

一例锁骨下静脉血栓妊娠女性的抗血栓病例讨论



陈舒晴

北京大学第一医院 药剂科



第一部分

案例介绍

- 病例概况 BASIC INFORMATION
- 基本信息 Related research
- 诊疗过程 THE SIGNIFICANCE
- 研究综述 RESEARCH REVIEW
- 理论基础 THEORETICAL BASIS

● 发展情况 | DEVELOPMENT

行胚胎移植术

2016/
8/25

第1次
入院

促排卵3个月，取卵
18天，腹胀16天，
胚胎移植15天，加
重1周。

出现吞咽困难，自觉
右侧颈部肿胀，疼痛
加重，右上肢肿胀，
伴轻度头晕。

第2次
入院

第3次
入院

胚胎移植术后
26+4周，咳嗽1天，
阴道出血3小时余。

顺娩早产活婴，
大男 1070g，小
女 1190g

2017/
3/10

门诊随访



基本情况

患者：舒**

性别：女

民族：汉

年龄：35岁

身高：169cm

体重：51kg

BMI：17.9

入院时间：2016年9月9日

主诉：促排卵3个月，取卵18天，腹胀16天，胚胎移植15天，加重1周。

病史

原发不孕2年，2016-6在我院生殖中心予超长方案促排卵治疗，8-22取卵，取卵后2天出现轻微下腹胀。

8月25日行胚胎移植，近一周腹胀症状加重，伴轻微胸闷、憋气、夜间可平卧。

B超检查示：盆腔内见大量液性暗区，最大深度64mm，子宫及肠管漂浮，双侧卵巢增大。

化验：D-dimer:1.08 mg/L ↑，尿酮体++，ALT 63 IU/L ↑，AST 86 IU/L ↑，Ca 2.00 mmol/L ↓

既往史

患者既往体健，否认心脏病、肾病、糖尿病、高血压等病史，否认外伤、输血史、有“青霉素”过敏史，无食物过敏史。

个人史

出生北京市，无外地久居，无烟酒嗜好。

婚育史

初潮13岁，9/28天，量中，无痛经，末次月经2016-7-4。结婚27岁，配偶体健，孕0产0。

家族史

否认家族遗传病史及类似病史。

入院诊断

- 1. 卵巢过度刺激综合征
- 2. 胚胎移植术后

住院期间用药

开始时间	药物	用法用量	功能主治	结束时间
2016/9/9	葡萄糖酸钙注射液	1g qd	补钙	2014/9/11
2016/9/9	右旋糖酐40葡萄糖注射液	500ml qd,输液	补液	2014/9/11
2016/9/9	地屈孕酮片	20mg qd,po.	保胎	2014/9/13
2016/9/9	黄体酮注射液	40mg qd,肌注	保胎	2014/9/13
2016/9/9	低分子肝素钙注射液 (速碧林)	0.4ml qd,肌注 BID	预防血栓生成	2014/9/11

疾病进展（第二次入院）：

2016/9/29

自觉右侧**颈部肿胀**，**轻度疼痛**，
无吞咽困难

查彩超示：右侧颈内静脉与锁骨下静脉交汇处管腔内血栓形成，其远端血管呈高凝状态。

2016/10/3

出现**吞咽困难**，自觉右侧颈部肿胀，**疼痛加重**，**右上肢肿胀**，**伴轻度头晕**

收入院治疗

自觉右侧颈部肿胀5天，疼痛加重，右上肢肿胀，轻度头晕。

S

复查颈部血管超声：右侧颈内静脉及右锁骨下静脉近端血栓形成。

O

D-dimer 0.92mg/L,

因患者右颈内、右锁骨下静脉血栓进行性发展，为防止血栓继续发展，建议抗凝治疗。

A

P

达肝素钠注射液 5000iu q12h，sc，门诊复查凝血及血常规

住院期间用药

开始时间	药物	用法用量	功能主治	结束时间
2014/10/3	黄体酮注射液	40mg qd 肌注	保胎	2014/10/11
2014/10/3	地屈孕酮片	20mg qd,po.	保胎	2014/10/11
2014/10/3	硫酸镁溶液	100ml qd 外用	消肿止痛	2014/10/11
2014/10/3	达肝素钠注射液（法安明）	5000iu（200mg/kg q12h）皮下	抗血栓	2014/10/11
2014/10/6	生血丸	5g tid	补肾健脾	2014/10/11



