

## 低分子肝素治疗不明原因复发性流产的研究进展

孙倩,高原,王芳,吴晓燕,张阳,冯文,杨文

连云港市第一人民医院生殖辅助科,江苏 连云港 222061

**【摘要】** 复发性流产(RSA)是指2次及2次以上的自然流产,严重影响女性的生殖和心理健康。研究已发现的RSA病因包括遗传因素、解剖因素、感染因素、内分泌因素和自身免疫病等。然而复发性流产中近半数的病例原因尚不明确,因此被称为不明原因复发性流产(URSA),治疗较为棘手,临床上根据经验给予补充孕酮、抗凝以及免疫调节治疗等,取得了一定的疗效。低分子肝素(LMWH)是一种重要的抗凝剂,同时也具有免疫调节和抗炎效应,应用于URSA的经验治疗,其疗效逐渐被研究者们证实,LMWH可能成为URSA常规而有效的治疗药物,本文主要对URSA的病因、LMWH的作用机制及LMWH对URSA治疗的现状及进展做一综述。

**【关键词】** 流产;复发性;不明原因;低分子肝素;治疗

**【中图分类号】** R714.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)04—530—05

**Research progress of lower molecular weight heparin for the treatment of unexplained recurrent spontaneous abortion.** SUN Qian, GAO Yuan, WANG Fang, WU Xiao-yan, ZHANG Yang, FENG Wen, YANG Wen. Department of Reproductive Assisting, the First People's Hospital of Lianyungang, 222061, Jiangsu, CHINA

**【Abstract】** Recurrent spontaneous abortion (RSA) refers to two or more clinical pregnancy losses, which greatly threatens women's reproductive health, and can have a significant psychological toll on affected couples. The etiologies of RSA has been clarified as genetic factors, anatomic factors, infectious factors, endocrine factors and autoimmune diseases. Still, it is difficult to find an etiology in almost half of the RSA cases, and we define them as unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA). Accordingly, exerting therapeutic strategies on URSA can also be challenging. Clinicians tend to implement progesterone supplementation, anticoagulation, and/or immunomodulatory treatments for URSA patients, and good results have frequently been achieved. Lower molecular weight heparin (LMWH), as an anticoagulant, has immunomodulatory and anti-inflammatory properties as well, is empirically prescribed in case of URSA, and the efficacy has been verified by researchers over the years. Thus, there is one chance that LMWH becomes one of the standard and effective treating agents for URSA. This article reviews the etiologies of RSA, functional mechanism of LMWH, as well as current treatment of URSA by LMWH and it progress.

**【Key words】** Abortion; Recurrent spontaneous; Unexplained; Lower molecular weight heparin (LMWH); Treatment

自然流产(miscarriage)是指妊娠不足20周、胎儿体重不足500g而终止者。我国育龄妇女中自然流产发生率逐年上升,据“2010中国不孕不育现状调研报告”显示自然流产率约15%。复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)目前国际上的定义尚不一致,美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)将RSA定义为2次及2次以上妊娠失败;英国皇家妇产科医师协会(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)定义RSA为与同一配偶连续发生3次及3次以上、妊娠24周之前的胎儿丢失;我国则将3次或3次以上、妊娠28周之前胎儿丢失称RSA,而多数专家认为,如连续发生2次胎儿丢失即应予以评估及治疗<sup>[1]</sup>。这类患者经历多次的妊娠和多次流产,不仅给患者和家庭带来极大的不幸,也影响到社会的发展、人类的生存和繁衍。RSA的病因复杂,目前已知的病因有遗传因素(父母双方染色体异常、流产物绒毛染色体检查异常等)、解剖因素(子宫畸形、宫腔粘连、子宫内膜息肉、子宫肌瘤等)、感染因素(衣原体感染、病毒感染等)、内分泌因素(甲状腺功能异常、多囊卵巢综合征、胰岛素抵抗、高泌乳素血症等)和

