



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.005

· 综述与讲座 ·

妊娠与急性肾损伤——关注血栓性微血管病

王悦

【摘要】 妊娠期及围产期妇女凝血改变、补体激活、免疫异常容易诱发血栓性微血管病(TMA)。对先兆子痫、产后大出血等引起的急性肾损伤(AKI)患者,除了考虑血容量不足等因素外,需要关注伴发TMA可能,及时检验发现TMA特征性表现。如果怀疑出现TMA,应尽早行血浆置换或血浆输注治疗,保护孕产妇及胎儿的生命和健康。

【关键词】 妊娠期; 孕产妇; 急性肾损伤; 血栓性微血管病

【中图分类号】 R71;R5 **【文献标识码】** A

孕产妇急性肾损伤(AKI)可能危及患者和胎儿生命^[1-2]。既往临床重点关注严重妊娠反应、感染性流产、妊娠心力衰竭、产后大出血等引起的血容量不足、失血性休克所导致的急性肾小管坏死(ATN)乃至急性肾皮质坏死(ACN)^[3]。近年来随着对血栓性微血管病(TMA)认识的深入,TMA对孕产妇AKI的影响受到重视,TMA相关诊疗技术的进步改善了妊娠期AKI患者的预后^[4]。由于妊娠及生产过程中诱发TMA因素的特殊性和复杂性,妊娠期AKI患者需要高度关注伴发的TMA。

一、妊娠期 AKI 患者的诊断标准

改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)2012年制定的AKI诊断标准^[5]已得到普遍认可,然而妊娠期肾血流量和肾小球滤过率增加约30%~50%,妊娠期女性血肌酐、尿素氮和尿酸正常值仅为同龄非妊娠期女性的60%~70%,非妊娠期患者AKI诊断标准尤其血肌酐升高绝对值并不完全适用于妊娠期患者。2019年美国妇产科医师协会(ACOG)在其发布的“妊娠期高血压和子痫前期指南”中将妊娠期“肾功能不全”定义为血肌酐>1.1 mg/dl(96.2 μmol/L)或血肌酐水平升高≥基础值2倍^[6],缺乏足够临床证据,且没有明确时间限定。

二、妊娠期 AKI 患者病因和发病机制

严重妊娠反应、感染性流产等引起的血容量不足、脓毒血症是早期妊娠期AKI的常见原因,先兆子痫、胎盘早剥、产后大出血等因素则为中晚期妊娠期AKI

的常见原因。肾前性妊娠期AKI患者主要由血容量不足、心力衰竭所致肾缺血导致,随着妊娠期女性生活条件、医疗可及性的提高,其发生率逐步降低;肾性妊娠期AKI患者大部分是由肾前性进展为ATN甚至ACN,少部分由溶血尿毒综合征(HUS)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)及先兆子痫(PE)、溶血-肝酶升高-血小板减少(HELLP)综合征、妊娠急性脂肪肝(AFLP)等引起(表1)。随着妊娠期女性大龄化及存在潜在高血压、糖尿病、肾脏病等基础疾病,肾性妊娠期AKI发生率逐渐升高^[7-8]。

表 1 妊娠期 AKI 患者不同时期常见病因

肾前性	1. 妊娠剧吐; 2. 败血症:(1)引产感染;(2)产褥感染; 3. 心力衰竭
肾性	1. ATN 或 ACN:(1)大出血;(2)败血症; 2. 先兆子痫或子痫,约1%患者发生AKI; 3. TMA,可见于高血压或低血压:(1)不典型溶血尿毒综合征(aHUS),100% aHUS患者发生AKI;(2)TTP,可见AKI,轻中度;(3)HELLP综合征,少见AKI;(4)AFLP,常伴有低血压,可见AKI,轻中度; 4. 胎盘早剥、羊水栓塞、产后大出血,常伴低血压、弥散性血管内凝血(DIC)、AKI;
肾后性	较少见,主要见于输尿管梗阻

三、TMA

TMA是以内皮细胞损伤、微血管内血栓形成为病理特征的一组疾病,主要表现为微血管病性溶血性贫血(MAHA)、血小板减少及微血栓引起的神经系统、肾脏、心脏等器官受累。根据发病原因TMA可分为原发性、感染性、继发性[多继发于系统性红斑狼疮(SLE)等自身免疫性疾病]。根据疾病范畴TMA可分为狭义TMA(包括TTP和HUS)和广义TMA(包括PE、HELLP

