

专家论坛

DOI: 10.19538/j.fk2019040111

妊娠期高血压疾病在真实临床世界实践之辨析

杨 孜

关键词: 妊娠; 高血压; 子痫前期; 临床; 实践

Keywords: pregnancy; hypertension; preeclampsia; clinical; practice

中图分类号: R714.24*6 文献标志码: C

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders in pregnancy)是严重威胁母婴健康和生命的产科常见病症,造成的孕产妇死亡约占妊娠相关死亡总数的10%~16%,不过有一半相关孕产妇死亡可以避免。孕产妇死亡事件和重症案例可以发生在各级医疗机构,而且存在的诊疗问题涉及各个环节并有其相似性。需解决的关键问题就是提高临床认知、临床思维和临床处置的实践能力。目前将妊娠期高血压疾病概括为妊娠期高血压、子痫前期-子痫综合征、慢性高血压伴子痫前期、慢性高血压4类。尤其是子痫前期-子痫是导致孕产妇及围产儿病死率升高主要原因。现今我们已经深刻认识到子痫前期-子痫更是存在多因素发病异源性、存在多发病机制和多通路致病的异质性,这个“多”字,就提升了临床要求的高度,要求产科医生在真实的临床世界实践中对复杂事物学会辨识、掌握辨析、把控诊疗,从而做好预防监控和处理,旨在获得最佳临床效果和避免可补偿的不良事件的发生。本文就妊娠期高血压疾病尤其是子痫前期-子痫综合征的“三多”发病特点阐释临床实践辨析要点。

1 妊娠期高血压疾病分类和诊断标准辨析

1.1 关于妊娠期高血压疾病分类中相关数字 目前大多数国家和学术组织包括我国妊娠期高血压疾病2015版指南还是采用4分类法^[1-2]。其中有些数字的确定也非新东西,如妊娠期高血压和子痫前期发病的界定孕周为孕20周后;产后12周是确

定妊娠相关高血压还是慢性高血压的最后判别时间;收缩压140 mmHg和舒张压90 mmHg是界定高血压的数值;高血压基础上的各重要器官和系统受累,包括了胎盘-胎儿受累都是患病者。

1.2 关于诊断分类辨析

1.2.1 无论分类标准如何变化但医疗对象不变之对应性始终存在 目前各国颁布的妊娠期高血压疾病诊断分类标准有大同也存小异。虽曾有历史时段将子痫前期称为妊娠中毒症且发病时间界定在妊娠24周,但现时都统一在妊娠20周后出现的高血压伴蛋白尿抑或其他系统受累包括胎盘-胎儿受累。这是基于现时对疾病认识的进步。伴随对妊娠期高血压疾病认识的扩展和加深,相信诊断分类标准还会变动,但是临床医疗对象不会变。

1.2.2 关于不同高血压标准辨析 除了140/90 mmHg高血压界定标准外,还有几种血压变化情况不能忽视:(1)诊室高血压也称白大衣高血压。(2)高血压前期(prehypertension,指收缩压121~139和(或)舒张压81~89 mmHg之间)。(3)相对性高血压,存在两种可能,1种是指血压虽未达140/90 mmHg,但孕妇血压较基础收缩压和(或)舒张压升高30或15 mmHg;另1种血压迅速升高但仍未达140/90 mmHg也被称作δ高血压,这2种情况都是指相对性高血压。(4)也有人提出隐匿性高血压。(5)此外,更有人提出一过性高血压、短暂性高血压。

对于上述几种状况,则临床辨析至关重要。要重视白大衣高血压和相对性高血压,注意这类人存在着血压调节和基础病理状况问题,是发展为子痫前期的基础因素,需要注意动态监测血压变化和排查基础病理状况及隐匿存在的疾病问题;对于高血压前期,已经提示血压在正常高限,

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(Z171100001017231);国家自然科学基金(81370723)

作者单位:北京大学第三医院妇产科,北京100191

电子信箱:zi_yang2005@126.com

也存在血压调节问题,更是风险因素,尤其存在继续发展问题和潜在高血压能否被发现问题;相对性高血压的两种状况都是着意在谈血压的升高幅度或血压变量值,例如子痫患者中就有20%只存在相对性高血压状况;所谓一过性、暂短性高血压,更是存在临床监测到位与否的问题,还存在机体自我调节和平衡问题,也存在发展问题;关于隐匿性高血压,“隐匿”就是貌似“正常人”存在着高血压,关键是能否被及时发现的问题。因高血压是数值的定论性状况,又是连续的变量,所以能否被及时发现是根本,能否在貌似正常者发现隐匿者则需要医生的高度警觉性和深度探查力。

