

前期。BMI \geq 30是静脉血栓的危险因素,孕期注意评估与预防。描记孕期体重增长曲线,根据体重增长情况给出个体化饮食指导方案。

胎儿监测方面,应考虑到肥胖妇女腹壁较厚对超声检查的干扰作用,母体肥胖限制了产前胎儿超声评估的准确性,绒毛穿刺或羊水穿刺等产前诊断操作的难度增加。需警惕胎儿畸形和生长受限的漏诊,必要时可结合阴道超声检查。

3.3 产时与产后处理 单纯肥胖不是剖宫产术的指征,也不是引产指征。妊娠期肥胖增加肩难产和产后出血的风险,需要分娩前仔细评估胎儿大小,产时加强胎心监护,早期开放静脉,胎儿娩出后积极处理第三产程;由于肥胖加大了硬膜外麻醉的难度,并且增加了麻醉并发症发生的风险,故建议妊娠期肥胖患者于分娩前请麻醉科会诊;肥胖是产后感染和静脉血栓的高危因素,推荐预防性使用抗生素,并予以低分子肝素预防血栓形成;产后建议母乳喂养,继续饮食控制和运动以减轻体重,降低再次妊娠的相关风险^[12]。

随着我国育龄期妇女生育年龄推迟与二胎政策开放,肥胖妊娠的发生率呈现上升趋势,肥胖妊娠的合理管理有助于保障母儿安全。近几年关于肥胖妊娠的相关研究较多,但多呈地域性,缺乏全国范围内的妊娠肥胖流行病学资料,尚未制定国内肥胖妊娠管理的临床规范。随着数字化病例的推广,相信能够尽早实现大样本数据共享,期待多中心大样本的研究成果。

参考文献

- [1] 李晓燕,姜勇,胡楠,等.2010年我国成年人超重及肥胖流行特征[J].中华预防医学杂志,2012,46(8):683-686.
- [2] 中华医学会内分泌学会分会肥胖学组.中国成人肥胖症防治专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(9):711-717.
- [3] Rasmussen KM, Yaktine AL.Weight gain during pregnancy: re-examining the guidelines [M].Washington DC: the National Academies Press, 2009:13.
- [4] Sail H, Chen CP, Sun FJ, et al.Associations of the pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in Taiwanese women [J].Asia Pac J Clin Nutr, 2012, 21:82-87.
- [5] 杜鹃,奚琦,刘学敏,等.我国北方地区单胎足月初产妇孕期体重增长适宜范围[J].中国妇幼保健,2011,26(14):2112-2114.
- [6] Shin D, Song WO.Pre-pregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age

infants [J].Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28 (14) : 1679-1686.

- [7] 苏日娜,朱微微,魏玉梅,等.北京地区妊娠期糖尿病发病情况及妊娠结局的回顾性调查[J].中华围产医学杂志,2016,19(5):330-335.
- [8] Swank ML, Caughey AB, Farinelli CK, et al.The impact of change in pregnancy body mass index on cesarean delivery [J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(8) : 795-800.
- [9] 戴毅敏,邱智华,项静英,等.基于IOM指南的孕期增重与母儿并发症发生关系的研究[J].中国妇幼保健,2016,12:2434-2437.
- [10] 童锦,顾宁,李洁,等.孕前体重指数和孕期增重对妊娠结局的影响[J].中华围产医学杂志,2013,16(9):561-565.
- [11] 于芳,韩凌霄,安艳辰.妊娠期肥胖妇女的营养治疗[J].国际妇产科学杂志,2015,42(4):369-373.
- [12] 宋贵玉,王冰冰,张硕,等.孕期体重增加对妊娠晚期孕妇血脂影响及其与新生儿发育相关性研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(6):576-579.

