

综述

复发性流产常用抗凝及抗血小板药物妊娠期暴露的安全性

孙 思, 赵爱民

上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科, 上海 200120

[摘要] 复发性自然流产指连续发生2次及以上妊娠28周之前的胚胎或胎儿丢失, 是危害女性生殖健康最常见的妊娠并发症之一。复发性流产病因复杂, 主要包括染色体(基因)异常、女性生殖道解剖异常、内分泌因素、免疫学异常、血栓前状态、感染因素等多个方面。研究证实, 针对血栓前状态及自身免疫异常导致的复发性流产患者, 采用抗凝及抗血小板药物治疗能明显改善患者再次妊娠结局。目前临床上常用的抗凝药物包括肝素、肝素类似物、华法林等, 常用的抗血小板药物有阿司匹林、氯吡格雷等。然而, 妊娠期使用这些药物对母胎的安全性一直是人们关注的热点, 该文就妊娠期暴露上述药物的母胎安全性研究进行综述。

[关键词] 复发性流产; 抗凝剂; 抗血小板药物; 肝素; 肝素类似物; 华法林; 阿司匹林; 安全性

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.03.021 **[中图分类号]** R473.7 **[文献标志码]** A

Safety of anticoagulants and antiplatelet drugs in patients with recurrent spontaneous abortion during pregnancy

SUN Si, ZHAO Ai-min

Department of Obstetrics and Gynecology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200120, China

[Abstract] Recurrent spontaneous abortion (RSA) is defined as the loss of at least two consecutive pregnancies before the 28th week of gestation. RSA is a complicated pathological condition caused by multiple factors including genetic abnormalities, anatomical factors, endocrine disorders, immune abnormalities, prethrombotic state (PTS) and infection factors. Studies have suggested that anticoagulation and antiplatelet therapy could significantly improve the pregnancy outcomes of RSA patients with PTS and autoimmune abnormalities. Frequently used anticoagulants and antiplatelet drugs are heparin, heparinoid, warfarin, aspirin and clopidogrel. However, the maternal and fetal safety after the use of these drugs during pregnancy has long been concerned. Safety of anticoagulants and antiplatelet drugs in patients with recurrent spontaneous abortion during pregnancy is reviewed.

[Key words] recurrent spontaneous abortion; anticoagulants; antiplatelet drug; heparin; heparinoid; warfarin; aspirin; safety

众所周知, 妊娠期孕妇血液处于生理性高凝状态, 孕妇体内凝血因子Ⅶ的水平较非妊娠期升高10倍, 凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ, 纤维蛋白原和 von Willebrand 因子也升高1倍以上, 蛋白S的水平随着妊娠的进展进一步降低^[1], 纤维蛋白溶解能力在妊娠过程中受到抑制, 分娩后24~48 h内迅速恢复至正常范围^[2]。妊娠期生理性高凝状态是促使产后快速止血的重要生理机制, 而妊娠期病理性高凝状态则会导致胎盘微循环障碍, 这将增加复发性自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA)、胎死宫内、胎儿发育迟缓、羊水过少及子痫前期等妊娠并发症的发生风险, 严重者可引发母体血栓栓塞疾病, 如静脉血

栓栓塞、肺栓塞等, 威胁母体生命安全。这种病理性高凝状态称为血栓前状态 (prethrombotic state, PTS), 可分为遗传性PTS和获得性PTS。前者包括凝血因子V Leiden突变、凝血酶原G20210A突变、抗凝血酶缺陷、蛋白C和蛋白S缺陷症、亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变 (遗传性高同型半胱氨酸血症) 等; 后者包括抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS)、获得性高同型半胱氨酸血症以及自身免疫疾病、高血压、糖尿病、慢性肾病等伴有血管内皮损伤的内科疾病^[3]。为了改善PTS患者血液高凝状态, 预防RSA等妊娠并发症, 妊娠期抗凝和抗血小板治疗是有效的治疗手段。我们前期的研究发现, 抗血

[基金项目] 国家自然科学基金 (81671481)。

[作者简介] 孙 思 (1994—), 女, 博士生, 电子信箱: sun_si_4@163.com。

[通信作者] 赵爱民, 电子信箱: zamzkh0526@126.com。

[Funding Information] Natural National Science Foundation of China, 81671481.

