

腺功能亢进(甲亢)风险高。甲亢如果控制不良会导致流产、早产、妊娠期高血压疾病等。因此,建议甲亢患者在甲状腺功能控制至正常后再考虑妊娠,妊娠期间监测血清FT₄水平,使其接近或轻度高于参考值上限。同时因母体促甲状腺激素受体抗体(TRAb)可经胎盘转运至胎儿,建议妊娠20~24周测定血清TRAb,以评估妊娠结局^[13]。

4 瘢痕子宫再妊娠风险

对于高龄孕妇而言,本身子宫弹性相对差,加上既往子宫手术瘢痕,妊娠风险进一步增加,孕前需要充分评估风险并进行个体化指导。首先应详细了解既往手术指征、手术方法、手术过程、术后子宫恢复状况、术后病理结果等。例如,对于孕妇自诉既往行腹腔镜下子宫肌瘤剔除术,而其术后病理回报为子宫腺肌病者,即使剔除的子宫腺肌病不大,我们也应该警惕妊娠后子宫破裂的风险,因为子宫腺肌病没有完整包膜,存在腺肌病不能被完整剔除的可能性;如果术中再采取单极电凝止血方法,将会导致周围子宫肌层愈合不良,此部分肌肉薄弱且形成瘢痕,妊娠后期随胎儿生长子宫将不能适应性伸展,严重者将导致子宫破裂的发生,而一旦发生,后果可能是致命性的,胎儿预后不良风险也极高。对于既往剖宫产手术后再次妊娠的高龄孕妇,孕前应评估剖宫产瘢痕愈合状况。建议剖宫产术后应避孕2年,同时交代妊娠早期需要进行超声检查以排除切口妊娠的问题。

针对瘢痕子宫再次妊娠者,孕前需要充分评估风险,并交代防范措施,宣教内容包括孕期体重的控制,胎儿不易过大,妊娠中晚期建议在医院附近居住,出现任何异常紧急就医等基础问题。同时完善超声、MRI等影像学检查进行评估。需要明确的是,由于影像学检查的局限性,评估准确性有限,妊娠后发生子宫破裂的风险仍难以预测及预防。

综上所述,针对高龄女性要进行孕前管理,在充分了解其既往妊娠史及合并症等情况下全面评估是否适合妊娠,妊娠前应完善孕前相关检查,评估妊娠后相关风险,同时制定个体化的孕前管理方案及孕期监测措施,以降低高龄孕妇母胎不良结局风险。

参 考 文 献

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组.孕前和孕期保健指南(2018)[J].中华围产医学杂志,2018,21(3):145-152.

- [2] 孙瑜,朱依敏.高龄不育夫妇:现在辅助生殖技术之惑[J].中国计划生育和妇产科,2014,6(8):1-3.
- [3] Park IY, Kwon JY, Kim YH, et al. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities at 16-20 weeks' gestation in Korean pregnant women ≥ 35 years of age [J]. Fetal Diagnosis and Therapy, 2010, 27(4): 214-221.
- [4] Okmen OB, Köroğlu N, Turkgeldi LS, et al. Advanced maternal age and risk of non-chromosomal anomalies: data from a tertiary referral hospital in Turkey [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017: 1-4.
- [5] 龚景进,李晓梅,李思慧,等.高龄妊娠宫内死胎原因分析[J].中华产科急救电子杂志,2016,5(3):178-181.
- [6] Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, et al. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: across-sectional Japanese study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17(1): 349.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组.妊娠合并心脏病的诊治专家共识(2016)[J].中华妇产科杂志,2016,51(6):401-409.
- [8] 林建华,庄旭.高龄备孕妇女常见内科疾病及处理[J].中国实用妇科及产科杂志,2017,33(1):89-93.
- [9] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组.妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J].中华妇产科杂志,2014,49(8):561-569.
- [10] 姜艳,李光辉,刘晓巍.孕妇年龄及孕早期空腹血糖水平在预测妊娠期糖尿病发病中的临床价值研究[J].中国实用妇科及产科杂志,2018,34(2):176-180.
- [11] Alshami HA, Kadasne AR, Khalfan M, et al. Pregnancy outcome in late maternal age in a high-income developing country [J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(5): 1113-1116.
- [12] Shinohara DR, Santos TDS, De Carvalho HC, et al. Pregnancy complications associated with maternal hypothyroidism: a systematic review [J]. Obstet Gynecol Sur, 2018, 73(4): 219-230.
- [13] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会.妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J].中华围产医学杂志,2012,15(7):385-403.

