

谈子痫前期临床表现前预警因素的管理

张勤建, 颜建英*

基金项目:福建省科技计划引导性项目(项目编号:2018Y0005)

作者单位:350001 福建 福州,福建医科大学附属福建省妇幼保健院妇产科

作者简介:张勤建,福建医科大学博士研究生在读,主要研究方向为母胎医学。颜建英,福建省妇幼保健院主任医师,教授、博士生导师,主要研究方向为母胎医学。

* 通信作者, E-mail: yanjy2019@fjmu.edu.cn

【关键词】子痫前期;亚临床阶段;早期预警因素

【中图分类号】R 714.24⁺⁴

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)02-019-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.02.06

子痫前期(preeclampsia, PE)发病率约 2%~8%,是全球范围内严重影响母婴健康的妊娠特有疾病,每年约 26% 的孕产妇死亡与其直接相关,导致超过 50 万围产儿死亡,其中 99% 发生于中低收入国家^[1]。PE 的诊治一直是临床研究的热点及难点问题,虽然研究投入很多,但是收效甚微。临床存在的普遍问题是因未能及早识别和早期发现,以致疾病在被发现时已经发展成为重症,只有通过终止妊娠才能终止病程,让这类疾病的防治一直处于被动的应对状态^[2]。当前 PE 的防治工作中仍将重心放在早识别、诊断以及产时、产后的监护中,随着技术的进步有能力也能够将防治的重心前移,关注孕早期甚至围孕期的危险因素的认识与预防处理。

1 子痫前期防治的历史进程

子痫(eclampsia)的临床命名可以追溯到 1 个世纪之前,而早在 20 世纪中叶就开始引入子痫前状态,即 PE 的概念。从命名之日起 PE 有关发病机制及临床防治的研究就从未停止过^[3]。PE 是以高血压为基础,多系统受累及和损害的综合征。但是由于母体发病背景复杂,多因素发病异源性、多机制发病异质性、病理改变和受累器官多通路不平行性,都直接导致个体临床表现的高度多样化,呈现病程长短、病情轻重不一,治疗效果也存在差异,体现了这一组疾病的复杂性。例如,根据病情及受累器官严重程度,可划分为轻度和重度;根据发病孕周可分为,早发型(≤ 34 周)、晚发型(> 34 周)、产后 PE(产后 48 h 内)以及迟发型 PE(产后 48 h 到 2 周);根据终止妊娠孕周可分为早产型(37 周前终止)和足月型(37 周后终止)等^[1]。其中早发型 PE 胎盘功能障碍显著,导致的

围产儿病死率高,胎儿生长受限发生率高,母儿预后也较差。子痫前期-子痫的研究可以说历经了从临床到基础再到临床实践研究的几个来回,仍是未解之题甚多^[4]。

英国的每 3 年孕产妇死亡调查数据显示,PE 相关孕产妇主要死因为肺水肿和颅内出血,根本原因为诊断不及时,对严重高血压的危害及治疗不规范延误和贻误诊治和抢救时机,涉及到医患各方的孕期管理更是关键因素^[5]。这也提示这些孕产妇的死亡通过更为积极的处理,延缓发病时间和降低母儿损害是可以实现的。近年来,各个国家和学术组织在 PE 诊疗方面的更新与补充中不难看出,诊疗重心从防治严重并发症到全面评估监测、病情进展,再到疾病早期预测、预防,诊疗关口从治疗向预防不断推进的过程。我国更新的《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》中更加强调了对 PE 发病风险因素的筛查和 PE 发病的预警,制定相应的监管计划,以提高早识别和早预防的能力^[6]。

2 子痫前期风险因素的评估及管理

2014 年美国预防工作组(The US Preventive Services Task Force, USPSTF)推荐对 PE 相关危险因素进行分层:其中 PE 病史、多胎妊娠、慢性高血压、1 型或 2 型糖尿病、肾脏疾病、自身免疫性疾病为高危因素;初产妇、肥胖、PE 家族史、社会经济地位低下、高龄(≥ 35 岁)、个人史(低出生体重或小于胎龄儿、既往不良妊娠结局、妊娠间隔 ≥ 10 年)为中危险因素。研究显示,基于风险分层评估,一个以上高危因素对 PE 的预测阳性预测符合率为 7.2%,两个以上中危因素阳性预测率为 20.4%^[7]。

