实用妇产科杂志2021年3月第37卷第3期 Journal of Practical Obstetrics and Gynecology 2021 Mar. Vol. 37, No. 3

文章编号:1003-6946(2021)03-0186-04

2020年美国母胎医学会“剖宫产血栓栓塞预防的咨询建议”解读

林 莉,刘兴会

(四川大学华西第二医院妇产科 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,四川 成都 610041)

中图分类号:R714.25 文献标志码:B

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism,VTE)是指静脉血管管腔内血液异常凝结,形成血栓而使血管完全或者部分阻塞,引起血液循环障碍。VTE主要包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT)和肺栓塞(pulmonary thromboembolism,PE)[1]。孕产妇VTE的发生率约为1‰~2‰[2],且VTE的风险在产后尤其是剖宫产分娩后会急剧升高[3]。

2020年8月美国母胎医学会(Society of Maternal-Fetal Medicine,SMFM)发布了“剖宫产血栓栓塞预防的咨询建议”[4]。该建议制定者通过比较美国妇产科医师学会(ACOG)2018年版指南[1]、美国胸科医师协会(ACCP)2012年版指南[5]及英国皇家妇产科学会(RCOG)2015年版指南[6],并结合现有证据,最终形成《2020 SMFM剖宫产血栓栓塞预防的咨询建议》(后文简称为“2020 SMFM建议”),见表1。笔者结合我国临床实践的实际情况,对该建议进行解读,以期为国内妇产科同道的临床实践提供帮助。

表1 2020 SMFM剖宫产血栓栓塞预防的咨询建议①

序号	建议	推荐级别[7]
1	建议所有接受剖宫产的女性在术前开始给予双下肢间歇加压,并连续使用直至能完全下床活动	1C 强推荐,证据质量低
2	建议对既往有VTE病史(包含DVT或PE)的剖宫产患者,在术前开始给予双下肢间歇加压,并连续使用直至能完全下床活动,同时给予药物预防并持续至术后6周	2C 弱推荐,证据质量低
3	建议对具有遗传性易栓症病史(高危或低危)但未罹患VTE的剖宫产患者,在术前开始给予双下肢间歇加压,并连续使用直至能完全下床活动,同时给予药物预防并持续至术后6周	2C 弱推荐,证据质量低
4	建议将低分子肝素(LMWH)作为孕期和产褥期VTE的首选预防药物	1C 强推荐,证据质量低
5	当重度肥胖孕妇[体质量指数(BMI)≥35 kg/m^2]需要药物预防血栓时,建议使用中等剂量的依诺肝素	2C 弱推荐,证据质量低
6	建议各机构制定适合本单位的“剖宫产患者静脉血栓栓塞预防”相关管理机制、流程与急救包	最佳实践

①该推荐建议采用推荐意见分级的评估、制定及评价方法(GRADE),对证据和推荐意见进行分级,证据质量和推荐强度分级的含义详见相关文献[7]

1 2020 SMFM建议的理论基础

1.1 妊娠期VTE风险增加机制及危险因素 DVT主要原因是静脉血管壁的损伤、静脉血流缓慢及血液高凝状态。妊娠期血小板计数、蛋白S和活化蛋白C水平下降,而促凝血因子Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ、纤维蛋白原和von Willebrand因子升高,组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator,tPA)活性降低和纤溶酶原激活物抑制剂增加这一系列凝血系统的改变,使得内源性纤溶活性降低,导致妊娠期血液处于高凝状态,孕产妇发生VTE风险为未妊娠妇女的6倍,产褥期由于卧床及活动少等原因致使VTE风险可高达20倍[8]。根据既往研究发现,孕产妇发生VTE的相关危险因素可根据时间不同分为孕前危险因素、产科危险因素及新发或一过性危险因素,见表2。