总体看,上述状况都存在不良基础血压调节问题,也存在机体在应激或负荷状况血管调节问题,更存在发展问题。此外,“发现”与“发病”是不等同的概念也存在不等时问题。因血压为连续性数值变化,所以临床存在监测局限性和不可能连续性问题。人体血压并不是恒定值,不仅存在日变化更存在着孕期变化,还包括机体适应性调节变化,更包括疾病严重程度衍变,各种情况还都包含发现和展现间的对应性问题。例如,对于妊娠期一过性高血压或短暂性高血压更是存在诸多变数于其中,而对存在高血压的易感者或高血压风险者注意排查,可以发现貌似正常但实质存在的高血压。所以,对于数值性变化的血压若在动态监察中做出“高”之诊断并不难,关键是如何确定好监察起始点及如何突破监测时间局限性的问题。可见,上述几种血压状况都需要更为主动、更为严密的动态监测,包括自我监测和动态血压仪检查,包括医生对母体整体状况的辨识辨析。

1.2.3 维持良好血压水平 无论高血压的诊断标准是140/90 mmHg,还是把以往的“高血压前期”纳入高血压从而将诊断界值降到了130/80 mmHg,或者还会有不同标准被提出,处理关键在于将血压控制在最佳水平。不要等到发生了重度高血压才想到预防和处理,不论是常规性降压还是严格的强化降压,维持良好的控压水平才可以减少重度高血压、减少重度子痫前期,才可以延长妊娠时限^[3-4]。当收缩压121~139 mmHg和(或)舒张压81~89 mmHg就要注意,不论称其为正常高限值、还是称其为高血压前期抑或被纳入高血压范畴,生活习性和饮食及环境因素调整都是首位干预措施。生活习性和饮食及环境因素调整以及药物都

是不同血压水平情形下的干预手段,良好的控压水平是最关键性指标。

1.2.4 不忽视蛋白尿 蛋白尿虽然不再是限定子痫前期-子痫诊断的必须标准,但仍是一项重要客观临床指标。尿蛋白水平既不单纯作为终止妊娠的标准,也不是早发子痫前期期待治疗的禁忌标准,除了要注意排查母体基础疾病外,其出现以及严重程度仍然是追查以及做出疾病诊断和进行病情评估的重要信息^[5]。近年就有因临床忽视蛋白尿导致走向重度子痫前期及孕产妇死亡案例发生。

1.2.5 胎盘-胎儿受累是子痫前期表现之一,也是重症表现之一 不同于美国^[2],在我国和某些国家始终是子痫前期诊断标准之一。无论是在选取期待治疗还是考虑积极终止妊娠时,母儿双方安危和利益都是临床考虑的关键因素。即便早发子痫前期,当胎儿有危险时也要终止期待治疗。

1.2.6 妊娠期高血压(gestational hypertension)诊断存在变数 因存在妊娠20周后才就医者,在此类诊断者中即有发展到子痫前期可能,又可能诊断时已为子痫前期首发症状,也可能是存在不同成因和程度的慢性高血压者(包括原发或继发高血压),需多角度分析;未发展为子痫前期者还要在产后排除慢性高血压。不仅有就医晚于20孕周问题,更有些孕妇不能提供孕前病史或就医史,所以对孕期慢性高血压的诊断也存在不确定性和变化性,这是中国的实际情形,一是需要从母体包括心脏等其他器官的病理状况、眼底以及生化指标等判断,二是在产后12周确诊。但当产后或产后6周持续严重高血压时,要及时再次排查有无引发慢性高血压的各种疾病。

1.2.7 注重评估子痫前期严重程度 以往分类诊断标准做轻、中、重度或简单设有轻度与重度的区分,不利之处是无论临床研究还是基础研究中都误导了某些人将其看成不同的疾病或割裂分析,缺乏动态和发展的眼光看其演变。目前分类中不再设“轻度”分级,避免将“轻”与“重”割裂看待成不同疾病。要注意病情和病程存在动态递进性和发展性、更是有迅速衍变性。其实病情发展和衍变与疾病的发生基础和干预处理等还存在诸多关联。当达到任何一项重度子痫前期临床表现时就可考虑为重症子痫前期,但是,实践中不要忽视未成重度者向重度发展可能或迅速衍变可能,各种

重度标准可以是显现的,也可能是亚临床的,有时出现类似火山喷发可能,也可能是被临床已忽视或漏诊误诊的重度者^[5]。

虽然目前有人不建议采用“轻度子痫前期”而以“非重度”取代之,但是,只要有“重度”“重症”“重型”子痫前期诊断标准的存在就是在默认存在着轻重之分,就是默认了分类中轻与重的存在,要么就是在暗指存在的抑或“轻度”抑或“较轻”的未达“重度”子痫前期。轻与重是对应之词,无论如何编排称谓,医生面对的医疗群体或对象无实质改变,关键取决于对不同临床病程和病情者如何对待,能不能将走向重度者及时阻抑在发展的路上。

1.2.8 各国重度子痫前期标准并不统一 美国和加拿大的差异最明显。重度子痫前期可以单一表现在症状或体征抑或实验室等多方面形式;更需要立即终止妊娠者;也有子痫前期早发者可以作为短时间期待治疗对象;还有需要短期监测和给予促胎肺成熟治疗者;对不同程度的病例需要分层对待和处置。

