

## • 综述 •

## 低分子肝素的临床应用

高鹏, 刘胜

[摘要] 低分子肝素是一类抗凝药物,由肝素解聚而成,其在预防或治疗血管栓塞性疾病中起到重要作用。在过去的几年中,低分子肝素广泛应用于临床,现就近年来低分子肝素的临床应用作一综述。

[关键词] 低分子肝素;静脉血栓;急性冠脉综合征;介入治疗;综述

**Clinical Application of Low Molecular Weight Heparin (review)** GAO Peng, LIU Sheng. 2nd Department of Cardiology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

**Abstract:** Low molecular weight heparin (LMWH) is a kind of anticoagulant used in both the prevention of clot formation in the blood vessels (thrombosis) and the treatment of conditions caused by clot formation or embolization. They are agents formulated from chemical or enzymatic depolymerization of unfractionated heparin. In the past decade, LMWH has been extensively evaluated in many clinical settings. The applications of LMWH in recent years are reviewed.

**Key words:** low molecular weight heparin; phlebothrombosis; acute coronary syndrome; interventional therapy; review

[中图分类号] R543 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)01-0043-03

[本文著录格式] 高鹏,刘胜.低分子肝素的临床应用[J].中国康复理论与实践,2008,14(1):43-45.

肝素问世已有八十多年的历史,现在依然在临床有广泛的应用,但因出血风险使其临床应用受到限制。一些新的制剂不断问世,如低分子肝素、低分子类肝素及抗凝血酶Ⅲ等。尤其低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)在临床,特别是心血管疾病中的应用越来越多,大有取代肝素之势。目前临床已使用的有达肝素钠、那屈肝素钙、依诺肝素钠、舍托肝素钠、亭扎肝素钠、瑞肝素钠等品种。本文就低分子肝素在部分疾病中的应用现状作一综述。

### 1 低分子肝素的生物学特性及药理作用

低分子肝素是由普通肝素解聚而产生的,其分子量为 4000~6000 Da,依其解聚的方法不同而分子量不同。目前,大部分低分子肝素制剂都是由猪肠黏膜提取的普通肝素(unfractionated heparin, UFH)解聚而来,其方法主要分化学解聚和酶解聚 2 种。

低分子肝素与血浆蛋白的非特异结合率低,与内皮细胞的黏附力远较肝素小,生物利用度高达 98%,量效关系明确。低分子肝素避免了肝素的缺点,引起出血的发生率低。肝素应用时常需进行活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)监测,尽管低分子肝素也具有抗因子Ⅹa 活性,但不引起 APTT 的变化,不需监测,使用也较方便。低分子肝素半衰期长,是肝素的 4 倍(12~16 h)。动物实验表明,低分子肝素主要经肾脏排泄,且以非剂量依赖机制清除,其清除速度比肝素慢。研究显示,肾功能不良者,低分子肝素的生物半衰期比正常人长 2 倍。肝素在限制性解聚过程中,通过脱硫酸作用、脱氨基作用和添加某些成分,使制备的低分子肝素制剂能选择性作用于人体某些酶和细胞受体,其药理作用比肝素更具多样性。

低分子肝素对因子Ⅹa 活性有强大的抑制作用,既抑制因子Ⅱa 生成,防止血栓形成,还能灭活和血小板结合的因子Ⅹa;并可灭活已生成的 FⅡa;其抗因子Ⅱa 活性又有助于增强抗因子Ⅹa 作用。此外还有与抗凝活性无关的作用,例如,释放组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)和组织型纤溶酶原活化素,调节细胞粘连分子,从血管壁释放促纤溶和抗血栓介质,使血循环中 von Willebrand 因子和致炎细胞因子减少,还有对血流变学的影响以及与血小板和白细胞的相互作用<sup>[1-3]</sup>。TFPI 是外源凝血途径的生理性抑制物,近年来发现其分子结构上有多个功能结合点,具有多种功能,可抑制因子 FⅡa、因子Ⅹa、白细胞促凝酶和单核细胞促凝因子,抑制血栓形成部位释放的组织因子(tissue factor, TF)<sup>[4]</sup>。

### 2 低分子肝素的临床应用

**2.1 静脉血栓** 静脉血栓栓塞临床包括深静脉血栓形成和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。深静脉血栓通常起源于腓肠肌的静脉窦,偶尔起源于近端深静脉;腓肠肌静脉血栓常自发溶解,很少有症状和引起肺栓塞。未经治疗的腓静脉血栓约 25%在 1 周内向近端深静脉延伸;近端深静脉血栓引起肺栓塞的危险为 50%;致死性血栓多数来源于近端深静脉<sup>[5]</sup>。

