

妊娠期血栓前状态诊治探讨

吴素慧*, 李颖

作者单位:030032 山西 太原,山西医学科学院 山西大医院妇产科

作者简介:吴素慧,医学博士,主任医师,二级教授,博士研究生导师,享受国务院特殊津贴专家,国家卫计委突出贡献中青年专家。主要研究方向为妇科肿瘤,尤其是宫颈病变及宫颈癌的诊治、盆底障碍性疾病的手术治疗及女性内分泌。主持完成了国家、省、部、市级科研课题 10 余项,4 项获得山西省科技进步二等奖。在 SCI、核心期刊发表文章 70 余篇,主编学术专著 5 部。

* 通讯作者, E-mail: shwu1215@163.com

【关键词】妊娠期;血栓前状态;诊治

【中图分类号】R 714.252

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2018)10-003-08

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.10.01

孕妇在正常妊娠过程中可出现生理性血液高凝状态(hypercoagulable state, HCS),大多数不需要治疗。但存在某些妊娠合并症和并发症的病理因素时,便会出现血栓前状态(prothrombotic state, PTS),使得凝血相关的并发症风险明显增加,并大大增加妊娠不良结局的发生率。因此对妊娠期 PTS 诊治的探讨有重要意义。

1 妊娠期血液高凝特点

PTS 是一种病理性的 HCS,具有易栓倾向,是多种因素引起的止血、凝血和抗凝系统失调的一种病理过程,临床上具有易导致血栓形成的多种血液学变化。

关于经典的 Virchow 血栓形成 3 因素中,在妊娠期有以下一些危险因素:

(1) 静脉血流滞缓:在妊娠期,心搏量虽然增加,但血容量增加更为明显,使得血液流动相对缓慢;左侧髂总静脉的行径较长,左髂总动脉交叉于左髂静脉之上;随妊娠变大的子宫对下腔静脉及髂静脉产生压迫,导致孕妇的下肢静脉血流淤滞;孕激素的分泌引起静脉扩张;妊娠期活动相对较少。

(2) 静脉壁的损伤:分娩过程中对血管内皮及各种病理因素对血管内皮细胞的损伤,如妊娠期高血压疾病就是一种与血管内皮细胞受损有关的疾病。

(3) HCS:妊娠期会出现生理性高凝状态,血液中凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X 及血管假性血友病因子含量增加,妊娠晚期凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)轻度缩短,血

浆纤维蛋白原含量比非妊娠时增加约 50%,抗凝血功能(蛋白 C、蛋白 S 及抗凝血酶活性降低)、纤溶功能相对减弱。

孕妇的 HCS 会持续至产后 12 周。高凝状态的形成有利于产后胎盘剥离面血管内迅速形成血栓,使产后快速有效止血及促进子宫内膜修复,是预防产后出血的重要生理机制^[1-2]。特别是妊娠中晚期,血液会呈现进一步高凝状态。

另外肾血流量及肾小球滤过率从妊娠早期开始增加,在整个妊娠期间维持高水平。这样使主要经肾脏代谢的药物排出增加,抗凝药物的血药浓度降低,相应增加了血栓形成的风险。

因此,在妊娠过程中机体的凝血、抗凝血及纤溶机制处于一个新的动态平衡,为分娩提供保障。但这种动态平衡被打破,孕妇同时有遗传性或获得性易栓因素时,上述指标即可出现异常,可能导致妊娠期 PTS。尤其是曾患有静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的患者,孕妇血栓形成的风险较同龄非孕期可增加 4~6 倍,发生率为 0.05%~0.2%,美国达 0.62%^[3]。且产后(产前后 3 周特别是产后第 1 周发生风险最高,产褥期的风险为妊娠期的 2.5 倍,至少持续至分娩后 12 周),剖宫产者风险更高^[4-6]。有研究表明 VTE 在妊娠期发生的风险从早孕期开始逐渐升高,随着妊娠持续时间的延长而呈指数增加,从早孕期的 12.4%到妊娠晚期的 72.3%,产褥期最高^[7]。在欧美等发达国家,肺栓塞是孕产妇死亡的首要原因^[8-9]。发展中国家 VTE 导

致的孕产妇死亡率尚无明确的统计数据,其真实发病率和病死率尚难以准确评估。

PTS 增加了妊娠期发生血栓性疾病的风险,但不一定都发生血栓性疾病,也可能因凝血-抗凝机制或纤溶活性失衡,选择性影响子宫胎盘循环而导致子宫螺旋动脉或绒毛血管微血栓形成甚至梗死,或者即使不形成胎盘血管血栓而通过影响胎盘发育导致胎盘功能不全,导致子宫-胎盘循环血流灌注不良,从而发生多种不良妊娠结局。因此 PTS 还与复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病等多种产科合并症、并发症及弥散性血管内凝血、胎盘早剥、早产、胎儿生长受限、死胎等产科不良妊娠结局有关。因此,对所有孕妇应常规进行 PTS 评估、常规凝血功能检测,及时发现异常,及时采取预防及治疗措施,避免严重并发症发生。很多研究表明,对复发性流产的预防及处理可以显著改善与之相关的不良妊娠结局。

