

低分子肝素对妊娠早期复发性流产患者子宫动脉血流影响的自身对照前瞻性研究*

李媛媛^{1,2,3}, 陈国庆^{1,2,3}, 郑欣¹, 杨云^{1,2,3}, 陈小斌^{1,2,3}, 侯悦^{1,2,3}, 乔宽^{1,2,3}**

(1. 中国医科大学附属盛京医院妇产科, 沈阳 110004; 2. 辽宁省母胎医学重点实验室, 沈阳 110004;
3. 辽宁省高校妇产科重点实验室, 沈阳 110004)

【摘要】 目的:研究低分子肝素(LMWH)对复发性流产(RSA)患者妊娠早期子宫动脉血流的影响,以及PI值、RI值和S/D比值对LMWH的敏感性。**方法:**选取2016年1月至2017年12月在中国医科大学附属盛京医院门诊就诊的妊娠早期子宫动脉血流异常、皮下注射LMWH 8000IU/d的RSA患者255例。根据用药时长分为A组(2周)、B组(3周)、C组(4周)和D组(6周)。比较分析用药前后子宫动脉血流PI值、RI值、S/D比值和切迹的变化情况,通过绘制ROC曲线对各指标进行敏感度分析。**结果:**A组治疗前后的子宫动脉血流PI值、RI值、S/D比值无明显差异($P>0.05$),B、C、D组治疗前后有显著差异($P<0.05$)。治疗前,4组的子宫动脉血流PI值、RI值、S/D比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$),随着治疗时间的增加,各项指标数值逐渐降低,PI值在3~4周稳定,RI值在4周左右稳定,S/D比值在4周时达到最低值,而到6周时又升高到3周水平。治疗后4组子宫动脉舒张期血流切迹均有部分转阴,治疗4周前后有明显差异($P<0.05$)。子宫动脉血流S/D比值对LMWH治疗的敏感度明显高于PI值和RI值,两侧数值之和的敏感度高于右侧和左侧。**结论:**对于早期妊娠的RSA患者,LMWH皮下注射8000IU/d,持续4周以上,可有效改善异常子宫动脉血流,子宫动脉血流双侧S/D比值之和对LMWH的敏感度更高。

【关键词】 子宫动脉血流;低分子肝素;复发性流产

中图分类号:R71 文献标志码:A

DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2019.10.031

A self-controlled prospective study on the effect of low molecular weight heparin on uterine artery blood flow in patients with recurrent spontaneous abortion in early pregnancy. Li Yuanyuan^{1,2,3}, Chen Guoqing^{1,2,3}, Zheng Xin¹, et al. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004; 2. Key Laboratory of Maternal-Fetal Medicine of Liaoning Province, Shenyang 110004; 3. Key Laboratory of Obstetrics and Gynecology of Higher Education of Liaoning Province, Shenyang 110004

【Abstract】 Objective: To study the effects of different doses of low molecular weight heparin (LMWH) on uterine artery blood flow in patients with recurrent spontaneous abortion (RSA) in early pregnancy and the sensitivity of PI, RI and S/D ratio to LMWH. **Methods:** From Jan. 2016 to Dec. 2017, 255 patients with abnormal uterine artery blood flow in the early pregnancy who were treated in Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University were selected, subcutaneously injected LMWH 8000IU/d. According to the length of medication, they were divided into group A (2 weeks), group B (3 weeks), group C (4 weeks) and group D (6

* 国家重点研发计划资助项目(No:2016YFC1000404);国家自然科学基金面上项目(No:81771610);
国家自然科学基金面上项目(No:81370735);盛京自由研究者基金(No:201706);辽宁省特聘教授(No:2017);
辽宁省科学技术计划(No:201602601)

