

# 将子痫前期消灭于萌芽、阻抑于发生发展中 ——产科人面对子痫前期如何从被动走向主动

杨孜

基金项目:北京市科技重大专项首都临床特色应用与成果推广(项目编号:Z171100001017231)

作者单位:100191 北京,北京大学第三医院

作者简介:北京大学第三医院主任医师,二级教授,博士生导师。中华医学会妇产科学分会妊娠高血压疾病学组副组长兼秘书、产科学组委员,世界中医药学会联合会优生优育委员会副会长,中国妇幼保健协会围产营养与代谢专业委员会副主任委员,中国优生科学协会常委及中国优生科学协会基因诊断与精准医学分会副会长,中国医师协会妇产科医师分会委员,中华医学会北京分会妇产科学专业委员会顾问委员,中华医学会妇产科学分会第十届委员及第五届和第六届围产医学学会委员。担任《中国计划生育和妇产科》杂志副主编及多家杂志副主编、常务编委和编委。在国内最早开展早发重度子痫前期临床和基础研究,提出了子痫前期多因素-多机制-多通路致病理论,被广为接受并被写进第九版教科书中。早在 2006 年和 2009 年就发表临床预警文章,提出子痫前期的可防可控性。主持多项国家自然科学基金、教育部基金和北京自然科学基金及科委基金。已发表学术论文 200 多篇,研究成果发表在 JAMA、Am J Obstet Gynecol、Placenta、CMJ 等国内外杂志上。

【关键词】子痫前期综合征;预警;首发症状;预防;分层分级管理

【中图分类号】R 714.24<sup>+4</sup> 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)02-003-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.02.01

若是在很多年前,我们来谈子痫前期的可防可控、子痫前期发生发展中的预警、注重在出现首发症状时早干预早行动、避免重度子痫前期走向严重并发症和避免母儿死亡,在某些人眼里被认为是不可可能的。有些人一直认为子痫前期是妊娠特发疾病、是不可防不可控的,只有结束妊娠才是“治愈”。在这些人看来,产科人只能被动接受子痫前期这个所谓的“特发病”,只能承受终止妊娠这样的“治愈”方式。其实,临床实践早就突破了这些观念的束缚。子痫前期,尤其早发重度子痫前期对母儿近远期的健康和生命威胁,早已不能用结束妊娠来解读“治愈”,而高质量强化保健在子痫前期发生发展中的阻抑作用已经成为最有特征的突破口,不同层面的预警防控才能步步为营。将子痫前期消灭于萌芽、阻抑于发生发展中不无可能,这是产科人面对妊娠期高血压疾病尤其是子痫前期-子痫从被动走向主动之路。

## 1 扩展对疾病的认识、延伸临床思维

目前应该受到瞩目的,有一半妊娠期高血压疾病尤其子痫前期-子痫相关的孕产妇死亡可以避免,这就要把人们的视野聚焦到临床医疗过程的检视中;重度子痫前期尤其早发子痫前期妇女产后近、远期心脑血管疾病

和肾脏疾病发病风险和发病的问题已经从这些疾病的妊娠特定窗口期影响拉伸到孕前及产后的孕期之外,这就不能简单用妊娠特发和终止妊娠是“治愈”来解释,母体基础疾病对子痫前期的影响,以及子痫前期对母体整个生存期的影响不可小觑;对妊娠期高血压疾病尤其重度子痫前期的子代心血管影响研究以及早产儿近远期智力发育和机体功能障碍的影响认识,也已经使产科工作者不能只看到母体方面的损害而对子代影响视而不见;多方关注母儿的视角,孕前及产前后前后后的问题,已经难以用终止妊娠即为“治愈”和妊娠“特发病”这样的观点宽慰产科人自己了<sup>[1-2]</sup>。

2019 年 FIGO 虽然没有大张旗鼓地宣传,但还是说出了“单胎妊娠的子痫前期可以预防”。简简单单的一句话,但是道理深刻。人们把子痫前期发病风险分成 3 度:高风险——母体存在基础疾病或潜在的基础病理状况;低风险——有过成功的妊娠史者;中度风险者介于高低风险之间。但即使美国妇产科学会也承认有一半的子痫前期就发生在正常的妊娠妇女中。这说明十月怀胎这条路上还存在发病影响因素。如果关注产前检查研究就会知道,不适当产前检查和孕期营养及环境是贯穿整个孕期的子痫前期发病的影响因素,而这些又

