

## 产科弥散性血管内凝血\*

## Disseminated intravascular coagulation in obstetrics

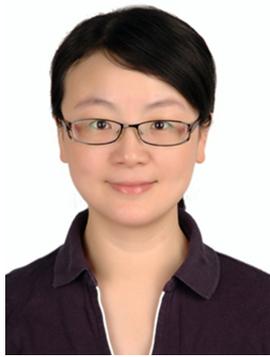
赵茵<sup>1</sup>

[关键词] 产科;弥散性血管内凝血

Key words obstetrics; disseminated intravascular coagulation

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.003

[中图分类号] R554.8 [文献标志码] C



**专家简介:**赵茵,华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科副教授、副主任医师、硕士生导师。中华医学会围产医学分会青年委员、中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组青年委员。日本东京大学访问学者。主要从事妊娠并发症、合并症的诊治,在子痫前期、滋养细胞生物学特性功能、早产动因机制方面进行了大量研究工作,取得一系列创新研究成果。主持多项国家自然科学基金、教育部等国家、省部级科研项目。在 SCI 收录和国内权威、核心期刊发表论文 40 余篇。

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是发生在多种疾病基础之上的临床病理综合征,一方面血液内凝血机制被弥散性激活,血管内广泛纤维蛋白沉着,导致组织和器官损伤;另一方面,凝血因子大量消耗引起全身性出血倾向。妊娠期妇女在生理性高凝状态基础之上,如并发胎盘早剥、羊水栓塞、感染、产后失血性休克等严重情况,极易诱发 DIC。而且往往起病急、变化快、易发生严重休克,多器官功能衰竭,严重影响母婴的生存和健康。

## 1 病因与发病机制

### 1.1 妊娠期妇女凝血功能的生理改变

妊娠期女性凝血、抗凝和纤溶系统发生生理性改变,血液中凝血酶、凝血因子和纤维蛋白原含量增加,到孕晚期纤维蛋白原水平较孕前增加 50%。纤溶系统功能减弱,例如孕期蛋白 S 水平明显下降<sup>[1]</sup>。生理性高凝状态既要确保妊娠过程中的通畅血液循环,又能够使分娩及产后出血风险降到最低,为产后快速止血提供凝血储备。

### 1.2 产科 DIC 发病机制分类

妊娠过程中的高凝状态使凝血平衡向血管内栓塞方向倾斜,当合并产科并发症时,更易打破这种弱平衡,发生广泛的凝血系统激活。

近来文献报道发生率最高的 3 种产科情况为胎盘早剥,产后出血、重度子痫前期或 HELLP 综合征,其他还有羊水栓塞、严重感染、妊娠合并肝病、子宫破裂等<sup>[2-4]</sup>。

根据机制可进行如下分类。

**1.2.1 组织因子入血激活外源性凝血途径** 常见的病因为胎盘早剥及羊水栓塞。①胎盘早剥是最常见并发 DIC 的产科并发症。即 20 周后,胎儿娩出之前,胎盘部分或全部从子宫壁剥离。胎盘早剥发生时,出血导致胎盘从子宫壁剥离,血液由宫颈流出,导致外出血。症状轻,危害相对小,分娩后检查胎盘发现小范围的凝血块压迹而诊断。如胎盘剥离后血液不能外流,积聚在胎盘与子宫的附着处,导致隐性出血,孕产妇及胎儿危险很高,不仅有发生消耗性凝血性疾病的可能,而且因出血量无法正确评估,易导致延误诊断。大面积严重的胎盘早剥发生后,极易导致胎儿死亡、产后出血、DIC,严重时可能需要切除子宫。胎盘早剥的病理机制是胎盘后蜕膜内子宫螺旋动脉破裂出血。不断增大的血肿造成严重的组织损伤,凝血酶原和组织因子释放进入循环,导致了不可控制的凝血系统激活和消耗性的凝血功能障碍。在重度胎盘早剥致胎儿死亡的妇女中,近 1/3 患者可检测到凝血因子水平的改变。纤维蛋白原水平明显降低,常合并有纤维蛋白降解产物 FDP 和(或)D-二聚体(纤维蛋白特异性降解产物)水平升高。消耗性凝血异常多见于隐性出血,增大的血肿导致宫腔压力升高,使更多促

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81771605);湖北省卫计委项目(No:WJ2017M093)

<sup>1</sup> 华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科(武汉,430022)