** 通讯作者 Email:qiaochong2002@163.com

weeks). The changes of PI value, RI value, S/D ratio and notch of uterine artery blood flow before and after medication were compared and analyzed by paired sample t test and χ^2 test. The sensitivity of each index was analyzed by ROC curve. **Results:** There were no significant differences in PI, RI and S/D ratio of uterine artery blood flow in group A before and after treatment ($P>0.05$), but there were significant differences in group B, C and D before and after treatment ($P<0.05$). The PI value, RI value and S/D ratio of uterine artery blood flow had no significant difference between the four groups before treatment ($P>0.05$). With the increase of treatment time, the values of each index gradually decreased, PI value was stable in 3 ~ 4 weeks, RI value was stable in about 4 weeks, S/D ratio reached the lowest value at 4 weeks, and increased to 3 weeks at 6 weeks. After treatment, the diastolic blood flow notches of uterine artery in group A, B, C and D were partially negative, and there was significant difference before and after 4 weeks of treatment ($P<0.05$). The sensitivity of S/D ratio of uterine artery blood flow to LMWH treatment was significantly higher than that of PI and RI. The sensitivity of sum of two values was higher than that of right and left. **Conclusions:** For RSA patients with early pregnancy, LMWH can effectively improve abnormal uterine artery blood flow by subcutaneous injection of 8000IU/d for more than 4 weeks. The sum of S/D ratio of bilateral uterine artery blood flow is more sensitive to LMWH.

【Key words】 Uterine artery blood flow; Low molecular weight heparin; Recurrent spontaneous abortion

妊娠不足 28 周、胎儿体重不足 1000g 而终止者,称为流产(abortion)^[1]。根据美国生殖医学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)的标准,复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指同一性伴侣发生连续 2 次及 2 次以上的自然流产^[2]。RSA 的病因多且复杂,较为确定的有遗传因素、解剖因素、内分泌因素、感染因素、凝血因素、免疫因素等^[3]。研究发现,子宫动脉血流的异常与 RSA 密切相关^[4-5]。对于子宫动脉血流异常的 RSA 患者,大多数学者认为应给予低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)皮下注射进行治疗^[6-7]。目前国内外缺少 LMWH 对子宫动脉血流治疗效果的相关研究,大部分临床医生经验用药,尚无具体标准确定有效的 LMWH 使用剂量和疗程。本研究通过前瞻性自身对照研究,观察 LMWH 用药时长对 RSA 患者早期妊娠子宫动脉血流的影响,探讨最佳的治疗方案,为 RSA 患者妊娠期的合理化治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在中国医科大学附属盛京医院产科门诊就诊的子宫动脉血流异常的早期妊娠 RSA 患者 255 例。纳入标准:(1)符合美国生殖医学会 RSA 的诊断标准;(2)血清 β -HCG 或多普勒超声核实孕周为早期妊娠(小于 14 周)^[1];(3)诊断为自身免疫异常或易栓症;(4)两侧子宫动脉 PI 值大于 1.2^[8]且舒张期血流切迹阳性。排除标准:(1)合并其他可能造成子宫动脉血流异常的疾病,如高血压、糖尿病、慢性肾脏疾病、血小板减少

症等;(2)合并 LMWH 禁忌证,如血友病、急性细菌性心内膜炎、大出血、血小板减少症、活动性消化系统溃疡及肝肾功能不全等;(3)妊娠早期流产。

1.2 资料收集 每天皮下注射 LMWH[商品名:克赛(依诺肝素钠),0.4ml/4000 AxaIU] 8000IU,每 2 ~ 3 周进行 1 次子宫动脉血流检查,记录两侧子宫动脉 PI 值、RI 值、S/D 比值以及舒张期血流切迹(阳性-1;阴性-0)情况,同时监测肝肾功、血常规等实验室指标,如出现肝功能异常、血小板降低或过敏等情况,及时调整用药剂量或停药。根据用药时长,将子宫动脉血流结果分为 A 组(2 周)、B 组(3 周)、C 组(4 周)和 D 组(6 周)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件,正态分布资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对样本 t 检验,计数资料用频数表示,采用 χ^2 检验,多组间比较应用单因素方差分析,组间两两比较采用 $S-N-K$ 法(可根据所包含不同数目平均数的极差调整各自的显著性水准),通过绘制 ROC 曲线进行敏感度分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LMWH 治疗前后子宫动脉血流 PI 值的变化 4 组子宫动脉血流 PI 值在 LMWH 治疗后均有不同程度的下降,除 A 组外,其余各组均有显著差异($P<0.05$)。治疗前后,左右两侧相应的子宫动脉血流 PI 值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前 4 组子宫动脉血流 PI 值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),随着治疗时间增加,子宫动脉 PI 值逐渐降低(SNK 值不同),右侧 PI 值在 3 周后稳定(B、C、D 组 SNK 值相同),左侧 PI 值和双侧 PI 值之和在 4 周后稳定(C、D 组 SNK 值相同),见表 1。

