http://www.aiyisheng.org

产科静脉血栓（VTE）的预防及治疗

本指南已经母胎医学委员会和 SOGC 委员会审核同意

SOGC－－加拿大妇产科学会

摘要

目的：明确围产期静脉血栓形成的高危因素，为妊娠期妇女血栓形成的风险评估及预防措施提供指南，同时提供静脉血栓的诊断性试验、以及急性和长期治疗的要点。

方法：对妊娠期妇女进行特殊亚群分类，并提出合适的预防方案。

结果：静脉血栓是妊娠期及产褥期妇女死亡及发病的重要原因之一，明确其发病的高危因素并采取适当的预防措施能明显降低其发病率。

证据收集：采用 Medline 数据库收集资料，筛选出相关文章同时参照这些文章的参考文献。

建议：虽然在妊娠期妇女的 I 级研究中缺乏证据，但有充分的证据支持预防性治疗能明显降低非妊娠妇女静脉血栓的发生率。基于风险评估许多患者需要考虑预防血栓形成的治疗，包括既往有 VTE 病史并有血栓形成倾向长期进行抗凝治疗的妇女、既往有 VTE 病史的妇女、有血栓形成倾向但从未发生过 VTE 的妇女、以及行剖宫产术的妇女。采用小剂量普通肝素治疗能有效降低 VTE 的发生率。已经有妊娠期低分子肝素治疗 VTE 的应用，但经验有限。目前小剂量普通肝素是治疗 VTE 的标准方案。在 VTE 的初始治疗肝素化后，需要在整个妊娠期及产后 6－12 周进行维持抗凝治疗、或持续共 3 个月的抗凝治疗。

简介：

静脉血栓形成（VTE）是导致孕产妇发病率及死亡率的主要原因。妊娠期 VTE 的发生率为 0.5-3/1000 次妊娠，早、中、晚期及产后其发生率无明显差异。妊娠期 VTE 的发生有若干的高危因素，一旦发生 VTE，必须尽快进行治疗，从而降低与之相关的肺栓塞病死率以及深静脉血栓 DVT 的扩展、栓塞后腿部综合征的发生率。

在既往有 VTE 病史的妇女，其 VTE 复发率可高达 12％。预防性治疗比 VTE 发生后再进行治疗更能降低该病的发病率及死亡率。

高危因素

妊娠期血栓栓塞性疾病的发生有一系列高危因素。没有妊娠合并症的妇女发生血栓栓塞性疾病的高危因素详见表 1

表 1 与妊娠相关的高危因素

高凝状态	血液停滞	内皮损伤
凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X、XII 及纤维蛋白原增加	静脉扩张增加，静脉张力降低	剖宫产或阴道分娩时造成血管内皮损伤
血小板聚集增加	晚孕期下肢肢端静脉血流减少 50％	
血浆蛋白 S，组织型纤溶酶原，XII、XIII 因子减少	增大的子宫影响静脉回流	
对活化的血浆蛋白 C 抵抗增加		
抗凝血酶正常或降低		

除了妊娠本身之外其他可以引起血栓栓塞的高危因素见表 2

表 2 其他高危因素	
既往 VTE 病史	血栓形成倾向
年龄>35	先天性-血浆蛋白 C 和 S 缺乏
肥胖	对活化蛋白 C 抵抗
感染	（莱顿第 V 因子）
长期卧床或制动	抗凝血酶缺乏
休克/脱水	血小板减少症
剖宫产	凝血酶原基因变异
阴道手术助产	纤溶酶原缺乏
宫内节育器	获得性-抗磷脂综合征
围产期盆腔手术	肾病综合征（抗凝血酶活性降低）
有关血栓形成倾向的其他高危因素有待进一步研究发现	

