

复发性流产抗血栓药物治疗的应用及研究进展[△]

王 然*, 李轶凡, 冯 欣[#](首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院药事部, 北京 100026)

中图分类号 R973⁺.2

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)06-0766-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.06.025



摘要 抗血栓药物临床应用较广泛,在防治抗磷脂综合征、易栓症、自身免疫性疾病相关的复发性流产中发挥重要作用。然而,临床实践中也存在缺乏明确的使用指征、药物过度使用的情况,如对于不明原因复发性流产等情况使用证据不足,临床疗效尚不明确。同时在安全性方面,妊娠期用药也需关注药品不良事件对母胎的影响,如血液系统事件、母胎结局、皮肤系统事件等。因此,该文基于最新文献研究及指南规范论述抗血栓药物在复发性流产中的应用,探讨药物在妊娠期使用的风险因素,为临床应用及研究提供参考。

关键词 复发性流产; 抗血栓药物; 妊娠期用药风险; 药品不良事件

Application and Progress of Antithrombotic Drugs in Recurrent Spontaneous Abortion[△]

WANG Ran, LI Yifan, FENG Xin (Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China)

ABSTRACT Antithrombotic drugs are widely used in clinical practice and play an important role in preventing and treating recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid syndrome, thrombophilia, and autoimmune diseases. In clinical practice, there is also a lack of clear indications for use and overuse of drugs. For example, there is insufficient evidence for the application of unexplained recurrent spontaneous abortion, and the clinical efficacy is not clear. The medication during pregnancy also requires attention to the adverse events caused by the drugs that may affect both the mother and the fetus, such as hematologic events, maternal-fetal outcomes, and cutaneous system events. Therefore, based on the latest literature and guidelines, this article discusses the application of antithrombotic drugs in recurrent spontaneous abortion and explores the risk factors of the drugs during pregnancy, so as to provide references for clinical application and research.

KEYWORDS Recurrent spontaneous abortion; Antithrombotic drugs; Pregnancy medication risk; Adverse drug event

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是妇产科常见的妊娠并发症,不同国家对于RSA的定义存在差异,主要体现在妊娠的定义、流产次数、流产孕周上限等。随着我国生育政策的调整,高龄孕产妇比例不断增加,我国RSA患者也逐年增多,可能引发严重的并发症,因此,对RSA的识别和干预尤为重要^[1]。RSA病因复杂,可能与遗传因素、解剖因素、内分泌因素等多种因素有关,其中妊娠期病理性高凝状态(如血栓前状态)为重要因素,目前研究及临床指南中推荐进行抗血栓治疗,改善高凝状态,预防RSA^[2-3]。但在临床实践中抗血栓治疗可能存在不规范性,如缺乏明确的治疗指征、药物过度使用、无明确适应证,或将低分子肝素(LMWH)当作常规的

保胎药物,并通过监测血 β -人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平调整用量;此外,对于不明原因的RSA,抗血栓治疗证据尚不充分,且不同指南间存在差异。一些药物虽然被认为在妊娠期应用较为安全,但可能忽略了药物引发的不良事件对母胎的影响。因此,本文旨在基于最新文献及依据,探讨RSA抗血栓治疗的利弊以及妊娠期用药的安全性,为临床应用提供循证依据。

1 常用抗血栓药物及临床治疗适用范围研究

1.1 LMWH

LMWH作为一类广泛使用的抗凝血药,相较于普通肝素具有降低出血风险、降低肝素诱导的血小板减少症(HIT)发生风险的优势,在临床中应用较为广泛。在RSA的防治中,LMWH主要用于针对特定病因的治疗。对于合并血栓前状态、自身免疫疾病(系统性红斑狼疮、未分化结缔组织病、干燥综合征等)的RSA患者,LMWH为首选药物。特别对于抗磷脂综合征(APS),尤其是产科APS患者,相关抗凝治疗可以明显改善妊娠不良结局,是相关临床实践指南中主要的推荐

[△] 基金项目:首都卫生发展科研专项(No. 首发 2024-2-2115);北京市医院管理中心青年人才培养“青苗”计划(No. QML20231406)

* 主管药师。研究方向:孕产妇合理用药。E-mail: wangran3199@mail.ccmu.edu.cn

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:药事管理、孕产妇用药评价。E-mail: fengxin1115@ccmu.edu.cn

