

当下关于羊水栓塞的几个热点问题

贾芃, 杨慧霞*

作者单位: 100034 北京, 北京大学第一医院妇产科

作者简介: 贾芃, 毕业于北京大学, 临床医学博士, 主治医师, 主要研究方向为妇科肿瘤。杨慧霞, 教授、主任医师、博士生导师; 北京大学第一医院妇产科主任; 北京大学妇产科学系主任; 中华医学会妇产科学分会副主任委员; 兼任全国妇产科学组组长; 中华医学会围产医学分会前任主任委员; 兼任围产营养与代谢学组组长; 国际妇产科联盟 (FIGO) 母胎医学专家组专家; 《中华围产医学杂志》主编。

* 通讯作者, E-mail: yanghuixia@bjmu.edu.cn

【关键词】 羊水栓塞; 早期识别; 病理检查; 治疗; 产后出血; 补液

【中图分类号】R 714.46 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)12-003-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.12.01

1 如何早期识别羊水栓塞?

截止目前, 羊水栓塞诊断主要依靠临床表现。即具有典型症状, 且排除其它引起这些症状的病因。典型的羊水栓塞症状表现为产程中、产时或产后不久突发性喘憋、呼吸困难, 继而血压下降, 昏迷甚至心跳骤停, 伴或不伴弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC), 病程进展迅速、容易诊断。然而, 近年来临床上遇到的一些病例表现并不典型, 即并非以呼吸循环衰竭症状作为第一表现, 而是以凝血功能障碍及难治性产后出血作为第一表现, 伴或不伴典型心肺症状, 通常容易误诊为宫缩乏力产后出血, 造成诊断和处理延迟^[1-2]。这种“不典型羊水栓塞”的表现产后很快出现阴道不凝血, 继而宫缩乏力、大出血甚至休克, 在日本其发生率占到2/3^[3]。

早期诊断的要点之一是早期识别典型症状。美国母胎医学会 (Society for Maternal - Fetal Medicine, SMFM) 2016年发布指南推荐, 对于任何围产期患者突发心跳呼吸困难, 均应将羊水栓塞纳入鉴别诊断, 不需任何实验室证据佐证^[4]。而对于不典型羊水栓塞患者, 一旦发现产后阴道出血为不凝血或与出血量不符的DIC, 要考虑羊水栓塞可能。在发生产后出血的第一时间检测凝血功能有助于羊水栓塞的早期识别, 如出现急性凝血功能障碍, 特别是有低纤维蛋白原血症时, 应高度怀疑羊水栓塞。当然产后急性凝血功能异常还常见

于胎盘早剥, 其特点是产前伴有宫缩过频、腹痛及阴道出血三联征, 子宫弛缓欠佳, 通常产前即出现凝血功能异常。主要是由于内出血导致胎盘与宫壁之间压力逐渐增大而使血液侵入子宫肌层, 引起肌纤维分离, 甚至断裂变性, 形成子宫胎盘卒中, 继发宫缩乏力, 并发DIC及低纤维蛋白原血症^[5]。同时需注意的是, 要排除产后出血导致的稀释性DIC, 以免将“羊水栓塞”变成产后出血抢救不及时时的挡箭牌。

2 病理检查对羊水栓塞的诊断有意义吗?

1941年Steiner和Luschbaugh报道了8例分娩时突发休克死亡的产妇, 尸检在肺血管内发现胎儿上皮细胞, 在肝、胰、脾、肾、脑组织中也发现胎儿上皮细胞, 是最早的羊水栓塞病例报道。所以过去一直认为母体肺循环中发现胎儿有形成分是诊断依据, 如鳞状细胞、粘蛋白、粪便及毛发等。然而近期研究发现仅有50%的羊水栓塞患者肺动脉血中能找到胎儿成分^[6], 另有研究发现肺循环中找到胎儿成分不一定是羊水栓塞^[7]。而对于DIC型羊水栓塞, 有研究发现子宫血管中找到胎儿成分可以明确诊断^[3,8-9], 但另有研究持不同观点, Hiroko等^[10]研究16例产后子宫切除患者病理标本, 其中3例临床诊断为DIC型羊水栓塞, 结果这3例患者子宫血管内并未发现羊水有形成分, 而其它13例中的部分患者子宫血管内发现了羊水有形成分, 因此病理检查

