

## 依诺肝素与磺达肝癸钠用于复发性流产患者妊娠期抗凝治疗的对比

郭仲杰<sup>1,2</sup>, 刘春霞<sup>1</sup>, 郭晓霞<sup>1</sup>, 张云<sup>2</sup>, 林暄<sup>1,2</sup>

(1. 广东药科大学附属第三医院妇产科, 广东 广州 510410; 2. 四川省生殖健康研究中心附属生殖专科医院, 四川 成都 610032)

**摘要:** **目的** 通过对比依诺肝素与磺达肝癸钠用于复发性流产患者妊娠期抗凝治疗的妊娠结局和不良事件的发生率, 探讨磺达肝癸钠在本领域的治疗效果。**方法** 选取2017年12月至2018年12月本院收治的300例诊断为易栓症的复发性流产患者作为研究对象。根据治疗方法的不同分为依诺肝素治疗组( $n=220$ )与磺达肝癸钠治疗组( $n=80$ )。比较两组妊娠结局以及不良事件发生率。**结果** 两组均未发生子痫前期和胎盘早剥。两组活产率、FGR发生率、中期妊娠胎儿丢失率、再次发生早期妊娠自然流产率比较差异无统计学意义。依诺肝素治疗组新生儿体质量低于磺达肝癸钠治疗组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组再次发生早期妊娠自然流产的患者胎儿绒毛染色体核型正常比例比较差异无统计学意义。依诺肝素治疗组注射部位皮肤反应、注射部位皮下淤斑血肿形成、转氨酶升高发生率均高于磺达肝癸钠治疗组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组口鼻黏膜出血、血小板减少、APTT延长、产后出血发生率比较差异无统计学意义。**结论** 磺达肝癸钠用于复发性流产患者妊娠期抗凝治疗, 不良反应少, 值得临床推广使用。

**关键词:** 复发性流产; 依诺肝素; 磺达肝癸钠

## Comparison between enoxaparin and fondaparinux sodium on anticoagulant therapy in pregnant patient with recurrent miscarriage

Guo Zhongjie<sup>1,2</sup>, Liu Chunxia<sup>1</sup>, Guo Xiaoxia<sup>1</sup>, Zhang Yun<sup>2</sup>, Lin Xuan<sup>1,2</sup>

(1. Department of Obstetric & Gynecology, The 3rd Affiliated Hospital of Guangdong pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong, 510410, China; 2. The Affiliate Reproductive Hospital of Sichuan Genitalia Hygiene Research Center, Chengdu, Sichuan, 610032, China)

**Abstract:** **Objective** To study the efficacy of fondaparinux sodium by comparing the difference of pregnancy outcomes and adverse events between enoxaparin and fondaparinux sodium in the anticoagulant therapy of pregnant patients with recurrent abortion. **Methods** 300 patients with recurrent abortion diagnosed as thrombophilia and treated in our department from December 2017 to December 2018 were selected as the study subjects. They were divided into enoxaparin treatment group ( $n=220$ ) and fondaparinux sodium treatment group ( $n=80$ ) according to different treatment methods. Pregnancy outcomes and adverse events between the two groups were compared. **Results** No preeclampsia and placental abruption occurred in either group. There was no statistically significant difference between the two groups in live birth rate, FGR incidence rate, fetal loss rate in mid-term pregnancy, and spontaneous abortion rate in early pregnancy recurrence. The neonatal body weight of the enoxaparin treatment group was lower than that of the fondaparinux sodium treatment group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the normal proportion of the villus karyotype between the two groups of patients with spontaneous abortion in early pregnancy. The incidence of skin reactions at the injection site, the incidence of subcutaneous ecchymosis and hematoma formation at the injection site, and the incidence of elevated transaminases were higher in the enoxaparin treatment group than in the fondaparinux sodium treatment group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of oro-nasal mucosal bleeding, incidence of thrombocytopenia, prolonged APTT, and incidence of postpartum hemorrhage between the two groups. **Conclusion** Fondaparinux sodium can be used in the anticoagulant therapy of pregnant patients with recurrent abortion, and its adverse events are less, which is worth popularizing in clinical practice.