表 1 双侧子宫动脉血流 PI 值在 LMWH 治疗前后的比较

组别	n	右侧 PI 值		左侧 PI 值		双侧 PI 值之和	
		治疗前(SNK) #	治疗后(SNK)	治疗前(SNK)	治疗后(SNK)	治疗前(SNK)	治疗后(SNK)
A	195	2.31±0.47(1)	2.27±0.72(1)	2.33±0.49(1)	2.28±0.66(1)	4.64±0.79(1)	4.55±1.18(1)
B	158	2.34±0.52(1)	1.95±0.58*(2)	2.31±0.47(1)	2.02±0.60*(2)	4.65±0.85(1)	3.97±1.07*(2)
C	124	2.29±0.49(1)	1.84±0.06*(2)	2.30±0.55(1)	1.81±0.59*(3)	4.59±0.90(1)	3.65±1.03*(3)
D	68	2.40±0.52(1)	1.77±0.64*(2)	2.42±0.55(1)	1.85±0.57*(3)	4.82±0.90(1)	3.61±1.08*(3)

* P<0.05 vs 治疗前;

#SNK 分别为 A 组、B 组、C 组、D 组的 PI 值在 α=0.05 间的均数两两对比,不同数字代表组间有统计学差异,数字由 1 到 3 代表数值逐渐减少

2.2 LMWH 治疗前后子宫动脉血流 RI 值的变化 4 组子宫动脉血流 RI 值在 LMWH 治疗后均有不同程度的下降,除外 A 组外,其余各组均有显著差异(P<0.05)。治疗前后,左右两侧相应的子宫动脉血流 RI 值比较,差异均无统计学意

义(P>0.05)。治疗前 4 组子宫动脉血流 RI 值比较,差异均无统计学意义(P>0.05),随着治疗时间增加,子宫动脉 RI 值逐渐降低(SNK 值不同),在 4 周左右稳定(C、D 组 SNK 值相同),见表 2。

表 2 双侧子宫动脉血流 RI 值在 LMWH 治疗前后的比较

组别	n	右侧 RI 值		左侧 RI 值		双侧 RI 值之和	
		治疗前(SNK) #	治疗后(SNK)	治疗前(SNK)	治疗后(SNK)	治疗前(SNK)	治疗后(SNK)
A	188	0.84±0.06(1)	0.83±0.11(1)	0.84±0.06(1)	0.83±0.13(1)	1.68±0.11(1)	1.66±0.20(1)
B	157	0.84±0.05(1)	0.78±0.10*(2)	0.84±0.06(1)	0.80±0.10*(2)	1.67±0.09(1)	1.58±0.18*(2)
C	118	0.83±0.07(1)	0.76±0.10*(2/3)	0.84±0.08(1)	0.75±0.11*(3)	1.67±0.12(1)	1.51±0.19*(3)
D	63	0.85±0.06(1)	0.74±0.11*(3)	0.85±0.06(1)	0.77±0.09*(3)	1.70±0.10(1)	1.51±0.18*(3)

* P<0.05 vs 治疗前;

#SNK 分别为 A 组、B 组、C 组、D 组的 RI 值在 α=0.05 间的均数两两对比,不同数字代表组间有统计学差异,数字由 1 到 3 代表数值逐渐减少

2.3 LMWH 治疗前后子宫动脉血流 S/D 比值的变化 4 组子宫动脉血流 S/D 比值在 LMWH 治疗后均有不同程度的下降,除 A 组外,其余各组均有显著差异(P<0.05)。治疗前后,左右两侧相应的子宫动脉血流 S/D 比值比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。LMWH 治疗前,4 组

的子宫动脉血流 S/D 比值比较,差异均无统计学意义(P>0.05),治疗后随着治疗时间的增加,子宫动脉 S/D 比值逐渐降低,并在 4 周时达到最低值(A、B、C 组 SNK 值不同),而到 6 周时又升高到 3 周水平(B、D 组 SNK 值相同),见表 3。

