

· 述评 ·



专家介绍: 周晓阳, 主任医师, 副教授, 医学博士, 留美博士后(2005—2008年), 硕士研究生导师。现任武汉大学人民医院东院CCU主任兼心内科副主任, 从事心血管临床、科研、教学工作30余年, 擅长高血压、心肌病、心力衰竭的诊治及心血管急危重症的救治。参编专著6部(其中副主编2部), 指南/共识9部, 获发明专利4项, 荣获湖北省科技进步二等奖、三等奖, 主持课题4项(包括2项国家自然科学基金)。社会兼职: 中华预防医学会心脏病预防与控制专业委员会常委, 海峡两岸医药卫生交流协会高血压专业委员会常委, 中国医疗保健国际交流促进会高血压病分会常委, 国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会常委, 国家心血管病专业质控中心专家委员会高血压专家工作组专家, 国家心血管病中心高血压专病医联体湖北省中心理事会副秘书长, 武汉生物样本库有限公司伦理委员会副主任委员; 《European Heart Journal》中文版高血压专刊编委, 《实用心脑血管病杂志》编委, 《Frontiers in Pharmacology》客座主编, 《Cardiovascular Research》审稿人。

妊娠相关静脉血栓栓塞的诊治及预防策略



扫描二维码
查看更多

吴文娜¹, 秦瑶¹, 周晓阳², 王晓君¹, 张烈民¹, 彭春燕¹, 彭好¹

【摘要】 妊娠相关静脉血栓栓塞(VTE)是西方国家及我国孕产妇死亡的主要原因之一, 主要包括深静脉血栓形成和肺栓塞。研究表明, 妊娠期和产褥期女性VTE发生风险明显高于非妊娠期女性, 故准确诊断妊娠相关VTE并采取相应措施是减少孕产妇死亡的重要手段。但考虑胎儿和母体健康, 使妊娠相关VTE的诊断、治疗和预防变得复杂。本文对妊娠相关VTE的流行病学、发病机制、危险因素、临床症状、诊断、治疗、围生期管理及预防策略多个方面进行阐述, 以期提高临床医生对妊娠相关VTE的诊疗水平, 进而改善母婴结局。

【关键词】 静脉血栓栓塞; 妊娠并发症; 诊断; 治疗; 预防策略

【中图分类号】 R 619.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.317

Diagnosis, Treatment and Prevention Strategies of Pregnancy-Related Venous Thromboembolism WU Wenna¹, QIN Yao¹, ZHOU Xiaoyang², WANG Xiaojun¹, ZHANG Liemin¹, PENG Chunyan¹, PENG Hao¹

1.Department of Adult Internal Medicine, Women and Children's Hospital of Hubei Province/Maternal and Child Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, China

2.Department of Cardiovascular Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: QIN Yao, E-mail: 380075137@qq.com; ZHOU Xiaoyang, E-mail: xiaoyangzh@whu.edu.cn

【Abstract】 Pregnancy-related venous thromboembolism (VTE) is one of the main causes of maternal death in western countries and China, mainly including deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Studies have shown that the risk of VTE in pregnant and puerperal women is significantly higher than that in non-pregnant women. Therefore, accurate diagnosis of pregnancy-related VTE and corresponding prevention and treatment measures are important means to reduce maternal death. However, because of the consideration of fetal and maternal health, the diagnosis, treatment, and prevention of pregnancy-related VTE become complicated. This article reviews the epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical symptoms, diagnosis, treatment, perinatal management and prevention strategy of pregnancy-related VTE, in order to improve the diagnosis and treatment level of pregnancy-related VTE of clinicians and then improve the maternal and infant outcomes.

