levels, decrease the levels of PAI-1 and HCY, which has a certain clinical application value.

Key words: Folic Acid Tablets; Low-molecular-weight Heparin Calcium Injection; Aspirin Enteric-coated Tablets; recurrent spontaneous abortion; hormone levels; coagulation indexes; folic acid; HCY

复发性流产通常是指妇女妊娠后发生超过连续 2 次或以上的自然流产, 发生率高达 1%~2%^[1]。目前的研究认为, 造成女性复发性流产的原因很多, 如遗传、子宫解剖异常、感染和内分泌异常等, 这些病因均会通过各种机制最终导致机体抗凝和纤溶系统功能失调, 从而诱发流产^[2]。目前, 临床上常采用低分子肝素联合小剂量阿司匹林治疗复发性流产。叶酸是人体内重要的 B 族维生素, 参与体内许多重要化合物的形成、代谢, 并在细胞生长、分化和修复方面起着重要作用^[3]。同型半胱氨酸 (HCY) 是蛋氨酸在体内代谢的中间产物之一, 近年来的研究表明, 血液中 HCY 的水平升高与复发性流产密切相关^[4]。除此之外, 叶酸水平与 HCY 水平呈明显负相关。大量的研究已经证明通过补充叶酸可以有效地降低血清中 HCY 水平^[5]。因此, 本研究采用叶酸联合低分子肝素和小剂量阿司匹林治疗复发性流产, 取得了较好的临床效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2016 年 8 月绵阳中心医院收治的复发性流产患者 94 例为研究对象。年龄 25~38 岁, 平均 (30.5±3.4) 岁。本研究经绵阳市中心医院医学伦理委员会审批, 患者知情同意并签署同意书。

纳入标准^[6]: (1) 患者均流产 ≥ 2 次; (2) 夫妻双方均无家族遗传病史; (3) 夫妻双方的染色体核型结果均正常; (4) 子宫输卵管造影以及多普勒超声诊断无生殖器解剖学畸形; (5) 支原体、衣原体、巨细胞病毒、弓形虫以及梅毒螺旋体等病原体检查结果为阴性; (6) 抗磷脂抗体、抗核抗体以及抗精子抗体等相关抗体检测为阴性; (7) 近 3 个月内未进行过任何方式的维生素补充治疗; (8) 排除有明显肝肾疾病, 甲状腺功能异常的患者。

1.2 药物

低分子肝素钙注射液由法国葛兰素史克公司生产, 规格 0.2 mL: 2050 AXaIU, 产品批号 20150402; 阿司匹林肠溶片由沈阳澳华制药有限公司生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 20160211; 叶酸片由北京斯利安药业有限公司生产, 规格 0.4 mg/片, 产品批号 20160819。

1.3 分组和治疗方法

按照数表法将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 47 例。对照组年龄 25~37 岁, 平均 (31.1±2.3) 岁。治疗组年龄 26~38 岁, 平均 (30.8±2.2) 岁。两组患者一般资料比较无差异, 具有可比性。

对照组皮下注射低分子肝素钙注射液, 5 000 IU/次, 1 次/d; 且口服阿司匹林肠溶片, 75 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服叶酸片, 0.4 mg/次, 1 次/d。所有患者均于确定妊娠后开始治疗, 并持续至临产或发生流产、早产。

1.4 临床疗效判断标准^[7]

以患者维持妊娠至 28 周以上并获得活产儿为治疗成功, 治疗后胎儿发育停止或自然流产为治疗失败。统计两组足月分娩、早产活婴、早产死胎、流产胎儿的例数, 计算活产率。

活产率 = (足月分娩 + 早产活婴) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 激素水平 分别采集患者治疗前后的清晨空腹静脉血 3 mL, 静置 1 h, 3 000 r/min 离心 15 min 后收集上清液, 于 -80 °C 冰箱保存, 采用全自动电化学发光仪检测血清中雌二醇 (E₂)、孕酮 (P)、人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 水平。

1.5.2 凝血指标 采用 SYSmex CA7000 血凝分析仪测定患者治疗前后血小板、纤维蛋白原、活化部分凝血酶原时间 (APTT)、组织型纤溶酶原活化因子 (t-PA)、血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 水平。

