

论 著

低分子肝素对高危妊娠孕产妇深静脉血栓形成的预防效果分析

肖苑玲, 潘石蕾, 李欣然, 田丹, 胡冬梅

南方医科大学珠江医院妇产科, 广州 510280

[摘要] **目的** 探讨应用低分子肝素(LMWH)预防高危妊娠孕产妇孕期、产褥期深静脉血栓形成的效果。**方法** 收集南方医科大学珠江医院2019年1月—2020年7月应用LMWH预防深静脉血栓形成的1099例高危妊娠病例作为LMWH组, 选取2016年1月—2018年12月未使用LMWH的2107例高危妊娠病例作为对照组, 比较分析两组血栓形成例数、产前及产后出血发生率、剖宫产率等指标。**结果** LMWH组无新发妊娠期及产褥期深静脉血栓, 而对照组有新发血栓24例, 两组比较差异有统计学意义($P=0.000$)。LMWH组产前发生胎盘早剥2例, 对照组产前发生胎盘早剥1例; LMWH组产后2 h出血量为 (182.25 ± 120.62) ml, 对照组为 (165.00 ± 68.58) ml; LMWH组剖宫产率为37.5%, 对照组为38.9%。两组胎盘早剥发生率、产后2 h出血量、剖宫产率等比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对有血栓高危因素的孕产妇, 根据评分使用LMWH可预防血栓形成, 且安全有效。

[关键词] 妊娠; 产褥期; 深静脉血栓栓塞症; 高危因素; 低分子肝素

[中图分类号] R714.254

[文献标志码] A

[文章编号] 0577-7402(2021)03-0263-04

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.03.08

Efficacy analysis of low molecular weight heparin for preventing the formation of deep vein thrombosis in high-risk gravida and parturient

Xiao Yuan-Ling, Pan Shi-Lei, Li Xin-Ran, Tian Dan, Hu Dong-Mei

Department of Obstetrics and Gynecology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

This work was supported by the Clinical Research Initiation Project of Southern Medical University, the High Level University Construction Funds Sponsored by the Education Department of Guangdong Province (LC2016PY035)

[Abstract] **Objective** To investigate the curative effect of low molecular weight heparin (LMWH) on preventing the formation of deep vein thrombosis (DVT) of high-risk pregnant women during pregnancy and puerperium. **Methods** A total of 1099 high-risk pregnancy patients were collected as LMWH group who received LMWH for preventing the formation of DVT in Zhujiang Hospital of Southern Medical University from January 2019 to July 2020; and 2107 high-risk pregnancy cases without LMWH were selected as control group from January 2016 to December 2018. SPSS 20.0 was employed for statistical analysis, and the number of thrombosis cases, the incidence of prepatal and puerperal hemorrhage, the cesarean section rate and other indicators were compared and analyzed between the two groups. **Results** After LMWH treatment, no new case of DVT occurred in LMWH group during pregnancy and puerperium, while there were 24 cases of new thrombosis in control group, the difference was statistically significant between the two groups ($P=0.000$). There were 2 cases of placental abruption before delivery occurred in the LMWH group, and only 1 case in control group. The 2 h postpartum hemorrhage was (182.25 ± 120.62) ml in LMWH group, and (165.00 ± 68.58) ml in control group. The cesarean section rate was 37.5% in LMWH group and 38.9% in control group. No significant differences existed in the incidence of placental abruption, postpartum hemorrhage and cesarean section between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** For pregnant women with high risk factors for thrombosis, LMWH can be used according to the score to prevent thrombosis, and it is safe and effective.