[Corresponding Author] ZHAO Ai-min, E-mail: zamzkh0526@126.com.



小板治疗可以有效改善 RSA 患者黄体中期子宫血流灌注, 增加内膜较薄的 RSA 患者的内膜厚度, 从而改善 RSA 患者再次妊娠结局^[4]。目前临床上常用的抗凝药物有肝素、肝素类似物、华法林, 抗血小板药物有阿司匹林、氯吡格雷等。然而, 妊娠期使用这些药物对母胎的安全性一直是人们关注的焦点。本文就妊娠期暴露上述药物的母胎安全性的研究进展进行综述。

1 肝素对妊娠的影响

1.1 肝素的作用特点

肝素分为普通肝素 (unfractionated heparins, UFH) 和低分子肝素 (low molecular weight heparins, LMWH), 两者都是通过与抗凝血酶结合发挥抗凝作用。LMWH 是 UFH 化学降解或酶解的产物, 较 UFH 生物活性高, 半衰期更长, 且抗凝血因子 X a/ II a 比值较高, 降低了出血风险^[5]。此外, LMWH 与血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4) 结合率较低, 可大大降低肝素诱导血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 的发生率^[6]。目前, 临床上 LMWH 已基本取代 UFH 成为妊娠期使用的首选肝素制剂。

考虑到应用 LMWH 后的出血风险, 《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》^[7] 将 LMWH 的应用剂量分为预防剂量和治疗剂量; 美国胸科医师协会指南^[8] 则将 LMWH 使用剂量分为小剂量、中等剂量和调节剂量, 认为预防性使用时小剂量或中等剂量均可。RSA 患者应用 LMWH 的目的主要为改善妊娠结局, 而非治疗急性血栓事件, 因此在临床应用中通常选择小剂量或中等剂量, 除非患者有血栓栓塞史或合并血栓事件, 才需要进一步调节剂量。

1.2 肝素的安全性研究

LMWH 相对分子质量相对较大, 无法通过胎盘屏障, 因而妊娠期使用不会对胎儿造成影响, 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 定义为 B 类药物。对母体而言, 据报道^[9], 妊娠期使用 LMWH 引起的并发症主要有出血风险、伤口血肿、过敏反应、HIT、肝素诱导的骨质疏松或骨折等。在 Greer 等^[10] 的系统评价中共纳入了 2 603 例妊娠期使用预防剂量 LMWH 的患者, 严重产前出血、产后出血、伤口血肿、过敏、血小板减少和骨质疏松性骨折的发生率分别为 0.42% (11/2 603)、0.92% (24/2 603)、0.65% (17/2 603)、1.84% (48/2 603)、0.08% (2/2 603) 和 0.04% (1/2 603), 其中血小板减少的

2 例病例并非 HIT。结果显示, 妊娠期预防性使用 LMWH 出现相关并发症的风险极低。Rodger 等^[11] 的 meta 分析纳入 8 项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 共 963 例妊娠患者, 其中 480 例在妊娠期接受了 LMWH 治疗, 另 483 例作为对照, 2 组之间严重产前出血、围生期出血、产后出血的发生率比较, 差异均无统计学意义, 表明妊娠期使用 LMWH 并不会增加出血风险。

皮肤损害是皮下注射肝素最常见的不良反应。文献^[12] 报道, 妊娠期长期使用肝素引起皮肤损害的发生率为 1% ~ 40%。这主要是由于皮肤迟发型超敏反应 (delayed-type hypersensitivity, DTH) 引起的, 其他罕见原因包括 HIT、I 型过敏反应、脓疱病、皮肤坏死等。对于使用 LMWH 引起的皮损, 最重要的是早期鉴别 DTH 和 HIT, 避免漏诊 HIT。

