

低分子肝素在妊娠期的应用

蒋蕾¹, 陈铎^{1△}, 李聪², 郁瑞平², 翟红卫¹(1. 河北省石家庄市妇幼保健院 产二科, 河北 石家庄 050000; 2. 河北医科大学附属第二医院 产科, 河北 石家庄 050000)

关键词: 低分子肝素; 血栓前状态; 习惯性流产; 胎儿生长受限; 子痫前期

中图分类号: R714.25 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552(2019)02-0152-03

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2019.02.007

低分子肝素作为一种抗凝药,在临床应用已久,具有抗血栓、抗血小板凝聚、抗炎、降脂等作用,在治疗习惯性流产、胎儿生长受限、孕期羊水过少或脐血流值异常、子痫前期和妊娠期肝内胆汁淤积症等多种围生期疾病中都取得了很好的临床疗效。本文旨在阐述低分子肝素的药理作用、治疗产科疾病和不良反应等方面内容。

1 低分子肝素药理作用

1.1 抗凝作用 低分子肝素可作用于凝血因子 Xa (coagulation factor), 还可阻止血小板聚集和血栓形成,降低血液黏滞度,促进纤溶酶原向纤溶酶转化。低分子肝素的戊多糖序列,能高亲和力的结合抗凝血酶 (antithrombin, AT), 增强抗凝作用。并且其抗凝血酶的作用远低于其抗 FXa 作用,说明低分子肝素在达到有效的抗凝作用时能同时减少肝素所致的出血等不良反应^[1]。与标准肝素相比,低分子肝素具有分子量小,抗 Xa 因子强,抗 II a 因子弱,抗血栓作用强,生物利用度高,血浆半衰期长,对血小板的影响小等特点。临床应用表明其预防深部静脉血栓 (deep venous thrombus, DVT) 作用强,治疗过程中出血发生率低,是一种有效、安全的抗血栓药。

1.2 免疫调节作用 低分子肝素可通过抑制白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8) 及 T 淋巴细胞的作用,阻断补体途径,抑制补体活性,从而起到免疫抑制作用^[2,3]。

1.3 抗炎作用 目前已知肝素可通过多种机制或途径起到抗炎作用,并对炎症级联反应中的多种炎症介质有抑制作用。低分子量肝素可中和组胺、5-羟色胺、白细胞趋化因子等致炎因子,抑制白细胞的游走、黏附

与积聚,还能抑制 IgE 介导的迟发性变态反应,从而起到抗炎作用。研究发现肝素抑制白细胞黏附聚集的作用与其抑制黏附分子有关,尤其抑制选择素及其细胞黏附进而阻抑白细胞黏附活化可能是其主要抗炎机制^[4]。

1.4 降脂作用 肝素可以使脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 从组织中释放进入血液循环,加速体内甘油三酯水平的下降,但会使血中游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 浓度升高,如果长期使用普通肝素容易导致血中 LPL 耗竭,最终引起血甘油三酯水平的显著升高造成脂肪肝变。低分子量肝素因其低分子量,致使从内皮细胞置换 LPL 的能力减弱,故对血中甘油三酯和 FFA 的水平影响较小,并能激活脂蛋白脂酶活性,促进其释放,阻断肝及其他组织摄取脂酶,平衡脂肪的代谢活动,改善肝部附近的血流灌注,避免血脂的升高。

2 低分子肝素在妊娠期的应用

2.1 习惯性流产 习惯性流产与血液高凝状态有密切联系^[5]。血液凝血功能异常增高,纤溶活性降低,血液处于高凝状态,会导致子宫胎盘部位出现血栓倾向,造成胎盘局部纤维沉着形成梗死灶,最终导致胚胎死亡^[6]。国外学者研究表明^[3],对于习惯性流产不管病因是否明确,将低分子肝素与低剂量阿司匹林在临床上配伍使用安全且效果显著。低分子量肝素不通过胎盘,对胎儿安全,不会导致胎儿畸形,在妊娠期前 3 个月内使用是安全的。

2.2 胎儿生长受限 胎儿生长受限,孕妇常合并有血液高凝状态,血管硬化及血栓形成,胎盘绒毛内血管阻塞,纤维蛋白原沉积在绒毛间质中,胎盘发生局部梗死,使子宫-胎盘间血液循环不良。低分子肝素可有效

基金项目:乙型肝炎病毒载量与妊娠期糖尿病 (GDM) 的相关性 (152422-5-1)

△通信作者

阻断纤维蛋白原转变成纤维蛋白,从而防止其在胎盘血管基底膜上的沉积,保护内皮细胞,降低血流阻力,增加子宫胎盘血流灌注,改善子宫内微环境,确保胎儿能摄取到足够的营养物质,促进其生长发育^[7,8]。

