

# 低分子肝素在生殖领域的应用

万文静,高姗姗

(山东大学生殖医学研究中心(山东大学第二医院)/生殖内分泌教育部重点实验室(山东大学)/山东省生殖医学重点实验室/山东省生殖健康临床医学研究中心/山东省生殖健康技术创新中心/国家辅助生殖与优生工程技术研究中心(山东大学),山东 济南 250012)

**摘要:**低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是临床上最常用的肝素类抗凝药,对母体及胎儿相对安全。目前 LMWH 在辅助生殖过程中广泛应用,在预防血栓,提高胚胎种植率,降低自然流产风险等方面均有临床研究报道,然而使用剂量及证据等级并不明确。本综述旨在总结 LMWH 在辅助生殖临床应用的相关研究,以期为 LMWH 在临床治疗的合理应用提供相关参考信息,并期待为 LMWH 在辅助生殖领域的临床及基础研究提供思路。

**关键词:**低分子肝素;辅助生殖技术;体外受精;反复种植失败;复发性流产;卵巢过度刺激;多囊卵巢综合征

中图分类号:R339.2

文献标志码:A

## Application of low molecular weight heparin in reproductive field

WAN Wenjing, GAO Shanshan

(Center for Reproductive Medicine, the Second Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University/  
Key Laboratory of Reproductive Endocrinology of Ministry of Education, Shandong University/  
Shandong Key Laboratory of Reproductive Medicine / Shandong Provincial Clinical Research Center for Reproductive Health/  
Shandong Technology Innovation Center for Reproductive Health / National Research Center for Assisted Reproductive  
Technology and Reproductive Genetics, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

**Abstract:** Low molecular weight heparin (LMWH) is the most commonly used heparin anticoagulant, which is relatively safe for mother and fetus. At present, LMWH has been widely used in assisted reproduction, and clinical studies have reported its efficacy in preventing thrombosis, increasing embryo implantation rates, reducing the risk of spontaneous abortion, etc. However, the dosage and level of evidence are not clear. This review summarized the relevant studies on the clinical application of LMWH in assisted reproduction, in order to provide relevant reference information for the reasonable application of LMWH in clinic, and to provide ideas for the clinical and basic research of LMWH in the field of assisted reproduction.

**Key words:** Low molecular weight heparin; Assisted reproductive technology; *In vitro* fertilization; Recurrent implantation failure; Recurrent spontaneous abortion; Ovarian hyperstimulation syndrome; Polycystic ovary syndrome

不孕症近年来呈现上升趋势,给不孕夫妇造成了困扰<sup>[1]</sup>。为了更好地改善这些夫妇的生育问题,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)发挥了重要作用并在日益精进。ART的成功可以定义为健康胎儿的活产,ART的累计活产率从

50%到60%不等<sup>[1]</sup>。胚胎能否成功种植及胎儿能否顺利活产,最重要的是胚胎和母体两个因素。母体自身炎症因素、解剖结构异常、内分泌疾病、免疫异常和子宫内膜容受性下降等因素异常都有可能造成妊娠失败。临床及科研工作者不断从各个方面寻找

能够提高妊娠结局的辅助用药。肝素作为一种在妊娠期对孕妇和胎儿相对安全的药物,在辅助生殖中的应用越来越受到关注。

低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是临床上最常用的肝素类抗凝药,其主要通过化学或酶解聚作用从普通肝素(unfractionated heparin, UFH)中获得,其分子量仅为UFH的三分之一,能够催化抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ)的同时抑制Xa因子,从而阻断人体内纤维蛋白的产生。除此之外,其还能分泌组织因子途径抑制物阻断外源性凝血途径。肝素类药物尤其是UFH和LMWH是少有的能够不通过母体胎盘影响胎儿的药物,因而被广泛用于妊娠期妇女血栓的预防及治疗<sup>[2-3]</sup>。但与UFH相比,LMWH生物利用度高、半衰期长、剂量低、作用时间长,且与其他蛋白质结合少、严重不良反应少、无需实验室监测、治疗反应更可预测等优点<sup>[3-4]</sup>,因而被广泛应用于临床。目前,LMWH在辅助生殖临床中也获得了较广泛的应用,包括预防血栓,提高胚胎种植率,降低自然流产风险等,并不断有新的研究探索肝素在辅助生殖周期不同方面的应用。因此,本综述旨在总结LMWH在辅助生殖临床应用的相关研究,以期为LMWH在临床治疗的合理应用提供相关参考信息,并期待为LMWH在辅助生殖领域的临床及基础研究提供思路。

