

国际专家共识 | 妊娠与产褥期血栓性微血管病 (TMA) 的处理

临床问题：

1、为何有些分娩过程很平淡无奇的产妇产后却出现严重器官损害甚至危及生命？2、为何有些貌似并不严重的子痫前期病情却急转直下？3、为何 HELLP 病情轻重不同，有时难以捉摸，至今关于 HELLP 的治疗仍然存在模糊空间？4、某些自免性疾病妊娠期未控出现严重后果的致病机制又有哪些需要考虑？5、怎样区别子痫前期/子痫与 TTP 或 HUS 以及灾难性 APS？6、虽然妊娠期血小板减少常见，但少部分减少的背后会不会存在巨大的风险？7、产科临床对 TMA 认识程度有多高？是否遗漏了一些特殊诊断？

上述问题只是母体医学临床实践中遇到的一些少见情况，虽然少见但对于患者和医护人员却是生死考验。带着这些问题一起走入 TMA 这一领域，从该角度再回到上述问题，可能会看到一个不同的世界，也许会以不同的视角观察、评估、管理少数凶险的临床复杂局面。

摘要

妊娠和产褥期是不同类型血栓性微血管病 (TMA) 的高危期，然而，妊娠相关 TMA 的治疗仍不十分明确。国际多学科 (产科、肾脏科、血液科、重症医学科、新生儿科和补体生物学科) 工作组的报告总结了这些潜在严重疾病的最新知识，并提出了一系列诊断和处理妊娠相关 TMA 的实用临床策略。这些策略考虑了妊娠或产后 TMA 的发生时间、症状、一线实验室检查和基于概率的可能原因评估。其目的是通过 ADAMTS13 活性检测紧急排除或诊断血栓性血小板减少性紫癜 (TTP)，考虑具有 TMA 综合征 (子痫前期/子痫，溶血肝酶升高血小板减少 (HELLP) 特征的其他疾病，或排除抗磷脂综合征 (APS) 及补

体介导的非典型溶血性尿毒症（aHUS）。尽管很少见，但诊断与妊娠和产后相关的 TTP 和 aHUS 至关重要，因为两者都需要紧急的特殊治疗。

介绍

血栓性微血管病（TMA）是由内皮细胞损伤引起的一类潜在的严重疾病。妊娠与产后一直被认为是不同形式 TMA 的高危期。在过去的二十年里，对各种类型 TMA 的理解和治疗取得了一些突破性进展，包括妊娠和产后相关 TMA。这也促进了国际多学科（产科、肾脏科、血液科、重症医学科、新生儿科和补体生物学科）对妊娠相关 TMA 的专家共识。该共识旨在总结目前对这些严重疾病的认识，并为临床医生提供指导。

妊娠相关 TMA 疾病谱

TMA 指不同严重程度的内皮细胞损伤，最先影响肾脏、大脑和心脏（表 1）。然而，诊断通常基于临床和实验室检查，表现为外周血小板减少、机械性溶血性贫血和器官功能障碍的典型三联症，器官功能障碍特别是中枢神经系统（意识障碍、抽搐发作）、肾脏（急性肾损伤 AKI）和心脏（血清肌钙蛋白水平升高，缺血、猝死）。

妊娠期机械性溶血性贫血和血小板减少症的最常见原因是子痫前期（PE）/子痫和溶血、肝酶升高和血小板减少（HELLP）综合征（表 1），这是同一综合征的一部分，具有不同的表现和严重程度。妊娠期急性脂肪肝也可能具有 TMA 的某些特征。更罕见的妊娠相关 TMA 也包括溶血性尿毒症综合征（HUS）（主要累及肾脏的 TMA）或血栓性血小板减少性紫癜（TTP）（主要累及血液和神经系统的 TMA）（表 1）。在严重的自身免疫性疾病，主要是系统性红斑狼疮（SLE）和灾难性抗磷脂综合征（CAPS）的情况下，也可以发现特征性的三联征。后一种情况的 APS 可能在孕前就已明确。

