

# 如何避免子痫前期的复发

贺晶\*, 洪燕语

作者单位: 310001 浙江 杭州, 浙江大学医学院附属妇产科医院

作者简介: 贺晶, 主任医师, 研究生导师, 主要研究方向为围产医学及胎儿医学

\* 通信作者, E-mail: hej@zju.edu.cn

【关键词】子痫前期; 预防; 阿司匹林

【中图分类号】R 714.24<sup>+4</sup>

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)02-013-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.02.04

子痫前期状态为孕产妇及围产儿死亡的重要影响因素。孕期一旦发生子痫前期, 尤其是早发型子痫前期, 进展急骤可导致母亲严重并发症, 影响胎儿宫内状态稳定性, 需治疗性分娩干预, 可导致医源性早产甚至妊娠丢失的不良妊娠结局。一般人群中子痫前期的发病率 4.6%, 主要发生于 34 周后, 前次孕中期有严重子痫前期表现妇女, 再次妊娠严重子痫前期再发比例为 25%~65%<sup>[1]</sup>。如何避免子痫前期的复发或延缓子痫前期发生的孕周, 降低复发的严重性, 对保障母婴安全均具有重要价值。

综合文献, 子痫前期复发的预防从离院前健康教育开始, 增强患者对疾病的认识, 提高就医依从性, 加强医务人员专业性培训, 及时识别危险因素, 给予针对性预防措施, 以实现精准的个体化孕期管理。

## 1 患者健康教育

本次妊娠发生子痫前期的产妇, 离院前健康教育不容忽视, 尤其是有严重并发症者。产后监测血压至少 12 周, 持续有高血压者心内科随访用药治疗。无论是否有再生育计划, 均需知晓再次妊娠子痫前期复发可能。对于既往子痫前期有严重并发症如肝包膜下血肿破裂、颅内出血后遗症等的产妇建议谨慎妊娠。中孕期病情严重引产者建议至少间隔 6 个月再计划妊娠, 子痫前期重度者若经剖宫产分娩, 理想妊娠间隔时间至少 18 个月, 以降低子宫破裂风险。备孕前需进行系统评估, 排除自身免疫性疾病、肾脏基础疾病、糖尿病。需降压药物治疗的慢性高血压妇女, 孕前调整降压药物使用种类, 选择非妊娠禁忌药物, 如拉贝洛尔。孕前适度减重可降低子痫前期复发风险<sup>[2]</sup>。

## 2 初诊评估

妊娠后首次产检应完成一般情况基础评估如血压、实验室指标: 血小板、尿蛋白、肝肾功能。

### 2.1 子痫前期的预测

如何预测子痫前期的发生为热门研究点, 目前已有几个分子标志物提示与子痫前期相关, 如可溶性血管内皮生长因子受体 1 (sFlt-1)、胎盘生长因子 (PlGF)、可溶性内皮因子 (sEng)、激活素 A、抑制素 A、妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A)。但因小样本研究, 且各研究间异质性大, 目前更缺乏国人的数据, 暂无成熟的模型可预测子痫前期发病并适用于亚洲人群<sup>[3]</sup>。

### 2.2 危险因素分层管理

相较于子痫前期的预测, 临床上更实用的是危险因素分级管理。被广泛接受的是美国预防服务工作组 (United States Preventive Services Task Force, USPSTF) 的风险标准: ① 高危风险指具备其中一项, 此次妊娠子痫前期的发病率大于 8%, 包括: 子痫前期既往史、慢性高血压、妊娠合并糖尿病、多胎妊娠、慢性肾脏病和某些自身免疫性疾病 (抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮)、胎盘功能不良 (胎儿宫内生长受限、死胎、胎盘早剥); ② 中危风险指具备其中一项, 此次妊娠子痫前期发病率低于 8%, 包括: 初产妇、肥胖 [体质量指数 (body mass index, BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>]、家族性子痫前期 (母亲或姐妹)、高龄 35 周岁以上、孕妇本身为低出生体重或小于胎龄儿、既往不良妊娠结局、妊娠间隔超过 10 年<sup>[4]</sup>。上述高危因素中特别需要重视的是子痫前期既往史, 可增加 8.4 倍子痫前期风险, 其次为慢性高血压增加 5.1 倍风险, 余增加 2~3 倍风险<sup>[5]</sup>。任何孕周首诊时均建议产科医生根据危险因素评估发病风险, 并给予对应指导。