免疫因素(自身免疫型RSA及同种免疫型RSA)<sup>[2]</sup>。对于已知病因的RSA,针对性治疗方法已有大量的研究和报道,效果显著。然而RSA患者中有接近半数病因尚不明确,将其称为不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)。URSA临床上治疗较为棘手,其诊断多为排除性诊断,国外有文献认为,经过完善的遗传学、解剖学、内分泌和免疫学等检查均得到阴性结果的病例即拟诊为URSA<sup>[3]</sup>;国内学者认为URSA的发病与封闭抗体缺乏、血清NK细胞活性及数量异常密切相关<sup>[1]</sup>。临床上多根据经验给予补充孕酮、中药保胎治疗,近几年抗凝以及免疫调节的临床运用,取得了较好的疗效,低分子肝素(lower molecular weight heparin, LMWH)具有良好的抗凝、抗栓作用,且副作用小,安全性高,被广泛应用于由血栓前状态引起的RSA,成为治疗有效的保胎方法之一<sup>[4]</sup>,进一步研究发现,LMWH对不明原因的RSA也具有明显的保胎作用<sup>[5-6]</sup>。本文对其最新研究进展做一综述。

### 1 URSA的病因

目前,国内外专家对URSA的病因研究取得一定进展,如前文所述,国内认为封闭抗体缺乏、NK细胞

数量及活性异常与URSA密切相关,马韵等<sup>[7]</sup>综述近几年关于URSA的研究认为,导致URSA发生的可能病因包括免疫系统功能异常、胎盘血供异常、叶酸代谢酶基因突变及精子异常因素等。

1.1 免疫因素 免疫因素在URSA的发生发展中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。免疫性因素包括自身免疫和同种免疫,2016年的复发性流产诊治专家共识中指出,同种免疫型RSA尚处于研究阶段,因此被称为URSA。同种免疫型RSA病因包括:①固有免疫紊乱,NK细胞活性及数量、巨噬细胞的功能、补体系统、树突状细胞的功能等异常;②获得性免疫紊乱,封闭抗体的缺乏、T淋巴细胞及B淋巴细胞异常、Th1/Th2细胞因子异常等<sup>[1]</sup>。封闭抗体(blocking antibody, BA)是指一类由父源性人类淋巴细胞抗原(human lymphocyte antigen, HLA)、滋养层以及淋巴细胞交叉反应抗原等刺激母体免疫系统而产生的IgG抗体。正常妊娠过程中,夫妻双方的HLA抗原是不相容的,胚胎所携带的父系HLA抗原等刺激母体的免疫系统产生封闭抗体,并与滋养细胞表面的抗原结合,从而覆盖来自父方的HLA抗原,抑制混合淋巴细胞反应,封闭母体免疫系统对滋养细胞的细胞毒性作用,使胚胎或胎儿避免受到排斥<sup>[9]</sup>。URSA患者中因夫妻双方HLA位点的相容性增大,使得母体免疫系统无法识别胚胎抗原,因而无法产生封闭抗体而导致流产<sup>[8]</sup>。石瑛等<sup>[10]</sup>通过对1994年4月至2016年8月中国公开发表的所有关于封闭抗体与反复自然流产相关性的病例-对照研究进行Meta分析,也得出反复自然流产与封闭抗体缺乏有关的结论。由此,研究者们尝试了淋巴细胞免疫治疗(lymphocyte immunotherapy, LI),但对LI的安全性及有效性存在很大的争议,部分研究结果显示<sup>[11-14]</sup>,LI可以改善URSA的妊娠结局,也有部分学者持反对态度<sup>[15]</sup>。自然杀伤(natural killer, NK)细胞是一种大颗粒淋巴细胞,属于固有免疫系统,在女性生殖方面发挥重要作用。NK细胞可产生胞内颗粒复合体和分泌细胞因子(肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素-10、干扰素 $\gamma$ 和转化生长因子 $\beta$ 等),通过诱导靶细胞溶解或细胞凋亡产生细胞毒性作用。外周血NK细胞也叫pNK细胞,其活性升高可能导致RSA,但与URSA的关系仍需进一步研究<sup>[16]</sup>。除了外周血,NK细胞还存在于子宫内膜,被称为uNK细胞,在正常月经周期,uNK细胞约占增生期子宫内膜淋巴细胞的20%~40%,占分泌中期的60%~70%,妊娠后,uNK细胞于孕3个月可达70%~80%,随后开始下降,足月消失<sup>[17]</sup>。怀孕早期,在滋养层抗原刺激下,蜕膜中uNK细胞分泌细胞因子,参与滋养细胞的侵袭、子宫螺旋动脉的重塑<sup>[17-18]</sup>。有研究表明,URSA组子宫内膜uNK细胞较正常对照组明显增多<sup>[19]</sup>,目前仍需要更多更详尽的研究报道支持此类观点。另外,巨噬细胞参与妊娠的各个时期,如子宫血管的重塑、滋养细胞侵袭的调控、母-胎界面的免疫耐受、淋巴细胞调节以及分娩发动;而CD4<sup>+</sup>T细胞亚群Th1/Th2/Th17/Treg

