

DOI: 10.19538/j.nk2019010107

从指南变迁看妊娠期高血压疾病的诊治

杨 宁, 李玉明

摘要: 妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorders in pregnancy, HDP) 是妊娠与血压升高并存的一组疾病。加强孕期的监测和孕期血压的管理是预防子痫前期、改善母婴结局的关键。血压和蛋白尿是孕期监测的重点。指南推荐可用于孕期的降压药物包括甲基多巴、拉贝洛尔或硝苯地平。子痫前期的早期筛查和干预是女性孕期心血管风险防范的关键之一。除药物干预之外, 体重控制、生活方式干预、筛查和治疗阻塞性睡眠呼吸暂停等也不容忽视。

关键词: 妊娠期高血压疾病; 子痫前期; 阿司匹林; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

中图分类号: R544.1 **文献标识码:** A

Diagnosis and treatment of hypertensive disorders in pregnancy according to changes from guidelines. YANG Ning, LI Yu-ming. Heart Center, Logistics University of PAPF, Tianjin 300162, China

Corresponding author: LI Yu-ming, E-mail: cardiolab@live.com

Abstract: Hypertensive disorders in pregnancy (HDP) is a group of diseases including high blood pressure during pregnancy. Strengthening clinical monitoring, risk factors assessment and early intervention would promote outcomes of women and their children. Blood pressure and proteinuria are key monitoring during pregnancy. Antihypertensive drugs recommended for pregnancy include methyldopa, labetalol, or nifedipine. Early screening and intervention of preeclampsia is one of the keys to the prevention of cardiovascular risk during pregnancy. In addition to medication, weight control, screening and treatment of obstructive sleep apnea (OSA), lifestyle intervention and so on can not be ignored.

Keywords: hypertensive disorders in pregnancy; preeclampsia; aspirin; obstructive sleep apnea



李玉明, 主任医师、教授、博士生导师, 就职于武警后勤学院附属医院心脏中心, 兼任中国医师协会高血压专业委员会副主任委员兼总干事, 天津市医学会心血管病分会主任委员, 天津市医学会副会长, 中国高等医学教育学会常务副会长。从事高血压及冠心病的基础和人群防治研究。

妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorders in pregnancy, HDP) 是妊娠与血压升高并存的一组疾病。其中, 子痫前期/子痫是引起早产最主要的原因之一, 也是导致孕产妇死亡的主要原因之一 (占9%~26%)。近年来, 子痫前期发生风险呈全球性增加趋势。这与女性生育年龄的推迟、女性肥胖率的

增高、辅助生殖技术的普及等有关。预防子痫前期是改善母胎结局的关键。

1 HDP 临床疾病谱中的两个关键问题

1.1 HDP 分类的变化 近年来, 随着对 HDP 研究的不断深入, 各大指南中 HDP 的分类在不断变化。2013 年美国妇产科医师学会 (American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 妊娠高血压疾病指南将 HDP 分为 4 类, 即妊娠期高血压、子痫前期/子痫、慢性高血压、慢性高血压并发子痫前期/子痫^[1]。2015 年中国妊娠期高血压疾病指南、2017 年美国 AHA/ACC 高血压指南也是采用的这一分类^[2]。

2014 年国际妊娠高血压研究学会 (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP) 指南在以上四种临床情况的基础之上, 增加了一种特殊类型 HDP, 即白大衣高血压^[3-4]。2018 年 ISSHP 指南中又增加了 2 种特殊类型 HDP, 即隐匿性高血压和一过性高血压^[4]。隐匿性高血压是指诊室内血压正常, 而诊室外血压增高的现象。一过

基金项目: 天津市科技重大专项资助课题(15ZXJZSY00010); 天津市科技计划项目(16ZXMJSY00130)

作者单位: 武警后勤学院附属医院 武警部队心血管病研究所, 天津 300162

通信作者: 李玉明, 电子信箱: cardiolab@live.com

性妊娠高血压通常在诊室检查时发现,但随后重复测量血压正常,是妊娠中晚期新发的高血压,无需任何治疗即可缓解。白大衣高血压患者中,50%将发展为妊娠高血压,8%将发展为子痫前期^[5]。约有20%的一过性高血压会发展为妊娠高血压,另有约20%会发展为子痫前期^[6]。2018年ISSHP指南对HDP疾病谱重新进行了分类。第一类为妊娠前诊断或妊娠20周前新发现的高血压,包括3个亚型:慢性高血压(原发性和继发性)、白大衣高血压和隐匿性高血压;第二类为妊娠20周后发生的高血压,包括3个亚型:一过性妊娠高血压、妊娠高血压和子痫前期(新发或由慢性高血压基础上演进而来)。这一新的分类,简化了临床诊疗流程,具有较强的临床实用价值。

