

妊娠期血栓性疾病的预防和多学科诊治进展

郭雪莲¹, 韩磊², 蒋红梅^{1*}

作者单位: 1. 400042 重庆, 中国人民解放军陆军军医大学第三附属医院(野战外科研究所)妇产科; 2. 100101 北京, 解放军第 306 医院妇产科

作者简介: 郭雪莲, 毕业于中央广播电视大学, 本科, 护师, 研究方向为护理学

* 通讯作者, E-mail: hcjhm@163.com

【关键词】妊娠期; 血栓性疾病; 预防; 多学科; 诊治

【中图分类号】R 714.25

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2018)10-0011-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.10.02

一直以来, 产后出血都是全世界大多数国家孕产妇死亡的首要原因, 但调查显示, 随着各国对产后出血的高度重视和全力救治, 静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)已成为全世界孕产妇死亡的第二大主要原因和少数发达国家孕产妇的第一大死因^[1]。且 VTE 可能是孕产妇死因中最可预防的一个^[2]。鉴于妊娠期患者临床情况的特殊性和复杂性, 对孕产妇 VTE 的预防和治疗必须是一个全面的、多学科的措施。本文对妊娠期血栓的危险因素进行综述, 讨论其诊断和治疗措施, 重点强调多学科临床诊疗模式的建立。这种诊治模式已经为具有静脉或动脉血栓形成高危因素的孕妇提供了有效的医疗服务, 也将为我们探索妊娠期脑卒中的多学科诊治模式提供一定基础。

1 妊娠期血栓性疾病的发病特点和危险因素

1.1 妊娠期血栓性疾病的流行病学特点

妊娠期 VTE 的发病风险在分娩时和产后即刻最高, 约有 1/3 的妊娠相关性下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)形成和半数的妊娠相关性肺栓塞(pulmonary embolism, PE)在产后出现^[2]。一项纳入 900 多万例妊娠相关性住院患者资料的回顾性研究提示, VTE 发生风险为 1.72‰(以分娩次数为基数), 其中 80% 为 DVT, 20% 为 PE^[3]。脑静脉血栓形成的风险在妊娠期是增加的, 并且可能在妊娠相关性脑卒中的发生中占重要比例^[4]。有荟萃分析显示, 产后 42 d 内 VTE 风险较非孕和非产后妇女升高 21.5~84 倍^[5]。同样, 动脉缺血性脑卒中风险也是在产后最大; 一项纳入 145 例妇女资料的回顾性研究发现, 妊娠相关的缺血性脑卒中患者中 44.8% 发生在产前, 2.8% 发生在分娩过程中, 52.4% 发生在产后 6

周内^[2]。最近的一项大型队列研究进一步证实了先前的报道, 虽然产后 6 周以后静脉和动脉血栓事件的发生风险会降低, 但危险期会持续至超过产后 6 周。产后 6 周内血栓事件发生 OR 为 10.8, 产后 6~12 周之间 OR 为 2.2, 产后 12 周后发生率没有增加^[6-7]。

1.2 妊娠期血栓性疾病的危险因素

血栓形成家族史或个人史、遗传性易栓症、抗磷脂综合征、体重指数升高、高龄妊娠、肾脏疾病、身体活动受限、吸烟和围手术期等非孕时能增加女性 VTE 风险的因素也是造成孕期高凝的重要作用因素。另外, 妊娠期合并高血压、糖尿病、心脏瓣膜病、高血凝症、镰状细胞病、系统性红斑狼疮、偏头痛、高龄和吸烟的孕妇患缺血性脑卒中的风险增加^[8]。妊娠相关 VTE 最常见的危险因素可以分为两类, 即主要危险因素(OR>6), 包括剖宫产合并产后出血、子痫前期合并胎儿生长受限、产后感染和输血。次要危险因素(OR<6), 包括多胎妊娠、产后出血、子痫前期和剖宫产^[6]。

