

· 综述 ·

低分子肝素治疗血栓前状态导致复发性流产的临床价值

汪杰, 叶贵丹(通讯作者), 周从容, 黄官友

(贵州医科大学附属医院生殖中心, 贵州 贵阳)

摘要: 复发性流产是指与同一配偶连续发生2次或2次以上的流产, 约1/3的复发性流产与血栓前状态有关。目前针对血栓前状态, 抗凝治疗是有效的治疗措施, 低分子肝素具有抗凝、抗胎盘滋养层细胞凋亡、抗炎、调节绒毛外滋养细胞入侵等作用。本文就低分子肝素治疗血栓前状态导致复发性流产的临床价值已有的相关研究进展进行以下综述。

关键词: 复发性流产; 血栓前状态; 低分子肝素; 临床价值

中图分类号: R714.21

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.86.046

0 引言

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是一种多病因疾病,育龄期妇女的发病率约为1%~3%^[1]。近年来,国内外研究认为RSA与血栓前状态(prethrombotic state, PTS)密切相关。PTS是指多种因素引起的凝血、抗凝和纤溶系统功能失调或障碍的一种病理过程,容易导致血栓形成的多种血液学改变^[2]。PTS不一定发生血栓性疾病,但可引起凝血功能异常增高和纤溶功能的降低形成高凝状态,可使胎盘血流紊乱,易于形成胎盘微血管血栓,导致胎盘多发性梗死,增加流产、胎儿宫内生长受限、胎死宫内、早产、先兆子痫、胎盘早剥等的危险性^[3]。抗凝治疗是近年来的研究热点,这为临床医生在治疗复发性流产时开拓了新的思路。

1 血栓前状态与复发性流产

近年来,PTS与RSA的关系备受国内外学者的关注,众多研究层出不穷,越来越多的证据表明,PTS在流产的发病中起着重要作用^[4]。PTS的孕妇血液处于异常的高凝状态,易造成纤维蛋白沉积在子宫局部组织和胎盘,促进微血栓的形成,导致胎盘血流灌注量降低,局部梗死灶也随之形成,胚胎组织获得营养物质和氧气受阻,最终引起流产^[5]。PTS可分为遗传性和获得性两大类。前者是由于凝血异常和纤溶相关的基因突变造成,大多数携带突变基因的患者没有临床表现而得不到诊断,但当该类患者口服避孕药或妊娠后,血栓形成的风险相应增加。后者主要包括抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、获得性同型半胱氨酸血症以及机体存在各种引起血液高凝状态的疾病等。纤维蛋白降解产物(FDP)、D-二聚体是纤溶系统激活的标志物,国内外^[6-7]研究发现血浆D-二聚体含量可作为是否存在PTS的筛查指标,而且随着流产次数的增加,该指标上升。虽然目前对于PTS与RSA的关系尚有争议,但是部分的研究都倾向于患有PTS的妇女,更易发生流产,并且,在这一人群中,RSA的发生率更高^[8]。安宏亮等^[9]对460例病例进行对比分析研究发现,PTS与不明原因RSA的发生相关。

2 抗凝治疗

由PTS引起的RSA中,抗凝治疗被公认为有效的治疗方法,包括低分子肝素(low molecular heparin, LMWH)、阿司匹林及中药等。到目前为止,仅有2项报道^[10]是关于复发性流产患者的抗凝治疗随机对照临床试验研究,其结果均显示,抗凝治疗不能提高复发性流产患者的活产率。但由于在研究初始设定时,其研究对象并未仅限于血栓前状态的患者。因此,在对于有血栓前状态的复发性流产患者是否应该使用抗凝治疗仍然存在争议^[11]。目前,大多数学者认为,使用抗凝治疗对于有血栓前状态的复发性流产患者有益。且迄今为止,体外实验已经证实,低分子肝素对于滋养细胞的分化、侵袭具有促进作用,对于早期妊娠自然流产的绒毛进行培养,肝素可以通过增加其金属基质蛋白酶的表达活性进而促

