

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0040-05

低分子肝素的临床应用

【作者】 裴 斐

中国人民解放军总医院临床药学室 (北京 100853)

【摘要】 低分子肝素是通过酶解或化学降解的方法得到分子量较小的普通肝素片断, 较普通肝素抗凝血作用小, 出血等不良反应发生率低, 是一类很有价值的抗凝药物。本文详细介绍低分子肝素的药理作用, 对其在不稳定型心绞痛、深静脉血栓、进展型脑梗死、介入治疗及抗炎作用的临床应用进行综述, 同时就临床常用的低分子肝素之间化学结构及抗 Xa/IIa 比值等细微差别进行比较。

【关键词】 低分子肝素; 抗 Xa/IIa 比值; 临床应用

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 A

肝素问世已有 80 余年的历史, 现在依然在临床广泛应用, 但因出血风险使其临床应用受到限制。因此一些新的制剂不断问世, 特别是低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 在临床, 尤其是心血管疾病中的应用越来越多, 大有取代肝素之势。低分子肝素^[1]是由普通肝素 (UFH) 经酶解或化学降解的方法制得的分子量较小的肝素片断, 其分子量为 4000 ~ 6000 D。低分子肝素与肝素相比具有皮下注射吸收好、半衰期长、生物利用度高、不良反应少等优势。因此, 低分子肝素颇受临床医师的青睐。本文拟对其药理作用及临床应用进行综述。

1 低分子肝素的药理作用

肝素的抗凝作用一般认为主要通过 2 个方面: ①对凝血酶的抑制作用; ②对凝血活性因子 Xa (FXa) 的抑制作用。两者都依赖于肝素的戊糖结构与抗凝血酶 III (AT-III) 的结合, 经肝素结合的抗凝血酶-III 结合凝血酶和 FXa 的能力增强, 其中肝素抗凝血酶的作用不但要求肝素与 AT-III 的结合, 还同时要求肝素与凝血酶的直接结合, 这就需要肝素分子有足够的长度 (至少 18 个单糖的长度, 分子量至少为 5000D), 但肝素增强抗凝血酶-III 抑制 FXa 的作用不需要肝素与 FXa 直接接触, 此种作用对肝素无最低分子量上的要求。LMWH 由于片断较短, 大部分分子长度均小于 18

个单糖长度, 因此其抗凝血酶的作用远低于其抗 FXa 作用。研究表明肝素抗 FXa 与抗凝血酶的活性之比约为 1, 而 LMWH 抗 FXa 与抗凝血酶的活性之比为 2 ~ 4^[2]。肝素的强大的抗凝血酶的作用是导致出血综合征的主要原因, 由于 LMWH 主要表现为抗 FXa 作用, 对抗凝血酶的作用较小, 故在达到有效的抗凝作用的同时可以减少肝素所致的出血等不良反应, 在临床应用上很有价值。

2 低分子肝素的临床应用

2.1 治疗不稳定型心绞痛

不稳定型心绞痛 (UAP) 是临床常见的急性冠脉综合征 (ACS) 临床表现之一, 它是介于稳定型心绞痛与急性心肌梗死之间的一组急性心肌缺血状态, 如不及时治疗, 极易发展为急性心肌梗死 (AMI) 或心源性猝死。UAP 的发病机制主要是由于冠脉内不稳定的粥样斑块继发病理改变, 使局部心肌血流量明显下降, 如斑块内出血, 斑块纤维帽出现裂痕, 表面上有血小板聚集或刺激冠状动脉痉挛, 导致缺血性心绞痛。

众所周知, 阿司匹林是抗血小板的首选药物, 低分子肝素可与抗凝血酶 III 结合, 导致抗凝血酶 III 的结构改变, 从而加快对因子 Xa 的抑制作用, 产生较强抗凝效果, 有助于解除和减轻冠状动脉腔阻塞, 改善心肌缺血状况^[4], 而且还具有在体内不易消除, 作用时间长; 很少影响血小板功