比例的失衡可影响母-胎免疫耐受。因此巨噬细胞和T细胞的异常也可能是URSA的免疫学病因<sup>[7-8]</sup>。

1.2 胎盘血管因素 胎盘血管增生平衡失调和胎盘血液供应不足是发生URSA的另一个重要原因。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)即内皮细胞特异性有丝分裂原,其功能为调节血管以及淋巴管生成。目前,已发现VEGF成员有VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F、PlGF (placenta growth factor)<sup>[20]</sup>。有研究证实URSA患者的VEGF呈低表达<sup>[21]</sup>。LASH等<sup>[22]</sup>研究了URSA女性的子宫内膜不同月经周期中七种VEGF及其受体的表达,并得出结论VEGF调节紊乱可能是某些URSA发生的原因。BAGHERI等<sup>[23]</sup>最新研究证实VEGF-A和VEGF-C低表达与复发性流产密切相关,他们认为这两种分子的检测可以用来评估URSA患者。

1.3 叶酸代谢酶基因突变 叶酸在DNA以及RNA的合成中扮演了重要角色,在基因的转录、细胞分裂中发挥了重要作用,直接影响了胚胎发育<sup>[24]</sup>;叶酸也是同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)代谢过程中不可或缺的因子,可以使血清HCY水平显著下降<sup>[25]</sup>。而高血清HCY水平是流产发生的一个严重威胁<sup>[26]</sup>。王小杰等<sup>[27]</sup>发现复发性流产组HCY阳性者所占的比例(49.4%)显著高于对照组(6.67%)。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是叶酸转变为5-甲基四氢叶酸的关键酶之一。ZHU<sup>[28]</sup>发现MTHFR基因C677T及A1298C位点多态性,酶活性下降,导致叶酸代谢能力改变,与孕妇URSA具有相关性。而胡晓东等<sup>[29]</sup>研究结果表明两者之间无显著相关性。两种结论互相矛盾,尚需进一步研究给予定论。

1.4 精子异常因素 精子承载了受精卵中一半的遗传信息,精子异常可能导致受精卵或胚胎发育异常,从而引起流产。目前国内有研究表明,精子染色体异常和精子DNA损伤与妊娠失败明确相关<sup>[30]</sup>。而国外两项队列研究也通过精子染色质扩散试验发现,URSA患者的精子DNA碎片(sperm DNA fragmentation, SDF)明显高于正常生育男子<sup>[31-32]</sup>,因此有研究者建议对URSA患者配偶进行精子SDF检查<sup>[3]</sup>。