妊娠相关 TMA 的诊断

妊娠期 TMA 诊断基于血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 、血红蛋白水平 $<10 \text{ g/dL}$ 、乳酸脱氢酶血清水平 $>$ 正常上限的 1.5 倍、血清结合珠蛋白阴性、红细胞直接抗球蛋白试验阴性伴有：1) 血涂片可见红细胞碎裂；2) 肾脏活检（或其他器官）具 TMA 特征。

正常妊娠期间血小板计数下降，约 10% 的无并发症妊娠患者分娩时血小板计数 $<150 \times 10^9/L$ ，因此诊断妊娠相关 TMA 的血小板计数阈值应 $<100 \times 10^9/L$ 。除 TTP 外，急性肾损伤是最常见的妊娠相关 TMA 器官损害。对于妊娠期间的 AKI 没有统一定义。各种可用的定义参考 KDIGO 指南，即血清肌酐大于 2 倍或 $>26 \mu\text{mol/L}$ 。本共识中使用的定义基于血肌酐 $>90 \mu\text{mol/L}$ 和/或比基线增加 25%。

妊娠/产后相关 TMA 的发病机制

在过去的二十年中，两种主要形式的 TMA（TTP 和 HUS）的发病基础机制已经被分开阐释（见图 1）。

妊娠相关 TTP 通常是由于 ADAMTS13 严重缺乏引起的，ADAMTS13 是一种特异性金属蛋白酶，可裂解 von Willebrand 因子（VWF）的超大型（UL）多聚体。妊娠期 TTP 占有成人 TTP 发病的 10%~30%（所有 TTP 病例的 17% 发生在育龄妇女）。妊娠期严重的 ADAMTS13 缺乏症（酶水平 $<20\%$ ）发生率约为 1/17000~1/200000，这使得 TTP 成为妊娠期罕见的并发症。此外，在 ADAMTS13 基因缺陷的女性中，妊娠是成人发病 TTP 的公认诱因。在最近的一项研究中，遗传性 TTP（24%）在妊娠相关 TTP 患者中的发病比例远远高于一般成人 TTP 发病（一般 $<5\%$ ）。大多数妊娠相关的遗传性 TTP 病例与 ADAMTS13 变异有关。

在正常妊娠中，ADAMTS13 活性从妊娠中期到分娩期逐步稳定地降低至 50%左右（可能是由于 VWF 增加所致）。据报道在 PE/子痫、HELLP 综合征或妊娠相关 HUS 也会出现 ADAMTS13 活性的降低（约 20%~40%），但通常仍能检测到。因此，只有 ADAMTS13 活性严重不足（<20%）才能诊断妊娠相关的 TTP，且往往发生在中晚孕期（病例 1）。

妊娠相关 HUS 同样是一种罕见的疾病。在最大样本报告中，发生在 18~45 岁女性的 aHUS 占有所有 aHUS 的 16%，而在一般人群中，aHUS 的估计发病率约为 0.5/10⁶ 人。妊娠相关 HUS 长期以来就被认为是一类继发性尿毒症。然而，一些研究已经证实，妊娠相关 HUS 和补体介导性 aHUS 具有相同的严重表现（41%~71%的患者需要透析），在缺少特殊治疗的情况下出现肾脏不良预后（53%的病例是终末期肾病），以及出现相似频率的补体基因变异（41%~56%）。因此，目前认为妊娠相关 HUS 属于补体介导性 aHUS。

妊娠相关 HUS 是唯一一种最常发生于产后（直到产后 3 个月）的 TMA（3/4 的病例发生于产后），在看似平淡无奇的产后出现的 TMA 强烈提示补体介导性 aHUS（病例 2）。然而，妊娠相关 HUS 也可能发生于妊娠各个阶段。

虽然妊娠相关 TTP 和 HUS 的发病机制已经明确，但妊娠相关 TMA 的诊断和治疗仍是具有挑战性的问题。一方面，PE/子痫和 HELLP 综合征——比 TTP 和 aHUS 更常见——绝大多数病例（病例 3）的 TMA 临床和实验室特征在分娩后自动消退。但另一方面，妊娠相关 aHUS（以及少部分 TTP）常以严重高血压、蛋白尿和 AKI 为首发症状，并可能与 PE/子痫或 HELLP 综合征类似。此外，明确的 aHUS 或 TTP 妊娠可能并发 PE/子痫或 HELLP 综合征。

