

DOI: 10.19538/j.fk.2019080112

美国妇产科医师学会(ACOG)“妊娠期高血压和子痫前期指南2019版”要点解读(第一部分)

杨怡珂, 漆洪波

关键词: 美国妇产科医师学会; 妊娠期高血压; 子痫前期**Keywords:** American College of Obstetricians and Gynecologists; gestational hypertension; preeclampsia**中图分类号:** R714.24 **文献标志码:** C

妊娠期高血压疾病是全世界范围内导致孕产妇和围产儿死亡的重要原因之一,全球发病率在2%~8%。因其影响范围广泛、不良妊娠结局发生率高以及高昂的医疗费用,妊娠期高血压疾病一直是全球产科医生关注的重点。2019年美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)发布了“妊娠期高血压和子痫前期指南2019版”^[1],本指南主要针对妊娠期高血压和子痫前期,在2013版指南^[2]的基础上加入了最近几年该领域的研究进展,包括疾病的背景信息和处理建议两部分内容。现针对该指南第一部分内容解读如下。

1 背景

1.1 高危因素 2019版指南中列出的妊娠期高血压和子痫前期的高危因素如下:初产、多胎妊娠、子痫前期病史、慢性高血压、孕前糖尿病、妊娠期糖尿病、易栓症、系统性红斑狼疮(SLE)、孕前BMI>30、抗磷脂抗体综合征、高龄(≥35岁)、肾脏疾病、辅助生殖技术、梗阻性睡眠呼吸暂停。

解读:相较于2013版指南,本指南增加了孕前BMI>30、抗磷脂抗体综合征和梗阻性睡眠呼吸暂停,将高龄从>40岁调整至≥35岁,去除了子痫前期家族史。以上高危因素进一步分为高危及中危因素(具体见后文),这为采用阿司匹林预防妊娠期高血压疾病提供了用药指征。指南同时指出,近期的研究提示,遗传因素在妊娠期高血压疾病

的发生中发挥着作用^[3]。

1.2 妊娠期高血压疾病的定义与诊断

1.2.1 子痫前期(伴或不伴有严重表现)(见表1)

子痫前期诊断标准:(1)血压:孕前血压正常,孕20周后出现收缩压≥140mmHg或舒张压≥90mmHg,2次测量血压至少间隔4h;收缩压≥160mmHg或舒张压≥110mmHg(重度高血压可间隔数分钟测定,即予以诊断,以便降压药物的及时应用)。(2)尿蛋白:24h尿蛋白大于300mg;蛋白/肌酐≥0.3;尿常规蛋白++及以上(仅在其他检测方式无法进行时使用)。(3)尿蛋白阴性情况下符合以下新发的表现:①血小板减少:血小板计数<100×10⁹/L;②肾功能不全:血清肌酐>97μmol/L或高于正常上限2倍,排除其他肾脏疾病;③肝功能受损:转氨酶高于正常上限2倍;④肺水肿;⑤新发头痛,普通药物治疗不缓解,排除其他原因或视物模糊(证据等级:C类)。

解读:2019版子痫前期的诊断标准与2013版ACOG指南和2015版中华医学会妊娠期高血压疾病指南基本一致,仅有小部分更正。首先,指南强调了需重视临床症状,包括可能因门静脉周围或局灶性坏死、肝细胞水肿或胆道系统扩张所引起的持续性右上腹或中上腹疼痛,而这些病理改变通常并不伴有实验室指标异常。同时,指南也提出要谨慎看待临床症状,尤其是头痛作为严重表现的诊断依据常为非特异性的,所以,在仅只有头痛症状但其他证据缺乏的情况下,子痫前期的诊断需要慎重^[4-5]。另外,指南还提示,当20周前出现了类似子痫前期的临床表现,需警惕血栓形成性血小板减少性紫癜(TTP)、溶血尿毒症、滋养细胞疾病、肾脏疾病以及自身免疫性疾病。

基金项目:国家重点研发计划“生殖健康及重大出生缺陷防控研究”重点专项(2016YFC1000400, 2016YFC1000407)