(2018-08-12收稿)

DOI: 10.19538/j.fk.2018120110

血栓性疾病史女性孕前系统管理

刘慧翔,张建平

摘要:既往血栓性疾病史是妊娠女性发生静脉栓塞的首要高危因素,其造成的肺栓塞是危及孕妇生命的主要原因,同时血栓性疾病史孕妇也是子

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81771660);广东省科技发展专项资金项目(2017A020214003)

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院产科,广东广州 510120

通讯作者:张建平,电子邮箱:zjp2570@126.com

病前期、死胎、胎盘早剥等不良妊娠并发症的高危人群。对这些人群进行系统孕前管理是减少或杜绝此类恶性事件发生的关键。

关键词: 血栓性疾病史; 孕前管理; 血栓前状态; 易栓症

中图分类号: R715.3 **文献标志码:** C

Prepregnancy care for the women with previous VTE. LIU Hui-xiang, ZHANG Jian-ping. Department of Obstetrics and Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: ZHANG Jian-ping, E-mail: zjp2570@126.com

Abstract: Women with previous venous thromboembolism (VTE) have an increased risk of recurrence in pregnancy and postpartum, and the pulmonary embolism is the the main cause of maternal mortality. Women with previous VTE are also at increased risk of such complications as preeclampsia, stillbirth and placental abruption. Thus, prepregnancy care for women with previous VTE is quite important to reduce such adverse events.

Keywords: previous VTE; pre-pregnancy care; pre-thrombotic state; thrombophilia

血栓性疾病是指血栓形成和血栓栓塞。妊娠相关的血栓性疾病主要是静脉血栓栓塞症(VTE),包括深静脉血栓(DVT)和肺栓塞(PE)。国外报道妊娠合并VTE的发病率约为0.1%^[1],其中PE约占住院死亡原因的10%,严重危及孕妇生命。此外,妊娠相关血栓性疾病还应包括胎盘血栓的形成,近年来许多研究证实,多种因素如遗传性和获得性血栓前状态(PTS)等引起的胎盘血栓栓塞与众多不良妊娠结局密切相关,如反复自然流产、子痫前期、胎儿生长受限(FGR)、胎盘早剥、死胎及早产等。既往有血栓性疾病史的妇女应注意其可能存在有PTS,妊娠再次发生血栓性疾病及妊娠不良结局的风险较一般人群高,对这些人群进行系统孕前管理,预防孕期血栓性事件及不良妊娠结局是减少此类恶性事件发生的关键。本文就血栓性疾病史妇女的孕前系统管理展开论述。

1 血栓性疾病史的定义及其对妊娠的影响

1.1 血栓性疾病史的定义 血栓性疾病是指在生理或病理情况下,凝血系统在不同程度上被激活,

循环血液中有形成分分在血液中形成栓子,造成血管腔部分或完全堵塞。按血栓的组成成分不同,血栓性疾病可分为白色血栓、红色血栓、混合血栓和透明血栓;按照血栓形成的部位不同分为动脉血栓、静脉血栓、心房室血栓和微血管血栓等。育龄期妇女的血栓性疾病史主要指既往发生过静脉血栓栓塞和和胎盘血栓。对于既往有反复深静脉血栓形成、复发性流产、反复早产、子痫前期、FGR、胎死宫内等不良孕产史者应考虑到有既往胎盘血栓形成的可能。

