

乐孕宁口服液联合低分子肝素钠治疗复发性流产的临床研究

李友云, 张 丽, 王永超

新乡市中心医院 生殖医学科, 河南 新乡 453000

摘 要: **目的** 探讨乐孕宁口服液联合低分子肝素钠注射液治疗复发性流产的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 8 月—2017 年 8 月新乡市中心医院收治的女性复发性流产患者 100 例为研究对象, 按照数表法将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组皮下注射低分子肝素钠注射液, 2 000 AxaIU/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服乐孕宁口服液, 10 mL/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的雌激素水平和生化指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 78.00%、92.00%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清人绒毛膜促性腺激素 (HCG)、雌二醇 (E_2) 和孕酮 (P) 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组雌激素水平明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血小板数 (PLT)、血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT) 水平明显降低, 组织型纤溶酶原活化因子 (t-PA) 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 PLT、PAI-1 和 APTT 水平显著低于对照组, 治疗组 t-PA 水平显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 乐孕宁口服液联合低分子肝素钠注射液治疗复发性流产具有较好的疗效, 能够升高雌激素水平, 改善 PLT、t-PA、PAI-1 和 APTT 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 乐孕宁口服液; 低分子肝素钠注射液; 复发性流产; 雌激素; 生化指标

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)03-0806-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.050

Clinical study on Leyunning Oral Liquid combined with low molecular weight heparin sodium in treatment of recurrent abortion

LI You-yun, ZHANG Li, WANG Yong-chao

Department of Reproductive Medicine, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Leyunning Oral Liquid combined with Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection in treatment of recurrent abortion. **Methods** Patients (100 cases) with recurrent abortion in Xinxiang Central Hospital from August 2016 to August 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were sc administered with Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection, 2 000 AxaIU/time, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Leyunning Oral Liquid on the basis of the control group, 10 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and estrogen levels and biochemical indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.00% and 92.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HCG, E_2 , and P in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the estrogen levels 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 PLT, PAI-1, and APTT in two groups were significantly decreased, but the levels of t-PA in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the biochemical indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Leyunning Oral Liquid combined with Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection has clinical curative effect in treatment of recurrent abortion, can increase estrogen levels, and improve the levels of PLT, t-PA, PAI-1, and APTT, which has a certain clinical application value.

Key words: Leyunning Oral Liquid; Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection; recurrent abortion; estrogen; biochemical index

收稿日期: 2019-01-08

作者简介: 李友云, 女, 河南辉县人, 主治医师, 硕士, 研究方向为生殖内分泌、不孕、妇产科。E-mail: yunllyou@sina.com

复发性流产在临床上是一种常见产科疾病，是指女性妊娠后，发生 2 次以上的自然流产，严重影响女性患者身心健康^[1]。临床上认为造成复发性流产的因素包括感染、遗传、内分泌异常和子宫解剖异常等，从而使患者凝血、纤溶系统发生紊乱，导致胎盘内纤维蛋白和血栓发生蓄积，诱发流产。目前常采用小剂量阿司匹林、低分子肝素治疗复发性流产^[2]。乐孕宁口服液是由黄芪、白术、党参、山药等组成的中药口服液，具有补肾安胎、健脾养血的功效^[3]。本研究选取新乡市中心医院收治的 100 例女性复发性流产患者为研究对象，研究乐孕宁口服液联合低分子肝素钠注射液的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 8 月—2017 年 8 月新乡市中心医院收治的女性复发性流产患者 100 例为研究对象，其中年龄 25~37 岁，平均 (28.43 ± 3.69) 岁，流产次数 2~6 次，平均 (3.45 ± 0.78) 次。

纳入标准：(1) 患者均确诊为复发性流产^[4]；(2) 所有患者流产次数 ≥ 2 次；(3) 所有患者均知情同意。

排除标准：(1) 患者为异位妊娠；(2) 患者服用过激素类、过保胎类药物；(3) 患者对本研究药物过敏；(4) 由于男方原因导致患者流产；(5) 伴有精神障碍患者，不能配合进行治疗。