与医患双方“人”的因素极其相关。在患方存在依从性问题,在医方存在产前检查质量问题,可见,发病的影响因素是多方面的,有客观因素也有主观意识导向的影响。

可控可控并不是简简单单的一句话,也不是无所为的“空白”行动,包括了多方面的工作、多方面的努力、多方面认真踏实的付出。曾经有这样一句话,不要在谎言中验证谎言,那么也可以衍生出:不要在结果中判定结果,用事实验证谎言,用过程判定结果,不同的事态经历过程就有不同的结果。将子痫前期消灭于萌芽、阻抑于发生发展中,是产科人面对子痫前期从被动走向主动的过程,是踏踏实实的行动。

## 2 加深对子痫前期综合征性质认识,扩展临床思维

子痫前期发病存在多因素异源性,存在多系统受累的多通路性,但仅仅看到这些远远不够,从多因素到多通路,更是存在发病机制和作用机制的多机制异质性和复杂性。对于子痫前期认识的推进,受益于对早发与晚发子痫前期临床研究和基础研究,受益于对子痫前期综合征性质的认识。认识到子痫前期发病存在多因素-多机制-多通路和子痫前期的综合征性质,临床相应对于综合征的处理就会受益。知道了子痫前期的“三多”综合征性质,就有不同的个体异质性经营之路,就会进一步走进病因处理和防控子痫前期的亚分类发病之路。产科人若认识不到这一点,只会在出现各种临床表现后启动对症性干预治疗,就永远处于被动的局面,永远处在收拾烂摊子的境地。

子痫前期可以来自于不同的母体基础状况,也可以在孕期不良因素和环境因素下触发及诱发;母体妊娠是机体处于应激负荷状态下的特殊生理时期,非孕期的适应能力在孕期可能不能适应孕期的机体应激需求,表现出不适应。这种例子很多,即使母体没有脂代谢、脂肪酸代谢遗传缺陷,潜在的脂代谢和脂肪酸代谢适应不良或氧化应激的介导就可在孕期表现出脂代谢、脂肪酸代谢障碍,这种障碍就可能是某些重度子痫前期、HELLP综合征及妊娠期急性脂肪肝(AFLP)的诱发因素;潜在代谢综合征可以是孕期子痫前期发生的基础,如母体精氨酸代谢潜在不适应表现出了孕期尿崩症、肾病综合征及系统性红斑狼疮(SLE)可以是孕期触发或诱发子痫前期的基础等等;母体的心肾疾病潜在因素是子痫前期发病的基础和产后近、远期心肾并发症内在制约因素;高血压遗传因素更是个体异质性子痫前期发病潜在因素,如果在孕期血压管理不当,即成为子痫前期发病诱因或促发因素<sup>[3,4]</sup>。此外,孕期营养或环境因素、胎儿自身疾病等更是直接作用于胎盘-胎儿发生发育的影响因素并贯穿整个孕期,可以成为子痫前期发病的使动因素;而产前保健适当与否是整个孕期疾病发生发展的制约环节。如果能认识到每个个体子痫前期发生发展的影响因素

予以强化性监管,也许产科就不会一直处于对子痫前期降压解痉的被动局面,对因性治疗就会提升上来,孕期来自医患双方“人”的因素就会强化管理起来。现今,产科医生被患者“牵着鼻子走”的现象比比皆是,不适合怀孕的怀孕了,不适合继续妊娠的继续着;产科助产人员已经无法行使“专业性指导”现象各地都有。为什么不走一条平安之路?为什么不能获得母儿皆健康的妊娠?为什么不可以大幅度降低子痫前期的发病率?为什么不可以让早发子痫前期延缓到晚发或不发生?为什么不可以减少或避免子痫前期严重并发症或母儿的生命威胁?不让内科疾病在产科掀起腥风血雨,不让内科疾病在产科造成母儿健康和生命的威胁,不让十月怀胎步步惊心动魄,产科医生需要认识子痫前期的发病风险,更不能忽视孕期的管理,既对因防,又要对症治,更要实施妊娠期严密管理,扩展临床思维就是扩展临床手段的基础,让十月怀胎充满喜悦地安全度过<sup>[5,6]</sup>。