(2017-02-18收稿)

DOI: 10.19538/j.fk.2017060108

妊娠相关静脉血栓栓塞症防治策略及中国实践

顾蔚蓉,李笑天

摘要:妊娠期和产褥期是静脉血栓栓塞症(VTE)明确的危险因素。妊娠相关VTE主要根据临床症状和体征、加压超声、肺通气/灌注扫描和CT肺动脉造影确诊。其防治首选低分子肝素,少数特殊患者使用普通肝素优于低分子肝素,溶栓治疗或放置下腔静脉滤器应严格把握指征。其中VTE的分娩期处理极具挑战性,需要产科、麻醉科、新生儿科以及血液科多学科协作。近年来中国的VTE发生率有增高趋势,但缺乏实际的发病率数据以及有关VTE防治策略的研究,因此建立适合中国孕产妇的防治策略并采取多学科协作诊治的方式尤为重要。

关键词:静脉血栓栓塞症;血栓防治;低分子肝素;妊娠期;产褥期

中图分类号:R714.2 文献标志码:C

Venous thromboembolic disease in pregnancy:

作者单位:复旦大学附属妇产科医院,上海 200011
电子信箱:guweirong163@163.com

treatment, prevention and practice in China.

GU Wei-rong, LI Xiao-tian. Department of Obstetrics, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China

E-mail: guweirong163@163.com

Abstract: Pregnancy and the puerperium are well-established risk factors for venous thromboembolic disease (VTE). Imaging studies, such as compression ultrasonography, V/Q scan and CTPA, play a major role in confirming suspected DVT or PE in pregnant women. LMWHs are recommended as first-line anticoagulants for thromboprophylaxis and treatment of VTE during pregnancy. If VTE occurs at term, delivery should be attended by an experienced multidisciplinary team. In recent years, the number of pregnant women with VTE increases in China, but there is a lack of actual morbidity and studies about VTE prevention and treatment. There is an urgent need for setting up prevention and multidisciplinary management strategies for Chinese pregnant women.

Keywords: venous thromboembolism; thromboprophylaxis; low molecular weight heparin; pregnancy; postpartum

静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE),妊娠期和产褥期为两者明确的危险因素。VTE在妊娠期可表现为孤立的一侧下肢深静脉血栓形成,或者血栓脱落移行至肺动脉引起PE,后者是孕产妇死亡的主要原因之一。国外报道孕产妇中VTE的患病率为1/1600,DVT的发病率是PE的3倍,PE占孕产妇死亡原因的9%^[1]。

我国2006年有报道孕产妇DVT的发病率为0.052%,PE的发病率为0.003%,孕产妇DVT的死亡率为0.002%^[2]。而近年来,我国妊娠相关VTE的发病率有增高趋势,可能的原因包括:与VTE相关的危险因素如肥胖、高龄孕妇增加;检查手段如加压超声、CT肺血管造影(computed tomographic pulmonary angiography,CTPA)、MRI等的逐渐普及,对VTE的识别和诊断也起到了一定作用。虽然目前已有不少妊娠相关VTE的临床资料报道,但缺乏有关中国的妊娠相关VTE危险因素、防治策略的高级别证据的研究。

因此,本文仅采用极少的国内研究证据,主要引用国外的研究证据,阐述妊娠相关VTE的危险

因素、预防方法、诊治措施。而建立适合中国孕产妇的VTE防治策略是降低我国孕产妇VTE发病率并最终预防PE导致的死亡的关键。

1 危险因素

妊娠本身即是发生VTE的一项危险因素,妊娠期和产褥期母体存在静脉血流淤滞、血管内皮损伤和高凝状态的特点,这些均可能造成VTE风险增加。

妊娠妇女中VTE的发病率是非妊娠妇女的4~50倍,产褥期风险最高,发病率为产前的2~5倍,尤以产后6周内风险最高^[3]。

VTE的风险评估可分为既往存在的危险因素、产科危险因素和暂时性或潜在可逆的危险因素3大类,不同的危险因素其评分也不同(见表1)^[4-5]。

其中值得注意的是:选择性剖宫产术后VTE风险较阴道分娩高2倍,而急诊剖宫产术后发生VTE的风险比选择性剖宫产者高2倍,比阴道分娩高4倍^[6]。

另外,非分娩原因住院治疗(特别是住院时间 ≥ 3 d)也是产前VTE发生的危险因素,这一点值得重视。

研究表明,妊娠期间住院患者与门诊患者相比VTE风险增加18倍,及时出院后风险仍增加,出院后28 d内VTE风险增加6倍。该风险在妊娠晚期和35岁以上孕妇中更高。住院 < 3 d者住院期间和出院后VTE风险增加4倍,住院时间 ≥ 3 d者风险增加12倍^[7]。