孕前已经存在的易栓症和其他医学状况也能使 VTE 风险增加, 应在考虑产科相关因素时也考虑到这些疾病的进展。更重要的是, 在许多发达国家, 女性初次生育的年龄近年来不断上升; 在美国, 近 5 年 40~44 岁初次分娩的女性数量较 1990~2012 年间超过 1 倍^[9]。伴随着当前女性肥胖的高发, 女性妊娠年龄上升必将增加孕期的医学合并症, 出现多项血栓形成的危险因素。对以上危险因素的认识和预防策略的运用是避免孕妇产 VTE 和动脉血栓形成的关键。

1.3 妊娠期血栓性疾病的病理生理

妊娠期血栓形成的病理生理学过程已有较多研究。正常妊娠对凝血过程的影响主要涉及 3 个重要方面^[6]:

① 大多数凝血因子增加、天然抗凝物质减少以及纤溶能力降低,导致血液高凝状态;② 由于下腔静脉和盆腔静脉受到增大子宫的机械性压迫,导致激素介导的静脉容量增加,以及与妊娠相关右髂动脉对左髂静脉的压迫显著增加,导致血流阻滞;③ 内皮损伤,主要发生于子痫前期患者或者分娩相关性创伤。另外,多胎妊娠、感染、剖宫产和产后出血等多种妊娠或分娩的并发症都能够进一步加重高凝状态。

2 妊娠期血栓性疾病的预防

2.1 妊娠期静脉血栓栓塞的预防

现有研究和共识认为 VTE 一级和二级预防是减少高危女性在孕期和产褥期缺血性脑卒中发生风险的重要方法。但妊娠期间预防脑卒中的数据非常有限,缺乏随机对照研究。2014 年美国卒中协会一项指南为妊娠期脑卒中的预防提出应重点关注需要接受抗凝治疗和抗血小板治疗的妇女这两个高危人群^[10]。其中,前者包括人工心脏瓣膜(既往可有或无脑卒中病史)、脑卒中前状态、易栓症或其他高危状态(如心房颤动等)。不同的医学组织对有人工心脏瓣膜孕妇进行抗凝/阿司匹林治疗的开始时机和使用时长各不相同,但都认为:① 高危孕妇需要全面的抗凝治疗和定期监测;② 医务人员应了解并告知孕妇这些药物治疗的相关风险及利弊;③ 肝素用于早孕期脑卒中的二级预防效果未知(心源性脑卒中除外);④ 年轻女性缺血性脑卒中的产后复发风险较高^[11]。

妊娠期血栓的预防除需了解其危险因素外,可在孕期适当使用预防血栓形成的药物,并对随时可能出现的变化进行风险评估。这种风险评估十分必要且应保持动态性,因为妊娠期或分娩期的并发症随时可能增加 VTE 风险。虽然国际上不同的血栓预防指南推荐各有差异,但都建议合并有一项主要危险因素或两项次要危险因素的剖宫产术后住院妇女应预防性使用低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)^[10]。由于产科风险发生的临时性和病情的不可预知性,疾病风险估计也应随之变化,使得多学科照护尤为重要,神经内科、血液科和产科之间应当建立一个密切合作的平台,有助于观察和诊治复杂多变的病情。

2.2 妊娠期易栓症的预防

在分娩时和产时相关的主要 VTE 风险之外,产前或产后预防 VTE 的主要目标是家庭或个人的 VTE 病史,以及早期诊断为易栓症的个人病史^[12]。孕期血栓预防指南着重强调 3 点建议^[10]:① 突出 VTE 个人病史的重要性,不论孕妇是否诊断血栓形成;② 突出持续和突然出现的临床风险评估必要性,妊娠期可能会出现多种复杂情况,因此产前监测和预防血栓形成非常重要;③ 突出产后监测识别的重要性,这是妊娠相关血栓形成风险最高的时期。

对于存在 VTE 风险的女性,应当进行遗传性易栓症的相关检测,必要时进行抗凝治疗,因为它与近半数的

妊娠期和产后 VTE 发生有关。并非对于所有既往不良孕产史的女性均应进行普遍筛查,也不常规进行抗凝治疗^[12]。但复发性流产和以往有胎盘介导并发症等不良妊娠结局的女性(如抗磷脂综合征),应当进行易栓症筛查和抗凝治疗,以减少血栓形成风险和妊娠并发症^[13]。