综合征、AFLP)^[9-10]。TTP 患者血管性血友病因子裂解酶(简称 ADAMTS13)活性降低或出现 ADAMTS13 抗体,不能有效剪切血管内皮细胞 vWF 因子^[11];HUS 患者则主要是补体 H 因子、I 因子等水平降低或者抗体产生,不能有效阻断补体 C3、C5,过度激活和膜攻击复合物“C5b-9”形成,造成内皮细胞损伤^[12]。二者最终都可引起血小板聚集导致微血管血栓形成、机械性破坏红细胞形成微血管病性溶血、乳酸脱氢酶(LDH)、胆红素升高及微血栓引起的肾脏、神经系统损害等。典型 TTP 表现为“五联征”,即发热、严重血小板减少、MAHA、神经精神损伤及肾损害,典型 HUS 表现为“三联征”,即 MAHA、溶血性贫血、肾损害。临床上,TTP 和 HUS 常常相互交织,难于鉴别,有学者建议将其合称为 TTP-HUS^[13-14]。

四、妊娠及产后 TMA

妊娠过程中女性凝血功能和补体活化水平逐渐加强,妊娠中晚期达到高峰,产后逐渐恢复至妊娠前水平。其中,vWF 因子水平和补体 C3 等水平升高导致 ADAMTS13 活性降低或补体 H 因子、I 因子水平相对不足,诱发潜在基因缺陷患者出现 TMA 临床表型^[4,6];同时,妊娠过程中机体免疫的变化诱发抗 ADAMTS3 抗体、抗 H 因子抗体或抗 I 因子抗体的产生进而介导获得性 TTP 或 HUS 的发生^[15]。与 TTP 不同,70% ~ 80% 的 HUS 患者发生在产后,可能与生产过程中补体活化有关^[4]。产后大出血是引起 AKI 甚至多脏器损害的主要原因之一^[16],部分患者伴有 TMA,可加重 AKI 或多脏器损害,先兆子痫、胎盘早剥、羊水栓塞等是其共同的危险因素^[17]。如果贫血、血小板减少、LDH 和(或)胆红素水平升高呈现一过性,可能与上述因素干扰 ADMATS13 或补体 H 因子等功能有关;若呈现持续性,则提示患者可能存在遗传性基因缺陷,预后较差^[18-19]。

五、妊娠期 AKI 患者伴发 TMA 的诊断和鉴别诊断

孕产妇 AKI 患者伴发 TMA 的诊断大致同非妊娠、未合并 AKI 患者。如患者出现典型“三联征”或“五联征”,外周血涂片中破碎红细胞≥15%,LDH、胆红素水平升高,临床可初步诊断为 TMA;如血 ADAMTS13 活性显著降低或抗体阳性,则可确诊为 TTP;如血补体 H 因子、I 因子水平降低或抗体阳性,则可确诊为 HUA。如各项指标均正常,但患者血小板和红细胞计数逐步降低,血 LDH、胆红素水平逐步升高,外周血涂片中破碎红细胞比例增加,则需动态观察以排除 TMA^[9-13];即使未检测到血小板、红细胞、破碎红细胞、LDH 等上述

变化,妊娠期 AKI 患者整体病情稳定 2 周后,少尿不见恢复,血肌酐无改善,仍需考虑肾脏局部 TMA 的可能^[20]。肾脏穿刺病理检查有助于诊断 TMA 及是否伴有 ATN 等。但由于肾功能异常、血小板减少等出血风险,只能在病情允许时开展,使肾脏病理诊断的及时性和准确度受到限制。

有些临床特征可能有助于妊娠期 AKI 患者伴发 TMA 的诊断及其与 HELLP 综合征等鉴别^[13-14,17]。妊娠中晚期 AKI 患者持续性血小板减少($<50 \times 10^9/L$)应高度怀疑 TTP;妊娠晚期甚至产后严重 AKI 患者,无论是否有先兆子痫或产后大出血,均需高度怀疑 HUS。HELLP 综合征常出现在妊娠中晚期,可出现轻度溶血和血肌酐水平升高,转氨酶水平升高较为严重,终止妊娠即可恢复;AFLP 通常表现为急性上腹痛,淀粉酶升高、胆红素升高、凝血功能异常较为显著,患者甚至可出现肝昏迷。见表 2。