能,不减少其数目,灭活血小板表面凝血因子 Xa 的作用较强;几乎不与血管内皮细胞结合等特点。因此,在使用阿司匹林的基础上加用肝素能减少冠状动脉阻塞,改善冠状动脉血流,减少心肌缺血发生,最终减少 UAP 患者心肌梗死的发生率和病死率^[3]。一项关于低分子肝素钙联合阿司匹林治疗 UAP 的研究表明^[4]:对于 UAP 患者同时使用阿司匹林的基础上加用低分子肝素钙治疗对控制心绞痛发作有良好疗效,总有效率明显高于对照组,且显著减少 UAP 患者心肌缺血的发生率、缺血发作时间,心血管事件发生率较对照组明显减低,无严重出血,用药后血小板及活化部分凝血活酶时间 (APTT) 等指标无明显变化。因此应用低分子肝素钙联合阿司匹林等规范药物治疗 UAP 是安全有效的,值得临床推广。

徐振羽等^[5]在低分子肝素钙、阿托伐他汀联合治疗 UAP 的临床疗效观察的研究中发现,UAP 在给予硝酸酯类、 β_2 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、阿司匹林等常规治疗基础上加用低分子肝素钙与阿托伐他汀可使治疗有效率提高 17.7%,且不良反应少。

因此 UAP 在一般治疗基础上加用低分子肝素钙可提高治疗有效率,减少不良反应。而且低分子肝素的安全性好:一项针对 48 例 75 岁以上高龄 UAP 患者采用不同剂量低分子肝素配合常规治疗的临床观察结果显示^[6],应用较大剂量低分子肝素治疗高龄 UAP 总有效率达 89.28%,且未出现严重不良反应,而降低剂量时总有效率为 75.00%。可见,低分子肝素治疗高龄 UAP 时无需调整剂量。

2.2 治疗深静脉血栓

深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 可继发致命性的肺栓塞和远端下肢深静脉功能不全,被认为一种严重的术后并发症。低分子肝素是预防 DVT 的常用药物。DVT 多发部位为下肢深静脉^[7],常见于老年人骨科大手术如全髋或全膝关节置换术后,也是老年患者致残致死的重要原因之一。

临床上有多种预防术后 DVT 发生的措施,其

中主要分为机械措施 (早期活动、弹力袜、足底静脉泵) 和药物治疗 (阿司匹林、低分子右旋糖酐、华法林、肝素等)。华法林可降低 DVT 发生率约 60%,但和普通肝素一样需多次抽血检查凝血酶原时间并根凝血酶原时间调整用药剂量,不仅使用复杂,而且与许多药物有相互作用,其中华法林与非甾体抗炎药 (NSAID) 合用可使 65 岁以上患者胃溃疡出血的发生率增加约 13 倍,大大增加了老年患者术后发生应激性溃疡的潜在危险。低分子肝素抑制血小板的功能降低,微血管的通透性增加减少,使出血的不良反减少 40%;与血浆蛋白、血管内皮细胞和血细胞结合少,半衰期约为普通肝素的 4 倍。这些特性使低分子肝素无需改变剂量,每天 1~2 次,无需实验室监测。据国外多组临床研究报告^[8,9],低分子肝素类药物可降低 DVT 的发生率至少 70%,同时并不增加出血的发生率。

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,使用低分子肝素 $5000 \text{ U} \cdot \text{d}^{-1}$, 14 d 后,低分子肝素组静脉血栓发生率显著低于对照组 (安慰剂)^[10]。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。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。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均明显少于肝素组^[11]。

2.3 治疗进展型脑梗死

进展型脑梗死指缺血发病 6h 后,局灶神经功能缺损症状进行性加重。有文献报道^[12]进展型脑梗死的发生率较高,为 20%~40%。主要发病机制是血栓继续发展或再生成,由于溶栓治疗严格时间窗和严格病例选择,使许多患者失去溶栓时机,此时抗血栓治疗可限制梗死灶向缺血半暗带扩展和维持这

