

## 妊娠期抗凝药物使用的安全性评价

黄飞, 方国英, 苏倩, 周晓媚 杭州市妇产科医院药剂科, 浙江 杭州 310008

关键词: 抗凝药物; 妊娠期; 安全性

中国图书分类号: R714.2 文献标识码: A 文章编号: 1001-4411(2020)17-3311-07; doi: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.17.059

妊娠期血栓栓塞性疾病的患病率约为 0.5%~2.0%, 是非妊娠女性发病风险的 4~5 倍<sup>[1]</sup>。妊娠期血栓栓塞性疾病中 80% 为静脉血栓栓塞症 (VTE), 是孕产妇死亡的主要原因之一, 在美国占其所有孕产妇死亡的 9.3%<sup>[2]</sup>。其中深静脉血栓栓塞症 (DVT) 占 80% 和肺栓塞 (PE) 占 20%<sup>[3-4]</sup>, 通常发生于妊娠期和产褥期, 尤其产后一周内发生的风险更大<sup>[5]</sup>。妊娠期的孕妇大多处于高凝状态, 且妊娠期的生理变化和危险因素如都会引起和凝血相关并发症的风险明显增加。例如孕妇的凝血因子增加、蛋白 S 水平下降、纤溶功能受影响、静脉淤滞、妊娠晚期下腔静脉受增大子宫的压迫、剖宫产、雌孕激素水平的上升、卵巢过度刺激综合征、多胎、易栓症、感染、肥胖以及吸烟等均会增加 VTE 的发病风险<sup>[6-7]</sup>。由于 VTE 在妊娠期和围生期普遍存在且较严重, 故临床应积极关注其管理以及进行适当的抗凝治疗。但是国内尚缺乏妊娠期 VTE 的大规模设计研究, 且妊娠期妇女处于特殊的生理阶段, 人类使用安全性资料有限。本文检索 Pub Med、Embase、CNKI、维普以及万方等数据库, 就从妊娠期抗凝药物的种类、药理特点及用药注意事项等方面对其安全性作一系统阐述。

### 1 妊娠期抗凝药物的药代动力学特点

妊娠妇女易发生 VTE, 预防性抗凝治疗可减少血栓的危险性, 可有效减少血栓的形成, 预防疾病的发生以及不良妊娠结局的发生。但抗凝药物也可能导致孕妇和胎儿的各种并发症与孕妇出血的风险。妊娠期选择及使用抗凝药物时需要同时考虑母亲和胎儿两个方面; 因此, 临床上需根据有关指南, 个体分析与综合判断, 慎重决定对哪些高危孕妇需要给予预防性抗凝治疗。抗凝药物的作用靶点是针对凝血酶和凝血 X 因子, 凝血酶是引起凝血过程最终共同通路的关键酶, 抑制凝血酶的药物还具有抑制血小板聚集的作用; 凝血 X 因子是内源性凝血系统和外源性凝血系统的交汇点。根据作用机制, 抗凝药主要分为凝血酶直接抑制剂、凝血酶间接抑制剂、维生素 K 拮抗剂

及 Xa 因子抑制剂。

目前的抗凝药物种类有很多, 从最早口服抗凝剂华法林, 静脉用普通肝素、低分子肝素 (LMWH) 到现在的 Xa 因子抑制剂<sup>[8]</sup>, 其中, LMWH 最为常用, 包括依诺肝素、那曲肝素、达肝素等。LMWH 在体内的半衰期长, 生物利用度高, 出血风险小, 其副反应如血小板减少以及骨质疏松发生率也明显低于普通肝素。此外, 静脉用药除肝素外还有磺达肝羧钠、比伐卢定、阿加曲班。近年来出现的新型口服抗凝剂 (NOAC) 具有抗凝作用强、剂量固定、不需常规的抗凝活性监测等优点, 主要包括: 直接凝血酶抑制剂 (达比加群) 和 Xa 因子抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)<sup>[9-12]</sup>。然而药物预防亦有其绝对禁忌证需要注意, 其禁忌证包括: 近期活动性出血及凝血障碍、骨筋膜室综合征、严重头颅外伤或急性脊髓损伤、血小板  $<20 \times 10^9/L$ 、HIT 及孕妇禁用华法林等。

肝素口服无效, 需注射给药。生物利用度仅 30%, 在肝脏代谢, 经肾排出, 半衰期约为 1 h, 可随剂量增加而延长。静脉注射后均匀分布于血浆, 并迅速即发挥最大抗凝效果, 作用维持 3~4 h。血浆蛋白结合率高, 约为 80%。而 LMWH 具有半衰期长、皮下注射吸收好、生物利用度高及血小板减少发生率低等特点, 一般优于普通肝素。

达比加群酯是一种无活性的前体药, 在体内经代谢后形成活性分子达比加群。后者为强效的、竞争性的、可逆性的凝血酶直接抑制剂。口服易吸收, 生物利用度为 6.5%, 给药后 0.5~2 h 达到血药峰浓度。食物不影响生物利用度, 血浆蛋白结合率为 65%, 平均消除半衰期为 12~17 h。约 85% 以活性药物原型的形式直接通过尿液排泄, 约 6% 以粪便排出。

比伐卢定为凝血酶直接、特异以及可逆性抑制剂。静脉注射液起效快, 皮下注射生物利用度为 40%, 约 20% 经肾随尿排泄。原形药物血浆消除半衰期为 25 min。