表 2 妊娠期 TMA 的鉴别诊断

项目	HELLP	AFLP	TTP	aHUS
起病时间	妊娠晚期	妊娠晚期	妊娠中、晚期	妊娠晚期、产后
产后恢复	1 周	1 ~ 2 天	不恢复	不恢复
临床特征性表现	高血压、蛋白尿	恶心、呕吐、腹痛、黄疸	神经系统损害、紫癜	AKI
高血压	常见	可能	可能	常见
急性肾损伤	少,轻中度	少,轻度	少,轻中度	常见,重度
血小板($10^9/mm^3$)	>2.0	>5.0	<2.0	>2.0
机械性溶血性贫血	常见	偶尔	常见	常见
LDH(IU/L)	>600	不定	$>1\,000$	$>1\,000$
H/I 因子水平降低或抗体阳性	无	无	很少	常见
ADAMTS13($<10\%$)或抗体阳性	无	无	常见	很少
转氨酶和(或)胆红素增高	可能	常见	很少	很少
血氨增高	可能	常见	很少	很少
弥漫性血管内凝血	少见	常见	少见	少见

六、妊娠期 AKI 合并 TMA 的处理

妊娠期 AKI 患者若合并 TMA,孕产妇及胎儿健康甚至生命均面临极大危险,需要多学科协作,积极处理^[21-22]。

1. 终止妊娠:大多数情况下妊娠合并 TMA 患者应考虑尽快终止妊娠,如合并 AKI,则终止妊娠更加紧迫。终止妊娠有助于缓解子痫前期/子痫、HELLP 综合征、TTP、HUS 各种妊娠相关 TMA,进而稳定和改善 AKI。由于 TTP 在妊娠中晚期加重,HUS 好发于妊娠中晚期甚至产后,妊娠合并 TMA 患者即使出现暂时临床缓解,最好在 36 ~ 37 周终止妊娠。研究显示,终止

妊娠时间超过 37 周, TMA 相关症状可能迅速恶化且易复发^[23]。

2. 血浆置换: 孕产妇怀疑合并 TMA, 无论肾功能是否异常, 留取血样用于开展必要检测如可溶性血管内皮生长因子受体 1 (sFlt-1)、胎盘生长因子 (PLGF)、补体 H 因子和 I 因子及其抗体、ADAMTS13 活性及其抗体, 应尽早接受血浆置换治疗, 且最好采用全血浆置换液^[24]。

3. 血浆治疗: 妊娠疑似 TMA 患者, 如血浆置换未能及时到位, 应考虑输注血浆尤其是新鲜冰冻血浆^[18]。对于基因缺陷 TTP 患者, 输注新鲜血浆补充 ADAMTS13 活性可改善病情, 但停止血浆治疗易导致病情反复, 需规律血浆治疗以维持临床缓解, 保持血小板和 LDH 正常。终止妊娠后, 仍需血浆置换或血浆治疗, 直至血小板和 LDH 维持正常时间 > 2 周^[25-26]。

4. 依库珠单抗 (Eculizumab) 治疗: 目前, 妊娠合并 HUS 患者仍采用血浆置换或输注血浆治疗, 但仅约 50% 患者有效, 且与未接受血浆置换治疗患者相比其发生终末期肾脏疾病 (ESRD) 的风险差异无统计学意义^[27]。依库珠单抗可结合补体 C5, 阻断膜攻击复合物的形成, 已成功用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿, 证实妊娠期使用该药相对安全^[28]。尽管缺乏严格的大型随机对照研究, 许多观察性研究显示依库珠单抗可缓解 90% 以上孕产妇 HUS 患者血液学改变和肾功能异常^[29-30]。

5. 糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗: 既往对于妊娠合并 TMA 患者, 无论是否存在 AKI, 均给予短时间内、大剂量激素和免疫抑制剂治疗。随着对 TMA 发病机制的认识, 目前针对抗 ADAMTS13、补体 H 因子及 I 因子抗体阳性的患者, 尽管缺乏足够的临床证据, 但在血浆置换的基础上仍可予以短时间、中等剂量的激素治疗^[9, 22, 31]。