2018年欧洲心脏病学会(ESC)妊娠期心血管疾病指南和2018ESC高血压指南采用了同一分类标准。即在2013ACOG指南4分类基础上,增加了妊娠期未分类高血压(antenatally unclassified hypertension)。即妊娠期首次血压在孕20周后测定,达到高血压标准。由于不能够确定血压升高是否在20周之前,需要在产后42天再次随访血压,根据产后血压回落情况,来回顾性判定孕期的HDP分类。在一些经济欠发达地区,孕早期产检普及率低的地区,此类HDP孕妇不在少数。妊娠期末分类高血压这一设定还是客观而实用的。

1.2 子痫前期诊断标准的变化 子痫前期及子痫在妊娠女性中的发病率为2%~8%,是引起早产最主要的原因之一(占15%),也是导致孕产妇死亡的主要原因之一(占9%~26%)。关于子痫前期的诊断标准,目前广为接受的为2013年ACOG指南标准,指在妊娠20周后发生高血压的基础上,并发蛋白尿,或者脑、肺、肝、肾、胎盘等其他终末靶器官功能障碍^[1]。该指南中蛋白尿不再作为子痫前期诊断的必需条件。在没有蛋白尿的病例中,出现高血压同时伴有以下表现,仍可诊断为子痫前期:(1)血小板减少(血小板计数 $<100 \times 10^9/L$);(2)肝功能损害(血清转氨酶为正常参考值2倍以上);(3)肾功能损害(血肌酐升高 $>97.2 \mu\text{mol/L}$ 或为正常参考值2倍以上);(4)肺水肿;(5)新发生的脑功能或视觉障碍。2014年澳大利亚-新西兰产科学会指南、我国的2015年妊娠期高血压疾病指南、2014年和2018年ISSHP指南均是采用的这一诊断标准。

2018年ESC妊娠期心血管疾病指南和

2018ESC高血压指南中,关于子痫前期的诊断标准与2011ESC妊娠期心血管疾病指南一致。仍然将24小时尿蛋白 $>300\text{mg}$ (或尿蛋白/肌酐比值 $\geq 30\text{mg}/\text{mmol}$)作为子痫前期诊断的必需条件。与美国、澳大利亚和中国指南相比,这一诊断标准显得过于保守,也引起部分学者的争议。

2 孕期血压管理策略

2.1 妊娠期高血压的诊断标准 妊娠期间的高血压定义为收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ ^[4]($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)。若血压低于140/90 mmHg,但较基础血压升高30/15 mmHg时,虽不作为诊断依据却需要密切随访。重度高血压定义为收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$ 。如果收缩压大于180 mmHg为孕期高血压急症,需紧急处理。

2.2 孕期血压管理目标 国内外指南均强调对于严重高血压要进行降压治疗。2013ACOG妊娠高血压指南和2013ESH/ESC高血压管理指南均指出,血压 $\geq 160/110\text{mmHg}$,应启动降压治疗。2015中国妊娠期高血压疾病诊治指南指出,收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$ 的高血压孕妇应进行降压治疗;收缩压 ≥ 140 和(或)舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ 的高血压患者也可应用降压药^[7]。孕妇未并发器官功能损伤,目标血压应控制在130~155/80~105 mmHg;孕妇并发器官功能损伤,则收缩压应控制在130~139/80~89 mmHg。且血压不可低于130/80 mmHg。

针对妊娠期轻中度高血压(140~160/90~109 mmHg)的降压治疗问题,学术界尚有争议。2015年发表的妊娠期高血压控制研究(CHIPS)在这一问题上有了突破^[8]。该研究是一项国际多中心RCT研究,结果显示严格控制血压对胎儿未产生不良影响,且孕妇进展为严重高血压的风险减少。该研究结果为舒张压降低至85 mmHg时胎儿安全性问题提供了证据支持。也对后续指南的制定带来了根本性的影响。

2018ISSHP指南接受了CHIPS研究结果,指出对于非严重高血压孕妇应实施严格血压管理,以减少严重高血压的发生风险。该指南制定了新的降压阈值和目标值。推荐所有HDP降压阈值为诊室血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ (或家庭血压 $\geq 135/85\text{mmHg}$);血压管理目标值为舒张压85 mmHg,收缩压

110~140 mmHg,以降低发生严重高血压和其他并发症的风险。2018ESC妊娠期心血管疾病指南指出,对妊娠期高血压、慢性高血压合并妊娠期高血压或高血压伴亚临床器官损害症状的患者,血压>140/90 mmHg即需要开始药物治疗;若非这些情况,血压>150/100 mmHg即开始药物治疗。

