

糖皮质激素联合依诺肝素钠治疗早期复发性流产的效果分析

王会军 杨敏 唐俐

(河南省濮阳市油田总医院 濮阳 457000)

摘要:目的:分析糖皮质激素联合依诺肝素钠治疗早期复发性流产的效果。方法:选取濮阳市油田总医院 2019 年 9 月至 2021 年 9 月收治的 80 例早期复发性流产患者,按简单随机化法分为两组。对照组 40 例采用依诺肝素钠治疗,研究组 40 例在对照组基础上联合糖皮质激素治疗。评估两组疗效,对比两组治疗前后血清指标 [封闭抗体(BA)、瘦素(LP)、抗独特性抗体(AIA)及脂联素(ADPN)]、性激素相关指标[孕酮(P)、雌二醇(E₂)及 β-人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)]水平,统计两组分娩结局及药物不良反应发生情况。结果:研究组治疗总有效率(95.00%)较对照组(80.00%)高($P<0.05$)。研究组治疗后 AIA、BA 阳性率比对照组高($P<0.05$)。两组治疗后 LP、ADPN、P、E₂、β-HCG 水平均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后成功分娩率高于对照组,再次流产及异位妊娠率低于对照组($P<0.05$)。研究组不良反应发生率(10.00%)与对照组(7.50%)相比无显著性差异($P>0.05$)。结论:糖皮质激素联合依诺肝素钠应用于早期复发性流产患者的疗效较佳,可改善患者血清 BA、AIA 阳性率及 LP、ADPN、E₂、β-HCG 水平,提高分娩成功率,且相对安全。

关键词:早期流产;复发性;糖皮质激素;依诺肝素钠;性激素

中图分类号:R714.21

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2023.01.019

复发性流产又称习惯性流产,根据习惯性流产发生的时间可分为早期与晚期习惯性流产,其中 80%以上均为发生在妊娠 12 周前的早期流产。复发性流产的发病机制相对复杂,被认为与内分泌、感染、免疫功能异常、血栓前状态等密切相关,临床以停经、阴道流血、下腹阵发性疼痛、3 次或以上自然流产为主要表现,严重危害患者身心健康^[1-2]。国内外研究^[3]表明,孕早期性激素[孕酮(P)、雌二醇(E₂)、β-人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)]异常变化与早期流产的发生具有相关性,且对发病有较高的预测价值。糖皮质激素是机体中重要的调节分子,对机体的生长、代谢、发育及免疫功能均具有重要的调节作用,也是临床应用最为广泛的抗炎与免疫抑制剂^[4]。依诺肝素钠属于抗凝血性的低分子肝素,具有强效的抗血栓形成功能,且对新鲜血栓的形成具有溶解作用^[5]。本研究分析糖皮质激素联合依诺肝素钠治疗早期复发性流产的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取濮阳市油田总医院 2019 年 9

月至 2021 年 9 月收治的 80 例早期复发性流产患者,按简单随机化法进行分组。对照组 40 例,年龄 22~37 岁,平均(28.35±3.27)岁;孕周 4~12 周,平均(6.34±1.03)周;流产次数 3~6 次,平均(3.08±0.27)次。研究组 40 例,年龄 22~36 岁,平均(27.93±3.30)岁;孕周 4~12 周,平均(6.76±1.12)周;流产次数 3~6 次,平均(3.14±0.31)次。两组一般资料比较均衡性良好($P>0.05$)。本研究经濮阳市油田总医院医学伦理委员会审查并批准。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:符合复发性流产诊断标准^[6],经 B 超检查确诊宫内妊娠且胚胎发育与孕周一致;孕周<12 周;对本研究内容知情,自愿参与并签署知情同意书。(2)排除标准:生殖道畸形者;近期内服用过相关药物(糖皮质激素、低分子肝素)治疗者;肝肾功能障碍者;合并恶性肿瘤者;合并先天性免疫性疾病、凝血功能障碍者;精神功能异常或认知障碍,治疗依从性差者;过敏体质者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 在明确病情后叮嘱患者静养休息,

避免劳累或情绪低落,调整饮食结构并缓解心理压力。在停经 32 d 且检查尿人绒毛膜促性腺激素(HCG)为阳性则给予黄体酮注射液(国药准字 H31021401)20 mg 肌肉注射,1 次/d。在此基础上对照组给予依诺肝素钠注射液 4 000 U(国药准字 H20194081)皮下注射,1 次/d。结合患者具体情况治疗最短 6 d,最长 14 d。

1.3.2 研究组 在对照组基础上联合糖皮质激素治疗,即给予醋酸泼尼松片(国药准字 H33021207)5 mg 口服,1 次/d。两组均于以往流产数周数后 2 周停药。