### 3 预防措施采用

有循证证据支持的为小剂量阿司匹林口服,可能有效的为钙剂补充,其他有争议的为低分子肝素使用,无效为抗氧化剂使用。

阿司匹林的作用机制为减少血小板血栓素形成,抑制血小板聚集,对应子痫前期孕妇血液高凝状态。小剂量阿司匹林使用可降低 10% ~ 20% 子痫前期及其不良并发症(如早产及胎儿生长受限)的发生率,且孕期使用相对安全<sup>[4-6]</sup>。国内 2020 年妊娠期高血压指南推荐对存在子痫前期复发风险如既往子痫前期史,尤其较早发生的子痫前期或重度子痫前期的孕妇,既往有胎盘疾病史如胎儿生长受限、胎盘早剥,对存在肾脏疾病及高凝状态等子痫前期高危因素者,可以在妊娠早中期(12 ~ 16 周)每天服用小剂量阿司匹林(50 ~ 150 mg),依据个体因素决定用药时间,预防性应用可维持到妊娠 26 ~ 28 周<sup>[3]</sup>。美国妇产科医师协会关于阿司匹林的使用指征需根据 USPSTF 的风险标准分级管理:具备 1 个及以上的高危因素或具备 2 个及以上的中危因素,使用时间为 12 ~ 28 周,16 周前开始使用最佳,剂量为 81 mg/d<sup>[6]</sup>,即使错过孕 16 周前使用的时机,孕 16 周后起始亦有一定作用<sup>[7]</sup>。关于用药剂量与体重的关系,总体亚洲人群 BMI 分布与美洲及欧洲不同,经验而言常规阿司匹林 75 mg 左右即可。阿司匹林预防期使用的连续性也很关键,连续服药率大于 90% 者的预防效果优于小于 90% 者,约 2 倍左右<sup>[8]</sup>。对于阿司匹林使用周期时长各研究有差异,部分学者建议至 36 周停用<sup>[6]</sup>。目前的临床应用已经证实了小剂量阿司匹林的安全性,中晚孕期使用不增加母胎并发症风险,无需特殊监督。孕期如疾病进展急骤,已发展至子痫前期状态已无预防作用建议停药,采取子痫前期相关治疗。为降低临产分娩的出血风险,建议终止妊娠前至少 5 ~ 7 d 停用阿司匹林。阿司匹林预防子痫前期作用仅针对有高危风险的孕妇,对普通妊娠孕妇无获益,因此只有严格把握适应证才能最大发挥效用。

对于钙摄入水平低者适度钙剂补充可能降低子痫前期发病风险。一项纳入 27 项研究,共计 18 064 例孕妇的 Meta 研究提示高剂量补钙(>1 g/d)与安慰剂相比可降低子痫前期发病风险( $RR = 0.45$ ),此关系在低钙摄入人群显著( $RR = 0.36$ ),而高钙摄入人群关系不显著<sup>[9]</sup>。世界卫生组织推荐妊娠女性每日补充钙元素 1 500 ~ 2 000 mg<sup>[10]</sup>。但由于各研究的异质性,2019 年更新的 Cochrane 研究既不支持亦不反对出于预防子痫前期目的,孕前及早孕期开始实行钙剂补充<sup>[11]</sup>。中孕期开始每日补充钙元素 1 500 ~ 2 000 mg 可能对降低子痫前期发病有获益。

