

低分子肝素在人类辅助生殖技术中的应用研究进展

朱崇智, 苏真芳 (指导老师)

(昆明医科大学第一附属医院医技专硕班, 云南 昆明 650032)

摘要: 低分子肝素在产科临床和辅助生殖中的应用越来越广泛。低分子肝素的皮下注射生物利用度较高, 并且有较长的半衰期, 不会受到胎盘屏障的影响, 能够确保胎儿出生安全性, 明显增加了使用范围。本文主要以反复种植失败和反复流产为主, 结合国内外文献, 探讨低分子肝素在人类辅助生殖技术中的应用效果。

关键词: 低分子肝素; 辅助生殖技术; 应用; 研究

Research Progress on Application of Low Molecular Weight Heparin in Human Assisted Reproductive Technology

ZHUChong-zhi, SUZhen-fang(adviser)

(Medical Technical Class, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650032)

ABSTRACT: Low molecular weight heparin (LMWH) is widely used in obstetrics and assisted reproduction. Low molecular weight heparin (LMWH) has a higher bioavailability and a longer half-life, and is not affected by placental barrier, it can ensure the safety of fetal birth and significantly increase the use range. This article mainly focuses on repeated planting failure and recurrent abortion, combined with domestic and foreign literature, to explore the application effect of low molecular weight heparin in human assisted reproductive technology.

KEY WORDS: Low molecular weight heparin; Assisted reproductive technology; Application; Research

0 引言

肝素类药物目前在临床中应用范围较为广泛, 疗效显著, 其中包括普通肝素 (unfractionated heparin, UFH) 和低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 两种, 指的是其盐类制品, 例如: 肝素钠、肝素钙等。肝素具有很长的历史, 到现在已经近百年了, 肝素存在于动物肺、肠黏膜、血管壁等组织里, 是肥大细胞、嗜碱性粒细胞产生的一种物质, 肝素属于一种硫酸根取代的黏多糖^[1], 肝素被发现后到现在广泛应用在临床抗凝血、抗血栓治疗中, 是常规用药。本研究重点提到的是低分子肝素, 它是由标准肝素通过酶或化学裂解而得到的多聚体分子片段, 低分子肝素是由 12-18 个糖单位构成的一种葡聚糖, 它和普通标准化肝素相比, 具有较高的抗 X 活性, 并且有较低的抗 II 或凝血酶活性, 不会和血小板进行融合, 能够维持血小板正常功能运行。将低分子肝素进行皮下注射应用, 能够发挥较强的生物利用度, 其半衰期较长, 不会影响胎盘发挥正常功能, 发生胎儿出血的概率微乎其微, 权威部门将低分子肝素归纳为 B 类药物范畴, 目前其在产科临床和辅助生殖中得到了十分广泛的应用^[2]。本研究就对低分子肝素在人类辅助生殖技术中的应用进行分析, 以反复种植失败和反复流产为主, 现综述如下:

1 在反复种植失败患者中的应用

有关调查显示: 当前不孕症已经成为全球局面要面临的严峻问题, 并且随着新的影响因素的出现, 不孕症发病率将会逐年升高。据相关调查, 不孕症在经济欠发达国家与地区国家发病率尤其高, 不孕症给患者的生活带来很大的不利影响, 因此现在在很多不孕不育症患者采取辅助生殖技术来治疗疾病, 完成自己孕育下一代的愿望。人类辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 是一种先进的医疗技术手段, 指的是应用医疗辅助方法治疗不孕不育症, 人类辅助生殖技术主要包括人工授精 (artificial insemination, AI)、体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)、衍生技术^[3] 这几种。

反复种植失败 (repeated/recurrent implantation failure, RIF) 指的是对不孕症患者实施反复多次的体外受精 (in vitro fertilization, IVF)/卵细胞浆内单精子注射 (intra-cytoplasmic sperm injection, ICSI) 周期并向患者进行移植了多枚优质胚胎, 但是最终都没有取得成功^[4]。全松等经过研究^[4] 认为, 目前在世界范围内比较受推崇的 RIF 定义为, 对患者实施了超过 3 次的移植周期, 并且向患者移植了最少 4 枚卵裂期优质胚胎, 但是最终还是 没有怀孕的过程。在 ART 中, 胚胎着床并不是一个简单的过程, 其整个周期是十分复杂的, 在胚胎着床的

过程中,即使一个细小的步骤出现了问题也会导致整个过程失败,也就是怀孕失败。我们调查了卵裂期胚胎的种植率与囊胚种植率情况,研究结果说明胚胎着床失败这种现象比较常见,发生率仍然很高^[5]。导致胚胎着床失败的原因主要为:(1)对配子或胚胎发育有影响的相关因素。(2)对子宫内膜容受性产生影响的因素。(3)对胚胎和子宫产生不利影响的全身因素^[6]。