[Key words] pregnancy; puerperium; deep vein thrombosis; high-risk factors; low molecular weight heparin

孕产妇血液处于高凝状态, 同时因受增大的

子宫压迫, 下肢静脉血液回流速度变慢, 容易发生深静脉血栓(deep venous thromboembolic, DVT), 尤其是下肢DVT^[1]甚至可导致肺栓塞, 严重影响孕产妇和胎儿的生命安全。而高危妊娠孕产妇, 如有血栓病史或家族史, 合并易栓症、系统性红斑狼

[基金项目] 广东省教育厅高水平大学建设经费南方医科大学临床研究启动项目(LC2016PY035)

[作者简介] 肖苑玲, 医学硕士, 主治医师, 主要从事高危妊娠及产前诊断方面的研究。E-mail: 13622893457@163.com

疮(SLE)、干燥综合征等凝血、免疫系统疾病, 双胎妊娠, 合并妊娠高血压、妊娠糖尿病等孕期并发症, 肥胖、多产、剖宫产、产后出血等, 则更容易发生DVT^[2]。因此, 对伴有血栓高发风险的孕产妇, 预防妊娠期及产褥期DVT可降低其死亡风险并避免因DVT而导致的胎儿丢失, 具有重要的临床意义。但目前国内对于如何预防孕产妇血栓形成的报道较少。自2019年1月以来, 南方医科大学珠江医院对所有孕产妇进行血栓高危因素评分, 并针对有高风险因素的孕产妇应用低分子肝素(LMWH)预防血栓形成, 取得了满意效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集南方医科大学珠江医院2019年1月—2020年7月应用LMWH预防DVT形成的1099例高危妊娠病例作为LMWH组。因2019年之后评估有血栓高危因素的孕产妇均常规使用了LMWH预防血栓形成, 故选取2016年1月—2018年12月未使用LMWH的2107例高危妊娠病例作为对照组。DVT的诊断依据为: 患者出现患肢疼痛、肿胀或头痛等症状, 查体患肢(如腿围)较对侧增大、腓肠肌压痛等, 凝血功能检查D-二聚体可升高。确诊依据为血管超声检查提示DVT形成。本研究已通过南方医科大学珠江医院伦理委员会批准。

1.2 观察指标 包括孕产妇的年龄, 孕产次, 受孕方式, 孕前的体重指数, 是否有血栓病史或家族史, 是否有吸烟、饮酒、吸毒等不良嗜好, 分娩方式, 是否有妊娠期合并症及并发症(如妊娠高血压、系统性红斑狼疮、易栓症、妊娠糖尿病等), 是否有分娩并发症如产后出血等。应用LMWH前及应用期间每月定期复查血常规、凝血功能、肝肾功能等指标。

1.3 血栓高危因素评分标准及LMWH使用时间 参考相关文献^[3]及2015年英国皇家妇产科医师学会(RCOG)指南^[4], 对所有孕产妇进行血栓高危因素评分(表1)。主要依据患者的年龄、产次、体重指数、受孕方式(是否为人工受孕)、分娩方式(是否为剖宫产)、是否为多胎妊娠、有无孕前血栓病史及血栓家族史、有无孕期并发症及合并症(如妊娠糖尿病、妊娠高血压疾病、易栓症、抗磷脂综合征等)、有无胎膜早破(>24 h)、是否发生产后出血等进行综合评分。评分分为产前 ≥ 4 分, 产前=3分, 产后 ≥ 3 分, 产后=2分。对产前评分 ≥ 4 分者, 早孕期开始应用LMWH预防血栓形成; 产前评分=3分者, 孕28周开始预防应用LMWH。产后评分 ≥ 3 分者, 产后至少使用LMWH 7 d; 产后评分=2分者, 住院期间使用LMWH。孕期有血栓形成或既往有

表1 妊娠期及产褥期VTE危险因素评分标准

Tab.1 Scoring criteria of VTE risk factors in high-risk pregnant women during pregnancy and puerperium

