

法安明联合阿司匹林治疗不同类型高凝状态复发性流产疗效

卢 阳 陈 萍 林素仙 姜建昌 王胜男 张智勇

摘 要 **目的** 研究法安明联合阿司匹林在治疗高凝状态复发性流产中的价值,探讨不同类型高凝状态的疗效和并发症差异。**方法** 选取 2011 年 5 月~2014 年 5 月高凝状态[D-二聚体升高和(或)血小板聚集率升高]复发性流产患者 283 例,均推荐采用法安明联合阿司匹林治疗。剔除随访失败患者 16 例,共 267 例患者纳入研究,其中同意采用的患者共 216 例,拒绝采用该方案的患者共 51 例。此外根据高凝状态指标差异,将同意治疗患者分为 D-二聚体升高组(HD)、血小板聚集率升高组(HP)、D-二聚体和血小板聚集率均升高组(HD+HP)。同意治疗的患者,在排卵期准备同房前一天开始采用法安明(5000IU)联合小剂量阿司匹林(25mg)治疗。比较治疗组与对照组患者的妊娠结局的差异,同时分析治疗组患者各亚组间的妊娠结局和并发症的差别。**结果** 治疗组和对照组的妊娠成功率分别 86.11% 和 43.13%,两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组组内比较发现,HD 和 HP 组的妊娠成功率为 91.25% 和 88.89%,两组比较差异有统计学意义($P > 0.05$)。HD+HP 组的妊娠成功率为 76.56%,与 HD 及 HP 组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 法安明联合阿司匹林是治疗高凝状态复发性流产的安全有效方法,其单纯 D-二聚体升高或血小板聚集率升高患者的疗效优于两者均升高的患者。

关键词 复发性流产 D-二聚体 血小板聚集 法安明 阿司匹林

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.029

Effect of Dalteparin Plus Aspirin in Treating Different Hypercoagulable State of Clinical Recurrent Miscarriage. Lu Yang, Chen Ping, Lin Suxian, et al. Rheumatology Department, The People's Hospital of Wenzhou, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To study the value of dalteparin plus aspirin in treating different hypercoagulable state of clinical recurrent miscarriage, and to explore differences of efficacy and complications in different types of hypercoagulable state. **Methods** We selected 283 cases of recurrent spontaneous abortion patients with hypercoagulable state [D-dimer elevated or (and) increased platelet aggregation] from May 2011 to May 2014. All were recommended dalteparin plus aspirin therapy. Excluding 16 patients followed up for failure, 267 patients were included in the study, in which 216 patients agreed to adopt the treatment plan, the 51 patient refused to adopt the treatment plan. Additional, according to the difference of hypercoagulable state index, the patients of agreeing to treatment were divided into 3 groups: D-dimer elevated group (HD), platelet aggregation elevated group (HP), D-dimer and platelet aggregation rate elevated group (HD+HP). The patients who were consent to treatment, on the day before intercourse in ovulation, began using Fragmin (5000IU) combined with low-dose aspirin (25mg) treatment. The difference of pregnancy outcome between treatment group and control group was Compared, and simultaneously the differences of pregnancy outcome and complications among subgroups were analyzed. **Results** The pregnancy success rate of the treatment group was 86.11%, and the control group was 43.13%. There were significant differences between two groups ($P < 0.05$). Compared with the treatment group, the pregnancy success rate of the HD group was 91.25%, the HP group was 88.89%, and there were no significant differences between two groups ($P > 0.05$). Then the pregnancy success rate of the HD+HP group was 76.56%, compared with HD and HP group, there were significant differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** In treating recurrent miscarriage of hypercoagulable state, dalteparin plus aspirin is safe and effective method, the efficacy of D-dimer or platelet aggregation elevated group better than both increases.

