·综 述·

磺达肝癸钠在产科中的应用进展

朱玉蓉，王昱博，郑海英，杨 涛*
（甘肃省妇幼保健院药学部，甘肃兰州 730050）

摘要：磺达肝癸钠是首个人工合成的戊糖类选择性Ⅹa因子抑制剂。由于其具有较强的抗凝活性及一定的安全性，在临床上被广泛应用。尤其对于低分子肝素不耐受或发生肝素诱导的妊娠期血小板减少症患者，磺达肝癸钠已成为首选抗凝治疗药物。磺达肝癸钠通过抑制Ⅹa因子活性且不与血小板作用，这使得其在静脉血栓栓塞、复发性流产和胎儿生长受限等产科相关疾病中有一定应用价值。该文综述磺达肝癸钠在产科相关疾病治疗方面的临床应用，以供临床参考。

关键词：磺达肝癸钠；产科；静脉血栓栓塞；临床应用
中图分类号：R714.21 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)05-0523-006
引用：朱玉蓉, 王昱博, 郑海英, 等. 磺达肝癸钠在产科中的应用进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(5): 523-528. DOI：10.13683/j.wph.2025.05.016

The application progress of fondaparinux in obstetrics

ZHU Yurong, WANG Yubo, ZHENG Haiying, YANG Tao*
(*Department of Pharmacy, Gansu Provincial Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou 730050, Gansu Province, China*)

Abstract: Fondaparinux is the first artificially synthesized selective factor Ⅹa inhibitor of pentose. Due to its strong anticoagulant activity and certain safety, it is widely used in clinical practice. Especially for patients with low-molecular-weight heparin intolerance during pregnancy or those with heparin-induced thrombocytopenia, fondaparinux has become the preferred anticoagulant therapeutic drug. Fondaparinux has certain application value in obstetric related diseases such as venous thromboembolism, recurrent miscarriage and fetal growth restriction by inhibiting the activity of factor Ⅹa and not reacting with platelets. This article reviewed the clinical application of fondaparinux in the treatment of obstetrical-related diseases for clinical reference.

Key words: fondaparinux; obstetrics; venous thromboembolism; clinical application

静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE）是孕产妇死亡的重要原因[1]。目前低分子肝素（low-molecular-weight heparin，LMWH）已取代肝素（heparin）成为预防和治疗妊娠期VTE的首选药物。LMWH在肝素诱导的血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia，HIT）中安全性较佳，且可减少监测需求[2]。然而，约20%的孕妇使用LMWH会出现过敏反应，包括荨麻疹（Ⅰ型超敏反应）、血管炎引起的皮肤坏死（Ⅲ型超敏反应）及HIT[3]。当出现LMWH不耐受时，抗凝治疗的替代选择成为临床治疗需重点关注的问题。

磺达肝癸钠（fondaparinux）是首个人工合成的戊糖类选择性Ⅹa因子抑制剂，被用于预防和治疗深静脉血栓形成（deep venous thrombosis，DVT）及肺栓塞（pulmonary embolism，PE）[4]。目前其被批准的适应证包括预防下肢重大骨科术后VTE事件

收稿日期：2024-11-20；**修回日期：**2025-03-31
作者简介：朱玉蓉，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：杨涛，主管药师，研究方向：临床药学。
基金项目：甘肃省中医药科研课题(GZKP-2023-30)；甘肃省卫生健康行业科研项目(GSWSKY2024-82)

的发生；治疗伴或不伴有 ST 段抬高型急性冠脉综合征（acute coronary syndrome）[5]。磺达肝癸钠不含来源于动物的成分，生物利用度极高，其不经肝脏代谢，大多以原形经肾脏排泄，相较于 LMWH 其引起的不良事件更少 [6]。同时，磺达肝癸钠不与血小板结合，不抑制血小板聚集，且不与血小板因子 4 相互作用，故极少发生 HIT[7]。因此，磺达肝癸钠成为发生肝素不耐受或 HIT 孕妇替代抗凝治疗药物，现将其在产科中的应用进展作综述，以供临床参考。