子宫血管中发现羊水有形成分并不能确诊羊水栓塞。

所以现有证据下,无论是典型还是不典型羊水栓塞,病理检查母体循环中是否存在胎儿成分都不能成为诊断的金标准。SMFM 指南也未推荐任何检查用于羊水栓塞的确诊。但是需要知道的是,由于目前羊水栓塞是临床诊断,所以不同报道中羊水栓塞的诊断标准并不相同,而且由于羊水栓塞是十分罕见的急重症,目前也没有很难会产生出高质量研究,所以不同研究之间的结果差异,都应该存有保留意见。虽然临床上没有必要为确诊羊水栓塞而进行有创伤的操作以获得病理证据,但如果患者死亡尽量进行尸解检查,了解肺动脉有无胎儿成分等情况,以协助诊断。

3 诊断为羊水栓塞应如何进行初始治疗?

虽然目前认为羊水栓塞的病因是羊水成分引发的母体过敏反应,但具体机制不清,所以目前仍无针对性治疗方案。而且羊水栓塞病程进展极快,短时间即可发生心跳骤停,所以主要治疗原则与产科急重症的抢救原则相同,多学科合作,最快速提供高质量的心肺复苏、基础及高级生命支持,控制出血和纠正凝血功能障碍。近年来,无论国内还是国外学界均强调了多学科团队参与救治的必要性^[11]。SMFM 指南推荐最佳抢救团队需要有麻醉医生、重症监护医师及母胎医学专家。所以情况允许时,最好将患者在第一时间转入手术室或重症监护室进行团队式抢救,在麻醉医师和重症医学医师的指导下,由血库、药房及检验科配合开启绿色通道,联合产科、麻醉科医师及护理团队参与一线抢救,儿科救治新生儿,以做到抢救全面、高质且迅速。

初始治疗主要是辅助呼吸和升压强心,避免过多补液。如果发生呼吸心跳骤停要尽快开始胸外按压。心肺复苏、升压药物、抗心律失常药物及电除颤的操作原则与非妊娠期相同^[12]。由于目前认为羊水栓塞初始阶段病理生理为右心衰,因此应使用多巴酚丁胺或米力农等正性肌力药以增加右心室输出,另一方面使用血管扩张药以降低肺动脉压力也十分重要,药物主要有吸入或静脉用前列环素及吸入一氧化氮等。同时注意预防低氧和酸中毒,以免增加肺动脉压加重右心衰。羊水栓塞的第二阶段为心源性肺水肿即左心衰,所以要避免过多补液导致容量负荷过重。

胎儿方面 SMFM 指南推荐如羊水栓塞在分娩前发生且胎儿有存活能力,建议立即行阴道助产或剖宫产娩出胎儿,一方面可以抢救胎儿生命,另一方面也可以减少宫腔压力。

4 羊水栓塞的出血如何处理? 如何输血及补液?

