

子宫动脉血流动力学参数与 D-二聚体预测孕早期不明原因复发性流产的价值

林涛 沈晓露 汪海 陈玄宇 郑加永

【摘要】 目的 探讨子宫动脉血流动力学参数与 D-二聚体预测孕早期不明原因复发性流产(URSA)的价值。方法 选取流产患者 548 例,其中门诊行人工流产术、既往无稽留流产史的宫内早孕、单活胎患者 420 例为早孕组(NEP 组);既往有 ≥ 2 次不明原因稽留流产史的宫内早孕、单活胎患者 128 例为 URSA 早孕组(AEP 组)。所有患者均行经阴道彩色多普勒超声检查,测量子宫动脉血流动力学参数,包括搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩期峰值流速/舒张末期流速(S/D);同时采用免疫比浊法检测静脉血 D-二聚体水平。比较两组子宫动脉血流动力学参数和 D-二聚体水平的差异;比较 AEP 组患者使用低分子肝素治疗前后各指标的变化;采用 Pearson 相关分析 AEP 组患者子宫动脉血流动力学参数与 D-二聚体水平的相关性。**结果** AEP 组患者 PI、RI、S/D 和 D-二聚体水平均高于 NEP 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与治疗前比较,AEP 组患者低分子肝素治疗后 PI、S/D 均下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),而治疗前后 RI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。AEP 组患者 RI、PI 与 D-二聚体水平均无相关性($r = 0.020$ 和 0.101 ,均 $P > 0.05$);而 S/D 与 D-二聚体水平呈正相关($r = 0.203$, $P < 0.05$)。**结论** 子宫动脉血流动力学参数与 D-二聚体预测孕 URSA 有一定的价值,可筛查及预防 URSA 病因。

【关键词】 不明原因复发性流产 早孕 子宫动脉血流 D-二聚体

不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)是临床上比较常见的一种疾病,由于患者反复流产,常常不能得到正常存活胎儿,并且多次流产后可能导致宫腔粘连,进一步引起不孕症,如此反复,陷入恶性循环。因此,对于 URSA 的病因筛查及预防显得尤为重要。笔者对子宫动脉血流动力学参数与 D-二聚体预测孕早期 URSA 的价值进行了探讨,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015 至 2017 年在本院就诊的流产

患者 548 例,其中门诊行人工流产术、既往无稽留流产史的宫内早孕、单活胎患者 420 例为早孕组(NEP 组);既往有 ≥ 2 次不明原因稽留流产史的宫内早孕、单活胎患者 128 例为 URSA 早孕组(AEP 组)。两组患者年龄、BMI、孕次、基础促卵泡素(FSH)和抗缪勒氏管激素(AMH)比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。排除标准:(1)超声及宫腔镜检查子宫畸形、子宫黏膜下肌瘤和子宫内膜息肉;(2)有糖尿病、甲状腺疾病等内分泌异常;(3)感染、Torch 阳性;(4)夫妇染色体异常;(5)抗心磷脂抗体阳性;(6)抗核抗体阳性;(7)有系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病;(8)血栓史。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	孕次(次)	基础 FSH(mIU/ml)	AMH(ng/ml)
AEP 组	420	31.46 ± 3.39	20.65 ± 2.41	3.15 ± 1.54	7.02 ± 1.49	3.14 ± 1.29
NEP 组	128	32.51 ± 1.41	21.20 ± 2.31	3.43 ± 1.72	7.78 ± 1.50	3.24 ± 1.81
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

1.2.1 子宫动脉血流动力学参数检测 所有患者均行经阴道彩色多普勒超声检查,测量子宫动脉血流动力学参数,包括搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩期峰

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.9.2018-1850

基金项目:浙江省医药卫生科学技术青年人才项目(2018RC605)

作者单位:325000 温州市人民医院生殖中心

通信作者:林涛, E-mail: 93648061@qq.com

值流速/舒张末期流速(S/D)。子宫动脉血流频谱测量的技术要点如下:(1)取样子宫动脉血管内,纠正取样角度 $<60^\circ$,每次选定3~5个稳定频谱波测定上述血流动力学参数值;(2)B超扫查的时间之和在5min以内;(3)多普勒信号取样不超过1min;(4)所有血流动力学参数的测定均由同一专业人员完成,取6个连续的心动周期。所有患者于孕7~9周行子宫动脉血流动力学参数检测。当AEP组患者D-二聚体升高时则使用低分子肝素[通用名:达肝素钠注射液,规格:0.2ml:5 000IU(抗Xa)注射液,批准文号:H20170040,辉瑞比利时公司]治疗,治疗后14d复查B超;NEP组不使用低分子肝素治疗。

1.2.2 D-二聚体水平检测 采用Stago-Revolution全自动凝血仪、STA-Liatest D-Di试剂盒(法国Diagnostica Stago公司),使用免疫比浊法,用光度计检测含有乳胶颗粒的悬液吸光度(反映测试样本中D-二聚体水平)。所有患者于孕7~9周抽取静脉血检测D-二聚体水平,如有低分子肝素治疗,则治疗后7d复查。