但我国目前尚未出现妊娠期抗凝治疗的相关指南,仅在“复发性流产诊治的专家共识”谈及了抗凝治疗。

2 血栓前状态的评估及检测

PTS 的评估至关重要,所有女性都应在孕前、孕期和产后不同时期进行相关危险因素的评估,并且在妊娠过程中,只要住院或出现任何其他问题的孕妇,都应再次给予风险评估^[8]。

2.1 识别高危因素

除了正常妊娠过程本身造成的生理性高凝状态,还有相当多的病理因素。

2.1.1 VTE 病史为绝对危险因素、首位高危因素

一项大的回顾性研究表明既往有 VTE 病史的孕妇, VTE 复发的相对危险度为 24.8^[10]。

2.1.2 易栓症(遗传性或获得性)也为绝对危险因素

多种研究表明,易栓症不仅增加了妊娠期发生血栓的风险,还与多种不良妊娠结局有关。研究发现,在妊娠相关的 VTE 中,遗传性易栓症占 20%~50%^[11-12],但遗传性易栓症与不良妊娠结局是否有关尚无定论^[13]。遗传性易栓症是因为机体凝血和纤溶相关基因突变造成,最常见为莱顿第 V 因子 G 1691 A 突变、凝血酶基因 G 20212 A 突变和抗凝血酶、蛋白 C、蛋白 S 缺乏等。不建议常规进行遗传性易栓症的检测,除非检测结果会影响治疗方案的制定,但对于有血栓史(除外骨折、外科手术等)和一级亲属有血栓史的孕妇建议行遗传性易栓症筛查^[3]。

获得性易栓症是机体免疫等系统异常导致各种抗体及细胞因子产生,最常见为抗磷脂综合征(anti-phospholipid syndrome, APS)、获得性活性蛋白 C 抵抗(activated protein C resistance, APCR)等。APS 是一种非炎症性自身免疫病,临床上以动脉、静脉血栓形成,病态妊娠(妊娠早期流产和中晚期死胎)和血小板减少等症状为表现,血清中存在抗磷脂抗体(anti-phospholipid

antibody, aPL),上述症状可以单独或多个共同存在。患者易发血栓,且与 RSA、妊娠期高血压疾病、早产、胎儿生长受限等多种不良妊娠结局有关。

2.1.3 高龄、肥胖

随着社会的进步与发展,高龄妊娠及妊娠合并肥胖越来越普遍。肥胖是妊娠期发生 VTE 的危险因素,且随体重增加而危险程度增加^[14],高龄产妇发生 VTE 的风险也会升高^[15]。

2.1.4 妊娠期并发症

如妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠剧吐、多胎、羊水过少、胎盘早剥、胎儿宫内生长受限等。

2.1.5 妊娠合并症

如心脏瓣膜置换术后、心脏病患者、中高危及持续性心房颤动、感染、肿瘤、自身免疫性疾病、肾病、糖尿病等内科疾病。

2.1.6 辅助生殖技术

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的开展,使得卵巢过度刺激综合征也相应增加,导致高雌激素状态,尤其前 3 个月,其特殊部位如锁骨下、颈内易发生静脉血栓^[16]。

上述都是发生 VTE 的危险因素,从而进一步使妊娠期 VTE 的发病率及病死率升高。

2.2 评估

亚洲静脉血栓论坛工作组推荐使用英国皇家妇产科医师学院(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)的妊娠期及产褥期 VTE 的危险因素评分表^[8],详见表 1。

2.3 相应指标筛查和监测

因易栓症存在与否并不影响抗凝治疗药物的剂量、强度及时间,因此虽然近半数妊娠期 VTE 与易栓症有关,但不推荐常规易栓症检查,且遗传性易栓症检测应在距离血栓事件 6 周、非妊娠及非抗凝、激素药物治疗的时候进行检测^[3]。对于有血栓史(除外骨折、外科手术)、无 VTE 病史及危险因素但其一级亲属存在无明显诱因或雌激素相关的 VTE 家族史(50 岁以下发病)的孕妇,应做易栓症相关试验。对于有 RSA、不明原因的死胎、羊水过少、胎儿生长迟缓、早发型子痫前期等病史的患者,易栓症指标的筛查也是必要的^[3,8]。