1.2 既往已发表的剖宫产术后VTE预防的相关指南及其主要内容 目前,国际上多个权威机构制定并发布过剖宫产术后的VTE预防相关指南/推荐意见,其重点及处理措施不尽相同。2020 SMFM建议汇总并比较了ACOG(2018年)[1]、ACCP(2012年)[5]和RCOG(2015年)[6]所制定的的指南,并将其相关推荐意见总结如下,见表3。

通讯作者:刘兴会,E-mail:xinghuiliu@163.com

万方数据

表2 妊娠期及产褥期VTE危险因素[5,6]

分类	因素
孕前	既往VTE病史、易栓症、(如抗凝血酶缺乏、莱顿V因子突变、凝血酶原20201A基因变异等)、蛋白C或S缺乏、内科合并症、(如癌症、心力衰竭、系统性红斑狼疮、炎症性多关节病或炎症性肠病、肾病综合征、1型糖尿病合并肾病、镰状细胞病、静脉吸毒者)、VTE相关家族史、高龄产妇(>35岁)、产次≥3次、吸烟、静脉曲张
产科	并发子痫前期、辅助生殖技术、多胎妊娠、剖宫分娩、内旋转或外倒转术、产程延长(>24小时)、产后出血(>1000 ml或需输血治疗)、早产、死胎
新发或一过性	任何孕期或产褥期外科手术(如绝育术、阑尾切除术,会阴修补除外)、妊娠剧吐、卵巢过度刺激综合征(仅限孕早期)、需要静脉抗炎或住院治疗的系统性感染(如伤口感染、肺炎)、制动及脱水

表3 2020 SMFM指南中汇总的剖宫产术后预防VTE相关指南

发布机构	推荐建议	VTE风险分层
ACOG(2018)[1]	①充气加压装置适用于所有剖宫产患者 ②具有VT危险因素的女性可能从药物预防中获益	因现有危险因素评分系统未经过大样本临床验证,故不做明确推荐;但建议各医疗单位可在仔细考虑现有的风险评估方案基础上,于院内系统性地采用并施行其中一种,以降低妊娠期和产褥期VTE的发生率
RCOG(2015)[6]	①处于VTE高危风险的女性应在分娩后接受LMWH预防至产后6周 ②处于VTE中危风险的女性应在分娩后接受LMWH预防至少至产后10天 ③对于处于VTE低危风险的女性,建议产后尽早下床活动并充分补液避免脱水	高风险患者: 存在下列1项或多项危险因素:任何既往VTE、需要产前使用LMWH、高危易栓症,低危易栓症合并血栓家族史 中风险患者: 存在下列任何一项危险因素:分娩时剖宫产、BMI>40 kg/m^2、产褥期再次入院、产褥期手术操作、癌症、心力衰竭、活动性狼疮、肾病综合征、镰状细胞病、1型糖尿病伴肾病、炎症性肠病、静脉注射吸毒者 存在下列两项或多项危险因素:年龄>35岁、产次≥3次、肥胖、吸烟、择期剖宫产、VTE家族史、低危易栓症、静脉曲张、全身性感染、子痫前期、制动、多胎妊娠、早产、死产、阴道助产、产程>24小时、产后出血
ACCP(2012)[5]	①除早期活动外,不建议对无危险因素的妇女进行预防 ②当存在1个主要危险因素或≥2个次要危险因素时,或在紧急剖宫产的情况下存在1个次要危险因素时,建议使用LMWH预防 ③对于处于VTE高危的女性,建议使用药物和物理方案联合预防 ④如果产后VTE危险因素持续存在,建议药物预防至产后6周	主要危险因素:产前制动≥1周;需要手术处理的产后出血;既往VTE史;子痫前期伴胎儿生长受限;抗凝血酶缺乏;凝血因子V Leiden或凝血酶原G20210A突变;输血;产后感染;系统性红斑狼疮;心脏病;镰状细胞病 次要危险因素:肥胖(BMI≥30 kg/m^2);多胎妊娠;产后出血;吸烟;胎儿生长受限;子痫前期;蛋白C或S缺乏

