

低分子肝素防治自然流产中国专家共识



扫一扫下载指南原文

低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组

通信作者: 赵爱民, Tel: +86-21-68383064, Email: zamzkh0526@126.com;

乔杰, Tel: +86-10-82265080, Email: jie.qiao@263.net

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2018.09.001

【摘要】 低分子肝素 (LMWH) 是一类高效、相对安全的糖类抗凝剂。为了进一步指导和规范 LMWH 在自然流产防治中的应用, 妇产科学、生殖医学、风湿免疫病学以及药理学等领域的相关专家根据国内外的研究进展, 结合我国的实际情况, 针对 LMWH 防治自然流产的适应证、剂量、疗程、监测等方面进行了充分讨论, 并制定了该共识。共识指出 LMWH 用于防治自然流产的适应证主要是抗磷脂综合征 (APS)、易栓症 (PTS)、自身免疫性疾病 (AID) 等。依据病情, LMWH 使用剂量有预防剂量和治疗剂量。对于不明原因的反复自然流产 (URSA)、反复生化妊娠 (RBP) 和反复种植失败 (RPF) 患者使用 LMWH 能否改善妊娠结局尚缺乏依据, 尚无足够的临床证据显示增加 LMWH 剂量能增加血 β -人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 水平。对于合并高血压、糖尿病、慢性肾脏疾病等病程较长、有可能存在血管内皮损伤的反复自然流产 (RSA) 患者, 可以适当应用 LMWH, 但疗效有待进一步临床验证。临床上应避免超适应证和超大剂量使用。

【关键词】 低分子肝素 (LMWH); 自然流产; 防治; 共识

Chinese experts consensus on prevention and treatment of spontaneous abortion with low molecular weight heparin

Chinese Experts Consensus Group on Low Molecular Weight Heparin for Prevention and Treatment of Spontaneous Abortion, China

Corresponding author: Zhao Aimin, Tel: +86-21-68383064, Email: zamzkh0526@126.com;

Qiao Jie, Tel: +86-10-82265080, Email: jie.qiao@263.net

【Abstract】 Low molecular weight heparin (LMWH) is a kind of high efficiency and relatively safety sugar anticoagulants. To further guide and standardize the application of LMWH in the prevention and treatment of natural abortion, this consensus, including the indications, dosage, treatment course, and monitoring of natural abortion in LMWH, was made by experts in the fields of obstetrics and gynecology, reproductive medicine, rheumatology and pharmacology. The consensus points out that the indications of LMWH for the prevention and treatment of natural abortion are mainly antiphospholipid syndrome (APS), pre-thrombotic state (PTS), autoimmune disease (AID), etc. According to the condition, LMWH can be used with preventive dosage and therapeutic dosage. Whether LMWH can improve pregnancy outcome in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA), repeated biochemical pregnancy (RBP), and repeated planting failure (RPF) is unproven, and there is no enough clinical evidence to show that LMWH can increase the level of blood β -human chorionic gonadotrophin (hCG). LMWH can be applied to patients with recurrent spontaneous abortion (RSA) who also have a long course of hypertension, diabetes, chronic kidney diseases and may have vascular endothelial injury, but the efficacy remains to be further verified. Clinically, indications range expansion and super-large dosage should be avoided.

【Key words】 Low molecular weight heparins (LMWH); Spontaneous abortion; Prevention and treatment; Consensus

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, 尤其在某些反复自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 患者的治疗方面疗效

肯定, 在生殖医学领域如反复种植失败 (repeated planting failure, RPF)、反复生化妊娠 (repeated biochemical pregnancy, RBP) 治疗方面也取得了一定的进展。但由于缺乏相应的规范, LMWH 的临

床应用存在不恰当、过度使用现象。鉴于此,本刊成立了由妇产科学、生殖医学、风湿免疫病学以及药理学等领域的相关专家组成的专家组,就国内外的研究进展,结合我国的实际情况,共同讨论制定“低分子肝素防治自然流产中国专家共识”,旨在对于 LMWH 用于防治自然流产方面给出指导意见,进一步规范 LMWH 在自然流产防治中的应用。

1 LMWH 概述

LMWH 是普通肝素 (unfractionated heparin, UFH) 通过酶或化学方法解聚而产生的由 12~18 个糖单位组成的葡糖胺聚糖,相对分子质量 <8 000,平均相对分子质量为 4 000~5 000。LMWH 的药理学作用是通过与抗凝血酶 III (antithrombin III, AT-III) 结合,抑制凝血因子 Xa 活性,从而快速抑制血栓形成,但不影响血小板聚集和纤维蛋白原与血小板的结合。LMWH 与 UFH 的作用机制相似,但 LMWH 比 UFH 具有更多的优点。由于相对分子质量不同,LMWH 和 UFH 具有不同的抗凝血因子 Xa/抗 II a 比值活性。研究表明^[1],UFH 的抗凝血因子 Xa/抗 II a 比值为 1:1;依据相对分子质量大小,LMWH 的抗凝血因子 Xa/抗 II a 比值为 2:1~4:1 (美国药典推荐比值 2.5)^[2]。由于减少了对凝血因子 II a 的抑制作用,LMWH 在达到有效抗凝作用的同时,降低了出血风险。LMWH 较少与血小板及血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4) 结合,不易引起肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT)。LMWH 不与血浆非特异性蛋白结合,具有更稳定的量效关系。LMWH 的生物利用度达 90% 以上^[3]。LMWH 在体内主要通过肾脏代谢,但其相对分子质量较大,可携带较多的负电荷,因此也可通过网状内皮系统清除,降低对肾脏的负担。皮下注射 LMWH 后,峰值浓度时间为 3~5 h,半衰期为 3~7 h;LMWH 不通过胎盘,亦不分泌于乳汁中^[4]。美国食品与药品管理局 (FDA) 将其定为妊娠期 B 类药物^[5]。