3 妊娠期血栓性疾病的诊断

妊娠期缺血性脑卒中的症状和体征不容易被误诊为妊娠相关的其他症状,确诊的影像学检查也较为直观。但 VTE 则不同,其症状和体征与多种妊娠期常见的症状有很大交叠,因此,检查和诊断的重点往往聚焦于 VTE 方面。

3.1 深静脉血栓形成

妊娠的子宫可以压迫下腔静脉导致下肢肿胀,且随着孕龄的增加而进展,这种现象越来越普遍。有 30%~50% 的孕妇患有腿部肌肉抽搐,尤其是在晚孕期,易与钙缺乏混淆^[14]。DVT 向近端延伸至盆腔静脉,引起腹部疼痛,可被误诊为子宫压迫或子宫收缩。因此,医务人员应持续关注和警惕 DVT,特别是有相关危险因素的妇女。妊娠期 DVT 多发生在左侧,约占 85%,而未孕女性左侧发生率仅 55%;多发生于近心端,72% 发生于髂静脉,而非孕个体仅 9%;妊娠相关的髂静脉 DVT 通常与小腿静脉血栓无关^[15]。这些独特的解剖学分布可以指导临床进行拟诊分析和影像学检查的决定。

压缩双功能超声(compression duplex ultrasonography, CUS)检查是研究可疑 DVT 的一线影像学技术,若为阴性检查结果可在 3 d 后复查,若仍为阴性可在 7 d 后再次复查。由于 CUS 常出现阴性检查结果,也可以应用其他成像技术(如多普勒超声、静脉造影或磁共振成像)分析髂静脉 DVT^[6]。D-二聚体不能用于排除妊娠期的 DVT,因为随着妊娠的不断进展,生理性 D-二聚体通常也可以超过未孕时的正常阈值^[16]。同理,普通成人常用的血栓预测方法对孕妇也不适用。因此,妊娠期很难进行血栓发生概率的评估。有学者在临床预测中使用 3 个变量(左腿的血栓症状、双侧小腿周径差 >2 mm 和早孕期表现)用于决定 CUS 阴性孕妇是否进行下一步影像学检查^[6]。

3.2 肺栓塞

与 DVT 相似,妊娠可能使 PE 的鉴别诊断更加复杂化。妊娠期突发的呼吸困难是 PE 发生的常见主诉,在孕晚期约占 75%。目前妊娠期 PE 发病机制尚不清楚,但可能与孕激素介导的过度换气有关。此外,妊娠期心率较孕前可增加 15~20 次/min,甚至出现心动过速,而且主要是在晚孕期^[17]。这些正常的妊娠期生理性适应常常干扰医生对可疑 PE 病例是否进行影像学检查的决定。一般来说,可疑妊娠期 PE 患者可以进行低辐射剂量的影像学检查。与 DVT 相同,不应使用 D-二聚体检测进行妊娠期 PE 评估。如果患者有 DVT 症状或体征,下肢超声检查是首选的诊断性影像学检查。如果胸片

正常,在妊娠期使用通气/灌注(ventilation/perfusion, V/Q)扫描的诊断准确性优于 CT 肺血管造影(computed tomographic pulmonary angiography, CTPA),CTPA 对于未孕妇女诊断准确性更高。尽管目前推荐在孕期使用 V/Q 扫描进行 PE 诊断,但其与 CTPA 的优劣尚无确凿定论,当患者考虑为可疑 PE 时,应与家属及医务人员根据具体病情、临床表现和已具备的检查条件进行个体化讨论和慎重决定。由此可见,患者与医疗团队之间良好的沟通对疾病诊断方法的选择至关重要。