我国的妊娠相关VTE危险因素有以下特点:(1)随着生活水平提高,孕妇肥胖现象增加。有报道20例VTE患者,BMI为 27.5 ± 2.5 ,均在超重和肥胖范围。(2)高龄孕妇增加,尤其是在二胎政策开放后。有报道45% VTE患者年龄 > 35 岁。(3)妊娠并发症和合并症增加,75%的VTE患者有妊娠合并症或并发症存在。(4)剖宫产比例高。虽然近年来采取各项措施降低剖宫产率,但既往剖宫产史仍是目前各家医院剖宫产指征中的首位。有报道产褥期的VTE中高达81%为剖宫产术后发病,是妊娠相关VTE发病的重要危险因素。(5)此外,孕产妇住院时间长,存在因先兆流产、早产、胎膜早破等卧床保胎的误区,产褥期长期卧床“坐月子”等陋习,也是造成妊娠相关VTE发病的因素^[8-9]。

表1 妊娠相关静脉血栓栓塞症的危险因素

危险因素	评分(分)
既往存在的危险因素	
既往VTE史(除外与大手术相关的单发事件)	4
大手术相关的既往VTE史	3
高风险的血栓形成倾向	3
内科合并症,如癌症、心肺疾病、系统性红斑狼疮、炎性多关节炎、炎症性肠病、肾病综合征、1型糖尿病肾病期、镰状细胞病	3
一级亲属中不明原因的或与雌激素相关的VTE家族史	1
低风险的血栓形成倾向(无VTE史)	1
年龄>35岁	1
肥胖(BMI>30或BMI>40)	1或2
产次≥3次	1
吸烟	1
静脉曲张	1
产科危险因素	
子痫前期	1
辅助生殖技术、试管婴儿(仅产前)	1
多胎妊娠	1
急诊剖宫产	2
选择性剖宫产	1
中骨盆或旋转的手术助产	1
产程延长(>24 h)	1
产后出血(>1000 mL或输血)	1
早产	1
死产	1
暂时性或潜在可逆的危险因素	
妊娠期或产褥期任何外科手术,如阑尾切除术、妊娠物残留行清宫术、产后绝育术,但除外产后即刻会阴修补术	3
妊娠剧吐,脱水	3
卵巢过度刺激综合征(仅早孕期)	4
感染(如肺炎、肾盂肾炎、产后伤口感染)	1
住院或卧床休息、制动≥3 d ¹⁾	-

注:1)表示2015英国皇家妇产科医师学会(RCOG)指南未予住院或卧床休息、制动≥3 d这一因素具体评分,主要因产前、产后有关这一因素的血栓预防适应证不同

2 预防

妊娠期和产褥期都是发生VTE的危险因素,因此所有妊娠期和产褥期妇女都应重视血栓预防,包括妊娠期保持一定活动量、合理饮食、杜绝单一高脂高糖饮食,避免肥胖;产后充分补充水分防止脱水,及早下床活动促进血液流动等。

2.1 药物性血栓预防适应证 对发生VTE风险评分较高的患者,推荐药物性血栓预防。产前、产后妇女进行血栓预防的适应证有所不同,产后使用药物抗凝的阈值较低,主要是由于产褥期VTE风