2 2020 SMFM建议与既往指南的异同

2.1 2020 SMFM建议与既往指南对以下患者的处理意见一致 ①所有具有VTE既往病史患者,均需给予预防性剂量LWMH或普通肝素(UFH),用药持续至产后6周;②无VTE既往病史,但高风险遗传性易栓症的任一检测阳性者(如抗凝血酶缺乏、莱顿V因子纯合子/凝血酶原20201A基因纯合子、或莱顿V因子杂合子/凝血酶原20201A基因杂合子),需在剖宫产术后给予药物预防VTE;③既往无VTE病史的低风险遗传性易栓症患者,因剖宫产是VTE独立高危因素,故其产后需给予药物预防VTE;④既往诊断为抗磷脂抗体综合征患者,无论其以何种方式分娩,均需产后给予预防或治疗剂量肝素。

2.2 2020 SMFM建议与既往指南的差异

2.2.1 争议点一:无VTE病史且无遗传性/获得性易栓症病史者是否给予药物预防VTE 2020 SMFM建议指出:孕期及产褥期VTE发病率波动于0.8‰~7.17‰[9];择期剖宫产患者中临床型VTE发病率为0.6‰,急诊剖宫产患者临床型VTE发病率为0.8‰[10]。但给予预防性抗凝的风险-获益比,依赖于对VTE的准确诊断。在一项纳入293例剖宫产患者的英国研究中[11],研究者采用3种最主要评分体系,以判断需要给予药物预防VTE患者的比例,其结果差异巨大。采用RCOG(2015)评分系统需给药预防VTE患者的比例最高,为85.0%(80.5%~88.6%),ACCP(2012)评分系统次之,结果为34.8%(29.6%~40.4%),而ACOG(2018)评分系统的结果最低,仅1.0%(0.3%~3.0%)[11]。

2020 SMFM建议中提及,对于低风险/无高危因素人群,是否给予预防性药物,需权衡其潜在风险-获益比。基于观察性数据,产后VTE的治疗需要量(NNT)为640~4000,即为了预防发生1例产后VTE,需对640~4000例高危孕妇预防性给药。相对应的是,预防性抗凝的副反应包括切口分离和切口血肿。文中指出其伤害需要量(NNH)可低至200,即对200例剖宫产患者给予预防性抗凝药物,就可能发生1例切口分离/切口血肿。尽管缺乏足够的高质量研究数据,但现有证据显示,大多数背景下,NNH数值可

万方数据

能低于 NNT，尤其在无症状人群或只有次要风险因素的人群，因此，不推荐给予该人群预防性抗凝药物。

2.2.2　争议点二：推荐哪一种预测模型用于剖宫产患者的 VTE 风险评估　总体说来，现有剖宫产患者 VTE 风险预测模型/评分系统均缺乏大样本临床研究以证实其临床应用效能。2020 SMFM 建议中提及 RCOG(2015 年版)指南[6]对产后 VTE 危险因素进行了系统评分，建议剖宫产术后评分≥2 分的患者接受药物预防静脉血栓治疗至少 10 天。由于缺乏大样本验证，ACOG 暂不推荐任何危险因素评分系统，但仍建议各医疗中心因地制宜、综合应用。我国尚无统一的妊娠期或产褥期专用 VTE 评估系统，目前应用较广泛的是 Carprini(2010 年版)血栓风险评估表[12]。邹亦庐等[13]将 Caprini 风险评估表用于妊娠期及产褥期的血栓患者及非血栓患者，进行危险度分级并验证其效能。该研究结果显示，Carprini 血栓风险评估表对妊娠期及产褥期 VTE 发病风险有很好的预测性；但系病例对照研究，样本量少，需要进行进一步研究以明确 Carprini 血栓风险评估表的预测效能。