## 1 LMWH在复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)中的应用

在我国,目前将与同一配偶连续发生2次及以上在妊娠28周之前的妊娠丢失定义为RSA,包括生化妊娠。近年来,国外部分指南或综述将RSA称为反复妊娠丢失(recurrent pregnancy loss, RPL;或recurrent miscarriage, RM)<sup>[5-6]</sup>。RSA已知病因包括夫妻染色体异常、生殖道解剖异常、内分泌功能异常、感染性疾病、血栓前状态(prethrombotic state, PTS)、自身免疫异常、胚胎染色体或基因缺陷等。其中PTS与RSA关系密切。PTS即易栓症,是指因各种遗传性或获得性因素导致血栓形成和血栓栓塞的病理状态<sup>[7]</sup>,主要包含遗传性和获得性PTS。遗传性PTS包括蛋白C(protein C, PC)、蛋白S(protein S, PS)和AT-Ⅲ缺乏、凝血因子V Leiden(factor V Leiden, FVL)基因突变、遗传性同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)和亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-methylenetetrahydrofolate re-

ductase, MTHFR)基因突变、凝血酶原基因突变、凝血因子异常等<sup>[8]</sup>。获得性PTS中最常见的是抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS),即抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPL)引起的血液高凝状态,主要包含狼疮抗凝物和抗心磷脂抗体。aPL可独立存在,亦可存在于多种免疫系统疾病中,如系统性红斑狼疮等。目前,获得性PTS与RSA的关系已被大部分专家认可,抗凝治疗可显著改善其妊娠结局,在临床上也广泛应用<sup>[8]</sup>。受检出率的影响,对于遗传性PTS的筛查意见不一。医疗机构应针对不同种族和地区,结合实际情况,给出筛查建议。对于RSA患者,美国生殖医学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)及欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)指南均推荐进行遗传性PTS筛查。我国专家共识推荐对RSA患者常规凝血功能、PC、PS、AT-Ⅲ进行筛查,不推荐对FVL突变、凝血酶原基因突变、MTHFR基因突变、凝血因子、异常纤维蛋白原血症进行筛查<sup>[9]</sup>。

对于各种病因所导致的PTS合并RSA患者,治疗目的在于减少或消除血栓栓塞事件的风险,减少流产等并发症的发生,从而改善妊娠结局。临床上常用LMWH和/或联合使用低剂量阿司匹林进行抗凝和抗血小板治疗<sup>[9]</sup>。遗传性PTS以静脉血栓为主,首选治疗方案为LMWH治疗。LMWH使用剂量有预防剂量和治疗剂量2种。如果无近期血管栓塞表现或相关病史,推荐使用预防剂量[预防剂量常用:那屈肝素钙注射液2 850 IU(0.3 mL)、达肝素钠注射液5 000 IU(0.5 mL)或依诺肝素钠注射液4 000 IU(0.4 mL)皮下注射,1次/d];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[治疗剂量常用:那屈肝素钙注射液0.01 mL/kg(95 IU/kg)、达肝素钠注射液100 IU/kg或依诺肝素钠注射液100 IU/kg皮下注射,1次/12 h]<sup>[9]</sup>。获得性PTS动静脉血栓都有可能发生,根据我国专家共识所提供的治疗原则,首选的方式为联合使用LMWH和阿司匹林<sup>[9]</sup>。2022年ESHRE指南同样提出,对于RPL合并获得性PTS患者,建议从受孕前开始服用小剂量阿司匹林(75~100 mg/d),并从妊娠试验阳性日起使用预防剂量LMWH,直到分娩<sup>[10]</sup>。2021年Hamulyák等<sup>[11]</sup>通过总结之前的研究,建议RSA患者自孕前开始服用阿司匹林,并在确认怀孕后添加LMWH,治疗在整个妊娠期间持续进行,并在出现第一个临产迹象时或计划分娩前

24 h 停止,同时根据患者个体的静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)风险状况考虑产后是否继续使用 LMWH。但由于治疗方案异质性,目前不能提供最佳持续时间的建议。

除了上述提到的已知病因,目前仍有 40%~50% 的患者流产病因不明,被称为不明原因复发性流产(unexplained RSA, URSA)或不明原因反复妊娠丢失(unexplained recurrent pregnancy loss, URPL)。部分基础研究证实,LMWH 作为妊娠期首选的抗凝药物,同时具有免疫调节、促进滋养细胞浸润、保护血管内皮等作用<sup>[12-13]</sup>,理应对临床结局具有改善效果。但在临床研究中,LMWH 对 URSA 患者的治疗效果存在差异。一些观察性研究提示 LMWH 能够改善 URSA 患者活产率<sup>[14-16]</sup>。Mohammad-Akbari 等<sup>[17]</sup>将早期 URPL 患者随机分为两组, A 组给予 LMWH 联合小剂量阿司匹林治疗, B 组则仅给予小剂量阿司匹林治疗。这项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)表明 LMWH 的使用并没有改善这类女性的妊娠结局。Awolumat 等<sup>[18]</sup>通过汇总既往研究发现,一部分研究提示与对照组相比,接受 LMWH 治疗的女性的活产率有所提高,而一些研究显示没有任何改善。因此,仍然需要更多高质量的研究促进 URPL 临床共识指南的建立。