1 防治 VTE

妊娠相关 VTE 可造成严重的血栓性并发症，影响母体及胎儿的生存质量。一项研究 [8] 显示，出血及 PE 分别占孕产妇死亡原因的 10% 和 13%。与非妊娠女性相比，妊娠期及产褥期 VTE 的发病率增加 4 ～ 5 倍，VTE 风险也随孕周增加而增高。妊娠早、中期，VTE 风险约增加 2 倍，妊娠晚期增加至 9 倍，产后 VTE 风险最高 [9]。妊娠期 VTE 的发生跟孕产妇的病理生理变化相关。妊娠期女性血液处于高凝状态，血小板凝聚性增强，血液中纤维蛋白原增多，同时增大的子宫压迫盆腔静脉，阻碍下肢静脉血液回流，血流速度慢，易形成静脉血栓。分娩过程、妊娠期静脉扩张增加，分娩时血管损伤以及卧床均会增加产后 VTE 的发生风险 [10]。

2015 年英国皇家妇产科医师学会（Royal College of Obstetricians and Gynecologists，RCOG）发布《降低妊娠和产褥期静脉血栓栓塞症风险指南》[11]，首次提出对妊娠期女性进行 VTE 相关风险评估以指导预防策略。指南提出若在产前阶段评分≥ 4 分，应考虑自孕早期开始预防血栓；评分＝ 3 分，应考虑自孕 28 周起预防血栓。在产后阶段若评分≥ 2 分，应考虑产后至少 10 天内预防血栓；若产褥期延长住院（≥ 3 天）或再入院应考虑预防血栓形成。LMWH 是推荐的首选用药，磺达肝癸钠被推荐用于对 LMWH 或肝素有严重过敏反应或发生 HIT 的孕产妇使用。一项研究 [12] 首次报道 1 例 24 岁的女性在妊娠 34 周时因急性 PE 就诊，最初使用肝素和 LMWH 治疗，病情进展为 HIT；随后，接受磺达肝癸钠治疗，血小板恢复正常，且未发生静脉栓塞直至出院。由此奠定了磺达肝癸钠在发生 HIT 的孕产妇中的应用基础。而针对肝素不耐受患者，一项研究 [13] 中，所有患者由于对 LMWH 过敏后期均换为磺达肝癸钠，结果显示，整个妊娠期未有患者发生 VTE 复发，只有 1 例（1.5%）在使用期间出现皮疹，提示磺达肝癸钠在肝素不耐受患者中具有一定的有效性和安全性。一项研究 [14] 结果显示，从入院到出院后 3 个月，症状性 VTE 的总发生率为 0%，共有 10 例患者发生出血事件。提示使用磺达肝癸钠预防剖宫产术后 VTE 的安全性较佳。但因磺达肝癸钠部分可在体内通过胎盘屏障 [4]，因此其是否能成为 LMWH 的替代治疗还需更多大型、多中心临床研究来验证。

2 复发性流产（recurrent spontaneous abortion，RSA）

RSA 的定义目前尚存争议，主要集中在流产孕周、流产次数、流产是否连续发生以及是否包含生化妊娠等方面。国内专家共识将 RSA 定义为连续发生 2 次及以上妊娠 28 周前的胚胎丢失，包括生化妊娠 [15]。国外相关指南则更强调“反复妊娠丢失”。RSA 的病因复杂多样，而血栓前状态（prethrombotic state，PTS）与 RSA 密切相关。基于 PTS 的病理机制，抗血栓治疗被认为是 RSA 合并 PTS 的有效治疗方法 [16]。目前指南推荐对于合并 PTS、抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome）及自身免疫性疾病的 RSA 抗凝治疗首选 LMWH，考虑到胎儿的安全性，磺达肝癸钠仅被推荐用于以下情况：使用肝素或 LMWH 出现中、重度肝功能损伤，出现 HIT 以及出现较大的绒毛膜下血肿 [16]。

合并 PTS 的 RSA 患者血液高凝状态会导致子宫、胎盘血流状态改变，局部组织易形成微血栓，形成胎盘纤维沉着、胎盘梗死灶，从而引起胚胎缺

血缺氧，最终导致胚胎发育不良或流产[17]。磺达肝癸钠可有效改善患者血液高凝状态，其戊糖结构与抗凝血酶（antithrombin，AT）的赖氨酸残基结合，导致 AT 的构象发生变化，增强其对 X a 因子的抑制效果，相较于 LMWH 约增强 340 倍。一项研究[18]显示，合并 PTS 的 RSA 患者在接受抗凝治疗 3 个月后，磺达肝癸钠组患者血栓弹力图参数较治疗前显著改善，提示磺达肝癸钠可显著改善合并 PTS 的 RSA 患者的血液高凝状态。对于妊娠期女性，高凝状态的改变可预防子宫内膜微血栓的形成，从而达到保胎目的。一项国内研究[19]显示，RSA 患者妊娠后给予磺达肝癸钠抗凝治疗的活产率为 68.9%，提示磺达肝癸钠具有一定的保胎效果。而与 LMWH 相比，一项 meta 分析[20]结果显示，磺达肝癸钠与 LMWH 具有相似的活产率和流产率，且不良事件发生率更低，或能成为 LMWH 的替代治疗选择。但因磺达肝癸钠微量通过胎盘屏障，且在妊娠期的应用数据不足，因此目前仅为 LMWH 不耐受患者的首选用药。