2.3 孕期降压药物选择 鉴于药物对于妊娠潜在风险,孕期选择降压药物需谨慎。从20世纪70年代至今一直缺乏有针对性的大型RCT研究。2013ACOG妊娠期高血压指南、2013ESH/ESC高血压指南、2017ACC/AHA高血压指南、2018ESC妊娠期心血管疾病指南和2018ESC高血压指南均推荐孕期使用甲基多巴、拉贝洛尔或硝苯地平。2015中国妊娠高血压指南推荐可用于妊娠期的口服降压药物有拉贝洛尔、硝苯地平,静脉用药包括拉贝洛尔、酚妥拉明。氢氯噻嗪、阿米洛利、氯噻酮等利尿剂,因减少血容量,有增加高凝状态的潜在风险,不建议常规用于妊娠女性。血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)因明确的致畸风险禁用于孕期,尤其禁用于孕中期和孕晚期。

大多数指南均推荐静脉用拉贝洛尔作为急性、重度妊娠高血压的一线用药。研究表明,急性、重度妊娠高血压患者应用静脉拉贝洛尔和肼苯哒嗪后,未发现子宫动脉血流的变化。2013ESH/ESC指南推荐在急诊情况下静脉给予拉贝洛尔或硝普钠。2018年ISSHP指南对于严重妊娠高血压,推荐口服硝苯地平 and 静脉使用肼苯哒嗪。同时推荐当子痫前期患者出现严重高血压、蛋白尿、血压升高伴神经症状或体征时,给予硫酸镁预防抽搐发生。2018ESC妊娠期心血管疾病指南推荐血压 $\geq 170/110$ mmHg的孕妇需立即住院治疗;出现子痫前期且合并视觉障碍、血流动力学紊乱等伴随症状时,应进行催产;对严重高血压患者,推荐静脉应用拉贝洛尔,口服甲基多巴或硝苯地平。

3 妊娠期蛋白尿的检测和意义

蛋白尿的诊断可以采用24h尿蛋白定量、尿蛋白/肌酐比值(PCR)或尿蛋白试纸定性检测。蛋白尿的最佳测量手段是24h尿蛋白检测,其诊断标准是 ≥ 300 mg/24h。临床上24h尿蛋白定量常被PCR所替代,临床诊断界值是 ≥ 30 mg/mmol (0.3 mg/mg)。PCR可以利用一次点尿,相对快速的提供临床结果。PCR具有较高的阴性检测价值。如

果条件理想,PCR阳性结果需进行24h尿蛋白检测来佐证,尤其是PCR>230 mg/mmol这个肾病诊断区间的人群。近年研究显示,大量蛋白尿(>5 g/24h或尿肌酐>900 mg/mmol)与母胎不良结局相关。尿蛋白试纸定性检测的优点是即刻可获得结果,仅需单次尿,操作方便。缺点是敏感度较低(阴性预测率为0.6)。如果临床高度疑似子痫前期,且24h尿蛋白定量和PCR都不能够实施时,可以进行蛋白定性检测,如果结果为明显的蛋白尿(2+),即可启动子痫前期的临床治疗。对于高度疑似子痫前期的孕妇,如果蛋白定性检测为阴性,也需要高度警惕。

对于有蛋白尿,但没有发现血压升高的孕妇,暂时不按照子痫前期来处置。但需要定期监测随访,追踪是否进展为子痫前期,或者存在其他肾病。研究表明,蛋白尿不合并高血压的孕妇中,有51%会在分娩前进展为子痫前期。

4 子痫前期早期筛查和干预

4.1 子痫前期的高危人群 子痫前期的早期筛查和干预是女性孕期心血管风险防范的关键之一。子痫前期高危因素包括:高龄产妇(≥ 40 岁)和低龄产妇(<20岁);妊娠间隔 ≥ 10 年;既往妊娠并发子痫前期;有子痫前期家族史;多胎妊娠;抗磷脂抗体阳性;患有高血压、慢性肾脏疾病、糖尿病等慢性疾病;肥胖(BMI ≥ 35);孕早期/首次产检:SBP ≥ 130 mmHg;孕早期/首次产检:DBP ≥ 80 mmHg;采用辅助生殖技术;自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮等。子痫前期病史女性再次妊娠发生子痫前期风险为15%,发生妊娠高血压风险为15%。慢性高血压是既定的子痫前期高危人群^[9]。

4.2 子痫前期高危女性的药物干预 针对高危女性,推荐使用小剂量阿司匹林预防子痫前期。阿司匹林的预防作用可能与其抑制炎症反应、抑制环氧合酶COX-1和COX-2、抑制血小板聚集、调节免疫和血管生成、刺激NO生成等机制有关。2013ACOG妊娠高血压指南推荐对于子痫前期高危女性在妊娠<16周时给予小剂量阿司匹林(60~80 mg/d)。2013ESH/ESC高血压指南推荐PE高危的女性在排除消化道出血高风险后,应从12周起服用75 mg/d阿司匹林,直至分娩。2015中国妊娠高血压疾病诊治指南推荐,子痫前期高危因素者可以在妊娠12~16周起服用小剂量阿司匹林(50~100 mg/d),可维持到孕28周。2018ISSHP指南推荐,对子