LMWH 主要用于静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 的预防和治疗,LMWH 适应证:①预防和治疗深静脉血栓及肺栓塞;②预防血液透析时血凝块的形成;③治疗不稳定型冠状动脉疾病;④预防与治疗手术有关的血栓形成;⑤治疗弥散性血管内凝血;⑥预防和治疗各种原

因引起的血栓前状态 (pre-thrombotic state, PTS) 等。LMWH 禁忌证:① LMWH 或 UFH 过敏;②不能控制的活动性出血;③有出血性疾病及凝血机制障碍;④外伤及术后活动性出血;⑤急性感染性心内膜炎;⑥消化道溃疡;⑦严重肝肾功能不全。

常用的 LMWH 有那屈肝素钙、达肝素钠和依诺肝素钠等。LMWH 使用剂量有预防剂量和治疗剂量 2 种。预防剂量如那屈肝素钙注射液 2 850 IU (0.3 mL) 皮下注射, qd, 或达肝素钠注射液 5 000 IU (0.5 mL) 皮下注射, qd, 或依诺肝素钠注射液 4 000 IU (0.4 mL) 皮下注射, qd; 治疗剂量如那屈肝素钙注射液 0.01 mL/kg (95 IU/kg) 皮下注射, q12 h, 或达肝素钠注射液 100 IU/kg 皮下注射, q12 h, 或依诺肝素钠注射液 100 IU/kg 皮下注射, q12 h。如果无近期血管栓塞表现或相关病史,推荐使用预防剂量;对有近期血管栓塞表现或相关病史的患者则推荐使用治疗剂量^[6],超剂量使用 LMWH 会增加出血的风险。

2 LMWH 在生殖医学领域的应用

由于 LMWH 具有高效的抗凝作用,且不良反应小、安全性高。近年来,LMWH 在生殖医学领域的应用日益增多,尤其是用于 RSA 的治疗。目前 LMWH 被公认为是治疗由抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS)、PTS、自身免疫疾病等引起 RSA 的有效药物。近年来有研究表明^[7-8],LMWH 除具有抗凝作用外,还具有免疫调节及其他非抗凝益处,如抑制抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, APL) 产生的免疫反应,促进滋养细胞的增殖、侵袭及分化,抑制滋养细胞凋亡,保护血管内皮,促进胎盘形成等,因此也有将 LMWH 用于不明原因 RSA、RPF 和 RBP 治疗的报道^[9-11],从而使 LMWH 在生殖领域的应用日趋广泛。但由于缺乏相应的规范,我国 LMWH 在防治自然流产中的应用存在一些不恰当治疗现象。一方面是过度保守,即使患者有明确的使用指征,由于担心出血或对胚胎的影响不敢使用;另一方面是无明确指征用药,把 LMWH 当作常规的保胎药物,甚至通过监测血 β -人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 水平来调整 LMWH 的使用剂量。尽管体外研究表明^[12],在一定的浓度范围内,随着 LMWH 浓度的增加,滋养细胞的增殖和迁移能力也逐渐增加。但也观察到再继续增加 LMWH 浓度,滋养细胞的增殖和迁移能力反而有下降趋势, β -hCG 的分泌水平并

没有随着 LMWH 浓度增加而进一步增加。通过监测血 β -hCG 的分泌水平来调整 LMWH 的剂量缺乏依据,盲目增加 LMWH 剂量将增加出血的风险。因此,有必要就 LMWH 防治自然流产的适应证、剂量、疗程、监测等方面进行规范。

3 LMWH 防治 RSA 适应证

RSA 是指连续发生 ≥ 2 次自然流产者,发生率为 5% 左右^[13],且随着流产次数的增加再发流产的风险也明显增加。RSA 病因复杂,已知的病因主要包括自身免疫异常、PTS、内分泌因素、解剖因素、母体和胚胎染色体(基因)异常等,临床上仍有 30%~40% 的患者流产原因不明,称为不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)。目前研究表明^[14],URSA 可能与母-胎免疫耐受失衡有关,因此也称 URSA 为同种免疫型 RSA。RSA 的治疗主要是根据病因进行针对性开展。APS、PTS 及自身免疫疾病所致的 RSA 使用 LMWH 治疗能明显提高再次妊娠的活产率,改善妊娠结局。合并 APS、PTS 以及自身免疫疾病的 RSA 治疗方法首选 LMWH 抗凝治疗(或联合使用阿司匹林治疗)^[15]。最近有研究报道^[16-18],使用 LMWH 能改善 URSA、RBP、RPF 患者的妊娠结局,因此有人建议对于 URSA、RBP、RPF 也可以考虑使用 LMWH。但由于缺乏大样本的研究证据,使用 LMWH 治疗 URSA、RBP、RPF 的疗效尚存在争议;对于合并高血压、糖尿病、慢性肾脏疾病等病程较长、有可能存在血管内皮损伤的 RSA 患者,可以适当应用 LMWH,但疗效有待进一步临床验证。

