

[临 床]

固肾安胎丸联合低分子肝素干预复发性流产妇女血栓前状态的疗效

韩 宁¹, 许雅娟^{2*}

(1. 郑州大学第三附属医院产科, 河南 郑州 450052; 2. 郑州大学第三附属医院产科, 河南 郑州 450052)

摘要: 目的 观察固肾养胎丸(何首乌、地黄、肉苁蓉,等)联合低分子肝素(LMWH)治疗血栓前状态(PTS)所致复发性流产(RSA)的临床疗效。方法 126例PTS所致RSA患者随机分为观察组与对照组63例,对照组采用LMWH治疗,观察组在对照组基础上加用固肾安胎丸,疗程持续到妊娠20周。观察2组有效率,治疗前后凝血-纤溶指标变化,治疗后随访比较2组妊娠结局。结果 治疗后对照组总有效率73.0%,观察组87.3%,2组比较有显著性差异($P < 0.05$);治疗后,2组纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、纤溶酶原激活物抑制物1(PAI-1)水平有显著改善($P < 0.05$),观察组治疗效果好于对照组($P < 0.05$);对照组妊娠成功率69.8%,观察组85.7%,观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 固肾安胎丸联合LMWH治疗血栓前状态所致复发性流产安全有效,可显著改善血液高凝状态,改善妊娠结局。

关键词: 固肾安胎丸;低分子肝素;复发性流产;血栓前状态

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)12-2481-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.12.007

Gushen Antai Pills combined with low-molecular-weight heparin treating pre-thrombotic state of women with recurrent spontaneous abortion

HAN Ning¹, XU Ya-juan^{2*}

(1. Department of Obstetrics, The Third Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Department of Obstetrics, The Third Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT: AIM To observe the clinical effects of Gushen Antai Pills (*Polygoni multiflori Radix*, *Rehmanniae Radix*, *Cistanches Herba*, etc.) combined with low-molecular-weight heparin (LMWH) in treating women with recurrent spontaneous abortion (RSA) due to coagulation disorder (prethrombotic state, PTS). **METHODS** One hundred and twenty-six cases of RSA patients in PTS were randomly assigned to observation group and control group for the treatment of either LMWH combined with Gushen Antai Pills or LMWH. The trial went on during the first twenty weeks of pregnancy. Investigations on total treatment efficiency, coagulation-fibrinolysis indicator levels before and after treatment were conducted, and results of follow-ups were compared as well. **RESULTS** The total effective rate of 73.0% in the control group and 87.3% in the observation group displayed a significant difference ($P < 0.05$). Although the levels of fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D) and plasminogen activator inhibitor1 (PAI-1) were significantly improved ($P < 0.05$) after the treatment, the observation group was found to be significantly better in performance than the control group ($P < 0.05$). The live birth rate of 69.8% in the control group and 85.7% in the observation group also showed to be a significant difference ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Gushen Antai Pills combined with LMWH can improve the thrombotic state and bring forth a higher live birth rate in patients with RSA.

收稿日期: 2017-05-09

基金项目: 常州四药临床药学科研基金(CZSYJJ16037)

作者简介: 韩 宁(1978—),女,硕士生,从事中西医结合治疗妇产科疾病研究。E-mail: hling1111@sina.com

*通信作者: 许雅娟(1963—),女,主任医师,从事高危妊娠方面的研究。E-mail: cnzzsl@163.com

KEY WORDS: Cushen Antai Pills; low-molecular-weight heparin; recurrent spontaneous abortion; prethrombotic state