【Key words】 Venous thromboembolism; Pregnancy complications; Diagnosis; Therapy; Prevention strategy

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81970331)

作者单位: 1.430070湖北省武汉市, 湖北省妇女儿童医院 华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院成人内科 2.430060湖北省武汉市, 武汉大学人民医院心血管内科

通信作者: 秦瑶, E-mail: 380075137@qq.com 周晓阳, E-mail: xiaoyangzh@whu.edu.cn

静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 是血液在静脉异常凝结形成血块或血栓并堵塞血管而引起的一系列疾病, 包括深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary thromboembolism, PE)。在发达国家, VTE是导致孕产妇死亡的主要原因之一, 因VTE死亡的孕产妇约占所有死亡孕产妇的10%^[1]。因此, 有效预防和管理VTE及其并发症对改善孕产妇结局具有重要意义。目前, 由于妊娠期生理改变及诊断方法对胎儿的潜在风险, 使准确诊断VTE具有挑战性, 且治疗妊娠期VTE时需考虑胎儿的安全性、药物致畸性、分娩情况及出血风险和围生期复发风险。因此, 为了给临床诊治妊娠相关VTE提供更多思路, 本文对妊娠相关VTE的流行病学、发病机制、危险因素、临床症状、诊断、治疗、围生期管理及预防策略多个方面进行阐述, 以期提高临床医生对妊娠相关VTE的诊疗水平, 进而改善妊娠相关VTE患者的母婴结局。

1 流行病学

VTE主要分为DVT和PE, 其是西方国家孕产妇死亡的主要原因之一^[1]。一项针对20项研究的荟萃分析结果显示, 妊娠期女性VTE发生率为1.2‰, 较同龄非妊娠期女性增加了5~10倍^[2]; VTE的总病死率为0.68%^[3], 其中妊娠相关PE的病死率为2.00%^[4]。2018年, 我国一项9地区11家医院的调查研究显示, 妊娠期及产褥期女性VTE发生率为0.09‰~5.89‰^[5]。

与妊娠相关PE相比, 妊娠相关DVT更常见, 一项Meta分析结果显示, 妊娠期女性PE发生率为0.4‰, 而DVT发生率为1.1‰^[3]。据报道, 约2/3的妊娠相关DVT发生在分娩前, 但大多数妊娠相关PE发生在分娩后^[4]。研究表明, 妊娠期女性存在VTE风险, 其中妊娠晚期VTE发生风险较高^[3]。孕产妇作为特殊人群, 其发生无症状PE的漏诊率可能更高, 故妊娠相关PE的发病率常被低估。

2 发病机制

研究表明, 妊娠相关VTE与血液高凝、静脉血液淤滞和血管损伤有关^[6]。分析原因如下: (1) 妊娠期间, 机体为了降低分娩时的出血风险, 其凝血及纤溶功能会发生适应性改变, 即血液变得高凝, 主要表现为促凝因子V、VII、VIII、IX、X和XII及血管性血友病因子水平升高^[7]; 此外, 妊娠期抗凝酶III和蛋白C、蛋白S水平下降, 使机体抗凝活性下降^[8]; 再者, 纤溶酶原激活物抑制剂I型和II型活性增强, 组织纤溶酶原激活剂活性降低, 使妊娠期纤维蛋白溶解减少。(2) 妊娠期间, 子宫压迫盆腔静脉、右髂动脉、左髂静脉及孕酮诱导的静脉扩张可导致下肢血液淤滞, 进而增加血栓形成风险^[6]。(3) 妊娠期孕酮诱导静脉扩张和分娩时血

管内皮损伤均可导致血栓形成风险升高^[9]。

3 危险因素

3.1 有VTE病史 研究表明, 有VTE病史是妊娠相关VTE的重要危险因素, 其可使妊娠期女性分娩前VTE发生风险增加至4.2%, 分娩后VTE发生风险增加至6.5%; 此外, 该研究还发现, 分娩前VTE发生风险与首次VTE的诱发因素有关, 如既往无诱因、有激素相关诱因、有非激素相关诱因 (即手术、创伤、制动或卧床、活动性癌症) 的妊娠期女性分娩前VTE发生风险分别为3.6%、6.4%、1.1%, 其中既往无诱因的妊娠期女性发生VTE可能与易栓症有关^[6]。