有研究证实,对于那些经过多次的辅助生殖技术助孕但是仍然失败的患者,应用低分子肝素钙治疗能够明显增加患者怀孕的概率^[7]。王蔓等^[8]在患者应用体外受精-胚胎移植技术失败后,对326例进入实验研究的冻融胚胎移植周期患者采用了不同的处理方法,结果表明皮下注射低分子肝素钙抗凝治疗及实施护理健康指导后,可以提高患者的妊娠率。熊正芳等^[6]研究结果显示:对于反复种植失败的患者应用低分子肝素能够显著改善治疗效果,特别是对于年龄较大的患者,还有存在血栓前状态的患者比较适用。但是这个观点也遭到了一些学者的反对。Urman对排除了血栓前状态的RIF患者实施前瞻性研究,研究结果显示:在对患者应用低分子肝素后,RIF患者的妊娠率、种植率、活产率并没有显著改善,甚至没有任何改变。Potdar等^[9]Meta分析认为在 $3 \geq$ RIF妇女的结论,和对照组患者进行对比,对患者应用低分子肝素治疗后,活产率有了明显升高。

2 在反复流产患者中的应用

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)目前在国内外也比较常见,是一种很难治疗的疾病^[10]。据相关统计结果显示,当前在我国IVF-ET临床妊娠率在26%-61%范围内,但是在这些患者中仍然还有10%-20%人会发生流产,表现为较高的自然流产率^[11]。这一现象受到了业界人士的广泛注意,人们纷纷探究对ART后自然流产发生的因素和怎样预防进行研究,这在预防流产方面是一个重要的举措。Di Nisio等^[12]经过研究得到,IVF-ET超促排卵过程中出现超生理量的雌、孕激素,这样会造成机体凝血功能发生改变,使微循环出现异常,从而导致种植失败、反复流产等情况发生,而血浆D二聚体(D-Dimer, D2D)对IVF-ET的不良妊娠结局有预测意义。

基础研究发现低分子肝素能够改善胎盘浅着床。并且低分子肝素在改善孕妇血液高凝状态中发挥着重要的作用,用药后能够降低患者血液粘稠度,促进胎儿健康生长,研究显示:低分子肝素不会对胎盘造成任何的影响,对胎儿也不会有不利影响,对治疗复发性流产是有较好效果的。Qublan等研究结果显示,采取LMWH进行治疗能够有效预防血栓发生,使IVF-ET后的流产率显著降低。邹琳等^[13]对ART治疗获得妊娠后发生RSA的患者进行小剂量的LMWH

治疗,结果表明:对患者应用小剂量的LMWH联合传统安胎方法治疗,能够明显提升ART的妊娠成功率、抱婴率,效果理想。

3 总结

LMWH在临床上有着十分广泛的应用范围,受到多数患者欢迎^[14]。但就生殖医学科中出现的反复种植失败和反复流产患者而言,国内外目前尚无一致的看法,Wang等认为低分子肝素对胚胎移植有较强的促进作用,通过有效分析明确了肝素的作用不仅仅是抗凝,其还具备较强的免疫调节作用。赵爱民^[15]认为:在我们国家中LMWH在用于防治自然流产中还存在着很多的问题,表现为治疗过度保守化,即使经过检查明确患者具有明确的用药指征,但是害怕发生不良事件而不敢轻易给患者应用。还有就是对患者进行无明确指征的用药行为,经常将LMWH当作是常规的保胎药物,在调整药物剂量方面十分随意。诸多问题均呈现在我们面前,使广大医护人员要更加谨慎,严格遵循用药指针。未来,还有待于更多的证据来证实低分子肝素在人类辅助生殖技术中的应用。

参考文献

- [1] 郝丽娜,赵孝林,吴学新.肝素类药物防治阿尔采末病的研究进展[J].药学研究,2014,33(11):657-660.
- [2] 高端格,白静,范造锋.低分子肝素钠在多次反复种植失败患者解冻移植周期中的应用[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(6):113-115.
- [3] 王树玉.人类辅助生殖技术的研究进展[J].北京医学,2017,39(11):1085-1087.
- [4] 全松,刘婧.反复种植失败的定义及影响因素[J].实用妇产科杂志,2018,34(5):321-324.
- [5] 李雪兰,陈薪,陈士岭.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[J].实用妇产科杂志,2016,32(10):735-738.
- [6] 熊正芳,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,2015,31(8):614-617.
- [7] Lodigiani C, Di Micco P, Ferrazzi P, et al. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure[J].Women,s Health(Lond Engl),2011,7(4):425-431.
- [8] 王蔓,陈婷婷,闫迪,等.低分子肝素抗凝治疗在冻融胚胎移植周期中的应用及护理[J].中国现代药物应用,2017,11(17):72-73.
- [9] Potdar N,Gelbaya TA,Konje JC,et al. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure:a systematic review and meta-analysis[J].Hum Reprod Update,2013,19(6):674-684.
- [10] 张建平.流产基础与临床[M].北京:人民卫生出版社,2012:138.
- [11] 王瑛嫦,王繁,吕杰强.体外受精-胚胎移植后自然流产原因探讨与预防措施[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(2):115-118.
- [12] Di Nisio M,Porreca E,Di Donato V, et al. Plasma concentrations of D-dimer and outcome of in vitro fertilization[J].J Ovarian Res,2014,7(1):58-58.
- [13] 邹琳,何红华,庞小艳,等.低分子肝素在人类辅助生殖技术获得妊娠后发生复发性流产患者中的临床研究[J].医学研究生学报,2017,30(4):399-404.
- [14] 刘章,姬胜利,王凤山.低分子肝素的药理作用和临床应用研究进展[J].药物生物技术,2014,21(6):573-578.
- [15] 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.