因此，2020 SMFM 建议观点与 ACOG(2018 年版)一致：暂不推荐任何危险因素评分系统，但建议各医疗中心因地制宜、综合应用。

3　VTE 预防的药物选择

临床最常用的两种 VTE 预防性药物分别为 LMWH 和 UFH。2020 SMFM 建议将 LMWH(如依诺肝素)作为孕期和产褥期 VTE 的首选预防药物[14]，二者比较见表 4。由于现有临床证据不充分，并不推荐在产后常规使用新型口服抗凝剂(如阿哌沙班、利伐沙班、达比加群)。

表 4　LMWH 与 UFH 比较

	LMWH	UFH
代谢途径	肾	网状内皮系统[15]
肾功异常	不可使用	可使用
半衰期	4～6h	比 LMWH 短 60～90 min
用法	常规[14]：40 mg 皮下注射每日 1 次 肥胖[14]：40 mg 皮下注射，每 12h 1 次； 致死性肥胖(BMI ≥ 40 kg/m²)[16]：按千克体质量给药方案(0.5 mg/kg 皮下注射每 12 h 1 次)	常规[1]： 孕早期每 12h 皮下给药 5000 U； 孕中期每 12h 皮下给药 7500 U； 孕晚期每 12h 皮下给药 10000 U； 产后，每 8～12h 皮下注射 5000 U
比较	LMWH 生物利用度更好，半衰期更长，抗凝作用更可预测，且出血风险、肝素诱导的血小板减少症和骨质疏松风险更低[15]	

4　剖宫产术后启动 VTE 预防的最佳时间

ACOG 指南建议所有剖宫产患者应从术前开始使用充气加压装置预防 VTE[1]。除此之外，抗凝药的给药时机还需要考虑术前进行椎管内阻滞的时间和术后拔除导管的时间[17]，以及如何尽量减少术后出血风险。

4.1　椎管内麻醉与抗凝时机　对于选择椎管内麻醉的孕妇，预防剂量依诺肝素(每天 40 mg 皮下注射 1 次)：术后可在拔除导管后 4 小时开始，但不早于阻滞后 12 小时。中等剂量(40 mg 皮下注射，每 12 小时 1 次)和治疗剂量依诺肝素：可在导管拔除后 4 小时开始，但不早于阻滞后 24 小时。预防剂量 UFH：最早可在拔除椎管内导管后 1 小时开始[17]。

4.2　术后出血风险与给予预防性抗凝时机　术后预防性抗凝的出血风险通常为轻度出血，如伤口血肿，很少发生导致危及生命的出血(与术后使用全剂量抗凝药物的出血风险不同)[1]。术中出血明显的孕产妇：必须个体化确定预防性抗凝时机。由于 UFH 半衰期短于 LMWH，所以对于产后出血高危患者或术中出血患者，可谨慎使用 UFH，便于及时进行止血等处理。

5　未来 VTE 推荐意见中可关注的地方

从上文可知，剖宫产术后预防 VTE 的主要争议点存在于两点：①低风险人群是否预防性给药；②何种预测模型更优。前者不再赘述。鉴于 VTE 临床诊断的困难性，若能采用合适的预测模型评估患者 VTE 患病风险，并施予恰当干预，将有效降低 VTE 发生。而预测模型的临床应用及其影响评估，是目前大多数预测模型开发后亟需完善的部分。只有通过大样本临床研究评估其临床应用影响的预测模型，方可作为强有力证据指导临床医生实践。谷鸿秋等[18]指出，对于预测模型的临床应用影响评估，通常可采用整群随机对照试验设计。因此本文笔者建议，未来可进行此类研究以探寻并比较各类预测模型/评分系统的临床应用效能，从而为中国剖宫产患者预防 VTE 提供有效的风险评估工具。

参　考　文　献

[1] ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy[J]. Obstetrics and Gynecology, 2018, 132(1): e1－e17.

[2] Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification[J]. Hematology American Society of Hematology Education Program, 2014, 2014(1): 387－392.

[3] James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006, 194(5): 1311－1315.