羊水栓塞常伴有宫缩乏力及产后出血,主要是由于凝血功能障碍导致产后出血,继发血容量不足导致的宫缩乏力。这种宫缩乏力需要与原发性宫缩乏力进行鉴别,如果低血压及子宫低灌注不纠正,其对宫缩剂不敏感。因此应先充分扩容及补充凝血因子,在除外血容量不足导致的宫缩乏力的前提下使用宫缩剂,宫缩剂包括缩宫素、麦角新碱及前列腺素制剂等。一旦发生难治性产后出血,要考虑进行压迫止血,可以使用宫腔球囊,必要时采用手术方式,如结扎双侧子宫动脉、B-lynch 缝合或者子宫切除术。

液体治疗应注意避免液体负荷过重而进一步加重右心衰,应以补充成分血、凝血因子为主。SMFM 指南也建议应在第一时间评估凝血功能,积极输注血液制品及补充凝血因子,不应因等待检验结果而延误时机。输成分血推荐比例为红细胞、冰冻血浆及血小板 1:1:1。补充凝血因子主要包括新鲜冰冻血浆、纤维蛋白原、冷沉淀及凝血酶原复合物。输入新鲜冰冻血浆 1 000 mL 约可提升血液中纤维蛋白原 1 g/L,而输入纤维蛋白原 4 g 约可提升血液中纤维蛋白原 1 g/L。冷沉淀主要包含凝血因子Ⅷ、ⅩⅢ、vWF、FBG,主要为纠正纤维蛋白原缺乏,常用剂量为 0.1~0.15 U/kg。凝血酶原复合物 1 U 相当于 1 mL 新鲜血浆中凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的含量。

5 需要预防性子宫切除吗?

不应该实施预防性子宫切除,仅在其它手段都不能控制产后出血,或血源不充足的情况下,子宫切除可作为控制出血的最终选择。

6 需要使用肝素抗凝吗?

既往教科书推荐使用肝素钠对抗羊水栓塞最早阶段的高凝状态,但临床操作中很难抓到高凝时间点,所以难以确定最佳使用时机。而且使用肝素的意義目前还只存在于理论层面,尚无临床证据支持肝素治疗羊水栓塞的获益。国内外对于肝素的使用都没有明确推荐,甚至使用在逐渐减少。

7 需要使用糖皮质激素吗?

由于目前仍认为羊水栓塞是一种过敏反应,国内普遍会使用大剂量糖皮质激素治疗。然而激素通常需要等待数小时后才起效,故即使羊水栓塞的机制确实是超敏反应,使用激素也很难立即起效。SMFM 指南明确指出“尚没有证据支持常规使用激素治疗羊水栓塞”。但目前也无证据表明使用大剂量激素治疗羊水栓塞有害。因此在不影响其他羊水栓塞的积极抢救措施时,使用激素也不无裨益。
(下转第 31 页)

是本研究的不足之处。

综上所述, BRCA-1 与 CA 125 表达在 EC 的发生和进展过程中起重要作用, 两者表达呈负相关, 临床通过 BRCA-1 与 CA 125 检测可为早期诊断和判定患者病情、预后提供参考。

【参考文献】

- [1] ASAKA R, MIYAMOTO T, YAMADA Y, et al. Sirtuin 1 promotes the growth and cisplatin resistance of endometrial carcinoma cells; a novel therapeutic target [J]. *Laboratory Investigation*, 2015, 95 (12): 1363-1373.
- [2] 高慧娟, 李小毛. 子宫内膜癌肿瘤标志物研究进展 [J]. *广东医学*, 2014, 35 (6): 940-942.
- [3] NARDONE B, NICHOLSON K, NEWMAN M A, et al. Histopathologic and immunohistochemical characterization of rash to human epidermal growth factor receptor 1 (HER1) and HER1/2 inhibitors in cancer patients [J]. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16 (17): 4452-4460.
- [4] ZHANG Q, ZHANG Q, CONG H, et al. The ectopic expression of BRCA-1 is associated with genesis, progression, and prognosis of breast cancer in young patients [J]. *Diagnostic Pathology*, 2012, 7 (1): 181.
- [5] 包金英, 张文杰. CA 125 在恶性肿瘤中的临床应用 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2013, 27(2): 181-184.
- [6] PECORELLI S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium [J]. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2009, 105 (2): 103-104.
- [7] 孟波, 文晓燕, 宋芳. 子宫内膜癌组织中 BRCA-1, CA 125 的表达及其意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(9): 2096-2099.
- [8] CHIANG S, SOSLOW R A. Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma [J]. *Seminars in Diagnostic*

Pathology, 2014, 31 (3): 205-215.