长期使用 UFH 可能导致骨质疏松性骨折, 其发生率为 2.2% ~ 5.0%。然而, 妊娠期长期使用 LMWH 是否会增加骨质疏松、骨折的风险仍有争议。根据既往的妊娠或产褥期长期使用 LMWH 并发生骨质疏松性骨折的病例报道^[13-16], 患者都缺乏长期使用 LMWH 之前的骨密度数据, 无法排除孕前已经存在骨质疏松的可能。此外, 在未使用 LMWH 的正常妊娠妇女中也可观察到与妊娠、分娩相关的骨折。因此无法确定这些应用 LMWH 的患者发生骨质疏松和骨折与使用 LMWH 有关。一些小样本的单中心研究提示, 妊娠期长期使用 LMWH 与骨密度降低无显著关联。Rodger 等^[17] 的一项 RCT 研究发现, 在产后 6 周的骨密度测定中, 妊娠期长期使用预防剂量 LMWH 的 33 例患者与对照组的测定结果差异无统计学意义。Galambosi 等^[18] 测量了 152 名妇女产后的骨密度, 其中 92 名妇女在妊娠期长期使用 LMWH, 剩余的 60 名妇女未使用, 结果提示产后骨密度与孕期 LMWH 的暴露不相关。然而, 迄今为止, 仍缺乏大样本、多中心的 RCT 研究提供更多高质量证据, 还有待进一步研究证实。

HIT 是一种罕见的免疫介导的肝素相关并发症, 但一旦发生, 如果未得到及时治疗, 则会显著增加血栓形成风险, 严重威胁患者的生命安全。HIT 的发生率与使用肝素种类、应用人群和性别有关。一般情况下, UFH > LMWH, 术后抗凝 > 内科治疗 > 妊娠, 女性 > 男性。妊娠期使用 LMWH 发生 HIT 极为罕见, 发生率小于 0.1%^[19-20]。HIT 一般发生在使用肝素后 5 ~ 21d, 如出现不明原因的血小板数量减少基础值的 30%, 尤其是减少 50% 以上, 即便绝对数值仍在正常范围, 也需高度警惕 HIT 的可能, 必须严密动态监测血小板数量, 必要时可通过 4Ts 评分并结合实验室检查综合评估。一旦发生 HIT 应立即停

止使用肝素, 选择替代抗凝剂, 同时进行免疫治疗, 必要时可进行血浆置换, 避免发生严重后果。

2 达那肝素对妊娠的影响

肝素类似物达那肝素是一种来源于动物肠道黏膜组织的类肝素抗凝药, 它与 LMWH 相似, 抗凝血因子 Xa/IIa 比值较高, 出血风险较低, 并且几乎不通过胎盘屏障, 因而妊娠期使用对胎儿是安全的。达那肝素极少与肝素诱导的抗体产生交叉反应, 因此美国血液协会指南^[21]建议将达那肝素作为发生 HIT 时的替代抗凝剂, 但尚缺乏与其他替代抗凝药物效果对比的相关证据。Magnani 等^[22]总结了 91 例因无法耐受 LMWH 而在妊娠期使用达那肝素的病例, 这些孕妇抗凝指征包括既往或急性血栓事件、APS、遗传性 PTS 等, 研究中未发现达那肝素引起的严重母婴不良事件, 认为达那肝素在妊娠期使用是安全的。在一项针对 91 例产科 APS 患者的前瞻性研究中, 同样证实了达那肝素的有效性和安全性^[23]。然而, 由于在妊娠期应用 LMWH 的有效性与安全性已得到广泛证实, 且严重并发症或不良反应的发生率较低, 达那肝素在孕妇中的应用病例数极为有限。目前仍缺乏高质量证据支持达那肝素能够有效改善 RSA 患者的妊娠结局及其母体安全性, 因此仅将其作为孕妇在妊娠期使用 LMWH 出现严重并发症或不良反应时的替代抗凝药物选择。

3 磺达肝癸钠对妊娠的影响

磺达肝癸钠是一种人工合成的戊糖衍生物, 是选择性 Xa 因子抑制剂, 它通过与抗凝血酶结合, 增强 Xa 因子失活能力, 而不与 II 因子或血小板相互作用。磺达肝癸钠无免疫原性, 不引起免疫应答, 因此并发 HIT 的风险极低。虽然在体外胎盘模型的胎儿侧未检测到磺达肝癸钠^[24], 但人体应用的结果却发现磺达肝癸钠可微量通过胎盘进入胎儿循环, 通过屏障的药物剂量极低, 对胎儿几乎不会产生影响^[25]。在 De Carolis 等^[26]的系统评价中, 总结了 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, 妊娠并发症发生率也与普通人群类似。其中, 1 例患者从妊娠 7 周开始注射磺达肝癸钠, 胎儿因先天畸形 (法洛四联症和丹迪-沃克综合征) 而引产。然而由于病例数量有限, 仍需要更大样本的研究来确定药物的安全性。就目前的证据而言, 妊娠期或至少在妊娠早期, 孕妇应谨慎使用磺达肝癸钠。美国胸科医师协会指南^[8]指