## 2 LMWH的保胎机制

肝素(heparin)广泛存在于动物器官和组织中,是一种常见的抗凝剂,可以预防和改善子宫血栓状态,改善胎盘微循环,但长期使用会出现出血和诱导血小板减少、肝功能损害等负面影响。LMWH是新一代抗凝药物,由普通肝素(UFH)通过解聚产生,其平均分子量为4 000~5 000 D (范围2 000~9 000 D),相当于普通肝素的1/3。LMWH通过抑制凝血因子Xa及凝血酶II a活性发挥抗凝作用。另外,LMWH还可以刺激内皮细胞合成、释放组织型纤溶酶原激活物(tPA)并下调血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1),使纤溶酶原向纤溶酶转化,促进纤溶。其与普通肝素的生物学活性相似,但抗凝效果更加优化。UFH的抗凝血因子Xa



与抗凝血酶 IIa 的活性相当,而 LMWH 的抗凝血因子 Xa 活性则明显高于其抗凝血酶 II a 活性<sup>[33-34]</sup>。与普通肝素相比,LMWH 具有口服易吸收、皮下注射吸收好、生物利用度高、体内半衰期长、出血倾向小等特点,越来越受临床医生欢迎,有逐渐取代普通肝素之势<sup>[33]</sup>。LMWH 不通过胎盘屏障,也不分泌到乳汁中,具有安全性高、副作用小等特点<sup>[35-36]</sup>,为妊娠期首选抗凝药物。

对于有血栓前状态或易栓症的孕妇,通常给予低分子肝素抗凝治疗,以改善妊娠结局。因复发性流产患者常常存在血栓前状态,而目前研究并未发现 LMWH 特殊弊端,因此临床医生倾向于给胎盘相关妊娠并发症患者开 LMWH,如子痫前期、胎儿生长受限、突发性胎儿宫内死亡等<sup>[37]</sup>。D'IPPOLITO 等<sup>[38]</sup>研究表明,低分子肝素除了抗凝作用外,还增加绒毛外滋养细胞的增殖能力和侵袭性,主要通过增加 MMP-2 蛋白水解活性,诱导绒毛外滋养细胞表达和分母 HB-EGF 和 Cyr61,抑制细胞凋亡。同时,TERSIGNI 等<sup>[39]</sup>的体外研究也证实,LMWH 可以提高滋养细胞的增殖、分化及侵袭能力。

LMWH 除了具有抗凝作用及调节滋养细胞侵袭外,还通过多种其他途径参与调节胚胎发育,发挥保胎作用。现有研究发现 LMWH 具有抗炎和免疫调节的功能:LMWH 可以抑制自然杀伤(NK)细胞的细胞毒作用、抑制粒细胞的游走和渗出、抑制补体的激活、调节母-胎界面的细胞因子网络向 Th2 型转化<sup>[40-42]</sup>。LULEY 等<sup>[43]</sup>通过动物实验发现,LMWH 治疗组 PTS 小鼠蜕膜 IL-10 表达增加,蜕膜 Tregs 水平提高,起到抗炎、抗凋亡及调节免疫的作用。随后有学者进行体外研究,发现 LMWH 可调节孕早期滋养细胞增殖、入侵及内皮细胞血管形成和凋亡,为 LMWH 临床应用提供新思路<sup>[44]</sup>。

### 3 LMWH 治疗 URSA 的现状与展望

由于 LMWH 已常规用于抗磷脂综合征以及血栓形成倾向的 RSA 治疗,许多研究认为 URSA 也可能与血栓形成倾向有关,因此尝试将 LMWH 也应用于 URSA,并取得了较好的疗效<sup>[1,4]</sup>。也有研究报道,对有血栓形成倾向的 RSA 和无血栓形成倾向的 URSA 均采用阿司匹林加 LMWH 治疗,结果显示,两组患者均取得较好疗效,比较两组妊娠成功率无统计学差异<sup>[45]</sup>。综合以上结果,无论有无血栓形成倾向,LMWH 的治疗均有效。