痫前期高危人群 16 周前给予小剂量阿司匹林 (75~162 mg/d) 预防子痫前期。该证据源于 2017 年欧洲最大规模的多中心双盲 RCT 研究^[10]。

2015 中国妊娠期高血压指南推荐钙摄入低的人群 (< 600 mg/d) 口服至少为 1 g/d 钙剂以预防子痫前期。2018 年 ISSHP 指南推荐钙摄入量不足的人群 (<600 mg/d) 应该给予 1.2~2.5 g/d 钙剂预防子痫前期。该证据源于 1997 年一项研究, 该研究证实了钙摄入不足人群每天补充钙剂可以预防子痫前期。目前, 也有关于低分子肝素预防子痫前期的研究, 但目前研究结果尚不一致。2018 年 ISSHP 指南不推荐使用低分子肝素预防子痫前期。

5 孕期阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的筛查和治疗

孕期阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSA) 的发生与体重密切相关, 其发病率在孕晚期迅速上升, 是引起孕期血压升高的一个重要原因。研究发现 OSA 可增加妊娠高血压、子痫前期 (2.5 倍)、子痫 (5.4 倍)、胎儿宫内发育迟缓等发生风险^[11]。超重孕妇 (体重指数 25~29.9) 发生 OSA 的风险是体重正常孕妇 (体重指数 <25) 的 3.69 倍, 肥胖孕妇 (体重指数 ≥ 30) 发生 OSA 的风险是正常体重孕妇的 13.23 倍^[12]。尽管在孕期并不提倡减重, 但是肥胖是一个可以修正的子痫前期危险因素。超重 / 肥胖女性在计划妊娠之前提倡减重, 以减少孕期不良结局风险。

孕期 OSA 管理最重要的环节是诊断。肥胖、糖尿病、多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)、颈围较大、胎次较多、高龄和慢性高血压等均为 OSA 高危因素。高危女性最好在妊娠之前即开始进行 OSA 的筛查, 并应在妊娠前三个月常规筛查睡眠障碍性呼吸 / OSA。肥胖、严重慢性高血压、PCOS 的女性, 应在孕中期进行睡眠呼吸监测检查或夜间家庭睡眠监测。所有的患有 OSA 的孕妇, 即便是轻度的 OSA, 也应在孕期接受持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗。CPAP 对孕期睡眠呼吸紊乱的治疗作用的证据充足, 且可以逆转一些不良事件。OSA 患者产后 3~6 个月应复查多导睡眠监测, 重新评估 OSA 的严重程度,

并进行减重等积极的生活方式干预。

事实上, 有 32% ~44% 的子痫是发生在产后。子痫前期亦可在产后首次出现。因此, 无论在妊娠期间血压是否升高, 产后持续测量血压是十分必要的, 这应作为所有女性常规产后检查的一部分。妊娠期高血压疾病的诊治需多学科综合管理。除了降压之外, 生活方式干预、危险因素控制、合并疾病的治疗、远期心血管疾病的预防等都很关键。

参考文献

- [1] Pauli JM, Repke JT. Pitfalls With the New American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2017, 60(1): 141-152.
- [2] Carey RM, Whelton PK. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(5): 351-358.
- [3] Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP[J]. Pregnancy Hypertens, 2014, 4(2): 97-104.
- [4] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy, ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice[J]. Hypertension, 2018, 72(1): 24-43.
- [5] Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 41(1): 16-21.
- [6] Lee-Ann Hawkins T, Brown MA, Mangos GJ, et al. Transient gestational hypertension: Not always a benign event[J]. Pregnancy Hypertens, 2012, 2(1): 22-27.
- [7] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015)[J]. 中华产科急救电子杂志, 2015, 4(4): 206-213.
- [8] Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy[J]. N Engl J Med, 2015, 372(5): 407-417.
- [9] 李玉明, 杨宁. 重视妊娠高血压子痫前期的早期筛查[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 193-196.
- [10] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 613-622.
- [11] Louis JM, Mogos MF, Salemi JL, et al. Obstructive sleep apnea and severe maternal-infant morbidity/mortality in the United States, 1998-2009[J]. Sleep, 2014, 37(5): 843-849.
- [12] Rice JR, Larrabure-Torrealva G T, Fernandez M A L, et al. High risk for obstructive sleep apnea and other sleep disorders among overweight and obese pregnant women[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2015, 15(1): 198.

2018-10-25 收稿 本文编辑: 高 森