3 胎儿生长受限（fetal growth restriction，FGR）

FGR 是指经超声评估的胎儿体质量低于相应孕周胎儿应有体质量的第 10 百分位数[21]。近年研究[22]表明，母体血液高凝状态及胎盘局部梗死与 FGR 的发生密切相关。抗凝治疗可改善血液高凝状态，降低血液黏滞度，减少血管阻力，改善胎盘血供，促进胎儿生长发育。研究[23]显示，LMWH 能改善胎盘因素导致的 FGR 胎儿的出生体质量、胎盘血流指数，并延长孕周。但对于高危孕妇（包括子痫前期病史、胎盘早剥史、孕 16 周后妊娠丢失史、或 2 次孕 12 周后妊娠丢失史），LMWH 并不能有效预防 FGR[24]。国外尚未见有磺达肝癸钠对 FGR 影响的研究，郭仲杰等[25]对比依诺肝素（enoxaparin）与磺达肝癸钠用于合并有易栓症（thrombophilia）的 RSA 患者妊娠期抗凝治疗的妊娠结局，结果发现，磺达肝癸钠组抗凝治疗后，FGR 发生率为 2.5%，与 LMWH 组（1.36%）相似。两组 FGR 发生率均低于我国平均发生率 6.39% ～ 8.77%[26]。目前 FGR 在抗凝治疗中的获益仍存在不确定性，这可能与其病因复杂有关。

4 卵巢过度刺激综合征（ovarian hyperstimulation syndrome，OHSS）

OHSS 是控制性卵巢刺激后的并发症。作为一种医源性并发症，严重的 OHSS 可能导致包括胸腔积液、急性肾功能不全（acute renal insufficiency）以及静脉血栓形成等危及生命的症状出现，甚至需要终止妊娠[27]。在体外受精的整个周期中，血栓的发生率为 0.11%，致死率为 1/4.5 万～ 1/50 万[28]。血栓通常发生在静脉，多在头颈部。因此，在促排卵过程中，一旦发生血栓前状态，早期预防性抗凝就显得尤为关键。2016 年 RCOG 指南[29]推荐重度 OHSS 患者预防性给予 LMWH。目前国内外尚无关于磺达肝癸钠治疗中重度 OHSS 的研究，但基于其抗血栓强度及对于 LMWH 不耐受患者的优势，未来或是重要研究方向之一。

5 临床应用注意事项

5.1 用法用量

磺达肝癸钠成年人常规 VTE 预防和治疗剂量为一日 1 次，每次 2.5 mg，皮下注射。目前国内外相关妊娠期的研究[18—20]中，其研究剂量也均为一日 1 次，每次 2.5 mg。2022 年《RSA 抗血栓药物治疗中国专家共识》[16]推荐磺达肝癸钠一日 1 次，每次 2.5 mg，用于防治合并 PTS 的 RSA。对于无 VTE 病史的 RSA 患者从确认妊娠开始，全孕期抗凝治疗，分娩后 12 ～ 24 小时继续给药至少至产后 2 周；有 VTE 病史的 RSA 患者则应用药至产后至少 6 周。磺达肝癸钠因其半衰期较长，应于分娩前 5 天停用[30]。

5.2 母胎安全性及注意事项

磺达肝癸钠皮下注射生物利用度极高，不经过肝脏代谢，大多以原形形式经肾脏排泄[31]。磺达肝癸钠理论上可少量通过胎盘屏障[32]，目前美国食品

药品监督管理局推荐为妊娠 B 类药物。临床实际应用过程中，在人类绒毛叶的研究中未观察到磺达肝癸钠可透过胎盘[33]，但一项纳入 5 例妊娠晚期使用磺达肝癸钠（一日 1 次，每次 2.5 mg）的孕妇的研究[34]显示，4 例孕妇的脐带血中抗凝血因子Ⅹa 活性升高，脐带血浆中的磺达肝癸钠浓度约为母体血浆中的 1/10，提示磺达肝癸钠可能透过胎盘。目前国内外针对磺达肝癸钠在妊娠期应用的研究较少，安全性缺乏数据支撑，因此考虑到胎儿的安全性，磺达肝癸钠仍不推荐作为一线用药。