阿加曲班为选择性的直接凝血抑制。蛋白结合率为 54%, 血浆消除半衰期为 30 min, 主要经肝脏代谢, 至少有 4 种代谢产物。给药后 24 h 内, 原型药物经尿液及粪便的排泄率分别为 23% 和 12%。

华法林为香豆素类口服抗凝药, 其抗凝机制为竞争性拮抗维生素 K 的作用。口服易吸收, 生物利用

基金项目: 浙江省医药卫生技术计划项目 (2019KY529)

通讯作者: 周晓媚, E-mail: 731318328@qq.com

度达 100%，血浆蛋白结合率为 99.4%，T1/2 约为 40~50 h，主要经肝脏代谢成无活性的代谢产物，由尿和粪便中排泄。

磺达肝癸是一种化学合成的高亲和力戊糖结构，选择性间接抑制 Xa 因子。皮下给药后吸收完全、迅速及生物利用度达 100%。64%~77% 以原型经肾脏

排泄，消除半衰期约为 17 h。

利伐沙班是一种高选择性、剂量依赖性直接抑制因子 Xa 的口服药物。口服易吸收，生物利用度较高 80%~100%，血浆蛋白结合率为 92%。约 1/3 以活性药物原型的形式直接通过尿液排泄，平均消除半衰期为 7~11 h。具体药代动力学见表 1。

表 1 抗凝药物的药代动力学特点<sup>[12]</sup>

上市时间(年)	药物名称	作用机制	给药途径	生物利用度(%)	半衰期(T1/2)	蛋白结合率(%)	FDA 分级	主要消除	实验室监测
1938	肝素	XIIa, IXa, XIa, Xa, IIa	静脉/皮下注射	30	1 h	80	C	肝脏代谢 肾外排出	aPTT, Anti-Xa
1985	低分子肝素	Xa, IIa	静脉/皮下注射	90	4 h		B	肝脏代谢 肾脏排泄	Anti-Xa
2010	达比加群	IIa	口服	6.5	12~17 h	65	C	肾脏排泄 85% 粪便 6%	aPTT TT, ECT
2000	比伐芦定	IIa	静脉/皮下注射	40	25 min		B	经酶途径 80% 肾脏排泄 20%	aPTT TT, ECT
2000	阿加曲班	IIa	静脉滴注	10	30 min	54	B	肾脏 23% 粪便 12%	aPTT TT, ECT
1955	华法林	IIa, VIIa, IXa, Xa	口服	80~100	40~50 h	99.4	X <sup>a</sup>	肝脏代谢 肾脏排泄	INR
2002	磺达肝癸	Xa	皮下注射	100	17 h		B	肾脏排泄 64%~77%	Anti-Xa
2008	利伐沙班	Xa	口服	80~100	5~9 h	92	C	肾脏排泄 33%	PT Anti-Xa
2013	阿哌沙班	Xa	口服	50	9~14 h	87	B	肾脏排泄 25%	Anti-Xa
2011	依度沙班	Xa	口服	62	10~14 h	55	C	肾脏排泄 35%~50%	Anti-Xa

注: a. 表示机械性人工心脏瓣膜 D。

## 2 抗凝药物的妊娠期安全性评价

妊娠期抗凝治疗的不良反应与非妊娠期基本相同,包括出血、肝素诱导的血小板减少症(HIT)、肝素相关骨质疏松症、局部过敏及疼痛等<sup>[13-14]</sup>。关于妊娠期 VTE 治疗剂量的抗凝药物所致的出血尚有报道,而关于预防剂量所致的出血报道少见。但为了安全,仍需要在抗凝治疗过程中定期对出血等风险进行评估。肝素的主要不良反应为出血、HIT,最早可在用药第 5 天出现,用药第 10 天出现的较多。长期使用肝素则有发生骨质疏松及骨折的风险。皮肤不良反应包括局部青肿、荨麻疹样皮疹、局限性红斑样病损和皮肤坏死等。除上述对胎儿及妊娠不良结局的影响,华法林可增加流产和新生儿出血并发症的风险,阿加曲班对凝血功能影响较小,其出血并发症的发生率很低,常见不良反应为消化道反应。磺达肝癸钠与血小板没有相互作用,罕有发生 HIT。妊娠期妇女处在特殊生理阶段以及国内伦理的限制,目前尚无大规模、高质量随机对照研究,所获得的研究数据也多是回顾性研究,尽管目前这些研究数据仍十分不足,但是对于妊娠期妇女抗凝治疗也是具有很重要的指导价值。

### 2.1 凝血酶间接抑制剂(肝素、低分子肝素)

2.1.1 动物数据 在器官形成期静脉给予妊娠大鼠和家兔肝素钠 10 000 U/kg/d (以体质量计,约为人类最大日剂量 40 000 U 的 10 倍),均未观察到致畸性,但观察到早期胚胎重吸收增加。在生殖和发育毒性研究中,于器官形成期分别静脉给予妊娠大鼠和家兔达肝素钠最高达 2 400 U/kg 和 4 800 U/kg (以体表面积计,分别为人类剂量 100 U/kg 的 2~4 倍和 4 倍),未观察到胚胎一胎仔毒性。皮下注射给予雄性和雌性大鼠达肝素钠最高达 1 200 U/kg,未观察到对生育力有影响。一项关于绵羊的生殖研究表明,依诺肝素可能会使胎儿的凝血系统发生改变。大鼠生殖研究中,皮下注射液孕大鼠 1 或 2 mg/kg/d 的依诺肝素,对子代存活力和生育能力没有不良影响皮下给予雄性和雌性大鼠依诺肝素最高达 20 mg/kg/d,未观察到对生育力有影响。皮下给予妊娠大鼠和家兔依诺肝素最高达 30 mg/kg/d (最高达人类推荐最大日剂量 2 mg/kg 的 15 倍),未观察到致畸性或胎仔毒性。