3.1 LMWH 在合并 PTS 的 RSA 中的应用 PTS 是指血液成分发生某些病理变化,使得血液呈高凝状态,从而易于形成血栓的一种病理状态。根据发病原因,PTS 可分为获得性和遗传性两大类。PTS 严重者可发生全身血管血栓形成,导致器官功能障碍,如发生在妊娠期则可导致子宫螺旋动脉或绒毛血管微血栓形成,甚至形成多发性胎盘梗死灶,导致子宫-胎盘循环血流灌注不良,增加 RSA 和胎死宫内的危险。PTS 导致 RSA 的证据等级为 I 级。在由 PTS 引起的 RSA 中,抗凝治疗被公认为是首选的治疗方法,而 LMWH 在合并 PTS 的 RSA 治疗中占有重要地位。

3.1.1 获得性 PTS 最常见的病因是由 APL 引起的

APS APS 最早发现于 1952 年,约 70% 的 APS 患者是女性,好发于育龄期。目前已公认 APS 是一种以循环中 APL 中-高滴度升高,伴有静脉或动脉血栓形成和/或早期 RSA、胎儿宫内生长受限(fetal growth restriction, FGR)、死胎、先兆子痫和胎盘功能不全等不良妊娠结局以及不孕等临床表现的综合征。因此,APS 对妊娠的危害极大(证据等级 I 级)。目前 APS 诊断标准中的 APL 为狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)和抗 β 2GP-1 抗体,其与妊娠丢失相关的阳性预测值可达 75%。其中,LA 的阳性预测值更高。临床上根据有无合并其他自身免疫性疾病或者病情的轻重,将 APS 分为原发性抗磷脂综合征(primary antiphospholipid syndrome, PAPS)和继发性抗磷脂综合征(secondary antiphospholipid syndrome, SAPS)以及恶性抗磷脂综合征(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)。目前研究证实^[19],APS 引起不良妊娠结局的最明确机制是母-胎界面的血栓形成。因此伴有 APS 的 RSA 患者的核心治疗措施是抗凝和抗血小板治疗,这也是目前被公认的最有效的治疗手段^[17]。然而各研究机构在 LMWH 给药时机、剂量、疗程尚不一致。

【专家观点和建议】对于合并 APL 阳性(包括 APS)的流产或 RSA 患者的给药方案如下:

(1) APL 阳性患者 ①对单纯 APL 阳性而非典型 APS 患者,既往无自然流产史或仅有 1 次 < 孕 10 周的自然流产者,可单独使用低剂量阿司匹林(low-dose aspirin, LDA)(50~75 mg/d)治疗,不建议使用 LMWH; ②对合并典型 APS 的 RSA 或既往有 $\geq$ 孕 10 周自然流产、胎死宫内、子痫前期(pre-eclampsia/eclampsia, PE)、FGR 等胎盘功能不全病史者,应联合使用 LDA 和 LMWH。建议计划受孕当月月经干净开始给予预防剂量 LMWH,并持续整个孕期(分娩前 24~48 h 停药),分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 2 周,期间可根据 D-二聚体水平调节 LMWH 用量。

(2) 既往有动静脉血栓史的 APS 患者 建议计划受孕当月月经干净后使用治疗剂量的 LMWH 并联合 LDA,检测到成功妊娠后,持续用药至分娩前 24~48 h 停药,分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 6 周。

(3) PAPS 患者 此类患者通常可不使用糖皮质激素

素或免疫抑制剂。只有在发生血小板减少时使用。建议在无临床禁忌的情况下使用羟基氯喹治疗,并监测眼底状况。

(4) SAPS 患者 对于 SAPS 患者,其 LMWH 的使用方案与 PAPS 相同,但同时要根据原发病情联合使用糖皮质激素、免疫抑制剂和免疫调节剂,并建议与风湿免疫科共同管理。

(5) 妊娠期间发生 VTE 合并 APS 的 RSA 患者 建议使用治疗剂量 LMWH,并根据血栓形成部位与血管外科、心胸外科等相关学科共同管理,给药至少至产后 6~12 周或更长时间(依据血栓情况决定)。