静脉血栓的治疗目的在于预防血栓的进展及肺栓塞的发生。大量证据表明,长期抗凝治疗对静脉血栓是有益的。低分子肝素在静脉血栓预防的作用已非常明确。一项入选了 3706 例患者的对照研究表明,使用达肝素 5000 IU/d 14 d 后,达肝素组静脉血栓发生率显著低于对照组(安慰剂)<sup>[6]</sup>。在静脉血栓的治疗上,由于低分子肝素使用方便,疗效确切,已成为一种主要抗凝药物<sup>[7]</sup>。其治疗静脉血栓的死亡率、出血危险性及血栓复发率均明显低于肝素<sup>[8]</sup>。一项包括 22 个临床试验的荟萃分析,8867 例静脉血栓患者中 4181 例接受低分子肝素治疗,3941 例接受肝素治疗,结果发现,接受低分子肝素治疗的患者有 53%血栓明显减小,而接受肝素治疗的患者血栓减小率为 45%,具有统计学意义;同时,低分子肝素组的并发症及死亡率

作者单位:中国人民解放军总医院南楼心血管二科,北京市 100853。作者简介:高鹏(1982-),男,吉林梅河口市人,医师,主要研究方向:老年心血管疾病。

均明显少于肝素组<sup>[9]</sup>。

**2.2 急性冠脉综合征** 急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)分为 ST 段抬高 ACS 及非 ST 段抬高 ACS 两类,后者通常发生于富含血小板的白血栓所导致的非完全性冠脉闭塞情况下,包括不稳定型心绞痛及非 ST 段抬高性心肌梗死<sup>[10]</sup>。冠状动脉粥样硬化斑块破裂、血小板激活、血栓形成和血管收缩等多因素作用导致相关冠状动脉不完全闭塞,是非 ST 段抬高 ACS 的主要病理生理过程。若处理不当,极易发生完全闭塞引起急性心肌梗死甚至猝死。

近年来发现,抗因子 Xa 活性是一项评价急性冠脉综合征死亡率的独立因素。有报道,急性冠脉综合征患者皮下注射低分子肝素后,抗因子 Xa 活性  $\geq 1.2$  IU/ml 者的死亡率明显低于抗因子 Xa 活性  $< 0.5$  IU/ml 者,且出血危险与抗因子 Xa 活性不相关<sup>[11]</sup>。低分子肝素抗因子 Xa 活性强,抗凝血酶 IIa 作用相对较弱,与血浆蛋白和内皮细胞结合减少,半衰期长,对和血小板结合的因子 Xa 亦有抑制作用,疗效可靠,使用方便,不需监测,在非 ST 段抬高性 ACS 中已取代肝素成为首选的抗凝药物<sup>[12-13]</sup>。ESSENCE、TIMI 11B 等研究均证明了低分子肝素在非 ST 段抬高 ACS 中应用的安全性及有效性。

低分子肝素在急性 ST 段抬高性心肌梗死中主要作为辅助溶栓治疗用药,溶栓前后应用低分子肝素能提高梗死相关血管的开通率和心肌水平的灌注率,降低 30 d 内死亡、再梗死、再发缺血的发生率,而出血的发生率没有增加<sup>[14]</sup>。低分子肝素在 ST 段抬高性心肌梗死中效果与肝素相当,但安全性明显优于肝素<sup>[15-16]</sup>。

**2.3 介入治疗** 在经皮冠状动脉介入治疗中常规使用肝素,可减少动脉损伤部位及因使用手术器械造成的血栓形成,但普通肝素存在自身局限,如半衰期短、生物利用率低、抗凝疗效与剂量不确定,使用时必须监测 APTT、血小板减少等。而低分子肝素无论有效性还是安全性均高于肝素,并且在经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)后可立即拔除导管<sup>[17]</sup>。