表 3 双侧子宫动脉血流 S/D 比值在 LMWH 治疗前后的比较

组别	n	右侧 S/D 比值		左侧 S/D 比值		双侧 S/D 比值之和	
		治疗前(SNK) #	治疗后(SNK)	治疗前(SNK)	治疗后(SNK)	治疗前(SNK)	治疗后(SNK)
A	112	6.96±2.83(1)	6.36±2.61(1)	6.94±2.86(1)	6.66±2.67(1)	13.66±4.63(1)	12.79±4.64(1)
B	113	6.60±2.25(1)	5.33±2.03*(2)	6.65±2.27(1)	5.72±2.43*(2)	13.13±3.68(1)	10.95±4.01*(2)
C	71	6.36±2.38(1)	4.23±1.86*(3)	6.64±2.69(1)	4.54±2.03*(3)	12.88±4.46(1)	8.65±3.17*(3)
D	34	7.13±2.93(1)	5.05±2.11*(2/3)	7.18±3.52(1)	5.46±1.91*(2/3)	14.91±5.87(1)	10.52±3.42*(2)

* P<0.05 vs 治疗前;

#SNK 分别为 A 组、B 组、C 组、D 组的 RI 值在 α=0.05 间的均数两两对比,不同数字代表组间有统计学差异,数字由 1 到 3 代表数值逐渐减少

2.4 LMWH 治疗前后子宫动脉血流切迹的变化 LMWH 治疗后,4 组子宫动脉血流切迹均有部分转阴,且均有统计学差异(P<0.05)。LMWH 治疗后,A、B 组的子宫动脉血流切迹比较无显著差异(P>0.05),C 组和 D 组无显著差异(P>0.05),A、B 组

与 C、D 组比较有明显差异(P<0.05),见表 4。
2.5 LMWH 治疗前后子宫动脉血流各项指标的敏感度分析 LMWH 治疗前后子宫动脉血流 PI 值、RI 值、S/D 比值和切迹的变化结果显示,C 组(即用药 4 周)的治疗效果最显著,故选取 C 组治疗前后的各

项指标进行敏感度分析。ROC 曲线结果显示,子宫动脉血流 S/D 比值对 LMWH 的敏感度要明显高于

PI 值和 RI 值,而且两侧数值之和对 LMWH 的敏感度要高于右侧和左侧,见图 1 和表 5。

表 4 LMWH 治疗后双侧子宫动脉血流切迹情况(n)

组别	n	治疗前右侧切迹		治疗后右侧切迹		治疗前左侧切迹		治疗后左侧切迹	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
A	195	195	0	170	25 *	195	0	174	21 *
B	158	158	0	135	23 *	158	0	135	23 *
C	124	124	0	89	35 *, [△]	124	0	94	30 *, [△]
D	68	68	0	49	19 *, [#]	68	0	53	15 *, [#]