孕妇在孕晚期,血浆中的凝血因子水平明显增高,纤溶系统易激活,D-二聚体的浓度往往升高,D-二聚体随妊娠周数增加而增加。目前尚缺乏妊娠期和产褥期 D-二聚体水平的正常参考值范围,其需要抗凝的具体界值尚难以确定,因此其阳性预测价值有限。D-二聚体作为纤溶系统的重要标志物,是形成血栓与高凝状态的主要标志物之一,对抗凝治疗有很好的监测作用。另外,早产、子痫前期和胎盘早剥等疾病也可使 D-二聚体水平明显升高。

表 1 RCOG 妊娠期及产褥期 VTE 的危险因素评分

危险因素	分数
孕前危险因素	
VTE 病史(除外与大手术相关的)	4
与手术相关的 VTE 病史	3
已知的高危易栓症	3
内科合并症,如癌症、心力衰竭、活动性 SLE、炎症性多关节病或炎症性肠病;	3
肾病综合征;1 型糖尿病合并肾病;镰状细胞病;静脉吸毒者	
无明显诱因的家族史或一级亲属患与雌激素相关的 VTE	1
已知的低危易栓症(无 VTE 病史)	1[对于存在已知低危易栓症的妇女(一级亲属患 VTE)来说,产后预防血栓形成要持续 6 周]
年龄(>35 岁)	1
肥胖	1(BMI≥ 30 kg/m ²)或 2(BMI≥ 40 kg/m ²)
产次≥3 次	1
吸烟	1
静脉曲张	1
产科危险因素	
本次妊娠发生子痫前期	1
ART/IVF(仅限于产前阶段)	1
多胎妊娠	1
分娩中剖宫产	2
择期剖宫产	1
内旋转和外倒转术	1
产程延长(>24 h)	1
产后出血(>1 000 mL 或需要输血)	1
本次早产(<37 周)	1
本次死产	1
一过性危险因素	
孕期或产褥期手术(除外急性会阴修复),如阑尾切除术、绝育术、骨折	3
妊娠剧吐	3
卵巢过度刺激综合征(仅限早孕期)	4
当前系统性感染(需要静脉抗炎或住院治疗),如肺炎、肾盂肾炎、伤口感染	1
制动(卧床≥3 d、截瘫、长途旅行等)、脱水	1

注:高危易栓症:抗凝血酶缺乏;莱顿第 V 因子及凝血酶原 G 20210 A 双杂合病变,或其中之一为纯合病变;低危易栓症:莱顿第 V 因子或凝血酶原 G 20210 A 杂合病变。

抗凝治疗前应常规进行血常规、凝血、电解质以及肝肾功能等检查^[17]。

3 治疗

大多数情况下,抗凝治疗仍然存在风险,如果需要治疗则主要是选择抗凝的指征、时机、持续时间和使用剂量等问题。

3.1 是否需要治疗

首先要明确大多数孕妇是不需要预防性抗凝治疗的。预防性给予抗凝药物治疗尚存在争议,2015 年 RCOG 指南虽然对妊娠期抗凝给出了指导意见,但我国对预防性抗凝药物治疗的最佳时间和方法、适用人群暂无定论,仍需要大规模随机对照、多中心、前瞻性的循证

医学证据来确定最优的预防措施及诊疗方案。根据段涛教授^[18]的建议,在妊娠期,有很多的合并症和并发症是需要抗凝治疗的,首先要识别高危因素,按照治疗目的,主要分为 3 类:第一类是预防血栓的发生,是最常使用的。有研究表明孕期使用低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)可以使既往有血栓史孕妇的妊娠血栓风险下降 88 %^[19];第二类是预防疾病的发生,如预防子痫前期的发生;第三类是预防不良妊娠结局的发生,如在复发性自然流产的应用等。

3.2 如何治疗

对妊娠期 PTS 的治疗包括妊娠期的适量活动、合理饮食(避免高脂高糖饮食、保证足够水分)、注意控制体重、戒烟、使用药物及器械等。

3.2.1 时间选择

2015 年的 RCOG 指南中提出(详见表 1),若在产前阶段评分≥4 分,应考虑自早孕期起开始预防血栓治疗;若评分为 3 分,应自妊娠 28 周起预防血栓形成;若产后评分≥2 分,产后至少抗凝 10 d;产前住院者应抗凝;产后重新住院或住院时间≥3 d 应抗凝。对存在 4 项及以上危险因素(除外既往有 VTE 病史及易栓症)的孕妇,

