

妊娠早期深静脉血栓形成的诊治分析

肖冬 王志华

【摘要】 目的 探讨妊娠早期合并深静脉血栓(DVT)形成的诱发因素、临床表现、诊疗方案和预后。方法 对10例妊娠早期合并DVT患者的临床资料进行分析总结。结果 妊娠早期DVT好发于左下肢,多次妊娠和辅助生殖是妊娠早期DVT的诱发因素,不对称的下肢肿胀是最常见的临床表现。10例患者均经彩色多普勒超声检查确诊,静脉血D-二聚体水平均显著升高。10例患者均接受低分子肝素(LMWH)治疗,其中3例同时接受下腔静脉滤器植入术(IVCF)治疗;除3例IVCF患者主动要求终止妊娠外,其余7例患者均继续妊娠并安全分娩,10例患者均未发生肺栓塞(PE)。结论 使用LMWH治疗妊娠早期DVT是安全有效的,对部分患者可根据血栓位置及意愿选择IVCF。

【关键词】 妊娠早期 深静脉血栓 临床分析

妊娠是静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)形成的高危因素之一,孕产妇深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)形成的可能性是非孕产妇的4~5倍。DVT及继发的PE严重危害孕产妇及胎儿的健康,是导致不良妊娠结局的一个重要因素,文献报道因DVT死亡的孕产妇占孕产妇总死亡病例的9%^[1]。有研究表明妊娠期出现VTE的风险从早孕期开始逐渐升高,且风险随着妊娠持续时间的延长而增加,可从早孕期的12.4%增加到妊娠晚期的72.3%,产褥期最高^[2]。因此早期识别血栓的发生对妊娠结局有着至关重要的影响。本研究通过回顾性分析10例妊娠早期DVT的诱发因素、发生时间、临床表现、诊断、治疗及预后等,为妊娠早期DVT的诊疗提供参考,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 回顾性分析本院2015年1月1日至2018年12月31日收治的10例妊娠早期DVT孕妇的临床资料。纳入研究的孕妇共10例,年龄26~44岁,平均(32.5±5.4)岁;最小孕周6周,最大孕周12周,平均(8.6±2.2)周。其中高龄(≥35岁)2例(20%);辅助生殖4例(40%);多胎妊娠1例(10%);初产妇4例(40%);经产妇6例(60%)。妊娠早期均无下肢外伤、感染等外

源性因素。

1.2 妊娠早期DVT的发生部位及临床表现 10例患者中,发生部位为左下肢7例(70%),右下肢1例(10%),右颈部2例(20%)。10例(100%)均有患肢肿胀,3例(30%)患者发生疼痛、压痛,1例(10%)患者出现发热。

1.3 妊娠早期DVT的诊断 10例患者均通过彩色多普勒超声检查确诊,静脉血D-二聚体水平均显著升高(>500μg/ml)。

1.4 妊娠早期DVT的治疗及预后 10例患者均接受低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)(4 100IU, 每12h皮下注射1次)治疗,其中3例同时接受下腔静脉滤器植入术(inferior vena cava filter, IVCF);除3例接受IVCF治疗的患者主动要求终止妊娠外,其余7例患者均继续妊娠并安全分娩,10例患者均未发生PE。

2 讨论

妊娠期DVT的发病表现为典型的静脉血栓形成三联征:静脉淤滞、内皮损伤和高凝状态。在妊娠早期即出现的高凝状态是导致妊娠期间血栓形成的最主要的致病因素,患者表现出纤维蛋白生成增加,抗凝血功能相对减弱(蛋白C、蛋白S及抗凝血酶活性降低),凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅷ和X水平均增加,凝血酶原片段1+2浓度增加^[3-4]。另外,妊娠早期激素水平的升高促使静脉容量减少也是妊娠早期发生DVT的致病因素^[5]。正如文献报道,本组10例妊娠早期DVT患者具有不同程度的纤维蛋白原及D-二聚体水平升高,表明血液处于高凝状态。妊娠期发生VTE的诱发因素主要包括:既往血栓栓塞

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.23.2019-2766

作者单位:310006 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院产科

通信作者:王志华, E-mail:15868189500@139.com

性疾病病史;血栓形成倾向(易栓症);病理妊娠如心脏病、免疫性疾病、糖尿病;多次妊娠;辅助生殖;妊娠剧吐造成的水、电解质平衡紊乱;高龄和肥胖等^[6-7]。本组患者中以多次妊娠与辅助生殖为多,这可能与孕早期孕妇活动多、子宫尚未对下腔静脉和盆腔静脉形成压迫以及凝血因子水平的变化有关,需积累研究大样本数据进一步证实。