* P<0.05 vs 治疗前; [△] P<0.05 vs A、B 组; [#] P<0.05 vs B 组

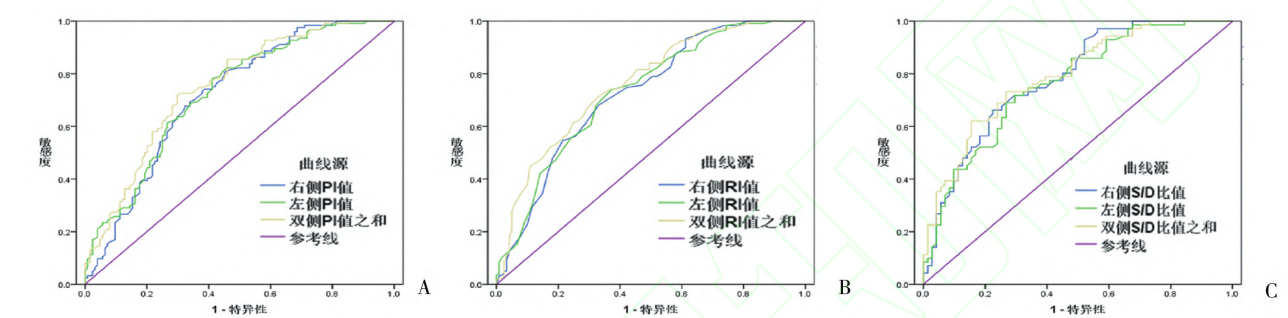


图 1 C 组治疗前后子宫动脉血流 PI 值、RI 值、S/D 比值对 LMWH 的敏感度

表 5 C 组治疗前后子宫动脉血流 PI 值、RI 值、S/D 比值、切迹对 LMWH 的敏感度

指标	PI	RI	S/D 比值
右侧敏感度	0.718	0.727	0.782
左侧敏感度	0.727	0.731	0.765
双侧数值之和敏感度	0.750	0.762	0.792

3 讨论

RSA 的诊治受到了越来越多的重视,但迄今为止,仍没有一个明确的诊疗常规为临床提供参考指导。本研究主要针对 RSA 的一个病因-子宫动脉血流异常进行研究,分析 LMWH 用药时长对 RSA 患者子宫动脉血流的影响及子宫动脉血流各项指标对 LMWH 的敏感度。

胚胎着床、滋养细胞浸润和胎盘发育是妊娠成功的关键,子宫动脉血流在其中起着重要的作用。国内外研究证明,子宫动脉血流异常与妊娠不良结局有关,如复发性流产、妊娠期高血压、胎儿生长受限等^[8-9]。刘红梅等^[10]认为,原因可能是子宫动脉血流灌注异常导致子宫内膜容受性降低。也有研究发现,RSA 患者的子宫动脉 PI 值、RI 值高于正常对照组,这可能与抗磷脂综合征和 NK 细胞分数有关^[4,11-12]。因此认为,子宫动脉血流异常可能是导致 RSA 的一个重要因素,改善 RSA 患者异常的子宫动脉血流状态可能改善患者的妊娠结局。

1980 年 Langer 等^[13]建议将肝素应用于 RSA 患

者的治疗。LMWH 不能通过胎盘屏障,不会导致胎儿出血或畸形,且极少发生严重的母体并发症,如出血、血小板减少症、骨质疏松症等。但是,LMWH 可能影响手术过程中的局部麻醉^[14],因此定期监测患者各项相关指标,同时给予钙剂补充,并在妊娠 36 周之前停药。LMWH 目前已作为 RSA 患者的常规治疗药物,可有效降低 RSA 患者的子宫动脉血流 PI 值、RI 值等指标^[6,15]。本研究发现,LMWH 对子宫动脉血流异常具有良好的治疗效果,用药 2 周以上的 PI 值、RI 值、S/D 比值和切迹均有不同程度的改善。本研结果还提示,用药 4 周时的治疗效果明显好于用药 2 周和 3 周,但用药 6 周与 4 周无明显差异,S/D 比值在用药 6 周时反而高于用药 4 周。认为这可能与 D 组的样本量较少有关,也可能用药 4 周时子宫动脉血流已基本恢复正常。本研究对象是 RSA 患者,数值高于普通孕妇,后续研究将扩大样本量进行更深入的分析。因用药 2 周以上才有效,故对于既往妊娠时间较短就发生胚胎丢失的患者,必要时需将 LMWH 的开始用药时间适当提前。本课题组前期研究显示,大剂量 LMWH 治疗 RSA 患者妊娠期子宫动脉血流异常,损伤肝功能的可能性更大^[16]。结合本研究结果认为,对于早期妊娠子宫动脉血流异常的 RSA 患者,酌情减少 LMWH 每日用量,采用 8000IU/d 皮下注射持续 4 周以上的治疗方案可能在不影响肝功能的情况下,得到较满意的