1.6 不良反应观察

观察并比较两组患者治疗期间的瘀斑、皮疹、胃肠道反应、妊娠期并发症等不良反应情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组足月分娩 22 例, 早产活婴 18 例, 活产率 85.11%; 治疗组足月分娩 25 例, 早产活婴 19 例, 活产率 93.62%, 两组活产率比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组激素水平比较

治疗后, 两组 HCG、P、E₂ 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组凝血指标比较

治疗后, 治疗组 PAI-1 水平明显降低, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 PAI-1 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组叶酸和 HCY 比较

治疗后, 治疗组 HCY 水平明显下降, 而叶酸水平明显升高, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组发生胃肠道反应 1 例, 瘀斑 1 例, 停用药物后好转, 同时出现妊娠并发症 1 例, 不良反应发生率为 8.51%; 治疗组发生胃肠道反应 1 例, 瘀斑 2 例, 停用药物后好转, 同时出现妊娠期并发症 2 例, 不良反应发生率为 10.64%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	足月分娩/例	早产活婴/例	早产死胎/例	流产/例	活产率/%
对照	47	22	18	2	5	85.11
治疗	47	25	19	2	1	93.62

表 2 两组激素水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

Table 2 Comparison on hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	观察时间	HCG/(U·L ⁻¹)	P/(μg·L ⁻¹)	E ₂ /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	921.02 ± 89.21	8.34 ± 1.43	324.32 ± 32.39
	治疗后	5 982.12 ± 576.21*	20.72 ± 2.53*	434.01 ± 39.87*
治疗	治疗前	912.43 ± 78.56	8.56 ± 1.54	356.35 ± 40.54
	治疗后	6 987.34 ± 765.32* [▲]	31.02 ± 2.11* [▲]	543.76 ± 72.25* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

Table 3 Comparison on coagulation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	观察时间	血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	APTT/s	t-PA/(AU·mL ⁻¹)	PAI-1/(U·mL ⁻¹)
对照	治疗前	186.02 ± 54.01	3.02 ± 0.63	30.83 ± 2.25	0.41 ± 0.09	1.14 ± 0.15
	治疗后	185.32 ± 52.04	2.99 ± 0.75	32.41 ± 4.32	0.61 ± 0.12	1.27 ± 0.21
治疗	治疗前	190.43 ± 33.43	3.06 ± 0.74	31.25 ± 3.43	0.41 ± 0.13	1.12 ± 0.20
	治疗后	187.04 ± 45.26	2.92 ± 0.81	32.02 ± 4.05	0.35 ± 0.15	0.34 ± 0.14* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组叶酸和 HCY 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)Table 4 Comparison on folic acid and HCY between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	观察时间	血浆 HCY/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	红细胞叶酸/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	血浆叶酸/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	10.54 ± 2.21	443.12 ± 34.03	7.83 ± 1.25
	治疗后	10.43 ± 1.87	422.09 ± 43.35	8.01 ± 1.30
治疗	治疗前	10.03 ± 2.26	426.46 ± 46.04	7.45 ± 1.43
	治疗后	5.34 ± 2.02* [▲]	743.62 ± 54.81* [▲]	18.32 ± 3.85* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	瘀斑/例	妊娠并发症/例	发生率/%
对照	47	2	1	1	8.51
治疗	47	1	2	2	10.64

3 讨论

复发性流产是育龄期妇女比较常见的一种疾病,属于不育症范畴,该疾病患者通常会经历数次的妊娠和多次的流产,对患者的身心健康造成了严重影响。目前的研究认为影响复发性流产发生的因素较多,但是其确切的病理生理学机制尚未完全阐明,这给临床的诊治工作带来了较大的难度。目前较为一致的观点认为复发性流产的发生是由于各种危险因素如感染和内分泌异常等共同作用导致的机体抗凝和纤溶系统功能失调,引起胎盘和子宫血管出现高凝状态所致^[8]。

近年来以肝素和阿司匹林为代表的抗凝药物成为了治疗的主要临床方式。肝素是一种常见的抗凝剂,可以预防和改善子宫血栓状态,改善胎盘微循环。低分子肝素是经过化学分解或者酶催化裂解得到的肝素片段,抗凝效果更加优化。而且由于肝素的相对分子质量较大,不容易通过胎盘屏障,因此对胎儿的影响较小,目前还未见使用低分子肝素致胎儿畸形的报道,因此可以安全使用。梁庆芬^[9]研究了低分子肝素对复发性流产的临床治疗效果,得到的结果显示治疗后的总体活胎率(90.00%)显著高于对照组(62.00%),提示低分子肝素对不明原因的复发性流产患者的妊娠结局能起到一定的改善作用。另外,阿司匹林也是一种比较常用的抗凝药物,一般认为阿司匹林在 75~150 mg/d 的剂量范围内是安全的,可以在整个孕期服药。王慧娟等^[10]分析了肝素联合阿司匹林用于不明原因复发性流产的效果观察,经过治疗后 PAI-1 较治疗前显著降低,妊娠