Key words Recurrent miscarriage; D-dimer; Platelet aggregation; Dalteparin; Aspirin

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指连续 2 次或 2 次以上的自然性流产,发生率约为

1%,极大的危害了女性的身心健康。阿司匹林和肝素既往用于抗心磷脂综合征所致 RSA 患者的治疗,其机制主要是通过纠正机体的高凝状态^[1,2]。血小板聚集和凝血因子活化是生理性止血的两个关键步骤,也是机体高凝状态形成的重要原因^[3]。近

作者单位:325000 温州市人民医院风湿免疫科

通讯作者:陈萍,主任医师,电子信箱:pennychenping@hotmail.com

年,国内外研究已经开始探讨阿司匹林联合肝素抗心磷脂抗体阴性的高凝状态 RSA 中的疗效,取得了一定的进展,但仍存争议^[4,5]。同时,阿司匹林联合肝素对单纯血小板聚集率升高、非血小板聚集异常的高凝状态(仅 D-二聚体升高)以及两者均升高患者的临床疗效是否存在差异尚不清楚。本研究拟探讨拜阿司匹林联合肝素在高凝状态 RSA 中的应用价值,分析其对不同类型高凝状态 RSA 治疗效果的差异性,为高凝状态 RSA 的分类治疗提供依据。

材料与方法

1. 病例来源:选取 2011 年 5 月~2014 年 5 月就诊于温州市人民医院风湿免疫科的 RSA 患者。

2. 样本收集与检测:留取外周静脉血 1.8ml,加 0.11mol/L 枸橼酸钠 0.2ml 抗凝,2000r/min 离心 10min,收集上层血浆。D-二聚体检测试剂盒购自法国 Stago 公司,使用法国 Stago 全自动凝血分析仪采用免疫比浊法检测。血小板聚集功能检测试剂盒购自美国 Helena 公司,使用美国 Helena 公司血小板聚集仪采用动态透光比浊测定法检测。

3. 纳入标准为:①连续 ≥ 2 次自然流产(包括胚胎停止发育);②妊娠前检查血浆 D-二聚体 $> 500\mu\text{g/L}$ (正常参考值 $0\sim 500\mu\text{g/L}$)和(或)血小板聚集功能 $> 85\%$;③B 超或宫腔镜提示生殖器官无畸形;④宫颈分泌物培养支原体(UU)、衣原体(CT)、淋球菌(GC)阴性;⑤病原体筛查(TORCH)、抗精子抗体均阴性;⑥夫妻染色体检查结果均正常;⑦男方精液常规正常。排除标准:就诊前 1 个月内有使用阿司匹林、波立维、肝素及华法林等影响凝血和抗凝系统的药物。共纳入患者 283 例,随访失败 16 例,最终 267 例患者进入研究。

4. 研究分组:分为治疗组和对照组两组。根据高凝状态指标差异,将治疗组分为 D-二聚体升高组(HD)、血小板聚集率升高组(HP)、D-二聚体和血小板聚集率升高均升高组(HD+HP)。

5. 治疗方案:各组患者均在计划妊娠排卵期前 1 天开始治疗。采用脐周皮下注射达肝素钠(法安明,美国辉瑞制药公司)5000U,1 次/天,以及口服小剂量阿司匹林 25mg/d。治疗期间每 7~10 天抽血 1 次监测血常规、凝血功能及血小板聚集功能。确定妊娠后继续治疗,持续至临产或发生流产、早产。

6. 临床资料收集:观察并记录患者的妊娠结局和并发症情况。并发症包括出血(牙龈出血、血尿、消

化道出血)、血小板计数减少(低于正常 $14\times 10^9/\text{L}$)、胃肠道症状(腹痛)、瘀斑和皮疹。

7. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 软件进行数据统计分析;数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用 χ^2 检验,计量资料采用方差分析,两两比较采用 q 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:共 267 例患者纳入研究,患者分为治疗组和对照组,其中治疗组 216 例,对照组 51 例。对比两组患者的平均年龄、流产次数、D-二聚体水平和血小板聚集率差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 复发性流产患者的一般资料($\bar{x}\pm s$)

