



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.005

· 综述与讲座 ·

妊娠与心脏瓣膜病

陈少敏 冯新恒

【摘要】 心脏瓣膜病是母体和胎儿不良结局的重要原因之一。妊娠期女性对瓣膜狭窄的耐受性差,容易发生心力衰竭,而对瓣膜反流的耐受相对较好。人工机械瓣膜置换术后女性在妊娠期间既有瓣膜血栓风险,又有抗凝治疗带来的出血风险。患有心脏瓣膜病的女性在计划妊娠前应接受充分的妊娠心血管风险评估。中重度二尖瓣狭窄患者、有症状的重度主动脉瓣狭窄患者、有症状的二尖瓣、主动脉瓣反流或重度二尖瓣、主动脉瓣反流合并左心室功能障碍患者应在计划妊娠前对瓣膜进行修复或置换。对于患有心脏瓣膜病的女性,在妊娠期间、分娩过程中、分娩后均要密切观察血流动力学的变化,并根据瓣膜病变的类型和严重程度,制定个体化的治疗方案。

【关键词】 妊娠; 心脏瓣膜病

【中图分类号】 R542.5

【文献标识码】 A

心脏瓣膜病是母体和胎儿不良结局的重要原因之一^[1]。妊娠和分娩带来的血流动力学变化可能使心脏瓣膜病患者心脏失代偿,迅速出现临床症状恶化。同时妊娠使心脏瓣膜病的治疗更加复杂^[2-3]。本文对妊娠合并心脏瓣膜病的心血管风险评估和治疗进行综述。

一、妊娠合并心脏瓣膜病的流行病学

2017 全球疾病负担研究对 1990 ~ 2017 年 195 个国家和地区进行调查,发现心脏瓣膜病带来的公共健康问题变得更加显著,虽然风湿性心脏瓣膜病发病率减少了 8.67%,但非风湿性心脏瓣膜病的发病率增加了 45.10%^[4]。妊娠和心脏疾病欧洲注册研究(ROPAC)纳入了 53 个国家 5 738 例妊娠女性,发现心脏瓣膜病占妊娠合并心脏病的 26%,仅次于先天性心脏病(57%)^[5]。中国西南地区 2010 ~ 2019 年的数据显示,45 067 例初次妊娠的女性中,66 例(0.1%)合并心脏瓣膜病,占妊娠合并心脏病的 13%^[6]。二尖瓣反流、二尖瓣狭窄是妊娠期女性最多见的瓣膜病变,其次为主动脉瓣反流、主动脉瓣狭窄,另外还有肺动脉瓣狭窄、三尖瓣反流等。二尖瓣狭窄是引起妊娠女性死亡最常见的原因之一。ROPAC 研究结果显示,1 321 例妊娠

女性中有 13 例死亡,其中 4 例为二尖瓣狭窄所致^[7]。在心脏瓣膜病的病因方面,西方国家以先天性心脏病最常见,包括二叶式主动脉瓣狭窄和肺动脉瓣狭窄,而在发展中国家,风湿性心脏病仍然更为常见^[2]。

二、妊娠和分娩的血流动力学变化

正常妊娠和分娩可以带来明显的血流动力学变化。妊娠期间血容量增加 40%,妊娠晚期心率增加 15% ~ 20%,使心排量增加 40% ~ 50%。由于内源性扩血管物质分泌增加,低阻力胎盘循环的成熟,全身血管阻力降低 30% ~ 50%,因此出现平均动脉压的降低^[2]。妊娠女性的体位会影响心排量,妊娠晚期平卧位时子宫压迫下腔静脉,使血液回流减少,导致心排量下降;分娩时血流动力学的改变更加显著,分娩过程中,疼痛导致心率加快,子宫的收缩导致每搏输出量增加;分娩后,下腔静脉压迫得到解除,回心血量增加。这些改变使心排量在分娩早期增加 15% ~ 25%,分娩活跃期增加 50%,分娩后增加高达 80%。分娩后数小时心排量开始下降,产后 2 周血流动力学恢复,产后 6 个月心血管系统才恢复到妊娠前的状态^[2]。

三、妊娠合并心脏瓣膜病的心血管风险评估

不同的瓣膜病类型和严重程度带来的血流动力学变化不同,对妊娠的影响也不相同。妊娠期女性对瓣膜狭窄的耐受性差。妊娠期每搏输出量和心率的增加导致二尖瓣狭窄患者二尖瓣跨瓣压差增加,使左房压和

基金项目:北京大学第三医院优秀留学回国人员科研启动基金资助项目(BYSYLXHG2020005)