出, 对于发生 HIT 或严重过敏反应的孕妇, 不建议使用磺达肝癸钠进行替代治疗。

4 华法林对妊娠的影响

华法林是一种常用的香豆素类抗凝药, 其抗凝机制是通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 的合成从而发挥抗凝作用。由于华法林相对分子质量较低, 很容易通过胎盘屏障到达胎儿体内。目前已经证实, 母体在妊娠期, 尤其在妊娠 6~12 周摄入华法林, 可能导致一种被称为“华法林胚胎病”或“胎儿华法林综合征”的独特胚胎疾病。这种胚胎病最常见的表现为胎儿骨骼和软骨形成障碍, 其特征是点状软骨营养障碍, 表现为点状骨骺、鼻以及四肢发育不良。其他的表现有可能导致胎儿视神经萎缩、小头畸形、智力迟缓、痉挛和肌张力减退等。在妊娠后期尤其是分娩期, 暴露华法林可能导致严重的胎儿出血事件 (如颅内出血) 或死胎^[27]。另外, 有研究^[28]表明, 华法林所导致的不良胎儿结局与使用剂量有关。当每日服用剂量小于 5 mg 时, 相关并发症的发生风险与使用 LMWH 无明显差异, 因此认为每日服用华法林剂量小于 5 mg 时对胎儿是安全的。尽管如此, 仍有母体在妊娠期服用低剂量华法林, 而出现胎儿骨骼发育异常的病例报道^[29]。目前, 华法林在产科的应用指征多为妊娠合并植入人工心脏瓣膜或妊娠合并瓣膜病同时伴有心房颤动者, 而对 RSA 患者, 大多数学者认为华法林并非抗凝首选药, 除非合并瓣膜血栓问题必须使用, 否则应选用其他抗凝药物, 以规避华法林带来的胎儿畸形、出血、死胎等风险。如果必须使用华法林, 则尽量选择妊娠 12 周以后, 并且剂量应控制在每日 5 mg 以下。

5 阿司匹林对妊娠的影响

阿司匹林是一种经典的抗血小板药物, 它通过灭活环氧氧化酶来阻止血栓素 A2 的合成, 从而达到抑制血小板聚集的作用。临床上通常将摄入剂量 ≤ 150 mg/d 定义为低剂量阿司匹林 (low-dose aspirin, LDA)。目前, LDA 已在产科领域得到广泛应用。研究证实, LDA 可有效降低高危孕妇发生先兆子痫的风险, 而在合并 PTS 或自身免疫病的 RSA 患者中, LDA 单独或与 LMWH 联合使用可明显改善患者的凝血状态、子宫胎盘局部血液动力学和微循环, 从而降低流产率, 改善 RSA 患者再次妊娠结局。然而, 妊娠期使用阿司匹林的母胎安全性一直是人们关注的焦点。



5.1 母体风险

长期以来, 妊娠期使用阿司匹林对母体安全的担忧主要包括是否增加母体出血及妊娠并发症的风险。1 项纳入了 10 项 RCT, 共 18 445 例妊娠的 meta 分析表明^[30], LDA 可能轻度增加母体胎盘早剥发生的风险 ($OR=1.35$, $95\% CI 1.05 \sim 1.73$); 然而在其他多项系统评价中并未得出这一结果^[31-33]。2014 年美国预防服务工作组的系统评价^[31]中共纳入 23 332 名妊娠期使用 LDA 的受试者, 并未发现暴露 LDA 增加胎盘早剥的发生率 ($RR=1.17$, $95\% CI 0.93 \sim 1.48$)。此外, 产后出血发生的风险 (22 760 名受试者) 和平均失血量 (2 478 名受试者) 同样未见明显增加。一项 2018 年的 meta 分析^[34]也得出了相似的结论, 并进一步分析得出, 无论 LDA 的摄入量 ≥ 100 mg/d (9 461 名受试者) 还是 <100 mg/d (3 147 名受试者), 都不会增加胎盘早剥或出血的风险。因此, 基于目前的研究证据, 普遍认为在妊娠期间应用 LDA 对母体是安全的, 并不增加母体出血或其他妊娠并发症的风险。

