

• MDT 圆桌论坛 •

产科弥散性血管内凝血诊治共识 MDT 圆桌论坛

MDT round table discussion on diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in obstetrics and gynecology

主 持:胡 豫教授 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科
特邀专家:邹 丽教授 华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科
梅 恒教授 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科
赵 茵教授 华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科
王雅丹教授 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科

[关键词] 弥散性血管内凝血;产科

Key words disseminated intravascular coagulation;obstetrics

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.07.008

[中图分类号] R554.8 [文献标志码] C

胡豫:

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)是一种由多种基础疾病诱发的严重临床综合征,表现为出血和微循环功能障碍。最常见的基础疾病为严重感染、恶性肿瘤、创伤和病理产科,其中病理产科涉及母体和胎儿两方面安危,是其中较为特殊、危害较大的类型。在妊娠期若出现胎盘早剥、先兆子痫、HELLP 综合征、羊水栓塞或严重感染等并发症极易诱发 DIC,病情进展迅速,引发严重的循环衰竭和多器官功能障碍,对母婴生命健康构成严重威胁。2023 年,中华医学会血液学分会组织编写了《产科弥散性血管内凝血临床诊断与治疗中国专家共识》,以期提升国内临床医生对该疾病的认知水平,降低孕产妇及新生儿死亡风险,优化妊娠结局。本期将围绕产科 DIC 的相关问题展开多学科讨论。

胡豫:

产科 DIC 发病机制有何特殊之处?

王雅丹:

妊娠期机体凝血系统发生了适应性变化,表现为生理性高凝状态,尤其是血液循环中凝血因子Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ水平明显升高,纤维蛋白原(Fib)水平为未孕时的 2 倍,达到 4~6 g/L。D-二聚体和纤维蛋白(原)降解产物(FDP)随孕周增加而升高,抗凝系统蛋白 S 水平明显下降;胎盘来源的纤溶酶原激活物抑制剂表达上升,组织型纤溶酶原激活物水平

降低;胎盘、蜕膜、子宫肌层、羊水富含组织因子(TF),含量分别是血浆中的数十到上千倍。以上变化使得母体能在分娩期间保护自己免受危及生命的出血。然而,正常情况下,尽管凝血功能增强,但胎盘床内却没有形成凝块,说明妊娠期间促凝/抗凝、纤溶/抗纤溶和血小板/血管性血友病因子(vWF)轴等各种途径在高凝状态下实现了一个“再平衡”,而且这种凝血的生理激活相对局限于胎盘循环,而非整个母体循环。然而出现胎盘早剥、羊水栓塞等严重并发症时,这种脆弱的“再平衡”被打破,滋养层/蜕膜完整性的破坏导致大量 TF 进入母体循环,并激活凝血级联,导致母体循环出现凝血酶大量过度生成,随之激活纤溶系统,导致 DIC。这是产科 DIC 病理生理机制的特殊之处。

胡豫:

常见的导致 DIC 的产科基础疾病包括胎盘早剥、羊水栓塞、重度子痫前期/HELLP 综合征、围产期脓毒症、死胎滞留等情况。各种疾病所导致的 DIC 的临床表现及实验室检查各有什么特点呢?

邹丽:

①胎盘早剥并发 DIC:当发生严重胎盘早剥时,会表现为持续腹痛,胎儿死亡,产妇休克,约 30%的患者伴发凝血功能障碍;而部分性胎盘早剥且胎儿存活者发生严重凝血功能障碍者较少。实验室检查常出现 D-二聚体、FDP 升高、Fib 水平进行性下降,PT 大多正常,血小板计数可下降。严重

胎盘早剥危及胎儿生命者 FDP、D-二聚体病理性升高,但其定量水平在临床上无明确意义。妊娠过程中,高水平的 Fib 对产后出血(postpartum hemorrhage,PPH)具有“保护作用”。危及胎儿生命的胎盘早剥者中 1/3 母体血浆 Fib 水平 <150 mg/dL, Fib 水平取决于早剥前 Fib 浓度。临床医生对妊娠期 Fib 水平应给予足够的关注。

②羊水栓塞并发 DIC:羊水栓塞临床表现多样,70%的羊水栓塞发生在产程中,11%发生在经阴道分娩后,19%发生于剖宫产术中及术后。羊水栓塞并发 DIC 的发生率为 83%以上,且可为羊水栓塞的首表现。目前没有特定的实验室检查可以确诊或排除羊水栓塞,其诊断依然需要依靠临床表现。典型临床表现为产时、产后突发的低氧血症、低血压和凝血功能障碍。分娩过程中的 DIC 常表现为 PPH、术中创面出血不凝、血标本凝固或溶血而无法检测。休克与出血量不呈正比,易出现肾功能衰竭、中枢神经系统损害等多器官受累表现。临床上较难捕捉到高凝期,病情迅速进展进入低凝期,表现为 Fib 水平极度低下,PT、APTT 延长,血小板计数减少。