1.2 血栓性疾病史对妊娠的不良影响

1.2.1 血栓性疾病史与妊娠静脉血栓栓塞 妊娠期血栓栓塞事件主要是VTE,包括DVT(75%~80%)和PE(20%~25%)。随着孕周的增长,VTE的发生风险增高,产后1周达到高峰,其中PE是危及孕妇生命的主要原因。由于妊娠所特有的生理性改变,孕期妇女发生血栓形成及血栓栓塞的概率较同龄的非孕女性要高出4~5倍左右。而有既往VTE史的患者,其孕后及产后静脉血栓复发的风险更高。2015年英国皇家妇产科医师学会(RCOG)指南提出,既往VTE史是妊娠血栓性事件发生的首要危险因素,15%~25%的孕期血栓事件是复发性事件,VTE史妇女血栓的发生率较正常女性增加3~4倍,复发率为2%~11%,其中孕期复发率10.9%,非孕期复发率为3.7%。一个大型回顾性研究提示,有VTE史的女性其孕期再发VTE的OR值为24.8^[2]。既往可疑胎盘血栓史者常合并PTS,而获得性或遗传性PTS都会增加孕期血栓的风险。

1.2.2 血栓性疾病史与胎盘相关不良妊娠结局

胎盘相关妊娠并发症包括子痫前期、胎盘早剥、FGR、反复流产、早产和死胎,发生率为5%^[3],对母婴健康产生威胁。虽然这些并发症各自具体的病因不同,但已有比较可靠的证据表明,这些不良妊娠结局的共同病理生理基础是非正常的凝血途径被激活,导致胎盘微血栓形成。若妇女曾发生过其中一种胎盘相关并发症,其下次妊娠其他胎盘相关并发症的风险也提高正说明了这一点。有研究表明,曾患早发子痫前期(≤34孕周)者,其下次妊娠胎盘相关并发症的发生率分别为:子痫前期25%,小于胎龄儿10%,胎盘早剥3%。而有胎盘早剥史的孕妇其下次妊娠子痫前期、胎盘早剥、小于胎龄儿的发生率也升高,分别为15%、2.8%、

15%^[3]。另有研究表明,孕前VTE病史的妇女其胎儿丢失、子痫前期、死胎、胎盘早剥、FGR的并发症风险明显升高,推测这些胎盘相关的产科并发症可能是胎盘血管微血栓形成所引起^[4]。

2 妊娠合并血栓性疾病的发病机制及高危因素

2.1 妊娠合并血栓性疾病的发病机制

19世纪Virchow提出血栓形成的经典理论,认为血栓形成主要有3个因素:(1)血液高凝。(2)血流速度缓慢。(3)血管内皮细胞损伤。妊娠后,母体发生一系列的生理改变使整个母体血液系统呈高凝状态,有利于血栓形成。

2.1.1 血液高凝

妊娠后,母体血液呈高凝状态。一方面,母体血小板数较非孕期增多,凝血因子II、V、VII、VIII、IX、XII等均上升,纤维蛋白原的浓度增加至非孕时的2倍;另一方面母体纤溶活性降低,胎盘产生的纤溶酶原激活剂抑制物(PAI)-1/PAI-2增加,组织型纤溶酶原激活物(t-PA)水平降低,游离蛋白S水平下降,40%孕妇有活化蛋白C抵抗,使妊娠期血液处于高凝状态。此外,妊娠时胎盘雌三醇分泌量是非孕时的1000倍,雌激素可促进凝血因子VII、VIII、IX、X和纤维蛋白原的合成,使静脉血栓栓塞的危险增加。妊娠期血液高凝状态虽然有利于产后胎盘剥离面血栓在短期内迅速形成而止血,避免产后过量出血,但也容易在孕期发生血栓形成,危及母胎安全。

2.1.2 血流速度缓慢

自妊娠6~8周起母体血容量开始增加,至32~34周时达到高峰,总循环血量约增加40%~50%。增大的子宫压迫静脉和下腔静脉,再加上孕激素的作用,静脉血管平滑肌松弛,导致妊娠晚期下肢血流缓慢,回流受阻,从而有利于血栓的形成。妊娠25~29周血流速度可较孕前减慢50%,到36周血流速度最慢,甚至到孕后6周才恢复非孕期的血流速度。母体血液流速缓慢甚至停滞可导致纤维蛋白沉积在绒毛干周围、绒毛膜板和基板表面,特别是在合并PTS的患者当中,可造成胎盘母面的大面积梗死,表现为绒毛间隙有大面积、大块的纤维蛋白沉积,这种病理改变极易导致不良妊娠结局。