总之,当前对 RPL 的管理建议主要是出自观察证据和专家意见。由于 RPL 的多因素性质,可能需要不同学科的临床医生,包括生殖医学科、产科、内分泌科和风湿免疫科专家为患者提供诊疗方案。需要注意的是,不同专家的观点和专业领域存在差异,再加上 RPL 病因的复杂性,经常导致截然不同的诊断和治疗建议,特别是在 PTS 的检测和治疗方面<sup>[19]</sup>。因此,需要对 LMWH 的临床应用开展更多的循证研究,如大型多中心 RCT,以建立 RSA 治疗的共识指南。

## 2 LMWH 在反复种植失败(recurrent implantation failure, RIF)中的应用

RIF 的定义一直存在争议,2023 年最新 ESHRE 指南建议, RIF 的累积预测植入机会的阈值是 60%<sup>[20]</sup>。2023 年《反复种植失败临床诊治中国专家共识》则将 RIF 定义为:40 岁以下成年女性在 3 个新鲜或冷冻周期内移植至少 3 枚优质胚胎后仍未能实现临床妊娠,其中优质胚胎包括:第 3 天胚胎(细胞数 $\geq 8$ 个、卵裂球大小均匀、碎片率 $< 10\%$ )和囊胚

( $\geq 3BB$ )<sup>[21]</sup>。RIF 在病因学上与 RPL 存在相似性,由于病因和发病机制不明,都需要经过严格的、系统而全面的病因学筛查已知的所有可能病因(包括解剖学因素、遗传学因素、感染因素、内分泌紊乱、PTS、免疫学异常和化学物理因素)<sup>[22]</sup>。PTS 与 RIF 之间存在着密切关系:①一些研究发现,植入部位的局部微血栓可能会使初始血管化受损,其特征是合体滋养层异常侵入母体血管,导致植入失败和妊娠丢失<sup>[23-25]</sup>;②PTS 可以通过多种方式损害滋养层功能,例如侵袭、分化、增殖和蜕膜化,导致着床失败<sup>[26]</sup>;③据推测,血栓形成因子对免疫反应具有直接刺激作用<sup>[23]</sup>。但是,与 RPL 的共识相似,ESHRE 的 RIF 工作组不建议在没有其他危险因素的情况下常规进行血栓形成倾向筛查。因为也有部分研究认为这两者之间并不存在确切关系<sup>[20]</sup>。但考虑到 PTS 与围产期结局存在密切关系,对合并 PTS 的 RIF 患者采用抗凝治疗似乎是有必要的。Chen 等<sup>[23]</sup>通过研究 LMWH 对接受体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)助孕的 PTS 女性妊娠结局影响的 Meta 分析表明,LMWH 治疗伴 PTS 的 RIF 女性似乎是有效的,但是这一证据等级很低。LMWH 的用药剂量和治疗时间目前没有统一方案。临床上主要是根据患者个体情况及临床医生的经验用药,多以预防剂量治疗为主,且用药时长建议在无明显出血情况下,自移植日起用药,至少维持至早孕期。

不明原因反复种植失败(unexplained RIF, URIF)缺乏国际公认的诊断标准,对其诊断主要采用排除法,即排除上述已知可能的病因后方可确诊,这类女性占有 RIF 患者的 50%~60%<sup>[23]</sup>。事实上,LMWH 对 URIF 患者的治疗效果也存在争议,主要是因为尽管基础研究证实了 LMWH 具有抗炎、促进滋养细胞分化和侵入、防止滋养细胞凋亡、加速子宫蜕膜反应、改善子宫内膜容受性和增强已种植胚胎的耐受性等作用<sup>[27-31]</sup>,但缺乏高质量临床研究证实 LMWH 的有效性及其明确的特征人群。2009 年 Urman 等<sup>[32]</sup>纳入 150 例至少经历两个辅助生殖助孕周期失败的女性,并将其随机分为两组,对照组在移植后常规给予黄体支持,研究组则在黄体支持基础上给予 1 mg/(kg·d)的 LMWH 治疗,并在妊娠试验阳性的情况下使用至孕 12 周,结果差异无统计学意义。2011 年 Berker 等<sup>[33]</sup>通过对 207 例 URIF 患者行前瞻性半随机对照研究发现,LMWH 并没有改善两次或多次植入失败且不伴有 PTS 的患者的妊娠结局,而尽管 3 次及以上植入失败的 LMWH 亚组患者的妊娠结局较好,但结果差

