

文章编号: 1003-6946(2016)10-0735-04

低分子肝素在存在血栓前状态的反复着床失败患者中的应用研究进展

李雪兰 陈 薪 综述 陈士岭 审校

(南方医科大学南方医院 广东 广州 510515)

【摘要】 胚胎着床失败是辅助生殖治疗过程中常见的问题,导致着床失败的因素很多,近年血栓前状态成为反复着床失败病因研究领域的热点。目前,血栓前状态与反复着床失败的关系,以及低分子肝素在存在血栓前状态的反复着床失败患者中的应用价值仍不确定。因此,我们对相关的实验和临床研究进展进行综述。

【关键词】 低分子肝素; 血栓前状态; 反复着床失败

中图分类号: R321-33

文献标志码: B

据世界卫生组织预测,21 世纪不孕症将成为仅次于肿瘤和心脑血管病的第三大疾病。目前世界上不孕症发病率波动于 10%~15%^[1],而在低收入国家这一比例有时更高,波动于 9%~30%^[2],使得越来越多不孕患者迫切寻求辅助生殖技术的帮助。但是胚胎着床是一个复杂且受多因素影响的过程,围绕胚胎着床的任何一个环节异常均有可能导致着床失败。目前卵裂期胚胎的种植率约为 25%,囊胚种植率约为 40%,说明胚胎着床失败仍然是一个常见的现象。近年来,越来越多的研究探讨了反复着床失败(recurrent implantation failure, RIF)与母体血栓前状态(pre-thrombotic state)的关系,不少研究指出,RIF 患者中血栓前状态的发生率更高。因此,在临床工作中不少中心常规对 RIF 患者给予低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)进行治疗,但疗效仍未得到肯定。因此,本文对这一问题进行综述,旨在明确血栓前状态与 RIF 的关系及在此部分患者中进行 LMWH 治疗的原理、目前实验研究进展和已经发表的临床应用研究及安全性。

1 RIF 与血栓前状态的关系

目前,临床上对 RIF 的定义仍未达成共识,2005 年欧洲人类生殖和胚胎学协会年会(ESHRE)提出考虑 RIF 定义为:经历>3 次优质胚胎移植或多次移植总胚胎数≥10 枚仍未获临床妊娠^[3]。但据 Coughlan 等^[4]的统计,在 2014 年之前已经发表的英文文献中使用最为广泛的定义为:40 岁以下妇女在至少 3 个新鲜周期或冷冻周期中移植至少 4 枚优质胚胎后仍未获得临床妊娠。RIF 是一种病因复杂的综合征,影响因素众多,主要包括胚胎因素、子宫内膜因素及母体

因素等方面,其中,由母体血栓前状态所导致的胚胎着床失败近年来受到了越来越多的关注。

血栓前状态是多种因素引起的止血、凝血、抗凝和纤溶系统失调的一种病理过程,具有易导致血栓形成的多种血液学变化。它可分为遗传性和获得性两种,前者是由于凝血、抗凝和纤溶有关的基因突变造成,如凝血因子 V 突变、凝血酶原基因突变、蛋白 C 缺陷症等;后者主要相关的疾病是抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS),表现为抗磷脂抗体持续阳性、反复出现动脉或静脉血栓等,部分为获得性高同型半胱氨酸血症及机体存在各种引起血液高凝状态的疾病等。

血栓前状态的妇女血液处于异常的极易凝集的病理状态,容易促发微血栓的形成,胎盘血管过量血栓形成可引起绒毛间隙血液灌注不良,胚胎组织获得营养物质和氧气受阻,最终可能由此引起胚胎着床失败和早期流产^[5-6]。既往多个研究指出与正常育龄妇女相比,血栓前状态在 RIF 患者中检出率更高^[7-9]。而美国生殖医学会实践委员会对 7 篇队列研究共 2053 例体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)失败患者进行总结后指出,既往的部分回顾性研究可能认为抗磷脂抗体阳性是影响 IVF 成功的因素,但该研究对纳入的前瞻性研究进行统计发现两者并不存在相关性;同时该研究发现,如果筛查的抗磷脂抗体种类越多,更能发现抗磷脂抗体与 IVF-ET 结局间无显著联系^[10]。同时 2011 年一篇 Meta 分析指出,与经产妇相比,对纳入的病例对照研究进行统计发现在 IVF 失败患者中,血栓前状态更常见;但对纳入的前瞻性队列研究进行统计则发现血栓

