

妊娠期血红蛋白病和易栓症

Dr. Anuja Patilⁱ and Dr Seema Quasimⁱⁱ

ⁱAnaesthetic Registrar, ⁱⁱ Consultant Anaesthetist
University Hospitals Coventry and Warwickshire, UK

Edited by

Dr. Gillian Abirⁱ and Dr. James Brownⁱⁱ

ⁱStanford University, USA; ⁱⁱBritish Columbia Women's Hospital, Canada



ANAESTHESIA
TUTORIAL OF THE WEEK

www.wfsahq.org
17th January 2017

问题

在继续阅读前，请回答以下问题。问题的答案及解释具体见本章节结尾处。
判断一下说法是否正确：

1. 地中海贫血：
 - a. 是一种常染色体显性基因遗传疾病
 - b. 重型 α 珠蛋白生成障碍性贫血的治疗方法主要依赖红细胞输注
 - c. 心脏疾病是重型地中海贫血患者的主要致死原因之一
 - d. 该疾病是术中自体血回输的禁忌症
 - e. 不易在该疾病患者中建立良好的气道通气
2. 有关妊娠期镰刀形红细胞贫血患者的麻醉管理：
 - a. 预防镰状细胞危险是首要任务
 - b. 早产时建议采取硬膜外麻醉
 - c. 体内常见多种红细胞抗体
 - d. 剖宫产患者术中可使用自体血回输
 - e. 术中需维持正常体温
3. 遗传性易栓症：
 - a. 导致高凝状态
 - b. 蛋白 C 和蛋白 S 有促凝活性
 - c. 在孕早期推荐使用低分子肝素进行抗凝治疗，并在分娩后暂停该治疗
 - d. 在使用治疗剂量低分子肝素 12 小时之内，不应进行腰穿
 - e. 妊娠期可使用口服抗凝药

要点

- 患有血红蛋白病的妊娠期患者贫血严重程度不同，相应的处理方案也不同，需要多学科团队合作制定治疗方案
- 重复多次输血会导致红细胞抗体的产生，因此围产期内每次输血前都应进行交叉配血
- 在英国，血栓栓塞是导致孕产妇直接死亡的最常见原因 2009-2012 (MBRRACE 2014)¹
- 在产前和产后，易栓症患者都可预防性使用低分子肝素进行治疗
- 倘若要进行椎管内阻滞，需结合考虑前一次 LMWH 的使用时间决定是否安全

Correspondence to atotw@wfsahq.org

前言

随着近来血液疾病研究及治疗学的进展，该类疾病患者的预后明显改善，越来越多妊娠期患者进入我们的视线。因此我们有必要了解该类疾病的病理改变以及处理原则。本章节旨在介绍妊娠期血红蛋白病和易栓症以及相应的麻醉管理原则。

血红蛋白病

血红蛋白病是一组以血红蛋白分子亚基异常为特征的一组常染色体隐性遗传疾病（图 1）。它可以由珠蛋白链合成减少（比如地中海贫血）或珠蛋白链合成异常所致（比如镰状细胞贫血）。血红蛋白病最常见的表现为严重程度不一的贫血。该病患者产前可通过产

前咨询和产前筛查降低子女的患病率。对待该病孕产妇时，围产期多学科团队合作极为重要，包括血液科、产科、心内科及麻醉科。

地中海贫血

地中海贫血一组遗传性疾病，遗传的基因缺陷致使血红蛋白中一种或一种以上珠蛋白链合成或缺如或不足，临床症状和基因缺陷的类型变异性较大。比如 α 珠蛋白生成障碍和 β 珠蛋白生成障碍就是分别缺少相应的珠蛋白链。在这种病理状态下，血红蛋白会在红细胞内沉积，导致红细胞脆性增加或死亡（图 2）。根据病情轻重不同，地中海贫血主要可分为以下几种类型：