如前文所述,现在越来越多的观点认为,免疫紊乱为 URSA 的重要原因,免疫调节剂治疗被推荐用于治疗 URSA 的女性<sup>[46]</sup>。LMWH 具有除了抗凝作用以外的免疫调节作用,理论上可以改善 URSA 患者的妊娠结局,也逐渐成为人们研究的热点,国外有学者对其做了报道。BADAWY 等<sup>[47]</sup>于 2008 年的随机对照试验结果显示,对 URSA 女性给予依诺肝素钠 0.2 mL 早期预防血栓(20 mg 每日一次,皮下注射),可以明显减少早期流产和晚期流产。SHAABAN 等<sup>[48]</sup>认为,LMWH 应在胚胎着床时开始给药,在他们随机对照试

验中,不管患者的 BMI 或既往流产次数是多少,给予亭扎肝素固定剂量 4 500 IU/24 h,结果显示,20 周之前的妊娠结局明显改善,流产率为 23.6% (对照组 48.9%)。同时国外也有观点不赞成 LMWH 用于治疗 URSA<sup>[3,5]</sup>,SCHLEUSSNER 等<sup>[49]</sup>的多中心随机对照研究,对 220 例有 2 次不明原因复发性流产史再次 B 超确定妊娠的患者每日皮下注射达肝素钠 5 000 IU 治疗至 24 周,结果显示 86.8% (191/220) 的患者结局良好,与对照组的 87.9% (188/214) 无明显差异,实验组的活产率为 86.0%,与对照组的 86.7% 亦无明显差异,作者认为每日 LMWH 注射并不能增加不明原因复发性流产患者的继续妊娠率和活产率。

尽管如此,我国研究者却没有放弃该方面的尝试,并且 LMWH 治疗 URSA 的疗效逐渐被证实。刘玉昆等<sup>[50]</sup>研究显示,在治疗不明原因复发性流产过程中,低分子肝素钙 5 000 IU,每日 2 次,安全有效。李泰康<sup>[51]</sup>对观察组 50 例 URSA 患者给予皮下注射低分子肝素钠 5 000 IU,每 12 h 一次,对照组患者常规给予黄体酮、人绒毛膜促性腺激素、叶酸及维生素 E 治疗,结果显示,与对照组比较,观察组患者妊娠结局较好,活产率明显增高。薛红艳等<sup>[6]</sup>选取无血栓病史的 URSA 孕妇作为研究对象,低分子肝素钙采用的是预防用量,予小剂量 4 100 IU,每日 2 次,仅 2 例发生轻度过敏,1 例宫腔少量出血,不良发应发生率极低,使用过程是安全的。

LMWH 已广泛应用于 URSA 的经验治疗,其疗效逐渐被研究者们证实,因而 LMWH 可能成为 URSA 常规而有效的治疗药物。关于 LMWH 的临床用药,目前存在较多争议,一般沿用低分子肝素治疗有血栓形成倾向的复发性流产的用法用量。

国外将低分子肝素分为达肝素钠(dalteparin sodium)、依诺肝素钠(enoxaparin sodium)、那曲肝素钙(nadroparin calcium)、帕肝素钠(panaparin sodium)和亭扎肝素钠(tinzaparin sodium),国内则将其简单分为低分子肝素钠和低分子肝素钙,目前国内使用的低分子肝素多为进口产品<sup>[52]</sup>。欧玉华等<sup>[4]</sup>关于低分子肝素在复发性流产中应用的最新综述中,总结了国内常用三种低分子肝素的预防剂量和治疗剂量。对于依诺肝素、达肝素和那屈肝素,预防用量提倡 1 次/d,治疗量提倡 2 次/d,根据体重计算每次药物用量,早孕期开始使用,即血  $\beta$ -hCG 诊断妊娠或 B 超确诊宫内妊娠后开始使用,疗程可贯穿整个孕期,分娩前 24 h 停药,也可根据妊娠丢失的孕期不同来评估停药时间,但具体尚无定论。

总的来说,近年来的研究发现了 URSA 的一些可能发病机制,与之相应的治疗上的尝试使得越来越多的 URSA 受益,其中 LMWH 的贡献不可小觑。希望未来能有更多更深入的实验研究,使国内外对 LMWH 治疗 URSA 的疗效达成共识;此外,目前 LMWH 的用药仍然存在很多不足,用药指征、用药剂量、停药时间等问题尚需进一步解决。