**Key words:** Recurrent miscarriage; Enoxaparin; Fondaparinux sodium

近年来,低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)在妇产科及生殖领域的应用越来越广泛,尤其对某些

反复自然流产(recurrent miscarriage, RM)患者的治疗效果显著。依诺肝素(enoxaparin)作为LMWH的代表品种,分

资助项目: 四川省妇幼保健协会科研课题(2020YB09)

子量3 500~5 500 Da在众多的临床观察中被提及,具有良好的治疗效果及较少的不良反应<sup>[1-3]</sup>。肝素结构中GlcNS(Ac)6S-GlcA-GlcNS3S/6S-IdoA2S-GlcNS6S五糖序列是其与抗凝血酶III结合的活性位点,依靠其中的GlcNC-3上的O-SO<sub>3</sub>-直接与抗凝血酶III直接结合发生生物学作用。磺达肝癸钠(fondaparinux)是一种化学合成的肝素类药物,分子量为1 728 Da,与肝素五糖序列相似,只是在五糖序列中最后一个D-GlcN非末端进行甲基的取代<sup>[4]</sup>,是选择性凝血因子Xa的抑制剂,不抑制凝血酶的活性<sup>[5]</sup>。目前国内对于磺达肝癸钠用于血液高凝状态的复发性流产患者妊娠期抗凝治疗的报道极少,本研究旨在探讨磺达肝癸钠用于本领域的治疗效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料 回顾性分析2017年12月至2018年12月本

专科收治的300例诊断为易栓症(thrombophilia)的复发性流产患者的临床资料与随访结局。纳入标准:①同一性伴侣,连续3次或以上,孕14周以前的胚胎(胎儿)丢失,且至少1次胚胎染色体核型正常;②诊断为易栓症<sup>[6-7]</sup>;③单胎妊娠;④耐受本研究治疗方案;⑤积极配合提供新生儿随访数据。排除标准:①对本研究涉及的药物过敏;②有精神障碍或认知障碍者;③合并出血性疾病及凝血机制障碍者;④外伤及术后活动性出血者;⑤合并急性感染性心内膜炎者;⑥合并消化道溃疡者;⑦合并严重肝肾功能不全者;⑧其他导致反复流产的病因未得到有效治疗。

根据治疗方法的不同,将纳入的300例患者分为依诺肝素治疗组( $n=220$ )与磺达肝癸钠治疗组( $n=80$ )。两组年龄、体质量、自发性流产次数、乙肝病毒携带比例受孕方式比较差异无统计学意义,具有可比性,见表1。

表1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	依诺肝素治疗组( $n=220$ )	磺达肝癸钠治疗组( $n=80$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄(岁)	32.66±5.61	33.56±9.52	-1.004	>0.05
体质量(kg)	52.32±9.12	54.01±9.64	1.400	>0.05
自发性流产次数(次)	3.06±0.89	3.21±0.67	1.370	>0.05
乙肝病毒携带[ $n(\%)$ ]	3(1.36)	1(1.25)	0.006	>0.05
受孕方式[ $n(\%)$ ]			3.027	>0.05
自然受孕	208(94.55)	71(88.75)		
辅助生殖技术受孕	12(5.45)	9(11.25)		

1.2 方法 根据患者体质量计算依诺肝素使用剂量,依诺肝素治疗组给予依诺肝素钠注射液(深圳市天道医药有限公司,国药准字H20056847)治疗,100 IU/kg皮下注射,每12小时给药1次。磺达肝癸钠治疗组给予磺达肝癸钠注射液(Aspen Pharma Trading Limited,进口药品注册证号:H20181230)治疗,每天皮下注射2.5 mg。均为受孕当月月经干净后开始或发现尿HCG阳性当天给药,并持续整个孕期(分娩前24 h停药),分娩后24 h继续给药至产后10 d<sup>[8]</sup>。