2.1.2 人类数据 一项 1989 年发表的回顾性研究对肝素治疗时母儿的安全性提供了证明<sup>[15]</sup>。77 例女性

在100次妊娠中使用了肝素,其中98例使用肝素预防或治疗静脉血栓栓塞,2例因人工心脏瓣膜接受治疗。与正常妊娠相比,妊娠期接受肝素治疗出现早产、自然流产、死产、新生儿死亡及先天畸形的发生率无差异。总共出现两次出血事件,但无症状的血栓病例出现。一项密歇根周医疗补助方案接受者的调查研究纳入了从1985-1992年共229 101例妇女完成妊娠过程数据。其中65例在母亲早期暴露于肝素环境中,调查发现7例主要的出生缺陷(3例具有可预见性)。已得出6例出生缺陷的数据,包括(实际/预期)4/0.6心血管缺陷,0/0口腔缺陷,0/0脊柱裂,1/0多指畸形,0/0少肢畸形,1/0尿道下裂,总的畸形合心血管畸形的数据暗示了其可能的相关因素,但其他因素如母亲疾患、同时进行的药物治疗、偶然性也可能存在。

Greer等<sup>[16]</sup>分析了截至2003年底发表的关于妊娠期间使用LMWH的所有研究。从近2 800例妊娠中提取了VTE复发和不良反应的数据,发现LMWH用于治疗妊娠期VTE既安全又有效。出血事件和皮肤过敏反应发生率为2%,骨质疏松性骨折发生率为0.04%。研究未发现一例HIT病例。此外,95%的妊娠结果是活产婴儿。

长期使用肝素治疗与肝素诱导的骨丢失和骨质疏松性骨折的风险有关。根据剂量和使用疗程的不同,LMWH对骨代谢的影响可能小于普通肝素,因此导致的骨丢失更少,尽管并不是所有的研究都证实了这种影响<sup>[17-18]</sup>。

一项对284例平均服用依诺肝素251天的孕妇研究发现<sup>[19]</sup>,当依诺肝素至少提前12h停用,分娩期间出血并发症的发生率并没有显著增加。一项群体药动学研究<sup>[20]</sup>中,123例女性在妊娠期使用依诺肝素,每月测定患者的抗Xa活性(谷值和给药后1h和3h的水平)。研究发现妊娠期依诺肝素的清除率和分布容积增加。1次/d和2次/d给药均可使3h血浆浓度达到目标值,两种给药方式下抗Xa活性的谷值均随妊娠进展而增加(因妊娠期分布体积显著增加)。

一项临床试验分析了使用低剂量阿司匹林(LDA)与LMWH+LDA对有近期流产史的女性的影响<sup>[21]</sup>。受试者随机服用LDA(75mg/d,75例)或LDA+LMWH(75例)。与单用LDA组相比,联合给药组流产率显著降低[22/75(29%) vs. 43/75(47%), $P < 0.001$ ],活产数显著增加[53/75(71%) vs. 32/75(42%), $P < 0.001$ ]。LDA组和联合给药组分别有2例和3例早产儿。两组的新生儿平均出生体质量无显著差异,且均未发现先天畸形婴儿。研究者得出结论,联用LDA和LMWH对近期有妊娠早期丢失史的女性的妊娠成功率优于单用LDA。

一项前瞻性观察研究<sup>[22]</sup>考察了不明原因的反复

自然流产患者使用LMWH是否可提高活产率。研究纳入150例有2次或2次以上不明原因的妊娠期早产胚胎丢失史的患者,其中50例使用依诺肝素4 000 U/d,50例使用亭扎肝素3 500 U/d,50例不接受治疗(对照组)。研究结果如下:LMWH组和对照组的活产率分别为85%和66%( $P = 0.007$ );依诺肝素和亭扎肝素组的活产率无显著差异(分别为84%和86%);研究组间母体和新生儿不良反应差异无统计学意义。结果表明,使用LMWH预防血栓栓塞可提高不明原因的反复自然流产患者活产率。

一项基于人群的回溯性队列研究考察了妊娠期暴露于依诺肝素后胎儿的安全性<sup>[23]</sup>。研究纳入109 473例单胎妊娠患者,分别有418例和572例妊娠早期和晚期暴露于依诺肝素。结果显示,妊娠早期暴露于依诺肝素不增加严重先天畸形的风险( $aOR = 1.1$ , 95%CI: 0.8~1.6),妊娠晚期暴露不增加低出生体质量( $aOR = 1.1$ , 95%CI: 0.8~1.4)、低阿普加评分( $aOR = 0.9$ , 95%CI: 0.4~1.8)或围生儿死亡( $aOR = 0.6$ , 95%CI: 0.1~2.9)的风险。

2.2 凝血酶直接抑制剂/因子IIa抑制剂(达比加群、比伐芦定、阿加曲班)