个区域血液而减少梗死面积。低分子肝素主要成分是 D-葡萄糖、胺残基、葡萄糖胺,具有抗血小板、抗 FXa 和 FIIa 活性、促纤溶、延长抗血栓和神经保护作用,较低出血倾向及较少血小板减少等不良反应,从而被多数神经内科医生作为治疗和预防脑卒中可选药物。低分子肝素明显抗因子 Xa 活性,轻微抗凝活性、促进纤溶作用,可促进血管内皮细胞释放纤维蛋白溶解酶原激活剂和缩短优球蛋白溶解时间,抗栓作用强,增强内皮细胞抗血栓作用而不干扰血管内皮细胞其他功能^[13],故低分子肝素治疗进展型脑梗死更能有效抑制血栓形成和扩展。有实验表明^[14],治疗组治疗后第 1 天神经功能开始改善,至第 7 天、第 14 天改善更明显;对照组至 1 周后有明显改善,2 周后治疗组总有效率明显优于对照组。说明低分子肝素钙对防治进展型脑梗死是有益的。另外,因为低分子肝素钙对血小板及凝血酶原时间影响小,治疗过程中没有发生颅内出血及其他脏器出血等不良反应,所以临床应用是安全的。总之,低分子肝素钙治疗进展型脑梗死,能有效抑制血栓形成和扩展,较明显改善神经功能缺损,早期疗效显著,明显降低致残率。虽未见明显出血并发症,可能与梗死面积大小有关,临床上小梗死灶继发出血的确少见。我们认为仍需更多病例观察,而安全性与病例选择恰当与否密切相关,应用时间窗与疗效的关系亦需要进一步研究。

2.4 低分子肝素在介入治疗中的应用

在经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)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,但普通肝素对患者抗凝效果差异大,需监测活化部分凝血活酶时间及活化凝血时间(ACT)以减少出血并发症,PCI 每超过 1h 需追加普通肝素,且 PCI 术后 4~6h 才能拔除股动脉鞘管,卧床时间长,增加了迷走反应及周围血管并发症的发生率等。目前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后可立即拔除导管^[15],因此在介入治疗中越来越多地使用低分子肝素。

目前关于冠状动脉介入中应用低分子肝素的研究较多。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,两组均皮下注射低分子肝素 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,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 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^[16]。此研究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普通肝素的进程。

2.5 低分子肝素的抗炎作用

低分子肝素已在非临床试验中展现了其有效的抗炎作用,为了考察其在临床试验阶段是否具有同样有效的抗炎作用,Bievre 等^[17]报道,29 例患有轻度或中等程度溃疡性结肠炎的病人随机分为两组,一组注射低分子肝素,一组注射安慰剂,两组病人同时接受水杨酸类药物的治疗。研究结果显示两组并未有显著差异。虽然外在的实验条件对上述两组实验结果会有一定影响,但其明显的差异显然需要进一步临床试验。

对低分子肝素的抗炎机制研究主要集中在低分子肝素对炎症细胞、炎症因子及黏附分子的作用。目前还没有一种机制能够较好地解释不同实验的抗炎作用,如对 $\text{TNF}\alpha$ 的研究,韩红等^[18]的实验表明低分子肝素可能通过下调炎症介质 IL-8、 $\text{TNF}\alpha$ 的表达而实现抗炎作用,Wan 等^[19]研究发现低分子肝素很可能通过干扰炎症细胞的组织浸润而抑制 $\text{TNF}\alpha$ 诱发的白细胞在内皮细胞上的滚动、黏附和组织浸润,起到有效的抗炎作用,而并不是直接通过降低肠内 $\text{TNF}\alpha$ 的含量实现其抗炎作用。这两种相反的研究结论一方面与实验本身条件不同有关,另一方面不同的实验结果也表明低分子肝素很可能通过多种作用机制起到抗炎作用,而不同作用机制之间可能存在着密切联系。