通信作者:赵茵, E-mail: yinzily@126.com

凝物质进入母体循环。大量出血导致的失血性休克将严重影响肾脏血液灌注,甚至导致肾功能衰竭。②羊水栓塞是分娩期罕见并发症。羊水栓塞在阴道分娩过程中发生约 70%,产后立即发生占 11%,剖宫产术中或术后发生占 19%。羊水进入母体血液循环,母体对胎儿成分发生严重的过敏反应,发生呼吸循环衰竭和 DIC。羊水栓塞导致孕产妇死亡占比为 10%<sup>[5]</sup>,约 50%的羊水栓塞患者发生 DIC,原因为羊水中组织因子及磷脂酰丝氨酸导致了凝血系统激活及补体活化<sup>[6]</sup>。羊水还具有直接激活 X 因子的能力,发挥类似凝血活酶样效应<sup>[7]</sup>,羊水中存在内皮素-1 可能也参与 DIC 的发病过程<sup>[8]</sup>。患者在心肺衰竭和休克后,进入凝血功能障碍阶段,表现以子宫出血为主的全身出血倾向,如手术切口渗血、全身皮肤黏膜出血、针眼渗血等。由于循环衰竭引起肾缺血和 DIC 前期形成的肾内小血管血栓,可引起肾功能损害。③妊娠合并严重感染:各种原因造成孕妇严重感染引致细菌和细菌毒素入血,与产科相关的常见早产胎膜早期待治疗、宫颈环扎后感染、感染性流产<sup>[9]</sup>。由于严重感染发生绒毛膜羊膜炎以致败血症,此类严重感染多由革兰氏阴性菌引起,造成血管内皮细胞受损,血小板聚集,组织坏死释放组织因子、各种细胞因子如 TNF,IL-6,IL-8 触发 DIC<sup>[10]</sup>。

**1.2.2 严重产后出血导致 DIC** 全球孕产妇死亡的最主要原因是产后出血。产后出血可导致孕产妇死亡、低血容量性休克、DIC、肾功能衰竭、成人呼吸窘迫综合征、垂体坏死、贫血等严重不良结局。产后出血导致 DIC 的原因包括:严重失血过程凝血物质的丢失,补充晶体胶体液抗休克治疗过程中,出现稀释性凝血功能障碍<sup>[11]</sup>。也有认为由于严重的产道及子宫裂伤或者胎盘植入引起的产后出血过程,除了凝血物质的丢失,大量的组织因子释放入母体血液,激活了凝血过程,导致了随后的 DIC 发生<sup>[2]</sup>。

**1.2.3 内皮系统损害,血小板活化** 妊娠期高血压疾病的基本病理生理表现是血管痉挛,血管内皮损伤。出现凝血及纤溶功能异常,发生高凝亢进和血栓形成倾向,处于慢性 DIC 状态。当病情进展,可发生微血管溶血,导致血小板减少、红细胞破坏。发生子痫前期严重并发症 HELLP(溶血、肝酶升高、血小板减少综合征)。如患者未得到及时诊治,伴随病情发展恶化,常易发生子痫、胎盘早剥、产后出血、休克,这些并发症往往成为 DIC 的诱发因素,促使亚临床 DIC 转化为急性 DIC。妊娠期高血压疾病严重并发症 DIC 和 HELLP 综合征是导致孕产妇死亡的最主要原因<sup>[12]</sup>。

**1.2.4 妊娠合并严重肝病导致凝血因子合成障碍** 如妊娠期合并重症肝炎,妊娠急性脂肪肝等重症

肝病危害极大。由于肝细胞大量坏死或受损,凝血因子合成减少、纤维蛋白原显著降低,易发生 DIC。临床表现为广泛而严重的出血,如消化道出血、尿血、严重的产后出血等,严重者可导致母婴死亡<sup>[13-14]</sup>。

## 2 诊断

### 2.1 诱因

存在诱发 DIC 的并发症:如胎盘早剥、重度子痫前期、HELLP 综合征、死胎、休克、严重感染、严重肝病,或分娩过程中有呼吸困难、肺动脉高压(羊水栓塞)等情况。

### 2.2 临床表现

产科 DIC 发生时常伴大量出血,可能表现为阴道、剖宫产术野的显性出血。如严重产后出血引发 DIC,导致的产后大出血;羊水栓塞时严重凝血功能障碍导致的全身出血倾向。也可表现为宫腔内胎盘后出血或腹腔内出血的隐性情况,此时休克症状往往与可观察到的外出血量不成比例,典型情况如Ⅲ级以上胎盘早剥,常伴有胎儿死亡,凝血功能异常。出血症状支持诊断,但并非必须;可出现多系统器官功能衰竭,如心、肺、肾脏受损。