最后，TMA 可能与自身免疫系统疾病的加重有关，包括妊娠期和产后 CAPS。明确这

些导致 TMA 的潜在原因对于实施特殊治疗（大剂量类固醇、抗凝、血浆置换和环磷酰胺）至关重要。

妊娠相关 TMA 的临床处理

实用的妊娠相关 TMA 的临床治疗应考虑妊娠或产后 TMA 的发生时间、共存症状、一线实验室检查（图 2），基于概率的妊娠相关 TMA 原因评估和该疾病的一般特征（表 2）-所有这些参数都指导治疗（图 3）。此类病人的管理应该在三级转诊中心诊治。

与既往存在 TTP、aHUS 或自身免疫性疾病病史的患者相比，首次出现的妊娠相关 TMA（需要扩展诊断）的诊断和治疗方法可能有所不同。

妊娠相关 TMA 管理策略有两个主要出发点。第一是通过 ADAMTS13 活性检测来判断是否存在妊娠相关 TTP，因为 TTP 可能会危及生命。二是紧急诊断妊娠相关补体介导的 aHUS，以便开展特异性治疗。到目前为止，还没有可靠的 AHUS 诊断试验（图 2，病例 2），一旦排除其他可能的诊断后应考虑 aHUS。

妊娠相关 TMA 的起始管理

分步流程（图 2）旨在确认或排除所有可能的孕期相关 TMA 的原因，包括需要特殊处理的罕见病因。ADAMTS13 活性的检测非常重要，因为 TTP 的诊断主要依赖于此检测。然而，在很多医院并不紧急检测 ADAMTS13，大多数是针对专业问题（生物学方法和专业知识）。在缺乏有效证据的情况下，结合临床和实验室参数（血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ ，血清肌酐 $< 200 \mu\text{mol/L}$ ，国际标准化比率 < 1.3 ，中位数红细胞体积 $< 86.5 \text{ fl}$ 和溶血标志物）的 PLASMIC 和法国评分可能有助于预测 ADAMTS13 缺陷。然而，这些评分尚未在

妊娠状态下得到验证。

最初的检查应包括检测可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1/胎盘生长因子 (sFlt1/PIGF) 比值，这是一种诊断或排除妊娠高血压的新的有用工具，在一些国家的产科越来越多得以使用。如果可用，应在诊断妊娠相关 TMA 时，在血浆治疗和分娩前检测 sFlt-1/PIGF 比值。

sFlt1/PIGF 比率在 34 周前超过 85 或 34 周后超过 110，强烈提示 PE/子痫或 HELLP 综合征可能。如果比值小于 38，应考虑其他诊断。然而，还需要进一步的研究来证实 sFlt-1/PIGF 比值在妊娠相关 TMA 中的诊断价值。尽管测量 Flt-1/PIGF 的比值不能很快用于指导最初治疗，但这一比值对于回顾确定妊娠相关 TMA 的病因以及对后续妊娠的适当管理非常重要。在所有病例中，如果缺乏 sFlt1/PIGF 检测，PE/子痫和 HELLP 综合征的诊断仍然依赖于简单的临床和实验室检查指标。

积极检测自身免疫状态可促进对自身免疫性疾病相关 TMA (主要是狼疮和 CAPS) 的多学科评估，此类疾病需要大量的免疫抑制剂和/或抗凝治疗。

在某些情况下，也应确诊或排除其他罕见诊断包括：a) STEC-HUS (粪便中检测志贺毒素 Higatoxin 基因) ； b) 钴胺素 C 缺乏相关 HUS 是一种罕见的 TMA，主要影响儿童，但也影响年轻人 (检测血浆同型半胱氨酸水平和尿液或血浆中甲基丙二酸水平，最终测定同型半胱氨酸 C 蛋白 MMACHC 基因序列) ； c) 与妊娠无关的 TMA (图 2) 。

最后，妊娠相关 TMA 可能很少与肾皮质坏死 (RCN) (肾皮质不可逆缺血性坏死) 相关。最近一份来自法国的报告报道了在需要使用氨甲环酸的严重产后出血患者中发生 RCN 的风险。然而，这种风险很低。为了避免不必要的治疗，在妊娠相关 TMA 合并无尿/严重少尿的情况下对患者进行 RCN 评估是有意义的，因为溶血和血小板减少通常会自发