## 参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 57(1): 3-9.
- [2] 张宏展, 余姝毅, 陈现, 等. 复发性流产的病因分析[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(9): 932-935.
- [3] EL HACHEM H, CREPAUX V, MAY-PANLOUP P, et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives [J]. *Int J Womens Health*, 2017, 9: 331-345.
- [4] 欧玉华, 张建平. 低分子肝素在复发性流产中应用的现状研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(10): 10-15.
- [5] FAWZY M, SHOKEIR T, EL-TATONGY M, et al. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study [J]. *Arch Gynecol and Obstet*, 2008, 278(1): 33-38.
- [6] 薛红艳, 王敬敏, 吴明媛. 小剂量低分子肝素钙用于原因不明复发性流产的疗效观察[J]. 临床医学, 2017, 37(7): 46-48.
- [7] 马韵, 郑梅玲. 不明原因复发性流产发病机制研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 12(2): 237-240.
- [8] 李莉, 乔杰, 王海燕. 不明原因复发性流产免疫学发病机制的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 160-165.
- [9] 张建平, 林其德, 李大金, 等. 复发性流产的诊断与治疗[J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(7): 481.
- [10] 石璞, 路璐, 王云凤, 等. 反复自然流产与封闭抗体相关性的Meta分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(7): 1195-1198.
- [11] LIANG P, MO M, LI GG, et al. Comprehensive analysis of peripheral blood lymphocytes in 76 women with recurrent miscarriage before and after lymphocyte immunotherapy [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 68(2): 164-174.
- [12] GHARESI-FARD B, ZOLGHADRI J, KAMALI-SARVESTANI E. Effect of leukocyte therapy on tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma production in patients with recurrent spontaneous abortion [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2008, 59(3): 242-250.
- [13] 邱丽华, 林其德, 洪燕, 等. 原因不明习惯性流产患者主动免疫治疗前后T辅助细胞1, 2型细胞因子的变化[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(7): 408-410.
- [14] YANG H, QIU L, DI W, et al. Proportional change of CD4+ CD25+ regulatory T cells after lymphocyte therapy in unexplained recurrent spontaneous abortion patients [J]. *Fertil and Steril*, 2009, 92(1): 301-305.
- [15] HO HN, GILL TJ, HSIEH HJ, et al. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortions in a Chinese population [J]. *Am J Reprod Immunol*, 1991, 25(1): 10-15.
- [16] EBINA Y, NISHINO Y, DEGUCHI M, et al. Natural killer cell activity in women with recurrent miscarriage: Etiology and pregnancy outcome [J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 120: 42-47.
- [17] 季晓微, 孙赞. 子宫内皮自然杀伤细胞与妊娠关系的研究进展[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(7): 8.
- [18] BANSAL AS. Joining the immunological dots in recurrent miscarriage [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 64(5): 307-315.
- [19] TUCKERMAN E, LAIRD SM, PRAKASH A, et al. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(8): 2208-2213.
- [20] 张琛, 夏海滨. 血管内皮细胞生长因子及其表达调控研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(4): 841-845.
- [21] WANG Y, ZHAO A, LIN QD. Role of cyclooxygenase-2 signaling pathway dysfunction in unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Chin Med J*, 2010, 123(12): 1543-1547.
- [22] LASH GE, INNES BA, DRURY JA, et al. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage [J]. *Hum Reprod*, 2011, 27(1): 183-195.