2 发病风险多因素分类辨析

2.1 认识发病风险因素存在异源性

2.1.1 母体方面 单一从母体方面来看,就可以清楚看出子痫前期发病风险存在多因素异源性影响。包括母体年龄、体重、子痫前期家族史、既往子痫前期病史尤其是早发或重度子痫前期史以及存在的内科病史或隐匿存在的疾病;其他有初次妊娠及妊娠间隔时间等、此次妊娠孕早期或首次产前检查时血压问题、孕早期24 h尿蛋白定量 ≥ 0.3 g或持续存在(随机尿蛋白量 $\geq 2+$)等,多胎妊娠等也被认为是子痫前期发生风险因素,这些也被国外看作中度风险。而高度风险因素就是指母体存在的或潜在的基础内科疾病及病理状况包括高血压、肾脏疾病、糖尿病和自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征等。

2.1.2 其他方面发病影响因素不可忽视 包括孕期饮食营养和环境;孕期保健质量;母体高血压或心血管疾病遗传异质性;某些胎儿疾病或胎盘疾病的发病影响等;另一重要点是孕妇医疗依从性,孕妇口中的“其他人说”或是网络媒介抑或身边其他人对其意识干扰,孕妇辨识能力和对医嘱消极执行是影响诊疗效果因素之一。

2.2 发病风险因素辨析

2.2.1 不同风险因素不同处置 可以清楚看出仅母体方面就存在发病风险多因素异源性,相对于此,就需要不同的分类排查方法和不同的预测预防和干预手段,更需要在孕前抑或孕早期或者任意孕期首诊时都要排查,而且要贯穿在整个孕期。要看到常规性孕前和孕期检查内容以及孕妇及备孕者自身诸多局限性,对于多样性的风险因素,需要注意再排查和再筛选问题,并注意必要的检查内容扩展性。例如生育年龄存在的自身免疫性疾病往往是隐匿的,万不可直到出现34孕周前早产或胎死宫内或子痫前期才考虑排查,更不要等出现不良妊娠“史”后才予重视。

虽然流行病学特征曾揭示,子痫前期多发人群有首次接触绒毛组织的初次妊娠者;暴露绒毛组织过多者如葡萄胎;既往存在血管性疾病如慢性高血压、糖尿病等;有妊娠期高血压疾病遗传倾向者。而近年研究揭示多发人群有:无规律产前检查者、产前保健不适当者、母体基础疾病或病理状况存在者、有妊娠期高血压疾病遗传倾向者、复发者存在着多方面因素如母体持续病理问题等,还有产前保健存在医患双方“人”的因素影响等。我们不仅要从异源性更要从母体个体异质性认识发病风险。有研究显示子痫前期者存在近期心血管疾病风险,这样的研究结果提示我们要考虑到子痫前期更可能是这类母体在妊娠负荷应激状况下的一种机体适应性或反应性的病理改变结果,揭示出早已存在的母体心血管疾病异质性问题,是发生子痫前期的起源,这是对以往认知子痫前期者是远期心脑血管疾病或肾脏疾病发病风险的另一种因果关系的最好阐释,这一类子痫前期者本就存在母体发病基础问题。

2.2.2 孕期存在的致病因素 孕期营养饮食和环境及孕期保健质量是贯穿整个孕期的发病风险因素,包括妊娠妇女的医疗依从性问题,可以是子痫前期发病独立诱发因素,直接影响到胎盘和胎儿双重发育,但这些往往在临床研究中被忽视在分析内容之外,这是整体防范子痫前期发病的重要管理内容^[6]。

2.2.3 来自胎盘和胎儿自身的致病因素 某些胎儿和胎盘疾病就是子痫前期发病影响因素,这一点是需要提高认识和注意排查的。例如胎儿脂肪酸氧化缺陷可致母体子痫前期尤其重度子痫前

期、HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet, HELLP)综合征和妊娠期脂肪肝表现,胎儿肿瘤如胎儿肾上腺神经母细胞肿瘤及某些疾病也可成因;胎盘发育障碍更是子痫前期发病基础。相对这些不同发病成因就需要不同干预手段。

3 子痫前期多机制和多通路发病临床辨析

3.1 认识子痫前期多因素-多机制-多通路致病推动临床分层分类管理 我们多年临床和基础结合研究已经揭示子痫前期-子痫发病存在多因素-多机制-多通路致病。可以几种因素相互影响或触发,但没有任何单一因素能够解释所有子痫前期病因和发病机制。早发和晚发重度子痫前期可能存在不同病因和发病机制,遗传异质性和母体基础病理状况可能是触发子痫前期的个体因素,是复杂临床特征的潜在实质基础,也是临床开展分层分类管理依据^[7]。