基于磺达肝癸钠药代动力学特点[31]，其清除率随体质量减轻而降低，体质量＜ 50 kg 的患者出血风险增加，应谨慎使用。同时，由于磺达肝癸钠经肾脏排泄，因此肌酐清除率＜ 20 mL/min 的患者禁用；肌酐清除率为 20 ～ 50 mL/min 的患者，给药剂量应减少至一日 1 次，每次 1.5 mg；肌酐清除率＞ 50 mL/min 的患者无需减少给药剂量。

5.3 磺达肝癸钠致出血的处理

目前报道的磺达肝癸钠常见不良反应包括出血、皮肤瘀斑及注射部位皮肤反应[14,19—20]。LIU 等[19]研究发现，接受磺达肝癸钠治疗后患者的凝血酶原时间、凝血酶时间以及活化部分凝血活酶时间显著长于 LMWH 组，纤维蛋白原显著低于对照组，表明磺达肝癸钠治疗后凝血酶指标较 LMWH 改善更明显，但出血事件发生率与 LMWH 无显著差异，提示磺达肝癸钠具有更好的抗凝效果且不会增加出血风险。当发生严重出血事件时，维生素 K 和鱼精蛋白无法逆转磺达肝癸钠的抗凝作用。《磺达肝癸钠药学实践专家共识》[5]推荐对于磺达肝癸钠所致的出血，活化凝血酶原复合物浓缩物及重组活化因子Ⅶ可部分逆转磺达肝癸钠的抗凝活性。透析治疗可部分去除磺达肝癸钠。研究[20—21]显示，与接受 LMWH 治疗的患者相比，接受磺达肝癸钠患者的皮肤瘀斑和注射部位皮肤反应发生率较低。而对于使用 LMWH 较常见的肝功能异常，因磺达肝癸钠不经肝脏代谢，对肝脏几乎无影响，各研究[19,35]也显示磺达肝癸钠导致肝功能异常的风险明显低于 LMWH。因此，对于使用 LMWH 发生肝功能异常的患者，可考虑更换为磺达肝癸钠。

6 结语

基于磺达肝癸钠的作用机制，其抗凝血活性较强且并不影响功能性凝血指标，因此具有一定的有效性和安全性，奠定了其在抗凝治疗决策中的重要地位。在产科相关领域的应用中，考虑到磺达肝癸钠会少量通过胎盘，基于胎儿的安全性，目前国内外指南仅推荐其作为妊娠期使用 LMWH 不耐受或发生 HIT 患者的首选抗凝药物。随着临床研究的不断深入，磺达肝癸钠被发现具有良好的保护胎儿供氧、改善凝血功能以及预防静脉血栓等作用，从而达到保胎的效果。但目前国内外指南针对其在妊娠期使用的数据较少，安全性还未得到充分验证，因此在未来需开展更多大型多中心临床研究。同时基于产科领域疾病治疗的需求，也可继续探索其在妊娠并发症［高血压（hypertension）、糖尿病（diabetes mellitus）］及辅助生殖技术中的应用，扩展该药在临床上的应用范围，为临床治疗提供更多选择。

参考文献：

[1] NICHOLS KM, HENKIN S, CREAGER MA. Venous thromboembolism associated with pregnancy: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(18): 2128-2141.

[2] MICHOTA F, MERLI G. Anticoagulation in special patients populations: Are special dosing considerations required?[J]. Cleve Clin J Med, 2005, 72: S37-S42.

[3] SCHINDEWOLF M, GOBST C, KROLL H, *et al*. High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(1): 131-139.

[4] BAUER KA, HAWKINS DW, PETERS PC, *et al*. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: the first in a new class of antithrombotic agents - the selective factor Ⅹa inhibitors[J]. Cardiovasc Drug Rev, 2002, 20(1): 37-52.

[5] 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.

[6] ZHANG Y, ZHANG M, TAN L, *et al*. The clinical use of fondaparinux: a synthetic heparin pentasaccharide[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 163: 41-53.

[7] SCHINDEWOLF M, STEINDL J, BEYER-WESTENDORF J, *et al*. Use of fondaparinux off-label or approved anticoagulants for management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(21): 2636-2648.