血栓形成倾向是指先天性或获得性凝血功能异常导致机体易于发生静脉血栓。主要导致先天血栓形成倾向的高危因素详见表 2。正如先天性血栓形成倾向本身就是一种多基因遗传性疾病一样，导致某一位妇女先天性血栓形成倾向的因素可以是多个。血栓形成增加也与获得性血栓形成倾向有关，如抗磷脂综合征。

先天性及获得性血栓形成倾向往往同时存在，有多种因素可以导致 VTE 风险增高。

应该注意的是有抗磷脂综合征及高同型半胱氨酸血症的妇女其静脉血栓形成的风险均明显增加，因此对这些妇女应进行每日口服小剂量阿司匹林治疗。

许多有血栓形成倾向的妇女都是无症状的，但对任何有 VTE 个人史或家族史的妊娠妇女都应进行血栓形成倾向的筛查试验，特别是在没有其他公认高危因素存在时发生的 VTE，或在孕期发生过盆腔或下肢以外其他部位 VTE 的妇女。越来越多的证据表明有下列妊娠合并症的妇女其血栓形成倾向也明显增加，如晚期流产、妊娠期高血压疾病、FGR 等，对有上述妊娠合并症病史的妇女也应进行血栓形成倾向筛查。

虽然妊娠期 VTE 的发生有上述诸多高危因素，但应注意绝大多数 VTE 发生时并没有那些高危因素的特征表现。一名谨慎的医生应该对血栓栓塞性疾病具有高度的警惕，即使患者没有 VTE 的高危因素，在发现相关症状体征后即应尽可能地进行彻底的检查。

产科相关的预防血栓形成治疗

关于血栓形成的治疗目前尚有争议。对 VTE 进行预防性治疗的对象、时机以及方法均为统一，抗凝治疗的程度应取决于每个个体血栓形成倾向的具体高危因素。

a）既往有 VTE 病史伴有已知的血栓形成倾向、正在长期进行抗凝治疗的妇女。

推荐在整个妊娠期及产后 6－12 周都进行正规的抗凝治疗，之后再重新开始既往采取的抗凝治疗。具体治疗方案见“妊娠期 VTE 的长期治疗方案”，同时应根据个体血栓形成倾向的差异调整治疗方案。

b）既往有 VTE 病史的妇女。

这类妇女 VTE 的复发率高达 12％，但对这类妇女是否应常规进行预防性血栓形成的治疗仍然存在争议。对妊娠期妇女进行预防性治疗是否可以降低 VTE 的复发，目前尚缺乏前瞻性的研究。基于对非妊娠期妇女的相关研究结果，对既往有 VTE 病史的孕妇应采取下述治疗方案，并且至少维持抗凝治疗至产后 6 周。

预防性治疗方案：

普通肝素：5000u 皮下注射，每 12 小时一次，维持整个妊娠期。

普通肝素：早孕期：5000u 皮下注射，每 12 小时一次；中孕期：7500u 皮下注射，每 12 小时一次；晚孕期：10000u 皮下注射，每 12 小时一次。

这个方案的原理是随着孕周的增加，需要相应增加肝素用量已达到肝素化的目的。

低分子肝素（LMWH）

达肝素钠（法安明）：体重<50Kg：2500IU 皮下注射；体重 50-70Kg：5000IU 皮下注射；体重>71Kg：7500IU 皮下注射，每日一次。

依诺肝素：40mg 皮下注射，每日一次。

目前所推荐的常规应用 LMWH 方案的证据尚不充分。

如果患者既往的 VTE 与妊娠及外源性激素使用无关，也可以仅在妊娠期加强临床监测，而在产后 6 周内使用抗凝治疗。

有血栓形成倾向但未发生过 VTE 的妇女

目前对这类患者的处理方案有较大争议，没有充分的前瞻性研究显示对这类患者采用预防血栓形成的治疗有效。由于不同个体其 VTE 的高危因素不同，治疗处理也应取决于血栓形成倾向的具体原因。如果导致 VTE 的高危因素是存在于整个妊娠期的抗凝血酶缺陷症，一旦确诊妊娠即应开始预防性抗凝治疗并持续至产褥期。有多种血栓形成倾向高危因素的妇女被认为具有发生深静脉血栓的较高风险，也应采用上述治疗方案。此外，血浆蛋白 C 和 S 缺乏所致的 VTEQ 多发生于产褥期，故应在分娩时或产后开始进行抗凝治疗并维持到产后 1 2 周。