1.3 观察指标 ①比较两组妊娠结局,包括活产率、新生儿体质量、胎儿生长受限(FGR)、中期妊娠胎儿丢失、子痫前期、胎盘早剥、胎儿异常。②比较两组再次发生早期妊娠自然流产的绒毛染色体核型。③比较两组不良事件发生率,包括注

射部位皮肤反应、口鼻黏膜出血、注射部位皮下淤斑血肿形成、转氨酶升高(达正常范围上限2倍以上)、血小板减少、APTT延长、产后出血。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,比较采用 $t$ 检验,计数资料用[ $n(\%)$ ]表示,比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组妊娠结局比较 两组均未发生子痫前期和胎盘早剥。两组活产率、FGR发生率、中期妊娠胎儿丢失率、再次发生早期妊娠自然流产率比较差异无统计学意义;依诺肝素治疗组新生儿体质量低于磺达肝癸钠治疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 两组妊娠结局比较

Table 2 Comparison of pregnancy outcome between two groups

组别	活产率	新生儿体质量(g)	FGR发生率	中期妊娠胎儿丢失率	子痫前期发生率	胎盘早剥发生率	再次发生早期妊娠自然流产率
依诺肝素治疗组( $n=220$ )	177(80.45)	2 368.52±855.96	3(1.36)	4(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	39(17.72)
磺达肝癸钠治疗组( $n=80$ )	68(85.00)	3 012.18±938.46	2(2.50)	2(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	10(12.50)
$t/\chi^2$	0.810	4.923	0.462	0.127			1.173
$P$	0.370	<0.010	0.490	0.710			0.280

2.2 两组再次发生早期妊娠自然流产的绒毛染色体核型比较 依诺肝素组39例再次发生早期妊娠自然流产的患者中,绒毛染色体核型正常者4例;磺达肝癸钠组10例再次发

生早期妊娠自然流产的患者中,绒毛染色体核型正常者1例。两组再次发生早期妊娠自然流产的患者胎儿绒毛染色体核型正常率比较差异无统计学意义,见表3。

表3 两组再次发生早期妊娠自然流产的绒毛染色体核型

Table 3 Comparison of villus chromosome karyotypes in reoccurrence spontaneous abortion in early pregnancy between two groups

染色体核型	依诺肝素治疗组 (n=39)	磺达肝癸钠治疗组 (n=10)
绒毛染色体核型正常	4	1
绒毛染色体核型异常	35	9
三倍体	2	0
四倍体	1	0
21三体	25	6
16三体	3	0
10三体	0	1
5三体	0	1
45,X0	1	0
47,XXX	1	0
47,XXY	1	0
22三体	1	1

2.3 两组不良事件发生率比较 依诺肝素治疗组注射部位皮肤反应(皮疹、瘙痒)、注射部位皮下淤斑血肿形成、转氨酶升高(达正常范围上限2倍以上)发生率均高于磺达肝癸钠治疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组口鼻黏膜出血、血小板减少、APTT延长、产后出血发生率比较差异无统计学意义,见表4。

表4 两组不良事件发生率比较[n(%)]

Table 4 Comparison of incidence of adverse events between two groups [n(%)]

组别	注射部位 皮肤反应	口鼻黏膜出血	注射部位皮下 淤斑血肿形成	转氨酶升高	血小板减少	APTT延长	产后出血
依诺肝素治疗组(n=220)	29(13.18)	2(0.91)	16(7.27)	15(6.82)	1(0.45)	2(0.91)	1(0.45)
磺达肝癸钠治疗组(n=80)	1(1.25)	1(1.25)	1(1.25)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
$\chi^2$	9.280	0.069	3.981	5.742	0.365	0.732	0.365
P	<0.01	0.790	<0.05	<0.05	0.550	0.390	0.550