1.3 统计学处理 采用GraphPad Prism 6.0统计软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本t检验,治疗前后比较采用配对t检验。AEP组患者子宫动脉血流动力学参数与D-二聚体水平的相关性分析采用Pearson相关。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AEP组患者左右两侧子宫动脉血流动力学参数比较 AEP组患者左右两侧子宫动脉血流PI、RI、S/D比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),即两侧子宫动脉血流阻力不存在差异,见表2。

表2 AEP组患者左右两侧子宫动脉血流动力学参数比较

部位	PI	RI	S/D
左侧	2.727 ± 0.074	0.857 ± 0.037	8.130 ± 0.350
右侧	2.765 ± 0.096	0.893 ± 0.009	8.260 ± 0.399
P值	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组患者子宫动脉血流动力学参数和D-二聚体水平比较 AEP组患者PI、RI、S/D和D-二聚体水平均高于NEP组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

表3 两组患者子宫动脉血流动力学参数和D-二聚体水平比较

组别	n	PI	RI	S/D	D-二聚体
AEP组	420	2.810 ± 0.071	0.887 ± 0.021	8.184 ± 0.268	0.636 ± 0.056
NEP组	128	2.201 ± 0.032	0.687 ± 0.014	6.069 ± 0.120	0.394 ± 0.011
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 AEP组患者使用低分子肝素治疗前后子宫动脉血流动力学参数比较 AEP组中有105例患者使用低分子肝素治疗。与治疗前比较,治疗后PI、S/D均下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),而治疗前后RI比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 AEP组患者使用低分子肝素治疗前后子宫动脉血流动力学参数比较

治疗时间	n	PI	RI	S/D
治疗前	105	2.751 ± 0.064	0.859 ± 0.025	8.123 ± 0.263
治疗后	105	2.456 ± 0.061	0.829 ± 0.008	6.705 ± 0.209
P值		<0.05	>0.05	<0.05

2.4 AEP组患者子宫动脉血流动力学参数与D-二聚体水平的相关性分析 AEP组患者RI、PI与D-二聚体水平均无相关性($r=0.020$ 和 0.101 ,均 $P>0.05$);而S/D与D-二聚体水平呈正相关($r=0.203$, $P<0.05$)。

3 讨论

正常妊娠时,子宫动脉随着胎儿孕龄的增长而由非孕时的屈曲状态逐渐变直、血管变粗、管腔增大,血流速度加快,以低阻力高速度状态来提高子宫动脉血流的灌注。孕早期胎盘还未形成,胚胎发育主要依赖于子宫螺旋动脉的血流灌注,将含氧及营养丰富的母体血液送至绒毛间隙,在母胎界面与胚胎进行物质交换,因此,子宫动脉的血供对胚胎发育十分重要。子宫动脉多普勒超声频谱与其组织学的形态变化保持一致,随着孕周的增加,子宫动脉多普勒血流参数PI、RI和S/D值缓慢下降,同时舒张早期的切迹逐渐变小甚至消失^[1]。

病理状态下,滋养细胞对胚胎着床处螺旋动脉的侵蚀受到抑制,螺旋动脉未发生改变或呈轻度改变状态,管腔阻力依然稍大,以至于子宫动脉的血流灌注不充分,影响到胚胎的生长及发育,甚至死亡^[2]。研究表明导致URSA的病理生理改变主要是影响凝血功能,微小血管的血栓及血栓前状态引起螺旋动脉病变和胎盘血栓形成栓塞或梗死,损伤胎盘功能,从而使胚胎缺血缺氧进而流产^[3-4]。严重的孕妇可表现为不孕症,进一步严重的表现为反复流产,还有些孕妇表现为孕晚期胎死宫内^[5]。而子宫动脉血流动力学参数测定可用来评估滋养细胞侵袭能力和子宫-胎盘血流灌注情况。

本研究显示AEP组患者子宫动脉血流动力学参数均高于NEP组,反映了AEP组子宫动脉血流的高阻力状态。子宫动脉血流阻力水平与氧分压和血管内

的平滑肌数量相关,PI、RI、S/D 这 3 个指标能准确反映母胎之间的血液灌注情况。随着孕周的进展,子宫动脉血流灌注增加,RI、PI、S/D 逐渐下降,复发性流产患者高凝状态下如果子宫动脉阻力高,绒毛间隙内的血流就会减少,单位时间内母体供给蜕膜处的血流就会减少,最终会影响胚胎的着床和后期的生长^[6]。Everett 等^[7]研究认为子宫动脉血流 PI 值的升高提示血管内皮功能障碍。研究显示子宫动脉血流阻力高的 URSA 患者内膜局部血管化程度降低^[8],从而直接影响子宫的血流灌注及母体子宫与胎儿之间的血液循环状况^[9],这可能是导致胎盘局部缺血、血栓形成,影响胚胎着床后妊娠维持,最后致使胚胎停育的原因之一^[10]。