作者单位:100191 北京,北京大学第三医院心内科 国家卫生健康委员会心血管分子生物学与调节肽重点实验室

通讯作者:冯新恒, E-mail: fxxh204@163.com

肺动脉压升高,从而出现心力衰竭。患有严重主动脉瓣狭窄的妊娠女性,由于左心室增厚、舒张功能下降,无法耐受妊娠期血容量的增加,容易发生心力衰竭^[2]。一项 Meta 分析纳入 11 项研究的 646 例妊娠合并中度、重度二尖瓣狭窄和主动脉瓣狭窄患者,结果显示这些母体和胎儿不良结局的风险非常高,尤其是二尖瓣重度狭窄患者,死亡率高达 3%,肺水肿和心律失常的发生率分别为 37% 和 16%,死产、新生儿死亡、早产的发生率分别为 4%、2% 和 18%;主动脉瓣重度狭窄患者风险也很高,死亡、肺水肿、心律失常的发生率分别为 2%、9% 和 4%,死产、新生儿死亡、早产的发生率分别为 2%、3% 和 14%;二尖瓣中度狭窄的患者同样有较高的风险,死亡、肺水肿、心律失常的发生率分别为 1%、18% 和 5%,死产和早产的发生率分别为 2% 和 10%^[1]。

妊娠期女性对瓣膜反流的耐受相对较好,这是由于妊娠导致外周血管阻力降低(后负荷降低)抵消了血容量增加(前负荷增加)的影响,且使反流量减少,即使在严重瓣膜反流的情况下,也可能顺利度过妊娠期^[2]。

人工心脏瓣膜置换术后患者妊娠期间母亲和胎儿不良结局的风险显著增加。ROPAC 注册研究发现,人工机械瓣膜置换术后和人工生物瓣膜置换术后的妊娠女性病死率接近,分别为 1.4% 和 1.5%,显著高于未接受过人工瓣膜置换的妊娠女性(0.2%);由于人工机械瓣膜置换还带来瓣膜血栓风险,其发生率为 4.7%,同时抗凝治疗导致出血风险增加,因此,妊娠期间其心脏事件风险远高于人工生物瓣膜置换术后的妊娠女性^[8]。

2016 年中国妊娠合并心脏病的诊治专家共识^[9]、2018 年欧洲心脏学会(ESC)妊娠期心血管疾病管理指南^[10]均推荐使用改良的世界卫生组织(mWHO)评估系统进行心血管危险分级。妊娠的心血管风险从低到高分分为 I 级、II 级、II ~ III 级、III 级和 IV 级。轻度的肺动脉狭窄为 I 级,妊娠女性死亡率未增加,母亲和胎儿并发症未增加或轻度增加;轻度二尖瓣狭窄、中度主动脉瓣狭窄等心脏瓣膜病为 II ~ III 级,妊娠女性死亡率中度增加,母亲和胎儿并发症中-重度增加;中度二尖瓣狭窄、无症状的重度主动脉瓣狭窄和人工机械瓣膜置换术后为 III 级,妊娠女性死亡率明显增加,母亲和胎儿并发症重度;重度二尖瓣狭窄和有症状的重度主动脉瓣狭窄为 IV 级,妊娠女性死亡率、母体和胎儿严重并发症风险极高^[10]。

四、妊娠合并心脏瓣膜病的治疗

患有心脏瓣膜病的女性在计划妊娠前应接受充分

的妊娠心血管风险评估。对于严重的心脏瓣膜病,需要在妊娠前进行干预。合并心脏瓣膜病的妊娠女性在妊娠期间需要密切观察心力衰竭症状和体征,如呼吸困难的症状、肺部啰音、颈静脉充盈、下肢水肿等,并根据病情给予利尿剂等治疗。对于心血管风险高的患者,要制定合适的分娩计划,并在分娩过程中密切监护。产后回心血量增加,心力衰竭发生的风险高,可能需要应用利尿剂减轻患者心脏前负荷。整个过程中,需要产科、心内科、心外科、麻醉科医护人员的团队协作,制定诊疗方案^[10]。

1. 二尖瓣狭窄:二尖瓣狭窄的病因多数为风湿性心脏病,少数为先天性。部分患者无明显症状,直到妊娠后出现症状才被发现。轻度二尖瓣狭窄患者一般可耐受妊娠。二尖瓣口面积 $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ 为显著二尖瓣狭窄,其中 $1.0 \sim 1.5 \text{ cm}^2$ 为中度狭窄, $< 1.0 \text{ cm}^2$ 为重度狭窄^[11]。中重度二尖瓣狭窄均具有非常高的妊娠风险^[9-10]。