4 妊娠期血栓性疾病的诊疗与护理

4.1 缺血性脑卒中

对于妊娠期缺血性脑卒中,特别是有孕产妇病情和胎儿妊娠结局等多种复杂情况的参与,目前尚无效果确切的治疗方案。欧洲心脏病协会最近的一份报告提示:在早孕期使用华法林可以减少瓣膜血栓的风险,对于带有瓣膜的妊娠女性预防静脉血栓比肝素更有效,但大幅增加了胎儿流产风险;由于华法林可以透过胎盘,在妊娠第 6~12 周之间还应高度警惕药物致畸作用,需要为人工瓣膜孕妇制定个性化治疗计划^[18]。对于其他类型的卒中高风险孕妇,使用普通肝素或 LMWH 都可以。对于具有低危因素(包括非心源性血栓事件)的女性,需要使用低剂量阿司匹林进行抗血小板治疗。子痫前期的预防性治疗结果显示,低剂量阿司匹林在中、晚孕期是安全的,并不增加胎儿、新生儿以及孕妇的相关风险^[6]。但在早孕期的安全性研究结果不一致,缺乏随机对照研究。阿司匹林可以透过胎盘,但并不是出生缺陷的主要危险因素,主要是增加某些特定异常(如腹裂)的风险^[19]。因此,美国心脏协会及美国卒中协会 2014 指南建议,“早孕期可以根据临床背景状况和母体对于治疗及其风险的态度,给予低剂量的阿司匹林、肝素或 LMWH,或不予治疗”^[10]。

妊娠期缺血性脑卒中的治疗与非孕期大致相似,对于未接受肝素或组织纤维蛋白溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)治疗的孕妇应尽早给予阿司匹林治疗,但肝素仍然是治疗血栓性脑卒中的首选治疗方法。静脉和动脉注射 tPA 已被成功地用于妊娠;且 tPA 不能透过胎盘,在妊娠期和产褥期使用都是安全的;但是,在分娩期前后和产后近期应特别注意 tPA 的出血并发症^[20]。鉴于孕期出血和凝血的复杂性,神经内科医生、产科医生、麻醉科医生和重症监护室的医务人员相互协作和讨论将有助于指导合并产科出血风险孕妇的治疗决策。

4.2 静脉血栓栓塞

妊娠合并 VTE 妇女很多都需要持续监测和多学科的临床决策,以帮助产科医生推进诊治过程。美国妇产科学会建议在剖宫产后使用气动压力装置机械性按摩预防 VTE,还建议有血栓高危因素的剖宫产女性进行个体化风险评估,并可能需要使用气动压力装置、普通肝

素或 LMWH 等预防血栓形成^[21]。这些建议都突出了评估个人 VTE 风险的重要性,并根据不同结果进行多学科会诊和决策,减少不良妊娠结局。

在非孕人群中,急性 DVT、PE 和脑静脉血栓形成均应行足量的抗凝剂治疗,除非患者有用药禁忌。妊娠女性发生急性 VTE 时,一般是在产前和产后采用足量 LMWH 治疗至少 3 个月。目前尚不清楚低剂量 LMWH 是否可用于孕早期有血栓事件且孕前接受过足量 LMWH 治疗的女性。由于产妇在产后第 6 周内血栓风险均显著增加,因此在阴道分娩后 6~8 周和剖宫产后 8~10 周内应继续进行抗凝治疗^[22]。除人工心脏瓣膜的女性以外,华法林不应在怀孕期间使用,但是对于产后进行母乳喂养的女性是安全的^[21]。导管接触性溶栓治疗 VTE 可能会导致出血,尤其是临近分娩期,所以一般只能在 VTE 威胁生命或阻塞下肢时才考虑静脉溶栓。

LMWH 是治疗妊娠期 VTE 的重要选择,在妊娠期也具有良好的安全性和有效性^[15]。此外,LMWH 引起的相关并发症(包括肝素诱导的血小板减少、出血、骨质疏松等)风险较普通肝素更低^[6]。接受药物预防的患者不推荐使用抗 Xa 水平监测病情,也不应用于评价肥胖女性是否调整药物剂量^[23]。对于重度肥胖的妊娠妇女 VTE 预防用药剂量应当会同多学科进行讨论。LMWH 用于妊娠期急性 VTE 治疗剂量目前尚不确定,有研究认为妊娠期肾脏清除率增加,对 LMWH 的排泄量增加,每日两次给药较为合适,但并没有研究证实该方法优于每日一次用药^[6]。在治疗期间常规进行肝素水平的监测并不能使患者获得明确收益,然而在体重过高、存在肾脏疾病、严重的易栓症、复发性 DVT 等特殊情况下可以进行肝素水平的定期检测和随访。