结果显示,磺达肝癸钠治疗组肝损伤不良反应明显少于依诺肝素治疗组,因两种药物的药代动力学差异所致,磺达肝癸钠64%~77%被肾脏以原形药物排泄,而依诺肝素主要在肝脏代谢。另外,出血与凝血是抗凝药的矛盾方面,因此,抗凝药不能过于追求疗效,应兼顾有效性与安全性。磺达肝癸钠抗Xa/IIa比值为1:0,依诺肝素的抗Xa/IIa比值为3.6,磺达肝癸钠提高了抗Xa因子/抗IIa因子的比值,抗凝血因子Xa/抗凝血因子IIa值越大,出血风险越低,本研究中,磺达肝癸钠治疗组患者注射部位皮下瘀斑血肿形成发生率低,治疗安全性较高。

磺达肝癸钠是通过选择性抑制凝血因子Xa的活性发挥抗凝作用,不抑制凝血酶的活性;而依诺肝素主要通过抑制凝血酶IIa及凝血因子Xa(FXa)发挥抗凝作用<sup>[5]</sup>。因此,应用依诺肝素治疗时需要监测抗Xa活性和活化部分凝血酶原时间,而在应用磺达肝癸钠时,基本不需要监测,只需患者的肾功能正常即可使用,从总体治疗成本而言,应用磺达肝癸钠成本低于依诺肝素。

综上所述,磺达肝癸钠在复发性流产妊娠期抗凝治疗中,临床疗效显著,不良反应少,值得临床推广使用。

### 3 讨论

易栓症是一种血液过度高凝状态,易栓症患者更容易发生血栓,局部组织形成微血栓,导致不良妊娠结局。主要包括流产、FGR、子痫前期、HELLP综合征等。近年来,人们对妊娠期血液高凝状态的认识逐渐深入,抗凝治疗可以对抗血液高凝状态,改善微循环,保护胎盘及全身各重要器官的血流灌注,改善妊娠结局<sup>[9-10]</sup>。

研究表明,患有易栓症的妇女应用依诺肝素治疗可以预防流产的发生,提高妊娠率<sup>[11]</sup>。磺达肝癸钠在本领域尚未广泛应用,但具有良好的抗凝作用。磺达肝癸钠的血浆半衰期(在年轻和老年的健康受试者中的消除半衰期大约分别为17、21 h)长于依诺肝素的血浆半衰期(4 h左右)<sup>[12-13]</sup>,方便临床给药,预防剂量只需要每天1次,而依诺肝素治疗需要每两天1次,且血浆半衰期长可使体内的血药浓度维持在较高水平,从而使得药物能发挥长时间的抗凝作用。本研究应用磺达肝癸钠治疗后妊娠结局与依诺肝素比较差异无统计学意义,但新生儿体质量高于依诺肝素治疗组,且差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。本研究结果提示两者均有良好的抗凝效果,应用于复发性流产妊娠期抗凝治疗总的临床疗效无明显差异。

用药后的不良事件是临床用药关键的观察指标,本研究

### 参考文献

- [1] 沈方方. 依诺肝素在复发性流产中的应用[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(21): 39, 43.
- [2] 杜密兰. 依诺肝素钠用于治疗D-二聚体异常升高复发性流产的临床观察[J]. 黑龙江医学, 2019, 43(5): 453-454, 457.
- [3] Brenner B, Bar J, Ellis M, et al. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: Results from the Live-Enox study[J]. Fertil Steril, 2005, 84(3): 770-773.
- [4] Manikowski A, Koziol A, Czajkowska-wojciechowska E. An alternative route for fondaparinux sodium synthesis via selective hydrogenations and sulfation of appropriate pentasaccharides[J]. Carbohydr Res, 2012, 361: 155-161.
- [5] 张红玉, 崔慧斐. 肝素药理作用和药物制剂的研究新进展[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(22): 1831-1839.
- [6] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 982.
- [7] 朱铁楠, 赵永强. 2012版易栓症诊断中国专家共识解读[J].