药物^[4]。

但对其他病因引起的 RSA, LMWH 的临床疗效可能存在争议。例如, 对于遗传性易栓症, 我国 2022 年的指南推荐首选 LMWH 进行治疗^[1]; 但一项国际多中心的随机对照试验 (RCT) 认为 LMWH 并不能显著提升活产率, 不推荐使用^[5]。因此, 部分指南并不推荐对遗传性易栓症患者进行抗凝药物治疗^[2]。有研究提示, 对于携带 *V Leiden*、凝血酶原基因突变或有蛋白 S 缺乏且发生 10 周以上妊娠晚期流产史的患者, LMWH 可明显改善其结局指标^[6]。但在随后的 RCT 亚组分析中, 使用依诺肝素或阿司匹林与对照组比较, 疗效无显著差异。因此, 2023 年英国皇家妇产科学院发布的指南推荐, 存在血栓形成风险因素或有中晚期流产史特别是有胎盘血栓性病变证据时, 有 *V Leiden* 因子、蛋白 S 缺乏和凝血酶原 *G20210GA* 突变的女性可考虑进行抗凝治疗^[7]。而对于不明原因的反复流产、反复生化妊娠等, LMWH 是否可改善妊娠结局缺乏相关依据, 基于 RCT 研究的 Meta 分析及系统评价结果显示, LMWH 未明显改善活产率及其他妊娠结局, 因此不推荐使用^[8]。

1.2 阿司匹林

阿司匹林作为经典的抗血小板药物, 在 RSA 防治中主要发挥抗血小板聚集作用, 改善患者的凝血功能, 降低流产风险, 并常与 LMWH 联合应用。例如, 对于 RSA 合并 APS 以及自身免疫性疾病的患者, 阿司匹林与 LMWH 联合应用, 可改善妊娠结局, 降低流产的风险。有指南中对于单纯抗磷脂抗体阳性而非典型 APS 的女性, 且既往无临床表现 (既往无自然流产史或仅有 1 次 10 周以内的自然流产史), 推荐阿司匹林单药治疗, 其效果优于 LMWH^[9]。但在一些情况下, 阿司匹林并不是优势方案。例如, 对于遗传性易栓症患者, 阿司匹林并不能显著改善活产率, 不作为推荐药物。对于原因不明的 RSA, 尽管有部分研究认为阿司匹林联合 LMWH 可能提高妊娠成功率并降低妊娠期并发症的发生率, 但 Meta 分析结果显示, 阿司匹林及 LMWH 无论是单药还是联合用药, 都不能显著提高活产率, 且可能增加不良事件发生风险, 因此并不作为推荐治疗方案^[10]。

1.3 磺达肝癸钠

磺达肝癸是一种人工合成的抗凝血药, 主要通过抑制凝血因子 Xa 来发挥作用。在 RSA 的治疗中, 磺达肝癸的应用逐渐受到关注。该药可以有效改善血液高凝状态, 减少胎盘微血栓的形成, 提升妊娠成功率。一项研究比较了磺达肝癸钠和 LMWH 治疗 RSA 的疗效, 结果提示, 磺达肝癸钠在改善凝血功能和提高抗心磷脂抗体清除率等方面更具有优势, 且可降低 HIT、皮肤过敏等不良事件的风险^[11]。但不同国家的指南中对于磺达肝癸钠的推荐存在差异。2023 年中华医学会临床药学会发布的《磺达肝癸钠药理学实践专家共识》中, 建议对合并 APS 的 RSA 患者, 尤其是存在免疫性血小板减少症时, 可考虑使用磺达肝癸钠^[12]; 2024 年发表的《复发性流产合并抗磷脂综合征超说明书用药中国专家共识》中指出, 若在使用 LMWH 期间出现严重不良事件, 如重度肝功能异常、严重过敏等, 可使用磺达肝癸钠替代治疗^[13]。然而, 在其他国内外 RSA 防治指南中, 并未提及将磺达肝癸钠作为治疗方案, 且妊

娠期用药安全性需基于更多临床数据进行验证。

2 妊娠期用药安全性评价

大部分抗血栓药物被认为妊娠期应用相对安全, 尤其是 LMWH, 一般认为药物不能通过胎盘屏障, 妊娠期应用可能并不增加出生缺陷等风险, 因此在临床中应用十分广泛。然而, 在临床实践中仍需警惕其他的药品不良事件发生, 以及药物对母胎结局的影响。