我国更新的《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》

将 PE 发病风险因素分为以下 5 个方面:病史及家族遗传史、一般情况、有内科疾病史或隐匿存在(潜在)的基础病理因素或疾病、本次妊娠的情况及本次妊娠的产前检查情况^[6]。其中,孕妇存在的或潜在的基础内科疾病及病理状况,包括高血压病、肾脏疾病、糖尿病、自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征等为高度风险因素,既往子痫前期史、多胎妊娠和肥胖也为高度风险因素,此次妊娠孕妇存在的风险因素被认为是中度风险,低度风险是指经历过成功妊娠且无并发症者。

在孕前、早孕期或首诊时全面评估 PE 的高危因素及对可控危险因素进行有效管理一直是 PE 防治的重要内容^[8]。我国指南更加强调全方位、全周期风险因素排查,对于孕前咨询或首诊的所有孕妇,详细询问孕妇显现或隐匿的基础疾病,如妊娠前有无高血压、肾脏疾病、糖尿病及自身免疫性疾病等病史或表现;有无妊娠期高血压疾病史及家族史或遗传史;了解孕妇的既往病理妊娠史;了解此次妊娠后孕妇的高血压、蛋白尿等症状出现的时间和严重程度,了解产前检查状况;了解孕妇的一般情况,包括体重、此次妊娠的情况和饮食、生活环境等^[6]。风险因素的管理由此向前推移到围孕期,且基本囊括妊娠期各时段对 PE 发生的影响因素,同时还注意到生活习惯及围产保健质量以及环境对疾病的影响,而这些都是贯穿孕期始终的影响因素。可以看出即使对低度风险孕妇也要及时发现存在的产前检查不适当、饮食营养、环境因素等问题,监测存在的风险因素应及时处理。例如,在钙摄入量较低的人群中,建议孕期每日补充钙剂(1.5~2.0 g 元素钙),以降低 PE 的风险^[9]。

3 早孕期子痫前期的风险筛查及预防

循证医学证据支持基于风险评估后孕 16 周前预防性使用低剂量阿司匹林能够降低发生早发 PE 及严重并发症的发生风险,使得能够在孕早期识别 PE 风险的孕妇,以便及时进行干预,显得尤为重要^[10]。理想的临床筛查方案应该满足以下几点:① 代表疾病特定的病理生理过程;② 在临床症状出现前即可检测;③ 筛查方法简便经济,标本容易获得;④ 对筛查的疾病具有较高的敏感度和特异度;⑤ 与疾病的严重程度相关;⑥ 在健康人群检测水平很低;⑦ 针对高风险人群,具有有效的干预措施^[11]。建立像唐氏综合征筛查一样,简便、经济,而又有较高敏感性和特异性的综合筛查方案,是临床所希望的^[12]。英国母胎医学会(Fetal Medicine Foundation, FMF)自 2006 年启动 PE 早孕期筛查前瞻性多中心研究以来,对各种筛查方式组合的研究从未间断,先后研究了多元回归分析模型、风险竞争预测模型等多种筛查方案^[13]。风险因素联合平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)和(或)妊娠相关血浆蛋白-A(pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)以及子宫动脉多普

勒搏动指数(uterine artery Doppler pulsatility index, UAPI)的“标准三联筛查方案(Trile Test)”,筛查早发型 PE 的检出率可高达 95%,可在孕早期准确筛查早发型 PE^[1]。

2019 年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)出版的《子痫前期早孕期筛查和预防的实用指南》在 FMF 预测研究基础上,考虑到并非所有的地区均可测量上述参数,给出了相应的实用推荐:各个国家和地区可根据自身的经济、人文及基础设施资源情况,采纳和推广合适筛查方案。推荐对所有地区筛查方案应至少包括孕妇风险因素和 MAP,发达地区可推荐“标准三联筛查方案”,资源有限地区可推荐“二阶段筛查方案”,若 PLGF 和 UAPI 检测无法实施,可选择检测 PAPP-A^[1]。

结合我国国情,大部分资源有限地区可能更适合推荐“二阶段筛查方案”,第一阶段(普筛),在早孕期(11~13⁺6周)全面评估 PE 风险因素和监测 MAP;第二阶段(分流),一阶段高风险者于孕早期进一步检测 PLGF 和 UAPI,针对筛查高风险的孕妇,建议从 14 周前开始根据孕妇体重每天服用 100~150 mg 阿司匹林用于 PE 风险的预防,至 PE 发生或妊娠 36 周后停药^[1]。研究显示,如果使用早孕期联合方案进行筛查并对筛查高风险孕妇采用干预措施,每筛查 143 例孕妇,就可以预防一例 PE 的发生^[13]。