## 基于血液流变学探讨局部抗凝在肝肾综合征患者CRRT的临床运用

吉登亮<sup>1</sup>, 谢良冬<sup>1</sup>, 谢宝昌<sup>1</sup>, 曾艺军<sup>2</sup>, 曾忠<sup>3</sup>

(1. 赣州市第五人民医院重症医学科, 江西 赣州 341000; 2. 赣州市第五人民医院肝病科, 江西 赣州 341000; 3. 赣州市第五人民医院感染科, 江西 赣州 341000)

**摘要:** **目的** 在血液流变学特性基础上探讨局部抗凝(肝素+鱼精蛋白)在肝肾综合征患者连续肾脏替代疗法(CRRT)治疗过程中的临床运用, 不断提高CRRT治疗肝肾综合征的临床安全性。 **方法** 选取本院2018年6月至2019年6月收治的60例肝肾综合征患者为研究对象, 通过掷硬币分组法分为对照组与观察组, 每组30例。对照组在低分子肝素局部抗凝模式下实施CRRT治疗, 观察组在肝素+鱼精蛋白局部抗凝模式下实施CRRT治疗。比较两组患者治疗前后血液流变学指标(全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数)及治疗指标(住院时间、医疗费用)。 **结果** 两组患者治疗后全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数均低于治疗前( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数均小于对照组( $P < 0.05$ )。观察组住院时间显著短于对照组( $P < 0.05$ ), 观察组医疗费用显著少于对照组( $P < 0.05$ )。 **结论** 基于血液流变学应用局部抗凝(肝素+鱼精蛋白)模式下CRRT治疗肝肾综合征患者, 能够改善患者血液流变学指标, 加速患者康复, 提高治疗安全性, 值得推广与应用。

**关键词:** 血液流变学; 局部抗凝; 肝肾综合征; 连续肾脏替代疗法; 临床运用; 安全性

## Clinical application of local anticoagulation in patients with hepatorenal syndrome based on hemorheology

Ji Dengliang<sup>1</sup>, Xie Liangdong<sup>1</sup>, Xie Baochang<sup>1</sup>, Zeng Yijun<sup>2</sup>, Zeng Zhong<sup>3</sup>

(1. Department of Intensive Medicine, Fifth People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou, Jiangxi, 341000, China; 2. Department of Hepatology, Fifth People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou, Jiangxi, 341000, China; 3. Department of Infection, Fifth People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou, Jiangxi, 341000, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical application of local anticoagulation (heparin + protamine) in the treatment of continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with hepatorenal syndrome based on the characteristics of hemorheology, and to continuously improve clinical safety of CRRT in the treatment of hepatorenal syndrome. **Methods** 60 patients with hepatorenal syndrome admitted to our hospital from June 2018 to June 2019 were selected as the research objects. The patients were divided into control group and observation group by coin tossing, with 30 cases in each group. The control group was treated with CRRT in the low molecular weight heparin local anticoagulation mode, and the observation group was treated with CRRT in the heparin + protamine local anticoagulation mode. The blood rheology indexes (whole blood low-cut viscosity, plasma viscosity, erythrocyte aggregation index) and treatment indexes (hospitalization time, medical expenses) of the two groups of patients before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the low blood viscosity, plasma viscosity, and red blood cell aggregation index of the two groups of patients were lower than before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the low blood viscosity, plasma viscosity, and red blood cell aggregation index of the observation group were all lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The hospital stay of the observation group was significantly shorter than that of the control group ( $P < 0.05$ ), and the medical cost of the observation group was significantly less than that of the control

**资助项目:** 赣州市指导性科技计划任务项目(GZ2018ZSF406)

- 临床血液学杂志, 2013, 26(2):156-157.
- [8] 赵爱民. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9):701-708.
- [9] 张建平, 郭仲杰. 早发型重度子痫前期凝血功能变化及抗凝治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(4):260-262.
- [10] 林建华, 沈瑶. 妊娠期易栓症的处理[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(3):142-144.

- [11] Sarto A, Rocha M, Geller M, et al. Treatment with enoxaparin adapted to the fertility programs in women with recurrent abortion and thrombophilia[J]. Medicina (B Aires), 2001, 61(4):406-412.
- [12] 磺达肝癸钠注射液说明书. 医脉通-用药参考[2020-02-21].
- [13] 依诺肝素注射液说明书. 医脉通-用药参考[2020-02-21].