[4] Pacheco LD, Saade G, Metz TD. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #51: Thromboembolism prophylaxis for cesarean delivery[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 223(2): 11－17.

[5] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, an-

万方数据

tithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e691S - e736S.

[6] RCOG. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium Green-top Guideline No. 37a [EB/OL]. [2015 - 04]. https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/.

[7] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations[J]. BMJ (Clinical research ed), 2008, 336(7652): 1049 - 1051.

[8] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study[J]. Annals of Internal Medicine, 2005, 143(10): 697 - 706.

[9] Meng K, Hu X, Peng X, et al. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine, 2015, 28(3): 245 - 253.

[10] Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery[J]. New England Journal of Medicine, 2004, 351(25): 2581 - 2589.

[11] Palmerola KL, D'Alton ME, Brock CO, et al. A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines[J]. BJOG, 2016, 123(13): 2157 - 2162.

[12] Caprini JA. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis[J]. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2010, 16(5): 448 - 452.

[13] 邹亦庐,吴建波,胡继芬,等. Caprini血栓风险评估表评估妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞疾病风险的有效性研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(11): 1178 - 1182.

[14] Shelkrot M, Miraka J, Perez ME. Appropriate enoxaparin dose for venous thromboembolism prophylaxis in patients with extreme obesity [J]. Hospital Pharmacy, 2014, 49(8): 740 - 747.

[15] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e24S - e43S.

[16] Overcash RT, Somers AT, LaCoursiere DY. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women[J]. Obstetrics and Gynecology, 2015, 125(6): 1371 - 1376.

[17] Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. Thesociety for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants[J]. Anesthesia and Analgesia, 2018, 126(3): 928 - 944.

[18] 谷鸿秋,周支瑞,章仲恒,等. 临床预测模型:基本概念、应用场景及研究思路[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12): 1454 - 1456, 1462.

(收稿日期:2020-10-10;修回日期:2020-11-25)

传载临床新技术　　带你走向新世界

欢迎订阅《实用妇产科杂志》

在广大读者、作者和专家教授们的大力支持下,《实用妇产科杂志》影响力进一步扩大,质量不断提高。除国内医生个人订阅外,单位和机构订户不断增加。根据清华大学中国知识资源总库《实用妇产科杂志》发行与传播报告统计:在国际上,本刊订户已分布到10个国家和地区。在北美,有哈佛大学、耶鲁大学、斯坦福大学、约翰斯霍普金斯大学等十余个学术机构;在欧洲有利兹大学、柏林国家图书馆、牛津大学等机构订户;在亚洲,有日本国会图书馆、韩国国家图书馆、新加坡国立图书馆、香港大学、澳门大学、台湾长庚医院、台湾医药大学等机构订户。另外,国外读者已经分布到了27个国家和地区。本刊已被国际重要检索系统——美国《化学文摘》、日本《科学技术文献速报》、美国《乌利希期刊指南》收录,使知识和信息的传播更为广泛。2017年《实用妇产科杂志》荣幸入选"第四届中国精品科技期刊"。

在国内外越来越重视实用新型技术的研究与推广的今天,《实用妇产科杂志》将一如既往地坚持立足临床,突出实用的办刊方针,保持和发扬本刊原有的办刊特色,开办"专题讨论"、"指南解读与专家共识"、"临床病案讨论"、"教训分析"等深受广大读者欢迎的栏目,更好地为读者、作者服务。欢迎广大读者踊跃订阅,积极投稿,投稿网址:http://jpog.sma.org.cn。本刊为妇产科学、计划生育类中文核心期刊;国家科技部统计源期刊;国家科技部和国家新闻出版总署"中国期刊方阵"期刊。本刊为月刊,大16开本。封面复膜,全彩印刷。全国各地邮局均可订阅,本刊的全国邮局发行代号:62 - 44。每册20元,全年定价240元。地址:成都市武侯区玉林南街2号附3号《实用妇产科杂志》编辑部。邮政编码:610041。电话:028 - 86131263。

万方数据