国外陆续报道在 PCI 中应用低分子肝素的研究。NICE-1 研究入选病例 828 例,均为择期或急诊 PCI 患者,术前即刻给予静脉注射依诺肝素 1.0 mg/kg,注射后 5 min 血浆抗因子 Xa 活性达到 2.1 U/L,4 h 时仍达 0.8 U/L<sup>[18]</sup>。有报道显示,术后 30 d 大出血和轻度出血的发生率分别为 1.1% 和 6.2%,低于既往 EPISTENT 研究中对照组出血的发生率<sup>[19]</sup>。STEEPLE 研究是第一个 PCI 术中应用低分子肝素(依诺肝素)与 UFH 比较的大规模临床试验,入选了 3528 例非急诊介入治疗患者,随机分为 3 组:依诺肝素 0.5 mg/kg 组,依诺肝素 0.75 mg/kg 组和 UFH 组,结果依诺肝素组严重出血减少 57%<sup>[20]</sup>。另有一项研究入选了 451 例不稳定型心绞痛及非 ST 段抬高型急性心肌梗死患者,分为 PCI 组和非 PCI 两组,两组均皮下注射依诺肝素 1 mg/kg,每 12 h 1 次,注射 48 h 以上,其中 PCI 组术中不加任何抗凝药物,结果其抗血栓疗效确切,住院期间无血管闭塞发生,无 1 例需紧急血管再通治疗,30 d 内死亡或急性心肌梗死发生率仅有 3%,低于全体患者(451 例)的 6.2% 及不行 PCI 患者(158 例)的 10.8%;PCI 组 30 d 大出血发生率为 0.8%,与非 PCI 组患者发生率(1.3%)相似<sup>[21]</sup>。以上研究分别从不同方面提示了低分子肝素在介入治疗中的重要性,推进了介入治疗中

低分子肝素取代 UFH 的进程。但国内仍需大量证据证明其对中国人的有效性。

**2.4 低分子肝素在临床应用中的问题** 低分子肝素与肝素有着相同的副作用,出血仍是最值得重视的问题。目前临床上对低分子肝素的疗效及副作用仅靠临床经验判断。近年来有越来越多的有关低分子肝素安全性的研究,大多数研究是低分子肝素与普通肝素对照分析,结果均显示低分子肝素相对肝素是更加安全的抗凝药物<sup>[20,22]</sup>。

虽然低分子肝素经肾脏排泄,但肾功能不全者应用低分子肝素仍然安全有效。一项有关老年肾功能不全患者应用低分子肝素预防静脉血栓的安全性研究,入选了 115 名年龄大于 65 岁的老年患者,根据血栓危险程度分为低危及高危两组,并根据患者肌酐清除率分为轻度(肌酐清除率 60%~89%)、中度(肌酐清除率 30%~59%)及重度(肌酐清除率  $< 30\%$ ) 3 种,其中高危组患者均有静脉血栓史,皮下注射达肝素 5000 IU/d,其余患者为低危组,皮下注射达肝素 2500 IU/d,两组治疗 6 d 后,无 1 例大出血患者,仅 3 例中度肾功能不全患者出现轻度出血,其中一例 88 岁患者出现轻度血尿,一例 89 岁患者出现轻度直肠出血,一例 93 岁患者出现轻度鼻出血<sup>[23]</sup>。

目前,低分子肝素只有注射剂应用于临床,给药途径大多为皮下注射,因预防及治疗静脉血栓需长期给药,这给患者应用带来不便,并且近年来屡有因皮下注射低分子肝素产生副作用的报道。White 曾报道 3 例患者在使用依诺肝素后出现一种罕见的湿疹样 IV 型超敏反应,该作者推测,由于没有正确判断致病药物,该病变的发生率可能被低估<sup>[24]</sup>;另有 Giorgini 等报道,1 例患者皮下注射那屈肝素后,注射部位出现皮内钙质沉着<sup>[25]</sup>。

### 3 总结与展望

目前对低分子肝素临床应用的研究越来越多。多项研究证明,低分子肝素已取代肝素成为急性冠脉综合征的首选抗凝药物。在静脉血栓治疗的应用中,低分子肝素以其低风险及对预防静脉血栓的有效性成为静脉血栓治疗的重要抗凝药物。在冠心病介入治疗中,低分子肝素也以其使用方便、有效、安全性高而逐渐受到青睐,大有取代肝素之势。近年来,大多数学者的研究方向已不是探索肝素与低分子肝素哪个更好,而是怎么让低分子肝素更好地应用于临床。

目前低分子肝素给药途径大部分为皮下注射,近年来屡有皮下注射低分子肝素产生副作用的报道。另外低分子肝素和肝素存在同样的缺点:停药后可能会出现血栓复发<sup>[26]</sup>。为了方便给药、能够长期应用以及避免皮下注射出现的副作用,近年来很多学者开始研究低分子肝素其他给药途径,其中包括口服制剂、气溶胶吸入制剂、直肠栓剂、滴鼻剂等,其中以口服制剂为主,种类繁多,在多项试验中均获得满意结果,并已研制成肠道促吸收剂以增加低分子肝素的吸收利用,但所有试验均为动物试验,有待于进一步的研究。