2.2.1 动物实验 生育力试验中,灌胃给予大鼠达比加群15 mg/kg、70 mg/kg、200 mg/kg,雄性大鼠于交配前29日至整个交配期给药,雌性大鼠于交配前15日至妊娠第6日给药。剂量为200 mg/kg(人类推荐最大日剂量MRHD,300 mg的9~12倍)时,未见对雄性或雌性大鼠生育力有影响;剂量为70 mg/kg(MRHD的3倍)时,可见胚胎着床数量减少。于胚胎着床后给予大鼠达比加群70 mg/kg,观察到子代死亡数量增加、母鼠临产前阴道或子宫过度出血。于器官形成期给予妊娠大鼠和家兔达比加群最高达200 mg/kg(分别为MRHD的8倍和13倍),可见母体毒性,未见重大畸形,但观察到大鼠胎仔颅骨和脊椎骨化延迟或不规则的发生率增加。于胚胎着床(妊娠期第7日)至断奶(哺乳期第21日)给予大鼠达比加群70 mg/kg(MRHD的2.6倍),观察到分娩期间子宫出血相关的子代和母体死亡。静脉给予雄性和雌性大鼠阿加曲班最高达27 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(为MRHD的0.3倍),未观察到生育力损害。妊娠第7~17日静脉给予大鼠阿加曲班最高达27 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(MRHD的0.3倍),于妊娠第6~18日静脉给予家兔阿加曲班最高达10.8 mg/kg/d(MRHD的0.2倍),未观察到胎仔损害。

2.2.2 人类数据 阿加曲班用于治疗1例38岁上肢深静脉血栓形成的妇女,她在妊娠晚期发展为HIT<sup>[24]</sup>。随着血栓的消退,她的治疗改为皮下注射磺达肝癸钠7.5 mg/d,这种药物一直持续到预定的诱导前一天。分娩过程中,她接受了阿加曲班的静脉注

射,然后在脊柱硬膜外联合镇痛前数小时停止了注射。她生下一名健康的3 800 g的男婴,阿普加分分别为8分和8分。婴儿无出血并发症报告。1例有遗传性抗凝血酶缺乏史的女性于妊娠第7周左腿出现深静脉血栓,并使用尿激酶、肝素和浓缩抗凝血酶治疗<sup>[25]</sup>。10日后,诊断出该患者存在HIT,随后停用肝素,开始持续滴注阿加曲班。妊娠第21周停用阿加曲班,24周开始使用磺达肝癸。妊娠第37周分娩诱导期间重新开始使用阿加曲班。最终该患者分娩1名体质量为2 800 g的男婴,该婴儿1 min和5 min的Apgar评分分别为9和10。该母亲和新生儿均在15日后出院。1例女性于妊娠第12周出现右眼失明(持续2 min),通过检查诊断为高嗜酸粒细胞综合征,并开始以肝素和泼尼松治疗<sup>[26]</sup>。之后该患者出现HIT,抗凝治疗改为阿加曲班,血小板减少得到缓解,15日后患者出院并继续以磺达肝癸和泼尼松治疗。6~7个月后,该患者分娩1名健康女婴。

### 2.3 维生素K拮抗剂(华法林)

2.3.1 动物数据 尚无本药致突变性、对生育力影响和致癌性的研究资料。

2.3.2 人类数据 妊娠早期(尤其是妊娠第6~9周)使用香豆素衍生物可导致胎儿华法林综合征(FWS),发生率可达5%~30%。其一般特征为鼻发育不良和点状骨骺,表现为鼻梁塌陷、新生儿呼吸窘迫。其他可能的特征如下:低出生体质量儿、眼部缺陷、四肢发育不全、发育延迟、癫痫发作、脊柱侧凸、耳聋、先天性心脏病以及死亡。香豆素衍生物引起骨骼缺陷的机制可能与抑制维生素K环氧化物还原酶有关。妊娠中、晚期使用香豆素衍生物可能导致中枢神经系统(CNS)缺陷。研究者认为胎儿早期出血和继发瘢痕形成可能引起脑组织生长异常,进而导致CNS缺陷。CNS缺陷公认的两种表现为:背侧中线发育不全(表现为胼胝体发育不全、Dandy-Walker畸形、中线小脑萎缩)、腹侧中线发育不全(表现为视神经萎缩)。其他可能的表现如下:脑裂、小头畸形、脑积水、智力迟钝、失明、痉挛状态、癫痫发作、耳聋、脊柱侧凸、生长迟缓以及死亡。与FWS相比,伴有CNS缺陷的儿童长期影响更明显,病情更重。1983年471例宫内暴露于香豆素类衍生物的胎儿结局总结如下<sup>[27]</sup>:①妊娠早期暴露(263例):正常婴儿167例(63%)、自然流产41例(16%)、死产/新生儿死亡17例(6%)、FWS 27例(10%)以及CNS/其他缺陷11例(4%)。②妊娠中期暴露(208例):正常婴儿175例(84%)、自然流产4例(2%)、死产/新生儿死亡19例(9%)及CNS/其他缺陷10例(5%)。③总暴露(471例):正常婴儿342例(73%)、自然流产45例(10%)、死产/新生儿死亡36例(8%)及FWS/CNS/其他缺陷48例

(10%)。Cotrufo等<sup>[28]</sup>也发现了类似情况。评估的71例妊娠中,30例为不良结局(包括23例自然流产、5例死产和2例胚胎病),其中仅3例的华法林剂量<5 mg/d。多变量分析显示华法林的日剂量>5 mg的风险高于低剂量( $OR=49.4$ , 95%CI: 9.1~424.1;  $P<0.001$ )。