综上所述, 孕产妇 AKI 并不常见, 妊娠期 AKI 合并 TMA 的发生率相对更低, 但随着高危妊娠患者的增加, 呈现上升趋势。AKI 和 TMA 相互交织, 严重危及孕产妇及胎儿的健康和生命。对孕产妇 AKI 患者, 应及早发现 TMA 特征性表现, 尽早开展 ADAMTS13 及补体 H 因子等水平或抗体检测。如怀疑合并 TMA, 应尽早启动血浆置换或血浆输注治疗; 如确诊 HUS, 可给予依库珠单抗治疗, 缓解 AKI 及其他靶器官损害。

参 考 文 献

[1] Vijayan M, Avendano M, Chinchilla KA, et al. Acute kidney injury in pregnancy[J]. Curr Opin Crit Care, 2019, 25(6): 580-590.
[2] Taber-Hight E, Shah S. Acute Kidney Injury in Pregnancy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2020, 27(6): 455-460.
[3] Cavin N, Santana de Roberts R, Jim B. Acute Kidney Injury in Obstetric

Patients[J]. Contrib Nephrol, 2021, 199: 162-178.
[4] So S, Fischer E, Gangadharan Komala M, et al. Postpartum atypical hemolytic uremic syndrome: Evaluating thrombotic microangiopathy in the pregnant woman[J]. Obstet Med, 2021, 14(2): 105-108.
[5] Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(Suppl 1): 1-138.
[6] ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(1): 1.
[7] Rao S, Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century[J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(2): 247-257.
[8] Vinturache A, Popoola J, Watt-Coote I. The Changing Landscape of Acute Kidney Injury in Pregnancy from an Obstetrics Perspective[J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1396.
[9] George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy[J]. N Engl J Med, 2014, 371(7): 654-666.
[10] Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy[J]. Med Clin North Am, 2017, 101(2): 395-415.
[11] Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17020.
[12] Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(1): 11-23.
[13] Raina R, Krishnappa V, Blaha T, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment[J]. Ther Apher Dial, 2019, 23(1): 4-21.
[14] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(6): 383-395.
[15] Zununi Vahed S, Rahbar Saadat Y, Ardalan M. Thrombotic microangiopathy during pregnancy[J]. Microvasc Res, 2021, 138: 104226.
[16] Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA. Postpartum Hemorrhage[J]. N Engl J Med, 2021, 384(17): 1635-1645.
[17] Rodríguez-Benítez P, Aracil Moreno I, Oliver Barrecheguren C, et al. Maternal-Perinatal Variables in Patients with Severe Preeclampsia Who Develop Acute Kidney Injury[J]. J Clin Med, 2021, 10(23): 5629.
[18] Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathy of pregnancy: Differential diagnosis[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 12: 29-34.
[19] Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(8): 543-553.
[20] Gallan AJ, Chang AA. New Paradigm for Renal Thrombotic Microangiopathy[J]. Semin Diagn Pathol, 2020, 37(3): 121-126.
[21] Taber-Hight E, Shah S. Acute Kidney Injury in Pregnancy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2020, 27(6): 455-460.
[22] Fakhouri F, Scully M, Provôt F, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group[J]. Blood, 2020, 136(19): 2103-2117.
[23] Luey N, Marie S. Microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy[J]. Transfus Med Rev, 2018, 32: 230-223.
[24] Piedrafitia A, Ribes D, Cointault O, et al. Plasma exchange and thrombotic microangiopathies: From pathophysiology to clinical practice[J]. Transfus Apher Sci, 2020, 59(6): 102990.
[25] 中华医学会儿科学分会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 34(11): 983-984.
[26] 赵扬玉, 姜海. 妊娠期 AKI 患者及产后血栓性微血管病[J]. 中华实用妇科与产科杂志, 2021, 37(2): 189-192.
[27] Sentilhes L, Daniel V, Deneux-Tharaux C, et al. TRAAP2-TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a multicenter randomized, doubleblind, placebo-controlled trial-a study protocol[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 63.
[28] Stefanovic V. The Extended Use of Eculizumab in Pregnancy and Complement Activation-Associated Diseases Affecting Maternal, Fetal and Neonatal Kidneys-The Future Is Now? [J] J Clin Med, 2019, 8(3): 407.
[29] Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome[J]. Kidney Int, 2018, 93(2): 450-459.
[30] Gaggli M, Aigner C, Csuka D, et al. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(3): 1020-1029.
[31] Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand[J]. Intern Med J, 2018, 48(6): 624-636.

(收稿时间: 2022-02-06)

(本文编辑: 余晓曼)