1.4 观察指标 (1)疗效评估。显效,停经、自然流产、阴道出血等临床症状体征消失,经 B 超检查提示胚胎发育与孕周基本一致,能够继续妊娠且胎儿发育无异常;有效,上述临床症状体征均得到明显改善,B 超检查胚胎与孕周一致,且可继续妊娠、胎儿无异常;无效,临床症状与体征无任何变化,B 超提示胚胎发育不良或停止发育,无法继续妊娠。总有效为显效与有效之和。(2)血清指标。于治疗前后收集两组清晨空腹静脉血 8 ml,采用酶联免疫吸附检测(ELISA)法检测血清封闭抗体(BA)、抗独特性抗体(AIA)转阳情况,对比瘦素(LP)、脂联素(ADPN)、P、E₂及β-HCG 水平。(3)妊娠结局。统计两组成功分娩、再次流产、异位妊娠等妊娠结局。(4)不良反应发生情况,包含皮疹、乳房胀痛、盆腔疼痛等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS23.0 软件分析数据。

血清指标等计量资料以 ($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验;临床疗效、妊娠结局及不良反应发生率等计数资料用%表示,行 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比 研究组治疗总有效率(95.00%)较对照组(80.00%)高(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效对比[例(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	15(37.50)	17(42.50)	8(20.00)	32(80.00)
研究组	40	22(55.00)	16(40.00)	2(5.00)	38(95.00)
χ^2					4.114
<i>P</i>					0.043

2.2 两组 AIA、BA 阳性率对比 两组治疗前 AIA、BA 阳性率对比无显著性差异(*P*>0.05);研究组治疗后 AIA、BA 阳性率比对照组高(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组 AIA、BA 阳性率对比[例(%)]					
组别	<i>n</i>	AIA 阳性		BA 阳性	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	20(50.00)	26(65.00)	12(30.00)	23(57.50)
研究组	40	18(45.00)	35(87.50)	14(35.00)	33(82.50)
χ^2		0.201	5.591	0.228	5.952
<i>P</i>		0.654	0.018	0.633	0.015

2.3 两组血清指标对比 两组治疗后 LP、ADPN、P、E₂、β-HCG 水平均较治疗前升高,且研究组高于对照组(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后血清指标对比($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	LP(ng/ml)		ADPN(μg/ml)		P(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	784.29± 124.36	962.51± 133.47*	18.42± 4.63	23.61± 3.22*	12.36± 1.27	28.23± 3.51*
研究组	40	772.61± 120.83	1 235.49± 128.76*	19.39± 4.42	30.63± 3.15*	12.18± 1.35	36.41± 2.96*
<i>t</i>		0.426	9.309	0.958	9.856	0.614	11.268
<i>P</i>		0.671	0.000	0.341	0.000	0.541	0.000

组别	<i>n</i>	E ₂ (pg/ml)		β-HCG(mIU/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	265.38± 56.71	498.47± 76.35*	1 124.36± 125.70	12 856.24± 2 348.81*
研究组	40	263.26± 54.83	592.83± 85.78*	1 132.31± 120.80	16 762.31± 2 228.04*
<i>t</i>		0.170	5.197	0.288	7.631
<i>P</i>		0.866	0.000	0.774	0.000

注:与本组治疗前相比,**P*<0.05。

2.4 两组妊娠结局对比 研究组治疗后成功分娩率比对照组高,再次流产及异位妊娠率比对照组低

($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组妊娠结局对比[例(%)]

组别	n	成功分娩	再次流产	异位妊娠
对照组	40	25 (62.50)	7 (17.50)	8 (20.00)
研究组	40	37 (92.50)	1 (2.50)	2 (5.00)
χ^2		10.323	5.000	4.114
P		0.001	0.025	0.043

2.5 两组不良反应发生情况对比 研究组不良反应发生率(10.00%)与对照组(7.50%)相比,无显著性差异($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组不良反应发生情况对比[例(%)]

组别	n	皮疹	乳房胀痛	盆腔疼痛	合计
对照组	40	1 (2.50)	2 (5.00)	0 (0.00)	3 (7.50)
研究组	40	2 (5.00)	1 (2.50)	1 (2.50)	4 (10.00)
χ^2					0.157
P					0.692

3 讨论

早期复发性流产是指与连续发生 3 次或 3 次以上妊娠 12 周以前出现自然流产现象。该病发病机制较为复杂,主要是由于子宫正常妊娠由子宫胎盘血管网络及滋养细胞的正常分化所决定,滋养细胞浸润能力出现异常后可引起胚胎、囊胚发育异常而无法正常着床,导致自然流产的发生^[7]。临床已有研究^[8]表明,复发性流产可对女性的心理、生活等造成严重不良影响,可附带抑郁、焦虑、自卑等严重负性情绪,从而影响患者的正常生活质量,故尽早治疗干预具有重要意义。