进其侵袭^[12]。这一基础研究也支持了抗凝治疗在安胎治疗中的应用。

3 低分子肝素药理作用

3.1 抗凝作用

LMWH是一种临床上常用的抗凝剂,其机制是低分子肝素与抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)及其复合物相结合,结合物可以增加对Xa因子和凝血酶的抑制作用^[13]。肝素的分子链长短与其抗凝血因子Xa活性作用成正比,与凝血酶抑制作用成负相关,也就是说,分子链越短,抗凝血因子Xa作用就越强,对凝血酶抑制作用也就越弱。

3.2 抗血栓作用

血栓形成的主要因素之一是FIIa的激活,LMWH可通过抑制FXa从而进一步抑制FIIa的激活。LMWH被血管内皮吸收后可导致组织纤溶酶原激活因子释放增多,具有更明显的纤维蛋白溶解作用。LMWH可降低FIIa诱导的血小板聚集力,减少二磷酸腺苷对血小板聚集的促进作用^[14]。

3.3 抗炎作用

肝素还具有抗炎作用,可作用于补体系统,抑制补体过度激活,影响滋养细胞增殖及其侵袭力^[15],可以改善胎盘微循环障碍,增加胎盘组织的血液灌注量^[16],显著地改善了胚胎或胎儿宫内缺血缺氧状况。而且,肝素对胎儿影响小,因其不易透过胎盘。

3.4 调节细胞增殖作用

国内外学者通过大量的基础和临床实验证实,LMWH有一定的调节细胞增殖作用。牛佳等的研究发现LMWH(平均 $M_r=3200$)对血管平滑肌细胞增殖有明显的抑制作用^[17]。马丽娜等的研究表明LMWH可逆转抗子宫内抗体对人早孕绒毛膜滋养细胞的增殖抑制作用从而缓解细胞凋亡,有利于防止自然流产^[18]。

4 低分子肝素临床应用

4.1 在产科的应用

LMWH作为一种抗凝、抗栓药物,近年得到产科医生们的青睐,药理学研究表明^[19],LMWH对胎儿的副作用小,且有改善胎盘功能的作用,同时不良反应少,最重要的是LMWH不能通过胎盘,不会导致胎儿畸形^[20]。目前在产科可用于治疗:①妊娠期高血压疾病(重度子痫前期):国内外多篇文献报道,利用低分子肝素(多为皮下注射5000IU 1次/d)治疗重度子痫前期,可改善子痫前期患者的症状,并降低患者的血压、蛋白尿、血浆中D-二聚体水平及血小板聚集率。②妊娠期肝内胆汁淤积症;③羊水过少;④胎儿生长受限:多项研究认为,胎儿生长受限可使子宫螺旋小动脉表现为血管硬化和纤维蛋白原沉积,造成血管部分或全部堵塞,胎盘绒毛血管床减少,胎盘梗死,导致绒毛血管间的物质转运受阻,从而影响胎儿的宫内生长发育。LMWH可改善孕妇的血液高凝状态,减少血液的黏稠度,增加胎盘的血液灌注量,改善

宫内微环境,促进胎儿宫内生长发育,延长孕周。

4.2 在复发性流产中的应用

越来越多的研究表明,PTS是导致RSA发生的原因之一。血液高凝状态可能导致子宫胎盘的血流状态改变,造成局部组织容易形成微血栓、胎盘纤维沉着、梗死,从而引起胚胎缺血缺氧,最终导致胚胎发育不良或流产。随着对RSA病因学的深入研究,LMWH对RSA伴有PTS的治疗效果已得到认同。LMWH治疗由PTS引起的RSA安全有效,尤其是对于D-二聚体增高的RSA。LMWH可有效阻断这一过程,降低患者的血液黏度,增加胎盘组织的血流灌注量,还能抑制滋养细胞的凋亡,调节滋养细胞增殖,保护胚胎不被母体免疫系统攻击。近年来随着生殖医学的发展,发现不明原因的RSA患者体内有微血栓形成,应用低分子肝素可以降低孕妇血中的高凝状态,进而使血管阻力降低,促进胚胎的发育。