作者单位:重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400016

通讯作者:漆洪波,电子信箱:qihongbo728@163.com

其次,尿蛋白仍然作为重要但非必要的诊断依据。在2013版指南中,尿蛋白+即可作为尿蛋白阳性的标准,但在2019版指南中指出,由于尿蛋

白+的假阳性率高达71%(即使是+++的尿蛋白,假阳性率亦有7%)^[6],故指南将尿蛋白诊断标准更正为随机尿蛋白定性需大于++。

表1 子痫前期的严重表现

收缩压 ≥ 160 mmHg和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg
血小板减少(血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$)
肝功能异常:肝酶上升超过正常上限2倍,持续右上腹或胃脘区疼痛,药物不能缓解,排除其他诊断
肾功能不全:血肌酐 $> 97 \mu\text{mol/L}$ 或高于正常上限2倍,排除其他肾脏疾病
肺水肿
新发的头痛,普通药物不能缓解,排除其他原因
视物模糊

1.2.2 妊娠期高血压 妊娠期高血压定义为妊娠20周后新发的收缩压和(或)舒张压 $\geq 140/90$ mmHg,2次血压测量至少间隔4h,产后血压可恢复正常。重度高血压定义为收缩压和(或)舒张压 $\geq 160/110$ mmHg,为便于降压药物的及时应用,测量间隔时间仅需数分钟而非4h。

解读:妊娠期高血压的诊断与以往指南无异。以往很多医生对于尿蛋白阴性的重度高血压诊断存在疑惑,本指南中明确指出对于血压大于160/110mmHg的重度高血压患者,即使尿蛋白阴性,仍需诊断为子痫前期伴严重表现。指南同时也承认,对于妊娠期高血压的命名更像是文字游戏,因为对于妊娠期高血压患者和不伴有严重表现的子痫前期患者,常采用相似的治疗方法。需要注意的是,相较于子痫前期,忽视对妊娠期高血压的重视也不对,因为有50%的妊娠期高血压患者会发展为子痫前期。一项由1348例高血压孕妇参与的队列研究发现,虽然尿蛋白阳性的子痫前期患者发生严重高血压、早产和围产儿死亡的概率更高,但是尿蛋白阴性的妊娠期高血压患者更容易出现血小板减少和肝功能受损^[7]。对于重度高血压患者的处理应与重度子痫前期相同,而无论是妊娠期高血压、慢性高血压还是子痫前期,其远期心血管疾病的风险都均相似^[8]。

1.2.3 HELLP综合征 指南指出:以溶血、肝酶升高、血小板减少为综合表现的HELLP综合征诊断标准为:乳酸脱氢酶(LDH) ≥ 600 U/L,天冬氨酸转移酶(AST)和丙氨酸转移酶(ALT)上升超过正常上限2倍,血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 。

解读:指南对HELLP综合征的诊断并无太多

更新,针对HELLP综合征本指南强调了3点。第一,大部分HELLP综合征发生在妊娠晚期,但有30%的病例发生在产后^[9]。第二,HELLP综合征存在隐匿性和不典型性发病,将近15%的患者发病时不伴高血压或蛋白尿。第三,90%的HELLP综合征存在右上腹疼痛或不适,50%的患者出现头晕、呕吐症状。

1.2.4 子痫 指南指出:子痫定义为排除癫痫、脑动脉缺血和梗死、颅内出血等情况,新发的强直性阵挛、局部或多部位的痉挛抽搐。一部分在产后48~72h或使用硫酸镁解痉时发生。

解读:子痫会导致严重的缺氧、创伤和吸入性肺炎,是孕产妇死亡的主要原因。虽然很少发生永久性神经系统损伤,但子痫患者常会出现短暂或长时间的记忆力衰退和认知障碍。有1/4的患者在MRI检查中会发现永久性的脑白质缺失,但这并不代表严重的神经系统损害。