1.2 药物

乐孕宁口服液由陕西关爱制药有限公司生产，规格 10 mL/支，产品批号 160519、170123；低分子肝素钠注射液由意大利阿尔法西格玛公司生产，规格 0.3 mL : 3 200 AxaIU，产品批号 160623、170119。

1.3 分组和治疗方法

按照数表法将所有患者随机分为对照组和治疗组，每组各 50 例。对照组年龄 25~36 岁，平均年龄为 (28.38 ± 3.61) 岁；流产次数 2~6 次，平均流产次数为 (3.49 ± 0.81) 次；治疗组年龄 25~37 岁，平均年龄为 (28.49 ± 3.74) 岁；流产次数 2~6 次，平均流产次数为 (3.38 ± 0.74) 次。两组患者一般资料无显著差异，具有临床可比性。

所有患者入院后均给予保护胃黏膜和预防呕吐等对症治疗。对照组患者皮下注射低分子肝素钠注射液，2 000 AxaIU/次，1 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服乐孕宁口服液，10 mL/次，3 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

治愈：本次妊娠能继续；无效：本次妊娠仍未成功。

总有效率 = 治愈/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 雌激素水平 两组患者于治疗前后使用全自动电化学发光仪测定患者血清中人绒毛膜促性腺激素 (HCG)、雌二醇 (E_2) 和孕酮 (P) 水平。

1.5.2 生化指标水平 两组患者于治疗前后抽取 5 mL 空腹肘静脉血，以 3 000 r/min 速度离心取上清，将上清液置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存代用，使用生化分析仪测定血小板数 (PLT)、血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)、组织型纤溶酶原活化因子 (t-PA) 水平和活化部分凝血活酶时间 (APTT)。

1.6 不良反应观察

观察两组患者在治疗过程中出现的不良反应，包括恶心、皮疹、腹痛和性欲改变等。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理，计数资料采用 t 检验，计量资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 39 例，无效 11 例，总有效率为 78.00%；治疗组治愈 46 例，无效 4 例，总有效率为 92.00%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

组别	n/例	治愈/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	39	11	78.00
治疗	50	46	4	92.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组雌激素水平比较

治疗后，两组患者血清 HCG、 E_2 和 P 水平平均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组患者雌激素水平明显高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组生化指标比较

治疗后，两组患者 PLT、PAI-1 和 APTT 水平均明显降低，t-PA 水平明显升高，同组治疗前后比

较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 PLT、PAI-1 和 APTT 水平均显著低于对照组, 治疗

组 t-PA 水平显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 两组雌激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on estrogen levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	$E_2/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$	$P/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	$\text{HCG}/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$
对照	治疗前	332.46 ± 16.78	8.43 ± 1.68	923.77 ± 32.48
	治疗后	$378.96 \pm 20.17^*$	$14.73 \pm 2.18^*$	$4\,385.79 \pm 195.46^*$
治疗	治疗前	333.09 ± 16.94	8.48 ± 1.71	924.69 ± 33.55
	治疗后	$438.59 \pm 23.44^{*\Delta}$	$19.39 \pm 3.21^{*\Delta}$	$5\,694.39 \pm 235.43^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: $^*P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\Delta}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\Delta}P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 3 Comparison on biochemical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	$\text{PLT}/(\times 10^9)$	$\text{t-PA}/(\text{U} \cdot \text{mL}^{-1})$	$\text{PAI-1}/(\text{AU} \cdot \text{mL}^{-1})$	APTT/s
对照	治疗前	193.49 ± 18.74	0.47 ± 0.09	1.09 ± 0.16	37.49 ± 4.39
	治疗后	$188.99 \pm 19.96^*$	$0.57 \pm 0.13^*$	$0.92 \pm 0.11^*$	$31.39 \pm 4.13^*$
治疗	治疗前	193.77 ± 18.85	0.48 ± 0.10	1.12 ± 0.15	37.62 ± 4.42
	治疗后	$173.56 \pm 19.37^{*\Delta}$	$0.69 \pm 0.15^{*\Delta}$	$0.54 \pm 0.08^{*\Delta}$	$28.68 \pm 3.93^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: $^*P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\Delta}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\Delta}P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生恶心 1 例, 腹痛 2 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 8.0%; 治疗组发生恶心 2 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 6.0%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