[8] BERG CJ, CALLAGHAN WM, SYVERSON C, *et al*. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005[J]. Obstet Gynecol, 2010, 116(6): 1302-1309.

[9] JACKSON E, CURTIS KM, GAFFIELD ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review[J]. Obstet Gynecol, 2011, 117(3): 691-703.

[10] BUKHARI S, FATIMA S, BARAKAT AF, *et al*. Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period[J]. Eur J Intern Med, 2022, 97: 8-17.

[11] ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium[EB/OL]. (2015-04-13)[2024-05-16]. https://www.rcog.org.uk/media/m4mbpjwi/gtg-no37a-2015_amended-2023.pdf.

[12] CIURZYNSKI M, JANKOWSKI K, PIETRZAK B, *et al*. Use of fondaparinux in a pregnant woman with pulmonary embolism and heparin-induced thrombocytopenia[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(5): CS56-CS59.

[13] WINGER EE, REED JL. A retrospective analysis of fondaparinux versus enoxaparin treatment in women with infertility or pregnancy loss[J]. Am J Reprod Immunol, 2009, 62(4): 253-260.

[14] KAWAGUCHI R, HARUTA S, KOBAYASHI H. Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis with fondaparinux in women at risk after cesarean section[J]. Obstet Gynecol Sci, 2017, 60(6): 535-541.

[15] 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.

[16] 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. 复发性流产抗血栓药物治疗中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(12): 1207-1217.

[17] LIU X, CHEN Y, YE C, *et al*. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and metaanalysis[J]. Hum Reprod, 2021, 36(5): 1213-1229.

[18] ZHAO L, BI S, FU J, *et al*. Retrospective analysis of fondaparinux and low-molecular-weight heparin in the treatment of women with recurrent spontaneous abortion[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 717630.

[19] LIU C, MA C, HAO Y. Fondaparinux results in similar pregnancy outcomes with lower adverse reaction rates compared to low molecular weight heparin in chinese recurrent miscarriage women[J]. Tohoku J Exp Med, 2024, 262(2): 125-131.

[20] MU F, WANG M, HUANG J, *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.

[21] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎儿生长受限专家共识(2019版)[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(6): 361-380.

[22] Nardozza LM, Caetano AC, Zamarian AC, *et al*. Fetal growth restriction: current knowledge[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 295(5): 1061-1077.

[23] Rasheedy R, El Bishry G, Tarek R. Maternal low molecular weight heparin versus sildenafilcitrate for fetal growth restriction:a randomized, parallel groups, open-label clinical trial[J]. J Perinatol, 2020, 40(5): 715-723.

[24] Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, *et al*. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials[J]. Lancet, 2016, 388(10060): 2629-2641.

[25] 郭仲杰, 刘春霞, 郭晓霞, 等. 依诺肝素与磺达肝癸钠用于复发性流产患者妊娠期抗凝治疗的对比[J]. 当代医学, 2020, 26(30): 5-8.

[26] 瞿琳, 孙丽洲. 高龄孕妇胎儿生长受限的病因甄别和监测[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(6): 611-616.

[27] 武天睿, 孟昱时. 卵巢过度刺激综合征的发病机制及预防药物研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(3): 401-406.

[28] 孙雯, 王彬. 血栓——辅助生殖助孕中最严重的并发症[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(10): 3-6.

[29] ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. The management of ovarian hyperstimulation syndrome[EB/OL]. (2016-02-26)[2024-05-16]. https://www.rcog.org.uk/media/or1jqxbf/gtg_5_ohss.pdf.

[30] QUEENSLAND CLINICAL GUIDELINES. Venous thromboembolism(VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium[EB/OL]. (2020-03-01)[2024-05-16]. https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0011/140024/g-vte.pdf.

[31] DONAT F, DURET JP, SANTONI A, *et al*. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers[J]. Clin Pharmacokinet, 2002, 41 Suppl 2: 1-9.

[32] LAGRANGE F, BRUN JL, VERGNES MC, *et al*. Fondaparinux sodium does not cross the placental barrier: study using the *in-vitro* human dually perfused cotyledon model[J]. Clin Pharmacokinet, 2002, 41(Suppl 2): 47-49.

[33] DEMPFLE CE. Minortransplacental passage of fondaparinux *in vivo*[J]. N Engl J Med, 2004, 350(18): 1914-1915.

[34] 陈慧, 乔宠, 伍骏研, 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.

[35] 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.

(编辑：沈佳婕)