目前对低分子肝素的抗炎作用机制研究还处在初级阶段，有待进一步深入。

2.6 低分子肝素在临床应用中的问题

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不良反应的报道。White 曾报道 3 例患者在使用低分子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；另有 Giorgini 等^[20]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。因此在使用低分子肝素时，应当注意不良反应的发生。

3 临床常用低分子肝素之间的差异

目前应用于临床的低分子肝素有数种，其中应用最多的有 3 种，分别是依诺肝素（商品名克赛）、那屈肝素（商品名速碧林）以及达肝素（商品名法安明），它们之间的差别主要有以下几点。

3.1 化学结构不同

所有低分子肝素均通过对不同母体肝素进行解聚合作用获得，因此他们之间的分子量和解聚方法有所不同，并且最终形成不同的钠盐或者钙盐^[21]，见表 1。

表 1 不同肝素的分子量分布以及解聚方法

药物名称	平均分子量 (D)	解聚方法
依诺肝素-Na	3500 ~ 5500	苯甲基酯碱性解聚
那屈肝素-Ca	3600 ~ 5000	硝酸解聚
达肝素-Na	5600 ~ 6400	硝酸解聚
普通肝素	5000 ~ 30000	从猪或牛组织提取

3.2 抗 Xa/IIa 比值不同

理论上说，当低分子肝素对应的长度小于 18 个多糖分子时，它就不能作为抗凝血酶抑制因子 IIa 的模板。因此，当平均分子量减少时，抗因子 Xa 和抗因子 IIa 的比值是增加的，即引起出血的可能风险是降低的，因此从临床上考虑抗因子 Xa 和抗因子 IIa 的比值是越大越好^[22]。具体比值见表 2。

表 2 不同低分子肝素的抗 Xa/IIa 比值

药物	抗因子 Xa(IU·mg ⁻¹ 干质)	抗因子 IIa(IU·mg ⁻¹ 干质)	比值
依诺肝素(克赛)	102.8	24.9	4.1
那屈肝素(速碧林)	103.6	29.9	3.5
达肝素(法安明)	167.2	64.2	2.4
普通肝素	193	193	1.0

虽然这 3 种低分子肝素在分子结构、解聚方法以及抗 Xa/IIa 活性上有细微差别，但是在临床应用中基本无差别。

4 展望

随着低分子肝素在临床应用的日益增多，有关它的临床研究也越来越多。但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不良反应的报道。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^[23]。为了能够克服不良反应、更方便地给药，近年来很多学者开始研究低分子肝素其他的给药途径，如口服制剂、气溶胶吸入制剂、直肠栓剂、滴鼻剂等，其中以口服制剂为主，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。相信在有关学者、专家共同努力下，低分子肝素将会发挥更大、更多的作用。

【参考文献】

[1] 林平, 林英, 王晓红. 低分子肝素. 临床军医杂志, 2006, 34 (5): 630-632

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

[3] 赵宁军, 梁高永, 翟丽梅, 等. 低分子肝素治疗非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征 62 例临床观察. 徐州医学院学报, 2006, 26 (1): 79-80

[4] 王鲲. 低分子肝素钙联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛疗效观察. 中国误诊学杂志, 2009, 9 (1): 21-22

[5] 徐振羽. 低分子肝素钙、阿托伐他汀联合治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察. 中国实用医药, 2008, 3 (3): 98-99