## 3 在临床将子痫前期消灭于萌芽阻抑于发展

认识子痫前期的发病风险因素,也知道子痫前期前的“三多”性质,对于产科临床医生还远远不够,付诸实施的各层次各级别临床防控手段是实实在在的措施,是避免处于被动的关键环节。

### 3.1 现有预防与预测之矛与盾

对于子痫前期的预防措施,各国相关妊娠期高血压疾病诊治指南都几乎写得很清楚了。对于低钙人群的补钙措施;比如来自美国等国家的小剂量阿司匹林推广,虽然也自认为适应证放的过于宽泛了,但还是推荐除了子痫前期发病低风险人群小剂量阿司匹林的预防应用。但是,临床实践却是不留情面的。用了小剂量阿司匹林仍然有子痫前期的发生,尤其是早发子痫前期和妊娠期高血压或胎儿生长受限及胎死宫内并没有因为小剂量阿司匹林的应用而减少<sup>[7]</sup>。在国内各地,小剂量阿司匹林应用下仍然发生早发子痫前期甚至母儿严重并发症或死亡病例不少。而目前相关血清学标志物的子痫前期预测研究与预防措施也存在“矛”与“盾”的实质性问题,还有待更深入的研究。临床如何防如何管则时不我待<sup>[8]</sup>。

### 3.2 临床防控在于层层阻抑步步为营

在中国《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》版中,仍然强调加强孕前的管理,对于中国2015版增加的内容,突出一个特点,就是早识别、早发现、早诊断和早干预<sup>[1-2]</sup>。从子痫前期-子痫存在多因素、多机制、多通路致病的综合征发病性质进一步阐述对多方面临床发病风险因素的认识;从强调如何在临床实践中做好预警预防,提出应重视临床预警信息,强化产前检查,提高对首发症状的早期识别,从而提升早期诊断能力;认识高血压的各种临床变化形式,中国存在的各种临床情形,阐述抗高血压和预防抽搐等对症处理,强调个体化,注重

临床监控和处置,同时注意各种诱发病因的诊治。旨在早预警和预防、早识别和干预,减少子痫前期发生,降低重症发生率,减少对母儿损害,扩展临床多方面诊治思路<sup>[1]</sup>。

**3.2.1 孕前和孕早期排查风险人群** 目前在各国指南中都明文列出母体子痫前期发病风险因素,是结合其他预测指标如血清学标志物或子宫动脉切迹等最基本的综合风险评估基础。但这仅仅是“万里长征第一步”,不要忘记有一半子痫前期发生于无母体风险因素者,孕前和孕早期排查风险因素仅仅是一个方面。而且,国内还有较多的孕妇不能在孕前或孕早期进入产科人的视野。所以,在注重孕前和孕早期管理同时,不能忽视孕期的管理。无论是孕前还是孕期都要注意对风险人群制定个体产前检查方案。

### 3.2.2 临床预警是进入十月怀胎临床后第一眼信息

无论有无母体子痫前期发病风险因素,进入十月怀胎后的第一步是注重临床预警信息。对疾病的预防和识别要提前于达到诊断标准之前,在发病前早期发现预警信息可提早处置,将疾病阻抑在萌芽中。目前最需要广大临床医生脑子里要有预警概念!记住警示因素包括水肿、体重过度增加、血压轻度升高及血压波动,其中包括高血压前期和相对性血压升高、胎儿生长延缓趋势,还有血小板进行性下降趋势和血小板降低,单纯表现的低蛋白血症等。要认识病理生理病程,在出现临床症状之前,对已经存在血管痉挛、凝血激活和脏器血流灌注减少的高危人群,抓住防范时机,重视在亚临床阶段进行干预阻断<sup>[1]</sup>。对于水肿的重视,你会在矫正过程中发现存在的走向子痫前期的不良因素而给予防范;通过对真实蛋白尿而不是假的蛋白尿的追查发现母体潜在问题;注意因病因和病程等不同所致高血压各种不同表现形式,动态的追查会获得真实的一面;注意血小板降低和下降趋势,在除外了自身免疫性疾病,考虑很有可能是子痫前期的首发临床征象。要知道,不是在所有子痫前期或子痫患者中均存在血小板计数减少<sup>[9]</sup>。大约 20% 的子痫前期患者血小板计数低于  $150\ 000 \times 10^9/L$ ,而且血小板计数减少的比例可以从无严重临床表现患者的 7% 升高到有严重临床表现患者的 50%<sup>[10]</sup>。积极的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、亚临床子痫前期、HELLP 综合征<sup>[11-12]</sup>。注意监控和预防胎儿生长受限趋势。有些人对生长受限趋势不解,但近年国外出现“疑似胎儿生长受限”又怎么理解呢?大家都知道“罗马非一日建成”,胎儿生长受限也不是在你“发现”时急速而成。作为产科医生要学会检测和判断及鉴别胎儿生长趋势,虽然“诊断”胎儿生长受限依赖于超声标准,但诊断成立时,不得不说是为时已晚。因此,临床检查仍然是必要的手段,不仅要会看“宫高”直线距离,还要查“子宫容积”的体积问题,胎儿生长受限、抑或延缓趋势都可以是预警,还可以是子痫前期的