应考虑产前全程预防性使用 LMWH 至产后 6 周;对存在 3 项危险因素(除外既往有 VTE 病史及易栓症)的孕妇,应考虑自孕 28 周起预防性使用 LMWH 至产后 6 周;对存在 2 项危险因素(除外既往有 VTE 病史及易栓症)的孕妇,应考虑预防性使用 LMWH 至少至产后 10 d,且均应在产后立即再次评估血栓形成的风险^[8]。详见表 2。

表 2 产科血栓预防评估与处理^[8]

产前		产后	
既往 VTE 病史(除外与外科手术有关的)	高危	既往 VTE 病史	高危
	产前全程抗凝(LMWH)	产前抗凝的	产后 6 周抗凝(LMWH)
	咨询专科医生	易栓症	
住院	中危	剖宫产	中危
与外科手术有关的单一 VTE 病史	产前全程抗凝(LMWH)	BMI ≥ 40 kg/m ²	至少产后 10 d 抗凝(LMWH) (如果危险因素如住院时间、伤口感染或外科手术等持续存在超过 10 d,应抗凝至产后 6 周直至危险因素去除)
无 VTE 的高危易栓症		重新入院或住院时间≥3 d	
内科合并症,如癌症、心力衰竭、活动性 SLE、炎症性多关节病或炎症性肠病;肾病综合征;1 型糖尿病合并肾病;镰状细胞病;静脉吸毒者		内科合并症,如癌症、心力衰竭、活动性 SLE、炎症性多关节病或炎症性肠病;肾病综合征;1 型糖尿病合并肾病;镰状细胞病;静脉吸毒者	
外科手术		外科手术(除外急性会阴修复)	
早孕期的卵巢过度刺激			
年龄>35 岁	4 个危险因素:早孕期开始抗凝	年龄>35 岁	2 个以上危险因素属于中危
肥胖(BMI>30 kg/m ²)	3 个危险因素:28 周开始抗凝	肥胖(BMI≥30 kg/m ²)	
产次≥3 次		产次≥3 次	
吸烟		吸烟	
静脉曲张		选择性剖宫产	
本次妊娠发生子痫前期		VTE 家族史	
制动,例如截瘫		低危易栓症	
无诱因或雌激素相关 VTE 的家族史(一级亲属)		静脉曲张	
低危易栓症		当前系统性感染	
ART/IVF		制动,例如截瘫、长途旅行等	
多胎妊娠	低危:2 个以下危险因素		本次妊娠发生子痫前期
一过性危险因素:脱水、剧吐、当前系统性感染、长途旅行	活动、避免脱水	多胎妊娠	
		本次早产	
		本次死产	
		内旋转和外倒转术	
		产程延长(>24 h)	低危:2 个以下危险因素
		产后出血(>1 000 mL 或需要输血)	早期活动、避免脱水

只要住院的孕妇(包括妊娠剧吐及卵巢过度刺激综合征等)都建议使用 LMWH 预防血栓,除非有分娩流产风险或活动性出血。妊娠剧吐的患者应给予 LMWH 预防血栓治疗,并且在剧吐控制后停止。卵巢过度刺激综合征患者在早孕期应使用 LMWH 预防血栓治疗。对于 IVF 妊娠患者合并有 3 个危险因素的应该在早孕期开始 LMWH 预防血栓治疗。

LMWH 抗凝剂预防用量需在手术前 12 h 停用,治疗剂量需在手术前 24 h 停用。在足月后、临产前、引产前 12~24 h 停用。产后需要继续抗凝的在阴道分娩后 4~6 h、剖宫产后 6~12 h 开始使用普通肝素(unfractionated heparin,UFH)或 LMWH,华法林可以在产后立即开始使用^[3]。

3.2.2 药物类型

防栓药物主要包括抗凝(如 UFH 和 LMWH、香豆素类以及新型抗凝血药物等)、抗血小板(如阿司匹林等)、降低血黏稠度(如低分子右旋糖酐等)以及中药丹参等活血化瘀药物。

妊娠期一般不推荐使用口服抗凝剂,对妊娠前已经在口服的患者在确诊妊娠后尽早改为 LMWH。

(1)UFH,不通过胎盘屏障,也不存在于母乳中,属于 C 类药物。UFH 的半衰期短于 LMWH,可用于即将分娩或需溶栓治疗的患者,需从开始给药的第 4~14 d,每 2~3 d 监测血小板水平直到停用 UFH,以防止肝素诱导的血小板减少症的发生^[8]。UFH 的给药剂量既可以是固定剂量,也可根据 APTT 调整剂量(详见表 3)。在血栓形成风险极高的孕妇中,若存在出血风险升高、需局部麻醉或肾功损害严重时,UFH 应优先于 LMWH 使用^[2,8]。