险高于妊娠期,且产后抗凝不再需要考虑会引起严重不良反应如胎盘早剥、脊髓血肿和胎儿出血。各国指南均推荐根据产前、产后所存在的血栓形成危险因素级别、数目进行分层管理^[1,4-5,10-11]。以2015 RCOG指南为例,根据表1中所示危险因素的评分决定是否需药物性预防:产前VTE危险因素总评分≥4分,从孕早期即开始血栓预防;产前VTE危险因素总评分为3分,从28周起开始血栓预防;产后VTE危险因素评分≥2分,血栓预防至少至产后10 d;产前住院即予以血栓预防;产褥期

住院时间 ≥ 3 d或再次入院予以血栓预防。对于有明确出血风险的患者,应与血液科专家讨论,权衡出血和血栓栓塞的风险。

2.2 药物性预防方法 临床用以抗凝预防VTE的药物首选低分子肝素(LMWH),其半衰期长、生物利用度高、出血风险小。其副反应如肝素所致的血小板减少(HIT)、骨质疏松发生率也明显低于普通肝素(UFH)。对于出血风险高或严重肾功能损害的患者,UFH优于LMWH。因静脉用UFH的半衰期短,且其抗凝作用几乎可被鱼精蛋白完全逆转,故当需要快速逆转抗凝作用时(如分娩或围手术期),UFH是LMWH的合理替代品。对于严重肾功能不全的患者,因LMWH只通过肾脏代谢,而UFH通过肾脏和肝脏代谢,因此后者优于前者。

根据VTE的风险程度和对抗凝治疗的期望程度,可采用不同剂量的肝素方案。一般进行血栓预防采用的是预防剂量或中等剂量,前者是指使用低剂量的肝素,如依诺肝素40 mg皮下注射,每日1次,旨在减少VTE风险的同时最大程度地减少出血并发症;后者是指根据妊娠期间体重的增长调整预防剂量抗凝,如依诺肝素剂量从40 mg每日2次皮下注射,最大可调整至1 mg/kg每日1次。对于一些VTE风险极高的患者,预防剂量或中等剂量不足以预防时,可采用治疗剂量,如依诺肝素1 mg/kg皮下注射,每日2次。

使用LMWH预防VTE需要重视其风险管理,对于以下情况,LMWH应禁用或慎用:出血性疾病(如血友病、von Willebrand病,获得性凝血病);产前或产后活动性出血;大出血风险增加的患者(如前置胎盘);血小板减少($< 75 \times 10^9/L$);既往4周内急性卒中(出血性或缺血性);严重肾脏疾病(肌酐清除率 $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$);严重肝脏疾病(凝血酶原时间高于正常范围或有血管曲张);以及未控制的高血压(收缩压 $> 200 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $> 120 \text{ mmHg}$)^[4]。

2.3 机械性血栓预防 包括梯度加压弹力袜或间歇气压装置,两者均可促进静脉回流,减轻血液淤滞和水肿,是非妊娠人群预防VTE发生和复发的重要措施。虽然这些预防措施对于妊娠期和产褥期妇女来说都是安全的,但目前尚无充分证据表明妊娠期或产褥期进行机械性血栓预防的有效性。

针对肥胖孕产妇增多的现象,我国已开展较

多的妊娠期体重管理的临床研究,以建立适合中国人群的妊娠期体重增长范围,许多医院也开设了营养门诊,指导孕妇合理饮食,避免过度肥胖。此外,在严格把握剖宫产指征同时,临床医生也开始重视对孕产妇进行避免长期卧床、产后及早下床活动的宣教。但是,目前国内尚无有关妊娠相关VTE预防的临床研究报道,亦无指南或共识供临床医生使用。针对妊娠相关VTE产褥期发病率高的特点,笔者单位自2014年起参照加拿大妇产科医师学会(SOGC)指南结合中国孕产妇的特点制定了产后VTE高危因素评估表,之后又参照2015RCOG指南增加了妊娠期VTE风险评估表,所有孕产妇均在住院后、产时或产后即刻评估是否存在VTE的危险因素,根据不同风险级别使用预防剂量、中等剂量或治疗剂量LMWH,配合使用弹力袜、指导及早下床活动、缩短平均住院天数。自实施以来,2014年至2016年共分娩47 210人次,产褥期VTE发病率仅0.01%。因此,做好预防工作可切实降低妊娠相关VTE的发病风险。