异无统计学意义。由于 URIF 患者在病因学和治疗机制等方面都未得到确切循证医学支持,因此 2023 年 ESHRE 指南不推荐对这类人群常规使用 LMWH<sup>[20]</sup>。基于目前研究,建议 URIF 患者应谨慎使用肝素治疗,临床工作者可在充分沟通及患者知情的前提下,根据患者的病史提供个性化治疗方案。LMWH 应该从预防剂量开始使用,密切关注其不良反应及出血倾向,并根据妊娠情况适时终止肝素治疗。

### 3 LMWH 在多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 中的应用

PCOS 通常会导致排卵异常和女性雄激素分泌过多等相关症状,大约有 10% 的育龄期女性受其影响。与正常女性相比,患 PCOS 的女性不良生育结局的发生率显著提高<sup>[34]</sup>。由于 PCOS 女性的心血管发病率普遍偏高,因此,近年来 PCOS 人群的凝血功能也逐渐受到重视<sup>[34]</sup>。据报道,多数 PCOS 女性存在血栓形成倾向,主要与雌二醇、性激素结合球蛋白和游离雄激素指数的内源性增多有关,再加上纤溶酶原激活物抑制剂-1 及纤维蛋白原活性增加,使这类女性长期处于血栓形成的高风险状态<sup>[35-36]</sup>。目前认为,PCOS 所引起的血栓栓塞,尤其是在胎盘绒毛间隙和子宫-胎盘界面处形成的血栓,是导致妊娠失败的重要原因<sup>[36]</sup>。PCOS 的病理生理学非常复杂,并且临床表型差异大,一般很难通过早期诊断加以治疗。因此,什么样的干预措施能够改善 PCOS 患者的妊娠结局已成为亟待解决的任务。

LMWH 发挥抗凝作用改变 PCOS 患者的血栓形成倾向可能为改善 PCOS 妊娠结局提供新思路。最近,一项开放性、多中心 RCT<sup>[36]</sup> 对伴有 PTS 和免疫功能异常的 356 例计划行冻融胚胎移植 (freeze-thaw embryo transfer, FET) 的 PCOS 患者给予 LMWH 治疗,LMWH 组的患者从黄体酮转化之日起补充 LMWH,每天注射 4 000 IU (0.4 mL),直到人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 测定显示阴性或经阴道超声检查证实宫内妊娠的存在,结果显示与对照组相比,LMWH 组临床妊娠率和活产率显著升高。该研究提示,LMWH 治疗似乎可以减少存在 PTS 和相关免疫功能障碍的 PCOS 患者 FET 周期早期妊娠流产的发生。同时,还有研究表明,通过早期对不孕女性凝血参数的筛查 (如凝血酶时间、凝血酶原时间和纤维蛋白降解产物等) 也可以在一定程度上预测 PCOS 的发生,从

而进行早期预防。这也体现了抗凝作用在降低 PCOS 女性不良后果风险方面的潜在价值<sup>[37]</sup>。但是,目前关于接受 IVF 助孕的 PCOS 女性使用 LMWH 的研究证据有限,且 LMWH 的给药剂量及时间仍需要更多大样本量、严密的 RCT 研究来明确。

### 4 LMWH 在卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 中的应用

OHSS 是 ART 的医源性并发症,在促排卵期间雌激素升高是血液高凝状态的一个重要原因<sup>[35]</sup>,并且 HCG 的使用或内源性 HCG 的过度分泌也是 OHSS 发生的关键因素。OHSS 会引起血管通透性增加或分泌较多血管活性物质导致液体从血管内转移到第三间隙,降低血管内血容量,导致血液浓缩,发生 PTS,进而易诱发血栓形成。其次,在这个过程中凝血因子水平升高,特征性表现就是促血栓标记物与低纤溶标记物<sup>[38]</sup>。此外,遗传性 PTS 也是诱发 OHSS 过程中血栓形成的可能因素<sup>[39]</sup>。总之,在这些多种因素的共同作用下,OHSS 患者静脉血栓 (venous thrombus, VT) 风险明显增加,甚至发生血栓栓塞。

预防 OHSS 患者血栓形成的一线治疗方式是 LMWH。Jóźwik 等<sup>[40]</sup> 提出对于所有的 OHSS 患者可给予预防剂量的 LMWH 抗凝治疗 (如 40 mg 依诺肝素)。尽管血栓预防的持续时间尚不清楚,但对于中度至重度 OHSS 患者,Kasum 等<sup>[39]</sup> 建议应在 OHSS 相关症状消失后至少继续使用 4~8 周。多数妊娠患者应在整个妊娠期间接受 LMWH 治疗,即使没有怀孕,也建议这些患者至少治疗 3~6 个月<sup>[39]</sup>。此外,有研究报道在促排卵期间添加小剂量阿司匹林治疗对预防高危患者的 OHSS 发生具有明显效果<sup>[41]</sup>。但仍需强调,为降低重度 OHSS 患者的血栓发生风险,应以严格控制促排卵药物的使用,早期识别并减少 OHSS 的发生为主<sup>[39]</sup>。