早孕期 PE 的筛查与预防固然重要,但认识到 PE 风险因素在整个妊娠周期存在动态变化,还需妊娠全周期的动态评估。所有孕妇,包括早孕期筛查高风险但已使用低剂量阿司匹林预防的人群以及低风险人群,建议在中孕期 19~24 周再次评估母体风险因素及 MAP,有条件者可联合 UAPI 评估,可疑 PE 者可考虑联合 PLGF、可溶性血管内皮生长因子受体-1 检查^[13]。虽然妊娠 20 周后筛查高风险人群不推荐再使用低剂量阿司匹林预防,但整个妊娠周期的各个阶段,都要注意观察及动态评估,早期识别疾病潜在临床表现及预警信息,以便及时干预。

4 中晚孕期子痫前期预警信息识别及管理

PE 患者存在脏器受累的不平行性及个体差异性,在蛋白尿、神经系统症状、水肿、上腹部症状、血小板、肝酶等指标上的改变往往表现不一。首发症状可以是单纯血压升高,也可以是单纯蛋白尿,单纯实验室检查发现低蛋白血症、病理性水肿或胎儿生长受限,也可以在还没有发现高血压和蛋白尿时就已经出现血小板降低^[14]。当 PE 出现高血压或蛋白尿的临床症状时,往往已经存在一段时间的亚临床阶段或者“期前状态”。若将治疗启动在出现高血压或蛋白尿时,甚至已经出现了重度 PE 的表现,这样的诊疗模式往往使治疗滞后于疾病的发生和发展。要认识疾病的动态变化与发展过程,将疾病的预防和识别提前至达到诊断标准之前,就要做

好孕中、晚期预警信息的管理,重要措施就是增加随访频次,动态连续评估,严密监测孕妇血压、体重、宫高增长、水肿变化情况及不适主诉。有助于及时发现临床预警信息:血压正常高值和相对性血压升高,水肿、体重过度增加,新出现的尿蛋白或原有尿蛋白增加,胎儿生长延缓趋势,血小板进行性下降趋势和血小板降低,低蛋白血症等^[15-16]。

4.1 重视各种高血压的变化形式

血压监测是唯一证实可以改善预后的监测方法,USPSTF 建议所有产检孕妇每次产检常规检测血压^[7]。被检者取坐位,手臂高度与心脏平齐,休息 5 min 后,同时测量两臂血压,间隔 1 min 做两组记录。妊娠期的高血压定义为,同一手臂至少 2 次测量的收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。对首次发现血压升高者,应间隔 4 h 或以上复测,2 次测量均升高诊断为高血压^[6]。人体血压是连续变动的,受多种因素影响,会因个体病因、病程以及病情程度与器官损害的不同致使表现形式不一,所以会出现多种高血压的变化形式,包括白大衣高血压及隐匿性、短暂性或一过性高血压、相对性高血压等。需要重视各种高血压的变化形式,强调孕期血压连续监测重要性,采用指导患者进行自我血压监测或完善动态血压检查,对这类患者的血压进行评估及管理^[6]。能够发现这些所谓白大衣高血压及隐匿性、短暂性或一过性高血压背后真实血压变化状况,并给予相应的应对决策、监控及处理措施,做到预警在先、行动在前。

4.2 重视水肿及体重异常增加

高血压、水肿、蛋白尿过去一直是 PE 最常见的临床三大主要征象,曾一直在 PE 的诊断中占据重要位置^[17]。虽然约 80% 的孕妇可能会出现不同程度的水肿,水肿作为非特异性表现逐渐退出 PE 诊断的历史舞台,但无可否认过度水肿或严重肿胀(面部、手、足),往往是病情进展的重要标志,有时甚至是首表现。在不再强调其诊断作用的当下,水肿容易被忽视,导致疾病诊断延误,或无法早期识别疾病进展或变症。临床上不仅明显的病理性水肿要引起重视,甚至要注意亚临床阶段的水肿,有时仅仅表现为连续体重异常增加。所以,临床上对体重过度增加或突发体重异常增加的孕妇,应缩短产前检查的间隔时间,并监测血压、水肿、尿蛋白等临床指标的变化。多年来,美国帕克兰医院始终对每周体重增加超过 2 磅(≈ 1 kg)或舒张压增高至 81 ~ 89 mmHg 的孕妇,产前检查间隔时间缩短为 3 ~ 4 d,这是成功的防治经验,值得借鉴^[4]。