3 监测和诊断

所有妊娠期和产褥期的妇女均应予以临床监测,以发现是否出现VTE的症状和体征。对疑似VTE的患者进一步评估时需侧重于迅速而准确地做出诊断,同时在排除抗凝治疗禁忌证后即开始抗凝治疗。

3.1 监测是否出现VTE的症状、体征 妊娠妇女发生DVT和(或)PE时的临床表现与非妊娠妇女相同,但妊娠时腿部肿胀很常见,呼吸困难、心动过速也是正常妊娠妇女的常见特征。因此,妊娠期VTE的临床表现更缺乏特异性,诊断也更为困难。妊娠期下肢DVT大多见于左侧,是由右髂动脉压迫左髂静脉使左下肢静脉血流淤滞加重以及妊娠子宫压迫下腔静脉所致。因此,如出现单侧、尤其是左侧下肢肿胀且小腿围与健侧相差 $> 2 \text{ cm}$ 需怀疑DVT。尽管DVT最常见于近端静脉(如股静脉),但妊娠期和产褥期盆腔静脉血栓形成的发病率较非孕人群也显著升高,孤立的髂内静脉血栓形成可伴随臀部、腹股沟、侧腹或腹部疼痛。急性发作的呼吸困难、胸痛可能更支持急性肺栓塞而非妊娠相关症状。

3.2 监测D-二聚体水平 通常对疑似DVT的患者进行D-二聚体水平检测,其阴性结果与非妊娠

患者具有相同临床意义,可基本排除VTE。D-二聚体水平随妊娠进展生理性增高,在分娩时达到高峰。目前缺乏妊娠期和产褥期D-二聚体水平的正常参考值范围,因此其阳性预测价值有限^[4-5]。

3.3 胸片检查 所有疑似PE的患者都应做胸片检查。PE导致的异常胸片表现包括肺不张、渗出、局部浸润阴影、局部肺缺血或肺水肿,缺乏特异性,典型的PE放射征象——外周楔形的浸润(Hampton峰)、肺血管减少(Westermark征)很少见。但胸片检查仍存在优势:可能发现其他肺部疾病,例如肺炎、气胸或局部萎缩;胸片结果可指导临床医生进一步选择何种影像学检查手段以确诊PE。妊娠期任何阶段行胸片检查,胎儿所接触的放射剂量(<0.01 mSv)都是可忽略不计的。

3.4 确诊VTE的影像学检查 没有确凿的影像学检查结果不能确诊VTE。加压超声检查(CUS)是用于诊断DVT的首选方法。肺通气灌注扫描(V/Q)和CTPA是两种可直接诊断PE的影像学检查。增强肺血管造影(DSA)曾经是金标准,但随着CTPA的出现及V/Q扫描对于疑似肺栓塞的妊娠女性诊断准确性的提高,DSA已很少用于妊娠人群。

3.4.1 加压超声检查 近端静脉加压超声对于妊娠妇女来说是一项灵敏度、准确性均较高的诊断工具,是妊娠期DVT诊断的首选方法。加压超声显示近端静脉不能被压陷或静脉内无血流信号为DVT的特定征象。如结果阴性但临床高度怀疑,应在第3天和第7天复查超声。然而,加压超声对于盆腔静脉血栓形成和腓肠静脉血栓形成(妊娠期较少见)的诊断敏感性较低。如加压超声结果为阴性,行多普勒超声检查显示髂静脉血流信号减弱可帮助诊断盆腔静脉DVT;使用连续性加压超声检测腓肠静脉DVT的作用也已得到了充分验证。对于超声无法确诊的疑似孤立的髂静脉DVT的孕妇,推荐行磁共振静脉血管成像(magnetic resonance venography)。