3.2 遗传性易栓症 遗传性易栓症尤其是与VTE家族史相关的遗传性易栓症, 是妊娠相关VTE的重要危险因素。研究表明, 约40%的妊娠相关VTE患者被发现罹患遗传性易栓症^[10]。ROSENKRANZ等^[8]研究表明, 与妊娠相关VTE发生风险增加相关的遗传性易栓症包括凝血因子V基因Leiden突变、凝血酶原G20210 A突变、抗凝酶缺乏、蛋白C缺乏和蛋白S缺乏。一项基于家庭的队列研究表明, 凝血因子V基因Leiden纯合型和抗凝酶缺乏的妊娠期女性VTE发生风险较高, 其分娩前和分娩后的VTE发生风险均>2%^[10]。而凝血因子V基因Leiden杂合型或凝血酶原基因突变似乎与妊娠相关VTE发生风险较低 (<1%) 有关, 有VTE家族史的女性蛋白C或蛋白S缺乏合并血栓形成的风险为1%~2%^[9]。

3.3 临床危险因素 研究表明, 诸多临床危险因素 (如与分娩前VTE相关的危险因素包括制动、辅助生殖技术、产次>3次、吸烟、肥胖、合并内外科疾病和出血; 与分娩后VTE相关的危险因素包括制动、胎盘早剥、先兆子痫、生长受限、剖宫产、感染、出血)^[11]均可能增加妊娠相关VTE的发生风险, 但多数临床危险因素对VTE发生风险的影响较小, 其导致分娩前和分娩后VTE的绝对发生风险均远<1%^[9]。但上述危险因素的组合作用可能与妊娠相关VTE发生风险高有关, 如分娩前制动 (分娩前至少1周的严格卧床) 联合BMI≥25 kg/m²与VTE发生风险升高相关 (分娩前VTE发生风险增加62.3倍, 其中分娩前制动导致VTE发生风险增加7.7倍, 分娩前BMI≥25 kg/m²则导致VTE发生风险增加1.8倍)^[12], 但多个危险因素组合如何影响妊娠相关VTE发生风险亟待进一步研究阐明。

4 临床症状

妊娠相关VTE的临床症状与体征与非妊娠相关VTE相似, 均具有多样性且缺乏特异性, 主要临床症状包括呼吸急促、心动过速、腿部疼痛或肿胀、胸闷胸痛、骨盆不适等, 其中呼吸急促最常见 (34.7%), 其次是心动过速 (30.4%)、胸痛 (13.0%) 及腿部疼痛或肿胀 (9.6%)^[13]。

5 诊断

除病史和体格检查外, VTE的辅助诊断指标/方法包括D-二聚体、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌钙蛋白I、胸部X线检查、CT肺动脉造影(CT pulmonary angiography, CTPA)、血管加压超声、放射性核素肺通气/血流灌注(V/Q)扫描、磁共振肺动脉造影(MR pulmonary angiography, MRPA)和数字减影血管造影等。

5.1 妊娠相关DVT的诊断 妊娠相关DVT如未得到及时治疗, 可能会进展为PE, 进而危及母婴安全, 故及时准确诊断妊娠相关DVT并进行干预是非常必要的。与非妊娠期女性相比, 妊娠期女性更易发生DVT。DVT主要起源于小腿并向其近端进展, 而妊娠相关DVT多起源于左下肢近端静脉(79%源自髂股静脉)^[14]。但由于DVT的临床表现(如下肢水肿、骨盆和腿部疼痛)与妊娠相关症状相似, 且妊娠期(特别是妊娠中期和晚期)D-二聚体水平出现生理性升高^[15], 故其诊断具有挑战性。此外, Wells评分和改良Geneva评分等临床预测工具在妊娠相关DVT诊断中的应用价值也有限^[16]。

研究表明, 下肢疼痛且双侧小腿腿围差 >2 cm者提示发生DVT的可能^[17], 推荐应用近端静脉血管加压超声进行初步诊断, 如其结果为阴性但有髂静脉血栓形成临床症状时, 推荐使用静脉血管造影或磁共振成像以明确诊断; 如其结果为阴性且无髂静脉血栓形成临床症状时, 可考虑在第3天和第7天复查近端静脉血管加压超声以明确诊断^[18]。

对于盆腔静脉血栓患者(常见于妊娠期女性), 因血管加压超声结果会受到髂股静脉解剖位置和妊娠子宫大小的影响, 可采用血管加压超声结合Valsalva动作及呼吸变化评价静脉血流情况, 进而提高妊娠期髂静脉血栓形成的诊断率, 对于疑似盆腔DVT的妊娠期女性, 可考虑采用CT静脉造影进行诊断^[6]。