- [23] BAGHERI A, KUMAR P, KAMATH A, et al. Association of angiogenic cytokines (VEGF-A and VEGF-C) and clinical characteristic in women with unexplained recurrent miscarriage [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2017, 118(5): 258.
- [24] 许科, 陈莉. 叶酸缺乏对生殖发育的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4885-4887.
- [25] 陈翠静. 孕早期血清HCY及叶酸水平与自然流产的关系[J]. 中国实用医药, 2017, 12(18): 11-13.
- [26] MICLE O, MURESAN M, ANTAL L, et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome [J]. *J Med Life*, 2012, 5(1): 68.
- [27] 王小杰, 任红玲. 同型半胱氨酸及D-二聚体与复发性流产的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14): 2007-2008.
- [28] ZHU L. Polymorphisms in the methylene tetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase genes and their correlation with unexplained recurrent spontaneous abortion susceptibility [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 8500.
- [29] 胡晓东, 梁佩燕, 刁梁辉, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变与不明原因复发性流产的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(11): 87-89.
- [30] 白文俊, 耿冲. 重视妊娠失败中的男性因素评估[J]. 中国男科学杂志, 2014, 28(1): 3-8.
- [31] ABSALAN F, GHANNADI A, KAZEROONI M, et al. Value of sperm chromatin dispersion test in couples with unexplained recurrent abortion [J]. *J Assist Reprod and Genet*, 2012, 29(1): 11-14.
- [32] KHADEM N, POORHOSEYNI A, JALALI M, et al. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions [J]. *Andrologia*, 2014, 46(2): 126-130.
- [33] 杨明康, 李晓燕, 钱捷, 等. 低分子量肝素的研究进展[J]. 齐鲁药事, 2012, 31(11): 663-666.
- [34] STIEF T. LMWH-action-monitoring for all patients [J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101(8): e314-e314.
- [35] 郭允娟, 韩海霞, 巩爱玲. 原因不明复发性流产的治疗进展[J]. 中国当代医药, 2017, 24(13): 17-19.
- [36] GALAMBOSI PJ, KAAJA RJ, STEFANOVIC V, et al. Safety of low-molecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective controlled cohort study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 163(2): 154-159.
- [37] MIDDELDORP S. New studies of low-molecular-weight heparin in pregnancy [J]. *Thromb Res*, 2015, 135: S26-S29.
- [38] D'IPPOLITO S, DI NICUOLO F, MARANA R, et al. Emerging non-anticoagulant role of low molecular weight heparins on extravillous trophoblast functions and on heparin binding-epidermal growth factor and cystein-rich angiogenic inducer 61 expression [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(4): 1028-1036.
- [39] TERSIGNI C, MARANA R, SANTAMARIA A, et al. In vitro evidences of heparin's effects on embryo implantation and trophoblast development [J]. *Reprod Sci*, 2012, 19(5): 454-462.
- [40] 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.
- [41] HAGMANN H, BOSSUNG V, BELAIDI AA, et al. Low-molecular weight heparin increases circulating sFlt-1 levels and enhances urinary elimination [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85258.
- [42] HENRY BL, THAKKAR JN, LIANG A, et al. Sulfated, low molecular weight lignins inhibit a select group of heparin-binding serine proteases [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(1): 382-386.
- [43] LULEY L, SCHUMACHER A, MULLA MJ, et al. Low molecular