研究表明,未经治疗的RSA妇女,其再次妊娠结局不良,活产率只有20%左右,而孕期及早应用LMWH治疗可改善妊娠结局,明显提高活产率。Tzafettas等对51例RSA孕妇应用低分子肝素治疗,成功率达84.3%。Brenner等对50例由血栓前状态引起的RSA患者孕期应用低分子肝素,治疗成功率为75%。然而目前对于抗心磷脂抗体阳性的RSA孕妇,于整个孕产过程需密切监测母胎情况。对于没有合并症的抗心磷脂抗体阳性RSA孕妇,多数学者推荐使用预防剂量的低分子肝素加小剂量阿司匹林进行治疗。至于具体开始时间目前尚无统一。一般阿司匹林可于孕前或者查 β -HCG阳性后开始使用,肝素则可于 β -HCG阳性或者监测到胎心搏动后开始使用。

4.3 疗程

使用LMWH常从妊娠早期开始。可选择在血- β 人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)(+)或者超声监测到宫内孕囊并有胎心搏动后开始用药。前者用药时间相对较早;而后者则能排除宫外孕并判断宫内胚胎发育情况,两者各有优点。在用药过程中,如果胎儿生长发育与孕周相符,且凝血-纤溶各项指标检测均正常,可考虑停药。但停药期间需每月监测凝血-纤溶各项指标及胎儿生长发育情况,有异常时及时用药。必要时整个孕期均需治疗,一般在终止妊娠前24h停止治疗。

目前产褥期是否使用LMWH存在争议。有学者提到:在英国,推荐用法是在产后3~5d(尤其是剖宫产分娩者)继续使用肝素;而在美国,推荐用法是到产后42d。但另有学者认为产褥期发生深静脉血栓的风险极低:在正常产妇的发生率为0.30/1000,而在高龄产妇中为0.72/1000。从而提出:在产后高血栓风险的产妇中仍需继续治疗,比如剖宫产分娩者、肥胖者、发生子痫前期者及高龄产妇等。目前,我们尚未在RSA患者产褥期使用LMWH,但在随访观察中尚未有血栓事件的发生。

4.4 监测

在使用LMWH过程中,必须对药物的不良反应进行监测。主要是出血及血小板减少两方面。在出血方面,首先是观察患者用药过程中的症状,如牙龈出血、皮肤黏膜出血及鼻衄等;其次可以监测抗Xa水平,但是就目前的研究来看,监测抗Xa的意义尚存在争议,认为检查抗Xa的准确性低及可比性差。就目前研究来看,使用LMWH的安全性高,在预防及治疗剂量中无需常规监测抗Xa;对于极度肥胖或体重低、严重肾衰的患者则有监测的必要。在肌酐清除率 $< 30\text{mL}/\text{min}$ 时,则需慎用LMWH。LMWH引起血小板降低的机率极低,但是在用药过程中需定期监测血小板计数,这样可以避免血小板减少的发生。一般用药初期每1~2周监测1次血常规或血小板计数,稳定4次后可每月或每2个月监测1次。

4.5 不良反应

国内外文献报道,妊娠期使用LMWH对于母体都是比较安全的。LMWH主要引起母体的不良反应有:注射部位瘀点瘀血、过敏反应、出血、血小板减少、骨质疏松及转氨酶升高等。从母体的角度考虑,LMWH的药物不良反应发生机会很小;但是在发生药物过敏、严重的出血及HIT时需及时停药。一般来说可以联合使用钙剂及维生素D预防骨质疏松。