与 LMWH 相类似,普通肝素也可用于妊娠期 VTE 的预防和治疗,且两者的相关风险以及活化部分凝血活酶时间的监测要求也相同。由于 LMWH 的安全性和有效性均较为明确,因此目前孕妇较少使用普通肝素。然而,严重的 VTE 可以在孕早期静脉注射普通肝素;临近分娩期需要更加充分的抗凝治疗时,也应当静脉注射可逆性好、半衰期更短的普通肝素更好。皮下注射普通肝素可以达到预防 VTE 的效果,使椎管内麻醉管理的灵活性更高。麻醉学的诊治指南一般建议在使用预防性剂量的 LMWH 后 12 h 以及负荷量治疗 24 h 内避免放置脊髓以及硬膜外导管,但预防剂量的普通肝素(5 000 U, 2 次/d)通常不需要延迟手术,对于接收高剂量普通肝素的女性可以使用活化部分凝血活酶时间评估安全性^[21-23]。神经内科医生、产科医生、麻醉科医生和血液科医生等多学科的相互沟通并及时讨论疾病干预的决策对于妊娠期复杂情况的处理非常重要。

5 妊娠期血栓性疾病的多学科诊治

过去十多年里,已经有相应的国际母胎医学会议针对妊娠期血栓性疾病患者的多学科共享患者信息、诊治

和护理模式进行了初步探讨,将孕期高凝状态列入血栓形成和凝血研究计划,但研究尚缺乏连续性和系统性。目前,当医疗时代日益复杂且亚专业逐渐细化,随着患者病情的复杂化,学科内部医护人员间的沟通及跨专业间的讨论和决策日益重要,建立一个涉及神经内科、产科、血液科等跨学科的密切合作关系已成为趋势和必然要求^[6]。

有血栓形成风险的孕妇治疗和护理均需要多学科相互沟通,因为不同的专家可能给同一个患者带来不同的观点和经验。在未来,有计划地建立一个强有力的多学科医疗模式,不仅可以为复杂产科疾病提供最优化处理的机会,而且还可以为跨专业的医务工作者之间建立强有力的合作关系,也有助于患者临床情况发生变化时,对住院或门诊的治疗和护理计划进行及时调整。这对妊娠女性血栓形成的预防、诊断和治疗非常重要,因为产妇的病情往往进展迅速,对母体和胎儿的安全影响巨大。

由于妊娠期特异性的血栓性疾病相关病例和数据有限,加之孕产妇和胎儿安全问题涉及范围较广,通常无法简单地提出绝对“正确”的方法对发生血栓事件或血栓形成高危的孕妇进行治疗。这要求我们建立个体化的、联合神经内科学、产科学以及血液学专业医护人员的、以患者为中心的治疗模式,这一模式也必将为我们探索妊娠期血栓性疾病患者的预防和治疗创造极为有利的条件^[24]。

6 小结

妊娠期血栓性疾病已逐渐成为导致孕产妇死亡的重要病因,且静脉血栓高于动脉血栓。VTE 是导致 PE 和 DVT 的主要原因且可能是导致孕产妇死亡的最可预防的原因。妊娠期的多种危险因素可增加血栓性疾病的发生风险,这些疾病以凝血因子增加、静脉受压、内皮损伤为主要病理生理特征。预防性使用 LMWH 可降低 VTE 风险;存在 VTE 风险孕妇应重点监测和筛查。阿司匹林可用于中、晚孕期低危患者的预防。CUS、V/Q 扫描和 CTPA 等检查是诊断妊娠期血栓性疾病的重要方法,但各有其不同的应用条件。肝素仍然是治疗血栓性脑卒中的首选治疗方法,并常用于临近分娩期的 VTE 预防;其他情况下应使用 LMWH 以利于良好的妊娠结局。联合了神经内科学、产科学以及血液学医护人员的多学科、个体化治疗模式可能成为将来妊娠期血栓性疾病预防、筛查、诊断和治疗的主流趋势。

【参考文献】

[1] SAY L, CHOU D, GEMMILL A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis [J]. *The Lancet Global Health*, 2014, 2 (6): e323 – e333.