危险因素	分数
高龄产妇(≥ 35 岁)	1
多产(产次 ≥ 3 次)	1
肥胖	1
吸烟或吸毒史	1
本次妊娠发生子痫前期	1
妊娠糖尿病	1
ART/IVF受孕	1
多胎妊娠	1
剖宫产	1
急诊剖宫产	2
产后出血(>1000 ml或需要输血)	1
胎膜早破>24 h	1
本次妊娠早产	1
本次妊娠胎死宫内	1
下肢或外阴静脉曲张	1
VTE病史(手术相关的除外)	4
与手术相关的VTE病史	3
已知的高危易栓症 ^a	3
无明显诱因的家族史, 或一级亲属患与雌激素相关的VTE	1
已知的低危易栓症 ^b (无VTE病史)、合并内科疾病(如活动性SLE、抗磷脂综合征、干燥综合征等)	1

VTE. 静脉血栓栓塞症; ART/IVF. 辅助生殖技术/体外受精; SLE. 系统性红斑狼疮; ^a高危易栓症: 抗凝血酶原缺乏、Leiden V因子缺乏、凝血酶原G20210A双杂合子突变、或其中之一为纯合子突变; ^b低危易栓症: Leiden V因子缺乏或凝血酶原G20210A杂合子突变; 对于存在易栓症的妇女(一级亲属患VTE)来说, 产后预防血栓形成应持续6周。

DVT病史者, 产后LMWH使用42 d。

1.4 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以例(%)表示, 两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 两组孕产妇年龄, 使用LMWH前血小板计数、纤维蛋白原及D-二聚体等凝血功能指标差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

2.2 并发症比较 LMWH组产前血栓高危因素评分 ≥ 4 分者3例、=3分者37例, 产后评分 ≥ 3 分者476例、=2分者583例; 应用LMWH后孕期及产褥期无新发血栓形成。对照组产前血栓高危因素评分 ≥ 4 分者4例、=3分者18例, 产后评分 ≥ 3 分者816例、=2分者1269例; 孕期及产褥期共有24例发生DVT, 其中下肢DVT 22例, 上肢DVT 1例, 颈静脉DVT 1例。两组DVT发生率比较差异有统计学意义($P = 0.000$, 表3)。LMWH组产前评分 ≥ 3 分者发生胎盘早剥2例(2/40), 对照组产前评分 ≥ 3 分者发生

胎盘早剥1例(1/22), 两组产前胎盘早剥发生率比较差异无统计学意义($P=0.931$)。两组产后2 h出血量、剖宫产率、新生儿出生天数、新生儿窒息率等比较差异均无统计学意义($P>0.05$, 表3)。两组使用

LMWH期间均定期监测血常规、凝血功能、肝肾功能等指标, 均未发生严重血小板减少、凝血功能异常、肝肾功能损害。孕期均未发生颅内出血、严重的皮下出血等出血并发症。

表2 两组高危妊娠患者一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 The general data of the pregnant women with high risk factors in two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	血小板($\times 10^9/L$)	纤维蛋白原(g/L)	D-二聚体(mg/L)
LMWH组($n=1099$)	30.11 \pm 0.14	238.1 \pm 80.13	4.35 \pm 1.16	1.79 \pm 1.85
对照组($n=2107$)	29.90 \pm 0.17	206.6 \pm 50.08	4.28 \pm 0.75	1.68 \pm 1.54
<i>P</i>	0.344	0.079	0.205	0.803

LMWH. 低分子肝素

表3 两组高危妊娠患者并发症情况比较

Tab.3 Comparison of the complications between the pregnant women with high risk factors in two groups

组别	DVT(例)	产后2 h出血量(ml, $\bar{x}\pm s$)	剖宫产率(%)	新生儿出生天数(d, $\bar{x}\pm s$)	新生儿窒息率(%)
LMWH组($n=1099$)	0	182.25 \pm 120.62	37.5(412/1099)	270.39 \pm 10.71	1.6(18/1099)
对照组($n=2107$)	24	165.00 \pm 68.58	38.9(819/2107)	268.73 \pm 13.78	1.5(31/2107)
<i>P</i>	0.000	0.325	0.445	0.529	0.715