### 2.3 实验室检查

DIC 实验室诊断标准:典型 DIC 的实验室结果应该是凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,低血小板计数,低纤维蛋白原,高纤维蛋白原降解产物。弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)提出,实验室检查包括 2 个方面,一是反映凝血因子消耗的证据,包括 PT、APTT、纤维蛋白原浓度及血小板计数;二是反映纤溶系统活化的证据,包括纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物、D-二聚体、血浆鱼精蛋白副凝固试验(3P 试验)。并推荐采用中国 DIC 诊断积分系统(CDSS),该系统突出了基础疾病和临床表现的重要性,强化动态监测原则<sup>[15]</sup>。

在妊娠期,常规 DIC 诊断标准有一定的局限性。因为妊娠期除了Ⅺ因子外,各种凝血因子都有明显的增加。妊娠期妇女 APTT、PT、纤维蛋白原、D-二聚体等指标均普遍高于对照<sup>[16-17]</sup>。各种原因导致凝血因子消耗,虽可导致这些结果发生改变,但仍可能存在于正常值范围。故应动态监测,了解各项指标的变化,将更有利于产科 DIC 的诊断。当 PT、APTT 进行性延长,血小板计数、纤维蛋白原不断下降,应警惕 DIC 的发生。特别指出,当纤维蛋白原水平低于 1.5 g/L,需警惕消耗性凝血功能障碍发生。Erez 等<sup>[2]</sup>对产科 DIC 患者的各项凝血指标进行了统计分析,认为 PT 的变化作为诊断标准,曲线下面积为 0.96( $P < 0.001$ ),PT 延长超过 1.55 s, DIC 诊断的敏感性为 87%,特异性为 90%;血小板计数作为诊断标准,诊断敏感性为

86%, 特异性为 71%; 纤维蛋白原浓度作为诊断标准, 曲线下面积为 0.95 ( $P < 0.001$ ), 纤维蛋白原水平  $\leq 3.9$  g/L 作为界值诊断 DIC, 具有 87% 的诊断敏感性和 92% 的特异性。但切实适用于中国孕妇的产科 DIC 诊断标准, 仍有待在大规模人群孕晚期凝血功能指标的参考值范围基础上进一步研究和探讨。

### 3 治疗

#### 3.1 处理产科相关并发症

妊娠相关 DIC 的治疗首先应处理相关的病理情况。如果异常情况迅速得以纠正, DIC 多能得到改善。在某些病理情况下, 需要针对性给予支持对症处理凝血功能异常。例如: Ⅲ级以胎盘早剥往往伴有休克、凝血功能异常、胎儿死亡, 需短期内终止妊娠, 以免情况继续恶化。严重产后出血发生时采用多种手段, 包括促子宫缩、血管缝扎、填塞压迫止血、血管栓塞、子宫切除等手段控制出血。对重度子痫前期、HELLP 综合征, 应积极处理并适时终止妊娠。严重感染时, 抗炎控制感染后积极终止妊娠。羊水栓塞时应积极抗过敏、控制肺动脉高压、治疗产科基础疾病、改善低氧血症。纠正休克、防止 DIC, 如产后出血难以控制需切除子宫。

#### 3.2 替代治疗

在临床表现和实验室结果基础上, 补充合适的血液成份。对于产妇而言, 采用积极的手段控制严重出血是关键, 同时给予液体和血液成份维持循环稳定。

当存在活动性出血, 血小板计数低于  $(50 \sim 75) \times 10^9/L$  或血小板计数降低并出现不可控制的渗血时, 则需考虑输注血小板, 治疗目标是维持血小板计数在  $50 \times 10^9/L$  以上。新鲜冰冻血浆保存了血液中所有的凝血因子、血浆蛋白、纤维蛋白原, 应用剂量为  $10 \sim 15$  ml/kg。输注冷沉淀主要为纠正纤维蛋白原的缺乏, 如纤维蛋白原水平高于 1.5 g/L 不必输注冷沉淀。冷沉淀常用剂量为  $0.10 \sim 0.15$  U/kg。也可输入纤维蛋白原 1 g 可提升血液中纤维蛋白原 0.25 g/L, 1 次可输入纤维蛋白原 4~6 g。补充凝血因子的主要目标是尽量维持纤维蛋白原水平在  $1 \sim 1.5$  g/L 以上<sup>[18-19]</sup>。

严重出血时, 为维持循环稳定, 推荐红细胞: 血浆: 血小板以 1: 1: 1 的比例 (如 10 U 红细胞悬液 + 1000 ml 新鲜冰冻血浆 + 1 U 机采血小板) 进行输注。且不推荐过早输入大量的晶体、胶体补充, 因大量液体输注容易导致血液中凝血因子及血小板的浓度降低而发生“稀释性凝血功能障碍”, 发生难以控制的出血<sup>[18]</sup>。