孕妇怀疑PE者同时有DVT的症状和体征,应行双侧下肢加压超声检查。确定DVT诊断可间接证实PE诊断,两种情况的抗凝治疗是相同的,无需进一步检查,从而减少了母儿的放射线接触。如果加压超声检查结果阴性,仍然怀疑有PE,应进一步行其他影像学检查。

3.4.2 V/Q扫描 对胸片正常的患者,V/Q扫描仍是诊断妊娠期肺栓塞的首选。典型征象为与通气

显像不匹配的肺段分布灌注缺损。妊娠期的V/Q扫描结果被分为不同的风险类别:正常/极低可能、低度可能、中度可能和高度可能。一般而言,只有当扫描结果为正常/极低可能或高度可能时才可排除或确认诊断。当V/Q扫描正常但临床仍怀疑PE时,应重复或更换检查。

3.4.3 CTPA 当胸片异常且临床怀疑PE,CTPA优于肺通气灌注扫描,因此时行V/Q扫描结果易获得中度可能结果而无法排除或确诊PE。CTPA显示肺动脉的任何分支有充盈缺损可诊断肺栓塞。

CTPA较V/Q有以下优点:CTPA更易获得;可识别其他疾病包括肺炎、肺水肿和罕见的主动脉夹层;胎儿射线暴露量与V/Q相似或更低,但这两种技术的射线剂量远低于造成胎儿畸形、胎儿死亡和FGR的阈值。与CTPA相比,V/Q扫描可能轻度增加儿童期癌症的风险,而母体乳腺癌风险较CTPA低,但这两种情况的绝对风险非常低。

对于妊娠相关VTE的诊断,目前国内多根据临床症状和体征、彩色多普勒超声诊断DVT;PE诊断大多数由CTPA检查确诊,但也有因在基层医院CTPA未普及或家属恐惧放射线暴露拒绝行该检查而仅做临床诊断,少有V/Q检查用于诊断PE的报道。国内文献中髂血管血栓形成仅见个案报道,其实际的妊娠期患病率未知。髂血管血栓形成诊断率低可能与近端静脉加压超声诊断盆腔静脉血栓形成的敏感性较差、磁共振静脉血管成像远未普及有关。因此,重视妊娠相关VTE的危害性,提高其诊断率,除了提高影像诊断技术以外,临床医生也需正确认识各项放射性检查对胎儿及母体的射线暴露潜在风险,引导患者完善必要的影像学检查。

4 治疗

妊娠相关VTE的初始治疗取决于临床怀疑程度、是否有抗凝禁忌证、是疑似PE还是DVT或是二者皆有。

4.1 抗凝 抗凝是VTE的基本治疗措施,可抑制血栓继续蔓延、加速血栓自溶、及时复通血管,从而缓解症状、降低DVT的血栓脱落风险,减少PE等恶性事件发生。

4.1.1 药物 一旦确定需要进行抗凝治疗,初始治疗应采用皮下注射LMWH、静脉用UFH或者皮下注射普通肝素(subcutaneous unfractionated hepa-

rin, SCUFH)。与VTE的预防相同, LMWH为VTE治疗的优先选择。

4.1.2 给药方案及监测指标

4.1.2.1 低分子肝素 应根据体重给药。初始治疗剂量: 达那肝素 200 U/kg, 1次/d; 亭扎肝素 175 U/kg, 1次/d; 或达那肝素 100 U/kg, 每12 h 1次; 或者依诺肝素 1 mg/kg, 每12 h 1次。是否通过监测抗Xa因子活性水平(aXa)调整LMWH治疗剂量尚存在争议。2015RCOG以及2016血栓与止血学会女性健康工作组(GTH)共识仅推荐妊娠期对于极端体重的孕妇, 如<50 kg或>100 kg, 或有其他合并症如肾功能损害、严重血小板减少、虽经抗凝治疗仍有VTE复发, 可考虑监测aXa峰值水平。一般可在给药后4~6h检测aXa峰值, 逐渐调整剂量至aXa达到0.6~1.0 kU/L。初始治疗后是否需要根据妊娠进展调整剂量尚须进一步研究, 鉴于LMWH安全性高, 推荐在整个妊娠期持续使用基于患者体重的LMWH治疗剂量。