连续发生2次或2次以上的自然流产者称为复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)。RSA在育龄期女性发病率约为2%~5%,有逐年上升趋势,且患者再次妊娠丢失率高达50%~70%,为患者与家庭带来极大身心负担,已成为亟待解决的生殖难题^[1]。发生RSA病因极其复杂,研究发现获得性或遗传性血栓前状态(prethrombotic state, PTS)与病理性妊娠丢失直接相关,二者相互关系已成为研究热点^[2]。西医主要用肝素治疗PTS,但会导致出血、骨质酥松、过敏等副作用,近年中西医结合治疗RSA已取得一定进展^[3]。中医认为“肾虚”及“血瘀”是发生流产的主要病因^[4],本研究采用低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)联合中成药固肾安胎丸治疗存在PTS的RSA妇女,取得较为满意的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月~2016年5月我科首次就诊的PTS所致RSA患者共126例,年龄22~36岁,平均年龄(28.77±6.22)岁,既往流产次数3~6次,按随机数字表法分为对照组与观察组各63例,其中对照组平均年龄(29.08±3.14)岁,平均体质指数(BMI)20.27±1.68,平均流产次数(3.55±0.56)次;观察组平均年龄(28.41±3.01)岁,平均BMI 20.67±1.84,平均流产次数(3.52±0.32)次,2组患者在一般性资料方面无统计学差异($P<0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批,患者均知情并签署同意书。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:①符合第8版《妇产科学》及美国生殖医学学会及英国皇家妇产科医师协会(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)发布的RSA诊治指南中相关标准;②具有一项以上特异性血栓前状态指标阳性:D-二聚体(D-dimer, D-D) $>400\ \mu\text{g/L}$,抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)阳性或血小板聚集率 $>69\%$ 。

中医诊断标准:①符合《中药新药临床研究指导原则》及《中医妇科学·滑胎》中关于肾虚及血瘀症的描述;②主症屡孕屡坠或应期而坠,腰酸、头晕、月经不调;③次症舌淡或紫黯,有瘀点

或瘀斑,脉沉,面色晦暗,便秘,小腹胀痛或冷痛。

1.3 纳入标准与排除标准

1.3.1 纳入标准 ①年龄20~40岁;②与同一配偶有连续3次或以上自然流产史;③妊娠前筛查凝血四项、D-二聚体,血小板聚集、同型半胱氨酸和子宫动脉血流存在一项或多项指标异常;④符合上述西医及中医诊断标准。

1.3.2 排除标准 ①因夫妇一方染色体异常导致的流产;②男方精液常规检查异常;③有抗凝药物禁忌症患者;④子宫畸形及相关子宫病变(子宫肌瘤、子宫腺肌症、宫腔粘连等);⑤糖尿病、甲亢等内分泌疾病患者。

1.4 治疗方法 对照组:患者自血人体绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)确定妊娠后给予LMWH(法安明,北京赛科昌盛医药有限责任公司,批号T12398)5 000 IU/d,皮下注射。治疗组:患者自血HCG确定妊娠后,给予LMMWH 5 000 IU/d联合固肾安胎丸(北京勃然制药有限公司,批号141004)6 g/d,3次/d,直至妊娠20周,之后根据患者血栓标记物检测结果调整用药。

1.5 观察指标 患者用药后每14 d测查凝血-纤溶指标,包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-D、纤溶酶原激活物抑制物1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)水平。治疗期间观察并记录患者不良反应。

1.6 疗效评价标准 治愈:B超显示胎儿发育良好,血栓前状态解除,凝血-纤溶指标恢复正常。有效:B超显示胎儿存活,血栓前状态指标部分恢复正常,凝血-纤溶指标有所改善。无效:血栓前状态未改善,凝血-纤溶指标未改善或恶化,症状、体征无明显变化。

1.7 统计学处理 采用SPSS 22.0进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料用百分比表示,组间比较采用卡方检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 治疗后观察组治愈23

表1 2组临床疗效比较(例)

Tab.1 Comparison of clinical effects between two groups (case)

组别	n	治愈	有效	无效	总有效率/ [例(%)]
观察组	63	23	32	8	55(87.3)
对照组	63	18	28	17	46(73.0)
χ^2			4.042		
P			0.044		