一项Meta分析比较了机械性人工心脏瓣膜的女性妊娠早期使用肝素和华法林的抗凝效果和母儿并发症<sup>[29]</sup>。对7项相关的前瞻性队列研究进行分析发现,妊娠早期使用华法林预防瓣膜栓塞较肝素更有效( $OR=14.58$ ; 95%CI: 3.94~53.94;  $P<0.0001$ ;  $I^2=0\%$ ),自然流产的发生率无统计学差异( $OR=1.42$ ; 95%CI: 0.80~2.49;  $P=0.23$ ;  $I^2=20\%$ )。结果表明,肝素因可导致严重母体不良反应(包括死亡)而不能保证更好的胎儿结局,而使用华法林可对胎儿提供更好的保护。机械性人工心脏瓣膜的妊娠期妇女使用华法林预防瓣膜栓塞较肝素更有效,对胎儿可能提供更好的保护。1985~1992年对密歇根公共医疗补助接受者进行的调查研究共包括229 101例妊娠,有22例新生儿孕早期接触过华法林,1例(4.5%)有严重出生缺陷(预测值为1),心血管缺陷1例(预测值为0.2)。

一篇报道对宫内暴露于香豆素衍生物的儿童(8~10岁)的神经、认知和行为发育进行了评估<sup>[30]</sup>。该研究纳入21例暴露组儿童和17例对照者。检查发现,32例儿童(18例暴露者,14例对照者)的神经、认知及行为发育正常,5例儿童(2例暴露者,3例对照者)存在轻度神经功能障碍,1例儿童存在严重神经系统异常(认为是口服抗凝药所致)。虽然两组之间未发现明显差异,但宫内暴露于香豆素衍生物的儿童神经学评分最低,IQ值最低。

2013年Mehlhoff等<sup>[31]</sup>报道了1例19岁孕32周因凝血障碍入院的孕妇。她的口腔黏膜、腿上刮毛留下的伤口以及便血等说明具有自发性出血,国际标准化INR>9。胎儿有酸中毒的迹象,给予新鲜冷冻血浆,约1 h后止血。后于急诊剖宫产下一名2 180 g女婴,1、5、10 min Apgar评分分别为0、2、3分。婴儿的INR>9,在出生第四天死亡。在母体血清和脐带血中发现了该物质,由于华法林的半衰期很长(长达数月),母亲需要静脉注射液维生素K(35 mg)和高剂量口服(高达60 mg/d)。出生30天后,她的INR降到了1.8。

2.4 选择性Xa抑制剂(磺达肝癸、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)

2.4.1 动物数据 口饲给予雄性或雌性大鼠利伐沙班最高达 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (暴露量至少为人类20 mg/d剂量下暴露量的13倍),未观察到对生育力有损害。于器官形成期口饲给予妊娠家兔利伐沙班 $\geq$

10 mg/kg (暴露量约为人类 20 mg/d 剂量下暴露量的 4 倍), 观察到胎仔毒性增加 (重吸收增加、活胎仔数减少、胎仔体质量减轻) 和母体出血。器官形成期口饲给予妊娠大鼠利伐沙班 120 mg/kg (暴露量约为人类暴露量的 14 倍), 观察到胎仔体质量减轻。给予大鼠利伐沙班 40 mg/kg (暴露量约为人类 20 mg/d 剂量下暴露量的 6 倍), 观察到围生期母体出血、母体及胎仔死亡。给予雄性和雌性大鼠阿哌沙班最高达一日 600 mg/kg (暴露水平分别为人类暴露量的 3 倍和 4 倍), 未见对生育力有影响。于胚胎着床至妊娠结束给予妊娠大鼠、家兔及小鼠阿哌沙班, 可导致胎仔暴露于阿哌沙班, 但未增加胎仔畸形或毒性的风险, 也未观察到因出血导致的母体或胎仔死亡。小鼠、大鼠及家兔分别在母体暴露量为人类游离阿哌沙班暴露量 (以人类最大推荐剂量 10 mg) 的 19 倍、4 倍以及 1 倍时, 观察到母体出血发生率增加。于胚胎着床 (妊娠期第 7 日) 至断奶 (哺乳期第 21 日) 给予大鼠阿哌沙班最高达  $1\ 000\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (以游离阿哌沙班计, 约为人类暴露量的 5 倍), 未见观察到分娩时子宫出血相关的子代或母体死亡, 也未见对雄性 F1 代有不良影响, 但观察到雌性 F1 代的交配指数和生育指数降低; 剂量  $\geq 25\ \text{mg/kg}$  ( $\geq$  人类暴露量的 1.3 倍) 时, 观察到母体出血发生率增加 (主要发生于妊娠期)。给予大鼠依度沙班最高达  $1\ 000\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (为人类剂量 60 mg/d 的 162 倍), 未见对生育力和早期胚胎发育有影响。生殖试验中, 于器官形成期口饲给予妊娠大鼠依度沙班最高达  $300\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (为人类剂量 60 mg/d 的 49 倍), 未见致畸性。一日 300 mg/kg 剂量组可见着床后胚胎丢失增加, 但可能继发于该剂量下引起的母体阴道出血。生殖试验中, 于器官形成期口饲给予妊娠家兔依度沙班最高达  $600\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (为人类剂量 60 mg/d 的 49 倍), 未见致畸性。在可引起母体毒性的剂量下可见胚胎-胎仔毒性 [包括  $600\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量下出现的胎仔胆囊缺失或小胆囊;  $\geq 200\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (暴露量  $\geq$  人类暴露量的 20 倍) 剂量下出现的着床后丢失增加、自发性流产增加、胎仔存活率降低、胎仔体质量降低]。在大鼠产前一产后发育试验中, 于器官形成期至哺乳第 20 日口饲给予依度沙班最高达  $30\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (人类暴露量的 3 倍),  $30\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量组可见妊娠大鼠阴道出血、雌性幼仔逃避反应延迟。