4.1.2.2 普通肝素 静脉用UFH的初始剂量推荐应用负荷量(如80 U/kg), 继以连续静脉滴注[如18 U/(kg·h)], 每6h调整静脉给药速度。通过活化部血凝血活酶时间(APTT)对UFH进行监测。注射后6h检测APTT, 调整UFH的剂量以维持APTT为平均对照值或患者基线APTT值的1.5~2.5倍。每日1次监测APTT值, 一旦位于治疗范围内, 改成每1~2周监测1次。如果患者计划长期抗凝, 或计划门诊抗凝治疗, 可将静脉用UFH转换至皮下注射UFH或LMWH。皮下注射UFH的合理初始剂量为每12 h 17 500 U, 随后按10%~30%加量或减量来调整剂量以达到目标APTT值。妊娠期肝素诱导血小板减少症(HIT)风险低, 不必常规行血小板计数监测。但是, 外科患者HIT的发生率高于内科患者, 尤以使用UFH时更多见。因此推荐术后接受UFH治疗超过5d的产妇在第4~14天每2~3d监测血小板计数。

4.1.3 临产和分娩时抗凝治疗 临产和分娩时的抗凝治疗颇具挑战性, 需要产科、麻醉科、新生儿科以及血液科多科协作。一旦分娩发动, 应立即停用LMWH。计划分娩者应在引产或剖宫产前24h停药。大多数产科医生倾向于在妊娠第36~37周时或有早产风险时将治疗剂量LMWH改为UFH。椎管内麻醉仅在治疗量LMWH停用24h或静脉用UFH至少停用4~6h、皮下用UFH至少停用

8~12h后进行。治疗量抗凝治疗的孕妇接受椎管内麻醉应密切监测脊髓血肿的发生。拔管4h后可恢复LMWH治疗, 拔管1h后或分娩4~6h后如无出血可恢复UFH治疗。当足月发生VTE时, 如因计划引产或剖宫产停止抗凝治疗, 则复发血栓形成的风险增加, 可置入临时性的下腔静脉滤器(IVCF)。

4.1.4 产后抗凝治疗 阴道分娩后6~12h、剖宫产术后12~24h即可恢复抗凝治疗。肝素和华法林均可用于哺乳期。如患者选择产后继续LMWH治疗, 应维持产前使用的剂量和用法。如患者选择产后换成华法林治疗, 应避免在产后5d内使用。应同时使用华法林与肝素至少5d, 期间每日监测国际标准化比值(INR), 当连续2d INR达到2.0~3.0的目标范围时可停用LMWH或UFH。有产后出血风险的患者应推迟使用华法林。妊娠期相关VTE的抗凝治疗应至少持续至产后6周, 以使整个治疗阶段至少3个月。在停止治疗前应评估血栓形成的持续风险。

4.2 溶栓治疗 目前还没有溶栓剂如尿激酶、链激酶致畸性的报道, 但是母体出血的风险很高。因此, 妊娠期溶栓治疗的惟一指征为危及生命的DVT或严重PE^[11]。如患者不适合溶栓治疗或濒死, 应与心胸外科专家讨论考虑行紧急血栓清除术。

4.3 下腔静脉滤器 除非经抗凝治疗仍有PE复发或有抗凝治疗绝对禁忌证存在, 妊娠期相关的VTE不推荐使用IVCF。急性期(<7d)、亚急性期(<30d)的静脉血栓尚不稳定, 分娩时存在血栓脱落的风险, 可考虑在分娩前放置可回收或临时性IVCF。每例病例均需个体化评估, 需考虑滤过器放置的风险和并发症, 如滤过器移位、断裂、穿孔。此外, 必须考虑放置滤过器的放射线暴露时间, 使胎儿的射线暴露最小化。