随着生活节奏加快和社会压力的增大, 女性机体内分泌系统容易发生紊乱, 近几年我国流产发生率逐年攀升, 严重影响女性患者身心健康^[6]。相关研究表明, 大约有一半复发性流产的具体病因无法进行解释, 也成为现阶段在临床上一种难治性不育症。复发性流产与机体血栓前状态密切相关, 患者凝血、纤溶系统发生紊乱, 导致胎盘内纤维蛋白和血栓发生蓄积, 诱发流产, 而凝血功能发生异常是机体内血栓形成的主要内在病因, 所以针对此病因, 有效地服用抗凝药物显得尤为必要^[7]。

肝素是一种临床上一种常用的抗凝药物, 能够有效地预防和改善女性患者子宫血栓状态, 从而使胎盘微循环得到改善。低分子肝素是经过酶催化裂解或化学分解从而得到的一种肝素片段, 其抗凝效果更好。并且由于肝素相对分子质量较大导致很难通过胎盘屏障, 所以该药物对胎儿影响较小, 未见

有致胎儿畸形相关报道^[8]。乐孕宁口服液的主要成分包括党参、黄芪、白术等, 具健脾养血、补中益气的功效^[3]。本研究结果表明采用孕宁口服液联合低分子肝素钠治疗复发性流产, 治疗后, 治疗组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

妊娠早期血清 HCG、P、 E_2 水平变化与先兆流产存在相关性, 动态观察血清 HCG、P、 E_2 水平变化可有效预测先兆流产的发生及妊娠结局^[9]。t-PA、PAI-1 活性和水平变化将直接影响血浆促凝和抗凝功能的状态, 监测复发性流产患者外周血 t-PA、PAI-1 的变化对抗凝治疗能起到指导作用^[10]。PT 测定是外源性凝血系统常用的筛查试验, APTT 是一个敏感且可靠的检查内源性凝血系统筛查试验, PT、APTT 缩短主要反映血液高凝状态^[11]。流产患者机体处于相对高凝状态, 导致纤维蛋白形成增多, PLT 活性增加^[12]。本研究结果表明两组患者血清 HCG、 E_2 和 P 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 并且治疗组升高程度较大 ($P < 0.05$); 两组患者 PLT、t-PA、PAI-1 和 APTT 水平均显著改善 ($P < 0.05$), 并且治疗组改善程度较大 ($P < 0.05$)。

综上所述, 乐孕宁口服液联合低分子肝素钠注射液治疗复发性流产具有较好的疗效, 能够升高雌

激素水平,改善PLT、t-PA、PAI-1和APTT水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张建平. 复发性流产的诊断与治疗 [J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(7): 481-492.
- [2] 肖世金, 赵爱民. 复发性流产病因学研究进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(1): 41-45.
- [3] 陈洁. 乐孕宁口服液治疗先兆流产52例 [J]. 陕西中医, 2006, 27(6): 670-671.
- [4] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 65-66.
- [5] 吴少祯. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 524.
- [6] 陆丽华, 戴钟英. 复发性流产的原因及治疗初步探讨 [J]. 实用妇产科杂志, 2001, 17(4): 213-214.
- [7] 孟丽丽, 王振花, 陈慧, 等. 复发性流产的高危因素分析 [J]. 广东医学, 2013, 34(9): 1397-1400.
- [8] 欧玉华, 张建平. 低分子肝素在复发性流产中应用的现状研究 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(10): 10-15.
- [9] 孙滢滢, 刘志新, 苏亚楠. 孕早期血清雌二醇、孕酮及绒毛膜促性腺激素与先兆流产的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(10): 1567-1568.
- [10] 马玉祥. D-Dimer、AT-III、t-PA和PAI-1水平对复发性流产患者血栓前状态的诊断价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(22): 2226-2228.
- [11] 熊文娟, 刘海燕. 孕妇不同妊娠期及其产后PT、APTT、TT、FIB和PLT测定结果分析 [J]. 西南军医, 2015, 17(6): 674-676.
- [12] 赵雷, 姚丽艳, 朱晓玉, 等. 先兆流产妊娠结局与凝血纤溶指标的关系 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(30): 110-113.