2.4.2 人类数据 磺达肝癸在体外人双灌注子叶模型中没有穿过胎盘<sup>[32]</sup>, 该模型使用的胎盘来自 6 例大约 31 岁的健康白人女性。测试的剂量与推荐的人体剂量观察到的治疗性血浆浓度相一致。这一结果与高分子量 (约 1 728) 和最小血管外分布的磺达肝癸相一致。然而, 在 2004 年对 5 例分娩前接受治疗的妇女进行的一项研究<sup>[33]</sup>中, 脐带血浆中磺达肝癸的

浓度  $< 5 \sim 40\ \text{ng/ml}$ 。未检出药物的患者仅接受了 1 剂, 而其他 4 例患者处于稳定状态, 血浆水平为  $255 \sim 340\ \text{ng/ml}$ 。胎儿浓度约为母体浓度的 10%。1 例 31 岁的孕妇在妊娠 12 周时, 右眼完全失明 2 min。经过广泛的检查, 诊断为高嗜酸性粒细胞增多症, 开始服用肝素和强的松<sup>[34]</sup>。她的抗凝治疗改为阿加曲班。血小板减少症得到缓解, 15 d 后, 她出院回家, 服用了磺达肝癸 (75 mg/d) 和逐渐减少的强的松剂量, 6~7 个月后, 分娩一个健康的女婴。

2012 年的一份病例报告<sup>[35]</sup>中, 1 例 33 岁有遗传性抗凝血酶缺乏症病史的女性, 妊娠 7 周时因缺乏症导致左腿深静脉血栓形成。她接受尿激酶 (24 000 U/d)、肝素 (20 000 U/d) 和抗凝血酶浓缩 (3 000 U/d) 治疗。10 d 后, 在 9 周时, HIT 被诊断出来; 停用肝素, 开始连续输注阿加曲班 ( $2.5\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )。21 周时停用阿加曲班, 24 周时使用磺达肝癸 (2.5 mg/d)。阿加曲班 ( $2.5 \sim 3.5\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) 在 37 周引产时重新启动。患者生下男婴 2 800 g, 第 1 分钟和第 5 分钟的 Apgar 评分分别为 9 分和 10 分。新生儿有 14% 的抗凝血酶活性。母亲和她的新生儿 15 d 后出院回家。

2016 年德国的一项研究描述了 37 例妊娠期暴露于利伐沙班的结局<sup>[36]</sup>。所有患者均在妊娠早期暴露于利伐沙班, 其中 36 例女性发现妊娠后停药, 1 例女性继续用药至妊娠 26 周。妊娠结局如下: 6 例自然流产、8 例择期人工流产以及 23 例活产。1 例婴儿存在严重出生缺陷 (圆锥动脉干心脏畸形), 其母亲之前在未暴露于利伐沙班的情况下也分娩了 1 例存在心脏畸形的婴儿。1 例在稽留流产手术期间发生出血事件。

在一项人类胎盘体外试验中, 显示游离阿哌沙班可迅速通过胎盘<sup>[37]</sup>。在母体循环中加入阿哌沙班  $150\ \text{ng/ml}$  (5 例), 3 h 后母体循环中阿哌沙班的浓度迅速降低, 胎儿循环中出现阿哌沙班, 胎儿/母体药物浓度比中值为 0.77 [四分位差 (IQR): 0.76~0.81], 胎儿侧的药物浓度为  $39.0\ \text{ng/ml}$  (IQR: 36.8~40.6)。根据母体和胎儿血浆蛋白浓度校正后, 胎儿/母体阿哌沙班总浓度 (结合形式+未结合形式) 比值预计为 0.35~0.90。

综上所述, 回顾近年来抗凝药物在妊娠期应用的安全性资料, 普通肝素不通过胎盘屏障, 属于 C 类药物。LMWH 属于 B 类药物, 且不通过胎盘屏障, 对胎儿无明显不利影响, 半衰期较长, 每日使用频次少, 皮下注射方便在家庭中进行。而且肝素以及 LMWH 人类安全资料最多, 可作为妊娠期抗凝治疗的首选药物。在目前常用的抗凝药物中, 华法林在妊娠 1~3 月属于 X 类药物, 对于妊娠其他时期或对于安置机械瓣的孕妇, 华法林属于 D 类药物。华法林可穿透胎盘, 导致胎儿先天性异常的发生风险升高,