4.3 重视尿蛋白变化

蛋白尿作为 PE 诊断的充分不必要条件,仍然是重要的监测指标之一,在每次产前检查时应进行尿常规检测。由于尿蛋白 1+ 的假阳性率高达 71% (即使是 3+ 的尿蛋白,假阳性率亦有 7%),当尿蛋白定性分析呈阳性时,首先排除污染,对于排除污染后的尿蛋白,就是重

要的预警信息之一,在进行进一步定量分析的同时缩短产前检查的间隔时间,尤其对于早孕期存在的蛋白尿,建议进行专科相关排查,有助于后期病情随访与分析^[16]。需注意,机体的 24 h 内尿蛋白定量波动较大,即使在重症患者也是如此,单凭一次随机尿蛋白检测,可能会掩盖其已出现大量尿蛋白的事实,必要时需结合其他临床表现判断是否需要重复测量或者进一步定量检查^[18]。

4.4 重视血小板下降

PE 是妊娠期发生的与妊娠相关的孕期急性血小板减少症最常见的原因,约 50% 合并 PE 的妇女孕期或产后发生血小板减少,通常情况下血小板计数(platelet, PLT) $> 100 \times 10^9/L$,个别 PLT $< 50 \times 10^9/L$ 者可伴发其他并发症的情况。注意与其他妊娠相关血栓性微血管疾病(thrombotic microangiopathies, TMAs)如血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、妊娠期急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy, AFLP)和非典型溶血性尿毒症综合征(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)的鉴别^[19]。血小板降低或存在明显下降趋势,在除外了自身免疫性疾病后,应考虑很有可能是 PE 的首发临床征象。PE 患者血小板减少多伴有其他临床表现,极少情况下,血小板减少先于其他表现,10% ~ 15% 的溶血、肝酶升高和血小板减少(hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets, HELLP)综合征患者甚至可以没有高血压和蛋白尿^[14]。积极地动态监测和扩展检查项目,可以早发现隐匿的自身免疫性疾病或 PE 期前状态,甚至 HELLP 综合征^[20]。

4.5 重视监控和识别胎儿生长缓慢

胎儿生长受限作为胎盘胎儿受累的表现形式之一,胎儿生长受限依赖于超声标准,但诊断成立时已是 PE 的重症表现,导致处理被动。所以临床上应该在疾病亚临床阶段更为积极管理,如对可疑胎儿生长受限或宫高增长缓慢的患者,进行严密的临床监测,包括超声检查胎儿生长情况,至少每周 1 次评估羊水量,或多普勒超声检查 UAPI 和(或)双侧子宫动脉切迹情况等^[16]。如果疾病有进展可能,要尽快重复这些检查,通过这些检查、监测数据,胎儿生长受限、抑或延缓趋势都可以是预警,进一步完善检查或者监测其他临床征象就可能发现一些潜在问题,达到早期识别、早干预的目的。

5 合理分级转诊

重度 PE 患者在疾病进展前可无任何临床症状,而常见的临床表现如上腹痛、头痛在正常妊娠孕妇中也较常见,如果临床上未引起注意,一旦病情发生变化,进展可非常迅速,识别、诊断和治疗的延误是母体并发症甚至死亡的主要原因^[5]。临床上,可采用观察表单记录脉搏、血压、体温、血氧饱和度、呼吸次数、实验室检查结果以及诊疗行为等内容,对疾病做到动态监测,

尤其是注意严重并发症的前期表现。通过表单化管理,达到早期发现和早期诊断、规范治疗和及时判断病情变化,在疾病加重前早识别和早处理、早转诊^[21]。一项多中心前瞻性研究发现可用于预测 PE 患者不良妊娠结局的指标包括:孕龄、胸痛或呼吸困难、氧饱和度、PLT、血清肌酐水平和天冬氨酸转氨酶浓度,并建立 Full-PIERS 风险预测模型,可在 PE 患者出现严重并发症前的七天进行预测,因此能够指导临床何时作出包括转诊、终止妊娠等在内的一系列治疗决策,有助于指导治疗^[22]。