Part 1 | 案例介绍

查体：口咽部粘膜稍充血，双侧扁桃体II度肿大，未见明

胚胎移植术后26+4周，咽
痛、咳嗽、咳痰1天，阴道
出血3小时余

S

尿培养、宫颈分泌物培养、阴道
及肛周分泌物培养均未见细菌生长。

O

WBC $5.79 \times 10^9/L$,
NE% 87.5%, CRP 23mg/L

耳鼻喉科医生会诊，
初步诊断为咽炎。考虑少
量阴道出血，暂不给予低
分子肝素，待止血后使用

A

P

口泰漱口液 10ml tid，
板蓝根、双黄连口服液对症治疗。
清淡饮食，不适随诊

住院期间用药

开始时间	药物	用法用量	功能主治	结束时间
2017/2/24	地塞米松注射液	5mg qth 肌注	促进肺成熟	2017/2/26
2017/2/24	硫酸镁注射液	20g/500ml,输注	抑制宫缩	2017/2/27
2017/2/24	板蓝根颗粒	3g bid	清热解毒	2017/2/28
2017/2/24	双黄连口服液	20ml bid	清热解毒	2017/2/28
2017/2/25	复方氯己定含漱液	10ml tid	咽炎	2017/2/26
2017/2/26	氯化钾缓释片	500mg bid	补钾	2017/3/3
2017/2/27	达肝素钠注射液	5000iu qd sc.	抗凝溶栓	2017/3/3

疾病进展3：第4次入院

主诉：3/9 胚胎移植术后30+3周，不规律腹紧2天，低分子抗凝治疗4个月

硫酸镁抑制宫缩，地塞米松促肺成熟

3月10日顺娩早产活婴，大男 1070g，小女 1190g
产后4小时开始给予达肝素钠注射液 5000iu qd sc.

住院期间用药

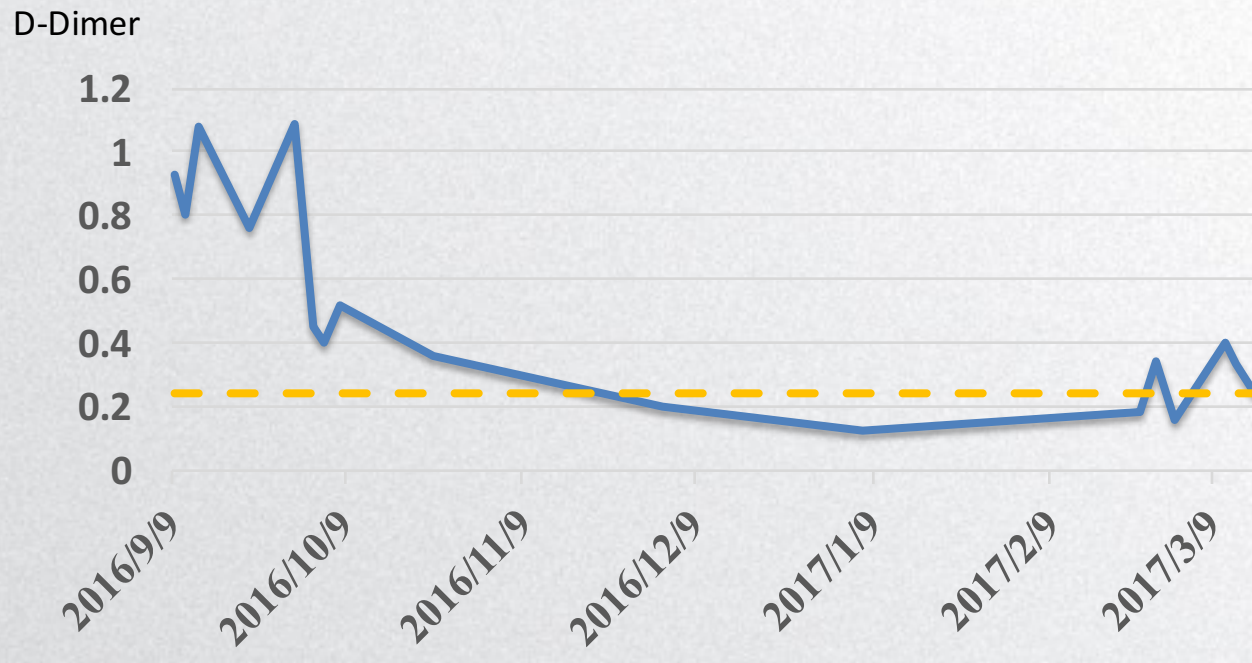
开始时间	药物	用法用量	功能主治	结束时间
2017/3/12	达肝素钠注射液	5000iu qd sc.	抗凝溶栓	2017/3/16
2017/3/9	地塞米松注射液	5mg qth 肌注	促进肺成熟	2017/3/10
2017/3/11	琥珀酸亚铁片	100mg po. tid	贫血	2017/3/16
2017/3/11	维生素C片	100mg po. tid		2017/3/16
2017/3/10	注射用盐酸头孢替安	2000mg bid 输液	抗炎	2017/3/12