3.1.2 遗传性 PTS 指所有先天性抗凝血因子或纤溶活性缺陷而导致易于血栓形成的一类疾病。遗传性 PTS 包括抗凝蛋白(蛋白 C、蛋白 S、抗 ATIII)缺陷症、凝血因子 V Leiden 突变、遗传性高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHCY)、凝血酶原基因突变等。遗传性 PTS 与 RSA 关系密切(证据等级 I 级)。遗传性 PTS 血栓特点除了遗传性 HHCY 外多数以静脉血栓为主。研究表明^[21-22],HHCY 与早期流产密切相关,而中期妊娠流产则以 FV Leiden 突变最为常见。多数文献报道^[23-28],对于存在 PTS 的 RSA 首选 LMWH 抗凝治疗且疗效确切。但目前对遗传性 PTS 的 RSA 患者给药及停药时机存在较大差异。

【专家观点和建议】对合并 PTS 的 RSA 患者首选 LMWH 治疗,给药方案如下:

(1) 对于无 VTE 史或近期无 VTE 表现的合并 PTS 的 RSA 患者 建议给予预防剂量 LMWH,从确诊妊娠开始,持续整个孕期(分娩前 24~48 h 停药),分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 2 周。

(2) 对于有 VTE 史或有 VTE 家族史的合并 PTS 的 RSA 患者 建议给予治疗剂量 LMWH,从确诊妊娠开始,持续整个孕期(分娩前 24~48 h 停药),分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 6 周。

(3) 对于近期有 VTE 表现但未妊娠、合并 PTS 的 RSA 患者 建议血管外科、心胸外科等相关学科治疗,治愈后 6 个月方可再次妊娠。

(4) 对妊娠期间发生 VTE、合并 PTS 的 RSA 患者 建议使用治疗剂量的 LMWH,并根据血栓形成部位与血管外科、心胸外科等相关学科共同管理,给药至少至产后 6~12 周或更长时间(根据血栓情况决定)。

(5) 对于无 VTE 史或近期无 VTE 表现但妊娠期间

血浆 D-二聚体水平明显增加、合并 PTS 的 RSA 患者 可根据 D-二聚体水平适当调整 LMWH 的使用剂量。

3.2 LMWH 在合并自身免疫疾病(autoimmune diseases, AID)RSA 患者中的应用 AID 是指机体产生高滴度自身抗体和/或自身反应性淋巴细胞攻击相应的自身正常细胞和组织,导致组织器官损伤和功能障碍的一组疾病。常见的妊娠合并 AID 有:APS、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、未分化结缔组织病(undifferentiated connective tissue disease, UCTD)、干燥综合征(sjogren syndrome, SS)、弥漫性毒性甲状腺肿(Graves 病)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等。妊娠合并 AID 患者由于免疫复合物广泛沉积于血管内皮,导致内皮损伤,血小板活化聚集及白细胞、红细胞黏附于受损的血管内皮,可诱发动、静脉血栓形成,从而增加流产、早产、FGR、羊水过少、死胎、子痫前期/子痫(pre-eclampsia-eclampsia, PE-E)、溶血-肝酶升高-血小板减少(hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets, HELLP)综合征等不良妊娠结局的发病风险。严重者可危及母、胎生命。因此,妊娠合并 AID 的抗凝治疗,在预防血栓形成、降低妊娠不良结局发生率中发挥着重要作用^[29]。

3.2.1 合并 SLE 的 RSA 患者 LMWH 的应用 SLE 多见于育龄期女性,是一种自身免疫介导的、以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病。血管病变是 SLE 的基本病理变化之一。病变除累及重要脏器外,妊娠期常累及胎盘。研究显示^[30],SLE 患者妊娠率不受影响,但 SLE 患者流产、死胎、死产、早产以及 FGR 的发生率明显高于正常人群,且 SLE 孕妇和胎儿发生严重并发症的风险也明显高于正常人群,异常妊娠可以发生在妊娠的各个阶段和产后 3 个月。30%~80% 的 SLE 患者血清中存在 APL,这些患者发生严重产科并发症和不良妊娠结局的风险更大。既往有流产或死产病史者、受孕时伴有活动性肾炎、高血压和 APL 阳性者的不良妊娠结局风险性将会增加。因此,对 SLE 患者妊娠期的管理除了对病情的严格管控外,进行抗凝治疗和管理是必须的^[31]。但纵观国内外学者及我国 SLE 研究协作组对 SLE 妊娠患者抗凝治疗的推荐方案则不尽相同。

【专家观点和建议】所有合并 SLE 的 RSA 患者均

推荐使用 LDA 或联合使用 LMWH, 并进行妊娠风险评估。具体给药方案如下:

(1) 对所有合并 SLE 患者 推荐于计划妊娠当月即开始使用 LDA, 持续用药直至孕 36 周或计划分娩前 1 周。

(2) 对 APL 阴性且无高危因素的 SLE 患者 可单独使用 LDA, 在妊娠晚期给予预防剂量的 LMWH, 分娩前 24~48 h 停药。如单用 LDA 仍发生妊娠不良事件, 建议下次一旦确诊妊娠即开始联合使用 LDA 和预防剂量 LMWH, 持续整个孕期, 分娩前 24~48 h 停药。

(3) 对 APL 阴性但合并肾病综合征的 SLE 患者 此类患者形成血栓风险升高, 应当计划妊娠, 并从备孕当月月经干净开始, 给予预防剂量 LMWH, 直至整个孕期(分娩前 24~48 h 停药), 分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 2 周。