首发症状,是胎盘-胎儿受累的表现形式之一,早发现趋势问题就是早阻抑在胎盘-胎儿发育障碍的发展路上。临床预警是进入十月怀胎临床后第一眼信息,既要有预警信息概念,还要跟上行动,对于出现预警信息者要强化产前检查,及时查找原因和诱因,母体-胎盘-胎儿全面关注,及时矫正。

**3.2.3 首发症状识别在于早诊断** 大多数人的临床处理方式是诊断了才治疗,这样的处理模式滞后于真实的发病:一方面可能滞后在病理发病阶段,一方面滞后于疾病“发生”只是“发现”疾病表象。更有不少治疗甚至在启动治疗时已经出现了重度子痫前期的表现,这样的诊疗模式往往使治疗滞后于疾病的发生和发展。妊娠期高血压疾病的母体发病背景复杂,任何原因的继发性和原发性高血压,其病程长短不同、病情轻重不一,子痫前期-子痫存在多因素发病异源性、多机制发病异质性、病理改变和临床表现的多通路不平行性,从而提醒我们要充分理解个体发病首发症状的多样性。

对于产科医生,要有这样的概念,首发症状是不一致的和复杂的,子痫前期-子痫的首发症状可以是单项血压升高,也可以是单纯蛋白尿表现,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或病理性水肿、或胎儿生长受限,也可以是首发为仅仅表现出低蛋白血症或者仅仅表现为血小板变化等单纯实验室指标变化。最初单纯血压升高诊断为妊娠期高血压者有 25% ~ 50% 可进展为子痫前期-子痫,并且高血压的发病时间越早,子痫前期-子痫的发病可能越高。不要只在出现高血压和蛋白尿时才行动。当出现首发症状时,不要被动等待所有的临床诊断标准达标,要意识到亚临床问题的存在和发现,全面的、严密的监测和监管是早发现早诊断的关键,要注意到仅仅存在实验室指标变化的隐匿者,强化产前检查,注意产检质量而不是表面性质的数量!早行动可以阻抑子痫前期的发展,延长妊娠时间,减少重症患者的发生,减少严重并发症,降低母儿损害<sup>[13-15]</sup>。

### 3.2.4 严密监控和防范子痫前期走向重症并发症

当妊娠期高血压疾病尤其子痫前期发生了母体或胎盘-胎儿严重并发症,此时产科医生处于被动局面,除了能够做胎盘-胎儿的解救或处理,母体严重并发症需要内外科多学科支持,需要有 ICU 的平台支撑。避免走向这一步非常重要,在出现这些状况前及时发现先兆征象进行干预或及时终止妊娠是明智之举,可以减缓病情、阻抑病情进一步发展、降低母儿损害。

子痫前期-子痫为综合征性质的疾病,高血压伴或不伴蛋白尿都可以为子痫前期,不伴有蛋白尿但伴有其他系统累及仍然诊断为子痫前期。以往将高血压伴蛋白尿者看做单纯的子痫前期。近来已经注意到,不伴有蛋白尿的妊娠期高血压,更易表现为血小板减少和肝功能受损<sup>[12]</sup>;伴有蛋白尿的妊娠期高血压,应注意与肾脏疾