- 2017年3月11日 颈部超声示“右侧颈内静脉及右侧锁骨下静脉近端管腔内可见不均质中等回声，Doppler示管腔内血流部分充盈”
- 右侧颈内静脉及右侧锁骨下静脉近端血栓（部分再通）

孕期抗凝方案



D-Dimer监测



PLT 监测





第二部分

问题讨论

- 课题现状 PRESENT SITUATION
- 发展情况 DEVELOPMENT

Q1

什么卵巢过度刺激综合征？
预防血栓生生成的合适时机？

Q2

妊娠期妇女DVT抗血栓药物选择？

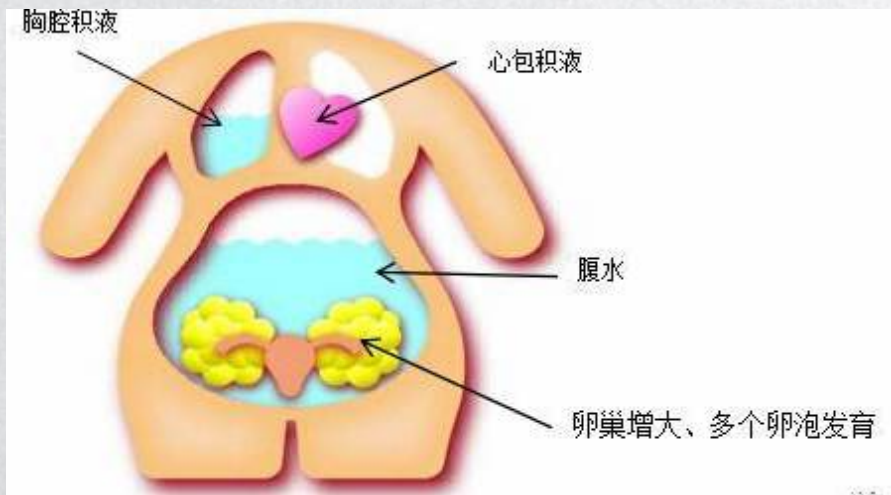
Q3

妊娠期妇女DVT抗血栓治疗时程？

Q4

哺乳期妇女抗血栓药物选择？

卵巢过度刺激综合征（OHSS）



多个卵泡发育，卵巢增大
毛细血管通透性增加

体液积聚于组织间隙
(胸腔积液、腹腔积液)

导致血容量减少

血液高凝状态

接受辅助生育治疗的女性是否需要开始抗血栓治疗？

Outcomes	Participants (Studies), Follow-up	Quality of the Evidence (GRADE)	Relative Effect (95% CI) ^a	Anticipated Absolute Effects During Pregnancy	
				Risk Without Prophylaxis	Risk Difference With LMWH (95% CI)
Symptomatic VTE, DVT, and pulmonary embolism	1,953 (6 RCTs), 27-35 d postoperative	Low due to indirectness ^b and imprecision ^a	RR 0.36 (0.20-0.67)	Without severe ovarian hyperstimulation syndrome	
				2 VTE per 1,000 ^c	1 fewer VTE per 1,000 (from 2 fewer to 0 fewer)
				With severe ovarian hyperstimulation syndrome	
				40 VTE per 1,000 ^c	26 fewer per 1,000 (from 32 fewer to 13 fewer)
Major bleed	5,456 (7 RCTs), 3 wks-9 mo	Low due to indirectness ^b and imprecision ^a	RR 0.43 (0.11-1.65)	30 bleeding events per 1,000 ^c	No significant difference 17 fewer bleeding events per 1,000 (from 27 fewer to 20 more)