LMWH. 低分子肝素; DVT. 深静脉血栓

3 讨 论

静脉血栓形成的高危因素主要为血流淤滞、血管损伤及高凝状态^[5]。目前的观点认为, 高危妊娠孕产妇较正常妊娠孕产妇更容易发生DVT^[6], 需根据高危评分常规预防DVT的形成。而高龄(>35周岁)、孕前肥胖、多胎妊娠是孕妇DVT形成的高危因素^[7]。妊娠期DVT的发生率随孕妇体重的增加而增高, >35岁孕产妇发生静脉血栓栓塞症的相对危险度增加约2倍^[8]。有研究发现, 对于高危妊娠孕产妇, 产程延长、合并妊娠高血压疾病、产后出血等均可增加其血栓形成的风险^[9]。合并易栓症、SLE等凝血系统疾病、自身免疫系统疾病等亦是导致妊娠期DVT形成的重要原因^[10]。还有研究发现, 妊娠糖尿病患者存在血小板活化现象, 长期高血糖可损伤血管内皮, 使血栓形成发生率增高^[11], 因此, 本研究将妊娠糖尿病也纳入血栓形成的高危因素。本课题组既往研究发现, 大部分发生DVT的孕产妇均存在高危因素^[12], 因此, 很有必要对孕产妇进行血栓高危因素评分, 并根据评分结果有针对性地预防血栓形成, 以避免孕产妇发生DVT。

目前对于血栓的预防及治疗仍主要采用生活方式干预及注射LMWH^[13]。LMWH对Xa和XIIIa因子的抑制作用较强, 但对血小板功能的影响较小, 因此可减少出血等不良反应。此外, LMWH与血浆蛋白结合能力低, 生物利用度更高^[14]。同时, LMWH不通过胎盘, 不引起胎儿畸形, 安全可靠^[15]。但是, 对具有血栓形成高危因素的孕产妇, LMWH的使

用时间目前尚无定论。本研究对产后高危因素评分 ≥ 3 分者(除外血栓病史及孕期血栓形成者)统一采用产后注射LMWH 7 d的方案, 并嘱产妇尽量避免长期卧床, 所有产妇均未发生血栓。此方法提高了患者的依从性, 同时减少了长时间使用LMWH带来的不利影响。本研究在LMWH治疗期间定期监测孕产妇的相关血液学指标, 因此未发生严重血小板减少、肝肾功能损害、颅内出血等并发症, 与对照组比较, LMWH组孕妇产后2 h出血量未见增加, 胎盘早剥发生率、剖宫产率、新生儿窒息率及早产发生率均未增高。

综上所述, 本研究结果表明, LMWH能有效预防孕产妇发生DVT, 且安全性高。因此, 临床上应对所有孕产妇进行血栓高危因素评分, 对有血栓形成高风险的孕产妇根据评分结果采取相应的预防措施, 可有效避免孕产妇发生DVT, 降低孕产妇并发症及死亡发生率, 并减少因此带来的胎儿丢失。孕期及产褥期应用LMWH不增加产前、产后出血量, 未增高剖宫产率、早产及新生儿窒息率等, 提示其安全、有效, 无明显不良反应。但本研究为回顾性研究, 且观察指标有限, 后续将进一步进行前瞻性对照研究, 更深入地探讨LMWH对孕产妇DVT的预防作用, 同时可结合物理治疗如下肢气压治疗等, 以达到更好的预防血栓形成的效果。

【参考文献】

- [1] Zeng HL, Deng YF, Sheng XL. Investigation and early diagnosis of venous thrombosis of lower limbs in the third trimester[J]. J Clin Exper Med, 2018, 17(8): 859-861. [曾慧琳, 邓宇芳, 盛霞