例,有效32例,无效8例,对照组治愈18例,总

表2 2组治疗前后凝血-纤溶指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of coagulation-fibrinolysis indicator before and after the treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	PT/s	TT/s	FIB/($g \cdot L^{-1}$)	D-D/($\mu g \cdot L^{-1}$)	PAI-1/($ng \cdot mL^{-1}$)
对照组	63	治疗前	12.82 ± 0.61	32.08 ± 4.62	4.29 ± 0.57	382.27 ± 51.46	95.24 ± 11.81
		治疗后	12.08 ± 0.56	30.26 ± 4.75	3.51 ± 0.41*	193.32 ± 33.71*	79.18 ± 10.39*
观察组	63	治疗前	13.62 ± 0.78	31.44 ± 5.13	4.07 ± 0.51	379.54 ± 49.21	97.06 ± 12.37
		治疗后	12.93 ± 0.65	29.88 ± 3.79	2.23 ± 0.30*#	114.72 ± 28.59*#	50.03 ± 7.02*#

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

2.3 2组患者妊娠结局比较 对照组妊娠成功54例,妊娠成功率85.7%,观察组妊娠成功44例,妊娠成功率69.8%,对照组妊娠成功率与观察组比较有显著性差异($\chi^2 = 4.592, P = 0.032$)。2组合计保胎成功98例,已足月分娩52例,有46例已处于妊娠中、晚期,经定期产检未见异常。

表3 2组患者妊娠结局比较(例)

Tab.3 Comparison of pregnancy outcome between two groups (case)

组别	n	妊娠成功	妊娠失败	成功率/%
对照组	63	54	9	85.7
观察组	63	44	19	69.8
χ^2			4.592	
P			0.032	

3 讨论

PTS是导致RSA的重要致病因素^[5]。PTS是也称为血液高凝状态,是指血管内皮细胞、血小板和白细胞、凝血因子、抗凝蛋白和纤溶成分等发生改变引起血液学改变,由此造成的容易导致血栓的一种病理状态。PTS可以长时期存在,通常没有病理表现,故在临床上很难被发现。PTS分为先天性和获得性两种,先天性是由患者体内有关凝血和纤溶的基因突变造成,如凝血因子V突变、凝血酶原基因突变、蛋白C缺陷症等。后天性则主要是由抗磷脂抗体综合征、获得性高半胱氨酸血症,以及各种引起血液高凝状态的疾病所致^[6]。研究已证实RSA患者体内高凝状态与妊娠早、中期胎儿不保直接相关。主要机制是高凝状态使子宫胎盘部位

有效率87.3%,对照组治愈18例,有效28例,无效17例,总有效率73.0%,观察组总有效率与对照组比较有显著性差异($\chi^2 = 4.042, P = 0.044$)

2.2 治疗前后2组患者凝血指标变化比较 2组患者治疗后FIB、D-D、PAI-1有明显改善($P < 0.05$),其中观察组上述指标治疗后与对照组比较明显降低($P < 0.05$),常规凝血指标PT、TT与治疗前比较无显著性差异($P > 0.05$)。

血流状态改变,破坏了胎盘循环,由此易形成蜕膜、胎盘组织局部微血栓(严重的甚至造成胎盘梗死),最终导致胚胎或胎儿缺血、缺氧,甚至停止发育而导致流产^[7-8]。

抗凝治疗是针对PTS的公认疗法,抗凝药物主要有LMWH、阿司匹林、中药等^[9]。LMWH可增加抗凝血酶活性,降低患者血液黏度,改善血管内皮细胞功能,阻断纤维蛋白的生成,增加胎盘组织血流灌注,改善子宫内环境,确保胎儿生长发育。有研究表明LMWH还可通过调控相关酶抑制T滋养细胞的凋亡,上调滋养细胞的功能,促进血管重铸,由此途径降低流产及妊娠中晚期的相关并发症的发生率^[10-11]。胡海波^[12]等发现LMWH可延长孕周、增加新生儿出生体质量,减轻孕妇血液高凝状态;王丽^[13]采用LMWH治疗原因不明性复发性流产,结果22例孕妇汇中活产率达到96%,高于对照组的60%;Lu等将LMWH联合另一抗凝药阿司匹林治疗RSA,发现LMWH可减少孕妇体内D-二聚体水平,与阿司匹林联用活产率达到89.2%。但是也有部分研究结果表明LMWH虽可纠正孕妇PTS,但未能显著提高RSA患者活产率^[14-15]。但大多数学者仍倾向于认为抗凝治疗对有血栓前状态的复发性流产患者有益,同时也认识到,无论PTS或RSA都是由诸多因素综合影响的,仅从单方面进行干预难以达到理想妊娠结局,需从多方面进行综合治疗,但西医在提高活产率方面缺乏有效的疗法,具有局限性^[15-16]。