一项 LMWH 用于妊娠期安全性的系统评价研究, 共纳入 77 个 RCT 和 13 个队列研究, 结果显示, 妊娠期不良事件发生率在 RCT 研究中为 13.08%, 在队列研究中为 10.42%。与对照组相比, 使用 LMWH 可能增加产后出血的发生风险, 但两组的差异无统计学意义 ($P>0.05$)^[14]。在血液系统不良事件方面, RCT 研究认为 LMWH 与其无显著相关性, 但队列研究显示药物暴露可能增加血液系统不良事件的风险^[14]。同时亚组分析中显示, LMWH 引起注射部位瘀斑发生率更高^[15-16]。

基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的信号挖掘显示, 4 种 LMWH 在妊娠期、产褥期及围产期中均有不良事件信号检出, 如子宫过度刺激、产后出血、晚期流产等, 揭示了与妊娠相关的风险信号^[17]。提示孕妇在用药时需更加关注药物引发的不良事件, 以及对母胎的影响。

而一项针对磺达肝癸钠的系统评价中, 汇总了 65 例妊娠期使用磺达肝癸钠的病例, 发现并无严重出血事件发生, 且妊娠期并发症发生率与其他药物相比无明显差异; 但有妊娠早期用药后, 胎儿因先天畸形 (法洛四联症和丹迪-沃克综合征) 而引产的个案报道^[18]。目前的临床用药数据表明, 妊娠期用药可能不增加不良妊娠结局的风险, 且与 LMWH 相比, 磺达肝癸钠在改善 RSA 患者妊娠结局方面无明显差异, 而不良事件发生风险可能更低^[19]。然而, 磺达肝癸钠妊娠期使用的证据尚不充分, 临床指南推荐在权衡利弊后谨慎使用。《磺达肝癸钠药理学实践专家共识》中也提出不推荐作为一线治疗药物使用, 若在 RSA 合并抗磷脂综合征等情况下, 使用 LMWH 引起不良事件, 可考虑谨慎选择磺达肝癸钠作为替代治疗^[20]。

妊娠期抗血栓治疗对产后出血的影响也是受到关注的问题, 目前不同研究结果可能存在差异。既往认为 LMWH、阿司匹林引起产后出血风险较小, 但近年来的研究提示也需关注此类风险。Meta 分析结果显示, LMWH 可能增加产后出血发生率, 但平均出血量和输血率与对照组相比的差异无统计学意义 ($P>0.05$)^[21-22]; Jacobson 等^[23] 针对依诺肝素的系统评价结果显示, 依诺肝素组与未用药物治疗的对照组相比, 出血事件发生率的差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但相比阿司匹林组, 依诺肝素组出血事件发生率更低。而对于阿司匹林的妊娠期暴露, 有研究认为可能会轻度增加母体胎盘早剥及产后出血的风险^[24]; 但一项 Meta 分析认为, 无论阿司匹林的摄入量 ≥ 100 mg/d 还是 <100 mg/d, 都不会增加产后出血或胎盘早剥的风险^[25]。

抗血栓药物在临床应用中常需密切关注血液系统不良事件。阿司匹林、LMWH 等可能引起鼻出血、胃肠道出血, 以及

可能增加孕产妇阴道出血、产后出血等风险。一些研究探究了抗凝血药与产后出血的相关性,提示对于高风险的人群用药时需要警惕。同时,对于 LMWH、磺达肝癸钠皮下注射的给药方式,注射时要注意过敏等皮肤系统反应。一项回顾性研究结果显示,妊娠期妇女皮下注射那屈肝素可能存在局部和全身性荨麻疹样药品不良反应的风险^[26]。因此,注射期间对妊娠期妇女进行随访评估药品不良反应很重要。

3 小结

抗血栓治疗在防治 RSA 中发挥重要的作用,抗凝血药及抗血小板药在临床中应用十分广泛。在临床实践中,须严格参照药品的适应证,防止抗血栓药物过度使用,以免给孕产妇及胎儿带来不必要的用药风险。抗血栓药物妊娠期暴露可能存在一定的风险,在临床实践中需进行关注,并加强用药监护。同时,药物暴露风险存在争议,未来研究需结合孕产妇真实诊疗数据,深入探究抗血栓药物在不同 RSA 患者群体中的疗效和安全性,为临床用药提供充分依据。

参考文献

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组,复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022)[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(9): 653-667.