- **纯合子 β 珠蛋白生成障碍性贫血（重型）** 会引起临床症状较重的贫血，只能依赖输注红细胞进行治疗。
- **纯合子 α 珠蛋白生成障碍性贫血（重型）** 又名 Hb-Barts 胎儿水肿综合征，当一对染色体上的 α 基因全部缺失时，会形成 γ 珠蛋白四聚体，这种情况会导致死胎或自然流产。
- **杂合子型地中海贫血** 临床症状较轻，可表现为轻中度的小细胞性贫血，血红蛋白中 α 或 β 珠蛋白链合成减少。

重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血的患者可通过周期性输注红细胞以及铁螯合剂治疗延长生存期。反复多次输注红细胞会导致细胞中铁大量沉积，影响重要脏器功能。目前针对该类患者围产期诊治的经验仍十分有限，因为这类患者生育功能会受到疾病影响。

50% 的 β 珠蛋白生成障碍性贫血患者死于心脏衰竭。常规的心电图和心超可以用来检测患者的心脏功能。在孕产妇中，可以使用心脏磁共振（MRI）来评估心肌细胞中的铁负荷，从而判定发生心衰以及心律失常的可能性。铁在其它重要脏器中沉积会引起糖尿病、甲状腺功能减退、肝功能异常和髓外造血。

常用的铁螯合剂药物包括：去铁胺（皮下或静脉输注）、去铁酮和地拉罗司

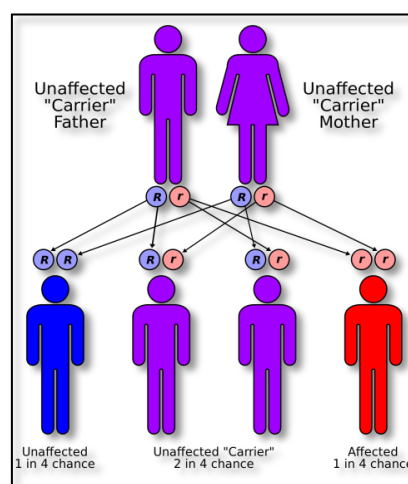


图 1.地中海贫血的常染色体隐性遗传模式

产科麻醉处理事项

气道 髓外造血可能会引起颌面骨骼畸形（比如上颌骨增生和高腭穹），造成面罩通气和插管困难。

呼吸 继发于髓外造血的肺纤维化和胸廓畸形可能引起肺限制性疾病。

心脏 心脏功能异常可能由于心肌细胞中铁大量沉积造成，也可继发于慢性贫血，因此麻醉前心超必不可少。可通过测定血清铁和铁蛋白水平指导围术期铁螯合剂治疗。

血红蛋白 围术期血红蛋白水平需维持在 10 g/dL 以上。产妇在进入手术室前，应再次进行配血检查，因为反复输血会导致红细胞抗体的产生，如有可能，术中应使用自体血回收装置。

区域麻醉

脊柱畸形和骨质疏松会增加区域麻醉的难度，但这些并不是绝对禁忌。对于脾脏增大的患者，如需行区域麻醉，应仔细评估血小板减少的严重程度。

脾切后的患者发生静脉血栓的几率会增加，可通过使用抗血栓弹力袜、LMWH 以及早期下床活动等措施降低发生几率。

严格遵守无菌原则，降低感染的发生几率，对于脾切后的患者，如有必要，可使用预防性抗生素和疫苗来降低感染发生率。

围术期也要针对相关并发症进行处理，比如糖尿病、肝脏疾病以及甲状腺功能减退。

重型地中海贫血中的麻醉要点

- 重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血的治疗方法为反复输注红细胞，需通过铁螯合剂治疗降低体内铁沉着。
- 产妇可能会有困难气道，比如继发于髓外造血的颌面骨畸形
- 贫血和红细胞携氧功能异常可能会导致氧合功能下降
- 心肌中铁沉积可能会导致心衰发作，所以术前行心超评估心脏功能。
- 脊柱畸形会增加区域麻醉的难度。