# 牙槽突裂植骨治疗的研究进展

叶犀皓, 梁杰

广东医科大学附属第一医院整形外科, 广东 湛江 524001

**【摘要】** 牙槽突裂植骨手术是世界众多唇腭裂中心患者牙槽突裂治疗的重要环节。至今,世界范围对牙槽突裂植骨治疗的研究越来越多,但仍在许多问题上争论不止。本文就牙槽突裂植骨治疗的手术时机、手术方法、牙槽突裂在影像学的应用及植骨术后效果评价等方面的研究进展作一综述。

**【关键词】** 牙槽突裂;植骨;手术

**【中图分类号】** R782.13 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)04—534—04

**Advances in bone grafting on cleft alveolar.** YE Xi-hao, LIANG Jie. Department of Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** Alveolar bone grafting is the crucial link in the treatment of alveolar clefts in cleft lip and palate patients around the world. Nowadays, researches about bone grafting on cleft alveolar are piling up. However, there appears to be no common opinion. In this article, we makes a review regarding research advances in timing of alveolar repair, surgical methods, the application of imaging in the treatment of cleft alveolar, and evaluation of postoperative effect.

**【Key words】** Cleft alveolar; Bone grafting; Surgery

牙槽突裂是唇腭裂患者上颌骨畸形的一部分,也是口腔颌面部常见的先天性畸形之一。牙槽突裂植骨修复术现已成为世界众多唇腭裂中心患者牙槽突裂治疗的金标准<sup>[1]</sup>。牙槽突裂临床表现为牙弓不完整、牙槽突骨缺损、牙缺失或异位萌出、阻萌、口鼻瘘、唇鼻外形异位等畸形。牙槽突裂的存在,影响尖牙,侧切牙及切牙等萌出及修复,影响咀嚼功能,妨碍正畸及正颌治疗,甚至降低唇鼻二期整复术的效果。所以,恢复牙槽突生理解剖结构很重要,为牙的萌出及牙种植提供基床,为正畸和正颌治疗创造条件,改善鼻翼塌陷与上唇外观异常,提高唇鼻二期整复效果<sup>[2]</sup>。到如今,世界范围对牙槽突裂植骨治疗的研究越来越多,在许多方面还存在不同观点,本文就牙槽突裂植骨治疗的手术时

机、手术方法、牙槽突裂在影像学的应用及植骨术后效果评价等方面的研究进展作一综述。

## 1 植骨手术时机

牙槽突裂二期植骨(secondary alveolar bone grafting, SABG)是指在唇腭裂整复术后,牙槽突裂植骨单独进行。幼年患者一期植骨手术是指在唇腭裂修复术时同时植骨,可以修复牙槽突裂和关闭瘘口,但是出现上颌骨发育不良,中面份缺陷,鼻基底塌陷和需要后期正颌手术矫治,限制临床的推广。又因为牙槽突裂常出现在侧切牙与尖牙之间,在尖牙萌出后再植骨,因破坏黏膜结构和增加移植骨被吸收,导致较低的植骨成功率<sup>[2]</sup>。许多唇腭裂中心在患者9~12岁实施牙槽突裂植骨手术,即恒尖牙萌出前,其牙根发育1/2~

通讯作者:梁杰,硕士,主任医师,E-mail:liangjieplastic@163.com

\*\*\*\*\*

weight heparin modulates maternal immune response in pregnant women and mice with thrombophilia [J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(5): 417-427.

[44] SHOMER E, KATZENELL S, ZIPORI Y, et al. Microvesicles of pregnant women receiving low molecular weight heparin improve trophoblast function [J]. Thromb Res, 2016, 137: 141-147.

[45] TZAFETTAS J, PETROPOULOS P, PSARRA A, et al. Early antiplatelet and antithrombotic therapy in patients with a history of recurrent miscarriages of known and unknown aetiology [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 120(1): 22-26.

[46] MEKINIAN A, COHEN J, ALIJOTAS-REIG J, et al. Unexplained recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: is there a place for immunomodulation? [J]. Am J Reprod Immunol, 2016, 76(1): 8-28.

[47] BADAWY AM, KHIARY M, SHERIF LS, et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of un-

known aetiology [J]. J Obstet Gynaecol, 2008, 28(3): 280-284.

[48] SHAABAN OM, ABBAS AM, ZAHRAN KM, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: a randomized controlled trial [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(6): 567-572.

[49] SCHLEUSSNER E, KAMIN G, SELIGER G, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme [J]. Ann Inter Med, 2015, 162(9): 601-609.

[50] 刘玉昆, 王蕴慧. 低分子肝素治疗不明原因复发性自然流产 57 例分析[J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5(16): 4916-4918.

[51] 李泰康. 低分子肝素钠在不明原因的复发性自然流产中的应用效果分析[J]. 海峡药学, 2017, 29(1): 147-148.

[52] 陈思, 石靖. 低分子肝素类药品的质量控制[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(3): 285-289.

(收稿日期:2018-09-25)