2.1.3 血管内皮细胞损伤

一切导致血管壁内皮损伤、引起血管炎的因素,都可导致血栓形成。巨大儿、羊水过多、双胎妊娠可通过机械压迫血管导致血管内皮损伤,阴道产或剖宫产也会对骨盆血

管内皮造成损害和创伤。

2.2 血栓性疾病发生的高危因素

如前所述,既往VTE病史是妊娠血栓性事件发生的首要高危因素,而血栓性疾病发生的第2个重要的高危因素是PTS,20%~50%的妊娠合并VTE妇女存在PTS。有文献报道,有VTE史合并PTS者孕期不进行预防血栓治疗时其VTE复发率甚至在10%以上。其他高危因素还包括:肥胖(孕前BMI \geq 30)、高龄(>35岁)、孕期久坐、孕期住院、剖宫产以及相关临床因素如合并肾病综合征、糖尿病、高血压、骨髓增生性疾病、红细胞增多症、感染性疾病、恶性肿瘤等因素。除了VTE史和PTS,许多既往认为的相关风险因素其单独存在时产前VTE的风险小于1%^[5]。比如,肥胖是血栓性疾病的高危因素,但其单独存在时并不需要预防性应用低分子肝素预防血栓。

2.3 血栓前状态

又称为易栓症,是指多种因素引起的凝血、抗凝和纤溶系统功能失调或障碍的一种病理过程,有导致血栓形成的趋势。孕期妇女血液为高凝状态,但因为正常孕妇本身存在一定的防护机制,如肝脏及母体循环可清除或灭活一些凝血因子,纤维蛋白酶可溶解纤维蛋白等,因此正常妊娠一般不会发生血栓。如果孕妇本身存在某种PTS,则可增加血栓形成倾向。PTS可分为遗传性和获得性。

2.3.1 遗传性PTS

包括:活化蛋白C抵抗(APCR)、凝血因子V基因突变、凝血酶原基因突变(PT-G20210A)、蛋白C缺陷症和蛋白S缺陷症、抗凝血酶缺陷、高同型半胱氨酸血症及亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变。前5个主要提高凝血酶原水平,抑制纤溶作用,而同型半胱氨酸则通过刺激自由基的产生和释放,损伤血管内皮细胞,形成促凝血生成的环境。

为了了解遗传性PTS在孕期血栓性疾病及不良妊娠结局中的作用,Robertson等^[6]进行了一项大型系统回顾性研究,发现除了亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变外,所有的遗传性PTS都显著增加孕期VTE的发生率,尤其是V因子纯合子突变,其孕期发生VTE的OR值达34.4;其次是PT-G20210A,其OR值为26.6;抗凝血酶缺陷、蛋白C缺陷、蛋白S缺陷OR值分别为4.69、4.76、3.19。同时也有几项研究观察了遗传性PTS与胎盘相关并发症的关系,总体来说,遗传性血栓PTS与胚胎丢失、严重的子痫前期、胎盘早剥、FGR关系较弱。但基于研究

样本较小,两者的关系目前还有待进一步研究。

2.3.2 获得性PTS 主要包括:(1)抗磷脂综合征(APS): APS是一种非炎症性自身免疫性疾病,临床上以动静脉血栓形成、病态妊娠(复发性流产、中晚期死胎)等为表现。APS可分为原发性和继发性,继发性APS多见于系统性红斑狼疮或类风湿性关节炎等自身免疫性疾病。APS共同的也是最严重的并发症是动静脉栓塞,有回顾性研究表明,如果不进行抗凝治疗,25%的APS患者会复发血栓性疾病,但也表明积极抗凝可以减少复发;同时APS还被认为与一系列的产科并发症相关,如胚胎丢失、子痫前期、FGR、胎盘功能障碍和早产等。有报道提示,复发性流产患者抗磷脂抗体阳性率比对照组高,且APS能增加孕妇妊娠期高血压疾病、复发性流产和晚期死胎的风险。目前认为,抗磷脂抗体通过以下途径引起血栓形成:与 β_2 糖化蛋白I(β_2 -GP I)结合干扰其抗凝功能;阻止前列环素的合成,使血栓素/前列环素比值失调,引起全身和胎盘血管的痉挛缺血,血栓形成;增加血小板活性因子合成,促进血小板聚集,加速血栓的形成;抑制蛋白C的活性导致血栓形成;干扰纤溶酶原激活剂的释放,抑制纤溶酶原向纤溶酶转化,引起纤维蛋白聚集。(2)获得性高同型半胱氨酸血症:系因食物中缺乏同型半胱氨酸代谢中必需的辅助因子引起,如叶酸、维生素B₆或维生素B₁₂。(3)获得性APCR:高同型半胱氨酸血症、口服避孕药、妊娠、感染以及自身免疫性疾病、肿瘤患者的化疗均可导致。