[2] LEFFERT L R, CLANCY C R, BATEMAN B T, et al. Treatment patterns and short – term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016, 214 (723): e1 – e11.

[3] 胡晋,李昀晖. 妊娠相关脑卒中的高危因素分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19 (19): 28 – 29.

[4] AGUIAR D D, Canhã P, Ferro JM. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: a systematic review [J]. *Stroke*, 2016, 47 (3): 713 – 718.

[5] JACKSON E, CURTIS K M, GAFFIELD M E. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period a systematic review [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2011, 117 (3): 691 – 703.

[6] MCLEAN K, CUSHMAN M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy [J]. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*, 2016, 12 (1): 243 – 250.

[7] KAMEL H, NAVI B B, SRIRAM N, et al. Risk of a thrombotic event after the 6 – week postpartum period [J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370 (14): 1307 – 1315.

[8] 刘彤,李瑾瑾,张清泉,等. 妊娠相关脑卒中 39 例临床分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16 (4): 688 – 690.

[9] MATHEWS T J, HAMILTON B. First births to older women continue to rise [J]. *NCHS Data Brief*, 2014, 152 (152): 1 – 8.

[10] KERNAN W N, OVBIAGELE B, BLACK H R, et al. American heart association stroke council, council on cardiovascular and stroke nursing, council on clinical cardiology, and council on peripheral vascular disease. guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45 (7): 2160 – 2236.

[11] NISHIMURA R A, OTTO C M, BONOW R O, et al. American college of cardiology; American college of cardiology/ American heart association; American heart association. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines [J]. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014, 148 (1): e1 – e132.

[12] BATES S M, MIDDELDORP S, RODGER M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric – associated venous thromboembolism [J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2016, 41 (1, SI): 92 – 128.

[13] DE JESUS G R, AGMON – LEVIN N, ANDRADE C A, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on obstetric antiphospholipid syndrome [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13 (8): 795 – 813.

[14] ZHOU Kun – yan, WEST H M, ZHANG Jing, et al. Interventions for leg cramps in pregnancy [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 8 (8): CD010655.

[15] GREER I A. CLINICAL PRACTICE. pregnancy complicated by venous thrombosis [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373 (6): 540 – 547.

[16] KHALAFALLAH A A, MORSE M, AL – BARZAN A M, et al. D – Dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: a single centre study using two different immunoturbidimetric assays [J]. *Thrombosis Research*, 2012, 130 (3): E171 – E177.

[17] 杨雯,高志英,余新光. 妊娠期及产褥期并发脑卒中 11 例临床病例分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2011, 20 (9): 710 – 713.