成功率明显提高。在本研究中,对照组患者使用低分子肝素和小剂量阿司匹林联合治疗,结果两者治疗后可以有效地改善患者的激素状态,活产率达到 85.11%,与之前文献报道基本一致^[11-12]。

HCY 是一种人体内的含硫氨基酸,为蛋氨酸在体内代谢循环过程的中间产物,其正常值范围在 5~15 $\mu\text{mol/L}$,其浓度与叶酸水平显著相关,妊娠期出现高水平的 HCY 对胚胎有直接的毒性作用,可能引起死胎或流产。王小杰等^[13]发现复发性流产组 HCY 阳性者所占的比例(49.4%)显著高于对照组(6.67%)。在本研究中,同时给予了叶酸干预的治疗组与对照组相比,活产率略有提高,但是两组比较差异无统计学意义。在激素水平和凝血因子比较中,可以看出治疗组的 HCG、P、E₂ 水平不仅与治疗前比较显著改善,而且其改善程度明显优于对照组。充足的叶酸水平和低浓度的 HCY 与性激素密切相关,而且目前的研究普遍认为高水平的 HCY 可以介导血栓的形成,导致内皮细胞的损伤,继而诱导血小板黏附性增加和血小板释放生长因子^[4],以上两点可能是在本研究中治疗组在激素水平改善和凝血因子水平改善方面较治疗前显著的原因之一。药物的不良反应发生率在两组间比较未显示明显差异,提示采用联合叶酸增补的方法可以有效地提高复发性流产的临床疗效,而且安全性较好。

综上所述,叶酸片联合低分子肝素钙注射液和小剂量阿司匹林肠溶片治疗复发性流产具有较好的临床疗效,可改善激素水平,降低 PAI-1 和 HCY 水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] El Hachem H, Crepaux V, May-Panlou P, *et al.* Recurrent pregnancy loss: current perspectives [J]. *Int J Womens Health*, 2017, 9: 331-345. .
- [2] Saravelos S H, Regan L. Unexplained recurrent pregnancy loss [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2014, 41(1): 157-166.
- [3] Ebara S. The nutritional role of folate [J]. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017, doi: 10.1111/cga.12233.
- [4] Sztenc S. Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications [J]. *Ginekol Pol*, 2004, 75(4): 317-325.
- [5] 张原琪, 李欢诚, 卢丽珍, 等. 补充 VitB12 和叶酸对冠心病患者血清同型半胱氨酸水平的影响 [J]. *国际医药卫生导报*, 2016, 22(14): 2019-2021, 2038.
- [6] 张建平, 林其德, 李大金, 等. 复发性流产的诊断与治疗 [J]. *现代妇产科进展*, 2006, 15(7): 481-492.
- [7] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 25-27.
- [8] 王敬华, 张 弘. 不明原因复发性流产患者凝血功能状态观察 [J]. *山东医药*, 2016, 56(2): 82-83.
- [9] 梁庆芬. 低分子肝素治疗不明原因早期复发性流产的临床疗效研究 [J]. *中国临床新医学*, 2015, 8(4): 312-314.
- [10] 王慧娟, 唐淑稳. 肝素联合阿司匹林用于不明原因复发性流产患者效果观察 [J]. *山东医药*, 2016, 56(32): 89-91.
- [11] 张 高, 程玲慧. 低分子肝素联合小剂量阿司匹林对复发性流产患者激素水平、免疫功能的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(11): 67-69.
- [12] 唐 洪, 黄妙云, 谭 毅. 低分子肝素联合小剂量阿司匹林治疗 ACA 阳性复发性流产临床疗效分析 [J]. *海南医学*, 2012, 23(23): 13-14.
- [13] 王小杰, 任红玲. 同型半胱氨酸及 D-二聚体与复发性流产的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(14): 2007-2008.