5.2 妊娠相关PE的诊断

5.2.1 临床预测工具 目前, 临床上用于一般人群发生PE的预测工具较多, 但其是否适用于妊娠相关PE尚未得到验证, 且也未纳入妊娠特定危险因素^[16]。

5.2.2 实验室检查指标

5.2.2.1 D-二聚体 正常情况下, 妊娠早期D-二聚体水平 $<0.95 \mu\text{g/ml}$, 妊娠中期D-二聚体水平 $<1.29 \mu\text{g/ml}$, 妊娠晚期D-二聚体水平 $<1.70 \mu\text{g/ml}$ 。有回顾性研究结果显示, D-二聚体诊断妊娠相关PE的灵敏度为73%~100%, 但该结果未在前瞻性队列研究中得到证实, 故其对妊娠相关PE的诊断价值有限^[15]。

5.2.2.2 BNP 研究表明, 妊娠期和产褥期BNP水平相似, 其水平约是未妊娠女性的两倍, 且合并心脏病的妊娠期患者BNP水平更高^[19]。因此, BNP评估妊娠相关

PE的风险分层的价值有待进一步探索。

5.2.2.3 肌钙蛋白I 肌钙蛋白I是另外一个常用于PE患者风险分层的标志物, 但其是否可以诊断妊娠相关PE, 尚需要进一步验证^[20]。

5.2.3 血栓弹力图(thrombelastography, TEG) 近年来, TEG逐渐用于监测妊娠期高血压^[21]等妊娠相关疾病的抗凝效果。TEG是采用全血样本及机械物理原理模拟体内凝血过程, 是基于血液在凝固过程中黏性弹性性能改变而进行的动态测试, 通过血液凝固动态变化指标反映体内凝血因子和血小板功能, 进而更好地评估抗血小板药的作用效果, 理论上其可以同时预测血栓和出血风险。但血栓形成不仅由血液因素决定, 还与血管壁尤其是血管内皮状态有关, 再者, 考虑孕产妇凝血及纤溶功能的特殊性, 笔者认为TEG不能同时反映妊娠相关PE患者的血栓和出血风险。

5.3 妊娠相关VTE的影像学检查 目前, 诊断妊娠相关VTE的影像学检查包括血管加压超声、胸部X线检查、V/Q扫描、CTPA及MRPA。但由于电离辐射具有潜在的致畸性和致癌性, 故针对妊娠期女性需充分考虑PE的漏诊风险及与人类致畸风险增加相关的最小辐射剂量, 权衡利弊谨慎使用。目前, 相关指南建议将导致先天性胎儿畸形的辐射暴露剂量阈值定为 0.1 Gy , 进行一次胸部X线检查、V/Q扫描和胸部CT检查的辐射暴露剂量一般 $<0.01 \text{ Gy}$ ^[22]。

5.3.1 血管加压超声 由于PE主要起源于潜在的DVT, 故《ATS/STR临床实践指南: 妊娠期可疑肺栓塞的评估》推荐将血管加压超声作为有下肢DVT症状妊娠期女性的首选影像学检查方法, 如发现下肢DVT的证据则可启动DVT治疗^[23], 无需进行其他影像学检查。此外, 对于血流动力学不稳定的危重症患者, 血管加压超声可能不够充分, 需要联合胸部影像学检查以明确诊断^[23]。

5.3.2 胸部X线检查 母体行胸部X线检查时胎儿的辐射暴露剂量约为 $0.000\ 001 \text{ Gy}$, 故对于有下肢VTE症状且血管加压超声检查未发现VTE证据的妊娠期女性, 应进行胸部X线检查^[24]。如胸部X线检查异常但可解释患者的临床表现, 并排除VTE, 则无需进行其他影像学检查; 如胸部X线检查异常但临床仍怀疑VTE, 则需进一步行CTPA; 如胸部X线检查正常但仍怀疑VTE, 则行V/Q扫描。