在胎儿的安全性方面,目前尚未发现LMWH对胎儿致畸的报道,LMWH不通过胎盘屏障,也不会增加胎儿出血事件的发生。因此,LMWH可以在孕期安全使用。另外,LMWH不分泌于乳汁中,同样在哺乳期也可以安全使用。

5 总结

目前RSA是育龄期妇女常见的妊娠疾病,并与PTS的关系十分密切。抗凝治疗是目前PTS最直接有效的治疗措施。低分子肝素对孕期的母儿均相对安全。但目前仍需要更多严谨的、前瞻性的及多中心的研究来探寻治疗血栓前状态的最佳治疗方案,并为复发性流产患者带来福音。

参考文献

- [1] Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1740-1747.
- [2] 张建平, 吴晓霞. 低分子肝素在复发性流产中的应用[J]. 中国处方药, 2006, 9(54): 34-36.
- [3] McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(1): 91-102.
- [4] Lino FL, Traina E, Barreto JA. Thrombophilic mutations and polymorphisms, alone or in combination, and recurrent spontaneous abortion[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(4): 365-372.
- [5] Fouda UM, Sayed AM, Ramadan DI, et al. Efficacy and safety of two doses of low molecular weight heparin (enoxaparin) in pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome[J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2010, 30(8): 842-846.
- [6] 祝丽琼, 陈慧, 杜碧君, 等. 血栓前状态标志物F1+2、TAT、AT-III、D-Dimer对早期复发性流产的预测价值[J]. 中山大学学报, 2010, 31(4): 376-481.
- [7] 郑加永, 沈晓露, 杨小春, 等. 狼疮样抗凝物质对复发性流产患者血栓前状态的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(10): 2354-2359.
- [8] Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link[J]. Br J Haematol, 2012, 157(5): 529-542.
- [9] 安宏亮, 江海燕, 张劲丰, 等. Logistic回归联合ROC曲线分析对不明原因复发性自然流产的血栓前状态的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(20): 3303-3307.
- [10] Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage[J]. Blood 2010 May; 115(21): 4162-417.
- [11] Greer IA. Antithrombotic Therapy for Recurrent Miscarriage[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1630-1631.
- [12] 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.
- [13] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 535-558.
- [14] Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management[J]. Anesth Analg, 1997, 85: 874.
- [15] 周晓, 吴丽萍, 邹华. 阿司匹林联合低分子肝素治疗习惯性流产的疗效观察[J]. 现代实用医学, 2011, 23(5): 563-565.

(下转第101页)

- [1] 姬承武,刘冠军. 中医现代新疗法蝎疗治疗疑难病 [M]. 人民卫生出版社,2015.
- [2] 方圻,王士雯,宁田海,等. 充血性心力衰竭诊断和治疗 [J]. 中华心血管病杂志,1995(2):83-94.
- [3] 王永炎. 中医内科学 [M]. 人民出版社,1998.
- [4] 史载祥. 现代中医学血管病学 [M]. 人民出版社,2006.
- [5] 王琦. 62 种疑难病的中医治疗 [M]. 人民出版社,2006.
- [6] 翟岳云. 疑难病症中医辨治 [M]. 人民出版社,2010.
- [7] 隋艳波,宋云飞,庄金龙,等. 心力衰竭常见中医证型与心率变异性及心功能的相关性研究 [J]. 中国现代医生,2013,51(20):117-118.
- [8] 戴良贺,程小昱. 古今名医从温阳为大法论治心衰 [J]. 浙江中医药大学学报,2013,37(3):252-255.
- [9] 李小茜,何建成,黄品贤. 基于临床病例回顾的充血性心力衰竭中医证候规律研究 [J]. 中华中医药杂志,2013(5):1339-1345.
- [10] 刘伟,胡业彬,何佳,等. 胡业彬运用温阳利水法论治心衰病经验 [J]. 中医临床杂志,2015(11):1523-1525.
- [11] 曹银洲. 益气活血利水法治疗扩张型心肌病心力衰竭疗效观察 [J]. 中医临床研究,2015(1):9-10.
- [12] 陈洁,洗绍祥. 慢性心力衰竭中医临床证候客观化研究的看法及展望 [J]. 光明中医,2008,23(10):1623-1624.