3.2 认识多机制多通路发病机制提升临床辨析切入点 认识多因素-多机制-多通路致病有助于抓住临床认知和处理辨析切入点:多种可能和复杂病因、不同发病机制和通路都揭示了发病者不同质性;多变的临床表现、复杂的病理变化以及多系统、多器官不平行受累构成了母胎临床特点;早发和晚发重度子痫前期存在不同病因和发病机制;母体基础病理状况和遗传异质性是触发子痫前期复杂临床表现潜在因素。认识子痫前期-子痫临床表现复杂性和不平行性,认识不同个体存在不同靶器官受累触发机制,从而在临床方面进行亚分类和分型,有针对性根据个体不同病因和发病机制采用不同的预测预防和有效处理措施^[7]。

4 子痫前期风险因素筛选评估和预测与预防辨析

4.1 风险因素筛选评估是防范第一步但不等同于预测 子痫前期-子痫多因素-多机制-多通路致病的综合征性质更清楚揭示单一预测方法和整齐划一预防手段难以在所有子痫前期发病者奏效。将所有子痫前期-子痫发病风险因素进行筛选和评估并给予干预是防范子痫前期-子痫的第一步也是重要关口,但将其作为预测指标并不严谨,包括早孕期平均动脉压。风险因素筛选和评估和预测指标不能等同而论。

4.2 要看到血生化预测指标存在的临床问题 曾经的或推向市场的研究性预测指标包括内皮损伤、氧化应激、滋养细胞浸润能力、遗传等方面,但多数临床预测价值较低或尚待进一步研究。目前较为聚焦的有血管生成因子与抗血管生成因子、表观遗传学指标等。尤其是胎盘功能标志物研究。在某些子痫前期患者血清可溶性络氨酸激酶受体1(sFlt-1)升高,胎盘生长因子(PlGF)降低,sFlt1:PlGF比值发生变化,但要注意,并非所有子痫前期是统一模式变化。近年已经有研究揭示不同子痫前期风险人群存在不同血清标志物的分子水平异质性问题。而在真实的临床世界要解决的预测问题也绝对不是满足于在20孕周后抑或24周后被告知1周内不会发病这样的短期效果;相对于报之以4周后会发病的预测结果,临床医生更不会“坐观其成”袖手旁观的接受或等待“事件”发生,更不会脱离临床其他因素考量而简单依赖如此“预测”数值界定范围就谈终止妊娠问题。近年又有新的类似研究结果的预测指标如糖基化纤维蛋白的发现等等。发病是多因素的,个体是异质性的,临床是复杂的,其实,不论是何种指标,面对复杂的子痫前期,更需要多方面相结合的应用性探索,尤其不能脱离真实的临床世界的各种因素。

4.3 关于子宫动脉多普勒(Doppler)血流测量如何不过度使用 现在有这样一种临床现象,经常会看到孕妇拿着早中孕期子宫动脉Doppler血流测量报告惊慌就诊或被转诊而来,甚者于不远万里就此问诊者。其实,子宫动脉Doppler血流测量早就被尝试用于子痫前期预测,但目前这种过度检查即使在美国也并不被看做是一种适合临床应用的方法^[8]。我们的临床研究也显示有无子宫动脉切迹都可以发生或不发生子痫前期,只不过有切迹可能与早发子痫前期多有相关,关键在于高质量保健。

4.4 预测方法存在的临床困惑、瓶颈和挑战 在子痫前期出现明显临床症状之前已存在一定时间的病理生理改变。目前研究了多种预测指标,主要针对胎盘功能、内皮和凝血的激活及系统炎症等方面。虽然试验研究显示各种预测方法的一定程度有效性,但临床报道结果并不一致。还有大多数预测方法复杂昂贵,成本较高,无可靠有效、经济并适用于临床的方法。此外最关键点是亚分类病因学对症才是提升预测高效的前提。子痫前

期不同高风险人群间在血清学标志物分子水平和蛋白组学方面虽略有重叠但还存在明显的差异,这是对综合征性质疾病的预测及预防都不能采用模式化或单一手段的基础,进行亚分类亚分型的基础与临床共结合研究是发展方向。

5 临床预防手段的实用性辨析

5.1 注重饮食营养环境调整 饮食营养是贯穿孕期的重要发病影响因素,尤其对于我国人群保证蛋白质摄入不得忽视,此外,对于不同盐代谢和食盐习惯人群给予相应控盐指导是我国不同于西方的保健内容。