不同级别的医院,由于掌握的资源 and 能力不尽相同,所对应各个围产时期的保健重点也有所差异,转诊的目的就是通过资源优化配置。重度 PE (包括重度妊娠期高血压)和子痫孕妇(控制平稳后)建议在三级医疗机构治疗,因其有较高防治严重并发症的医疗水准和能力。各级医疗机构需制订重度 PE 和子痫孕妇的抢救预案,建立急救绿色通道,完善危重孕妇的救治体系。转出的医疗机构应在积极治疗的同时联系上级医疗机构,在保证转运安全的情况下转诊,应有医务人员护送,同时应有硫酸镁和降压药物的处置,必须做好病情资料的交接。接受转诊的医疗机构应有多学科联合救治能力,需设有抢救绿色通道,重症抢救人员、设备和物品配备合理、齐全。如未与转诊医疗机构联系妥当,或孕妇生命体征不稳定,或估计短期内产程有变化等,则应就地积极抢救同时积极组织商请会诊。

6 总结

临床思维转变与理论、实践的进步推动着 PE 综合征防治工作在探索中不断将诊疗重心向预防推进。但是,PE 发病机制复杂性和发病过程决定其无法追求单一或者整齐划一的预测方法,也不会受制于某一时段的局限性预警。灵活使用联合筛查方案,针对高风险患者,强化产前检查,有的放矢地开展全妊娠周期、分层次、个体化的预警信息的管理,无疑将进一步掌握 PE 诊疗的主动,将疾病阻抑在萌芽状态。

【参考文献】

- [1] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145 (Suppl 1): 1-33.
- [2] 杨孜, 张为远. 《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》解读 [J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55 (6): 425-432.
- [3] Jauniaux E, Steer P. Predicting pre-eclampsia: 100 years of trying and failing [J]. *BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2016, 123 (7): 1066.
- [4] 杨孜. 妊娠期高血压疾病在真实临床世界实践之辨析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35 (4): 408-416.
- [5] Shennan A H, Green M, Chappell L C. Maternal deaths in the UK: pre-eclampsia deaths are avoidable [J]. *Lancet (London, England)*, 2017, 389 (169): 582-584.
- [6] 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(2020) [J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55 (4): 227-238.
- [7] Gulati M. Early identification of pregnant women at risk for preeclampsia: USPSTF recommendations on screening for preeclampsia [J]. *JAMA Cardiology*, 2017, 2 (6): 593-595.
- [8] Bulletin A P. 202: Gestational hypertension and preeclampsia [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133 (1): e 1-e 25.
- [9] World Health Organization. WHO recommendation on Calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. 2020 [EB/OL]. 2020-04-15. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331787/9789240003118>.
- [10] Rolnik D L, Wright D, Poon L C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377 (7): 613-622.
- [11] 胡静, 陈沂, 高劲松. 早孕期联合筛查预测子痫前期 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20 (1): 1007-9408.
- [12] Wang R, Chien P, Leung T Y. Is it time to move towards non-invasive prenatal screening for Down syndrome and screening for pre-eclampsia? [J]. *BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2018, 125 (4): 397-398.
- [13] Chaemsaihong P, Sahota D, Poon L C. First trimester preeclampsia screening and prediction [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020 (20): 30741-30749.
- [14] 王雁玲. 浅谈子痫前期研究中的几个问题 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18 (6): 401-406.
- [15] Hund M, Allegranza D, Schoedl M, et al. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol [Z], 2014: 324.
- [16] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222 [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2020, 135 (6): e 237-e 260.
- [17] Brown M A, Magee L A, Kenny L C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice [J]. *Hypertension*, 2018, 72 (1): 24-43.
- [18] 张韵琛, 乔亮. 妊娠期蛋白尿不仅是子痫前期 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33 (3): 276-278.
- [19] 徐雪, 梁梅英, 郭天元. 2014 年日本“妊娠合并特发性血小板减少性紫癜诊疗共识”解读 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18 (4): 246-251.
- [20] Homer C S, Brown M A, Mangos G, et al. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension [J]. *Journal of Hypertension*, 2008, 26 (2): 295-302.
- [21] 顾蔚蓉, 李笑天. 子痫前期的干预与管理 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36 (2): 29-32.
- [22] Von Dadelszen P, Payne B, Li Jing, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model [J]. *Lancet (London, England)*, 2011, 377 (9761): 219-227.

(收稿日期: 2020-09-23 编辑: 向晓莉)