项目	$n=267$	治疗组 ($n=216$)	对照组 ($n=51$)
平均年龄(岁)	29.94 ± 4.97	29.04 ± 4.77	30.18 ± 5.01
流产次数(次)	2.59 ± 0.73	2.53 ± 0.67	2.61 ± 0.75
D-二聚体水平(mg)	0.83 ± 0.72	0.74 ± 0.44	0.85 ± 0.78
血小板聚集率(%)	84.27 ± 9.61	83.21 ± 10.99	84.52 ± 9.27

2. 阿司匹林联合肝素对高凝患者妊娠结局的影响:如表 2 所示,阿司匹林联合肝素治疗组患者妊娠成功率为 86.11%,对照组患者的妊娠成功率为 43.13%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 阿司匹林联合肝素对高凝患者妊娠结局的影响($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组($n=216$)	对照组($n=51$)	P
成功数(n)	186	22	0.000
成功率(%)	86.11	43.13	

3. 不同类型高凝状态对阿司匹林联合肝素疗效的影响:为了探讨阿司匹林联合肝素对不同类型高凝状态患者妊娠结局的影响,研究将治疗组患者分为 D-二聚体升高(HD)组、血小板聚集率升高组(HP)组和两者同时升高组(HD+HP)组。3 组患者平均年龄、流产次数未见明显差异($P>0.05$)。对比 3 组患者的妊娠结局发现,HD 和 HP 组的妊娠成功率分别为 91.25% 和 89.89%,差异无统计学意义($P>0.05$)。HD+HP 组的妊娠成功率为 76.56%,明显低于 HD 和 HP 组($P<0.05$),详见表 3。

4. 不同类型高凝状态对阿司匹林联合肝素治疗并发症的影响:出血、血小板计数减少和胃肠道症状是阿司匹林和肝素治疗后的主要并发症。治疗组药

表 3 不同类型高凝状态对法安明联合阿司剂量
司匹林疗效的影响 ($\bar{x} \pm s$)

项目	HD 组 (<i>n</i> = 80)	HP 组 (<i>n</i> = 72)	HD + HP 组 (<i>n</i> = 64)
平均年龄(岁)	30.10 ± 5.27	30.11 ± 4.87	30.21 ± 4.90
流产次数(次)	2.60 ± 0.77	2.61 ± 0.70	2.63 ± 0.77
D-二聚体水平(mg)	1.01 ± 0.50	0.35 ± 0.09	1.24 ± 1.13
血小板聚集率(%)	75.22 ± 9.16	90.41 ± 2.20	89.58 ± 2.39
妊娠成功率(%)	91.25 *	88.89 *	76.56

与 HD + HP 组比较, * *P* < 0.05

物治疗期间未出现出血等重大不良反应,有 5 例患者出现皮下血肿,停药后好转。有 13 例患者出现血小板计数降低,药物停止使用后恢复正常。

讨 论

生理情况下,机体的凝血和抗凝的动态平衡。在遗传性或获得性因素作用下,机体可形成病理性高凝状态或血栓前状态,从而引起血栓的形成^[6]。血栓可导致胎盘血灌注量减低形成局部梗死灶,阻断胎盘营养、氧气摄入,是 RSA 发生的重要因素^[7]。阿司匹林联合肝素治疗是纠正机体高凝状态的有效策略^[8]。然而,Kaandorp 等^[9]进行的一项随机临床对照试验证实,阿司匹林或阿司匹林联合肝素治疗并未能提高复发性流产患者的妊娠成功率。进一步分析其研究结果发现,纳入研究的患者并非仅限于高凝状态或血栓前状态患者。笔者的研究发现,阿司匹林联合肝素治疗能够显著提高高凝状态 RSA 患者的妊娠成功率。事实上,既往阿司匹林联合肝素对抗心凝脂抗体综合征 RSA 的治疗中已经取得了一定效果,其机制与其纠正机体的高凝状态有关^[10]。因此,阿司匹林联合肝素治疗在高凝状态 RSA 患者中具有重要的应用价值。