病以及自身免疫性疾病鉴别;当出现早发子痫前期或妊娠 20 周前出现了类似子痫前期的临床表现<sup>[16]</sup>,需要及时与自身免疫性疾病、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、肾脏疾病、滋养细胞疾病、溶血性尿毒症综合征进行鉴别;产后病情不缓解者,应考虑溶血性尿毒症综合征的可能;子痫及后部可逆性脑病综合征(PRES)者,应与癫痫、其他原因的脑动脉缺血或梗死、颅内出血等鉴别。例如子痫妇女,78%~83%者会有不同前驱症状,如持续性枕部或前额的头痛、视物模糊、畏光、精神状态改变等。应注意,子痫还可发生在无任何前驱表现或症状的孕妇,也可以在发作前仅仅为实验室的低蛋白血症表现。头痛可以反映颅内压升高、脑水肿和高血压脑病等。严密监控处置重症是避免严重并发症的重要环节。

**3.2.5 分级管理与分层管理密切不可分割** 当能够做到对个体发病进行分类防控,对发病风险者和发病者做到分层管理后,鉴于各级医疗机构的医疗救治水平和力度,分级管理是避免重症并发症发生和惨烈母儿结局不可丢失的一环。

中国《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》<sup>[2]</sup>明确强调了需要进行不同级别医疗机构分级管理,要求重度子痫前期(包括重度妊娠期高血压)和子痫孕妇(控制平稳后)在三级医疗机构治疗,从而提高防治严重并发症的医疗水准和能力,要求接受转诊的医疗机构应有多学科联合救治能力,要求转出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。另一个重要的要求是必须做好病情资料的交接。

上述分级管理措施如果能严格实施,是防堵漏洞的又一步。不过,发生在临床方面的混淆问题往往就严重在这一步,一方面不能识别重症,一方面不能及时转诊,或是发生严重并发症后才转诊,或是转诊医院缺乏获得病史的能力。在中国《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》<sup>[2]</sup>中有子痫前期重症的标准,也明确列出子痫前期严重并发症包括重度高血压不可控制、高血压脑病和脑血管意外、PRES、子痫、心功能衰竭、肺水肿、完全性和部分性 HELLP 综合征、DIC、胎盘早剥和胎死宫内。不希望这些事件发生,就要会预防、会监测、会防范、会紧急处置。病情会迅速衍变,下级医院还要会在发生事件之前、之中、之后与上级医院沟通求助以达互作互助。最后一步救治的关键就是在三级医院的时机以及三级医院靠谱的 ICU、靠谱的多学科管理和母体的应激反应。

## 4 总结

将子痫前期消灭于萌芽、阻抑于发生发展中,让产科人面对子痫前期从被动走向主动,涉及临床每一个缜密的过程。强化产前检查质量,做好风险因素排查、做好孕期预警和早诊断,做好分级分层管理,是降低子痫

前期发病率、减少重症的重要环节,步步为营,层层设防,防漏补漏,改被动为主动。

## 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 申叶,杨孜,陈扬,等. 轻中度妊娠期高血压孕妇的孕期血压控制和维持水平对母儿结局的影响[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(9):586-593.
- [4] 申叶,杨孜,陈杨,等. 轻中度慢性高血压孕期血压维持和控制水平对母儿结局影响研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(1):78-83.
- [5] 杨孜,张为远. 剖析子痫前期发病的多因素拓宽临床实践研究的多视角[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(10):734-739.
- [6] 杨孜. 子痫前期从疾病提升到综合征如何再前行——谈亚分类亚分型理论与实践及基础与临床研究之路[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2019,35(1):31-37.
- [7] 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.
- [8] 杨孜. 掌握辨析理论学习方法提升临床实践能力——再论不同地域产科问题的普遍性及多样性与质疑性[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2020,16(1):8-15.
- [9] Sibai B M, Anderson G D, McCubbin J H. Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings [J]. Obstetrics & Gynecology, 1982, 59(2):153-157.
- [10] Giles C, Inglis TCM. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension [J]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2010, 88(11):1115-1119.
- [11] 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.
- [12] Homer C S, Brown M A, Mangos G, et al. Non-proteinuric preeclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension [J]. Journal of Hypertension, 2008, 26(2):295-302.
- [13] 史峻梅,杨孜,陈蕾,等. 重度子痫前期患者临床发病前预警信息分析[J]. 中华妇产科杂志,2009,44(5):337-340.
- [14] 宋颖,杨孜,沈洁,等. 规律产前检查轻中度子痫前期患者早期临床发病特点分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2014, 30(6):457-461.
- [15] 杨孜. 子痫前期-子痫. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:154-170.
- [16] Poon L C, Shennan A, Hyett J A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2019, 145(Suppl 1): 1-33.