(2)LMWH 是一种小分子肝素片段,主要通过抑制凝血酶 II a 及凝血因子 Xa 活性实现抗凝作用。LMWH 不通过胎盘,对胎儿无毒性及致畸性,且在乳汁中也无分泌,属于 B 类药物,对母乳喂养是安全的^[3,8]。LMWH 是产前和产后预防血栓形成的首选药物,是否需通过监测抗-Xa 因子活性水平(aXa)调整 LMWH 治疗剂量尚存在争议^[3],其剂量主要取决于患者的体重(详见表 4),有肾脏损害的患者剂量相应减少。

LMWH 使用禁忌证^[8]:① 已知的出血障碍(如血友病、血管性血友病或获得性凝血病);② 活动性产前或产后出血;③ 存在发生产前、产后大出血风险的孕妇(如前置胎盘);④ 血小板减少症(血小板计数 < 75 × 10⁹/L);⑤ 前 4 周有急性中风(出血或缺血性);⑥ 严重肾脏疾病,肾小球滤过率低于 30 mL/(min · 1.73 m²);⑦ 严重肝脏疾病(凝血酶原时间超过正常范围,或存在静脉曲张);⑧ 血压控制不佳(收缩压 > 200 mmHg 或舒张压 > 120 mmHg);⑨ 对其过敏者。

一般进行血栓预防采用的是预防剂量或中等剂量,预防剂量是指低剂量,如依诺肝素 40 mg/d,QD,中等剂

量是指根据妊娠期间体重变化调整剂量,如依诺肝素剂量从 40 mg/d,QD,可调整至 0.6 mg/kg/d,QD。治疗剂量则是依诺肝素 1 mg/kg/d,Bid。

表 3 ACOG 推荐的肝素类抗凝药物剂量^[3]

抗凝药物	剂量
LMWH 预防用量	依诺肝素 40 mg QD SC
	达肝素钠 5 000 U QD SC
	亭扎肝素 4 500 U QD SC
LMWH 治疗剂量	依诺肝素 1 mg/kg Q12H SC
	达肝素钠 200 U/kg QD SC
	亭扎肝素 175 U/kg QD SC
	达肝素钠 100 U/kg Q12H SC
	Bid 的治疗方案,以抗-Xa 为 0.6~1.0 u/mL 的治疗范围为目标;QD 的稍高
UFH 的小剂量预防用量	5 000 U Q12H SC
UFH 预防用量	5 000~10 000 Q12H SC
UFH 治疗剂量	≥10 000 Q12H SC(根据 APTT 调节,注射后 6 h 为 1.5~2.5)

表 4 RCOG 推荐的 LMWH 预防剂量^[8]

抗凝药物	剂量
体重 < 50 kg	依诺肝素 20 mg QD SC
	达肝素钠 2 500 U QD SC
	亭扎肝素 3 500 U QD SC
体重 50~90 kg	同上表
体重 91~130 kg	依诺肝素 60 mg QD SC
	达肝素钠 7 500 U QD SC
	亭扎肝素 7 000 U QD SC
体重 131~170 kg	依诺肝素 80 mg QD SC
	达肝素钠 10 000 U QD SC
	亭扎肝素 9 000 U QD SC
体重 > 170 kg	依诺肝素 0.6 mg/kg QD SC
	达肝素钠 75 U/kg QD SC
	亭扎肝素 75 U/kg QD SC

(3)华法林等维生素 K 拮抗剂:可通过胎盘,但不存在于母乳中,哺乳期妇女可选该类药物,但其效果评估需监测凝血功能的国际标准化比值。在妊娠 1~3 月属于 X 类药物,因此长期口服华法林的孕妇为了减少对胎儿的影响,建议一旦发现妊娠就尽早改用 LMWH。对于妊娠其他时期或安置心脏机械瓣的孕妇,属于 D 类药物^[20]。仅限于在孕期不适用肝素的少数情况,如装有机械心脏瓣膜的孕妇。