如果患者出现心力衰竭的症状,或有显著的肺动脉高压(超声心动图估测肺动脉收缩压 $\geq 50 \text{ mmHg}$),则需要限制体力活动,并应用选择性 β_1 受体阻滞剂(美托洛尔或比索洛尔)^[10]。 β 受体阻滞剂可以减慢心率,延长舒张充盈时间,降低二尖瓣的跨瓣压差。由于妊娠期患者心率逐渐增加,因此,在妊娠期间要不断滴定 β_1 受体阻滞剂的剂量。利尿剂可以降低左房压,控制心力衰竭的症状,但要注意避免胎盘低灌注^[10]。

心房颤动是二尖瓣狭窄的常见并发症,由于心率增快和舒张充盈时间缩短易引起心力衰竭。因此,使用 β 受体阻滞剂控制心率和(或)心脏复律对这些患者至关重要。由于妊娠期患者处于高凝状态,房颤将导致其血栓栓塞风险进一步增加。因此,如果有房颤,就需要抗凝治疗^[10]。

中重度二尖瓣狭窄患者应避免妊娠。即使无症状,也应在计划妊娠前对二尖瓣狭窄进行干预。若二尖瓣反流为中度以下,瓣叶形态适合经皮球囊二尖瓣成形术(PBMV),则行 PBMV^[10]。在妊娠期,若经过药物治疗后纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级仍为 III 级或 IV 级,肺动脉收缩压 $\geq 50 \text{ mmHg}$,应该考虑 PBMV,一般在妊娠 20 周后进行。PBMV 可使二尖瓣狭窄妊娠女性的二尖瓣口面积增加,临床症状显著改善,且安全性较高^[12]。一项 Meta 分析结果显示,二尖瓣狭窄的妊娠女性在妊娠期 PBMV 的成功率为 94.3%,二尖瓣反流是其最常见的心脏并发症,发生率为 12.7%^[13]。若药物治疗无效,且不适合 PBMV 或 PBMV 失败,妊娠女性有危及生命的症状,则应考虑行二尖瓣外科手术^[10]。

但而外科手术具有非常高的母亲和胎儿风险^[2]。

在分娩方式的选择方面,对于轻度二尖瓣狭窄或显著的二尖瓣狭窄 NYHA 心功能分级 I ~ II 级,且没有肺动脉高压的患者,应该首选阴道分娩。如果 NYHA 心功能分级 III ~ IV 级或有肺动脉高压的患者,应该考虑剖宫产^[10]。

2. 主动脉瓣狭窄:二叶式主动脉瓣是妊娠期主动脉瓣狭窄的常见病因,其次为风湿性心脏病。主动脉瓣轻度、中度狭窄患者一般可以耐受妊娠。重度主动脉瓣狭窄的定义为主动脉瓣口面积 $<1.0 \text{ cm}^2$,主动脉瓣上峰值血流速度 $>4 \text{ m/s}$,平均跨瓣压差 $>40 \text{ mmHg}$ ^[11]。基线的超声心动图评估很重要,因为妊娠后由于心排血量的增加,跨瓣压差逐渐增加,而瓣口面积保持不变。有症状的重度主动脉瓣狭窄患者要避免妊娠。如果主动脉瓣狭窄虽然没有症状,但存在左心室功能障碍,也要避免妊娠。在计划妊娠前应行外科手术治疗。对于无症状的重度主动脉瓣狭窄患者,应该在妊娠前进行运动负荷试验,以评估运动耐量、运动诱发的血压下降,这些均为不良预后的高危因素。如果无症状的重度主动脉瓣狭窄患者已经妊娠,应密切随访^[10]。

妊娠期间如有心力衰竭表现,应限制活动,并行药物治疗。利尿剂可用于有充血性心力衰竭表现的患者,但要注意避免过度利尿^[10]。若症状持续,应由有经验的医生行经皮主动脉瓣成形术。如果不能行经皮主动脉瓣成形术,且有危及生命的症状,应该考虑在剖宫产后行外科瓣膜置换术^[14]。随着经导管主动脉瓣置换术(TAVR)的发展,已有越来越多关于妊娠患者接受 TAVR 的报道,具有非常广阔的应用前景^[15-16]。

二叶式主动脉瓣容易合并主动脉病变(主动脉狭窄、主动脉瘤和夹层风险等)。因此,评估升、降主动脉非常重要。如果妊娠前升主动脉内径 $>50 \text{ mm}$,应考虑手术治疗^[10]。