[6] 杨彦平, 肖秀茹. 不同剂量低分子肝素治疗高龄不稳定型心绞痛. 临床观察中国现代药物应用, 2009, 3 (1): 97-98

- [7] Galle C, Papazyan J P, Miron MJ, et al. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemos*, 2001, 86 (5): 1156-1160
- [8] Kessler P. Prevention of venous thromboembolism in orthopaedics. *Vnitr Lek*, 2006, 52 (Suppl) 1: 51-57
- [9] Haas S, Breyer HG, Bacher HP, et al. Prevention of major venous thromboembolism following total hip or knee replacement: a randomized comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin (ECHOS Trial). *Int Angiol*, 2006, 25 (4): 335-342
- [10] Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al. Randomized, placebocontrolled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*, 2004, 110: 874-879
- [11] Brewer D. Lowmolecularweight heparin for initial treatment of venous thromboembolism. *Am Fam Physician*, 2005, 72 (1): 75-76
- [12] 李红云, 纪晓军, 裴海涛, 等. 进展性缺血性卒中. 国外医学脑血管病分册, 2005, 13 (2): 132-135
- [13] 吴振东, 陈汉波, 吴振雄. 低分子肝素钙和降纤酶联合治疗进展型脑梗死疗效及安全性研究. 中国实用内科杂志, 2005, 25 (2): 150-151
- [14] 王丽英. 低分子肝素钙治疗进展型脑梗死疗效观察. 中国煤炭工业医学杂志, 2008, 11 (1): 58-59
- [15] Chen Jilin, Chen Jue, Qiao Shubin, et al. A randomized comparative study of using enoxaparin instead of unfractionated heparin in the intervention. *Chin Med J*, 2006, 119 (5): 355-359
- [16] Collet J P, Montalescot G, Lison L. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*, 2001, 103: 658-663
- [17] Bièvre MA, Vrij AA, Schoon EJ, Randomized, placebo-controlled trial of low molecular weight heparin in active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13 (6): 753-758
- [18] 韩红, 夏冰, 刘君炎. 低分子肝素对三硝基苯磺酸诱发大鼠结肠炎肿瘤坏死因子 α , CD62P的影响. 中华消化杂志, 2003, 23 (7): 418-421
- [19] Wan MX, Liu Q, Wang Y, Thorlacius H. Protective effect of low molecular weight heparin on experimental colitis: role of neutrophil recruitment and TNF- α production. *Inflamm Res*, 2002, 51 (4): 182-187
- [20] White JML, Munn SE, Seet J E. Eczemalike plaques secondary to enoxaparin. *Contact Dermatitis*, 2006, 54 (1): 18-20
- [21] Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25 (suppl 3): 5-16
- [22] Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 1998, 114 (5 Suppl): S489-S510
- [23] 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 Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 1001-1007
- [33] Coelho LG, Moretzsohn LD, Vieira WL, et al. New once-daily, highly effective rescue triple therapy after multiple Helicobacter pylori treatment failures: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21 (6): 783-787
- [34] 李斌, 陈玉玲. 洛赛克、左氧氟沙星与呋喃唑酮三联治疗幽门螺杆菌疗效分析. 中国人兽共患病杂志, 2005, 21 (12): 1122-1123
- [35] 徐光辉, 凌国敏. 两种方案治疗十二指肠溃疡幽门螺杆菌感染的临床分析. 临床荟萃, 2005, 20 (1): 19-21
- [36] 束庆文, 姜诗金, 等. 奥美拉唑、左氧氟沙星、呋喃唑酮三联疗法治疗幽门螺杆菌感染. 蚌埠医学院学报, 2006, 31 (1): 48-50
- (上接第25页)
- effectiveness of furazolidone against metronidazole-resistant strains of Helicobacter pylori. *East Mediterr Health J*, 2006, 12 (3-4): 286-293
- [30] Buzás GM, Józán J. Nitrofurán-based regimens for the eradication of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22 (10): 1571-1581
- [31] Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, et al. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori after previous treatment failures. *Helicobacter*, 2002, 7: 225-231
- [32] 王杨, 曾双. 兰索拉唑 (lansoprazole) 的安全性. 现代应用药学, 1997, 14 (1): 1-3