(4) 对于 APL 持续中、高滴度阳性但无 VTE 病史、家族史和近期无 VTE 临床表现的 SLE 患者 应联合应用 LDA 和预防剂量 LMWH, 应当计划妊娠, 并从备孕当月月经干净开始给药, 直至整个孕期(分娩前 24~48 h 停药), 分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 2 周。

(5) APL 持续中、高滴度阳性且有 VTE 病史、家族史的 SLE 患者 应联合应用 LDA 和治疗剂量 LMWH, 应当计划妊娠, 并从备孕当月月经干净开始给药, 直至整个孕期(分娩前 24~48 h 停药), 分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 6 周。

(6) 对于高危的 SLE 患者 如处于 SLE 活动期、SLE 肾炎活动期、高血压或服用 $\geq 10\sim 20$ mg/d 泼尼松等的 SLE 患者, 首先应联合风湿免疫科进行妊娠风险评估, 如不适合继续妊娠则建议终止妊娠; 如果能够继续妊娠, 推荐联合使用 LDA 和预防剂量 LMWH, 持续整个孕期(分娩前 24~48 h 停药), 分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 6 周。

(7) 对既往联合使用 LDA 和预防剂量 LMWH 仍然发生不良妊娠事件且无高危因素的 SLE 患者 推荐联合使用 LDA 和治疗剂量 LMWH, 从确诊妊娠开始, 用药持续整个孕期(分娩前 24~48 h 停药), 分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 2 周。

(8) 对具有高危因素且合并非 APS 诊断标准临床症状(浅静脉血栓形成、血小板减少症、肾微血管病、心脏瓣膜病、网状青斑、偏头痛、舞蹈症、癫痫发作和脊髓炎)的 SLE 患者 推荐联合使用

LDA 和治疗剂量 LMWH, 从计划妊娠当月月经干净开始给药, 持续整个孕期(分娩前 24~48 h 停药), 分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 6 周。

(9) 妊娠期发生 VTE 的 SLE 患者 建议联合使用 LDA 和治疗剂量 LMWH, 并根据血栓形成部位与血管外科、心胸外科等相关学科共同管理, 给药至少至产后 6~12 周或更长时间(依据血栓情况)。

3.2.2 合并 SS 的 RSA 患者 LMWH 的应用 SS 是一种主要累及全身外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病。SS 可根据表现不同分为原发性和继发性两类, 约各占 50%。SSA 和 SSB 抗体是诊断 SS 较为特异的抗体。SS 患者中 80% 抗 SSA 抗体阳性, 50% 抗 SSB 抗体阳性。SS 患者妊娠时, 胎盘可作为靶器官受到免疫损害, 造成胎盘功能障碍。SS 合并妊娠会增加妊娠并发症和胎儿丢失的风险, SS 患者和正常人群相比自然流产率和早产率均明显增加, 如 SS 同时合并 SLE 时, 自然流产率和早产率都显著增加^[32]。抗 SSA 和/或抗 SSB 抗体阳性患者妊娠易导致胎儿和新生儿先天性心脏传导阻滞, 甚至引发胎儿心脏骤停, 发病率为 2%, 且再次妊娠胎儿心脏骤停的风险明显增加。如 SS 同时合并 APS, 则流产、早产、溶血、肝酶升高、血小板减少、子痫和胎盘血肿的发病风险增加。

【专家观点和建议】

(1) 对合并原发性 SS 的 RSA 患者 不建议常规使用 LMWH, 但要定期检测凝血功能, 严密观察胎儿、胎盘受累的临床表现, 给予针对性和选择性的抗凝治疗。

(2) 对合并继发性 SS 的 RSA 患者 若 SS 继发于 SLE、APS 等 AID, 则按照 SLE、APS 选择 LMWH 给药方案。

3.2.3 合并 UCTD 的 RSA 患者 LMWH 的应用 UCTD 指具有 1 种以上结缔组织病的症状或体征, 伴 1 种以上自身抗体[如抗核抗体、抗双链脱氧核糖核酸(double stranded DNA, dsDNA)抗体等]阳性, 但不符合任何其他结缔组织病的诊断标准, 病程 ≥ 1 年的 AID(需排除肿瘤和感染)。UCTD 发病率与性别有关, 男女比例为 1:6~1:4, 育龄期女性多见。Mosca 等^[33]估计 UCTD 占风湿免疫病的 20%~52%。UCTD 患者体内的自身抗体可通过影响血小板活性、凝血或抗凝机制和损伤血管内皮功能而诱发血栓形成, 妊娠期则会影响胎盘功能, 增加不良妊娠结局的发生率^[34-35]。

【专家观点和建议】

(1) 对于合并 UCTD 的 RSA 患者 妊娠期应密切关注凝血指标的变化,一旦出現易栓倾向,应及时给予 LMWH 进行干预,同时根据凝血指标适时调整 LMWH 剂量。