基金项目:广东省省级科技计划项目(编号:2016A020218009)

通讯作者:陈士岭,Email: chensl_92@163.com

前状态与 IVF-ET 结局间不存在相关性^[11]。因此目前关于血栓前状态对胚胎着床的影响仍未达成统一意见,现有的对队列研究进行的系统评价倾向于认为血栓前状态与 RIF 二者没有相关性,因此还需要大规模的前瞻性队列研究来验证其关系,同时为了使结论更可信,该研究应尽可能全面地对血栓前状态的临床表现及各种辅助诊断指标进行筛查,但血栓前状态患者的临床表现不一,可筛查的诊断指标种类太多,这确实给临床研究带来了一定的难度。

2 低分子肝素的药物基础及相关研究

2.1 低分子肝素的药物基础 低分子肝素是普通肝素(或称标准肝素或未分级肝素,UFH)通过酶或化学解聚过程产生的小分子片段产物,主要成分为葡糖胺聚糖,其分子量相当于 UFH 的 1/3。与 UFH 相比,LMWH 具有以下优点:①UFH 可干扰凝血过程的许多环节,对血小板的数量和功能都有影响,而 LMWH 具有选择性抗凝血因子 Xa 活性,对凝血酶及其他凝血因子影响较小的特点,从而降低了出血和血小板减少的风险;②LMWH 抗凝血因子 Xa 活性/抗凝血活性比值为 1.5~4.0,而普通肝素为 1 左右,分子量越低,抗凝血因子 Xa 活性越强,这样 LMWH 抗血栓作用与致出血作用分离,保证其抗血栓作用;③UFH 可与多种血浆蛋白结合而降低其抗凝活性,生物利用度低,且与其结合的血浆蛋白浓度有很大的差异性,因此其抗凝活性不能预测,而 LMWH 与血浆蛋白结合能力低,生物利用度高,一般无需监测抗凝活性;④LMWH 在体内主要通过肾脏代谢,半衰期为 UFH 的 2~4 倍,作用持续时间长。因此,LMWH 在辅助生殖及产科的临床应用中有望替代 UFH。

2.2 低分子肝素对“种植窗期”子宫内膜及滋养细胞的作用 近年来 LMWH 对“种植窗期”子宫内膜及滋养细胞的作用机制研究也成为了一个热点。Wilcox^[12]和 Fluhr 等^[13]的研究认为,催乳激素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)在“种植窗”期子宫内膜的发育中发挥重要的作用。LMWH 可上调催乳激素和 IGF-1 的表达,同时下调 IGFBP-1 的表达^[14],从而促进子宫内膜基质细胞的分化和改善子宫内膜容受性,提高胚胎的种植率。体外实验证实 LMWH 可提高滋养细胞对子宫内膜细胞的侵入能力,同时对滋养细胞的增殖、分化以及侵袭功能有促进作用^[15]。Bose 等^[16]发现狼疮抗凝物可引起血清中的滋养细胞增殖减少、凋亡增加及侵袭能力降低;而在血清中加入 25 U/ml 的肝素时,可以改善这些抑制作用,增强滋养细胞的增殖及侵袭能力,减少其凋亡。国内有研究指出,在证实抗心磷脂抗体(ACA)抑制胎盘绒毛癌(JAR)细胞增殖、并改变

其细胞周期的情况下,向添加了抗心磷脂抗体的子痫前期孕妇血清中加入 0.25 U/ml 的 LMWH(和药物的体内作用浓度相当),可逆转 ACA 对 JAR 细胞的影响^[17]。