本组患者临床表现患肢均有不同程度的肿胀,均经彩色血管多普勒检查确诊 DVT。所以在妊娠早期,尤其是具有以上诱发因素的孕妇出现下肢肿胀、疼痛时,应高度怀疑 DVT 的可能。相比于妊娠晚期孕妇可能因为增大的子宫压迫导致下肢肿胀,妊娠早期孕妇的主诉更值得重视。静脉彩超检查诊断 DVT 的特异性高且无创伤,对胎儿无影响。当多普勒超声不能确诊,特别是骨盆深处的血栓,可考虑 MRI 检查确诊。国外学者研究结果表明超声可显示 42% 的骨盆和腹部 DVT,而 MRI 可显示 98.5%^[8]。但因超声价格低廉、操作方便,仍是诊断 DVT 的首选方法。如果超声检查阴性,但临床高度怀疑 DVT,应该选择 MRI 检查明确诊断。妊娠期 DVT 好发于左下肢近端,这可能与左髂静脉位于腰椎体和右髂动脉之间而容易受压有关,但是真正的机制尚不清楚。

一旦确诊 DVT,孕妇必须马上进行治疗,以预防血栓后综合征(postthrombotic syndrome,PTS)和 PE 的发生。孕期发生在髂静脉或股静脉段的急性 DVT 患者约 40% 会发生 PTS^[9]。而在孕早期,LMWH 是治疗血栓的首选用药。LMWH 是一种小分子肝素片段,主要通过抑制凝血酶 IIa 及凝血因子 Xa 的活性实现抗凝作用。其不通过胎盘,对胎儿无毒性致畸性,因此在孕早期抗凝首选 LMWH。其他抗凝药物还包括普通肝素和华法林。和普通肝素相比,LMWH 具有出血可能小、半衰期长、骨密度减少发生率低等优点。由于华法林可以通过胎盘,对胎儿,尤其是在妊娠早期有严重致畸作用,所以在妊娠早期 DVT 患者中不提倡采用华法林抗凝治疗。LMWH 用于妊娠期急性 VTE 治疗剂量目前尚不确定,有研究认为妊娠期肾脏清除率增加,对 LMWH 的排泄量增加,每日两次给药较为合适,但并没有研究证实该方法优于每日一次用药^[10]。本组 7 例患者采用 LMWH 抗凝治疗,均取得良好疗效,没有出现流产、PE 等不良反应。

近年来,随着介入技术的不断发展,IVCF 和导管定向血栓溶解(catheter directed thrombolysis,CDT)逐渐被应用于孕妇当中。但孕妇会接触到辐射,可能会对发育中的胎儿产生多重影响,具体取决于辐射剂量和胎儿

发育阶段。妊娠早期胎儿对辐射特别敏感,特别是第 8~15 周时神经元发育和迁移迅速。在此期间辐射暴露超过 100mGy 可能导致胎儿精神发育迟滞、小头畸形或胎儿宫内生长受限^[11]。一项关于放射剂量的回顾性分析发现,IVCF 平均放射剂量为 67.55mGy,而 CDT 平均放射剂量为 175~245mGy,因此在孕早期并不是很推荐 CDT^[12]。孕期行 IVCF 目前没有具体的适应证,文献报道的适应证有:存在抗凝禁忌、抗凝治疗无效或者在抗凝治疗过程中反复发作 PE^[13]。目前孕早期行 IVCF 仅见于一些病例报道,而这些报道中患者均未发生致命的 PE。在孕期行 IVCF 时建议将过滤器放置在肾静脉水平以上,因为在肾静脉水平以下过滤器可能会受妊娠子宫的压迫^[14]。虽然现在认为 IVCF 可在怀孕期间用于预防 PE,然而缺乏足够的证据支持能常规使用于 DVT 孕妇。在充分抗凝的条件下,IVCF 可有效降低 PE 的发生,本组患者中有 3 例在抗凝的基础上选择了 IVCF,均未发生 PE,但从优生优育角度考虑,患者选择了终止妊娠。我们认为在应用 IVCF 联合 LMWH 控制住血栓的情况下可以选择继续妊娠,尽管 IVCF 过程中有辐射,但放射剂量并不会达到风险剂量。

总之,妊娠期血栓性疾病已逐渐成为导致孕产妇死亡的重要病因,妊娠早期的多种危险因素可增加血栓性疾病的发生风险。在治疗妊娠早期 DVT 的过程中既要考虑血栓的治疗效果,也要考虑治疗对胎儿的影响。所以对孕早期 DVT 的患者要综合评估血栓脱落风险、流产风险以及胎儿畸形风险等,结合患者及其家属意愿,慎重决定是否行 IVCF,减少远期并发症。