缓解，而且在没有特殊治疗情况下也可以挽救肾功能（表 3）。

当上述诊断被排除时，aHUS 可作为排除性诊断（目前尚无针对 aHUS 的专门诊断试验）。aHUS 的诊断和治疗不需要补体检查结果（结果正常也不排除补体介导性 aHUS）。血清 C3、C4、H 因子、I 因子和 B 因子水平的降低和/或可溶性 C5b-9 水平的升高并非意味着可诊断 aHUS，补体激活在其他类型的妊娠相关 TMA 中可能是暂时和自限性的，建议在妊娠相关 TMA 治疗的初始阶段进行补体检查，因为：a）抗 H 因子抗体的检测通常需要使用免疫抑制治疗（环磷酰胺）；b）检测致病性补体变异可回顾性地证实补体介导 HUS 的诊断，尽管基因检测呈阴性也不排除妊娠相关 HUS；c）遗传学检测在长期治疗中有助于决定是否停止抗 C5 治疗。

妊娠相关 TMA 治疗

图 3 为治疗妊娠相关 TMA 的流程图，并在病例 1~3 中进行了说明。

在大多数情况下，应考虑尽快分娩，因为这可足以控制某些类型的妊娠相关 TMA（PE/子痫，HELLP 综合征）或至少有助于更快地缓解其他类型的妊娠相关 TMA（TTP 和 HUS）。尽管在 ICU 也可以安全地进行阴道分娩，但对于妊娠相关 TMA，阴道分娩并不是常见的分娩方式，尤其是在妊娠 37 周前诊断出该疾病时。实践中，大多数有严重并发症的孕妇通过剖宫产分娩（80%的 HELLP 综合征）。在妊娠相关 TMA 的初始处理期间，以及在初始血液检测（特别是 sFlt-1/PIGF 和补体和 ADAMTS-13 检测）后，血浆置换应在以下情况下开始：

a) 诊断 TMA 的患者，存在不典型的 PE/子痫或 HELLP 综合征表现的，以及危及生命的神经系统（抽搐发作、意识改变、昏迷）或心脏（系统筛查时肌钙蛋白水平升高，心电

图异常，心脏功能改变）征象和潜在的严重血小板减少症（ $<30 \times 10^9/L$ ）：对于急性 TTP，应进行血浆置换，直到 ADAMTS13 试验结果可用为止。

b) 在其他病例中，密切监测 24~72 小时后，如果未出现血小板减少和溶血的改善以及 SCr 出现下降 $>25\%$ 。在血浆置换的初始阶段（4~5 天），完成鉴别诊断，并使用血浆置换治疗可能的 TTP。一旦诊断工作完成，只有在诊断出 TTP（病例 1 和罕见的 CAPS）时，才继续进行血浆置换。如果排除了所有其他诊断考虑为 aHUS，则停止血浆置换，转为抗 C5 治疗（病例 2）。

妊娠相关 HUS 的治疗

妊娠相关 HUS 既往通过血浆置换和/或血浆输注来治疗。然而，血浆治疗仅在半数患者中有效，在一项回顾性研究中，接受血浆置换的 56 名患者与未接受血浆置换的 16 名患者相比，晚期肾病的风险差不多（约 50%）。人源单克隆抗 C5 抗体（eculizumab）的出现从根本上改善了 aHUS 的预后。尽管在三分之一的脐带血样本中检测到了该药物，但在妊娠期用药对母亲和胎儿似乎都是安全的，如阵发性睡眠性血红蛋白尿和 aHUS。

目前尚缺少抗 C5 治疗妊娠相关 HUS 的临床对照研究。然而，文献中报道了超过 35 例在妊娠或产后接受抗 C5 治疗的患者。大约 90% 的患者出现血液学和肾脏损害方面的缓解，但这一比例可能被高估，因为出版文献偏向于成功的结果。在一项对 22 例妊娠相关 HUS 的回顾性研究中，接受抗 C5 治疗的 10 名患者均出现血液学和肾脏缓解。值得注意的是，在 10 例患者中，有 9 例由于对血浆置换或输注缺少反应而开始抗 C5 治疗。接受抗 C5 治疗的患者和 12 名未接受抗 C5 治疗的 6 名患者（50%）在 2 年随访后均未出现终末期肾病。