3 血栓性疾病史女性的孕前管理

3.1 病史询问 对既往发生过VTE的患者,应仔细询问其病史,包括血栓栓塞的发病年龄、诱因、部位、持续时间及其过程、发病次数、治疗方式和具体药物、既往相关检查,并进行详细记录。询问其既往孕产史,注意是否有反复自然流产、反复早产、子痫前期、FGR、胎死宫内、胎盘早剥等不良孕产病史,应考虑到有既往胎盘血栓形成的可能。还要询问患者是否有血栓性疾病家族史,提示可能存在遗传性PTS基因缺陷。

3.2 辅助检查 血栓性疾病史妇女除了常规的孕前检查项目外,重点要进行母体血凝状态检查以及PTS的筛查。

3.2.1 凝血功能指标 包括活化部分凝血活酶时

间(APTT)、凝血酶原时间(PT),其分别反映内源性及外源性凝血系统功能;纤维蛋白原(Fbg)含量:当机体存在PTS时,APTT、PT、Fbg均可升高;D-二聚体是在凝血酶及因子XII作用下,交联纤维蛋白经纤溶酶降解作用产生的特异性终末产物,是反映机体高凝状态和继发纤溶亢进的敏感指标。当机体高凝状态、继发性纤溶活性增高时,D-二聚体含量也增高。血栓弹力图(TEG)能提供血液凝固动态变化,包括纤维蛋白的形成速度、溶解状态和血凝块的坚固性、弹力度等指标,可以检测患者是否处于高凝状态。

3.2.2 遗传性PTS相关检查 2018年ACOG指南提出,有血栓性疾病史的患者建议行遗传性PTS筛查,应包括V因子突变、PT-G20210A突变以及抗凝血酶、蛋白C、蛋白S缺陷^[7]。这些筛查应尽可能在血栓事件6周后、非孕状态下且未进行抗凝及激素治疗的时候进行。抗凝血蛋白缺陷是中国人最最常见的遗传性易栓症,故相关检测项目应包括抗凝血酶、蛋白C和蛋白S的活性。在非孕状态,蛋白S抗原值少于55%被认为存在蛋白S缺陷。哈萨克、维吾尔等高加索血统的少数民族人群除了筛查上述抗凝血蛋白,还应检测V因子突变和PT-G20210A突变,了解是否存在活化蛋白C抵抗症。因目前仍缺少亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变与不良妊娠结局的关系证据,国际上某些专家不推荐行亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变检测及同型半胱氨酸检测。

3.2.3 获得性PTS相关检查 获得性PTS最常见的是APS,有血栓性疾病史患者需行APS相关检查。其诊断需要满足各一项临床症状标准及实验室检测标准。临床症状标准主要包括:(1)血管栓塞:任何器官或组织发生1次及以上的动脉、静脉或小血管血栓。(2)病理妊娠:发生1次及以上妊娠10周以上不明原因的死胎;妊娠34周之前因子痫或重度子痫前期或严重的胎盘功能不全所致1次及以上的新生儿早产;妊娠10周以前发生3次及以上不明原因的自然流产。实验室检测标准包括以下3种抗体至少2次(间隔12周以上)检出抗体阳性:(1)血浆狼疮抗凝物。(2)中、高滴度抗心磷脂抗体IgG>40GPL; IgM>40MPL;或滴度>正常人群99%的上限。(3)IgG/IgM亚型的抗 β_2 糖蛋白抗体滴度>正常人群99%的上限^[8]。