- [3] YU Dan, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome—one century later [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89 (4): 759–779.
- [4] CHEN Yuqing, CHANG Yajie, YAO Shuzhong. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6 (7): 1343–1350.
- [5] Salma U, XUE Min, Ali Sheikh MS, et al. Role of transforming growth factor – β 1 and smads signaling pathway in intrauterine adhesion [J]. *Mediators Inflamm*, 2016 (6): 4158287.
- [6] Gargett CE, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98 (1): 11–20.
- [7] Maruyama T, Masuda H, Ono M, et al. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology [J]. *Reproduction*, 2010, 140 (1): 11–22.
- [8] Gargett CE, Masuda H. Adult stem cells in the endometrium [J]. *Mol Hum Reprod*, 2010, 16 (11, SI): 818–834.
- [9] Gargett CE, Nguyen HP, Ye L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012, 13 (4): 235–251.
- [10] Schwab KE, Gargett CE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(11): 2903–2911.
- [11] Spitzer TL, Rojas A, Zelenko Z, et al. Perivascular human endometrial mesenchymal stem cells express pathways relevant to self-renewal, lineage specification, and functional phenotype [Z], 2012: 58.
- [12] Schüring AN, Schulte N, Kelsch R, et al. Characterization of endometrial mesenchymal stem-like cells obtained by endometrial biopsy during routine diagnostics [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95 (1): 423–426.
- [13] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(12): 881–887.
- [14] XIAO Songshu, WAN Yajun, XUE Min, et al. Etiology, treatment, and reproductive prognosis of women with moderate-to-severe intrauterine adhesions [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014, 125 (2): 121–124.
- [15] Gargett CE. Uterine stem cells: what is the evidence? [J]. *Hum Reprod Update*, 2007, 13(1): 87–101.
- [16] 林鑫子, 黄晨玲子, 罗新, 等. 人早孕蜕膜间充质干细胞移植治疗大鼠宫腔粘连 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(6): 1099–1105.
- [17] DU Hongling, Naqvi H, Taylor HS. Ischemia/reperfusion injury promotes and granulocyte – colony stimulating factor inhibits migration of bone marrow – derived stem cells to endometrium [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(18): 3324–3331.
- [18] Santamaria X, Cabanillas S, Cervello IA, et al. Autologous cell therapy with CD133 + bone marrow – derived stem cells for refractory Asherman’s syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study [J]. *Human Reproduction*, 2016, 31 (5): 1087–1096.
- [19] Alawadhi F, DU Hongling, Cakmak H, et al. Bone Marrow – Derived stem cell (BMDSC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman’s syndrome [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e96662.
- [20] 刘芳, 朱志军, 李福霞. 骨髓间充质干细胞移植治疗宫腔粘连的体内实验研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32 (19): 4809–4813.
- [21] Nagori CB, Panchal SY, Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman’s syndrome [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2011, 4 (1): 43–48.
- [22] Singh N, Mohanty S, Seth T, et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman’s syndrome: A novel cell based therapy [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2014, 7 (2): 93–98.
- [23] Gothelf Y, Abramov N, Harel A, et al. Safety of repeated transplantations of neurotrophic factors – secreting human mesenchymal stromal stem cells [J]. *Clin Transl Med*, 2014, 3 (1): 21.
- [24] Petrou P, Gothelf Y, Argov Z, et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73 (3): 337–344.
- [25] Miura M, Miura Y, Padilla – Nash HM, et al. Accumulated chromosomal instability in murine bone marrow mesenchymal stem cells leads to malignant transformation [J]. *Stem Cells*, 2006, 24 (4): 1095–1103.
- [26] Rubio D, Garcia – Castro J, Martín MC, et al. Spontaneous human adult stem cell transformation [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (8): 3035–3039.

(收稿日期: 2017-11-11 编辑: 向晓莉)

(上接第 14 页)

- [18] VAN – HAGEN I M, ROOS – HESSELINK J W, RUYS T P, et al. ROPAC investigators and the Eurobservational research programme (EORP) team. pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European society of cardiology registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC) [J]. *Circulation*, 2015, 132 (2): 132–142.
- [19] HERNANDEZ R K, WERLER M M, ROMITTI P, et al. National birth defects prevention study. nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2012, 206 (228): e1–e8.
- [20] MURUGAPPAN A, WM C, AL – SADAT A, et al. Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy [J]. *Neurology*, 2006, 66 (5): 768–770.
- [21] JAMES A. Committee on practice Bulletins – Obstetrics. practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2011, 118 (3): 718–729.
- [22] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. American College of Chest Physicians. 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 (suppl 2): e691S – e736S.
- [23] OVERCASH R, SOMERS A, LACOURSIERE D. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, 212 (1, S): S120.
- [24] 李玲, 黄妹. 多学科协作在脑卒中患者早期康复中的临床效果分析 [J]. *中国康复*, 2015, 30(4): 286–287.

(收稿日期: 2017-11-05 编辑: 向晓莉)