5.2 关于小剂量阿司匹林(low-dose aspirin, LDA)应用辨析 在20世纪80年代Wallenberg首先提出LDA可以预防子痫前期到现在已经应用广泛,且应用剂量范围也宽泛到50~150 mg。研究显示孕期LDA可以较程度上降低子痫前期、34周前早产以及胎儿或新生儿死亡、小于胎龄儿、孕产妇死亡等发生率。继2014年美国预防医学工作组(United States Preventative Services Task Force, USPSTF)提出LDA应用范围后,美国妇产科医师协会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)于2016年发布支持实践公告,2018年ACOG再次发布了LDA应用的推荐建议,应用内容几乎相同,推荐剂量为81 mg/d,用于子痫前期高度风险和一项以上的中度风险人群^[9-10]。无论是USPSTF还是ACOG也都认为应用范围太过宽泛,也承认LDA是否能改善早期胎盘灌注尚不清楚,同样,在预防某些女性子痫前期确切机制也不确定。其实近年研究结果也现分歧,几项随机双盲大样本对照研究都显示小剂量阿司匹林未能显著降低子痫前期发生率,反而某种程度会增加胎盘早剥发生率。2017年有报道可以降低34~37孕周间子痫前期早产,但未见该研究在34孕周前的差异结果。看来不仅在临床预防效果存在差异,更有研究显示在不同风险人群存在的血清学标志物分子水平差异中也存在预防效果差异。LDA并不能预防所有子痫前期-子痫发病,在真实临床世界,最好还是进行风险筛选和指证性评估才能不出现过度医疗。如对于存在子痫前期史者仍需要积极排查前次发病因素,无适应证者大可不必应用LDA,临床上不少因前次妊娠存在的饮食营养问题和保健质量问题发生重度子痫前期再

次妊娠予以矫正而不需LDA的成功妊娠案例;对于存在自身免疫性疾病者,单纯LDA既不能起到预防子痫前期作用,也不能起到对自身免疫性疾病的治疗作用,此时需要更精准的对症性药物干预,例如低分子肝素、羟氯喹或肾上腺皮质激素的应用;对于存在心血管病因素和代谢风险因素以及饮食环境因素致病者,更重要的是孕期的对症管理而不是依赖LDA;针对孕妇高凝和易栓因素对胎盘-胎儿的影响可能还需孕前抑或孕早期的低分子肝素等抗凝药物。ACOG不推荐用于不明原因死胎和早产及胎儿生长受限的预防^[9-10]。从这一点也不难看出还需要临床实践者先要认真分析病因后再下药,死胎和早产及胎儿生长受限都是有复杂因素促成的临床结果,某些与子痫前期共享发病机制和诱因,对于这类群体更需要认真仔细的查找前次发生原因,在蛛丝马迹中寻线索,对排查出的基础疾病或问题在孕前或尽早行专科评估,以便获得针对性药物及时治疗 and 子痫前期预防的双重目的,近年存在滥用或盲目依赖信赖于LDA的现象已经播散到产科学科以外^[6],产科人要想避免过度医疗就要学会临床辨析。

5.3 抗氧化剂的选择性应用 氧化应激在某些子痫前期-子痫发病机制中起着重要中间介导作用,患者血液中抗氧化活性显著降低,近年来许多试验研究通过补充外源性抗氧化剂如维生素C、维生素E来预防子痫前期-子痫,但研究结果也不一致,主要存在着研究对象的选择性以及赋予剂量的高低问题。虽然抗氧化剂预防应用不被推荐,但是,对不喜食新鲜蔬菜孕妇,补充维生素C仍积极可行;对于存在明显氧化应激底物增加者如存在脂代谢或脂肪酸代谢障碍者,外源性抗氧化剂可能仍是预防必要组成部分,临床中对于指征性高危人群考虑有选择性应用而非不全用^[6-7]。

5.4 预防方法临床应用价值辨析 各种预防措施临床结果多存在差异,主要由于研究对象的异质性及其病因和发病机制的差异性。子痫前期-子痫病因和发病机制复杂,不同预防方法应用在不同成因人群间不可能不存效果差异,采用个体化即基于患者异质发病基础的预防方法是有的放矢之路。

此外还要注意预防措施中被忽略部分。来自于医患双方之人的因素是预防中重要组成部分。例如关于孕期运动问题,有研究比较妊娠前活动

情况,运动量较大妇女患子痫前期风险较不活动或活动量极少妇女降低78%。不过,这样的研究结果应用于临床需要考虑孕妇个体异质性和生活习性,而运动定量更要考虑个体差异,最关键是个体运动增量问题,而简单的标配模式不可取。在临床上我们看到盲目运动下宫颈进行性缩短、宫口扩张以及胎囊突入阴道的案例不少,对其治疗方法极其简单,就是休息、停止盲目固定量模式运动。

6 子痫前期病理生理和临床特点辨析

6.1 子痫前期发病病理生理辨析 有很长一段时间大家都认可了子痫前期-子痫为二期疾病(two-stage model of disease)之说。现在,对早发与晚发疾病之间发病机制差异和临床特点研究看到了不同,不同触发机制决定了不同个体表现出不同器官损害临床特征,伴随对子痫前期综合征性质认识,孕前和围孕期的病理生理阶段已受到关注,“蜕膜子痫前期”、“螺旋动脉子痫前期”等“亚型”研究揭示了远不止“二期”问题,若考虑到母体基础病理状况和孕期因素影响,更可能为三期、四期甚至更多病理过程,这会使看临床问题的视野更宽广。