5.2 胎儿风险

由于阿司匹林可以通过胎盘屏障, 妊娠期使用阿司匹林必须关注其可能对胎儿造成的不良影响, 主要包括是否增加胎儿畸形与胎儿出血的风险。

早在 1959 年已发现对妊娠 9 ~ 11 d 的小鼠使用大剂量阿司匹林, 可引起胎鼠多种先天畸形, 其中最多见的为先天性颅脊裂 (无脑合并全脊柱裂)。虽然这种畸形在人类中罕见, 但人类较多见的无脑儿、先天性脊柱裂可能与此有关^[35]。此后, 陆续在动物实验中发现妊娠早期暴露于大剂量阿司匹林与胸骨旁膈疝、腹裂 (畸形)、心脏瓣膜缺损、唇腭裂、隐睾、尿道下裂等先天畸形有关。人类研究的早期文献^[36-38]中曾提出, 妊娠早期服用阿司匹林可能导致胎儿腹裂发生风险增高, 然而这些研究均未说明摄入阿司匹林的剂量, 也没有具体说明妊娠期使用的其他可能造成影响的药物。因此, 上述研究中的结果无法完全归因于 LDA。目前, 已有多项针对妊娠期使用 LDA 的系统评价表明, 妊娠期暴露于 LDA 与胎儿先天性畸形之间无明显关联^[31-33]。此外, 有学者对一项针对妊娠期 LDA 暴露的大型 RCT 研究的受试者进行了追踪随访, 在分娩后 12、18 个月时分别对这些婴儿是否存在畸形、运动障碍、发育迟缓以及技能学习情况进行了调查, 结果发现妊娠期暴露 LDA 并未增加这些问题的发生风险^[39]。

动物研究^[40]中发现母体在妊娠晚期暴露非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 会增加胎儿动脉导管过早闭合的风险, 从而增加新生儿死亡或持

续性肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension, PPHN) 的发生风险。一项病例对照研究^[41]发现, 胎儿在宫内暴露于 NSAIDs 可显著增加 PPHN 的发生风险 ($OR=21.47$, $95\% CI 7.12 \sim 64.71$)。然而妊娠期使用 NSAIDs 对胎儿造成的影响取决于多种因素, 包括药物的种类、剂量、持续时间以及母体服用药物与分娩时的时间间隔, 因此不能简单地将针对 NSAIDs 的研究结果均归因于 LDA。在针对 LDA 的 RCT 研究中, 有超过 30 000 名孕妇在妊娠晚期暴露 LDA, 但并未观察到胎儿或新生儿的死亡率升高^[42], 从而推测 LDA 对胎儿动脉导管收缩能力的影响可以忽略。另外, 有研究者采用超声多普勒血流仪对暴露 LDA 的胎儿动脉导管的血液动力学进行研究, 结果发现暴露组的胎儿动脉导管血流动力学参数与对照组无明显差异^[43]。因此, 就目前的研究证据而言, 多数研究者认为妊娠期暴露 LDA 并不增加胎儿动脉导管过早闭合和 PPHN 的风险。

关于妊娠期 LDA 暴露与新生儿出血事件的关系, 多项 RCT 研究结果提示, LDA 暴露组与对照组的新生儿颅内出血或其他部位出血的发生率无明显差异^[31-32, 42]。综上所述, 现有证据表明, 妊娠期使用 LDA 不会增加胎儿畸形、出血等的风险。

6 其他抗血小板药物对妊娠的影响

除阿司匹林外, 其他抗血小板药物包括双嘧达莫、噻吩吡啶衍生物、GP IIb/ IIIa 受体拮抗剂等。这些药物尚未在妊娠妇女中得到广泛应用, 目前仍缺乏在 RSA 妇女中用于改善妊娠结局的研究报道。对于阿司匹林抵抗或不能耐受的 RSA 患者, 这些抗血小板药物能否替代阿司匹林改善 RSA 患者妊娠结局, 以及妊娠期暴露于这些药物是否对母胎安全造成威胁, 尚缺乏大样本、多中心的 RCT 研究。