低分子肝素作为较安全的抗凝剂,不通过胎盘,对母体并发症较小,其在产科的应用指征逐步拓展,有研究者尝试将低分子肝素用于预防胎盘功能不良相关疾病复发(子痫前期、胎儿生长受限、胎盘早剥等)。有单

中心研究提示肝素可改善子痫前期妊娠结局,然而 2016 年的 Meta 研究入组 8 项试验包括 963 例孕妇,随机分配 480 例为低分子肝素组,483 例为对照组,总体结局提示低分子肝素的使用未显著降低不良妊娠结局的复发,两组的不良妊娠结局分布分别为 14% 和 22%, $P = 0.11$ ,值得关注的是各组异质性大,难以客观评价应用效果<sup>[12]</sup>。对于非自身免疫性及血栓形成倾向疾病的孕妇,孕期使用低分子肝素预防子痫前期复发,目前无循证医学证据支持<sup>[13]</sup>。亦有研究者不推荐将低分子肝素用于预防胎盘功能不良相关疾病(子痫前期、胎儿生长受限、胎盘早剥)的发生,不论孕妇是否合并血栓形成倾向相关疾病<sup>[14]</sup>。低分子肝素作为子痫前期预防措施目前仍有争议,不建议非指征使用。

目前没有证据提示补充维生素 C 及维生素 E 对预防子痫前期发生有获益,不作为推荐使用<sup>[15]</sup>。

### 4 个体化孕期管理

有危险因素的孕妇尤其是严重并发症的早发型子痫前期既往史孕妇,建议孕期产检监督专人专管,个体化安排产检频次及内容,实施有效孕期随访,适时终止妊娠。

生活方面,目前无明显的循证证据提示膳食及生活习惯改善能降低子痫前期发病风险。原则上不限制低盐饮食,增加优质蛋白摄入,劳逸结合,调整心态,不建议卧床或加强锻炼来降低子痫前期发病风险。早孕初期初诊根据个体 BMI 情况制定体重增加目标并做好监督意义较大。

孕期监督内容:关注孕妇不适症状(头痛、头晕、上腹部不适等消化系统症状,下肢或外阴水肿)、血压控制、尿蛋白漏出监测、适度体重增加、胎儿宫内生长趋势追踪,若有糖尿病相关疾病,孕期关注血糖控制等。血压控制目标根据有无靶器官损伤分级,无并发症器损害血压控制 130 ~ 155/80 ~ 105 mmHg,并发症器损害时血压控制于 130 ~ 139/80 ~ 89 mmHg。血压高者,建议居家监测血压并记录在册,必要时 24 h 动态血压复核,根据血压水平调整用药情况。1 周一次尿蛋白检查及时发现肾脏蛋白漏出。2 ~ 3 周一次超声检查随访胎儿宫内发育、脐动脉血流及羊水情况。至少 1 月一次血化验检查评估肝功能及追踪血小板变化情况,根据情况调整复查频次。

子痫前期征兆通常表现为异常体重增加及体液蓄积水肿,血压波动控制欠佳,胎盘脐带相关异常,如脐动脉比值升高,胎儿生长停滞,部分孕妇以血化验为先兆,如肝酶升高及血小板降低、低蛋白血症等。特别注意的是再发性子痫前期当妊娠孕周达既往发病孕周时应再次及时评估,警惕病情进展。门诊随访有子痫前期征兆者应入院评估,适时终止妊娠,终止时机同指南推荐,具体为未达重度的子痫前期孕 37 周后终止,重度子痫前期 34 周终止<sup>[3]</sup>。

(下转第 18 页)