(上接第 91 页)

- 消化杂志,2016,36 (91) :5-7.
- [7] 郭云霞,王郁杰,朱莹. 幽门螺杆菌感染与胃痛的相关性探讨 [J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(07):1700-1701,1704.
- [8] 赵相. 根除幽门螺杆菌对胃癌发病率影响的荟萃分析 [J]. 中国老年学杂志,2014,34(13):3615-3617.
- [9] 王红艳. 幽门螺杆菌感染对胃粘膜上皮细胞 PGRN 表达的影响及其效应研究 [D]. 山东大学,2011.
- [10] 陈焯. 幽门螺杆菌胃炎是一种感染性疾病 [J], 中华消化杂志,2016,36 (1) ;8-10.
- [11] Care DR. Transmission and epidemiology of Helicobacter pylori [J], Am J Med,1996,100(5A):12s-18s.
- [12] 王冬旭,周武威,傅炯. 胃癌患者幽门螺杆菌感染的预后临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(21):5342-5343,5346.

(上接第 97 页)

- [16] 董雪梅,杜晓钟,赵翠生,等. 血栓形成倾向与反复自然流产的研究进展 [J]. 检验医学与临床,2013,10(2):197-200.
- [17] 牛佳,何书英,李巍,等. 肝素寡糖的制备及其对平滑肌细胞抗增生作用的初步研究 [J]. 药物生物技术,2009,16 (1) :46.
- [18] 马丽娜,徐永萍,李苏,等. 低分子肝素对抗子宫内抗体环境中滋养细胞增殖与凋亡能力的调节作用 [J]. 现代妇产科进展,2011.20 (4) :253.
- [19] 杜培丽,陈敦金. 低分子肝素在重度子痫前期早期干预中的作用 [J]. 中国实用妇科与产科杂志,2014,30(10):750-752.
- [20] 曹文. 阿司匹林和低分子肝素治疗习惯性流产临床观察 [J]. 中外医学研究,2012,10(35):136.

(上接第 98 页)

- 杂志,2014,49(1):59-60.
- [6] Xiang F,Jiang J,Li H,Yuan J,Yang R,etal.(2012)High prevalence of vitaminD insufficiency in pregnant women working indoors and residing in Guiyang,China.J Endocrinol Invest36:503-507.
- [7] Kovacs CS (2008) Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. Am J Clin Nutr 88(suppl):520S-528S.
- [8] Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM (2001) The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy 20(1):IX-XIV.
- [9] Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Espinola JA et al (2010) A nested case-control study of mid gestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 95:5105-5109.
- [10] Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN et al (2007) Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 92:3517-3522.
- [11] 罗颖贞,侯延庆,尹昕. 子痫前期患者血清 25-羟维生素 D 水平检测的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志,2013,34 (24) :3318-3319.
- [12] 叶海腾. 妊娠期糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 水平及胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 中国医药科学,2015,(7):146-148.
- [13] 王薇,杨慧霞. 维生素 D 与妊娠期糖尿病 [J]. 中华围产医学杂志,2015,18(2):140-144.
- [14] Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. PLoS One, 2008, 3: 3753.
- [15] 宋鸿碧,陆帆,雷后康. 维生素 D 血清水平与妊娠期糖尿病的相关性研究. 中国医药导报,2015(33): 121-124.
- [16] Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M (2010) Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. Br J Nutr 104:108-117.
- [17] 陈远华. 母体孕期维生素 D 状况与胎儿宫内生长受限的关联研究 [D]. 安徽医科大学,2014.