6.2 疾病临床特点辨析 子痫前期-子痫临床表现错综复杂,各种器官系统损害可以一触即发。对患病个体而言,病情发展轻重缓急以及个体器官受累差异性更可能与子痫前期-子痫的综合征性质有关,决定了个体间发病及类型等异质性表现:临床存在发病时间不同,疾病进程缓急不同,靶器官受累存在不平行性,临床表现存在个体复杂性,疾病首发症状存在多样性,临床表现可以不典型性。例如HELLP是子痫前期严重表现之一,但10%~15%的HELLP综合征者可以没有高血压和蛋白尿。也有妊娠20周前不伴子痫前期的早发HELLP综合征,这种情况更多与母体基础状况如自身免疫系统疾病或其他血栓性微血管病有关,需要及时排查。

6.3 及时排查临床表现共享疾病 对于早发子痫前期、重度子痫前期和HELLP综合征表现要及时检查和排查自身免疫性疾病(AID)、溶血尿毒综合征(HUS)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)等。例如关于如何认识HELLP综合征,其实“HELLP”从开始“问世”也并不是作为一个疾病被提起,而是

以临床症状集结词提出,是“溶血”和“肝酶升高”及“血小板降低”三症状英文首字母集结表示;作为综合征,可以是重度子痫前期严重并发症,也可以在其他血栓性微血管病如HUS、TTP以及自身免疫性疾病等表现出来。在重度子痫前期、早发子痫前期或“HELLP”出现时要及时查找这些母体基础疾病。不查不知道,临床上不断发现某些反复子痫前期或合并“HELLP”者存在这些母体临床或亚临床基础病理状况。还有,某些重度子痫前期的发病就是与母体1型糖尿病或甲亢有关。

7 临床预警辨析

7.1 产前预警信息临床辨析 基于我们的临床研究结果提出了预警信息: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、血小板进行下降趋势和血小板降低、低蛋白血症等。出现预警信息要及时追查可能发生原因及全面评估。虽有人说约80%孕妇能出现不同程度水肿,其实,良好的孕期保健和膳食管理,在无内科疾病孕妇群体并不会发生水肿。孕妇体重增加受诸多因素影响需多方面评估。出现尿蛋白要排除污染,尤其在收集24 h尿液时更易被污染,同时注意有无肾脏疾病及自身免疫性疾病。正常人血压存在特征性杓型昼夜变化模式,偶测血压并不能反映24 h血压变化,教会孕妇自我监测,或采用动态血压仪监测,了解真实血压动态变化,早期发现存在血压异常,早期发现“隐匿”下的真实问题。子痫前期除有白蛋白合成分泌和吸收障碍,还存在白蛋白功能障碍,许多患者即使临床上还没有出现大量蛋白尿但已有明显低蛋白血症。白蛋白迅速下降不仅是重症时表现,还可能是子痫前期前驱症状之一。通过血小板降低和下降趋势,可追查到自身免疫性疾病或早期潜在的亚临床子痫前期或HELLP综合征。胎儿生长受限抑或延缓趋势都可以是子痫前期首发症状,早发现可早阻抑在发展路上,并不是发展达诊断标准时才给予干预^[11-12]。

7.2 胎盘即是子痫前期发生发展中心环节也是中间环节辨析 不要仅仅将胎盘看做发病的中心环节,要认识到胎盘也是不良妊娠发生发展中间环节,就会注重母-胎盘-胎儿监测共结合性。从胎儿问题查找母体问题,从母体问题想到胎儿的影响,母体疾病影响胎盘胎儿发生发育,胎盘因素可

以影响母体也可以影响胎儿,胎儿疾病也会影响母体。

7.3 注意尚无临床表现之下的隐匿问题 对于存在风险因素和预警信息者注意追查尚无其他临床表现之下的隐匿问题。例如眼底检查可以发现临床上尚未监测到血压明显变化前的小动脉痉挛阶段;在妊娠中期出现不良发展趋势是追踪线索,如亚临床阶段的低蛋白血症就可是首发症状之一;子痫发作前期可以有些征兆,但所有征兆又都不具很好阳性或阴性预测价值,有的并没有发现临床高血压,有的仅存在实验室检查指标异常;所以防范关键在于提高对疾病认识和预警能力,需要医生的整体病情分析和临床监控。

8 如何做好早期诊断疾病监控辨析

8.1 出现首发症状后监控辨析 注意子痫前期首发症状存在多样性,可以首发单纯血压升高,首发单纯蛋白尿,也有其他首发临床症状,部分患者以其他器官损害表现或实验室检查异常为首发症状,是个体发病异质性表现,记住,诊断之日也并非发病之始,发病之始靠你要努力发现。