1. 对于人工受精的女性，不推荐常规血栓预防（证据级别1B）
2. 对于人工受精后发生卵巢刺激综合征的女性，建议血栓形成预防（预防剂量的LMWH）用于临床卵巢超激综合征缓解后3个月优于不预防（证据级别2C）。



哺乳期女性静脉血栓治疗 药物选择

有效性

安全性：孕妇的安全性：药物相关不良事件发生率

胎儿的安全性：药物在子宫中的暴露量



抗血栓药物对胎儿的安全性

药物	是否透过胎盘屏障	对胎儿产生影响	推荐
华法林	是	可致出血，畸胎	禁用
UFH	否	无	可以使用
LMWH	否	无	可以使用
磺达肝癸钠	在脐带血浆中发现抗Xa因子	暂无	对肝素类过敏者可谨慎使用
重组水蛭素	是（动物）	暂无	对肝素类过敏者可谨慎使用
阿加曲班	未知	暂无	对肝素类过敏者可谨慎使用
比伐芦定	未知	未知	对肝素类过敏可谨慎使用
达比加群	未知	生殖毒性（动物）	避免使用
利伐沙班	未知	生殖毒性（动物）	避免使用
阿哌沙班	未知	生殖毒性（动物）	避免使用
阿司匹林	是	增加畸胎发生率	

Summary of Findings: Should LMWH Rather Than VKA Be Used for Long-term Treatment of VTE in Pregnant Women?

Outcomes	Participants (Studies), Follow-up	Quality of the Evidence (GRADE)	Relative Effect (95% CI) ^a	Anticipated Absolute Effects During Pregnancy ^b	
				Risk With VKA	Risk Difference With LMWH (95% CI)
Recurrent symptomatic VTE, DVT, and pulmonary embolism	2496 (7 RCTs); median, 6 mo	Moderate due to risk of bias ^a	RR 0.62 (0.46-0.84)	30 VTE per 1,000 ^b	11 fewer VTE per 1,000 (from 16 fewer to 5 fewer)
Major bleeding	2727 (8 RCTs); median, 6 mo	Moderate due to imprecision ^c	RR 0.81 (0.55-1.2)	20 bleeding events per 1,000 ^d	4 fewer bleeding events per 1,000 (from 9 fewer to 4 more)
PTS self-reported leg symptoms and signs	100 (1 RCT); median, 3 mo	Low due to risk of bias ^a and indirectness ^e	RR 0.85 (0.77-0.94)	480 PTS per 1,000 ^f	38 fewer bleeding events per 1,000 (from 110 fewer to 29 fewer)

对于急性VTE的妊娠期女性，推荐应用剂量调整的皮下注射 LMWH治疗优先于剂量调整的UFH（证据级别1B）。

推荐出生前LMWH优先于VKA治疗（证据级别1A）。

抗血栓药物对孕妇的安全性 不良反应发生率

出血	UFH > LMWH
血小板减低综合征	UFH > LMWH
骨质疏松	UFH > LMWH
用药局部不适症状	UFH > LMWH

LMWH优点：更好的生物利用度，半衰期更长，量效关系可预测，对于母体更安全，一天一次给药，无需监测aPTT

- 推荐应用剂量调整的皮下注射 LMWH治疗优先于剂量调整的UFH（证据级别1B）。推荐出生前LMWH优先于VKA治疗（证据级别1A）。



孕妇抗栓药物选择

推荐：LMWH > UFH

替代治疗：磺达肝癸钠、抗凝血酶抑制剂（重组水蛭素、比伐芦定、阿加曲班）

不推荐 达比加群，利伐沙班，阿哌沙班

孕妇抗栓药物剂量

Twice daily dosing	Once daily dosing
Dalteparin 2 x 100 U/kg s.c.	Dalteparin 1 x 200 U/kg s.c.
Enoxaparin 2 x 1 mg/kg s.c.	Enoxaparin 1 x 1.5 mg/kg s.c. *
N.A.	Tinzaparin 1 x 175 U/kg s.c.
Nadroparin 2 x 85 U/kg s.c.	Nadroparin 1 x 171 U/kg s.c.