3 参考文献

- [1] Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management[J]. Cardiovascular diagnosis and therapy, 2017, 7(S3):S309-S319. DOI: 10.21037/cdt.2017.10.08.
- [2] Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, et al. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study[J]. Thrombosis & Haemostasis, 2011, 105(2):304-309. DOI:10.1160/TH10-12-0823.
- [3] Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, et al. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH)[J]. Vasa Zeitschrift Fur Gefasskrankheiten, 2016, 45(2):87. DOI:10.1024/0301-1526/a000503.
- [4] Blondin M, Casini A, Hoppe KK, et al. Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: A meta-analysis[J]. Chest, 2016:S0012369216491087. DOI:10.1016/j.chest.2016.05.021.
- [5] Chan WS, Spencer FA, Ginsbergm JS. Anatomic distribution of

- deep vein thrombosis in pregnancy[J]. *Cmaj Canadian Medical Association Journal*, 2010, 182(7):657. DOI:10.1097/ogx.0b013e3182021d71.
- [6] Mclean K, Cushman M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy[J]. *Hematology*, 2016(1):243–250. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.243.
- [7] Greer, Ian A. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis[J]. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2015, 70(6):540–547. DOI:10.1097/01.ogx.0000473686.16818.90
- [8] Torkzad MR, Bremme K, Hellgren M, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasonography in diagnosis of pelvic vein thrombosis during pregnancy[J]. *Thrombosis Research*, 2010, 127(2): S107–S112. DOI:10.1016/S0049-3848(11)700366.
- [9] Wang L, Zhang C, Mu S, et al. Safety of catheter-directed thrombolysis for the treatment of acute lower extremity deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(35):7922–7924. DOI:10.1097/MD.00000000000007922.
- [10] Bleker SM, Buchmüller, Andrea, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses[J]. *Thrombosis Research*, 2016, 144:62–68. DOI:10.1016/j.thromres.2016.06.001.
- [11] Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior Vena Cava Filters in Pregnancy: A Systematic Review[J]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2015:S1051044315010957. DOI:10.1016/j.jvir.2015.11.024.
- [12] Khalil A, Bowles L, O'Brien P, et al. Systemic Thromboembolism in Pregnancy: Venous Thromboembolism[J]. *Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy*, 2015. DOI:10.1007/978-3-319-15120-5-5.
- [13] Hu R, Li XT. The prevention and treatment of venous thromboembolic disease in pregnancy[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93(93):2264–2265. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.29.005.
- [14] Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior Vena Cava Filters in Pregnancy: A Systematic Review[J]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2015:S1051044315010957. DOI:10.1016/j.jvir.2015.11.024.

(收稿日期:2019-10-26)

(本文编辑:孙家衍)

(上接第 2528 页)

- operative adjuvant chemotherapy prolongs the disease free survival of stage III A NSCLC patients with high VEGF expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79703–79711. DOI:10.18632/oncotarget.19114.
- [7] Sun Y, Wang JW, Liu YY, et al. Long-term results of a randomized, double-blind, and placebo-controlled phase III trial: Endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Thoracic Cancer*, 2013, 4(4):440–448. DOI:10.1111/1759-7714.12050.
- [8] Wozniak AJ, Moon J, Thomas CRJ, et al. A Pilot Trial of Cisplatin/Etoposide/Radiotherapy Followed by Consolidation Docetaxel and the Combination of Bevacizumab (NSC-704865) in Patients With Inoperable Locally Advanced Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0533[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(5): 340–347. DOI:10.1016/j.clc.2014.12.014.
- [9] Lind JS, Senan S, Smit EF. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8):104–108. DOI:10.1200/JCO.2011.38.4552.
- [10] Zhai Y, Ma H, Hui Z, et al. HELPER study: A phase II trial of continuous infusion of endostar combined with concurrent etoposide plus cisplatin and radiotherapy for treatment of unresectable stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 131:27–34. DOI:10.1016/j.radonc.2018.10.032.
- [11] Bao Y, Peng F, Zhou QC, et al. Phase II trial of recombinant human endostatin in combination with concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114 (2): 161–166. DOI:10.1016/j.radonc.2014.11.039.
- [12] Tang H, Ma H, Peng F, et al. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in locally advanced non-small-lung cancer treated with endostar and concurrent chemoradiotherapy[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(5):801–806. DOI:10.3892/mco.2016.796.
- [13] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (Version 1.1)[J]. *European Journal of Cancer*, 2009,45:228–247.
- [14] Abdollahi A, Hahnfeldt P, Maercker C, et al. Endostatin's antiangiogenic signaling network[J]. *Mol Cell*, 2004, 13(5):649–663. DOI:10.1016/s1097-2765(04)00102-9.

(收稿日期:2019-05-31)

(本文编辑:陈丹)