镰状细胞贫血

镰状细胞贫血（SCD）是一种常染色体显性遗传血红蛋白病，发病原因为 β -肽链第 6 位氨基酸谷氨酸被缬氨酸所替代，形成病理性的镰状血红蛋白（HbS）。HbS 不稳定且易在低氧状态下出现凝集（ $\text{PaO}_2 < 5.2 - 6.5 \text{ kPa}$, $\text{SpO}_2 85\%$ ）。纯合子型 SCD 患者体内基本上所有血红蛋白皆为 HbS，这样会引起慢性溶血性贫血、镰状细胞危象、多器官功能受损以及早期死亡。杂合子型 SCD 患者或携带者体内约 30-40% 的血红蛋白为 HbS，这样只会引起轻中度贫血。在这类患者中，红细胞仅在严重低氧的情况下（ $\text{SpO}_2 40\%$, $\text{PaO}_2 < 3.2 - 4.0 \text{ kPa}$ ）才会出现镰化。SCD 孕产妇出现母婴并发症的可能明显增高，包括自发性流产、早产、急性腹痛、胎儿发育迟缓以及母体死亡。



图 2. 低氧状态下红细胞镰化

产科麻醉处理事项

预防镰状细胞危象：

约 50% 的 SCD 孕产妇会出现急性镰状细胞危象，具体预防措施及处理原则如下：

- 充足的镇痛：推荐术前即进行硬膜外置管，术后可从鞘内、蛛网膜下腔及静脉给予阿片类药物镇痛。不建议术后重复使用哌替啶进行镇痛，因为这样会增加癫痫发作可能。
- 充足的补液：应在合理范围内尽量缩短术前禁食禁水时间，如有必有可进行静脉补液或允许术前摄入少量清水。
- 避免酸中毒和低氧：通过吸氧维持氧饱和度 $\geq 95\%$ 。减少寒战的发生，因为寒战会增加氧耗。全麻时应避免由于高碳酸血症所致的酸中毒。当氧饱和度出现下降时，应及时行动脉血气分析检查。
- 避免低温：确保手术室以及产房温度维持在合理的范围内，如有必要可行加温治疗以及体温监测。
- 术中常规预防性使用抗生素。

血液学相关考量

- 重复多次输注红细胞会导致体内多种抗红细胞抗体产生，因此配血时需同时进行 C、E、Kell 抗原检测，这样能明显减少同种异体免疫的发生。同时血制品需行 CMV 检查，确保 CMV 阴性。
- 如果为了治疗镰状细胞贫血并发症而进行了紧急输血，那么在接下来的治疗中应选取相同类型的血制品。
- 高危孕产妇（比如多胎妊娠及经产妇）可适当扩大输血指征。
- SCD 是自体血回输的禁忌症，因为在处理血液的过程中红细胞会出现镰化。
- 重复多次输血会造成体内铁负荷增加，因此 SCD 患者术前应行血清铁及关于器官内铁沉积的检查（具体见地中海贫血部分）。
- 重复多次输注红细胞会导致心肌细胞内铁沉积增多，引起心脏衰竭。术前应行心电图及心超评估心脏功能（具体见地中海贫血部分）。

肺动脉高压可以继发于反复出现的静脉栓塞性，从而导致肺梗死和肺纤维化的出现。

镰状细胞贫血中的麻醉要点

- 纯合子型镰状细胞贫血患者体内基本上 100% 的血红蛋白皆为 HbS。反复性的静脉栓塞会导致多器官器质性病变。
- **围产期**需要多学科共同协作，包括产科、麻醉科、血液科及疼痛小组。
- 为防止镰状细胞危险，需采取相应措施。
- **镰状细胞贫血是自体血回输的禁忌症。**
- 反复多次输血会导致多种抗红细胞抗体产生，输血前需行交叉配血以及 CMV 检测，确保 CMV 阴性。
- **在镰状细胞危象时，除了使用区域阻滞镇痛，也可使用阿片类镇痛药，但部分 SCD 患者对阿片类药物不敏感。**

易栓症

易栓症是一系列因凝血过程中出现异常导致血液高凝倾向的疾病总称，易栓症患者体内纤溶和凝血的平衡受到了破坏。遗传性易栓症是由天然抗凝因子缺失所致。2010-2012 年间，在英国血栓形成和血管栓塞是导致孕产妇直接死亡的最主要原因。