上述的基础研究支持了 LMWH 在存在血栓前状态的 RIF 患者中的应用,但也有不少研究尚不支持在这些患者中进行常规治疗剂量的 LMWH 抗凝治疗。例如 Quenby 等^[18]对来源于足月胎盘的原始培养滋养层细胞进行研究,发现治疗剂量的 LMWH 通过抑制巨大核细胞的形成从而降低绒毛外滋养细胞的侵袭能力,而超剂量的 LMWH 则可促进绒毛外滋养细胞的分化能力。Ganapathy 等^[19]的研究也认为,LMWH 可降低妊娠早期的绒毛外滋养细胞的侵袭能力。导致各研究结果的差异可能是由于标本组织来源的孕期及母体内病理生理条件的不同等因素引起的,因此关于 LMWH 对“种植窗”期子宫内膜及滋养细胞的具体作用机制未来还需要进一步的实验性研究,尤其需要建立血栓前状态下的“种植窗”期子宫内膜细胞和绒毛外滋养细胞及血栓前状态动物实验模型。

2.3 低分子肝素治疗血栓前状态的 RIF 患者的临床效果 目前关于在血栓前状态的 RIF 患者中应用 LMWH 进行抗凝治疗的临床研究并不多见,Stern 等^[20]在 143 例抗磷脂抗体阳性或抗核抗体阳性的 RIF 患者中进行了一项前瞻性随机对照双盲试验,研究发现,抗凝治疗组与安慰剂组的妊娠率及胚胎种植率差异均没有统计学意义,因此该研究认为对于存在抗磷脂抗体阳性或抗核抗体阳性的 RIF 患者而言,进行抗凝治疗不能提高她们的妊娠率或胚胎种植率。而 2008 年 Qublan 等^[21]将存在血栓前状态的 RIF 患者随机分成两组,实验组给予 LMWH 治疗,对照组给予安慰剂治疗,研究发现实验组的妊娠率、胚胎种植率及活产率均明显高于对照组,同时流产率显著低于对照组,差异均有统计学意义。因此,该研究认为对存在血栓前状态的 RIF 患者使用 LMWH 进行抗凝治疗是安全有效的,同时可改善妊娠结局。2011 年一项回顾性分析对存在血栓前状态且至少经历 2 次移植周期失败的不孕妇女进行统计,发现在新移植周期中使用 LMWH 治疗后的妊娠率为 25.0%,而不使用 LMWH 治疗的妊娠率为 13.5%,但差异没有统计学意义。同时该研究也提出,由于样本数小,需谨慎看待该研究结果^[22]。Ricci 等^[23]学者指出,Qublan 等的研究在疾病诊断及统计方法上均存在漏洞,因此,不能很好地证实 LMWH 可以改善存在血栓前状态的 RIF 患者的临床结局。同时,他们认为目前还没有一篇设计严谨的临床研究能够证实抗凝治疗在这些患者中

的疗效,且考虑到抗凝治疗的风险、费用及皮下注射给患者带来的痛苦,各中心在制定方案时需谨慎对待那些认为抗凝治疗安全有效的研究结论。

此外,Urman 等^[24]2009 年第 1 次在排除了血栓前状态的 RIF 患者中进行关于抗凝治疗的前瞻性队列研究,结果发现 LMWH 治疗组的临床妊娠率、胚胎种植率和活产率均高于对照组,但差异均没有统计学意义。Berker 等^[25]后来也对排除了遗传性血栓前状态的 RIF 患者进行抗凝治疗研究,结果提示 LMWH 治疗组的临床妊娠率、胚胎种植率和活产率与对照组均相差不大,差异均没有统计学意义。国内关于此方面的研究尚不多见,熊正方等^[26]认为,LMWH 能改善 RIF 患者再次助孕治疗后的妊娠结局,提高临床妊娠率,尤其对于高龄、存在血液高凝状态的不孕患者。因此,关于在 RIF 患者中使用 LMWH 进行抗凝治疗是否有效的讨论,目前多个学者指出,由于在已发表的文献中,诊断、治疗及方法学上均存在较大的差异,因此不能达成一致的共识,需要更多设计严谨的临床研究来验证其疗效。