对于获得性血栓形成倾向，如抗磷脂综合征，目前推荐的预防性治疗方案为低剂量阿司匹林联合预防性肝素治疗。

这类妇女应当到专业的治疗及治疗方案的证据级别为 III。

剖宫产术后产褥期血栓形成倾向

关于在剖宫产术后进行预防性血栓形成治疗降低 VTE 的发生，目前尚无前瞻性的研究证据。英国的皇家妇产科学会 RCOG 在一篇报道中推荐，对具有与剖宫产相关的中－高度 VTE 风险的妇女进行产后预防性血栓形成的治疗。预防性治疗应在有下列高危因素时考虑，如既往有 VTE、已知的血栓形成倾向、长期卧床或肥胖患者。治疗应在剖宫产术中新生儿娩出后立即开始。

普通肝素：5000u 皮下注射，每 12 小时一次，直至完全下床活动。

低分子肝素：例如：依诺肝素 20mg 皮下注射，每日一次。

肝素治疗的副作用

肝素导致的血小板减少症是因肝素依赖的 IgG 抗体所致，这种并发症并不常见，其发生率约为 3％，多发生于肝素治疗开始后 6－12 天。如果患者以前曾经使用过肝素治疗，其血小板减少可能发生得更快。发生致命性大出血的风险一般不高，约 2-10％，但使用普通肝素治疗的患者发生轻－中度出血的风险略有增高。注射部位的瘀斑最为常见，但可以通过适当的注射技术培训减少其发生。骨质疏松症是一种剂量依赖性并发症，于治疗的疗程有关。过敏是普通肝素使用过程中常见的并发症。无论何种原因，对不能使用肝素的妇女进行抗凝治疗，都应由血液科专科医生来执行。

低分子量肝素（LMWH）

LMWH 在产科方面应用的经验有限。LMWH 可以在一天内使用一次或两次，剂量取决于孕妇的体重，因为其具有抗凝效应，使用过程中不需过多的监测。LMWH 不通过胎盘，动物实验显示无致畸作用。LMWH 使用过程中多不会发生出血，但这仍需大样本试验来证实。LMWH 所致血小板减少及骨质疏松的发生率均明显低于普通肝素，但其价格明显高于后者。目前关于 LMWH 在妊娠期的使用仍有待于大规模临床试验进行相关研究。

在北美洲，目前普通肝素仍然是妊娠期抗凝治疗的标准方案。没有充分的证据表明 LMWH 在预防和治疗产科 VTE 方面优于普通肝素。

华法令（新双香豆素）

华法令在妊娠期禁用，因为它对胎儿有不良影响。在孕早期，它可导致胎儿华法林综合征（鼻骨发育不全、点刻状骨骺、眼发育异常、发育迟缓）。在整个妊娠期均可导致中枢神经发育异常，妊娠期使用新双香豆素还明显增加胎儿及新生儿出血的风险。

VTE 的诊断

深静脉血栓的诊断

在妊娠及产褥期应高度警惕深静脉血栓的发生。深静脉血栓大多发生于髂股静脉及下肢深静脉，其中左下肢占 90%，其诊断多为临床客观诊断，应可能采用无创的方法进行检查和诊断。

静脉血管造影是深静脉血栓诊断的金标准。但这种有创性检查方法需要放射线检查，对母亲和胎儿不利。限制性静脉造影，用铅围裙遮盖孕妇腹部和骨盆，可以将胎儿的辐射量减小至 0.05rads 以下，但髂静脉的显影会受到一定影响。如果可能应该尽量使用限制性静脉造影。