(4)阿司匹林:为抗血小板药物,不推荐使用阿司匹

林预防妊娠期血栓形成^[8]。小剂量(≤100 mg/d)在孕
期使用是安全的。目前常用于 APS、子痫前期、RSA、胎
儿生长受限等。

(5) 目前对包括磺达肝葵钠(患者不能耐受肝素时
可以使用)、阿加曲班等在内的新型口服抗凝药对于孕
产妇的应用价值尚不明确,需血管科专家介入。

(6) 右旋糖酐:产前及分娩期应避免使用,因为有
过敏风险。

(7) 中成药:祖国医学博大精深,相信将来可以有合
适的药物用于妊娠期 PTS 抗凝治疗。

3.2.3 疾病类型

3.2.3.1 VTE 病史 既往有血栓史的妇女在孕前及
早孕期应尽早咨询 PTS 相关风险及预防措施。RCOG^[8]
建议对有 VTE 病史的孕妇分层管理,且均需使用抗凝药
物至产后 6 周:(1)对于有复发性 VTE 病史和伴有易栓
症的女性(需长期口服抗凝药物),应该使用更高剂量的
LWMH(使用治疗量的 50 %、75 % 甚至全量)预防性抗
凝治疗,在整个产前至产后 6 周或直至改成口服抗凝药
物为止,并应同时联合血管科专家共同诊治。(2)对于
原发性 VTE 为无诱因、特发性、一过性的(除外大手术)
或与雌激素相关(包括含雌激素的避孕药或妊娠),应在
整个产前阶段予 LMWH 预防血栓。(3)对于与大手术
相关的且无其他危险因素的原发性 VTE 病史的女性,如
未发现其他危险因素,可自孕 28 周起再预防性使用
LMWH,但需要严密监测其他危险因素的出现。

3.2.3.2 易栓症 对于易栓症孕妇,如果为遗传性抗
凝血酶缺陷(需长期口服抗凝药物),应该使用更高剂量

的 LWMH(使用治疗量的 50 %、75 % 甚至全量)预防性
抗凝治疗,在整个产前至产后 6 周或直至改成口服抗凝
药物为止,其他类型的遗传性易栓症为低风险,可使用
常规抗凝剂量^[8],这与美国 ACOG 的妊娠期遗传性易栓
症临床指南^[3]略有不同,详见表 5。

如果与 APS(需长期口服抗凝药物)有关,则应该使
用更高剂量的 LWMH(使用治疗量的 50 %、75 % 甚至
全量)预防性抗凝治疗,在整个产前至产后 6 周或直至
改成口服抗凝药物为止,如若 APS 同时有 VTE 病史及
动脉血栓的,则应联合血管科医师共同诊治。

RCOG 指南^[3]推荐应根据易栓症的其他危险因素
及家族史等,对无症状孕妇进行分层管理。对于存在任
何 1 项可证实的易栓症如抗凝血酶、蛋白 C、蛋白 S 缺乏
等,应咨询相关专家意见,考虑产前预防性应用抗凝药
物。即使不存在其他危险因素,也建议产后 6 周内都预
防性抗凝。

3.2.3.3 抗磷脂抗体综合征 产科抗磷脂抗体综合
征是 APS 的一种,与各种产科并发症有关,包括:(1)至
少 1 次无法解释的>10 周以上的胎儿死亡,产前超声检
查或产后检查胎儿形态正常。(2)至少 1 次外表正常
的,由于重度子痫前期、子痫、或胎盘功能不全导致 34
周之前的早产。(3)至少 3 次无法解释的 RSA(<10
周),排除母体解剖、激素及父母双方的染色体异常。
APS 公认的有效治疗方法为充分抗凝治疗。2011 年中
华风湿病学会 APS 指南^[21]指出,抗凝治疗主要用于 aPL
阳性伴有血栓患者,或抗体阳性又有反复流产史的孕
妇。对无症状的抗体阳性患者不宜进行抗凝治疗。APS

表 5 2013 美国 ACOG 推荐^[3]

临床	产前	产后
既往无 VTE 病史的低风险易栓症	不抗凝,监测	如果有其他危险因素可以抗凝
一级亲属有 VTE 病史的低风险易栓症	不抗凝,监测	治疗剂量抗凝治疗或中等剂量
有单一 VTE 病史的低风险易栓症(未长期抗凝治疗)	不抗凝,监测或中等剂量抗凝治疗	治疗剂量抗凝治疗或中等剂量
既往无 VTE 病史的高风险易栓症	不抗凝,监测或预防抗凝治疗	治疗剂量抗凝治疗
有单一 VTE 病史或一级亲属有 VTE 病史的高风险易栓症(未长期抗凝治疗)	预防、中等或调节剂量抗凝治疗	治疗剂量抗凝治疗至产后 6 周
单一 VTE 病史(与除妊娠与雌激素依赖的一过性高危因素有关)的非易栓症	不抗凝,监测	治疗剂量抗凝治疗
单一 VTE 病史(与妊娠与雌激素依赖的一过性高危因素有关)的非易栓症	预防剂量抗凝治疗	治疗剂量抗凝治疗
单一 VTE 病史(无特发高危因素)的非易栓症(未长期抗凝治疗)	预防剂量抗凝治疗	治疗剂量抗凝治疗
多次 VTE 病史(未长期抗凝治疗)	预防或治疗剂量抗凝治疗	抗凝治疗或治疗剂量至产后 6 周
多次 VTE 病史(长期抗凝治疗)	治疗剂量抗凝治疗	恢复长期抗凝治疗