#### 3.3 抗凝治疗

肝素是针对 DIC 起始阶段凝血激活过程的药物。其效果尚不肯定, 在活动性出血情况下禁用。

在急性羊水栓塞时 DIC 发生紧急, 应尽快使用足量肝素, 甚至不必等待实验室检查结果。但在临床上羊水栓塞的高凝期往往非常短暂, 使用肝素的窗口期很短, 多数患者迅速进入纤溶亢进阶段, 此时不推荐使用抗凝治疗。在预防子痫前期及其相关严重并发症的情况, 可使用抗凝治疗, 例如小剂量阿司匹林和低分子肝素。尤其是既往存在子痫前期病史、合并有抗磷脂抗体综合征、风湿免疫性疾病等异常时, 推荐抗凝<sup>[20-22]</sup>。从发病机制上讲, 子痫前期是 DIC 的慢性过程, 适宜的抗凝处理, 对改善母胎结局具有临床意义。胎盘早剥合并 DIC 的情况, 如果病情得到及时控制, 妊娠得以终止, 患者一般不推荐使用肝素及抗纤溶药物。

#### 3.4 抗纤溶亢进

氨甲环酸是人工合成的氨基酸类抗纤维蛋白溶解溶药, 能够填补生物学止血机制, 发挥止血作用, 是产科临床治疗产后出血的常用抗纤溶制剂。最近更新的 WHO 产后出血治疗指南推荐: 在产后出血应用宫缩剂、按摩子宫、补液无效的患者中使用氨甲环酸<sup>[23]</sup>。

综上所述, 妊娠期凝血功能生理性亢进, 妊娠期女性易患血栓性疾病。在妊娠合并某些并发症时, 促炎机制、促凝物质的释放, 可在原有血栓前状态基础上, 发生从胎盘到全身的凝血激活导致 DIC 及组织器官损害。处理的关键是及早识别和及时干预。产科 DIC 的诊断可通过在临床表现基础上, 参考中国 DIC 评分系统提高诊断准确性, 强调监测各项指标的动态变化。治疗的基础是处理相关产科病理情况。如果异常情况迅速得以纠正, DIC 多能得到改善。并给予相应的替代治疗, 稳定循环, 纠正凝血功能异常, 方能改善孕产妇及胎儿预后。

#### 参考文献

- [1] Clark P, Brennan J, Conkie JA, et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy[J]. *Thromb Haemost*, 1998, 79: 1166-1170.
- [2] Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, et al. DIC score in pregnant women—a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e93240.
- [3] Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009)[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2012, 34: 341-347.
- [4] Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213: 452-463.
- [5] Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, et al. Amniotic

- fluid embolism: analysis of the national registry[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172: 1158—1167; discussion 67—69.
- [6] Zhou J, Liu S, Ma M, et al. Procoagulant activity and phosphatidylserine of amniotic fluid cells[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101: 845—851.
- [7] Butler EE, Colon I, Druzin ML, et al. Postural equilibrium during pregnancy: decreased stability with an increased reliance on visual cues[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195: 1104—1108.
- [8] Yaffe H, Hay-Am E, Sadovsky E. Thromboplastic activity of amniotic fluid in term and postmature gestations[J]. *Obstet Gynecol*, 1981, 57: 490—492.
- [9] Rana A, Pradhan N, Gurung G, et al. Induced septic abortion: a major factor in maternal mortality and morbidity[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2004, 30: 3—8.
- [10] Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 776—787.
- [11] Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126: 999—1011.
- [12] MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia[J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 97: 533—538.
- [13] Brohi ZP, Sadaf A, Perveen U. Etiology, clinical features and outcome of fulminant hepatic failure in pregnancy[J]. *J Pak Med Assoc*, 2013, 63: 1168—1171.
- [14] Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124: 40—46.
- [15] 梅恒, 胡豫. 《中国弥散性血管内凝血诊断积分系统》解读[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(7): 495—498.
- [16] Cui C, Yang S, Zhang J, et al. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy[J]. *Thromb Res*, 2017, 156: 82—86.
- [17] O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003, 17: 385—396.
- [18] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 产后出血预防与处理指南(2014)[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(9): 641—646.
- [19] Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management[J]. *Blood Rev*, 2009, 23: 167—176.
- [20] Leaf RK, Connors JM. The role of anticoagulants in the prevention of pregnancy complications[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23: 116—123.
- [21] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 613—622.
- [22] de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10: 64—72.
- [23] Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12: 503—516.

(收稿日期: 2017-12-11)