连续阻抗体积描记法（IPG）检测的是肢体血流量改变所引起的阻抗改变。它可以对深静脉血栓进行排除性诊断，但由于妊娠期晚期髂静脉受压，其敏感性和特异性均明显降低。在非妊娠妇女，彩色多普勒超声对腘静脉和股静脉血栓的静脉成影准确率达 95%。在血管的栓塞部位可以看到血栓，外部加压可以使其更清楚。但妊娠子宫带来的内部压迫则限制了妊娠期检测的灵敏度和特异性。

关于妊娠期应用彩色多普勒超声对深静脉血栓进行探测，以及对多次彩色多普勒检查阴性妊娠患者停用抗凝剂的安全性评估，目前尚缺乏研究资料。但在许多医疗中心，这一简单无创的检查方法被作为疑有深静脉血栓妊娠妇女的首选检查方法。

彩色多普勒超声和 IPG 对下肢深静脉血栓诊断敏感性都很低。对临床高度怀疑但筛查为阴性的患者需要重复检查。如果多次检查均为阴性，可以暂停治疗。如果无法进行无创性检查或其结果不确定，应进行静脉血管造影术。

放射性碘标记的纤维蛋白原扫描在妊娠期的使用仍有争议。如果静脉造影照片或单一无创性检查提示有血栓形成，即应开始抗凝治疗。

肺栓塞的诊断

和非妊娠妇女一样，妊娠期肺栓塞的症状和体征都是非特异性的，基于肺栓塞临床表现不典型性以及早起抗凝治疗的重要性，一旦怀疑应尽量进行诊断性检查。肺血管造影术是诊断肺栓塞的金标准，但是有创性且有较多并发症。

胸部 X 检查及通气/灌注扫描检查（V/Q 扫描）是一线检查发放。V/Q 扫描中射线对胎儿的影响非常有限。如果患者没有典型的临床表现且 V/Q 扫描正常，可以排除肺栓塞诊断。如果临床高度怀疑而 V/Q 扫描结果为高度可能，应诊断肺栓塞。如果为可以肺栓塞而 V/Q 扫描为中度可能，应进一步作彩色多普勒检查或 IPG 排除肺栓塞。如果这些检查结果均正常但临床上仍高度怀疑肺栓塞，则应进一步作肺血管造影术。

由于长期抗凝治疗以及应用激素治疗会有一定副作用，对任何怀疑 VTE 的患者都应作进一步的检查明确诊断。

妊娠期 VTE 的治疗

妊娠期 VTE 治疗的循证医学证据级别为 II 级

初始治疗：

在治疗之前应获取基本的全血细胞计数，包括血小板计数、活化不分凝血活酶时间 APTT。

普通肝素：初次剂量为 5000iu，随后维持每 24 小时 30000iu。

每剂使用后 6 小时复查 APTT。

维持 APTT 在治疗范围（1.5-2.5 倍于正常对照值）。

每 24 小时重复使用一次。

测定血浆肝素水平，维持血浆肝素水平在 0.2-0.42u/ml 或 APTT 在 60-85 秒。

表 3 为静脉使用普通肝素的具体操作步骤。

表 3 静脉使用普通肝素方案（40IU/ml 肝素静滴）		
APTT（秒）	剂　量	注意事项
<50	重复一剂 2880IU/24 小时 静滴	每 6 小时重复检测 APTT
50-59	2880IU/24 小时 静滴	每 6 小时重复检测 APTT
60-85	维持原剂量不变	次晨检测 APTT
86-95	1920IU/24 小时 静滴	次晨检测 APTT
96-120	停用 30 分钟 1920IU/24 小时静滴	每 6 小时重复检测 APTT
>120	停用 60 分钟 3840IU/24 小时静滴	每 6 小时重复检测 APTT
在第一个 24 小时实现充分的抗凝尤其重要，初始的静脉普通肝素治疗至少应维持 5-7 天		