③重度子痫前期/HELLP 综合征并发 DIC:重度子痫前期并发 HELLP 综合征患者中 DIC 的发生率约为 15%,主要发生于严重微血管病性溶血患者中,孕妇表现为高血压、水肿、头痛、上腹痛、视物模糊等主要临床表现,发生溶血的相关表现,如黄疸、酱油尿。实验室检查乳酸脱氢酶明显升高,胆红素轻度升高、网织红细胞增加,血小板计数下降较为显著,疾病进展期时,血小板计数可每天下降 40%,有时产后血小板计数仍迅速降低,ATⅢ降低,PT 和 APTT 延长。常伴肾功能障碍,表现为水肿、少尿,实验室检查肾小球滤过率降低,BNP、Cr 快速上升。

④妊娠期和产褥期脓毒症并发 DIC:脓毒症性 DIC 可有发热、寒战、神志改变、呕吐、皮疹、呼吸困难、腹痛、腹泻、全身乏力、休克等症状。实验室检查特点包括代偿期 PT、APTT 基本正常,Fib 可升高,D-二聚体、FDP 逐渐增加;严重时 PT、APTT 延长,Fib 显著下降、血小板计数很低。

⑤死胎滞留并发 DIC:通常进展缓慢,是持续亚临床激活凝血级联反应的过程。胎儿死亡后 2~3 周开始出现 Fib 减少,随着滞留时间的延长,Fib 的消耗程度逐渐增加,凝血因子 V、Ⅷ含量下降,血小板计数减少,D-二聚体、FDP 增加。目前死胎往往会被及时发现,长期滞留情况较少。

胡豫:

关于 PPH 相关的母亲凝血功能障碍能否定义为 DIC 目前尚存在争论,大家的观点呢?

赵茵:

PPH,尤其是单纯性宫缩乏力引起的 PPH 导致的凝血功能障碍非高凝栓塞继发纤溶亢进,与 DIC 发病机制有本质的不同,因失血和抢救使用大量液体灌注,常导致稀释性凝血病,其特点为消耗和稀释。另外失血休克导致低体温、酸中毒及低血钙可以降低凝血因子的活性,进一步加重凝血功能障碍。实验室检查可表现为 PT、APTT 延长,Fib 降低,血小板计数正常或轻度下降。PPH 时出现的 Fib 水平降低,除稀释外,也与纤溶酶对纤维蛋白破坏有关。故 PPH 早期推荐使用氨甲环酸治疗。

王雅丹:

关于这个问题有两种观点。有学者认为仅仅是严重失血致使凝血物质的丢失,抗休克治疗过程中大量补充晶体胶体液,出现的一种稀释性凝血功能障碍,实验室检查以显著的低凝为特点;也有学者认为 PPH 伴随的凝血功能紊乱机制更为复杂,因为 PPH 多是由于子宫破裂、胎盘滞留、胎盘植入或严重产道(宫颈或阴道)撕裂伤所致,其同样可能存在着大量 TF 异常进入母体循环激活凝血酶的过程,以及全身系统性炎症状态,因此仍然需要仔细和及时的评估,防止可能发生的 DIC。如果有微循环系统血栓形成的证据或者凝血酶过度活化的证据,也许能解开这个谜团。

胡豫:

产科 DIC 与妊娠相关血栓性微血管病之间如何鉴别?

赵茵:

妊娠相关血栓性微血管病(thrombotic microvascular disease,TMA)的主要病理特征是血管内皮细胞损伤后引起微动脉和毛细血管微血栓形成,表现为血小板计数减少、微血管病性溶血性贫血和微循环中血小板血栓造成的缺血性器官损伤,如溶血性尿毒症综合征(HUS)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)等。HUS 为主要累及肾脏的 TMA,常发生于产后;TTP 常累及血液和神经系统,需要血浆置换及免疫抑制治疗。HUS 和 TTP 经常被误诊为 HELLP 或子痫前期。妊娠相关 TMA 也是诱发产科 DIC 的基础疾病,因表现为血小板计数减少、溶血性贫血和脏器功能损伤,易与产科 DIC 相混淆。主要鉴别点在于,妊娠相关 TMA 患者虽然存在溶血和血小板计数降低,但其他凝血指标如 PT、APTT、Fib 正常,D-二聚体、FDP 升高不明显。TTP 会出现 ADAMTS13 酶活性降低或缺乏,HUS 存在补体的过度激活。HUS 和 TTP 可在妊娠早期出现。

胡豫:

DIC 诊断积分系统能否应用于产科 DIC?