7 直接口服抗凝药对妊娠的影响

直接口服抗凝药 (direct oral anticoagulants, DOACs) 包括 Xa 因子特异性抑制剂 (阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班等) 和 IIa 因子特异性抑制剂 (达比加群酯等), 因其给药方式便捷、无需监测凝血指标以及良好的有效性和安全性, 在内科治疗中得到广泛应用。美国 FDA 和欧洲药品管理局指出, 在动物实验中, 妊娠期使用 DOACs 可能增加流产率。目前已有学者利用体外胎盘模型证实 DOACs 能穿透胎盘屏障^[44], 因此无法排除 DOACs 的胎儿毒性作用。Lameijer 等^[45]分析了 140 例妊娠期使用 DOACs 的患者 (包括 1 例 PTS 患者, 其余为合并血栓患

者), 其中 39 例 (28%) 因对药物的担忧选择终止妊娠, 而在继续妊娠的剩余 101 例患者中, 流产率高达 31%。这一结果与动物实验中观察到的高流产率一致, 可能与 DOACs 的胎儿毒性有关。此外, 在使用利伐沙班的患者中, 有 4% 的胎儿出现骨骼和面部畸形, 这也与动物实验中发现的畸形结果一致。因此, 根据现有资料, 不建议妊娠期妇女尤其是 RSA 患者使用 DOACs。

8 结语

综上所述, 在 RSA 患者的抗凝和抗血小板治疗中,

目前认为妊娠期使用 LMWH 和 LDA 对母体及胎儿是安全的, 但仍不能忽视相关并发症的发生, 应避免超指征滥用。如果孕妇没有合并瓣膜血栓问题, 应禁用华法林以避免胎儿畸形、出血、死胎等风险。对于 LMWH 不能耐受或发生 HIT 的患者, 可选择达那肝素作为 LMWH 的替代, 而因磺达肝癸钠可能通过胎盘, 仍需要大样本研究来确认其胎儿安全性。对于 LDA 抵抗的患者, 目前尚缺乏其他类型抗血小板药物 (如氯吡格雷等) 有效性与安全性的研究证据, RSA 患者在妊娠期应当谨慎使用。在妊娠期使用新型 DOACs 可能增加流产、胎儿畸形的发生风险, 不建议妊娠患者使用。