5.3.3 V/Q扫描 母体行V/Q扫描时胎儿的辐射暴露剂量为 $0.000\ 28 \sim 0.000\ 51 \text{ Gy}$, 与CTPA的辐射暴露剂量相当^[24]。研究表明, V/Q扫描与CTPA均可以安全地排除PE; 但由于在疑似PE的妊娠期女性中, PE的发病率较低(约为3%), 故V/Q扫描与CTPA诊断妊娠相关PE的准确率有待大规模研究证实^[24]。CAHILL等^[25]研究表

明,在胸部X线检查正常的妊娠期女性中,V/Q扫描对PE的检出率高于CTPA;但在胸部X线检查异常的妊娠期女性中,V/Q扫描对PE的检出率低于CTPA。

5.3.4 CTPA 由于妊娠期血浆容量、心率和心排血量增加可能会稀释造影剂并影响血管成像,故妊娠期增强检查技术受到一定限制。与V/Q扫描相比,CTPA对乳房的辐射剂量更高,可能增加女性罹患乳腺癌的风险,尤其是年轻女性;但用于成像检查的乳房护罩可减少CTPA对乳房的辐射暴露剂量,且对胸部检查的分辨率影响不大^[26]。此外,含碘造影剂可透过胎盘,可能影响胎儿的甲状腺功能,但近期一项纳入350名新生儿的研究显示,妊娠期女性暴露于碘造影剂对新生儿甲状腺功能无明显影响^[27]。

5.3.5 MRPA MRPA无电离辐射,并能提供准确的动脉结构和血流动力学信息,故其在诊断PE方面较CTPA更有优势^[28]。研究发现,MRPA与钆增强扫描诊断妊娠相关PE的结果相当,其均能够充分显示中央和肺叶动脉及90%的节段性肺动脉^[29]。

6 治疗

6.1 低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 和普通肝素 (unfractionated heparin, UFH)

LMWH和UFH不会透过胎盘屏障,故可在妊娠期使用。LMWH具有良好的生物利用度,其出血风险低,血小板减少症和骨质减少症发生率低,是分娩前VTE患者的首选抗凝剂^[30]。但LMWH的最佳给药剂量及监测方法仍有待商榷^[31]。由于妊娠期女性体质量及血浆体积发生了明显变化,包括肝素在内的药物分布存在明显差异,应根据妊娠期肝素的药动学特点制定抗凝方案:LMWH 1~2次/d,皮下注射;UFH至少12 h/次,皮下注射;且相关指南建议开始抗凝治疗后每周监测1次抗Xa水平,持续2~3周,然后每3个月监测1次;通常注射LMWH后4 h需要监测抗Xa水平,且目标抗Xa水平为0.5~1.1 U/ml^[32]。

在LMWH缺乏地区,UFH也可用于妊娠期女性,其 $t_{1/2}$ 短且易逆转,特别适用于肾功能不全、血栓形成风险高或围生期患者^[31]。但需要注意的是,因UFH分布容积和生物利用度变化及活化部分凝血活酶的可靠性差,应在监测下使用UFH。此外,妊娠相关VTE患者抗凝治疗的持续时间尚未明确,结合对非妊娠期患者的建议及分娩后VTE复发风险高,建议对妊娠相关VTE的治疗至少延长到分娩后6周^[33]。

6.2 华法林 华法林是一种口服维生素K激动剂(vitamin K agonists, VKA),其可穿过胎盘并具有一定致畸性,故被禁用于妊娠期女性。研究表明, VKA致先天性畸形的风险为3.7%~6.4%^[31]。且鉴于LMWH和UFH治疗妊娠相关VTE有效且安全,故不推荐使用VKA

治疗妊娠相关VTE。

6.3 直接口服抗凝剂 (direct oral anticoagulants, DOACs) DOACs是新型非维生素K口服抗凝剂,其可直接抑制凝血因子并透过胎盘。有动物实验表明,DOACs可导致异常出血和胚胎畸形的风险增加;有病例报告显示,妊娠期暴露于DOACs的女性先天性胎儿异常、母体出血风险增加^[34]。因此,应避免妊娠期或备孕期使用DOACs。此外,需要口服DOACs的非妊娠期女性应进行避孕咨询,因有VTE病史可能使避孕药的使用变得更加复杂。