除了APS相关检查,还需检查抗核抗体、抗可

溶性核抗原(ENA)抗体和其他自身抗体以排除其他结缔组织病。

3.3 不同病因VTE史的危险分组 针对既往VTE史的诱因不同,其妊娠发生VTE复发的危险程度也不相同。目前国际上几个重要指南的阐述虽然有些许差异,但普遍认为,既往VTE与V因子纯合子基因突变、凝血酶原基因纯合子突变、抗凝血酶缺陷、APS相关者,反复发作VTE者孕期发生血栓事件的风险较高。既往VTE属自发性(指非外科手术、住院或者制动、肿瘤引起的VTE)或者与雌激素相关者(妊娠或口服避孕药)其复发血栓风险要高于非自发性VTE。

2015年RCOG指南更提出了具体的危险分组:(1)妇女既往VTE与抗凝血酶障碍有关,或合并APS或有复发性VTE史者为极高危组,通常这些患者有长期口服抗凝药物的病史,需要整个孕期乃至产后6周高剂量(50%、75%或者足剂量)的低分子肝素(LMWH)治疗。(2)既往VTE是自发性或者与雌激素相关者为高危组,妊娠期间应予LMWH治疗至产后6周。(3)既往血栓系因外科手术所诱发但术后已经痊愈且没有其他危险因素者为中危组,此类患者孕期也需要应用LMWH抗凝治疗,但可以推迟到孕28周开始治疗至产后6周,并严密监测是否有其他危险因素发生^[5]。ACOG和加拿大妇产科医师学会(SOGC)指南则提出:此类患者只需做严密监测,无需LMWH抗凝^[2,7]。

3.4 孕前用药 2011年中华医学会抗磷脂综合征的治疗指南则提出,对既往有血栓史的APS患者在妊娠前就开始用肝素或LMWH抗凝治疗。对有继发性APS或伴有严重血小板减少($<50 \times 10^9/L$)或溶血性贫血等特殊情况者,需结合风湿免疫科专家意见予激素或免疫抑制剂治疗^[9]。对于复发性流产合并APS者,孕前肝素(或LMWH)联合阿司匹林比单用阿司匹林治疗效果更好,可以减少妊娠丢失50%。推荐从孕前开始使用阿司匹林+LMWH(5000~10000U/24h),LMWH副反应发生率低,且不通过胎盘,是孕期预防血栓的首选药物。至于遗传性PTS,孕前抗凝治疗也有一定的效果,但目前仍缺乏相关循证医学依据。对于合并内科疾病、有血栓形成高危因素者应积极治疗原发病^[10]。

4 结语

既往血栓性疾病史是女性妊娠再次发生静脉栓塞的首要高危因素,同时血栓性疾病史孕妇也是子痫前期、死胎、胎盘早剥、FGR等不良妊娠并发症的高发人群。对此类妇女进行系统孕前管理可以预防此类妊娠恶性事件及并发症的发生。孕前管理一方面要仔细询问个人病史和家族史,完善PTS相关检查,还要对其妊娠血栓发生风险进行分层评估,合并APS者需孕前开始抗凝治疗。然而目前血栓性疾病史的孕前管理仍缺少相关指南,许多方面仍不明晰,例如除了APS外其他高危因素引起的VTE是否需要孕前用药及具体的药物剂量等有待进一步的研究。

参考文献

- [1] Catherine Nelson Piercy. Handbook of venous thromboembolism[M]. Oxford: John Wiley, 2018: 131-144.
- [2] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No.37a. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium [EB/OL]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>, 2015-4-13.
- [3] Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update [J]. Br J Haematol, 2015, 168(5): 619-638.
- [4] Hansen AT, Schmidt M, Horváth-Puhó E, et al. Preconception venous thromboembolism and placenta-mediated pregnancy complications [J]. J Thromb Haemost, 2015, 13: 1635-1641.
- [5] Chan WS, Rey E, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy [J]. Obstet Gynaecol Can, 2014, 36(6): 527-553.
- [6] Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review [J]. Br J Haematol, 2006, 132: 171-196.
- [7] James A, Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Practice Bulletin no.123: thromboembolism in pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2011, 118(3): 718-729.
- [8] Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Antiphospholipid syndrome [J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(6): 1514-1521.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 407-410.
- [10] 顾蔚蓉, 李笑天. 妊娠相关静脉血栓栓塞症防治策略及中国实践 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(6): 578-584.

(2018-08-15收稿)