如特征性华法林胚胎病(约5%,表现为鼻骨发育不全、先天性心脏缺陷、室管膜缺损、脑室增宽、胼胝体发育不全或点状骨骺)、自然流产、胎死宫内、胎儿神经系统异常及母胎出血等。因此华法林仅限于在孕期不适用肝素的少数情况,如装有机机械心脏瓣膜的孕妇。对于长期口服华法林抗凝治疗的孕妇,在产后出血发生风险降低后(通常在产后5~7天),可以从LMWH转为华法林继续抗凝治疗。磺达肝癸钠是一个间接的凝血X因子抑制药,属于B类药物,不通过胎盘屏障,属于妊娠期可供选择的一种抗凝药物,但磺达肝癸钠半衰期长,故磺达肝癸钠不建议在妊娠晚期使用,以防止围生期母婴出血危险性增加。达比加群酯是一个直接凝血酶抑制药,属于C类药物,可能通过胎盘屏障。利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班为凝血X因子抑制药,阿哌沙班属于B类药物,阿哌沙班可通过胎盘屏障;利伐沙班和依杜沙班属于C类药物,两药可能通过胎盘屏障。

近年来,新型抗凝药物(直接凝血酶抑制药和凝血X因子抑制药)的问世给抗凝治疗带来了新的活力。关于妊娠期新型抗凝药物的应用,目前比较一致的观点是:①对安装机械瓣的妊娠期妇女,新型抗凝药物效果不佳,不应使用。新型抗凝药物只能用于其他有血栓栓塞事件发生史或血栓栓塞高危患者。②新型抗凝药物的临床研究很多,但很少涉及妊娠期的安全性问题。新型抗凝药物用于妊娠期主要考虑对胎儿的安全性问题,尚需更多研究来验证。同时,妊娠期药物的选择仅以参考FDA用药分级以及临床研究数据资料,剂量选择分级相对安全、胎儿安全资料最多且证明有效的药物,优选胎盘屏障通过率低的药物,尽量小剂量、多疗程使用,严密监测不良反应。

最基本的原则是保证母儿安全的前提下,防止血栓的形成。尽量避免使口服抗凝剂,对于妊娠之前口服抗凝剂的患者,一旦确认妊娠,尽早与专科医生商量,转换为LWMH。抗凝剂的使用剂量应根据患者的病情和体质量增加的情况而确定,尤其在足月以后,在临产前,在计划分娩前需要根据医生指导适时停止抗凝剂的使用。

我国作为世界人口大国,同时随着二胎政策放开,育龄期妇女人群逐渐上升,应对妊娠期及产褥期VTE给予足够的重视,进一步开展临床和基础研究,为该疾病的预防及诊疗提供高质量、可靠的临床证据。期待未来能有高级别的循证医学证据,能够运用到临床实际工作中,切实提高妊娠期和围生期妇女的医疗保健水平。

## 参考文献

[1] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombo-

- sis in the MEGA study [J]. *J Thromb Haemostasis*, 2010, 6 (4): 632-637.
- [2] Creanga AA, Syverson C, Seed K, et al. Pregnancy-related Mortality in the United States, 2011 to 2013 [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130 (2): 366-373.
- [3] Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 132 (1): 4-10.
- [4] Parunov LA, Soshitova NP, Ovanesov MV, et al. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy [J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, 105 (3): 167-184.
- [5] ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy: Correction [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132 (4): 1068.
- [6] 狄文, 吴珈悦. 妇产科静脉血栓栓塞症发生的高危因素 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34 (7): 714-717.
- [7] Sedaghat M, Soltani M, Solooki M. Dissimilarity in the Frequency of Venous Thromboembolism Risk Factors among Studies, a Commentary [J]. *Emerg (Tehran)*, 2018, 6 (1): e13.
- [8] 段涛. 重视妊娠期抗凝药物的合理应用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33 (7): 665-666.
- [9] Schulman S, Kakkar, AK, Goldhaber, SZ, et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis [J]. *Circulation*, 2014, 129 (7): 764.
- [10] Agnelli G, Buller, HR, Cohen A, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2014, 369 (9): 799-808.
- [11] Lanitis T, Leipold R, Hamilton M et al. Cost-effectiveness of apixaban versus low molecular weight heparin/vitamin k antagonist for the treatment of venous thromboembolism and the prevention of recurrences [J]. *BMC Health Serv Res*, 2017, 17 (1): 74.
- [12] Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, et al. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41 (1): 15-31.
- [13] 赵梦华, 石建平. 妊娠期抗凝治疗相关不良反应 [J]. *血栓与止血学*, 2014, 20 (5): 272-274.
- [14] 吴素慧, 李颖. 妊娠期血栓前状态诊治探讨 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10 (10): 5-12.
- [15] Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin therapy during pregnancy: risks to the fetus and mother [J]. *Arch Intern Med*, 1989, 149 (10): 2233-2336.
- [16] Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy [J]. *Blood* 2005, 106 (2): 401-407.
- [17] Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: A myth or an existing entity? [J]. *Lupus*, 2010, 19 (1): 3-12.
- [18] Casele H, Haney EI, James A et al. Bone density changes in women who receive thromboprophylaxis in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195 (4): 1109-1113.
- [19] Maslovitz S, Many A, Landsberg J A, et al. The safety of low molecular weight heparin therapy during labor [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2005, 17 (1): 39-43.
- [20] Patel JP, Green B, Patel RK, et al. Population Pharmacokinetics of Enoxaparin During the Antenatal Period [J]. *Circulation*, 2013, 128 (13): 1462-1469.