子痫可以发生在产前、产时和产后,78%~83%的子痫患者会有前驱症状,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。头痛反映了颅内压升高、脑水肿和高血压脑病。以往认为,子痫是由高血压、蛋白尿等一系列临床表现逐渐发展而成,但有两项随机对照研究指出,子痫发作仅出现在极少数子痫前期(1.9%)^[10]或重度子痫前期(3.2%)^[11]患者中。同样值得注意的是,子痫还可发生于没有任何前驱表现或症状的患者^[12]。一项英国全国范围内子痫病例分析指出,有38%的子痫发生在没有高血压或尿蛋白病史的医院内患者中^[13]。因此,简单认为子痫前期的发生和发展过程是轻度→重度→子痫是不准确的。

后部可逆性脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 表现为局部视野缺损、抽搐、头痛以及感觉或意识障碍, 其诊断需结合 MRI 影像学提示的脑血管水肿和脑后部高信号。容易与 PRES 混淆的是子痫和子痫前期出现的脑血管收缩综合征 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome)。后者的特点是可逆性多灶性脑动脉收缩, 典型临床表现为炸裂样头痛, 因脑水肿、卒中或抽搐引起的神经系统损害少见。两种脑病的治疗均为降压、解痉和长期神经系统随访。

1.3 病理生理改变 多种机制参与子痫前期的发生发展包括慢性子宫胎盘缺血、免疫不耐受、极低密度脂蛋白毒性、遗传印记、滋养细胞凋亡坏死增多以及过强的母体炎性反应影响滋养细胞发育^[14-15]。近期研究提示, 血管生成因子失衡参与子痫前期的发生发展。

解读: 指南罗列了关于血管、血液系统、肝脏、肾脏等系统和器官的功能与形态学改变。

针对血管改变, 指南指出, 子痫前期患者多为血液浓缩状态, 各种血管舒缩因子功能改变, 导致血管痉挛。由于子痫前期常伴有毛细血管渗漏和胶体渗透压降低, 补液治疗纠正血管内容量减低是无效且危险的, 特别是可能导致肺水肿。

子痫前期, 尤其是伴严重表现的子痫前期患者, 可出现血液系统各种改变。HELLP 综合征表现为血小板下降和溶血, 血小板减少是血小板活化、聚集和消耗的结果, 是疾病严重程度的指标。约 20% 的子痫前期患者会出现血小板低于 $150 \times 10^9/L$, 无严重表现者发生血小板减少的概率为 7%, 有严重表现者的发生率为 50%。红细胞压积可提示溶血和血液浓缩, 一些患者即使发生溶血, 由于血液浓缩, 红细胞压积并未下降。LDH 升高可提示溶血发生。

在肝功能方面, 伴严重表现的子痫前期患者血清转氨酶可能显著升高。AST 升高更为明显, 在疾病初期更显著, 这一特点可以与其他肝脏病变鉴别。肝脏缺血、坏死或溶血导致 LDH 升高。胆红素升高可能仅发生在疾病晚期。同样, 凝血酶原时间、部分凝血酶时间和纤维蛋白原异常反映的是肝合成功能改变, 通常也发生在疾病晚期。

典型的子痫前期肾脏病理学改变为肾小球内皮增生, 包括内皮细胞肿胀、空泡化伴纤维沉积、系膜细胞肿胀、内皮下蛋白沉积以及管型生成。

尿蛋白为非选择性, 因为肾小管对大分子蛋白质 (白蛋白、球蛋白、转铁蛋白、血红蛋白) 的通透性增加。伴严重表现的子痫前期可出现急性肾功能恶化, 由于肾血管痉挛, 肾小球滤过率下降近 25%, 严重时少尿。这类患者, 产时和产后 24h 出现短暂性少尿 (4h 内尿量少于 100mL) 是正常的。妊娠晚期尿酸会升高, 子痫前期患者尿酸升高更为显著, 除了产生增多外, 近端小管中尿酸重吸收增加和排泄减少是主要原因。

1.4 胎儿结局 子痫前期患者的胎儿常表现为胎儿生长受限、羊水过少、胎盘早剥以及产前胎儿状态不理想。

解读: 由于妊娠早期胎盘着床异常和随后子宫动脉重铸障碍, 将导致子宫胎盘血流异常, 胎儿胎盘单位供血不足。慢性子宫胎盘缺血的其他机制还包括胎盘血管损伤。而这种子宫胎盘缺血会导致前述的临床表现。因此, 子痫前期患者的胎儿常面临自发性或治疗性早产的风险。