6.4 溶栓及其替代治疗 血流动力学不稳定或存在严重低氧血症的妊娠期女性如无禁忌证可谨慎选择溶栓治疗。有病例报告显示,妊娠期女性使用组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)溶栓治疗后未见母体或新生儿发生临床并发症^[35]。但溶栓治疗后胎儿死亡率为8%,分析原因可能与溶栓药物、血流动力学不稳定有关;此外,溶栓治疗的主要风险是母体出血(发生率约8%),未见颅内出血的报道^[36]。研究表明,导管溶栓导致的并发症风险低于静脉溶栓,但目前尚无循证医学证据支持导管溶栓可用于妊娠期女性^[37]。此外,出血风险可能低于静脉溶栓的其他治疗措施还包括体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)和血栓切除术。有研究者报道了2例大面积PE的妊娠期女性采用静脉-动脉体外生命支持作为溶栓治疗替代方案,结果显示,治疗后妊娠期女性的血流动力学较稳定^[38]。由于ECMO常用于严重危及生命安全的疾病,难以顾及母胎安全,故应用时应权衡利弊。手术取栓常用于溶栓治疗失败患者,但有研究表明,手术取栓可能导致母胎死亡率升高^[36]。

6.5 临时静脉滤器 临时静脉滤器已成功用于存在抗凝禁忌证的妊娠期VTE患者,或用于控制分娩前后血栓复发风险。鉴于妊娠对下腔静脉(inferior vena cava, IVC)解剖结构的影响,通常将过滤器置于肾脏外。一项包括124例放置IVC过滤器的妊娠期女性的系统评价结果显示,放置IVC过滤器的妊娠期女性未出现致命性PE,其胎儿也未死亡,但妊娠期子宫压迫可能导致IVC过滤器倾斜或变形,使其取出过程变得复杂^[39]。

7 围生期管理

围生期抗凝治疗的最大挑战是平衡产后出血风险与血栓复发风险。对于妊娠相关VTE患者,静脉注射肝素、持续抗凝、放置IVC过滤器可用于围生期管理,但具体措施取决于患者的病情及其选择^[40]。孕产妇孤立性远端深静脉血栓(isolated distal deep vein thrombosis, IDTVT)可能发展为近端深静脉血栓(proximal deep vein thrombosis, PDVT)或PE,这无疑对母胎安全构成了潜在威胁。故对有临床症状或血栓进展风险高的

IDDDVT患者,建议其管理策略与PDVT或PE患者相同,并给予足疗程的抗凝治疗^[41];对血栓进展风险低的IDDDVT患者,建议行近端深静脉动态血管加压超声检查,若出现血栓进展则启动抗凝治疗。

8 预防策略

目前,针对围生期女性制定预防策略前,应先对其进行VTE风险分层,而VTE的危险因素包括年龄>35岁、肥胖、产次>3次、有VTE病史、严重静脉曲张、截瘫、合并内外科疾病和遗传性易栓症等^[42]。一项荟萃分析结果显示,与妊娠相关的血栓形成高危因素还包括抗凝血酶缺乏症、蛋白C缺乏症、蛋白S缺乏症和凝血因子V缺乏症^[43]。针对VTE低风险妊娠期女性,建议其早期下床活动及使用弹力袜;针对VTE高风险妊娠期女性(包括有VTE或血栓形成病史),建议给予药物预防治疗,其中LMWH因不会透过胎盘已成为预防血栓形成的首选药物^[43]。目前尚无证据表明,阿司匹林可用于预防妊娠相关VTE;而对肝素不耐受的妊娠期女性可使用磺达肝素^[44]。

9 小结

综上所述,妊娠相关VTE的诊疗复杂,需要制定特异性预测工具,并从辐射暴露剂量角度选择合适的影像学检查方法。目前,在预防和治疗妊娠相关VTE方面尚存在很多问题,如治疗时间、药物使用剂量不确定等。评估VTE的危险因素是预防妊娠相关VTE的关键,而抗栓治疗的关键是平衡血栓形成与出血风险,但目前对于不同诱因导致的妊娠相关VTE缺乏个体化及针对性的抗凝药物。因此,针对妊娠相关VTE患者,如何精准监测其凝血功能,制定精准抗凝治疗策略,找到高效、实用、安全的抗凝药物^[45]是未来研究亟待解决的问题。