机体高凝状态的机制涉及凝血系统、抗凝系统、纤维蛋白溶解系统、血小板系统和内皮细胞系统等多个方面^[11]。血小板聚集率是血小板功能性指标,其增高时,血小板容易聚集形成血栓^[12]。D-二聚体是纤维蛋白酶水解交联纤维蛋白形成的降解产物,是继发性纤溶特有的代谢物,可作为机体血栓形成和继发性纤溶亢进的标志物^[13]。目前在高凝状态 RSA 的治疗中,有研究者对于血小板聚集率升高患者仅选用阿司匹林治疗,对于 D-二聚体升高患者采用低分子肝素或阿司匹林联合低分子肝素治疗。有鉴于血小板聚集率和 D-二聚体分属机体不同的凝血/抗凝系统,在不同的病因和疾病的不同阶段二者的相关性具

有很大差异,抗凝治疗的效果可能也存着差别。笔者研究发现,阿司匹林联合肝素对于单纯血小板聚集率升高或 D-二聚体升高的 RSA 患者的疗效明显优于两者均升高组,但其机制仍需进一步研究。综上所述,阿司匹林联合肝素是治疗高凝状态 RSA 的有效方案。对于单纯血小板聚集率升高或 D-二聚体升高患者,阿司匹林联合肝素的疗效优于二者均升高的患者。

参考文献

1 Jeve YB, William D. Evidence – based management of recurrent miscarriages. [J]. J Human Reprod Sci, 2014, 7(3) :159 – 169

2 Jantien V, Veli – Matti U, Helmerhorst F M, *et al.* Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. [J]. Thromb Haemost, 2011, 105(2) :295 – 301

3 Arshad F, Ickx B, Beem R T V, *et al.* Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON – trial[J]. BMC Surg, 2013, 13(7) :22

4 Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. [J]. Arch of Gynecol, 2012, 285(3) :641 – 647

5 Pratip C, Sayani B, Piyali S, *et al.* Aspirin and low – molecular weight heparin combination therapy effectively prevents recurrent miscarriage in hyperhomocysteinemic women. [J]. PLoS One, 2013, 8(9) :499 – 505

6 Colace TV, Tormoen GW, Mccarty OJ T, *et al.* Microfluidics and coagulation biology. [J]. Ann Revi Biomed Eng, 2013, 15(1) :283 – 303

7 Carp HJA. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the HepASA trial. [J]. Rheumatol, 2010, 37(1) :202 – 203

8 Spinnato JA, Clark AL, Pierangeli SS, *et al.* Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy[J]. Med J Wuhan Univ, 2013, 172(2 Pt 1) :690 – 694

9 Kaandorp SP, Mariët te G, Post J, *et al.* Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. [J]. N Engl J Med, 2010, 362(17) :1586 – 1596

10 Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The role of thrombophilia in pregnancy. [J]. Thrombosis, 2013, 2013(10) :516420 – 516420

11 Simcox LE, Ormesher L, Tower C. Thrombophilia and Pregnancy Complications[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(12) : 28418 – 28428

12 Khalafallah AA, Ibraheem AR, Teo QY, *et al.* Review of management and outcomes in women with thrombophilia risk during pregnancy at a single institution[J]. ISRN Obstet Gynecol, 2014, 2014:381826

13 Köşüş N, Köşüş A, Turhan NO. Relationship of ovarian volume with mean platelet volume and lipid profile in patients with polycystic ovary syndrome. [J]. Exp Ther Med, 2011, 2(2) :1141 – 1144

(收稿日期:2016 – 04 – 12)

(修回日期:2016 – 04 – 24)