2 临床注意事项与推荐

2.1 筛查 目前, 仍未建立有效且特异性高的子痫前期预测方法, 超声联合生化指标不能准确预测子痫前期, 尚需研究。

解读: 本指南提出两点: 第一, 到目前为止, 对低风险妇女的阳性预测价值较低。许多研究通过生化指标或将生化指标与生物物理学参数相结合的方式在孕早期和孕中期预测子痫前期的发生。但无论用哪种参数指标, 其对低危孕妇的阳性预测率都仅为 8% ~ 33%^[16], 而对大量筛查阳性但最终未发病的孕妇进行预防性干预没有必要且无益。第二, 不同疾病类型的预测效果不同。一般来说, 在孕早期和孕中期应用生化指标或结合生物物理学参数对早发型子痫前期预测的敏感度和特异度都优于晚发型子痫前期。其原因尚不清楚, 可能与不同发病时期胎儿对损伤的反应时间不同有关。

在 2013 版指南中提出了一些预测方法, 包括子宫动脉多普勒超声或一些生化指标 [可溶性血管内皮生成因子受体 1 (sFlt-1)、胎盘生长因子 (PlGF)、可溶性内皮因子 (endoglin)] 的联合预测, 但尚未建立独立有效的预测方法。2019 版指南对之前提到的预测方法进行了新的评价。针对子宫动脉多普勒的研究无论是否结合其他指标, 对早

发型子痫前期的预测率都较低,而对晚发型子痫前期的预测率则更低^[17]。大量工作已经验证了一些血管生成因子(sFlt-1、PlGF、endoglin)在孕中期对早发型子痫前期的预测起到一定的作用,但尚需前瞻性研究证实其临床价值。有研究提出,联合妊娠早期PlGF下降和子宫动脉搏动指数升高可以较为准确的预测子痫前期^[18]。然而,此项研究的结论仅基于巢式病例对照研究的数学模型,该研究纳入7800例孕妇的大数据队列,然而仅在发病组检测了PlGF,其阳性预测率仅为21.2%,说明筛查阳性组中将近79%孕妇不会罹患妊娠期高血压疾病。而同一研究小组随后进行的随机对照研究中,应用相同的计数方法得到的结果却并不理想。因此,生物学指标和超声检测尚不能作为子痫前期的有效预测手段,尚需进一步研究。

2.2 预防 具有超过一项高危因素(子痫前期病史、多胎、肾病、自身免疫性疾病、1型或2型糖尿病、慢性高血压)或超过2项中危因素(初产、年龄 ≥ 35 岁、BMI > 30 、子痫前期家族史等)的女性,建议在12~28周间(最好在16周前)开始应用小剂量阿司匹林(81mg/d)预防子痫前期,并持续至分娩(证据等级:A类)。

解读:预防子痫前期的努力已经超过30年,迄今为止任何预防子痫前期的干预措施均证明无

效。营养补充包括维生素C、E、D、鱼油、大蒜、叶酸以及限制盐摄入等尚未证明其预防的有效性。一项含有13项研究(15 730名女性)的Meta分析报道了钙补充可有效降低子痫前期的发生率,尤其是对于钙摄入量水平较低的女性^[19]。然而,这项研究并不包含美国或其他发达国家。同时,数据也不支持卧床休息对子痫前期的预防作用,因此也不常规推荐^[20]。

在2013版指南中提出具有A类级别的预防建议,对于有早发型子痫前期且早于34孕周早产史,或有多次子痫前期病史的妇女,推荐在早孕晚期开始每日给予低剂量阿司匹林(60~80mg/d)。在本指南中,对于阿司匹林的应用时间和应用对象都给出了明确的建议(见表2),为产科医生的临床工作提出了针对性的指导。

本指南还首次提到了应用二甲双胍预防子痫前期。在一项含有5个随机对照研究的Meta分析中,虽然子痫前期是观察终点的次要指标,但与胰岛素相比,二甲双胍可以降低子痫前期的发生(RR 0.68, 95%CI 0.48~0.95, $P=0.02$, $I^2=0$)^[21]。尽管如此,包括西地那非和他汀类药物在内,本指南尚未推荐在除临床试验外的其他范围应用这些药物预防子痫前期。