2.4 低分子肝素临床应用的安全性 由于 LMWH 不能通过胎盘屏障,没有胎儿毒性及致畸性,美国食品与药品管理局(FDA)将其定为 B 类药物,普通肝素则为 C 类药物,这使得 LMWH 在辅助生殖及产科临床应用更广。在 Qublan 等^[21]的研究中发现,LMWH 治疗组与安慰剂组患者出现妊娠并发症的比率并无差别,LMWH 治疗组最常见的并发症为出血(3/42, 7.1%),血小板减少(2/28, 4.8%),过敏反应(1/42, 2.4%)及胎盘早剥(1/42, 2.4%),安慰剂组则有 2 例患者发生子痫前期。Greer 等^[27]总结了 2777 例有血栓形成高风险或伴有下肢静脉血栓的孕妇在妊娠期使用 LMWH 的安全性及有效性,其中出血事件发生率为 1.98%,皮肤变态反应发生率为 1.85%,血小板减少发生率为 0.11%(无肝素导致的小血小板减少),骨质疏松发生率为 0.04%。国内学者研究指出对有阴道流血的孕妇使用 LMWH 后,并没有增加阴道流血量,在联合应用止血药物作用下,出血量逐渐减少^[26]。因此 LMWH 的药物不良反应发生机会虽然很小,但是仍需注意药物过敏、严重的出血事件等情况的出现,使用过程中需密切监测,以预防严重不良事件的发生。

综上所述,虽然有不少基础实验研究证明 LMWH 对“种植窗”期子宫内膜和滋养细胞形成具有促进作用,在临床研究中也发现,妊娠期使用 LMWH 进行抗凝治疗是安全的,但目前关于母体血栓前状态是否引起胚胎着床失败仍不确定,在存在血栓前状态的 RIF 患者中应用 LMWH 治疗的疗效也未被证实,多位学者

已提出必须谨慎对待那些认为抗凝治疗安全有效的研究结论,因此,未来仍需要大规模的随机对照试验来更全面地验证在存在血栓前状态的 RIF 患者中应用 LMWH 治疗的疗效。

参 考 文 献

- [1] Evers JL. Female subfertility [J]. *Lancet* 2002 360(9327): 151-159.
- [2] Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, infertility and childlessness in developing countries. Geneva, Switzerland: World Health Organization and ORC Macro, Calverton, MD, USA, 2004 [2015-12-24]. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/DHS-CR9.pdf>.
- [3] Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, et al. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS) [J]. *Hum Reprod* 2005 20(1): 35-48.
- [4] Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management [J]. *Reproductive BioMedicine Online*, 2014 28(1): 14-38.
- [5] Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy [J]. *N Engl J Med* 1999 340(1): 9-13.
- [6] Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis [J]. *Lancet* 2003 361(9361): 901-908.
- [7] Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, et al. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure [J]. *Reprod Biomed Online* 2006 12(3): 322-327.
- [8] Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure [J]. *Hum Reprod* 2006 21(10): 2694-2698.
- [9] Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion [J]. *Hum Reprod* 2008 23(2): 278-284.
- [10] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success [J]. *Fertil Steril* 2008 90(5): S172-173.
- [11] Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood* 2011 118(10): 2670-2678.
- [12] Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy [J]. *N Engl J Med* 1999 340(23): 1796-1799.
- [13] Fluhr H, Carli S, Deperschmidt M, et al. Differential effects of human chorionic gonadotropin and decidualization on insulin-like growth factors-I and -II in human endometrial stromal cells [J]. *Fertil Steril* 2008 90(4): 1384-1389.
- [14] Fluhr H, Spratte J, Ehrhardt J, et al. Heparin and low-molecular-weight heparins modulate the decidualization of human endometrial stromal cells [J]. *Fertil Steril* 2010 93(8): 2581-2587.
- [15] 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.