2.3 妊娠期羊水过少 孕妇血容量不足可导致妊娠期羊水过少,同样胎儿有泌尿系统的畸形也会导致羊水过少。妊娠晚期血液具有高凝倾向,胎盘绒毛血管血栓形成,纤维蛋白沉积在胎盘部位,致使子宫胎盘灌注不畅,胎儿肾血流灌注量减少,胎儿尿减少,从而出现羊水过少^[9]。只有改善孕妇的血栓前状态,使子宫胎盘血液循环通畅,胎儿各器官功能才能逐步恢复正常,肾血流量增加,进而增加羊水量。低分子肝素通过其抗凝,阻止纤维蛋白沉积,降低血液黏稠度,促进血栓溶解等作用促进子宫胎盘血流通畅,从而用来治疗羊水过少。

2.4 妊娠中晚期脐血流值异常 使用低分子肝素可明显降低孕后期脐动脉收缩期末/舒张期末血流速度的比值,因其不通过胎盘,对胎儿是安全的^[10]。导致脐血流值升高可能的原因有:脐带受压、胎盘水肿和血管痉挛、血液黏稠度升高等使血管相对狭窄,血流不畅,影响胎儿氧气和营养供应,阻碍胎儿生长发育。低分子肝素可提高血管内膜通透性,利于营养物质和水的交换;抑制多种激素或细胞因子受体结合,降低外周血管阻力;补充内源性肝素的不足,防止出现缺氧导致的血管痉挛;松弛子宫血管平滑肌细胞,改善胎儿血液循环。

2.5 妊娠期并发症

2.5.1 子痫前期中的应用 妊娠期高血压疾病的基本病理变化是全身小动脉痉挛,内皮细胞受损,加之处于孕晚期的患者有明显的血栓形成倾向,所以治疗时应注重降低血液高凝状态,保证全身各器官血液循环的通畅度可缓解器官缺氧情况。低分子肝素可以改善血液流变学状态,抑制血管收缩,改善全身各器官的血流灌注情况,是治疗子痫前期的途径之一^[11]。研究表明^[12]低分子肝素能显著提高子痫前期治疗疗效,联合低剂量阿司匹林一同使用可降低妊娠期子痫前期早期发病并改善病情严重程度,降低围产儿不良结局的发生率。国内多项研究^[13,14]提示,低分子肝素有利于保持子宫胎盘血液循环通畅度,增加全身器官血液灌注,改善围产儿预后效果,且对母婴安全。

2.5.2 妊娠期胆汁淤积症的治疗 妊娠期胆汁淤积

症是妊娠中晚期特有的并发症,患者血液中大量胆盐随血液循环沉积于胎盘绒毛板,绒毛血管阻力增加影响到胎盘功能,增加胎儿缺氧风险。近年来,有研究报道低分子肝素治疗妊娠期胆汁淤积症,能促进血液循环,改善胎盘功能,并明显改善肝功能^[15]。低分子肝素治疗妊娠期胆汁淤积症的作用机制之一可能是低分子肝素能够补充因胎盘组织中含有的肝素酶将内源性肝素分解后造成的内源性肝素的不足,缓解因肝素酶增多而产生的血液高凝状态^[16]。用药期间要严密监测实验室指标变化及胎儿宫内情况,若有不良反应需立即停药。

2.6 妊娠合并其他疾病中的应用

2.6.1 妊娠合并心血管系统病 合并先天性心脏病的孕妇在围生期心脏负担加重容易诱发急性心力衰竭,若有血栓形成则有发生猝死的危险,所以需要在围生期进行预防性抗凝。孕前有高血压病史的孕妇,在孕期可能会因血流量的增加,诱发高血压性心脏病、心肌病等,加上妊娠中晚期血液处于高凝状态,体内易形成血栓,需要使用低分子肝素进行长期抗凝治疗,治疗期间要注意病情变化^[17]。低分子肝素具有抗动脉粥样硬化、抗凝的作用,还能保护血管内皮细胞不受细胞因子或毒素的侵害,防止血凝块形成。阿司匹林和低分子肝素协同治疗妊娠期急性心肌梗死被证实是安全有效的^[18]。

2.6.2 妊娠合并系统性红斑狼疮 系统性红斑狼疮患者妊娠胎盘蜕膜绒毛间沉积了大量免疫复合物,阻塞血管,形成大量血栓,影响子宫胎盘之间的血液循环,使其缺血缺氧,影响胎盘与胎儿之间物质交换功能。使用低分子肝素抗凝,可以有效降低孕中晚期脐动脉血流比值、改善微循环,增加子宫胎盘血流灌注,降低围生儿不良结局发生率。特别是治疗孕妇患有系统性红斑狼疮且合并胎儿生长受限低分子肝素疗效显著,不良反应少^[19]。

2.6.3 妊娠合并感染性疾病 严重的产科感染性疾病,如宫内感染、败血症、感染性休克等会激发凝血系统,严重者会发展为弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。炎症因子、病原菌等可产生肝素酶,破坏血管基底膜完整性,使微生物易于侵入,加重感染状况,并且增加血液黏稠性,有利于细菌栓子扩散至全身。若患者体温居高不下,大剂量广谱抗生素治疗无效时,可加用较大剂量的低分子肝素

(30000 U/d) 治疗,与抗生素协同发挥作用,被称为肝素挑战试验 (heparin challenge test)^[20]。低分子肝素可以减轻血液黏滞状态,改善血液循环状态,缓解由炎症因子导致的生理性抗凝作用,发挥其抗凝及辅助支持作用。