作者贡献:吴文娜、秦瑶进行文章的构思与设计,结果分析与解释,负责撰写、修订论文;周晓阳、王晓君进行研究的实施与可行性分析;张烈民、彭春燕、彭好进行数据收集、整理、分析;周晓阳、王晓君负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MCCOLL M D, ELLISON J, GREER I A, et al. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism [J]. *Br J Haematol*, 2000, 108 (2): 272-274. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.01877.x.
- [2] SAY L, CHOU D, GEMMILL A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2 (6): e323-333. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- [3] KOURLABA G, RELAKIS J, KONTODIMAS S, et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 132 (1): 4-10. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.054.
- [4] POMP E R, LENSELINK A M, ROSENDAAL F R, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6 (4): 632-637. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x.
- [5] 李霞林, 王永, 董旭东, 等. 妊娠期及产褥期孕产妇静脉血栓形成的危险因素及临床特征分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39 (3): 331-335. DOI: 10.19538/j.fk2023030116.
- [6] BATES S M, RAJASEKHAR A, MIDDELDORP S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy [J]. *Blood Adv*, 2018, 2 (22): 3317-3359. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
- [7] BRENNER B. Haemostatic changes in pregnancy [J]. *Thromb Res*, 2004, 114 (5/6): 409-414. DOI: 10.1016/j.thromres.2004.08.004.
- [8] ROSENKRANZ A, HIDDEN M, LESCHNIK B, et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99 (2): 331-337. DOI: 10.1160/TH07-05-0359.
- [9] TAYLOR J, HICKS C W, HELLER J A. The hemodynamic effects of pregnancy on the lower extremity venous system [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2018, 6 (2): 246-255. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.08.001.
- [10] ZIAKAS P D, POULOU L S, PAVLOU M, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 191: 106-111. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.005.
- [11] BATES S M, MIDDELDORP S, RODGER M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41 (1): 92-128. DOI: 10.1007/s11239-015-1309-0.
- [12] JACOBSEN A F, SKJELDESTAD F E, SANDSET P M. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6 (6): 905-912. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x.
- [13] HEYL P S, SAPPENFIELD W M, BURCH D, et al. Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism: findings from two state-based mortality reviews [J]. *Matern Child Health J*, 2013, 17 (7): 1230-1235. DOI: 10.1007/s10995-012-1117-5.
- [14] MCLEAN K, CUSHMAN M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy [J]. *Hematology*, 2016, 2016 (1): 243-250. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.243.
- [15] BOURJEILY G. D-dimer use in venous thromboembolic disease in pregnancy [J]. *BJOG*, 2015, 122 (3): 401. DOI: 10.1111/1471-0528.12858.
- [16] COHEN S L, FEIZULLAYEVA C, MCCANDLISH J A, et al. Comparison of international societal guidelines for the diagnosis of suspected pulmonary embolism during pregnancy [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7 (3): e247-258. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30250-9.
- [17] CHAN W S, LEE A, SPENCER F A, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFT" field? [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151 (2): 85. DOI: 10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00004.
- [18] VAN DER POL L M, MAIRUHU A T, TROMEUR C, et al. Use