参·考·文·献

- [1] Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(Suppl 2): ii75-ii88.
- [2] Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy[J]. Thromb Res, 2004, 114(5-6): 409-414.
- [3] 王统菲, 贺立颖, 刘志兰, 等. 重视复发性流产患者的血栓前状态诊断[J]. 妇产与遗传(电子版), 2015, 5(3): 37-43.
- [4] 王统菲, 贺立颖, 康晓敏, 等. 阿司匹林对早期复发性流产患者子宫血液动力学的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(4): 518-522.
- [5] Spadarella G, Di Minno A, Donati MB, et al. From unfractionated heparin to pentasaccharide: paradigm of rigorous science growing in the understanding of the *in vivo* thrombin generation[J]. Blood Rev, 2019: 100613.
- [6] Greinacher A, Alban S, Omer-Adam MA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a stoichiometry-based model to explain the differing immunogenicities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and fondaparinux in different clinical settings[J]. Thromb Res, 2008, 122(2): 211-220.
- [7] 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.
- [8] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e691S-e736S.
- [9] Lu E, Shatzel JJ, Salati J, et al. The safety of low-molecular-weight heparin during and after pregnancy[J]. Obstet Gynecol Surv, 2017, 72(12): 721-729.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ, et al. Heparin-induced skin lesions[J]. Lancet, 2012, 380(9856): 1867-1879.
- [13] Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity?[J]. Lupus, 2010, 19(1): 3-12.
- [14] Ozdemir D, Tam AA, Dirikoc A, et al. Postpartum osteoporosis and vertebral fractures in two patients treated with enoxaparin during pregnancy[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(1): 415-418.
- [15] Hardcastle SA, Yahya F, Bhalla AK. Pregnancy-associated osteoporosis: a UK case series and literature review[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(5): 939-948.
- [16] Ozturk G, Akpınar P, Karamanlioglu AD, et al. Pregnancy-related osteoporotic vertebral compression fractures in two patients treated with low-molecular-weight heparin during pregnancy: case reports[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(5): 378-380.
- [17] Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(8): 1600-1606.
- [18] Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, et al. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density[J]. Thromb Res, 2016, 143: 122-126.
- [19] Mauermann E, Vökt C, Tsakiris DA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy: an interdisciplinary challenge—a case report and literature review[J]. Int J Obstet Anesth, 2016, 26: 79-82.
- [20] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e495S-e530S.
- [21] Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 2(22): 3360-3392.
- [22] Magnani HN. An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran)[J]. Thromb Res, 2010, 125(4): 297-302.
- [23] Yoshihara H, Sugiura-Ogasawara M, Kitaori T, et al. Danaparoid is effective and safe for patients with obstetric antiphospholipid syndrome[J]. Mod Rheumatol, 2019. DOI: 10.1080/14397595.2019.1602241.
- [24] Lagrange F, Vergnes C, Brun JL, et al. Absence of placental transfer of pentasaccharide (Fondaparinux, Arixtra) in the dually perfused human cotyledon *in vitro*[J]. Thromb Haemost, 2002, 87(5): 831-835.
- [25] Harenberg J. Treatment of a woman with lupus and thromboembolism and cutaneous intolerance to heparins using fondaparinux during pregnancy[J]. Thromb Res, 2007, 119(3): 385-388.
- [26] 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.
- [27] Wainwright H, Beighton P. Warfarin embryopathy: fetal manifestations[J]. Virchows Arch, 2010, 457(6): 735-739.
- [28] Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, et al. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(22): 2681-2691.
- [29] R Sousa A, Barreira R, Santos E. Low-dose warfarin maternal anticoagulation and fetal warfarin syndrome[J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: bcr-2017-223159.
- [30] Xu TT, Zhou F, Deng CY, et al. Low-dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: a meta-analysis[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2015, 17(7): 567-573.
- [31] Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force[J]. Ann Intern Med, 2014, 160(10): 695-703.
- [32] Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): CD004659.
- [33] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet, 2007, 369(9575): 1791-1798.
- [34] Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(5): 483-489.
- [35] Warkany J, Takacs E. Experimental production of congenital malformations in



- rats by salicylate poisoning[J]. Am J Pathol, 1959, 35(2): 315-331.
- [36] Draper ES, Rankin J, Tonks AM, et al. Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis[J]. Am J Epidemiol, 2008, 167(4): 485-491.
- [37] Nakhai-Pour HR, Béraud A. Major malformations after first trimester exposure to aspirin and NSAIDs[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2008, 1(5): 605-616.
- [38] Kozer E, Nikfar S, Costei A, et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 187(6): 1623-1630.
- [39] Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1995, 102(11): 861-868.
- [40] Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. Prostaglandins, 1983, 26(4): 631-643.
- [41] Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, et al. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Pediatrics, 2001, 107(3): 519-523.
- [42] ACOG committee opinion No. 743: low-dose aspirin use during pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(1): e44-e52.
- [43] Miyazaki M, Kuwabara Y, Takeshita T. Influence of perinatal low-dose acetylsalicylic acid therapy on fetal hemodynamics evaluated by determining the acceleration-time/ejection-time ratio in the ductus arteriosus[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(1): 87-92.
- [44] Bapat P, Pinto LS, Lubetsky A, et al. Rivaroxaban transfer across the dually perfused isolated human placental Cotyledon[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(5): 710.e1-710.e6.
- [45] Lameijer H, Aalberts JJJ, van Veldhuisen DJ, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy: a systematic literature review[J]. Thromb Res, 2018, 169: 123-127.

[收稿日期] 2019-08-06

[本文编辑] 徐 敏

抗疫小知识

新型冠状病毒肺炎流行病学特点

(一) 传染源

目前所见传染源主要是新型冠状病毒感染的患者。无症状感染者也可能成为传染源。

(二) 传播途径

经呼吸道飞沫和密切接触传播是主要的传播途径。在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能。由于在粪便及尿中可分离到新型冠状病毒，应注意粪便及尿对环境污染造成气溶胶或接触传播。

(三) 易感人群

人群普遍易感。

——摘自《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》