### 5 LMWH 在其他人群中的应用

由于 LMWH 具有抗炎作用,并且可以维持子宫内血流灌注,促进子宫内膜修复,因此在一定程度上可能会提高胚胎植入率。同时,其能调节内膜的蜕膜化过程,有助于胚胎的植入,从而降低早期流产率<sup>[42-44]</sup>。有研究认为,宫内灌注集落刺激因子联合 LMWH 治疗薄型子宫内膜患者能增加子宫内膜

厚度,降低早期流产率<sup>[45]</sup>。但该研究样本量偏少,结论仍需进一步证实。

近年来,也有研究认为,LMWH 能改善高龄 RSA 女性的妊娠结局,LMWH 联合常规黄体支持和/或阿司匹林治疗能增加高龄女性持续妊娠成功率,提高足月产率<sup>[46]</sup>,值得更多的证据证实这一应用。

## 6 LMWH 相关机制研究

目前,已有较多的基础研究探讨了 LMWH 在胚胎发育及胚胎种植过程中的潜在作用。

LMWH 能够通过与入子宫内壁上皮管腔表面上的肝素结合表皮生长因子 (heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF) 相结合,使其与存在于滋养层的受体相互作用,激发 HB-EGF 促滋养细胞增殖的能力。由此也能解释为何缺乏 HB-EGF 的女性在妊娠期间易发生先兆子痫<sup>[27]</sup>。最近,研究者还发现 LMWH 通过影响血液中微囊泡的含量,能够使胎盘细胞释放大量抗凋亡效应物,从而改善妊娠期女性体内滋养层细胞的凋亡状态<sup>[29]</sup>。通过上述作用,LMWH 促进胚胎及胎盘滋养层细胞增殖,促进胚胎发育。

此外,LMWH 有调控胚胎植入的作用。LMWH 能够激发 HB-EGF、肝细胞生长因子、成纤维细胞生长因子、表皮生长因子和富含半胱氨酸的血管生成诱导剂 61 等生长因子以促进胚胎植入<sup>[47-49]</sup>;与胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factors/insulin-like growth factors, IGFs) 相互作用,能够提高血清中游离胰岛素样生长因子 (IGF) (主要是 IGF-I 和 IGF-II) 的浓度,从而促进滋养层细胞向子宫蜕膜侵入及胎盘和胎儿的生长<sup>[50-52]</sup>;LMWH 还能上调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和组织抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP) 水平,促进胚胎滋养细胞侵入。此外,LMWH 能抑制转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 的生成,TGF- $\beta$  家族具有抑制绒毛外滋养层细胞侵袭的能力<sup>[53]</sup>;在蛋白和 mRNA 层面上,LMWH 通过降低滋养细胞表面 E-钙黏蛋白的表达,促进胚胎滋养细胞侵入子宫内膜<sup>[54]</sup>。除了发挥上述促进滋养细胞侵袭能力外,LMWH 还具有降低子宫内炎症反应,调节蜕膜化过程和增强子宫内膜容受性方面的作用,有助于胚胎植入。①LMWH 通过调节 P-选择素和 L-选择素作用通路及白介素-6 (interleukin, IL-6) 等细胞因子

来适当降低炎症反应,促进子宫蜕膜化<sup>[42-43]</sup>;②LMWH 能抑制子宫内壁上转化生长因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )-NF- $\kappa$ B 通路介导的炎症反应,减少蜕膜细胞的凋亡<sup>[28]</sup>;③通过调节 IGF-I, LMWH 可能会改善子宫内膜容受性,调节子宫蜕膜化过程,从而促进胚胎早期着床<sup>[55]</sup>。

在免疫调节方面,通过外周血中免疫细胞因子状态反应出 LMWH 似乎能调节 Th1 细胞因子和 Th2 细胞因子在种植窗口期的表达,从而改善免疫异常的状态,利于胚胎种植<sup>[56]</sup>。

综上所述,大量基础研究证实了 LMWH 对胚胎发育和植入的促进作用,但临床研究却不尽如人意。因此,寻找 LMWH 治疗的特征人群和明确指征,规范 LMWH 的临床应用尤为重要。

## 7 LMWH 安全性

尽管 LMWH 的不良事件报道较少,但在辅助生殖临床中仍应谨慎应用,且需合理权衡其不良反应和疗效。

LMWH 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。一项大型国际开放 RCT 评估了 LMWH 在伴有遗传性 PTS 的 RSA 女性中的作用和不良反应,结果表明,妊娠期低剂量 LMWH 在这类女性中应用似乎是安全的,与对照组相比,LMWH 组轻微出血或严重出血的发生率没有增加,且没有肝素诱导的血小板减少症病例出现。但皮下瘀斑的发生率,尤其是注射部位,在 LMWH 组明显增多<sup>[57]</sup>。一项关于妊娠期妇女应用 LMWH 的有效性与安全性 Meta 分析表明,使用 LMWH 的出血事件发生率比安慰剂组高 35%,LMWH 诱导的血小板减少症、母体死亡和过敏反应出现极少<sup>[2]</sup>。此外,LMWH 导致一过性肝转氨酶升高和药物性肝损伤也极少报道。