- 玲. 妊娠晚期下肢静脉血栓影响因素调查与早期诊断[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(8): 859-861.]
- [2] Khan F, Vaillancourt C, Bourjeily G. Diagnosis and management of deep vein thrombosis in pregnancy[J]. *BMJ*, 2017, 357: j2344.
- [3] Zhang CM, Yang T, Yan LL, *et al*. Clinical characteristics and risk factors of deep venous thrombosis of lower limbs in pregnant women[J]. *Med Pharm J Chin PLA*, 2019, 31(1): 49-53. [张春梅, 杨涛, 闫莉丽, 等. 围产期下肢深静脉血栓形成的临床特征及危险因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(1): 49-53.]
- [4] Chen Y, Dai Y, Song J, *et al*. Establishment of a risk assessment tool for pregnancy-associated venous thromboembolism and its clinical application: protocol for a prospective observational study in Beijing[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19(1): 294.
- [5] Li XQ, Zhang FX, Wang SM. Guidelines for the diagnosis and treatment of deep vein thrombosis (3rd Ed)[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 32(9): 807-812. [李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9): 807-812.]
- [6] Wei L, Chen Y. Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium[J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2021, 30(5): 726-730. [危玲, 陈奕. 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症风险评估及预防[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(5): 726-730.]
- [7] Fu LY, Zeng XM. Effect of enoxaparin sodium on preventing venous thrombosis in high-risk pregnant women after cesarean section[J]. *Anhui Med Pharm J*, 2020, 24(12): 2532-2534. [傅兰勇, 曾笑梅. 依诺肝素钠预防高危产妇剖宫产术后静脉血栓形成疗效分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(12): 2532-2534.]
- [8] Huang H, Zhang J. Application of anticoagulation medications in venous thromboembolism during pregnancy[J]. *Pract Pharm Clin Rem*, 2019, 22(12): 1233-1237. [黄桦, 张峻. 抗凝药物在妊娠期静脉血栓栓塞疾病中的应用[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(12): 1233-1237.]
- [9] Wen T, Wright JD, Goffman D, *et al*. Postpartum venous thromboembolism readmissions in the United States[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(4): 401.e1-401.e14.
- [10] Lian Y, Wang XT. Evaluation of the screening and anticoagulation therapy for inherited thrombophilias in pregnancy[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2017, 33(7): 678-684. [连岩, 王谢桐. 遗传性易栓症的妊娠期筛查与抗凝治疗评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(7): 678-684.]
- [11] Catanzarite T, Bremner S, Barlow CL, *et al*. Pelvic muscles' mechanical response to strains in the absence and presence of pregnancy - induced adaptations in a rat model[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(5): 512.e1-512.e9.
- [12] Xiao YL, Pan SL, Zhou MP, *et al*. Risk factors analysis and prevention of deep vein thrombosis during pregnancy and puerperium[J]. *Guangdong Med J*, 2020, 41(S): 154-156. [肖苑玲, 潘石蕾, 周曼萍, 等. 妊娠期及产褥期深静脉血栓栓塞症形成高危因素分析及防治[J]. 广东医学, 2020, 41(S): 154-156.]
- [13] Xu YJ, Sun ZZ, Di SS, *et al*. Low molecular weight heparin for the prevention and treatment of hypertensive disorders complicating pregnancy: a meta-analysis[J]. *J Zhengzhou Univ (Med Sci)*, 2019, 54(4): 587-592. [许雅娟, 孙宗宗, 翟闪闪, 等. 低分子肝素防治妊娠期高血压疾病的效果和安全性[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(4): 587-592.]
- [14] Zhang LN, Zhang SY. Clinical observation of low molecular weight heparin calcium in prevention of lower extremity venous thrombosis after high-risk maternal cesarean section[J]. *Med Inform*, 2019, 32(21): 95-97. [张丽娜, 张胜英. 低分子肝素钙预防高危产妇剖宫产术后下肢静脉血栓的临床观察[J]. 医学信息, 2019, 32(21): 95-97.]
- [15] Chen R. Application of low molecular weight heparin in prevention and treatment of perioperative thrombus in pregnancy induced hypertension[J]. *Women Health Res*, 2019, (15): 30-31. [陈荣. 低分子肝素在妊高征围手术期血栓防治中的应用[J]. 中外女性健康研究, 2019, (15): 30-31.]

(收稿日期: 2021-01-21; 修回日期: 2021-02-13)

(责任编辑: 张小利)