3 低分子肝素在妊娠期的治疗方案

3.1 用药方法 产妇接受治疗的时间为妊娠中晚期。5% 葡萄糖溶液 500ml+低分子肝素 50mg 静脉滴注,1-1 次,或者 5000U/d 皮下注射,1~2 次均可,7d 一个疗程,共用 2 个疗程。普通肝素需要定期监测凝血活酶时间,预防出血性疾病,然而低分子肝素无需监测凝血功能。但产妇本身有凝血功能障碍,或是有规律宫缩进入产程的产妇,均需要立即停止使用。

3.2 监测指标 在每个疗程结束后接受 B 型超声产检及相关血液化验,评估产妇的血脂水平、凝血功能、血栓是否形成、血压、产妇超声心动图、胎心率、羊水指数 (amniotic fluid index, AFI)、产妇围产期并发症及新生儿疾病的发生情况。

4 总结

低分子肝素的抗凝治疗已经在妇产科疾病防治中起到不可替代的作用,但长期应用低分子肝素,可能引起出血、骨质疏松、血小板减少和过敏等不良反应。孕妇应在术前或产前 4~6h 停药,产后 12~24h 后可继续用药。对于合并有肝肾功能不全、消化性溃疡等患者无特殊情况下禁用。低分子肝素作用机制复杂,在应用低分子肝素时,应小心调整用药剂量,严格掌握用药的适应证,必要时监测凝血相关指标,将其不良反应降到最低,研究最有效的安全剂量,使它广泛应用于临床,充分发挥其作用。

参考文献:

[1] 兰志新,林秀山. 低分子肝素的药理分析及临床应用研究[J]. 数理医药学杂志,2016,29(2):223-224.

[2] D'Ippolito S, Ortiz AS, Veglia M, et al. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature[J]. *Reprod Sci*, 2011, (7):602-613.

[3] 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.

[4] 韩亚春. 低分子肝素的药理作用及其临床应用和注意事项[J]. 中国医药指南,2016,14(34):291-292.

[5] 徐婉妍,林朝凤,徐小凤. 低分子肝素联合阿司匹林对复发性流产血栓前状态的临床价值[J]. *中国当代医药*,2017,24(4):141-143.

[6] 汪杰,黄官友,叶贵丹,等. 低分子肝素钠治疗复发性流产对前置胎盘及早产的影响[J]. *实用妇产科杂志*,2017,33(6):450-452.

[7] Zee AA, Van LK, Van d IIM, et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization[J]. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2017, 8(6):CD006681.

[8] 马春兰. 低分子肝素联合低分子右旋糖酐治疗胎儿宫内生长受限的疗效评价[J]. *医药前沿*,2017,(33):82-83.

[9] 李晓晓,李晓娜. 低分子肝素治疗羊水过少的效果及优越性分析[J]. *健康之路*,2017,16(5):107.

[10] 唐禹馨,鲍铮铮,丁海燕. 不同肝素剂量对重度子痫前期合并胎儿生长受限孕妇脐血流动力学指标及分娩预后的影响[J]. *现代实用医学*,2018,30(03):334-336.

[11] Haddad B, Lecarpentier E, Touboul C, et al. Low-Molecular-Weight Heparin for the Prevention of Placenta-mediated Pregnancy Complications[J]. *Clin Obstet Gynecol*,2017,60(1):153-160.

[12] Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants-and the challenge of event reporting[J]. *Thromb Haemost*,2016,116(04):651-658.

[13] 王海梅. 早发型子痫前期不同治疗方案的临床疗效研究[J]. *世界最新医学信息文摘*,2017,17(62):24.

[14] 向阳荣,秦婧. 早期应用低分子肝素治疗重度子痫前期的疗效及安全性[J]. *中国医院用药评价与分析*,2018,18(07):882-884.

[15] 陈志敏,牛阳,刘肖,等. 熊去氧胆酸联合低分子肝素钙注射液与丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝胆淤积症的临床研究[J]. *国际妇产科学杂志*,2017,44(6):642-646.

[16] 刘华柳. 低分子肝素钙在产科应用中的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*,2018,18(55):75-79.

[17] Sahasrabudhe N, Teigen N, Wolfe DS, et al. Pregnancy after prosthetic aortic valve replacement: How do we monitor prosthetic valvular function during pregnancy [J]. *Case Rep Obstet Gynecol*,2018, 1(32):4935957.

[18] Lameijer H, Lont MC, Buter H, et al. Pregnancy-related myocardial infarction[J]. *Neth Heart J*,2017,25(6):365-369.

[19] 王雪彬,林桂英,冯修高,等. 系统性红斑狼疮患者使用低分子肝素诱发血小板减少一例[J]. *临床内科杂志*,2017,34(8):571-572.

[20] Singh SS, Mehra N, Hopkins L. No. 286-Surgical safety checklist in obstetrics and gynaecology [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018, 40(3):e237-e242.

收稿时间:2018-09-08,修回时间:2018-10-25

(本文编辑:梁京,王丽)