[2] ESHRE Guideline Group on RPL, BENDER ATIK R, CHRISTIANSEN O B, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022[J]. Hum Reprod Open, 2023, 2023(1): hoad002.

[3] SUKER A, LI Y, ROBSON D, et al. Australasian recurrent pregnancy loss clinical management guideline 2024, part II [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2024, 64(5): 445-458.

[4] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(8): 517-522.

[5] QUENBY S, BOOTH K, HILLER L, et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2023, 402(10395): 54-61.

[6] BOUVIER S, COCHERY-NOUVELLON E, LAVIGNE-LISSALDE G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study[J]. Blood, 2014, 123(3): 414-421.

[7] REGAN L, RAI R, SARAVELLOS S, et al. Recurrent MiscarriageGreen-top guideline No. 17 [J]. BJOG, 2023, 130(12): e9-e39.

[8] SCARRONE M, SALMERI N, BUZZACCARINI G, et al. Low-molecular-weight heparin in the prevention of unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 14168.

[9] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 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.

[10] 刘敏, 周军英. 低分子肝素治疗抗磷脂综合征相关复发性流产的 Meta 分析[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院学报), 2022, 43(6): 408-415.

[11] 杨妮, 林姬, 陈灼英, 等. 磺达肝癸钠和低分子肝素治疗复发性流产的疗效对比[J]. 中国现代医生, 2022, 60(10): 55-58.

[12] YIN Q N, HAN L Z, WANG Y, et al. Unlocking the potential of fondaparinux: guideline for optimal usage and clinical suggestions (2023)[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1352982.

[13] 中国妇幼保健协会生殖免疫专业委员会, 陈慧, 乔宠, 等. 复发性流产合并抗磷脂综合征超说明书用药中国专家共识[J]. 中国计划生育和妇产科, 2024, 16(5): 3-13.

[14] 张川, 张力, 李泳琴, 等. 低分子肝素用于妊娠期安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(11): 1259-1268.

[15] BOILO T, RAIA-BARJAT T, OLLIER E, et al. [Influence of anticoagulant therapy during pregnancy on the peripartum and anesthesia delivery terms] [J]. Gynecol Obstet Fertil, 2015, 43(7/8): 502-508.

[16] ARBUTHNOT C, BROWNE R, NICOLE S, et al. A double centre retrospective study into rates of postpartum haemorrhage in women on low molecular weight heparin[J]. Br J Haematol, 2017, 176(1): 141-143.

[17] 李笠, 李轶凡, 王丽萍. 基于 FAERS 数据库的低分子肝素类药物不良事件信号挖掘[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(5): 43-49.

[18] DE CAROLIS S, DI PASQUO E, ROSSI E, et al. Fondaparinux in pregnancy: could it be a safe option? A review of the literature[J]. Thromb Res, 2015, 135(6): 1049-1051.

[19] MU F X, WANG M, HUANG J G, et al. Pregnancy outcomes and adverse events in patients with recurrent miscarriage receiving fondaparinux versus low molecular-weight heparin: a meta-analysis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2023, 287: 29-35.

[20] 中华医学会临床药学分会《磺达肝癸钠药学实践专家共识》编写工作组. 磺达肝癸钠药学实践专家共识[J]. 医药导报, 2022, 41(11): 1571-1581.

[21] SIRICO A, SACCONI G, MARUOTTI G M, et al. Low molecular weight heparin use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(11): 1893-1900.

[22] 王璐, 夏军龙, 张毅. 低分子肝素与常规西药治疗先兆流产有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(3): 360-365.

[23] JACOBSON B, RAMBIRITCH V, PAEK D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin in pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Ther, 2020, 37(1): 27-40.

[24] SOUTER V, PAINTER I, SITCOV K, et al. Propensity score analysis of low-dose aspirin and bleeding complications in pregnancy [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2024, 63(1): 81-87.

[25] KUPKA E, ROBERTS J M, MAHDY Z A, et al. Aspirin for preeclampsia prevention in low- and middle-income countries: mind the gaps[J]. AJOG Glob Rep, 2024, 4(2): 100352.

[26] CHEN T, LAN L L, SUN W W, et al. Localized and generalized skin adverse drug reactions to nadroparin calcium injection in 6 cases of pregnant women [J]. J Healthc Eng, 2022, 2022: 5622482.

(收稿日期:2024-07-16 修回日期:2025-01-24)