- [9] 于江燕, 张一琼. HER 2 和 BRCA-1 在子宫内膜癌中的表达及其与预后的关系 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(2): 145-149.
- [10] 海静. 缺氧诱导因子-1 α 和葡萄糖转运蛋白-1 在子宫内膜癌中的表达及其与预后的关系 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30 (17): 2882-2885.
- [11] GARG K, LEVINE D, OLVERA N, et al. BRCA-1 immunohistochemistry in a molecularly characterized cohort of ovarian highgrade serous carcinomas [J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2013, 37 (1): 138-146.
- [12] 李明珠, 王志启, 赵丽君, 等. I-II 期子宫内膜癌患者复发及预后的影响因素分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49 (6): 455-459.
- [13] EOH K J, PARK H S, PARK J S, et al. Comparison of clinical outcomes of BRCA1/2 pathologic mutation, variants of unknown significance, or wild type epithelial ovarian cancer patients [J]. *Cancer Research and Treatment*, 2017, 49 (2): 408-415.
- [14] 刘睿倩. 乳腺癌基因-1 和 CA 125 在子宫内膜癌患者中的表达及意义 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15(1): 88-91.
- [15] 孙丹, 范余娟, 徐红, 等. 子宫内膜癌中人类乳腺癌易感基因 1 微卫星不稳定性及其与临床病理的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(22): 3717-3719.
- [16] HUANG Z-1, GAO X, LUO R-z, et al. Analysis of ERCC1, BRCA-1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with nonsmall cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: a prospective study [J]. *Oncology Letters*, 2016, 11 (1): 299-305.
- [17] OBAJIMI O. Lapatinib as a chemotherapeutic drug [J]. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2009, 4 (3): 216-226.

(收稿日期: 2018-07-02 编辑: 舒砚)

(上接第 4 页)

【参考文献】

- [1] Shen F, Wang L, Yang W, et al. From appearance to essence: 10 years review of atypical amniotic fluid embolism [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293 (2): 329-334.
- [2] 贾芃, 时春艳, 杨慧霞. 不典型羊水栓塞救治成功二例 [J]. *中华产科急救电子杂志*, 2017, 6 (1): 55-58.
- [3] Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: pathophysiology and new strategies for management [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(6): 1507-1517.
- [4] Pacheco LD, Saade GR, Hankins GD, et al. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(2): B16-24.
- [5] Committee on Practice B-O. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130: e168-e186.
- [6] Clark S L, Hankins G D, Dudley D A, et al. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172(4 Pt 1): 1158-1169.

- [7] Lee W, Ginsburg K A, Cotton D B, et al. Squamous and trophoblastic cells in the maternal pulmonary circulation identified by invasive hemodynamic monitoring during the peripartum period [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 155(5): 999-1001.
- [8] Bastien J L, Graves J R, Bailey S. Atypical presentation of amniotic fluid embolism [J]. *Anesth Analg*, 1998, 87(1): 124-126.
- [9] Yang J I, Kim H S, Chang K H, et al. Amniotic fluid embolism with isolated coagulopathy: a case report [J]. *J Reprod Med*, 2006, 51(1): 64-66.
- [10] Nakagami H, Kajihara T, Kamei Y, et al. Amniotic components in the uterine vasculature and their role in amniotic fluid embolism [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(6): 870-875.
- [11] 时春艳, 丁秀萍, 杨慧霞, 等. 羊水栓塞的早期识别和团队流程化抢救 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(5): 397-400.
- [12] Jeejeebhoy FM, Zeloop CM, Lipman S, et al. Cardiac arrest in pregnancy: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 132(18): 1747-1773.

(收稿日期: 2018-09-28 编辑: 向晓莉)