表2 临床高危因素与阿司匹林的应用

风险等级	危险因素	推荐
高	子痫前期病史,尤其伴有不良妊娠结局 多胎妊娠 慢性高血压 1、2型糖尿病 肾脏疾病 自身免疫性疾病(SLE、抗磷脂抗体综合征)	建议具有一项以上高危因素患者使用小剂量阿司匹林
中	初产 肥胖(BMI > 30) 子痫前期家族史(母亲或姐妹) 社会人口特征(非洲裔、低社会经济地位) 年龄 ≥ 35 岁 个人病史因素[低出生体重和(或)小于胎龄儿分娩史、前次不良妊娠结局、距前次妊娠大于10年]	考虑具有大于一项以上中危因素的患者使用小剂量阿司匹林
低	前次无并发症的足月分娩史	不建议应用阿司匹林

参 考 文 献

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists.ACOG practice bulletin no.202 gestational hypertension and preeclampsia[J].Obstet Gynecol,2019,133:e1-e25.
- [2] American College of Obstetricians and Gynecologists.Hypertension in pregnancy[J].Obstet Gynecol,2013,127:e67-e75.
- [3] Williams PJ, Broughton PF.The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy [J].Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2011,25(4):405-417.
- [4] Sperling JD, Dahlke JD, Huber WJ, et al.The role of headache in the classification and management of hypertensive disorders in pregnancy[J].Obstet Gynecol,2015,126(2):297-302.
- [5] Thangaratinam S, Gallos ID, Meah N, et al.How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with preeclampsia? A systematic review and meta-analysis[J].Acta Obstet Gynecol Scand,2011,90(6):564-573.
- [6] Phelan LK, Brown MA, Davis GK, et al.A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia[J].Hyperten Pregnanc,2004,23(2):135-142.
- [7] Homer CS, Brown MA, Mangos G, et al.Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension[J].J Hyperten,2008,26(2):295-302.
- [8] Williams D.Long-term complications of preeclampsia[J].Semin Nephrol,2011,31(1):111-122.
- [9] Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, et al.The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification [J].Am J Obstet Gynecol, 1999, 180 (6 Pt 1) : 1373-1384.
- [10] Altman D, Carroli G, Duley L, et al.Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? A randomised placebo-controlled trial [J].Lancet, 2002, 359 (9321):1877-1890.
- [11] Coetzee EJ, Domisse J, Anthony J, et al.A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia[J].Br J Obstet Gynaecol,1998,105(3):300-303.
- [12] Sibai BM.Diagnosis, prevention, and management of eclampsia[J].Obstet Gynecol,2005,105(2):402-410.
- [13] Douglas KA, Redman CW.Eclampsia in the United Kingdom[J].BMJ,1994,309(6966):1395-1400.
- [14] Steegers EAP, Daddelszen PV, Duvekot JJ, et al.Pre-eclampsia[J].Lancet,2010,376(9741):631-644.
- [15] Redman CW, Sargent IL, Sargent IL.Latest advances in understanding preeclampsia[J].Sci,2005,308(5728):1592-1594.
- [16] Espinoza J, Espinoza J.Recent biomarkers for the identification of patients at risk for preeclampsia: the role of uteroplacental ischemia[J].Expert Opin Med Diagn,2012,6(2):121-130.
- [17] Cnossen JS, Morris RK, Ter RG, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis [J].Canadian Med Associat J, 2008, 178 (6) : 701-711.
- [18] Poon LC, Kametas NA, Maiz N, et al.First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy [J].Hyperten, 2009, 53 (5):812-818.
- [19] Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, et al.Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems [J].Cochrane Database Syst Rev, 2018, 10:CD001059.
- [20] Meher S, Abalos E, Carroli G, et al.Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy [J].Cochrane Database Syst Rev,2005,84:CD003514.
- [21] Alqudah A, McKinley MC, McNally R, et al.Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis[J].Diabet Med,2018,35(2):160-172.

(2019-05-04收稿)