国内妊娠相关VTE的治疗均首选LMWH, 不常规行溶栓治疗, 有报道20例妊娠相关VTE中仅1例大面积PE患者采用大剂量尿激酶溶栓治疗3d后, 以剖宫产术终止妊娠, 术后48h开始给予小剂量尿激酶溶栓治疗, 未出现出血并发症及PE复发^[9]。但也有报道2例PE行溶栓治疗后其中1例出现持续呼吸道出血, 抢救无效死亡^[8]。故溶栓治疗需严格掌握指征, 仅限于大面积PE。有关妊娠期使用IVCF的安全性和有效性也有报道, 对近期

发生PE、抗凝时间<30 d而面临分娩者,在分娩前放置可回收IVCF,均在产后12 d成功回收,未发生介入手术并发症,因此认为IVCF是应对因分娩而暂停抗凝治疗、预防产程中血栓脱落造成致命性PE的有效方法^[9]。但目前国内有关妊娠相关VTE的治疗实践报道仅限于临床病例的回顾性分析,尚缺乏设计良好的前瞻性研究以比较不同的治疗方法、确定抗凝治疗的最佳剂量及持续时间。

妊娠相关VTE已成为影响围产期母婴生命安全的重要危险因素之一,应引起临床医生的高度重视。探讨适合中国孕产妇的方法、积极有效防治VTE尤为迫切和重要。产科医生应担当起责任和挑战,与麻醉科、新生儿科以及血液科等多学科协作联合诊治,切实降低妊娠相关VTE的发生率并最终预防PE导致的孕产妇死亡。

参考文献

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians.ACOG Practice Bulletin No.138: inherited thrombophilias in pregnancy [J].Obstet Gynecol, 2013, 122: 706-717.
- [2] 刘宝瑛,钟梅,余艳红,等.围生期DVT发病率及其高危因素的流行病学调查[J].广东医学,2006,27:266-267.
- [3] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al.Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study [J].Ann Intern Med, 2005, 143:697-706.

- [4] Thomsen AJ, Greer IA.Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management (Green-top guideline No.37b)[J].Royal Coll Obstet Gynaecol, 2015:1-32.
- [5] Linnemann B, Scholz U, Rott H, et al.Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis.Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism- position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH) [J].Vasa, 2016, 45(2):103-118.
- [6] Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM.Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case - control study[J].J Thromb Haemost, 2008, 6:905-912.
- [7] Abdul SA, West J, Tata LJ, et al.Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population-based cohort study from England[J].Br Med J, 2013, 347:f6099.
- [8] 胡晓雨,禹虹,边旭明.妊娠期及产褥期血栓栓塞16例临床分析[J].中华围产医学杂志,2011,14(12):724-728.
- [9] 孙平,董典宁.妊娠合并静脉血栓栓塞性疾病20例临床分析[J].中华妇产科杂志,2011,46(12):911-916.
- [10] Chan WS, Rey E, Kent NE, et al.Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada.SOGC clinical practice guideline No.308: venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy [J].J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36(6):527-553.
- [11] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al.American College of Chest Physicians.Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J].Chest, 2016, 149(2):315-352.

(2017-03-01收稿)

读者·作者·编者

本刊关于参考文献著录的重要启事

本刊编辑部在审阅作者来稿过程中发现,英文参考文献著录中存在较大问题,主要表现在以下几个方面:(1)姓名著录错误,如将意大利人或欧洲人的名当成了姓,完全颠倒[正确著录格式为:作者的姓在前(不缩写),名在后(缩写)]。(2)被引用文章的杂志名称错误。(3)被引用文章题目著录不全,等等。为避免由于文献的书写错误造成读者检索困难,同时也为避免削弱文献的学术价值,请作者投稿之前务必在Pubmed数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)上核查文献。参考文献著录格式详见本刊稿约。

《中国实用妇科与产科杂志》编辑部