本研究中 AEP 组患者 D-二聚体水平及子宫动脉血流动力学参数均增高,提示血液高凝状态可能与复发性流产有关。通过抗凝治疗能改善孕妇的血液高凝状态,改善子宫动脉血流状况^[11]。低分子肝素是一种特殊的多聚糖,具有很强的抗凝作用,可与抗凝血酶 III 发生结合,促进血栓溶解,并能改善胎盘微循环状态^[12-13]。有研究表明低分子肝素治疗后,子宫动脉血流阻力或 D-二聚体水平出现下降^[14-15]。

本研究显示子宫动脉血流中 S/D 与 D-二聚体水平呈弱正相关性,提示 URSA 患者再次妊娠,其在孕早期阶段,S/D 值越大,D-二聚体水平越高,可能再次流产的风险越大。

综上所述,本研究显示孕早期 URSA 患者子宫动脉血流动力学参数及 D-二聚体水平高于正常早孕妇女,子宫动脉血流动力学参数联合 D-二聚体水平检测能很好地预测子宫动脉血流阻力及血液高凝状态,孕早期 URSA 患者测量子宫动脉血流动力学参数具有简便、易行、可重复性等优点,能帮助临床医生了解子宫动脉血流状况、循环功能及血栓前状态,对预测和治疗 URSA 有一定的指导价值。低分子肝素对改善患者的子宫动脉血流阻力有效。

4 参考文献

- [1] Kang X, Wang T, He L, et al. Effect of Low-Dose Aspirin on MidlutealPhase Uterine Artery Blood Flow in Patients with Recurrent Pregnancy Loss[J]. J Ultrasound Med, 2016, 35(12): 2583-2587. DOI:10.7863/ultra.16.01020.
- [2] 何培芝,叶妮,王蓉,等.反复自然流产患者子宫内膜容受性的超声评价[J].临床超声医学杂志,2017,19(6):387-390. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2017.06.010.
- [3] 杨晓玲,苏娅别嘉,陈丹.复发性流产患者凝血功能与流产次数的相关性[J].昆明医科大学学报,2015,36(12):88-90. DOI:10.3969/j.issn.1003-4706.2015.12.022.
- [4] Wang Y, Lin X, Wu Q, et al. Thrombophilia Makers in Patients with Recurrent Early Miscarriage[J]. Clin Lab, 2015, 61(11):1787-1794. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2015.150603.
- [5] 马斐飞.小剂量低分子肝素钙联合传统安胎法治疗 D-D 异常升高复发性流产的疗效观察[J].中国现代医生,2015,53(36):5053. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2017.16.048.
- [6] Fraser R, Whitley GS, Johnstone AP, et al. Impaired decidual natural killer cell regulation of vascular remodelling in early human pregnancies with high uterine artery resistance[J]. J Pathol, 2012, 228(3):322-332. DOI:10.1002/path.4057.
- [7] Everett TR, Mahendru A, Wilkinson IB, et al. Relationship between uterine artery Doppler PI and augmentation index in women at risk of pre-eclampsia[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, 38(5):136-137. DOI:10.1016/j.placenta.2012.04.001.
- [8] Chen Y, Wu XX, Tan JP, et al. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester[J]. Fertility and Sterility, 2012, 97(3): 764-770. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.12.002.
- [9] Jamal A, Abbasalizadeh F, Vafaei H, et al. Multicenter screening for adverse pregnancy outcomes by uterine artery Doppler in the second and third trimester of pregnancy[J]. Medical Ultrasonography, 2013, 15(2):95-100. DOI: 10.11152/mu.2013.2066.152.aj1fa2.
- [10] Mahajan N. Endometrial receptivity array: clinical application[J]. J Hum Reprod Sci, 2015, 8(3): 121-129. DOI: 10.4103/0974-1208.165153.
- [11] 李维宏,牟晓玲.黄体酮保胎治疗对不明原因复发性流产患者外周血辅助性 T 淋 17/调节 T 淋巴细胞免疫失衡的影响研究[J].中国全科医学,2015,18(36):4444-4449. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2015.36.009.
- [12] Rah H, Jeon YJ, Lee BE, et al. Association of kinase insert domaincontaining receptor (KDR) gene polymorphisms with idiopathic recurrent spontaneous abortion in Korean women[J]. Fertility & Sterility, 2013, 99(3):753. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.10.038.
- [13] 陈雷宁,裘毓雯,欧湘红,等.异体淋巴细胞免疫治疗不明原因复发性流产巢式病例对照研究[J].实用妇产科杂志,2014,30(4):295-298. DOI:10.3969/j.issn.1003-6946.2013.01.014.
- [14] 张隆英,叶永志.低分子肝素钙用于治疗子宫动脉血流阻力学参数升高的复发性流产临床观察[J].浙江实用医学,2017,22(3):178-180. DOI:10.16794/j.cnki.cn33-1207/r.2017.03.007.
- [15] 刘金兰.伴 D-二聚体升高的复发性流产患者中应用低分子肝素钙治疗的临床效果[J].现代诊断与治疗,2018,29(8):1264-1265. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8174.2018.08.047.

(收稿日期:2018-07-19)

(本文编辑:陈丽)