作为妊娠期常用的抗凝药物,LMWH 的对胎儿及新生儿的安全性亦需全面评估。研究表明,即使妊娠期间使用 LMWH 治疗的妇女已处于不良事件的高风险中,LMWH 并没有导致胎儿异常风险增加,而 LMWH 导致新生儿先天性畸形的风险极低<sup>[2]</sup>。

当患者出现 LMWH 引发大出血情况时,应根据出血部位及抗凝程度,在排除鱼类食物/药物过敏史后,规范使用鱼精蛋白进行紧急逆转<sup>[58]</sup>。

基于目前对 LMWH 安全性的研究,建议在 LMWH 治疗前充分评估其临床治疗获益和风险权重。

## 8 总结与展望

目前 LMWH 在辅助生殖领域临床应用广泛,但不同临床研究间结论尚有较多争议,主要原因如下:①疾病定义不统一,发病机制不明确。在生殖领域中多种疾病存在病难以明确,诊疗规范缺乏的现象。临床实践中不乏存在过度检查、过度治疗和超适应症用药的状况。比如,URPL 和 URIF 两者在病因方面存在相似之处<sup>[59]</sup>,但由于都缺乏明确的诊断标准,使得 LMWH 的治疗效果也存在争议。同时,LMWH 的使用在基础研究及临床研究中“两极分离现象”严重。基础研究提供了证据认为 LMWH 能在胚胎发育及种植、改善子宫容受性、降低流产率等方面发挥重要作用,但在较多临床报道却提示 LMWH 组与对照组之间妊娠结局无明显差异。②人群复杂,人种差异较大。由于发病人群异质性较大以及各国各地区人种差异,且不同地域医疗机构检测标准及医疗水平不一,造成 LMWH 在辅助生殖临床中治疗效果存在较大争议。比如,PTS 的遗传因素存在显著的种族差异,在汉族人群中,PC、PS 和抗凝血酶缺乏是最常见的遗传性 PTS 类型。因此需要更多的证据进一步发现 LMWH 的适用人群并按照指征用药,达到精准医疗的目的。③缺乏循证医学证据。在临床工作中,医生容易经验性使用 LMWH 治疗,导致人群、给药剂量、起止时间在不同研究间差异极大,这也是导致回顾性研究间的结论不一致的原因之一,需谨慎解读并推广。

综上所述,LMWH 在辅助生殖临床应用主要基于其药理学合理性和机制研究的有效性,而并不是基于明确临床功效的证据。因此,并不推荐对辅助生殖助孕女性行常规 LMWH 治疗。考虑到上述三方面原因,急需对辅助生殖临床中 LMWH 的合理化用药进行更多循证医学研究并系统化探索,明确其目标人群并规范用药时机和剂量,以使 LMWH 在生殖领域更安全更有效地应用。

## 参考文献:

- [1] Glujovsky D, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, et al. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 5(5): CD002118. doi: 10.1002/14651858.CD002118.pub6
- [2] 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.
- [3] Greer IA. Exploring the role of low-molecular-weight heparins in pregnancy[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2002, 28(Suppl 3): 25-31.
- [4] 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. The Group of Obstetrics, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association, Expert consensus group for diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion. Expert consensus on diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion (2022) [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2022, 57(9): 653-667.
- [5] The ESHRE Guideline Group on RPL, Atik RB, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J]. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018(2): hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004
- [6] Toth B, Würfel W, Bohlmann M, et al. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-level, AWMF registry number 015/050) [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2018, 78(4): 364-381.
- [7] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组.易栓症诊断与防治中国指南(2021年版)[J].*中华血液学杂志*, 2021, 42(11): 881-888. Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis, prevention and treatment of thrombophilia (2021) [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2021, 42(11): 881-888.
- [8] 张译爻,王玉贤,崔向荣.复发性流产与遗传性易栓症的研究进展[J].*中国临床研究*, 2022, 35(10): 1449-1453. ZHANG Yiyao, WANG Yuxian, CUI Xiangrong. Research progress of recurrent abortion and hereditary thrombophilia [J]. *Chinese Journal of Clinical Research*, 2022, 35(10): 1449-1453.
- [9] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组.复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识[J].*中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(10): 861-875. Expert consensus writing group of Reproductive Immunology Committee of National Maternal and Child Health Research Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion complicated with prethrombotic state [J]. *Chinese Journal of Reproduction and Contraception*, 2021, 41(10): 861-875.
- [10] The ESHRE Guideline Group on RPL, Atik RB, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022 [J]. *Hum Reprod Open*, 2023, 2023(1): hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002
- [11] Hamulyák EN, Scheres LJJ, Goddijn M, et al. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in