微血栓及血管高凝状态与流产的发生发展密切相关,而改善高凝状态及子宫血流状况可缓解患者的临床症状。依诺肝素钠是临床预防和治疗深静脉血栓的一种低分子量肝素,可通过与抗凝血酶的结合,改善血浆纤溶酶原的异常表达,从而缓解血液高凝状态,同时能够溶解血栓,改善胎盘微循环^[9]。早期复发性流产被认为与染色体异常、内分泌及免疫功能异常等因素密切相关,临床单一用药治疗无法保证疗效,故需采用联合治疗以提高治疗效果。糖皮质激素作为机体重要的甾体激素可调节脂肪、糖、蛋白质等合成与代谢,还具有广泛的抗炎与免疫抑制作用^[10]。本研究结果显示,研究组治疗总有效率、治

疗后成功分娩率比对照组高,而再次流产及异位妊娠率比对照组低,且两组药物不良反应发生率比较无显著性差异。这提示糖皮质激素联合依诺肝素钠应用于早期复发性流产患者疗效较佳,可提高分娩成功率,且相对安全。这可能是由于采用泼尼松片联合治疗,通过清除炎症介质,降低患者的血液高凝状态,从而减轻或避免微血栓的发生,降低异位妊娠的发生。胡玉海等^[11]采用糖皮质激素联合治疗 107 例不明原因复发性流产患者,结果发现在联合糖皮质激素后可显著提高疗效,且未增加不良反应,这与本研究结果一致。

BA 与 AIA 是机体重要的抗体,前者主要是由白细胞抗原、滋养层等刺激母体免疫系统所产生的抗体,可发挥保护胎儿胎盘、维持妊娠的作用。若 BA 水平异常降低,则提示胚胎正常发育受限,会导致流产的发生。后者为脂肪组织分泌的激素,与脂肪组织的大小呈正比关系,对减少摄食、增加能量释放具有重要意义。AIA 可识别另一抗体可变区并产生特异性结合的抗体,在妊娠过程中可避免胎儿受排斥,降低流产的发生率。ADPN 是脂肪细胞分泌的肽类激素,具有促进血浆游离脂肪酸氧化,增加胰岛素敏感性等作用。P、E₂、 β -HCG 是临床应用广泛的激素指标,P 对维持妊娠、促进胚胎植入与发育,降低子宫肌层兴奋具有重要意义;E₂ 可促进并维持子宫的正常发育,增进子宫血运; β -HCG 在孕早期可促进 P 分泌并维持妊娠,在胎盘滋养层细胞的发育与活性中具有重要意义^[12-13]。本研究结果显示,研究组治疗后 AIA、BA 阳性率,LP、ADPN、P、E₂、 β -HCG 水平均比对照组高,提示糖皮质激素联合依诺肝素钠应用于早期复发性流产患者可改善患者血清 BA、AIA 阳性率以及 LP、ADPN、E₂、 β -HCG 水平。这可能是由于依诺肝素钠能够促进纤溶系统的激活并发挥降解血栓的功效,从而维持患者凝血功能稳定;联合糖皮质激素后可发挥协同作用,从而增强改善血液高凝状态的效果,提高血流灌注,抑制垂体肾上腺皮质激素分泌异常,从而改善孕激素及相关血清水平。徐艳等^[14]采用糖皮质激素联合依诺肝素钠干预 115 例早期复发性流产患者,结果发现联合用药可提高患者疗效,改善患者血清 BA、AIA 阳性率

及相关激素水平,均可说明联合用药的有效性。

综上所述,糖皮质激素联合依诺肝素钠应用于早期复发性流产患者的疗效较佳,可改善患者血清 BA、AIA 阳性率及 LP、ADPN、E₂、β-HCG 水平,提高分娩成功率,且相对安全。

参考文献

[1]陈灵林,林嬉,王珍.孕早期性激素异常变化对先兆流产发生的影响及危险因素分析[J].中国妇幼保健,2022,37(18):3389-3393.

[2]Gao J,Guo H,Zhu L,et al.Analysis of blocking antibodies and lymphocyte subsets in patients with recurrent reproductive failure[J].Hum Fertil (Camb),2022,25(3):569-574.

[3]邹燕,张梅.地屈孕酮片治疗原因不明复发性流产患者的疗效及对细胞免疫因子的影响观察[J].中国药师,2017,20(7):1243-1246.

[4]Ou H,Yu Q.Efficacy of aspirin, prednisone, and multivitamin triple therapy in treating unexplained recurrent spontaneous abortion: a cohort study[J].Int J Gynaecol Obstet,2020,148(1):21-26.

[5]王枝枝.血清 E₂ P β-hCG 及 ACA 联合检测判断早期先兆流产预后的临床价值[J].中国妇幼保健,2021,36(7):1590-1592.

[6]谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].第 9 版.北京:人民卫生出版社,2018.73.