8.2 达诊断标准者监控辨析

8.2.1 监控不忘鉴别诊断辨析 监控取决于对孕妇及胎儿安危状况评估,既不需要复杂和昂贵手段,还要避免过度监测和漏诊;注意病因查找及监测,及时排查母体其他内科疾病,如发病急并存在消化系统临床症状者注意与重症急性胰腺炎相鉴别,注意及时检查血脂脂肪酶和淀粉酶,子痫前期几乎不存在血脂脂肪酶和淀粉酶升高;母体-胎盘-胎儿整体状况综合评估和分析。

8.2.2 靶器官损害监控辨析 子痫前期各系统累及有不同层次,避免靶器官严重并发症发生是改变母儿不良结局重要环节之一。重度子痫前期靶器官损害存在不平行性,根据个体异质性和异源性诱因及针对终末靶器官损害相关指标动态监测和辨识辨析不容忽视。如体重过增可能是子痫发作第一征象;如头痛、意识、视觉障碍等是高血压性脑部病变和子痫的常见前驱症状,临床上可见对子痫前期产后意识障碍缺乏认知而发生严重脑部病变致孕产妇死亡案例。

8.3 产时产后监控辨析 产后部分子痫前期-子痫患者病情仍继续进展,产时产后是严重并发症发生危险时段。如果忽视产后病情控制,有可能

导致医源性产后子痫、心力衰竭和肺水肿、脑部病变等,甚至发生产妇死亡。也有部分子痫前期-子痫患者发病即在产后,故产后监测和评估至关重要。虽产后子痫常发生在产后48 h内,也可发生在产后11 d,更有人以产后6周为界定时间。仅有35.3%产后子痫患者有产前子痫前期病史。监控重点在于对血压和自觉症状监测,以及硫酸镁和镇静剂在产后的正确应用。

9 早发子痫前期临床处置辨析

处理距离足月为时较远的早发子痫前期,始终是产科医师较为棘手的难题,更涉及到母儿远期预后及一个家庭因病致贫问题。对于早发子痫前期,未达重度者继续监护和维持妊娠基本无争议;对于早发重度子痫前期已经出现严重并发症者终止妊娠也无疑惑;对无并发症的早发重度子痫前期延迟分娩的保守治疗或谓期待疗法,可以延长孕龄,减少因胎儿不成熟而致的围产儿死亡,但母儿双方都有安危问题。监控和防范严重并发症是保守治疗关键基点:视救治条件而定的及时宫内转诊;恰当的病例选择,个体化期待治疗原则,医疗环境和救治条件及患方意愿和经济状况是需考虑的影响因素,严格选择合适病例是采取保守治疗方案第一步,详见参考文献[5]。

10 硫酸镁抗痉临床应用辨析

硫酸镁是预防和治疗子痫一线用药,至今应用在各 国还存在差异。在对于非重度子痫前期可酌情考虑应用硫酸镁这方面,凸显真实临床世界的复杂性而非单一性。从子痫前期到发展为重度,可以是持续衍变过程,但也有迅速衍变发展急骤者,这与个体多方因素有关;此外轻与重标准间范围宽泛,相间距离存在个体差异,而临床医生发现在轻-重范围间哪个时段更是影响因素之一,是发现在轻者刚起步,还是已然接近重度的轻症,还是本就已是亚临床重度者,另外,还存在没有被及时发现或忽视或漏诊的重度者。硫酸镁用于表象在非重度子痫前期,关键在于全面分析和监管。无论是子痫控制24 h后还是产后24 h后,需对病情再评估后决定继续应用或停用问题,当需继续使用或需重新再启用硫酸镁时,注意用药变更性问题,也就是要考虑再给必要的冲击量或负荷量及有效维持量,不要模式化限定^[5]。

11 抗高血压治疗临床辨析

11.1 控压水平辨析 一般指南都有较明确的用药时机和目标血压选择,目的是预防心脑血管意外和胎盘早剥等严重母胎并发症。降压指征都很明确,但控压水平却是临床关键。有学者认为控压可能减低新生儿出生体重。但血压升高超过生理调解范围时并不能增加胎盘血供,新生儿出生体重的减低难以用单一因素解释。近年更多研究显示轻中度高血压应用抗高血压药物并不影响新生儿出生体重,而且可以降低严重高血压、降低重度子痫前期的发生,关键是要依据与血压变化的对应关系来灵活调整药物用量^[3-4]。要注意,指南或教科书给出的目标血压都是一个范围,需依据病情选择严格控压还是一般性控压,如在合并有肝脏、心脏或凝血功能障碍时,目标血压需要降到低限的标准,不要忘记控压同时注意严密监测血压变化。产科不同于其他学科控压,降压过程力求血压下降平稳,不可波动过大,血压不宜低于130/80 mmHg,目的就是保证子宫胎盘血流灌注。