* 低危易栓症:factor V Leiden heterozygous; prothrombin G 20210 A heterozygous; protein C or protein S deficiency.
* 高危易栓症:抗凝血酶缺陷;double heterozygous for prothrombin G 20210 A mutation and factor V Leiden; factor V Leiden homozygous or prothrombin G 20210 A mutation homozygous.
* 产后剂量≥产前剂量

孕妇应按以下情况处理:① 既往无流产史,或妊娠前 10 周发生的流产,通常以小剂量阿司匹林治疗(75 mg/d);② 既往有妊娠 10 周后流产病史,在确认妊娠后,皮下注射肝素 5 000 U, Bid,直至分娩前停用;③ 既往有血栓史,在妊娠前就开始用肝素或 LMWH 抗凝治疗,在妊娠期不用华法林。

3.2.3.4 子痫前期 阿司匹林在子痫前期的应用主要机制不在于其抗血小板作用,可能是通过抑制 COX1 对炎性因子可溶性血管内皮生长因子受体 1 发挥作用^[22]。2015 年中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组制定的临床指南推荐,对存在子痫前期复发风险如存在子痫前期史(尤其是较早发生子痫前期史或重度子痫前期史),有胎盘疾病史如胎儿生长受限、胎盘早剥病史,存在肾脏疾病及高凝状况等子痫前期高危因素者,可在妊娠早中期(妊娠 12~16 周)开始服用小剂量阿司匹林(50~100 mg),可维持到孕 28 周。但是仍需注意对孕妇的基础疾病和前次子痫前期发病因素进行排查;对于存在基础疾病如自身免疫疾病等的孕妇,建议孕前专科评估,以便能获得针对性药物^[23]。

3.2.3.5 复发性流产 RSA 是一种多病因疾病,PTS 为其公认的主要病因之一。目前尚无足够的证据表明有 PTS 的早期 RSA 妇女常规应用 LWMH 可以改善其妊娠结局。专家推荐:① 治疗 PTS 的方法是 LWMH 单独或联合阿司匹林用药。LWMH 一般用法是 5 000 U 皮下注射,每天 1~2 次。用药时间可从孕早期开始,一般在检测血 β -hCG 诊断妊娠后即可开始用药,在治疗过程中如监测胎儿发育良好,PTS 相关的异常指标恢复正常即可停药,停药后定期复查 PTS 的相关指标,同时监测胎儿生长发育情况,如有异常需考虑重新开始用药,必要时治疗可持续整个孕期,在终止妊娠前 24 h 停止使用。② 阿司匹林对胎儿的安全性目前尚处于研究之中,建议小剂量阿司匹林于孕前使用,推荐剂量为 50~75 mg/d,在治疗过程中要注意监测血小板计数、凝血功能及纤溶指标^[17]。

3.2.3.6 心脏人工瓣膜患者:需要心脏专科专家与产科专家共同制定抗凝方案。

3.3 抗凝药物对母婴的影响

UFH、LMWH 均不通过胎盘,也不存在于母乳当中;华法令可通过胎盘,引起流产、早产、低出生体质量儿、神经及骨发育异常等,妊娠前 3 月使用还可能致畸,但不存在于母乳中;磺达肝癸钠不通过胎盘,但是否分泌于母乳中尚不清楚。阿加曲班、达比加群酯等抗凝药物可以通过胎盘,但是否分泌于母乳中尚不清楚。

3.4 其他预防

抗血栓弹力袜、抗血栓压力泵可用于存在药物禁忌证、长途旅行 4 h 以上、妊娠期住院、剖宫产后、VTE 高危等患者。抗血栓弹力袜需要调节合适的尺寸以及维持小腿压力在 14~15 mmHg^[8]。既往有血栓史的孕妇建

议产前产后使用抗血栓弹力袜^[24]。

3.5 治疗相关不良反应

妊娠期抗凝治疗的不良反应与非妊娠期基本相同,包括出血、肝素诱导的血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT)、肝素相关骨质疏松症、局部过敏及疼痛等。关于妊娠期 VTE 的治疗剂量的抗凝药物所致的出血尚有报道,而关于预防剂量所致的出血报道少见。但为了安全,仍需要在抗凝治疗过程中定期对出血等风险进行评估。

3.5.1 UFH 的不良反应 UFH 的主要不良反应是出血,另一个严重不良反应是血栓性血小板减少,发现最早可在用药第 5 d 出现,用药第 10 d 出现的较多。妊娠期一旦发生血栓性血小板减少应立即停用肝素,并启动非肝素类抗凝药物治疗。孕妇长期使用 UFH 有发生骨质疏松及骨折的风险。UFH 的皮肤不良反应包括局部青肿、荨麻疹样皮疹、局限性红斑样病损和皮肤坏死等。