(2) 对 APL 阳性尚未达到 APS 诊断标准且既往单用 LDA 发生妊娠不良事件的 UCTD 患者 推荐联合使用 LDA 和预防剂量 LMWH,从确诊妊娠开始用药,持续整个孕期(分娩前 24~48 h 停药),分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 2 周。

3.3 LMWH 在 URSA 患者中的应用 目前的研究表明^[36],URSA 可能与母-胎免疫耐受失衡有关。针对 URSA,既往主要采用主动免疫、被动免疫等方法治疗,但疗效存在很大的争议。有研究表明^[37],LMWH 可以通过免疫调节作用,促进滋养细胞的增殖、侵袭及分化和胎盘形成,从而促进胚胎生长发育,这为使用 LMWH 治疗 URSA 提供了重要的实验依据。然而,目前尚无足够的临床研究证据表明 LMWH 治疗 URSA 是有效的^[33]。

【专家观点和建议】针对 URSA 患者应用 LMWH 治疗,目前尚无足够的临床研究证据证明其有效,不建议使用或在取得患者知情同意后开展临床试验。

3.4 LMWH 在 RBP 中的应用 生化妊娠是指血 β -hCG 一过性升高后很快下降至正常水平,超声检查无妊娠的形态学证据,提示受精卵着床失败,常发生在妊娠 5 周以内,也被称为“亚临床流产、隐匿性流产”,是早期妊娠丢失的一种特殊类型。RBP 是指连续发生 ≥ 2 次的生化妊娠,RBP 由于妊娠丢失发生得很早,其发病率难以统计。但随着辅助生殖技术的发展,RBP 的发生率大幅度升高。生化妊娠的发生率在 15%~20%。RBP 的病因尚不明确,有学者分析病因显示 RBP 和 RSA 在病因学方面有高度的相似性^[39]。目前鲜有 LMWH 在 RBP 中应用的报道。

【专家观点和建议】鉴于 RBP 和 RSA 在病因学方面有高度的相似性,专家建议对 RBP 患者可按照 RSA 诊治规范进行管理。先进行严格病因筛查,根据病因决定是否进行抗凝治疗。

4 应用 LMWH 的安全性

目前一致观点认为妊娠期暴露预防或治疗剂量的 LMWH 对于母、胎是安全的,母体的不良

反应少见,常见的不良反应包括:出血、过敏、转氨酶升高、注射部位皮下淤血、瘀斑、瘙痒、荨麻疹等,但多数症状较轻,不影响治疗,罕見有超敏反应和 HIT 的报道^[40]。对于有少量阴道出血的孕妇,应用 LMWH 并不增加阴道出血量。HIT、产前出血、死胎、FGR、重度 PE、剖宫产、产后出血的发生率与对照组相比差异均无统计学意义,未见有骨质疏松性骨折发生和致畸的报道^[41]。LMWH 不能通过胎盘屏障,故不会增加胎儿出血事件的发生,LMWH 不分泌于乳汁中,因此,哺乳期使用 LMWH 也是安全的。

【专家观点和建议】尽管 LMWH 属于 B 类药物,安全性高。但也有很多不良反应,其本质是动物源性的糖类抗凝剂,并非常规的保胎药物,临床上应严格规范使用,避免超适应证、超大剂量使用。

5 LMWH 监测

妊娠期使用 LMWH 监测主要集中在 LMWH 可能引起的出血事件、凝血功能以及肝肾功能是否受损等方面,尤其是对于体质质量过高或过低、肾功能不全、有出血倾向等患者,应用常规剂量 LMWH 有可能因剂量不足影响疗效,或剂量相对过大增加出血风险。因此对于这些特殊人群使用 LMWH 需要加强安全性监测,如需严密观察用药过程中患者是否有鼻衄、牙龈出血、皮肤黏膜出血等情况;定期检查凝血功能,至少每 2~4 周 1 次,凝血功能检测指标包括部分凝血活酶时间(partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、血小板计数、血小板聚集率、D-二聚体、血栓弹力图等。要定期检查肝、肾功能,至少每 1~2 个月 1 次。对于肥胖或体质质量低于正常的患者,建议监测抗凝血因子 Xa 活性,依据抗凝血因子 Xa 活性调整 LMWH 剂量,避免剂量不足或过量。对于严重肾功能不全的患者,药代动力学研究证实^[42],LMWH 抗凝血因子 Xa 的作用与肌酐清除率显著相关。多次给药后,抗凝血因子 Xa 活性的积聚值得关注。在治疗剂量下,当肌酐清除率 <30 mL/min, LMWH 清除将受到影响,容易造成 LMWH 累积效应,增加出血风险。因此当肌酐清除率 <30 mL/min, 建议选择相对分子质量较大的 LMWH,同时定期监测抗凝血因子 Xa 活性。因为相对分子质量较大的 LMWH

可部分通过机体网状内皮系统清除,减轻了肾脏负担。LMWH 对血小板聚集影响小,罕见引起 HIT, HIT 一般出现在给药后 5~21 d,如检测到血小板数量较给药前下降 $>1/3$,要警惕 HIT 的可能。