长期维持治疗

1. 普通肝素

首剂使用 6 小时后调整剂量维持 APTT 在治疗水平（1.5-2.5 倍于正常对照值或血浆肝素水平在 0.1-0.2iu）。

2.低分子肝素

50-70Kg 体重女性

亭扎肝素（Tinzaparin）175IU/Kg 皮下注射，每日一次。

达肝素钠（Dalteparin）：200IU/Kg 皮下注射，每日一次。

调整剂量维持抗 Xa 因子活性水平在注射后 4 小时达到 0.3-0.75。

不需要进行常规监测，但孕期检查单独的抗 Xa 因子活性水平可以保证所用剂量达到了临床范围。在妊娠期，尤其是晚孕期，每日应用 2 次似乎效果更好。

整个妊娠期及产后 6－12 周均应维持治疗，或是维持 3 个月的抗凝治疗。

产程中肝素的应用

如果进行预防性抗血栓形成治疗，一旦有规律宫缩即应停止使用肝素。如果选择性剖宫产，最后一剂肝素应在剖宫产术前 6-8 小时之前使用。

关于 LMWH 在分娩前何时停用尚无定论，某些中心在孕 38 周后即将 LMWH 的用量降至早孕期剂量水平。LMWH 的半衰期为 4 小时。因此每个中心都应制定相应的分娩 LMWH 应用方案，如果使用 LMWH 进行预防性治疗，应在诱导分娩前 24 小时停用。如果需要维持治疗，应根据各中心的具体方案在分娩前数周改为肝素皮下注射维持。局部麻醉的采用应

该注意个体化，如果凝血功能正常或肝素水平低于 0.4IU/ml，发生硬膜下血肿的风险并无明显升高。

如果在整个产程中都需要维持肝素治疗，应采用静脉输入肝素且根据 APTT 值调整剂量，这类病人会阴侧切后及阴道撕伤发生血肿的风险略有增高，但产后出血风险并未增加。这类病人禁用局部麻醉。

如果患者 APTT 明显高于治疗水平，应给予鱼精蛋白对抗肝素。1mg 鱼精蛋白可以中和 100U 肝素。但 15 分钟内鱼精蛋白静脉用量不超过 50mg。

产后处理

产后 4-12 小时都可以持续使用肝素。治疗方案取决于患者的临床表现、是否有高危因素存在以及分娩方式。

如果产后需要维持抗凝治疗，可以在初始静脉使用适量肝素后改口服华法令进行维持，也可以持续皮下注射肝素。

产后采用肝素还是改为口服华法令维持，取决于患者的个体情况及医生的倾向。两种方案均不影响母乳喂养。

分娩后第一天即应开始华法令治疗，在第 1-2 天用 7.5mg/日口服，维持国际标准化比率（INR）在 2-3 倍的治疗范围。华法令口服治疗应和静脉肝素治疗重叠 4－5 天，直到 INR 连续 2 日均大于 2，再停用静脉肝素。

哺乳期妇女应用 LMWH 尚无大量报道。

对于所有没有高危因素但发生 VTE 的孕妇在产后 12 周内都应进行血栓形成倾向的筛查。妊娠期可以进行血栓形成倾向的分子生物学筛查，但由于妊娠本身可能导致抗凝血酶及血浆蛋白 C 和 S 水平改变，故相关的实验室检查结果不一定可靠，需在产后复查。

如确诊血栓形成倾向的妇女需要长期治疗，应转入相关治疗中心由专科医生进行。

非用药治疗

加压长袜

通过抬高下肢并使用分级加压弹力长袜可以减轻腿部水肿。加压长袜可减少血栓形成后腿部综合征的发生。但目前尚无妊娠期和产后使用加压长袜的对照研究。

避免久坐

目前尚无充分证据支持或者反对这一方法的应用。