11.2 首选抗高血压药物辨析 由于存在不同国家不同的抗高血压用药指征问题,也就决定了会存在不同的控压情形和出现急性重度高血压的首选药物的差异问题。不同于我国和其他国家,美国在非重度高血压不用降压药,所以关于在急性重度妊娠期高血压的抗高血压药物应用问题上,也就有了ACOG颁发的以2015年的建议替代了2011年的,又有了2017年的替代了2015年的不断更新,强调了速效口服降压药的一线用药可选择性^[13-15],又在2018年底和2019年初发布和颁发强调一下速效口服降压药用在不能紧急获得静脉给药时^[16]。到2017年美国不得不承认这是因为多年来一直用静脉药物作为一线降压药,而且是非重度高血压不用降压药,也指出在急性重度高血压时也要考虑适时终止妊娠问题了^[15]。早在2015年笔者在漆洪波教授主持的《两江母胎医学论坛》会上就已经指出了美国存在的这些问题,提示中国医生要注意:在我国和欧洲等地区临床情形不同于美国;绝大多数轻中度高血压已经选用一线口服降压药;在未达控压效果出现重度高血压或急性重度高血压时,对已经应用口服降压药者要考虑口服药联合应用或启动静脉降压药;基本原则是无论重度或轻度高血压都可首选口服降压药,效果不好继而联合用药或及时静脉用药。其

实看美国相关指南更新^[13-16],更多的是要我们引发思考如何不要马到崖前才勒缰绳问题。

12 低分子肝素抗凝治疗辨析

子痫前期如何应用低分子肝素是目前被问及较多问题之一。国内外学者研究显示抗凝治疗可改善重度子痫前期患者母婴结局,尤其是早发重度子痫前期。虽然低分子肝素药物如何选择、药物治疗剂量和持续时间等并无统一意见,但不宜滥用。重度子痫前期患者出现凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)明显缩短,纤维蛋白原(Fib)明显增加;D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)含量升高,抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)活性明显降低,血液黏滞度明显升高,或子宫动脉脐动脉血流异常,胎儿生长受限,羊水过少,或有遗传性或获得性血栓形成倾向或有先天性血栓形成倾向和(或)抗磷脂抗体阳性可以给予抗凝治疗。治疗后胎儿生长发育良好,血液指标检测项目恢复正常,可考虑停药。停药后注意复查凝血、纤溶指标及监测胎儿发育情况,有异常时重新用药。低分子肝素用于预防应用更存在争议,进行个体化选择是根本原则。

13 终止妊娠时机和方法辨析

近来在足月子痫前期相关的孕产妇死亡事件中,因没能及时抓住终止妊娠时机的案例不少。认识到母体重要器官受累的扳机效应和瀑布效应,要不失时机终止妊娠是阻断性干预。终止妊娠时机和方法应依据妊娠周数、严重并发症发生情况、家庭经济状况和当地医疗条件综合决定。在我国的妊娠期高血压疾病临床诊治指南中对终止妊娠时机已经有明确阐释,不仅有孕周提示更重要有母体病情提示,如不能把握临床结果则按指南执行。

综上,自20世纪80年代我们在临床开始研究早发与晚发子痫前期不同临床特点及存在的不同发病机制,从临床认识器官受累不平行性和复杂性及首发征象多样性,提升到对子痫前期综合征性质基础研究,我们建立子痫前期多因素发病平台为研究基础,以长链脂肪酸氧化为切入点,以长链脂肪酸氧化与氧化应激和内皮损伤关联性为基线展开探讨,在基础实验和临床研究相结合的研究结果进一步揭示了子痫前期是一种多因素-多

通路-多机制发生发展的妊娠期诱发综合征。从认知子痫前期综合征性质再提升进入亚分类基础与临床研究就可以突破基础与临床研究存在的瓶颈,也可以在临床进行亚分类亚分层预防和处置,学会临床辨析辨识,实施各路风险因素堵截以避免子痫前期-子痫的发生、降低不良事件和重症发生。

参 考 文 献

- [1] 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(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728.
- [2] American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 202[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133: e1-25.
- [3] 申叶, 杨孜, 陈扬, 等. 轻中度妊娠期高血压孕妇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, 陈扬, 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. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(10): 886-893.
- [6] 杨孜. 防范子痫前期综合征需多元化和有选择性[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(5): 465-470.
- [7] 杨孜. 子痫前期从疾病提升认识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.
- [8] ACOG. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction[J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(5): 1122-1133.
- [9] LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force[J]. Ann Intern Med, 2014, 161: 819-826.
- [10] ACOG. ACOG Committee Opinion No. 743: low-dose aspirin use during pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(1): e44-e52. doi: 10.1097/AOG.0000000000002708.
- [11] 史俊梅, 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(3): 337-340.
- [12] 宋颖, 杨孜, 沈洁, 等. 规律产前检查轻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.
- [13] ACOG Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 514: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2011, 118(6): 1465-1468.
- [14] ACOG Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125(2): 521-525.
- [15] ACOG. Committee Opinion No. 692: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period [J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(4): e90-e95. doi: 10.1097/AOG.0000000000002019.
- [16] ACOG. Committee Opinion No. 767: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(2): e174-e180. doi: 10.1097/AOG.0000000000003075.

(2019-02-25 收稿)