孕产期的生理改变会导致母体高凝状态，同时解剖学的改变会增加静脉血栓形成的几率(比如腹主动脉受压导致下肢血流减慢)，顺产和剖宫产则会造成血管壁的损伤。上述三个情况正好是 Virchow 的血栓形成三要素，所以孕产妇在整个围产期内身体都处于高凝状态。如若孕产妇本身就有潜在的易栓症，这种高凝状态就会更加明显。

这些患者出现产期并发症的几率会明显增高，比如宫内发育迟缓、习惯性流产、胎盘早剥以及先兆子痫，并发溶血、肝酶升高以及血小板减少（HELLP 综合征）。

孕产期的血流动力学改变：

孕产期，参与凝血的因子会显著增加，比如凝血因子 VII、VIII、X、纤维蛋白原以及 von Willebrand 因子，而抗凝能力却有所减弱，比如蛋白 S 活性下降、对激活的蛋白 C 抵抗增强、各种纤溶抑制因子活性增加等。

遗传性易栓症	获得性易栓症
抗凝能力的减弱 (形成血栓的高危因素) 抗凝血酶缺乏 蛋白 C 缺乏 蛋白 S 缺乏	抗磷脂综合征 抗磷脂抗体：狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体、 β -糖蛋白 1 抗体 针对凝血因子的获得性抗体
凝血能力的增强 (形成血栓的低危因素) 凝血因子 V Leiden 突变 凝血酶原 G20210A 突变	

图 3: 易栓症分类

凝血因子 V LEIDEN 突变

凝血因子 V Leiden 突变是遗传性易栓症中较常见的一种疾病，由于基因突变，即使凝血因子 V 处于正常水平，它对活化的蛋白 C 仍有抵抗。患病孕产妇产生静脉栓塞的可能是常人的 5-10 倍。

抗凝血酶缺乏

抗凝血酶在肝脏生成，它可以阻止凝血酶以及凝血因子 IXa、Xa、Xia、XIIa 的作用。肝素可以增强凝血酶-抗凝血酶复合物的作用。遗传性抗凝血酶缺乏主要由多种突变导致的抗凝血酶生成降低所致。获得性抗凝血酶缺乏主要有消耗增加所致（比如脓毒血症及弥散性血管内凝血）。

蛋白 C/S 缺乏

蛋白 C 是由肝脏生成的一种依赖维生素 K 的糖蛋白，它被凝血酶激活后变成活化的蛋白 C（APC）。APC 与蛋白 S 一同作用通过抑制凝血因子 Va 和 VIIIa 活性阻断凝血过程。蛋白 C/S 缺乏会导致凝血因子 Va 和 VIIIa 的持续活性延长，增加患病孕产妇血栓形成的风险。

抗磷脂综合征 (APS)

APS 是一种以抗膜磷脂抗体（狼疮抗凝物或抗心磷脂抗体）为特征的自身免疫性疾病。这些抗体会阻止磷脂蛋白复合物的作用，从而破坏凝血-抗凝血的平衡，但目前我们还不清楚该病的具体致病机制。

APS 患者以下风险会增加：

- 反复动脉或静脉血栓
- 习惯性流产
- 先兆子痫
- 胎盘早剥
- 心脏并发症，比如冠脉血栓
- 肺高压

患者从孕早期即开始预防性使用 LMWH 和阿司匹林。因为产后是血栓发生风险最高的时期，LMWH 需在产后继续使用。

根据形成血栓的风险程度，患病孕产妇应在围产期内接受相应的抗凝治疗。在使用抗凝药物后，应注意以下事项：

围产期需预防静脉血栓的发生¹⁰

- 所有患者应在孕前或孕前期进行静脉血栓形成风险的评估。
- 患者入院后或出现相关并发症后，应重新进行风险评估。术中和产后应再次进行风险评估。
- 对于之前发生过静脉血栓的抗凝血酶缺乏或 APS 孕产妇，应在产前给予高剂量的 LMWH（预防性或治疗性）并持续使用至产后 6 周或产后即替换为口服型抗凝药。
- 患者需接受有相关经验的血液科医生的治疗。