3.5.2 LMWH 的不良反应 LMWH 不增加阴道顺产的产后出血风险,且较 UFH 发生出血及肝素诱导血小板减少症的风险更小^[25-26],骨质疏松及骨折的风险也较 UFH 低。且皮下注射吸收率高、半衰期长、作用持久,无需监测凝血指标和血小板,安全性更好,因此逐渐取代 UFH。但是仍然有少数过敏、出血及 HIT 事件报道风险,临床上也应引起注意。

3.5.3 华法林的不良反应 除上述对胎儿及妊娠不良结局的影响,华法林可增加流产和新生儿出血并发症的风险,阿加曲班对凝血功能影响较小,其出血并发症的发生率很低,常见不良反应为消化道反应。磺达肝癸钠与血小板没有相互作用,罕有发生血栓性血小板减少。

目前已有指南采用的循证医学证据多来自于欧美等发达国家,来自亚洲、我国及其他发展中国家的循证医学证据尚少。我国作为一个人口大国,育龄妇女人群庞大,但就目前的实际临床诊疗情况看来,还尚未对妊娠期及产褥期 PTS 给予足够的重视。我们应通过多种渠道不断提高临床妇产科医生对妊娠期 PTS 的认识及诊疗水平,切实改善妊娠结局。并同时加强基础性研究,开展大规模多种临床科研,收集相关大数据及更多的循证医学证据,进而制定我国切实可行的诊治指南,降低妊娠期 VTE 的发病率及病死率,改善相关妊娠不良结局。

【参考文献】

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013.
- [2] Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH) [J]. Vasa, 2016, 45 (2): 103-118.
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists Women's

- Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122 (3): 706 - 717.
- [4] HEIT J A, KOBBERVIG C E, JAMES A H, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 - year population - based study [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2005, 143 (10): 697 - 706.
 - [5] SULTAN A A, WEST J, TATA L J, et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population - based cohort study [J]. *British Journal of Haematology*, 2012, 156 (3): 366 - 373.
 - [6] Regitz - Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (24): 3147 - 3197.
 - [7] VIRKUS R A, Lkkegaard EC, Bergholt T, et al. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995 - 2005. A national cohort study [J]. *Thrombosis & Haemostasis*, 2011, 105(02): 304 - 309.
 - [8] NELSON - PIERCY C, MACCALLUM P, MACKILLOP L. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium [Z]. 3rd ed, 2015.
 - [9] Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy [J]. *Lancet*, 2010, 375: 500 - 512.
 - [10] JAMES A H, JAMISON M G, BRANCAZIO L R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006, 194 (5): 1311 - 1315.
 - [11] MCCOLL M D, WALKER I D, GREER I A. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy [J]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1999, 106 (8): 756 - 766.
 - [12] Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90 (1): 77 - 85.
 - [13] Scifres CM, Macones GA. The utility of thrombophilia testing in pregnant women with thrombosis: fact or fiction? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199 (4): 344. e1 - 344. e7.
 - [14] VERNINI J M, MORELI J B, MAGALHÃES C G, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity [J]. *Reproductive Health*, 2016, 13 (1): 100.
 - [15] JACOBSEN A F, SKJELDESTAD F E, SANDSET P M. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium - a register - based case - control study [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008, 198 (2): 233. e1 - 233. e7.
 - [16] NELSON S M. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques [Z], 2009: S8 - S15.
 - [17] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(1): 3 - 9.
 - [18] 段涛. 重视妊娠期抗凝药物的合理应用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(7): 665 - 666.
 - [19] Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M; Swedish Society of Obstetrics and Gynecology (SFOG) Working Group on Hemostatic Disorders (Hem - ARG). Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long - term risk of recurrence of venous thromboembolism [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011, 90: 648 - 653.
 - [20] NISHIMURA R A, OTTO C M, BONOW R O, et al. 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]. *Circulation*, 2014, 63 (22): 2438 - 2488.
 - [21] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(6): 407 - 410.
 - [22] LI C, RAIKWAN N S, SANTILLAN M K, et al. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo - oxygenase 1 [J]. *Placenta*, 2015, 36 (4): 446 - 453.
 - [23] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015) [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50 (10): 721 - 728.
 - [24] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9 ed: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines. American College of Chest Physicians [J]. *Chest* 2012, 141 (suppl).
 - [25] KNOL H M, SCHULTINGE L, VEEGER N J, et al. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low - molecular - weight heparins during pregnancy [J]. *Thrombosis Research*, 2012, 130 (3): 334 - 338.
 - [26] GREER I A, CATHERINE N P. 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.

(收稿日期: 2018 - 05 - 11 实习编辑: 吕永胜)