- preeclampsia: an Indonesian case-control study [J]. The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine; the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 2018, 31(6): 689-695.
- [9] Cypher R L. Pulmonary edema in obstetrics: essential facts for critical care nurses [J]. AACN Advanced Critical Care, 2018, 29(3): 327-335.
- [10] Keepanasseril A, Monárrez-Espino J, Vadivelu P, et al. Risk factors of pulmonary edema in women with preeclampsia from South India: a case-control study [J]. Journal of Human Hypertension, 2020, 34(10): 727-734.
- [11] Fishel B M, Sibai B M. Eclampsia in the 21(st) century [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.037.
- [12] Abalos E, Cuesta C, Carroli G, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health [J]. BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2014, 121(Suppl 1): 14-24.
- [13] Berhan Y, Endeshaw G. Clinical and biomarkers difference in prepartum and postpartum eclampsia [J]. Ethiopian Journal of Health Sciences, 2015, 25(3): 257-266.
- [14] 曹雯,喻红彪,周容. 产前子痫及产后子痫临床特征分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(5): 373-379.
- [15] Parasher A, Jhamb R. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): presentation, diagnosis and treatment [J]. Postgraduate Medical Journal, 2020, 96(1140): 623-628.
- [16] Shankar J, Banfield J. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review [J]. Canadian Association of Radiologists Journal-Journal de l'Association Canadienne Des Radiologistes, 2017, 68(2): 147-153.
- [17] Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1982, 142(2): 159-167.
- [18] Bazzan M, Todros T, Tedeschi S, et al. Genetic and molecular evidence for complement dysregulation in patients with HELLP syndrome [J]. Thrombosis Research, 2020, 196(12): 167-174.
- [19] Scheres L, Wm L, Groenewegen N, et al. Hypertensive complications of pregnancy and risk of venous thromboembolism [J]. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 2020, 75(3): 781-787.
- [20] Kelliher S, Maguire PB, Szklanna PB, et al. Pathophysiology of the venous thromboembolism risk in preeclampsia [J]. Hamostaseologie, 2020. doi: 10.1055/a-1162-3905.
- [21] Queensland Clinical Guidelines. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium. Queensland Clinical Guideline, 2020. [EB/OL]. <http://www.health.qld.gov.au/qcg>  
(收稿日期: 2020-09-24 编辑: 向晓莉)

(上接第 14 页)

## 【参考文献】

- [1] Phyllis August. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis [EB/OL]. 2020. <https://www.uptodate.cn/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis>
- [2] Teulings N, Masconi K L, Ozanne Se, et al. Effect of interpregnancy weight change on perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2019, 19(1): 386.
- [3] 中华医学会妇产科学分会分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-228.
- [4] Lefevre M L, Force U T. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: US preventive services task force recommendation statement [J]. Annals of Internal Medicine, 2014, 161(11): 819-826.
- [5] Bartsch E, Medcalf K E, Park A L, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies [J]. BMJ (Clinical Research ed.), 2016, 353: i1753.
- [6] ACOG Committee Opinion. 743 summary: Low-dose aspirin use during pregnancy [J]. Obstetrics and Gynecology, 2018, 132(1): 254-256.
- [7] Meher S, Duley L, Hunter K, et al. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 216(2): 121-128. e 2.
- [8] Wright D, Poon L C, Rolnik D L, et al. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 217(6): 685. e 1-685. e 5.
- [9] Atallah A, GJ H, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems [J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2000(2): CD 001059.
- [10] Guideline: Calcium supplementation in pregnant women [M]. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [11] GJ H, Manyame S, Medley N, et al. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy [J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, 9(9): CD 011192.
- [12] Rodger M A, Gris J C, De Vries J I, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials [J]. Lancet (London, England), 2016, 388(160): 2629-2641.
- [13] 李博雅, 杨慧霞. 低分子肝素预防子痫前期的循证医学证据 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(4): 278-281.
- [14] Skeith L, Rodger M. Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: Is it time to put the needles away? [J]. Thrombosis Research, 2017, 151(Suppl 1): S38-S42.
- [15] Basaran A, Basaran M, Topatan B. Combined vitamin C and E supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. Obstetrical & Gynecological Survey, 2010, 65(10): 653-667.  
(收稿日期: 2020-09-08 编辑: 向晓莉)