有症状的主动脉瓣狭窄患者应考虑剖宫产。无症状的重度主动脉瓣狭窄患者可以根据具体情况决定分娩方式。非重度主动脉瓣狭窄患者采取阴道分娩^[10]。

3. 二尖瓣和主动脉瓣反流:二尖瓣和主动脉瓣反流的原因包括风湿性、先天性和退行性心脏瓣膜病。无症状的重度二尖瓣反流/主动脉瓣反流且左心室功能正常的患者通常能够耐受妊娠。然而,有症状的重度瓣膜反流或合并左心室功能障碍的患者妊娠期间心力衰竭的风险较高,应在妊娠前进行瓣膜修复或置换。另外,急性瓣膜反流的耐受能力较差^[2]。

对于妊娠合并瓣膜反流患者,有容量负荷过重表

现时,需要应用利尿剂治疗。对于急性重度瓣膜反流的患者,如果药物治疗无效,需要妊娠期间行外科手术。如果胎儿已经发育成熟,可以在分娩之后行外科手术^[10]。分娩方式一般选择阴道分娩,并给予硬膜外麻醉,缩短第二产程^[10]。

4. 右心瓣膜病变:肺动脉瓣狭窄多为先天性。轻度、中度肺动脉瓣狭窄多数可耐受妊娠。严重肺动脉瓣狭窄可导致右心衰竭、心律失常等。有关妊娠期肺动脉瓣狭窄治疗的资料较少。若重度肺动脉瓣狭窄药物治疗无效,可行经皮肺动脉瓣球囊扩张术^[10]。

三尖瓣反流的原因以继发性更多见,即三尖瓣环扩大所致,原发性病因包括感染性心内膜炎、Ebstein 畸形等。如果没有严重的右心室或左心室功能障碍,单纯的三尖瓣反流很少在妊娠期引起症状。妊娠女性的心血管风险通常由左心瓣膜疾病或肺动脉高压所致,然而,有严重症状的三尖瓣反流或右心室功能障碍也可导致妊娠女性的心血管风险增加。即使是伴有心力衰竭的严重三尖瓣反流也可以保守治疗。妊娠期间,左心瓣膜病变需行外科手术时,如果存在严重三尖瓣反流或中度三尖瓣反流伴瓣环扩大($\geq 40 \text{ mm}$),可以同时行三尖瓣修复术。有严重症状的三尖瓣反流应在妊娠前行三尖瓣修复术^[10]。

三尖瓣狭窄多见于风湿性心脏病和先天性心脏病,通常不会单独存在。与二尖瓣狭窄类似,妊娠期间血容量增加和心率加快会导致三尖瓣狭窄症状的出现。妊娠期间三尖瓣狭窄治疗的资料较少。有研究报道,药物治疗无效的患者可以在妊娠期间行三尖瓣球囊扩张成形术^[10]。

5. 人工瓣膜置换术后:对于未来计划妊娠的女性,在瓣膜置换时选择生物瓣膜还是机械瓣膜是一个挑战。人工机械瓣膜具有良好的耐用性,但由于需要终身抗凝治疗使母亲和胎儿风险增加,妊娠期间心脏事件的风险远高于人工生物瓣膜。人工生物瓣膜血栓栓塞风险较低,无需长期抗凝治疗,但可能发生瓣膜退行性变,使妊娠期间瓣膜功能障碍的发生增加,且最终需要再次置换瓣膜。在欧洲瓣膜指南中,有妊娠愿望的女性是人工生物瓣膜的 II a 类指征,但选择何种瓣膜应由妊娠心脏团队决定,同时也要结合患者意愿^[10]。

华法林是预防人工机械瓣膜置换后最有效的抗凝方案,在整个妊娠期,发生瓣膜血栓的风险相对较低($0 \sim 4\%$)^[17]。然而,华法林可以穿过胎盘屏障,具有致畸作用,尤其是在妊娠早期,发生率为 $0.6\% \sim 10.0\%$ ^[10]。但在一些研究中,每日总剂量 $<5 \text{ mg}$ 时胎儿的风险较

低^[18]。2018 年 ESC 妊娠期间心血管疾病管理指南建议,如果治疗剂量 <5 mg/d,则在妊娠的前 3 个月继续服用华法林,也可以更换为低分子肝素或普通肝素。在妊娠中期和晚期,华法林为治疗首选。妊娠 36 周时,将华法林更换为低分子肝素或普通肝素,在计划分娩前 36 h 更换为普通肝素,并在计划分娩前 4~6 h 停用。如果华法林的剂量 >5 mg/d,则建议在妊娠早期更换为低分子肝素或普通肝素。在妊娠中期和晚期,应更换为华法林^[10]。