- of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism [J]. *Blood Rev*, 2017, 31 (2): 31-36. DOI: 10.1016/j.blre.2016.09.003.
- [19] RESNIK J L, HONG C, RESNIK R, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193 (2): 450-454. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.006.
- [20] CUTTS B A, DASGUPTA D, HUNT B J. New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208 (2): 102-108. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.06.035.
- [21] 高丽钦, 陈惠娟, 陈小琦, 等. 血栓弹力图分析在妊娠高血压综合征中的应用价值 [J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26 (12): 1177-1181. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2018.12.022.
- [22] BOURJEILY G, PAIDAS M, KHALIL H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9713): 500-512. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60996-X.
- [23] CHAN W S, SPENCER F A, GINSBERG J S. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy [J]. *J De L'association Med Can*, 2010, 182 (7): 657-660. DOI: 10.1503/cmaj.091692.
- [24] LEUNG A N, BULL T M, JAESCHKE R, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (10): 1200-1208. DOI: 10.1164/rccm.201108-1575ST.
- [25] CAHILL A G, STOUT M J, MACONES G A, et al. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114 (1): 124-129. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181a99def.
- [26] KIM Y K, SUNG Y M, CHOI J H, et al. Reduced radiation exposure of the female breast during low-dose chest CT using organ-based tube current modulation and a bismuth shield: comparison of image quality and radiation dose [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200 (3): 537-544. DOI: 10.2214/AJR.12.9237.
- [27] BOURJEILY G, CHALHOUB M, PHORNPHTUKUL C, et al. Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero [J]. *Radiology*, 2010, 256 (3): 744-750. DOI: 10.1148/radiol.10100163.
- [28] D'ARMINI A M. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24 (136): 253-262. DOI: 10.1183/16000617.00000915.
- [29] HERÉDIA V, ALTUN E, RAMALHO M, et al. MRI of pregnant patients for suspected pulmonary embolism: steady-state free precession vs postgadolinium 3D-GRE [J]. *Acta Med Port*, 2012, 25 (6): 359-367.
- [30] GREER I A, NELSON-PIERCY C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy [J]. *Blood*, 2005, 106 (2): 401-407. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0626.
- [31] BATES S M. Pregnancy-associated venous thromboembolism: prevention and treatment [J]. *Semin Hematol*, 2011, 48 (4): 271-284. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2011.08.003.
- [32] CHUNILAL S D, YOUNG E, JOHNSTON M A, et al. The APTT response of pregnant plasma to unfractionated heparin [J]. *Thromb Haemost*, 2002, 87 (1): 92-97.
- [33] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2016, 149 (2): 315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- [34] BEYER-WESTENDORF J, MICHALSKI F, TITTL L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants—and the challenge of event reporting [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116 (4): 651-658. DOI: 10.1160/TH16-04-0305.
- [35] LONJARET L, LAIREZ O, GALINIER M, et al. Thrombolysis by recombinant tissue plasminogen activator during pregnancy: a case of massive pulmonary embolism [J]. *Am J Emerg Med*, 2011, 29 (6): 694.e1-694.e2. DOI: 10.1016/j.ajem.2010.05.022.
- [36] TE RAA G D, RIBBERT L S, SNIJDER R J, et al. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy: a case-report and review of literature [J]. *Thromb Res*, 2009, 124 (1): 1-5. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.03.001.
- [37] WEITZ J I. Prevention and treatment of venous thromboembolism during pregnancy [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 74 (Suppl 1): S22-26. DOI: 10.1002/ccd.21994.
- [38] BATAILLARD A, HEBRARD A, GAIDE-CHEVRONNAY L, et al. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism during pregnancy [J]. *Perfusion*, 2016, 31 (2): 169-171. DOI: 10.1177/0267659115586578.
- [39] HARRIS S A, VELINENI R, DAVIES A H. Inferior vena cava filters in pregnancy: a systematic review [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27 (3): 354-360.e8. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.11.024.
- [40] MIDDELDORP S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism [J]. *Blood*, 2011, 118 (20): 5394-5400. DOI: 10.1182/blood-2011-04-306589.
- [41] 王晴, 王宝彦, 季润, 等. 孤立性远端深静脉血栓抗凝治疗的研究进展 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21 (3): 7-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.002.
- [42] SKEITH L, CARRIER M, ROBINSON S E, et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood*, 2017, 129 (8): 934-939. DOI: 10.1182/blood-2016-09-728006.
- [43] CROLES F N, NASSERINEJAD K, DUVEKOT J J, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and Bayesian meta-analysis [J]. *BMJ*, 2017, 359: j4452. DOI: 10.1136/bmj.j4452.
- [44] LIM A, SAMARAGE A, LIM B H. Venous thromboembolism in pregnancy [J]. *Obstet Gynaecol Reprod Med*, 2016, 26 (5): 133-139. DOI: 10.1016/j.ogrm.2016.02.005.
- [45] 崔咏诗, 邓莉, 彭礼飞. 静脉血栓栓塞症抗凝靶点的研究现状与前景 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31 (4): 1-7. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.109.

(收稿日期: 2023-05-18; 修回日期: 2023-10-10)

(本文编辑: 谢武英)