因此，根据合理的临床推断，对于高度可疑妊娠相关 HUS 的患者应接受抗 C5 治疗。由于妊娠生理或病理性改变可能需要增加抗 C5 药物的输入量和/或频率，因此在治疗过程中需要仔细监测补体阻断的程度。

长期治疗持续时间不明确，决定应个体化。补体基因异常是抗 C5 治疗中止后 aHUS 复发的风险，包括妊娠相关 HUS 患者。

妊娠期 TTP 的治疗

妊娠相关 TTP 的治疗完全缓解率约为 80~90%，与全球报道的 TTP 相似。然而，TTP 合并 PE/HELLP 综合征显著增加了孕产妇死亡率（既往报道高达 44%），随着治疗措施的改进，产妇结局也有所改善。

PE/子痫和 HELLP 综合征在分娩后病情缓解，而对于 TTP，仅推荐对血浆置换无反应或出现胎儿窘迫时考虑分娩。

最后，对于 TTP，应谨慎考虑血小板输注，只有在产科手术（如剖宫产）或在血浆置换前置入中心导管可考虑输注血小板，因为可能促进血栓形成和神经系统症状恶化，因此妊娠相关 TTP 应避免输注血小板。如果急需血小板输注，应与血浆置换同时进行。

a) 妊娠相关免疫性 TTP 的首次发病

妊娠期免疫性 TTP 的标准治疗是血浆置换（血浆体积 1.0~1.5，新鲜冷冻血浆 40~60 ml/kg），同时类固醇治疗，或作为脉冲剂量的甲泼尼龙，或口服治疗（1 mg/kg/d，在 2~3 个月后内逐渐减量）。如果分娩前检测抗 ADAMTS13 抗体阳性，免疫抑制药物的

使用仅限于硫唑嘌呤、神经钙蛋白抑制剂和利妥昔单抗。据报道，在妊娠相关 TTP 中使用利妥昔单抗治疗的患者非常少，没有记录母体或胎儿毒性。然而，对 231 例孕妇使用利妥昔单抗的回顾分析证实其能够通过主动转运（胎盘 Fc 受体）跨过胎盘，尤其是在孕晚期。此外，在对 90 例孕期暴露利妥昔单抗（包括 3 例 TTP）的活产新生儿回顾分析后发现存在血液异常或畸形，提示孕期使用利妥昔单抗应谨慎。因此，支持在妊娠期使用利妥昔的数据目前有限，应首选其他药物。然而，对治疗无反应的难治性免疫 TTP，或提示母体或胎儿危急，可能需要分娩，允许使用进一步的免疫抑制疗法，包括利妥昔单抗。

迄今为止，没有关于在妊娠期间使用卡普拉齐单抗（抗 vWF 的单克隆纳米体）的报道，妊娠期不能使用此药物。

b) 妊娠相关遗传性 TTP 首次发病

遗传性 TTP 的诊断不太可能在疾病的初始阶段作出，因此患者如免疫性 TTP 一样最先需要血浆置换，在血浆置换获得 TTP 缓解后应重复检测 ADAMTS13 及突变分析。血浆交换后血小板计数快速恢复正常可能意味着缺乏抗 ADAMTS13 抗体（伴无法检测到 ADAMTS13 活性）。

对 aHUS、TTP 和子痫前期/子痫/HELLP 病史的患者下次妊娠的咨询和管理此类咨询需要多学科评估，并向患者提供关于母体（潜在的 TMA 复发和妊娠高血压）和胎儿（早产、胎儿生长受限和围产期死亡）的风险。

值得注意的是，对于 aHUS 或 TTP 病史的妇女预防性使用低剂量阿司匹林尚无共识，这不是国家指南中阿司匹林预防性使用的指征。尽管如此，此类疾病罕见，预防性使用低剂量阿司匹林（孕 15 周之前开始）要根据具体情况进行讨论。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/677050140010006043>