低分子肝素不能穿过胎盘,在妊娠期使用较安全。但人工机械瓣膜使用低分子肝素时发生瓣膜血栓的风险较高(9%~33%)^[19],多为剂量不足、缺乏监测所致。妊娠期间肾脏清除率增加,对低分子肝素需求的剂量也相应增加。因此,在使用期间建议监测抗 Xa 因子水平,目标为给药后 4~6 h 水平为 1.0~1.2 IU/ml(二尖瓣和三尖瓣的人工机械瓣膜)或 0.8~1.2 IU/ml(主动脉瓣的人工机械瓣膜),给药前水平 ≥0.6 IU/ml^[10]。

五、总结

患有心脏瓣膜病的女性在计划妊娠前应该接受充分的妊娠心血管风险评估,对于严重心脏瓣膜病患者,需要在妊娠前进行干预。妊娠和分娩期间血流动力学变化特点导致妊娠期间对瓣膜狭窄的耐受性差,而对瓣膜反流的耐受性相对较好。对于妊娠合并心脏瓣膜病患者,要根据瓣膜病变类型和严重程度,制定个体化治疗方案。在诊治过程中,需要多学科团队协作。

参 考 文 献

- [1] Ducas RA, Javier DA, D'Souza R, et al. Pregnancy outcomes in women with significant valve disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Heart, 2020, 106(7): 512-519.
- [2] Lau ES, Scott NS. Valvular Heart Disease and Pregnancy [J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2018, 20(6): 46.
- [3] Lawley CM, Algert CS, Ford JB, et al. Heart valve prostheses in

- pregnancy: out-comes for women and their infants [J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(3): e000953.
- [4] Chen J, Li W, Xiang M. Burden of valvular heart disease, 1990-2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. J Glob Health, 2020, 10(2): 020404.
 - [5] Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC) [J]. Eur Heart J, 2019, 40(47): 3848-3855.
 - [6] Wang W, Wang L, Feng P, et al. Real-world in-hospital outcomes and potential predictors of heart failure in primigravid women with heart disease in Southwestern China [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 372.
 - [7] Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JJ, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2013, 34(9): 657-665.
 - [8] Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) [J]. Circulation, 2015, 132(2): 132-142.
 - [9] 中华医学会儿科学分会产科学组. 妊娠合并心脏病的诊治专家共识(2016) [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(6): 401-409.
 - [10] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. Eur Heart J, 2018, 39(34): 3165-3241.
 - [11] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [J]. Eur Heart J, 2017, 38(36): 2739-2791.
 - [12] Sreerama D, Surana M, Moolchandani K, et al. Percutaneous balloon mitral valvotomy during pregnancy: A systematic review and meta-analysis [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2020. [Online ahead of print]
 - [13] Patil VB, Patted S. Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty During Antenatal Care and Apgar Score: The ANC-Valve Study [J]. J Invasive Cardiol, 2020, 32(11): 427-432.
 - [14] Elassy SM, Elmidany AA, Elbawab HY. Urgent cardiac surgery during pregnancy: a continuous challenge [J]. Ann Thorac Surg, 2014, 97(5): 1624-1629.
 - [15] Berry N, Sawlani N, Economy K, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bioprosthetic Aortic Stenosis in Pregnancy [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11(19): e161-e162.
 - [16] Zhong C, Rokey R, Rolak S, et al. Pregnancy and transcatheter aortic valve replacement in a severely stenotic Freestyle full aortic root stentless bioprosthesis [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2020, 95(6): 1225-1229.
 - [17] Xu Z, Fan J, Luo X, et al. Anticoagulation Regimens During Pregnancy in Patients With Mechanical Heart Valves: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Can J Cardiol, 2016, 32(10): 1248.
 - [18] Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, et al. Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(22): 2681-2691.
 - [19] Güner A, Kalçık M, Gürsoy MO, et al. Comparison of Different Anticoagulation Regimens Regarding Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Patients With Mechanical Prosthetic Heart Valves (from the Multicenter ANATOLIA-PREG Registry) [J]. Am J Cardiol, 2020, 127: 113-119.

(收稿日期: 2020-12-13)

(本文编辑: 周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床内科杂志》2021 年重点内容安排

第一期 妊娠合并心血管疾病的诊治

第二期 炎症性肠病新知

第三期 移植相关肾损伤

第四期 消化系统疾病与感染性疾病

第五期 脊柱关节炎的诊治进展

第六期 某些非呼吸道疾病的呼吸系统表现

第七期 胆汁淤积性肝病的诊治进展

第八期 糖尿病患者 β 细胞功能解读和胰岛素的应用

第九期 脓毒症

第十期 治疗内镜新进展

第十一期 血管性认知障碍

第十二期 多发性骨髓瘤的现代治疗