- antiphospholipid syndrome-What is the evidence? [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(5): 1174-1185.
- [12] Zullino S, Clemenza S, Mecacci F, et al. Low molecular weight heparins (LMWH) and implications along pregnancy: a focus on the placenta [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(5): 1414-1423.
- [13] Hogwood J, Mulloy B, Lever R, et al. Pharmacology of heparin and related drugs: an update [J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(2): 328-379.
- [14] Xu GL, Hu XF, Han YM, et al. Clinical efficacy of low molecular heparin on unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(6): 1037-1040.
- [15] Shaaban OM, Abbas AM, Zahran KM, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: a randomized controlled trial [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(6): 567-572.
- [16] Cetin O, Karaman E, Cim N, et al. The impact of low molecular weight heparin on obstetric outcomes among unexplained recurrent miscarriages complicated with methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism [J]. *Ginekol Pol*, 2017, 88(5): 260-265.
- [17] Mohammad-Akbari A, Mohazzab A, Tavakoli M, et al. The effect of low-molecular-weight heparin on live birth rate of patients with unexplained early recurrent pregnancy loss: a two-arm randomized clinical trial [J]. *J Res Med Sci*, 2022, 27: 78. doi:10.4103/jrms.jrms\_81\_21
- [18] Awolumate OJ, Kang A, Khokale R, et al. Role of low molecular weight heparin in the management of unexplained recurrent pregnancy loss: a review of literature [J]. *Cureus*, 2020, 12(10): e10956. doi:10.7759/cureus.10956
- [19] Grandone E, Piazza G. Thrombophilia, inflammation, and recurrent pregnancy loss: a case-based review [J]. *Semin Reprod Med*, 2021, 39(1/2): 62-68.
- [20] Working Group on Recurrent Implantation Failure ESHRE, Cimadomo D, de Los Santos MJ, et al. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure [J]. *Hum Reprod Open*, 2023, 2023(3): hoad023. doi:10.1093/hropen/hoad023
- [21] 中国医师协会生殖医学专业委员会, 中国女医师协会生殖医学专业委员会. 反复种植失败临床诊治中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(2): 89-100. Chinese Association of Reproductive Medicine Professional Committee of Reproductive Medicine, China Medical Women's Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of recurrent implantation failure [J]. *National Medical Journal of China*, 2023, 103(2): 89-100.
- [22] Sung N, Khan SA, Yiu ME, et al. Reproductive outcomes of women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures are significantly improved with immunomodulatory treatment [J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 148: 103369. doi:10.1016/j.jri.2021.103369
- [23] Chen JS, Bie J, Jiang FJ, et al. Low-molecular-weight heparin in thrombophilic women receiving *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2023, 102(11): 1431-1439.
- [24] Chamley LW, Duncalf AM, Mitchell MD, et al. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death [J]. *Lancet*, 1998, 352(9133): 1037-1038.
- [25] Grandone E, Colaizzo D, Bue AL, et al. Inherited thrombophilia and *in vitro* fertilization implantation failure [J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(1): 201-202.
- [26] Azem F, Many A, Ben Ami I, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(2): 368-370.
- [27] Leach RE, Kilburn B, Wang J, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor regulates human extravillous cytotrophoblast development during conversion to the invasive phenotype [J]. *Dev Biol*, 2004, 266(2): 223-237.
- [28] Spratte J, Schönborn M, Treder N, et al. Heparin modulates chemokines in human endometrial stromal cells by interaction with tumor necrosis factor  $\alpha$  and thrombin [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(5): 1363-1369.
- [29] 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
- [30] 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 Suppl): 1384-1389. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1357
- [31] Armant DR, Kilburn BA, Petkova A, et al. Human trophoblast survival at low oxygen concentrations requires metalloproteinase-mediated shedding of heparin-binding EGF-like growth factor [J]. *Development*, 2006, 133(4): 751-759.
- [32] 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]. *Hum Reprod*, 2009, 24(7): 1640-1647.
- [33] 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]. *Fertil Steril*, 2011, 95(8): 2499-2502.
- [34] Dason ES, Koshkina O, Chan C, et al. Diagnosis and management of polycystic ovarian syndrome [J]. *CMAJ*, 2024, 196(3): 85-94.
- [35] Machin N, Ragni MV. Hormones and thrombosis: risk across the reproductive years and beyond [J]. *Transl Res*, 2020, 225: 9-19. doi:10.1016/j.trsl.2020.06.011