### [参考文献]

- [1] Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. An update on heparins at the beginning of the new millennium [J]. Semin Thromb Hemost, 2000, 26(1): 5-21.
- [2] Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular weight heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, do-

- sing, monitoring, efficacy, and safety[ J ]. Chest, 2001, 119:64 - 94.
- [ 3 ] Hish J, Raschke R. Heparin and low-molecular weight[ J ]. Chest, 2004, 126:188 - 203.
- [ 4 ] Alban S, Gastpar R. Plasma levels of total and free tissue factor pathway inhibitor ( TFPI ) as individual pharmacological parameters of various heparins[ J ]. Thromb Haemost, 2001, 85:824 - 829.
- [ 5 ] Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, et al. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound[ J ]. Thromb Haemost, 2001, 86(5):1156 - 1160.
- [ 6 ] Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients[ J ]. Circulation, 2004, 110:874 - 879.
- [ 7 ] Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep vein thrombosis[ J ]. CMAJ, 2006, 175(9):1087 - 1092.
- [ 8 ] Van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, et al. Fixed dose subcutaneous low-molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism[ review ][ J ]. Cochrane Database Syst Rev, 2004, 18(4):CD001100.
- [ 9 ] Brewer D. Low-molecular weight heparin for initial treatment of venous thromboembolism[ J ]. Am Fam Physician, 2005, 72(1):75 - 76.
- [ 10 ] Solymoss BC. Classification and risk stratification of patients with acute chest pain using a low discriminatory level of cardiac troponin T[ J ]. Clin Cardiol, 2004, 27(3):130 - 136.
- [ 11 ] Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patient treated with enoxaparin[ J ]. Circulation, 2004, 110:392 - 398.
- [ 12 ] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [ J ]. Lancet, 2001, 358(2):527 - 533.
- [ 13 ] Wong GC, Giugliano RP, Antman EK. Use of low-molecular weight heparins in the management of acute coronary artery syndrome and percutaneous coronary intervention[ J ]. JAMA, 2003, 289(3):331 - 342.
- [ 14 ] Simoons M, Krzemska-Pakula M, Alonso A, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMISK study[ J ]. Eur Heart J, 2002, 23(16):1282 - 1290.
- [ 15 ] Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, et al. Assessment of the safety and efficacy of a new Thrombolytic Agent platelet substudy. Effect of tenecteplase versus alteplase on platelets during the first 3 hours of treatment for acute myocardial infarction: the Assessment of the safety and efficacy of a new Thrombolytic Agent ( ASSENT-2 ) platelet substudy[ J ]. Am Heart J, 2003, 145:636 - 642.
- [ 16 ] Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen( ASSENT-3 ) PLUS randomized trial in acute myocardial infarction[ J ]. Circulation, 2003, 108:135 - 142.
- [ 17 ] Chen Jilin, Chen Jue, Qiao Shubin, et al. A randomized comparative study of using enoxaparin instead of unfractionated heparin in the intervention[ J ]. Chin Med J, 2006, 119(5):355 - 359.
- [ 18 ] Kereiakes DJ, Grines C, Fry E, et al. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention [ J ]. J Invasive Cardiol, 2001, 13:272 - 278.
- [ 19 ] EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor for Stenting[ J ]. Lancet, 1998, 352:87 - 92.
- [ 20 ] Rdzanek H. Commentary to the article: Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention [ J ]. Kardiol Pol, 2006, 64(10):1150 - 1152.
- [ 21 ] Collet JP, Montalescot G, Lison L. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris[ J ]. Circulation, 2001, 103:658 - 663.
- [ 22 ] McGarry LJ, Stokes ME, Thompson D. Outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin vs. unfractionated heparin in medical inpatients[ J ]. Thromb J, 2006, 4:17.
- [ 23 ] Tincani E, Mannucci C, Casolari B, et al. Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study [ J ]. Haematologica, 2006, 91:976 - 979.
- [ 24 ] White JML, Munn SE, Seet JE. Eczema-like plaques secondary to enoxaparin[ J ]. Contact Dermatitis, 2006, 54(1):18 - 20.
- [ 25 ] Giorgini S, Martinelli C, Massi D. Iatrogenic calcinosis cutis following nadroparin injection[ J ]. Dermatol, 2005, 44(10):855 - 857.
- [ 26 ] Bahit MC, Topol EJ, Califf RM, et al. Reactivation of ischemic events in acute coronary syndromes: result from GUSTO II b. Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes[ J ]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37:1001 - 1007.