[7]Deng T,Liao X,Zhu S.Recent advances in treatment of recurrent

spontaneous abortion[J].Obstet Gynecol Surv,2022,77(6):355-366.

[8]Qu J,Weng XL,Gao LL.Anxiety, depression and social support across pregnancy in women with a history of recurrent miscarriage: a prospective study[J].Int J Nurs Pract,2021,27(5):e12997.

[9]高宝侠,谢琪,崔绪琴,等.血清 hCG、孕酮水平与复发性早期妊娠流产相关性探讨[J].中国计划生育学杂志,2018,26(9):807-810.

[10]梁栋,张四友,钟沛文,等.糖皮质激素联合 GnRH-α 在轻度子宫内膜异位症合并复发性早期流产患者中的疗效评价[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(2):145-149.

[11]胡玉海,王晶.糖皮质激素联合地屈孕酮对不明原因复发性流产患者 IL-11R、GM-CSF 的影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(8):1664-1668.

[12]Riancho-Zarrabeitia L,Lopez-Marin L,Cacho PM,et al.Treatment with low-dose prednisone in refractory obstetric antiphospholipid syndrome: a retrospective cohort study and meta-analysis[J].Lupus, 2022,31(7):808-819.

[13]多晓玲.妊娠早期血清 hCG、PROG、E₂ 水平与流产及胚胎停育的相关性分析[J].中国妇幼保健,2017,32(3):566-569.

[14]徐艳,孙颖,张晓珺.糖皮质激素联合依诺肝素钠对复发性早期流产患者 BA、LP、AIA、ADPN 影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(8):1574-1577.

(收稿日期: 2022-11-16)

(上接第 45 页)响[J].解放军医药杂志,2021,33(4):59-64.

[2]张欣欣,罗源,杨庆斌,等.纤维支气管镜吸痰联合肺泡灌洗对重症肺炎并发呼吸衰竭患者疗效、CPIS 评分及血清炎症指标水平的影响[J].山东医药,2022,62(4):86-88.

[3]邓晓慧,田巍,葛晓竹,等.纤维支气管镜吸痰联合肺泡灌洗对高龄慢性阻塞性肺疾病合并重症肺炎患者的疗效观察[J].中国医药,2021,16(4):535-539.

[4]张家艳,魏华华,范华颖,等.纤维支气管镜灌洗对重症肺炎合并呼吸衰竭呼吸力学指标的影响[J].宁夏医科大学学报,2022,44(4):400-403,412.

[5]Wang J,Huang J, Ji M.Effects of dexmedetomidine combined with citrate sufentanil on the prognosis of patients with severe pneumonia and respiratory failure requiring mechanical ventilation [J].Pak J Pharm Sci,2021,34(1Special):423-428.

[6]中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学,2016,36(2):97-107.

[7]Rochweg B,Granton D,Wang DX,et al.High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis[J].Intensive Care Med,2019,45(5):563-572.

[8]Barrett CD,Moore HB,Moore EE,et al.Study of alteplase for respiratory failure in SARS-CoV-2 COVID-19: a vanguard multicenter, rapidly adaptive, pragmatic, randomized controlled trial [J].Chest,2022,161(3):710-727.

[9]邓小军,杨丽萍.纤维支气管镜下氨溴索肺泡灌洗对重症肺炎合并呼吸衰竭患者 SIRS 及靶器官功能损伤的影响[J].海南医学院学报,2017,23(14):1889-1891,1895.

[10]贺岚.血必净注射液联合大剂量氨溴索治疗重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征的疗效及对血浆 TXB₂、ET-1、IL-8 表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(36):4023-4025,4028.

[11]Groff P,Ferrari R.Non-invasive respiratory support in the treatment of acute hypoxemic respiratory failure secondary to COVID-19 related pneumonia[J].Eur J Intern Med,2021,86:17-21.

[12]Hakim R,Watanabe-Tejada L,Sukhal S,et al.Acute respiratory failure in randomized trials of noninvasive respiratory support: a systematic review of definitions, patient characteristics, and criteria for intubation[J].J Crit Care,2020,57:141-147.

[13]马叶萍,严一核,孙雪东,等.重症肺炎肺泡灌洗液的炎症因子表达水平与预后的相关性[J].中华医院感染学杂志,2019,29(7):1007-1010.

[14]林敬明,陈文丽,郑辉才,等.纤维支气管镜吸痰灌洗联合振动排痰对重症肺炎并发 II 型呼吸衰竭病人的疗效及感染情况影响[J].蚌埠医学院学报,2020,45(1):31-34.

[15]黄沛全,杨德茂,黄泽鸿.纤维支气管镜肺泡灌洗治疗对急诊重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清学指标的影响[J].海南医学院学报,2015,21(7):998-1001.

(收稿日期: 2022-10-11)