* A once daily dosing regimen is not licensed in some countries

Abbr.: N.A.: Not applicable.

抗凝时长方面

建议抗凝药应持续至至少产后6周（总疗程至少3个月）（证据级别2C）。

对于应用剂量调整的LMWH治疗的妊娠女性计划分娩时，推荐在引产或剖宫产（或轴索麻醉的预计时间）前至少24小时停用LMWH（证据级别1B）

Medication	Half-life	Before puncture/ before removal	After puncture/ after removal
UFH, therapeutic dose	2–3 h	i.v. → 4–6 h s.c. → 8–12 h	1 h
LMWH, therapeutic dose	4–6 h	24 h	2–4 h
Fondaparinux, therapeutic dose	15–20 h	Neuraxial anaesthesia should be avoided due to a long half-life and potential accumulation	
Danaparoid, therapeutic dose	24 h		

Abbr.: UFH: Unfractionated heparin, LMWH: Low molecular weight heparin



抗凝治疗药物对母乳的影响

药物	极性	亲脂性	蛋白结合率	分子量	成分在母乳中测得	口服吸收	对新生儿影响	推荐	级别
华法林	强	弱	高98-99%	308.33	无	/	无	可使用	IA
UFH	强	弱	高（约80%）	12000	无	差	无	可使用	IA
LMHW	强	弱	低	4000-6600	少量	差	无	可使用	IB
重组水蛭素	/	/	/	1468	无（案例）	差	无	可使用	IB
磺达肝癸钠	/	/	/	1728	有（鼠）	差	不明	慎用	2C
达比加群	/	/	低25-30%	723	有（动物）	好	可能有	禁用	2C
利伐沙班	/	/	高92-95%	435	有（动物）	好	可能有	禁用	2C
阿司匹林	强	弱	低	180	与剂量相关	好	代谢性酸中毒（大量）	小剂量（<100mg）可用	2C

对于应用华法林、醋硝香豆素或UFH的泌乳女性希望母乳喂养时，推荐继续应用华法林、醋硝香豆素或UFH（1A）。

对于应用LMWH或r-hirudin的泌乳女性希望母乳喂养时，推荐继续应用LMWH或r-hirudin（1B）。

对于母乳喂养的女性，建议应用其他抗凝药优先于磺达肝癸钠（2C）。

对于母乳喂养的女性，推荐其他抗凝药优先于口服DTI（例如：达比加群）和Xa因子抑制剂（例如：利伐沙班、阿哌沙班）（1C）。

对于因血管适应症应用小剂量阿司匹林的泌乳女性希望母乳喂养时，建议继续应用该药（2C）。

药剂科:

会诊意见和建议:应邀会诊,敬阅病历。

患儿舒[]大子,主因“胎龄30+4周,生后26分钟”入院,患者出生后以早产儿转入新生儿监护室,其母舒雪丽,孕早期发现右侧颈外静脉血栓,孕8周开始使用达肝素5000IU Q12H抗凝治疗,抗凝治疗4个月,产前12小时停用,目前继续使用达肝素5000IU Qd。

达肝素说明书示,目前尚无资料显示是否通过乳汁分泌。查阅UPTODATE和MICROIMEDEX数据库,在两项11-15名使用低分子肝素预防血栓的哺乳母亲研究中,尽管在乳汁中有少量抗Xa因子活性检出(抗Xa活性:母乳/血浆 $< 0.025-0.224$),低分子肝素经胃肠道吸收很少,目前尚无在早产儿人群的研究,故在更多的证据获得前,建议使用低分子肝素抗凝的患者谨慎哺乳。

如因营养需要必须母乳喂养,建议尽量在下次药物给药前(谷浓度时)或给药后2小时后再哺乳,尽量减少药物在乳汁中的浓度,并密切监测患儿皮肤、胃肠道等出血症状,如有条件定期监测患儿出凝血指标,必要时请介入血管外科评估血栓情况,调整乳母低分子肝素剂量。