低分子肝素防治自然流产中国专家共识专家组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):北京大学第三人民医院(乔杰、王海燕);重庆医科大学附属第一医院(漆洪波);东南大学附属中大医院(任慕兰);复旦大学附属妇产科医院(杜美蓉、李大金);广东省妇幼保健院(韦相才);广东省计划生育研究所(欧汝强、钟兴明);海军军医大学附属长海医院(古航);海军军医大学附属长征医院(李文);四川大学华西第二医院(刘兴会);华中科技大学同济医学院附属同济医院(靳锴);江苏省人民医院(刘嘉茵);南京中医药大学附属江苏省中医院(谈勇);山东省立医院(陈子江、颜军昊);上海交通大学医学院附属仁济医院(狄文、林厚文、林建华、林其德、吕良敬、孙赞、赵爱民);上海交通大学医学院附属瑞金医院(杨程德);上海市第一妇婴保健院(鲍时华、金莉萍);首都医科大学附属北京妇产医院(王树玉);苏州大学附属第二医院(张弘);云南省第一人民医院(康晓敏);浙江大学医学院附属妇产科医院(朱依敏);浙江大学附属邵逸夫医院(张松英);中国福利会国际和平妇幼保健院(李蓉);中国医科大学附属盛京医院(乔宠);中山大学附属第一医院(王琼);中山大学附属孙逸仙纪念医院(张建平)

参 考 文 献

- [1] Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety[J]. Chest, 1998, 114(5 Suppl):489s-510s.
- [2] Weitz JI. Low-molecular-weight heparins[J]. N Engl J Med, 1997, 337(10):688-698. DOI: 10.1056/nejm199709043371007.
- [3] Messmore HL, Coyne E, Wehrmacher WH, et al. Studies comparing low molecular weight heparin with heparin for the treatment of thromboembolism: a literature review[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(9):1001-1010.
- [4] Omri A, Delaloye JF, Andersen H, et al. Low molecular weight heparin Novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy[J]. Thromb Haemost, 1989, 61(1):55-56.
- [5] Aguilar D, Goldhaber SZ. Clinical uses of low-molecular-weight heparins[J]. Chest, 1999, 115(5):1418-1423.
- [6] Qian J, Chen Y, Meng T, et al. Molecular regulation of apoptotic machinery and lipid metabolism by mTORC1/mTORC2 dual inhibitors in preclinical models of HER2+/PIK3CAmut breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(41):67071-67086. DOI: 10.18632/oncotarget.11490.
- [7] Shomer E, Katzenell S, Zipori Y, et al. Microvesicles of pregnant women receiving low molecular weight heparin improve trophoblast function[J]. Thromb Res, 2016, 137:141-147. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.11.026.
- [8] Luley L, Schumacher A, Mulla MJ, et al. Low molecular weight heparin modulates maternal immune response in pregnant women and mice with thrombophilia[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(5):417-427. DOI: 10.1111/aji.12348.
- [9] 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. DOI: 10.12669/pjms.306.5477.
- [10] Seshadri S, Sunkara SK, Khalaf Y, et al. Effect of heparin on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2012, 25(6):572-584. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.08.007.
- [11] Siristatidis C, Dafopoulos K, El-Khayat W. Administration of prednisolone and low molecular weight heparin in patients with repeated implantation failures: a cohort study[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(2):136-139. DOI: 10.1080/09513590.2017.1380182.
- [12] Chen Y, Wu XX, Tan JP, et al. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester[J]. Fertil Steril, 2012, 97(3):764-770. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.002.
- [13] 陈子江, 林其德, 王谢桐, 等. 孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(7):481-483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.07.001.
- [14] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1):3-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.01.002.
- [15] Pagnini I, Simonini G, Cavalli L, et al. Bone status of children born from mothers with autoimmune diseases treated during pregnancy with prednisone and/or low molecular weight heparin[J]. Rheumatol Online J, 2014, 12:47. DOI: 10.1186/1546-0096-12-47.
- [16] Cetin O, Karaman E, Cim N, et al. Outcomes of threatened abortions after anticoagulation treatment to prevent recurrent pregnancy loss[J]. Reprod BioMed Online, 2017, 35(4):461-467. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.018.
- [17] Sennström M, Rova K, Hellgren M, et al. Thromboembolism and *in vitro* fertilization-a systematic review[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(9):1045-1052. DOI: 10.1111/aogs.13147.
- [18] Fishel S, Baker DJ, Greer IA. LMWH in IVF-biomarkers and benefits[J]. Thromb Res, 2017, 151 Suppl 1:S65-S69. DOI: 10.1016/S0049-3848(17)30071-3.
- [19] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6):407-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.06.012.
- [20] 施君, 赵爱民. 妊娠合并抗磷脂综合征的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(10):948-952. DOI: 10.7504/fk2016090108.
- [21] Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK, et al. Homocysteine: biomarker or cause of adverse pregnancy outcome?[J]. Biomark Med, 2007, 1(1):145-157. DOI: 10.2217/17520363.1.1.145.
- [22] Nahas R, Saliba W, Elias A, et al. The prevalence of thrombophilia in women with recurrent fetal loss and outcome of anticoagulation therapy for the prevention of miscarriages[J]. Thrombosis/Hemostasis, 2016, 24(1):122-128. DOI: 10.1177/1076029616675967.
- [23] Aracic N, Roje D, Jakus IA, et al. The impact of inherited thrombophilia types and low molecular weight heparin treatment on pregnancy complications in women with previous adverse outcome[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(5):1230-1235. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.5.1230.
- [24] Karadag C, Yoldemir T, Karadag SD, et al. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia[J]. Ir J Med Sci, 2017, 186(3):707-713. DOI: 10.1007/s11845-017-1569-0.