梅恒:

DIC 的早期精准诊断是一个巨大挑战,需要结合临床表现、基础疾病以及实验室指标进行动态监测、综合评估。既往学者们一直致力于探索制定诊断积分系统,使得 DIC 的诊断更加量化和简便。国际上常用的 DIC 积分诊断系统,包括 2001 年国际血栓与止血协会标准(ISTH)、1983 年日本卫生福利部标准(JMHW)、2005 年日本急诊医学学会标准(JAAM)。这三个积分诊断系统都没有根据妊娠期发生的生理性止血变化进行调整,限制了其在产科 DIC 诊断中的应用。Erez 等在 ISTH 积分系统基础上探索制订适用于妊娠期的 DIC 积分诊断系统,结果显示妊娠期调整后的 DIC 评分 ≥ 26 分时,诊断胎盘早剥 DIC 的敏感性为 88%,特异性为 96%,均高于传统的 ISTH 评分,但基础疾病和临床表现这两个诊断 DIC 重要的参数没有被该积分系统纳入进去。

在中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(Chinese DIC scoring system, CDSS)的基础上制定的产科 DIC 诊断评分系统(2023)突出了产科基础疾病和特殊临床表现的重要性,强化动态监测原则,简单易行,易于推广。但该系统应用时间较短,其确切的诊断效能仍有待大样本病例进行验证。

胡豫:

产科 DIC 的治疗中,抗凝(肝素)能否应用?治疗有哪些特殊性?

邹丽:

抗凝治疗的目的是阻止凝血过度活化,主要用于产科 DIC 早期高凝状态。但当患者出现明显临床表现时,往往机体已进入凝血因子消耗期。羊水栓塞的高凝过程非常短暂,如果能有效地捕捉到此高凝期,可应用肝素;但当临床上羊水栓塞表现为明显的 PPH 或者器官功能障碍时已经失去抗凝时机。肝素在活动性出血、凝血因子缺乏和纤溶亢进者不宜使用。

对于有静脉血栓高风险的产科 DIC 患者,可使用低分子肝素或普通肝素来预防深静脉血栓的发生。

胡豫:

产科 DIC 治疗时血液制品的补充有哪些细节和关键点?

赵茵:

血液制品的补充在产科 DIC 治疗中发挥着重要作用。在血液制品补充过程中,首先应尽快去除导致 DIC 的病因,注意保持体温,增加有效循环血量,改善组织血液灌注,减少脏器的损伤。其次,根据相关实验室结果和临床情况补充不同成分的血液制品。有活动性出血时,建议输注压积红细胞维持血红蛋白浓度 70~80 g/L,这对于稳定生命体征、保障重要脏器血氧供应至关重要。当 Fib<1.5 g/L,可应用 0.1~0.15 U/kg 冷沉淀;也可使用浓缩 Fib 4~6 g,维持 Fib 2 g/L 以上。当 PT、INR 及 APTT 超过正常值上限的 1.5 倍而仍有活动性出血时,建议输入新鲜冰冻血浆 10~20 mL/kg。当血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 伴活动性出血时,可紧急输注血小板。进行成分输血治疗中,保证血红蛋白和纠正凝血功能障碍同等重要,切不可顾此失彼。另外,重组人凝血因子 VIIa 可通过与组织因子结合,促进凝血酶的形成而达到迅速止血的目的,主要用于难治性 PPH 引起 DIC,对常规治疗无效的情况,建议剂量 50~70 $\mu\text{g/kg}$,必要时 3 h 后可重用一次。

胡豫:

在本期的 MDT 圆桌论坛中,血液科、妇产科教授就产科 DIC 在临床诊疗过程中的热点、难点甚至有争议的相关问题进行了讨论。在现阶段,尽管《产科弥散性血管内凝血临床诊断与治疗中国专家共识》已经发布,但关于不同病理情况下 DIC 实验室指标的诊断界值、抗凝治疗中肝素使用的精准时机等问题仍需要设计良好的前瞻性临床研究加以证实,产科 DIC 诊断评分系统的确切诊断效能有待大样本病例进行验证和修订。期待中国产科 DIC 诊疗指南能够早日问世。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

(收稿日期:2024-05-06)