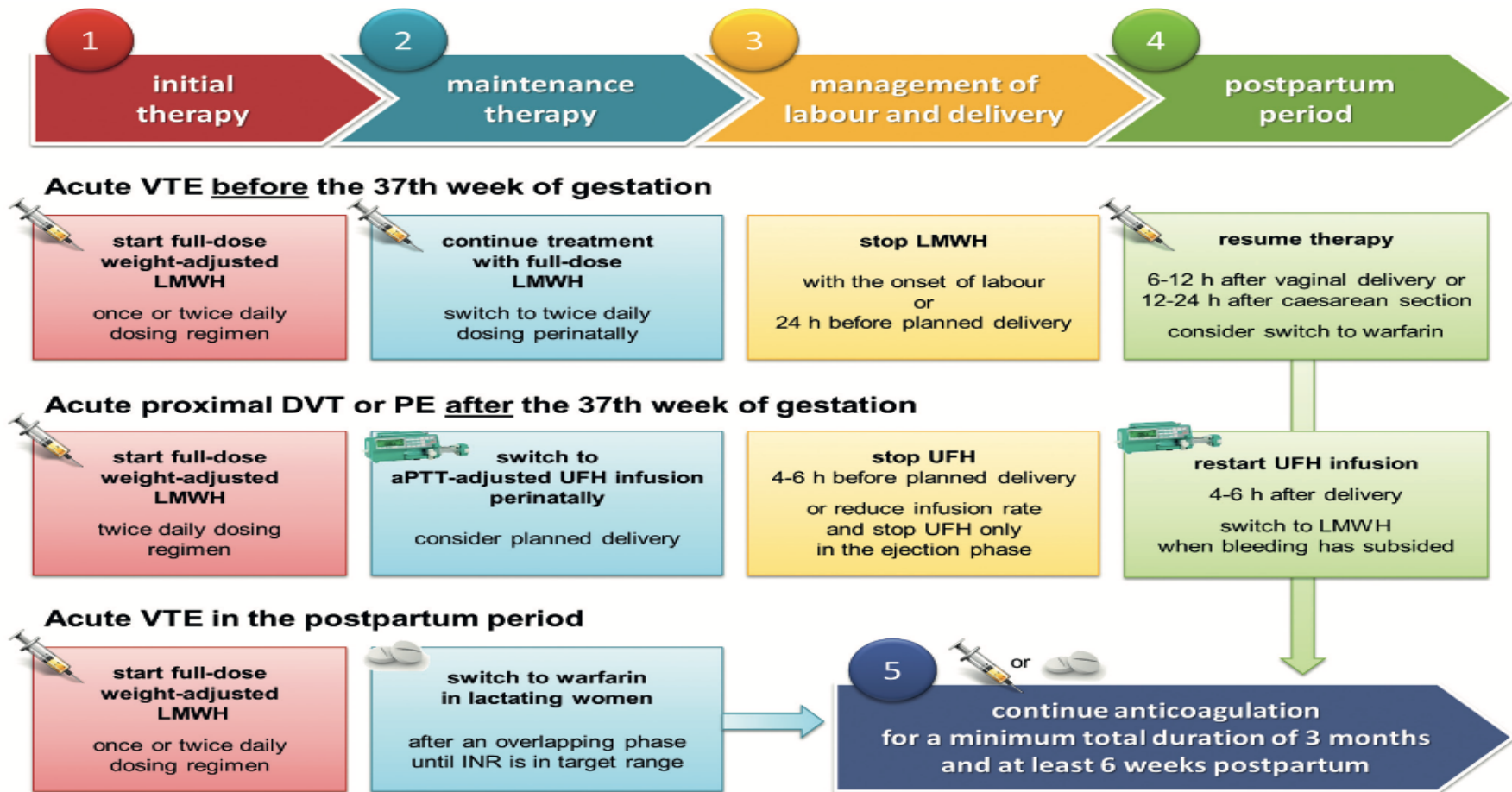


Figure 2. Suggested approach for the management of anticoagulant therapy during pregnancy and the perinatal period.
 Abbr.: DVT: Deep vein thrombosis, PE: Pulmonary embolism, VTE: Venous thromboembolism, LMWH: Low-molecular-weight heparin, UFH: Unfractionated heparin.



感谢语



Thank you

THANKS!

恳请各位老师同仁探讨指正！