文章编号: 1003-6946(2016)10-0738-04

乳腺癌术后他莫昔芬辅助治疗所致妇科并发症及其处理

李新君¹, 王胜普¹ 综述 张 辉² 审校

(1. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

【摘要】 激素依赖性乳腺癌患者, 术后辅助内分泌药物治疗已经成为综合治疗的重要组成部分, 可明显降低乳腺癌的复发率及死亡率。他莫昔芬是绝经前雌激素受体阳性乳腺癌术后患者的第一线抗雌激素药物, 目前研究发现, 在使用过程中, 所致的妇科并发症主要涉及 4 个方面: 对阴道黏膜的影响(阴道分泌物增加或阴道干涩、性交痛); 对子宫肌层的影响(子宫腺肌病、子宫肌瘤); 对子宫内膜的影响(子宫内膜增生、子宫内膜癌); 对卵巢的影响(卵巢囊肿)。不同的妇科并发症采取不同的对症处理, 具体方法包括采用阴道润滑剂, 手术剥除子宫肌瘤或囊肿, 宫腔镜下定点活检, 使用人工合成孕激素, 全子宫切除术等处理, 对于子宫内膜病变, 最新的宫内缓释系统治疗他莫昔芬引起的子宫内膜病变尚需进一步研究。

【关键词】 乳腺癌; 内分泌治疗; 化疗; 他莫昔芬; 宫内缓释系统

中图分类号: R737.9

文献标志码: B

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤, 也是发展中国家女性死亡率最高的疾病, 其发病率呈持续增长趋势^[1], 也是严重威胁我国女性健康的主要疾病之一^[2]。乳腺癌大多数是激素依赖性肿瘤, 其发生发展受到体内激素水平的影响, 乳腺癌的治疗是以手术为主, 术后内分泌治疗为辅的综合治疗^[3]。内分泌治疗是乳腺癌综合治疗的重要组成部分, 无论是对乳腺癌

术后预防复发、转移, 还是用于复发、转移的解救治疗都有十分重要的地位。对于雌激素受体(estrogen receptor, ER) 和(或)孕激素受体(progestogen receptor, PR) 阳性的乳腺癌患者, 无论其年龄、月经情况、肿瘤大小及区域淋巴结是否转移, 术后均需接受辅助内分泌治疗。目前为止, 他莫昔芬仍是绝经前 ER 阳性乳腺癌术后患者第一线抗雌激素药物。其在部分非乳腺

[16] Bose P, Black S, Kadyrov M, et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 191(6): 2125-2131.

[17] 吴晓霞, 杨虹, 陈芳, 等. 低分子肝素对抗心磷脂抗体阳性血清中 JAR 细胞增殖能力的影响 [J]. *中国当代医药*, 2013, 20(19): 11-13.

[18] Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, et al. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function [J]. *Obstet Gynecol* 2004, 104(2): 354-361.

[19] Ganapathy R, Whitley GS, Cartwright JE, et al. Effect of heparin and fractionated heparin on trophoblast invasion [J]. *Hum Reprod* 2007, 22(9): 2523-2527.

[20] Stern C, Chamley L, Norris H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies [J]. *Fertil Steril* 2003, 80(2): 376-383.

[21] Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2008, 11(4): 246-253.

[22] Lodigiani C, Di Micco P, Ferrazzi P, et al. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure [J]. *Womens Health (Lond Engl)* 2011, 7(4): 425-431.

[23] Ricci G, Giolo E, Simeone R. Heparin's 'potential to improve pregnancy rates and outcomes' is not evidence-based [J]. *Hum Reprod Update* 2010, 16(2): 225-227.

[24] Urman B, Ata B, Yakin K, et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial [J]. *Human Reproduction* 2009, 24(7): 1640-1647.

[25] Berker B, Taşkin S, Kahraman K, et al. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized controlled study [J]. *Fertility and Sterility* 2011, 95(8): 2499-2502.

[26] 熊正方, 党小红, 李冰, 等. 低分子肝素钙在多次着床失败患者中的应用 [J]. *实用妇产科杂志* 2015(8): 614-617.

[27] 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.

(收稿日期: 2016-05-16; 修回日期: 2016-07-11)