治疗效果。

近期有研究指出,孕中期和孕晚期的子宫动脉两侧 PI/RI 值之和的特异性和敏感度高于任意一侧的 PI/RI 值^[17]。本研究对单侧 PI 值、RI 值、S/D 比值和双侧数值之和同时进行了统计分析,疗效几乎相同。表明在早期妊娠以双侧 PI/RI 值之和作为观察指标的可行性。本研究果显示,子宫动脉血流 S/D 比值的敏感度明显高于 PI 值和 RI 值,而且双侧数值之和的敏感度高于右侧和左侧。因此,监测子宫动脉血流时,关注双侧 S/D 比值之和十分必要,但不能忽略 PI 值和 RI 值的改变。因早期纳入此研究的患者部分 RI 值缺失,导致 PI 值与 RI 值的样本量不同,但对本研究的结果并无影响。此外,由于本课题组对 RSA 患者子宫动脉血流 S/D 比值的监测时间较短,只有部分患者有 S/D 比值数据,样本量较少,仍需进一步收集资料后完善此研究。本研究因研究对象用药时长和监测子宫动脉血流的时间存在个体差异性,收集到的每组样本量不等,且暂时缺乏对妊娠其他阶段的治疗效果研究;本研究对象选取子宫动脉血流异常并满足 LMWH 适应证的 RSA 患者,由于样本量有限,并没有针对免疫因素、凝血因素等病因进行分组分析,后续研究需扩大样本量,并进行更合理严谨的分层分析。

目前应用 LMWH 治疗妊娠期子宫动脉血流异常的 RSA 患者已成为共识。本研究进一步证明,根据患者的病情,在妊娠早期可适当提前用药时间,采用 8000IU/d 皮下注射持续 4 周以上的治疗方案,不但可减轻肝功能的损伤,也可达到理想的治疗效果。后续仍需进行更全面系统的研究,以便于为 RSA 患者的诊治提供更合理更有效的方案。

参 考 文 献

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:49
- [2] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98(5):1103-1111
- [3] 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
- [4] Nakatsuka M, Habara T, Noguchi S, et al. Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss[J]. J Ultrasound Med, 2003, 22(1):27-31
- [5] 王磊,洪向丽,鲍时华,等. 复发性流产患者子宫动脉血流的超声多普勒变化[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(6):471-476
- [6] Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update[J]. Bri J Haematol, 2015, 168(5):619-638
- [7] Calderon ACS, Berezowski AT, Marcolin AC, et al. Ultrasonography in pregnant women with antiphospholipid syndrome using salicylic acid and heparin[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(1):79-84
- [8] 宋双,李辉. 子宫动脉血流监测高危妊娠的研究进展[J]. 中国产前诊断杂志:电子版, 2014(3):6-8
- [9] Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 43(5):500-507
- [10] 刘红梅,何燕妮,那福祺. 子宫内膜血流灌注在评价子宫内膜容受性中的作用[J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 20(4):282-285+289
- [11] Koo HS, Kwak-Kim J, Yi HJ, et al. Resistance of uterine radial artery blood flow was correlated with peripheral blood nk cell fraction and improved with low molecular weight heparin therapy in women with unexplained recurrent pregnancy loss[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(2):175-184
- [12] Yi HJ, Kim JH, Koo HS, et al. Elevated natural killer cell levels and autoimmunity synergistically decrease uterine blood flow during early pregnancy[J]. Obstet Gynecol Sci, 2014, 57(3):208-215
- [13] Langer R, Schreyer P, Bukovsky I, et al. Adjuvant anticoagulant therapy in repeated fetal loss[J]. Harefuah, 1980, 99(99):65-67
- [14] Ghidini A. Overview of low molecular weight heparin for preventative treatment of adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation[J]. Prenatal Diagn, 2014, 34(7):649-654
- [15] Cok T, Tarim E, Iskender C. Comparison of uterine artery Doppler in pregnant women with thrombophilia treated by LMWHs and without thrombophilia[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(3):575-579
- [16] Shen G, Huang Y, Jiang L, et al. Ultrasound prediction of abnormal infant development in hypertensive pregnant women in the second and third trimester[J]. Scientific Rep, 2017, 7:40429
- [17] 高媛,乔宠. 低分子肝素治疗复发性流产对肝功能的影响[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(6):535-537

(收稿日期 2019-01-04)

第一作者简介:李媛媛(1992-),女,中国医科大学附属盛京医院妇产科住院医师、博士研究生在读。主要研究方向:复发性流产、滋养细胞浸润机制、子痫前期发病机制