- [25] De Sancho MT, Khalid S, Christos PJ. Outcomes in women receiving low-molecular-weight heparin during pregnancy[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, 23(8):751-755. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328358e92c.
- [26] Davis SM, Branch DW. Thromboprophylaxis in pregnancy: who and how?[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2010, 37(2):333-343. DOI: 10.1016/j.ogc.2010.02.004.
- [27] Dizon-Townson D, Branch DW. Anticoagulant treatment during pregnancy: an update[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1998, 24 Suppl 1:55-62.
- [28] Rai R, Kaur I, Kumar B. Low-dose low-molecular-weight heparin in lichen planus[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46(1):141-143.
- [29] 施君, 赵爱民. 风湿免疫性疾病母婴不良结局监测和防范[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(3):267-272. DOI: 10.19538/j.fk2017030108.
- [30] Ostensen M, Clowse M. Pathogenesis of pregnancy complications in systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(5):591-596. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328363ebf7.
- [31] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(5):342-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.05.016.
- [32] Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(2):118-123. DOI: 10.1097/bor.0000000000000030.
- [33] Mosca M, Tani C, Carli L, et al. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, 26(1):73-77. DOI: 10.1016/j.berh.2012.01.005.
- [34] Spinillo A, Beneventi F, Caporali R, et al. Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes. An undervalued association?[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(6):e12762. DOI: 10.1111/aji.12762.
- [35] Laczik R, Soltesz P, Szodoray P, et al. Impaired endothelial function in patients with undifferentiated connective tissue disease: a follow-up study[J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2014, 53(11):2035-2043. DOI: 10.1093/rheumatology/keu236.
- [36] 林其德. 复发性流产免疫学诊断和治疗共识[J]. *生殖医学杂志*, 2008, 17(1):4-5. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2008.01.002.
- [37] 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. DOI: 10.1177/1933719111430994.
- [38] Schleussner E, Kamin G, Seliger G, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(9):601-609. DOI: 10.7326/m14-2062.
- [39] Lee HM, Lee HJ, Yang KM, et al. Etiological evaluation of repeated biochemical pregnancy in infertile couples who have undergone *in vitro* fertilization[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2017, 60(6):565-570. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.6.565.
- [40] 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. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0626.
- [41] Brenner B, Hoffman R, Carp H, et al. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(2):227-229. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.01090.x.
- [42] Tincani E, Mannucci C, Casolari B, et al. Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study[J]. *Haematologica*, 2006, 91(7):976-979.

(收稿日期: 2018-06-11)

(本文编辑: 王黎茜)

本共识中缩写索引

ACA	anticardiolipin antibody 抗心磷脂抗体
AID	autoimmune diseases 自身免疫性疾病
APL	antiphospholipid antibody 抗磷脂抗体
APS	antiphospholipid syndrome 抗磷脂综合征
AT-III	antithrombin III 抗凝血酶III
CAPS	catastrophic antiphospholipid syndrome 恶性抗磷脂综合征
FDA	Food and Drug Administration 食品与药品管理局
FGR	fetal growth restriction 胎儿宫内生长受限
hCG	human chorionic gonadotrophin 人体绒毛膜促性腺激素
HELLP	hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets 溶血 - 肝酶升高 - 血小板减少
HHCY	hyperhomocysteinemia 高同型半胱氨酸血症
HIT	heparin-induced thrombocytopenia 肝素诱导的血小板减少症
LA	lupus anticoagulant 狼疮抗凝物
LDA	low dose aspirin 低剂量阿司匹林
LMWH	low molecular weight heparin 低分子肝素

PAPS	primary antiphospholipid syndrome 原发性抗磷脂综合征
PE-E	pre-eclampsia-eclampsia 子痫前期 / 子痫
PF4	platelet factor 4 血小板因子 4
PTS	pre-thrombotic state 血栓前状态 / 易栓症
RA	rheumatoid arthritis 类风湿性关节炎
RBP	repeated biochemical pregnancy 反复生化妊娠
RPF	repeated planting failure 反复种植失败
RSA	recurrent spontaneous abortion 反复自然流产
SAPS	secondary antiphospholipid syndrome 继发性抗磷脂综合征
SLE	systemic lupus erythematosus 系统性红斑狼疮
SS	sjogren syndrome 干燥综合征
UCTD	undifferentiated connective tissue disease 未分化结缔组织病
UFH	unfractionated heparin 普通肝素
URSA	unexplained recurrent spontaneous abortion 不明原因反复自然流产
VTE	venous thromboembolism 静脉血栓栓塞