使用低分子肝素患者的麻醉要点

- 接受预防性 LMWH 剂量 12 小时内或治疗性 LMWH 剂量 24 小时之内，不能进行椎管内阻滞。如有必要可使用普通肝素。
- 椎管内置管或置管拔除 4 小时之内，禁止给予 LMWH。
- 给予 LMWH 12 小时后，才可行硬膜外导管拔除。
- 产后应尽早给予第一剂预防性 LMWH 治疗，除非患者出现产后出血或术中使用椎管内麻醉。
- 当出现凝血异常、严重产前产后出血或可以腹腔内出血时，可现采取物理性方法预防血栓形成（比如弹力袜），直到可以安全使用 LMWH。

- 如果产前即开始使用 LMWH，在进行剖宫产和椎管内阻滞前，应注意调整最后一次 LMWH 的使用时间和剂量。

小结

针对患有血液系统基础疾病的产妇进行麻醉，是一项不小的挑战。作为麻醉医生，我们要搞清楚这些疾病的发病特征以及麻醉时应注意的事项。患有血红蛋白疾病的患者，因多次反复输血体内会产生红细胞抗体，因此产前应先进行配血指导后期输血。

接受抗凝治疗的患者，在进行椎管内阻滞前需进行仔细评估。

答案

1.地中海贫血:

- a. **错误:** 地中海贫血是一种常染色体隐性遗传疾病
- b. **错误:** **Barts 婴儿水肿型地中海贫血会导致死胎和自发性流产**
- c. **正确:** 由于反复进行红细胞输注，约 50%的患者会因为心肌细胞中铁沉积增加而出现心脏疾病。
- d. **错误:** 该病并不是术中自体血回输的禁忌。
- e. **正确:** 髓外造血会造成颌面部畸形，增加困难气道的发生几率

2.有关妊娠期镰刀形红细胞贫血患者的麻醉管理:

- a. **正确:** **镰状细胞危象可通过避免低氧、酸中毒及低温等进行预防**
- b. **正确:** 疼痛会促使镰状危象的发生，所以术前即可开始硬膜外镇痛
- c. **正确:** 重复多次输注红细胞会导致红细胞抗体增加
- d. **错误:** 自体血回输会导致红细胞镰化，SCD 为自体血回输的禁忌症
- e. **正确:** 为预防镰状细胞危象，术中需维持患者体温，避免低温的发生

3.遗传性易栓症:

- a. **正确:** 易栓症会增加血栓形成的风险
- b. **错误:** 蛋白 C 和 S 通过抑制凝血因子 Va 和 VIIIa 来阻止血栓形成
- c. **错误:** **低分子肝素需使用至产后六周或替换为口服抗凝药**
- d. **错误:** 在治疗剂量后 24 小时内，不建议行椎管内阻滞
- e. **错误:** 口服抗凝药有一定的致畸形，所以在孕早期禁止使用。但在高危产妇（比如患有瓣膜疾病）中，可根据需要口服华法林。

参考文献以及深度阅读

1. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–12. MBRACE UK National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford, 2014(accessed 18th May 2016)

2. Royal college of Obstetricians and Gynaecologists: Management of Beta Thalassaemia in Pregnancy, Green-top Guideline No. 66, March 2014 (accessed 15th May 2016)
3. Kirk P, Roughton M, Porter JB et al. Cardiac T2 magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassaemia major. *Circulation*. 2009;120:1961–8
4. Butwick A, Findley I, Wonke B. Management of pregnancy in a patient with beta thalassaemia major. *Int J Obstet Anesth*. 2005;14:351-4
5. Staikou C, Stavroulakis E, Karmanioliou I. A narrative review of peri-operative management of patients with thalassaemia. *Anaesthesia*. 2014;69:494–510
6. Wilson M, Forsyth P, Whiteside J. Haemoglobinopathy and sickle cell disease. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2010;10: 24-28
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy, Green-top Guideline No. 61, July 2011 (accessed 18th May 2016)
8. Katz D and Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth*. 2015;115(suppl 2):ii75-ii88
9. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114:409–414
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium, Green-top Guideline No. 37a, April 2015 (accessed 18th May 2016)



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>

上海交通大学附属瑞金医院

翻译：王姝伟

审校：罗 艳