祖国传统医学在长期的临床实践中积累了

丰富的经验,随着对PTS研究的深入,研究者逐渐认识到PTS与母体肾气不足有关。《医学衷中参西录》记载:“男女生育,皆赖肾之作强,肾旺自然荫胎也”^[4]。固肾安胎丸是治疗中医“滑胎”的常见药物,组方制何首乌、地黄、肉苁蓉(制)、续断、桑寄生、钩藤、菟丝子、白术(炒)、黄芩、白芍。方中菟丝子、何首乌、肉苁蓉补肾养精,桑寄生、断续固肾强身,地黄、党参、白术滋阴养血,钩藤、黄芩清肝泻火,诸药合用,可治肾气不足、冲任不固之症。

在本研究采用低分子肝素联合固肾安胎丸治疗血栓前状态的反复自然流产患者,治疗后观察组总有效率87.3%,对照组总有效率73.0%,观察组总有效率显著高于对照组。检测治疗前后凝血-纤溶指标,治疗对凝血指标PT、TT影响较小,治疗前后无显著变化,与纤溶有关的指标D-D、PAI-1、Fib均发生了显著改善,其中观察组改善效果好于对照组。治疗后经随访,观察组妊娠成功率85.7%,对照组69.8%,从妊娠结局比较观察组显著高于对照组。

综上所述,运用低分子肝素联合固肾安胎丸对RSA血栓前状态进行干预,可有效改善患者纤溶水平,改善微循环,避免再次流产发生,对中医辨证治疗流产的应用有积极意义。

参考文献:

[1] 罗岚蓉,李 坚. 自然流产的细胞遗传学研究进展[J]. 中国工程科学, 2015, 17(6): 65-69.
[2] 肖 欢,高 洁,金艳荣,等. 妊娠期血栓前状态孕妇凝血功能的变化分析[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(3): 382-384.

[3] 何 佳,胡业彬,张叶祥,等. 血栓前状态中医药治疗进展[J]. 中医学报, 2014, 29(12): 1825-1828.
[4] 谢志燕. 补肾活血法治疗复发性流产血栓前状态的临床观察[D]. 南京:南京中医药大学, 2015.
[5] 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.
[6] 宋丽洁,崔娟红,王铮辉,等. 血栓前状态分子标志物对中国汉族妇女复发性流产的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(18): 3546-3548.
[7] 巩爱玲. 寿胎丸合四物汤加减治疗肾虚血瘀型复发性流产患者的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2014.
[8] 武 颖. 复发性流产血栓前状态与肾虚血瘀证相关性及其蛋白组学研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
[9] 周 玲. 阿司匹林单药或联合低分子肝素对血栓前状态复发性流产患者治疗的比较[D]. 苏州:苏州大学, 2015.
[10] 熊正方,党小红,李 冰,等. 低分子肝素钙在多次着床失败患者中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(8): 614-617.
[11] 袁 燕,郑九生. 低分子肝素在产科应用中的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(8): 631-632.
[12] 胡海波,肖苑玲,黎金颜,等. 低分子肝素在先兆流产中的应用[J]. 广东医学, 2014, 35(8): 1253-1254.
[13] 王 丽. 低分子肝素在治疗原因不明性复发性流产中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(9): 692-694.
[14] Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia [J]. *Blood*, 2016, 127(13): 1650-1655.
[15] Schlessner E, Petroff D. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(6): 485.
[16] Liu F, Luo S P. Effect of Chinese herbal treatment on Th1- and Th2-type cytokines, progesterone and beta-human chorionic gonadotropin in early pregnant women of threatened abortion [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(5): 353-358.