- [36] Huang O, Ding HX, Wu DD, et al. A randomized, controlled clinical study of low-molecular-weight heparin improving pregnancy outcomes in PCOS women undergoing IVF: study protocol [J]. *Trials*, 2024, 25(1): 16. doi:10.1186/s13063-023-07877-x
- [37] Sun Q, Yang Y, Peng XN, et al. Coagulation parameters predictive of polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 240: 36-40. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.06.018
- [38] Di Micco P, Russo V, Mastroiaco D, et al. *In vitro* fertilization procedures with embryo transfer and their association with thrombophilia, thrombosis and early antithrombotic treatments [J]. *J Blood Med*, 2020, 11: 185-190. doi:10.2147/JBM.S248988
- [39] Kasum M, Danolić D, Orešković S, et al. Thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(11): 764-768.
- [40] Jóźwik M. The mechanism of thromboembolism in the course of ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Med Wieku Rozwoj*, 2012, 16(4): 269-271.
- [41] Várnagy A, Bódis J, Mánfai Z, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(7): 2281-2284.
- [42] Wang LC, Brown JR, Varki A, et al. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(1): 127-136.
- [43] Niu ZH, Zhou MJ, Xia L, et al. Uterine cytokine profiles after low-molecular-weight heparin administration are associated with pregnancy outcomes of patients with repeated implantation failure [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1008923. doi:10.3389/fendo.2022.1008923
- [44] Zhang KM, Wang ES, Li Y, et al. Role of low-molecular-weight heparin in altering uterine artery blood flow in recurrent spontaneous abortion: a prospective study [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520945558. doi:10.1177/0300060520945558
- [45] 土增荣, 王丽媛, 段瑞云, 等. 宫腔内灌注粒细胞集落刺激因子加注射低分子肝素钙在薄型子宫内膜反复种植失败不孕症中应用研究 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(9): 1435-1438.
- TU Zengrong, WANG Liyuan, DUAN Ruiyun, et al. Intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor and injection of low molecular weight heparin in patients with thin endometrium following repeated implantation failure: a clinical study [J]. *Chinese Remedies & Clinics*, 2020, 20(9): 1435-1438.
- [46] 哈力克库兰. 低分子肝素与阿司匹林联合治疗高龄复发性流产的疗效研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(5): 95,101.
- [47] Beurskens DMH, Huckriede JP, Schrijver R, et al. The anticoagulant and nonanticoagulant properties of heparin [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(10): 1371-1383.
- [48] Hills FA, Abrahams VM, González-Timón B, et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast [J]. *Mol Hum Reprod*, 2006, 12(4): 237-243.
- [49] D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Marana R, et al. Emerging nonanticoagulant role of low molecular weight heparins on extravillous trophoblast functions and on heparin binding-epidermal growth factor and cystein-rich angiogenic inducer 61 expression [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(4): 1028-1036.
- [50] Lacey H, Haigh T, Westwood M, et al. Mesenchymally-derived insulin-like growth factor 1 provides a paracrine stimulus for trophoblast migration [J]. *BMC Dev Biol*, 2002, 2: 5. doi:10.1186/1471-213x-2-5
- [51] Møller AV, Jørgensen SP, Chen JW, et al. Glycosaminoglycans increase levels of free and bioactive IGF-I *in vitro* [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155(2): 297-305.
- [52] Constanica M, Hemberger M, Hughes J, et al. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth [J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 945-948.
- [53] Lash GE, Otun HA, Innes BA, et al. Inhibition of trophoblast cell invasion by TGFB1, 2, and 3 is associated with a decrease in active proteases [J]. *Biol Reprod*, 2005, 73(2): 374-381.
- [54] Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, et al. Low-molecular weight heparin induces *in vitro* trophoblast invasiveness; role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors [J]. *Placenta*, 2007, 28(4): 298-304.
- [55] Di Simone N, Di Nicuolo F, Castellani R, et al. Low-molecular-weight heparins induce decidual heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor expression and promote survival of decidual cells undergoing apoptosis [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 169-177.
- [56] Li QP, Zhang Y, Zou L. The effect of low-molecular-weight heparin on immune balance of patients with repeated implantation failure during the implantation window [J]. *Cell Mol Biol*, 2023, 69(4): 112-115.
- [57] 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.
- [58] 倪丽, 吴兆勇, 毛书辉, 等. 妊娠期低分子肝素使用的研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60(7): 189-192.
- NI Li, WU Zhaoyong, MAO Shuhui, et al. Advances in research on the use of low molecular heparin during pregnancy [J]. *China Modern Doctor*, 2022, 60(7): 189-192.
- [59] 曾中虹, 杨一华. 不明原因反复胚胎种植失败和不明原因反复流产的病因学差异 [J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(7): 998-1003.
- ZENG Zhonghong, YANG Yihua. Etiological differences between unexplained recurrent implantation failure and unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2022, 31(7): 998-1003.