- [21] Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, et al. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage [J]. BMC Res Notes, 2014, 7 (1): 23.
- [22] Yuksel H, Kayatas S, Boza AT, et al. Low molecular weight heparin use in unexplained recurrent miscarriage [J]. Pak J Med Sci, 2014, 30 (6): 1232-1237.
- [23] Shlomo M, Gorodischer R, Daniel S, et al. The Fetal Safety of Enoxaparin Use During Pregnancy: A Population-Based Retrospective Cohort Study [J]. Drug Saf, 2017, 40 (11): 1147-1155.
- [24] Ekbatani A, Asaro LR, Malinow AM. Anticoagulation with argatroban in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia [J]. Int J Obstet Anesth, 2010, 19 (1): 82-117.
- [25] Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, et al. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2012, 38 (4): 749-752.
- [26] Darki A, Kodali PP, McPheters JP, et al. Hypereosinophilic syndrome with cardiac involvement [J]. Tex Heart Inst J, 2011, 38 (2): 163-165.
- [27] Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy [J]. Am J Med, 1980, 68 (1): 122-140.
- [28] Cotrufo M, Feo MD, Santo LSD, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses [J]. Obstet Gynecol, 2002, 99 (1): 1040-1041.
- [29] Wang J, Li K, Li H, et al. Comparison of Anticoagulation Regimens for Pregnant Women with Prosthetic Heart Valves: A Meta-analysis of Prospective Studies [J]. Cardiovasc Ther, 2017, 35 (6): e12292.
- [30] Olthof E, Devries TW, Touwen B, et al. Late neurological, cognitive and behavioral sequelae of prenatal exposure to coumarins - A Pilot-study [J]. Early Hum Dev, 1994, 38 (2): 97-109.
- [31] Mehlhaff KM, Baxter CC, Rudinsky K, et al. Lethal neonatal coagulopathy after maternal ingestion of a super warfarin [J]. Obstet Gynecol, 2013, 122 (2): 500-502.
- [32] Lagrange F, Vergnes C, Brun JL, et al. Absence of Placental Transfer of Pentasaccharide (Fondaparinux, Arixtra®) in the Dually Perfused Human Cotyledon in vitro [J]. Thromb Haemost, 2002, 87 (5): 831-835.
- [33] Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo [J]. N Engl J Med, 2004, 350 (18): 1914-5.
- [34] Darki A, Kodali PP, McPheters JP, et al. Hypereosinophilic syndrome with cardiac involvement [J]. Tex Heart Inst J, 2011, 38 (1): 163-165.
- [35] Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, et al. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2012, 38 (4): 749-752.
- [36] Hoeltzenbein M, Beck E, Meixner K, et al. Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre [J]. Clin Res Cardiol, 2016, 105 (2): 117-126.
- [37] Bapat P, Pinto LSR, Lubetsky A, et al. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14 (7): 1436-1441.

修回日期: 2020-03-09 责任编辑: 崔建华/孙睿

## 克霉唑对子宫内膜异位症缩减作用研究进展

吕晓芹<sup>1</sup>, 彭小蕊<sup>1</sup>, 赵一燕<sup>1</sup>, 卢丹<sup>2</sup>

1. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044; 2. 扬州大学临床医学院苏北人民医院妇产科, 江苏 扬州 225001

**关键词:** 子宫内膜异位症; 克霉唑; 炎症学说; 血管生成

**中国图书分类号:** R711.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-4411(2020)17-3317-03; **doi:** 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.17.060

子宫内膜异位症 (Endometriosis, EMS) 是指具有活性的子宫内膜腺体或间质组织生长在子宫腔以外的其他部位, 多发生在盆腔和卵巢, 可随着卵巢激素周期性改变而发生出血、坏死、脱落, 是一种典型的激素依赖性疾病<sup>[1-2]</sup>。同时具有粘附、种植、播散、侵袭及转移等癌细胞特性<sup>[3]</sup>, 在育龄期妇女中发病率较高, 可高达 10%<sup>[4]</sup>, 发病机制尚不明确, 炎症介质产生、血管生成、免疫改变、盆腔微环境失衡等都参与内异症的发生发展。近年来炎症反应和血管生成在内异症中的作用受到学者们关注, 其认为宫腔以外的子宫内膜组织存活首先要建立一个新生血管网

络, 用来提供生长所需营养物质<sup>[5]</sup>。内异症主要临床表现为慢性持久的盆腔疼痛、进行性加重的痛经、性交不适及女性不孕, 其中痛经和不孕严重地困扰着患病妇女, 不仅降低了患病妇女的生活质量, 同时影响其身心健康及家庭幸福指数。内异症的治疗一直是临床上难以攻克的难点, 目前主要治疗方案有药物及手术治疗; 手术治疗恢复慢、创伤大, 尤其对有生育要求的女性损伤较大, 术中出血、感染、电灼等可能会影响卵巢日后的生殖与内分泌功能; 药物治疗主要是 GnRH-a 类药物, 通过与 GnRH 受体持久性结合, 干预正常的下丘脑-垂体-卵巢轴的生理周期平衡, 扰乱正常的生理周期, 抑制雌激素、孕激素的分泌, 抑制异位子宫内膜的生长, 但长期用药因激素水平发生改变而引起如闭经、潮热、大汗淋漓、烦躁易怒等诸多围绝经期反应, 且停药后易复发, 治疗周期

**基金项目:** 江苏省妇幼健康科研项目 (F201663/F201809); 扬州市科技计划项目 (YZ2017075)

**通讯作者:** 卢丹, E-mail: ludan1968@126.com