

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.01.026

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240923.1235.002\(2024-09-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240923.1235.002(2024-09-24))

妊娠合并阵发性睡眠性血红蛋白尿患者的临床分析并文献复习

姜亚非^{1,2},冯周善¹,王亚菲²,聂庆文¹,贺芳^{1△}

(1. 广东省产科重大疾病重点实验室/广东省妇产疾病临床医学研究中心/粤港澳母胎医学高校联合实验室/广州医科大学附属第三医院妇产科,广州 510145;2. 贵阳市第二人民医院产科,贵阳 550005)

[摘要] **目的** 探讨妊娠合并阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)患者的临床特点及研究进展。**方法** 回顾性分析 2009 年 9 月至 2023 年 1 月广州医科大学附属第三医院收治的 10 例次妊娠合并 PNH 患者的临床资料,并以“paroxysmal nocturnal hemoglobinuria”和“pregnancy”为英文关键词在 PubMed 及以“阵发性睡眠性血红蛋白尿”和“妊娠”为中文关键词在中国知网和万方数据库检索 1986 年 1 月至 2022 年 12 月收录的文献,对回顾性分析的 10 例次及检索报道的 33 例次共 43 例次妊娠合并 PNH 患者的临床特点、孕期诊疗及妊娠结局采用描述性统计方法进行分析。**结果** 43 例次妊娠中,常见临床症状贫血 29 例次(67.44%)、血小板减少 17 例次(39.53%)、酱油色尿 15 例次(34.88%)、疲劳 6 例次(13.95%)、腹痛 5 例次(11.63%)、孕产期发生血栓 8 例次(18.60%)、并发子痫前期 10 例次(23.25%)。31 例次(72.09%)输注红细胞,11 例次(25.58%)输注血小板,19 例次(44.18%)使用糖皮质激素、25 例次(58.13%)使用低分子肝素(LMWH)治疗。胎儿生长受限 11 例次(25.58%);早产 17 例次(39.53%),其中早期早产 6 例次(28~33⁺⁶周),早期早产率 13.95%,晚期早产 11 例次(34~36⁺⁶周),晚期早产率 25.58%;死胎 3 例次(6.97%)。**结论** 妊娠合并 PNH 患者的母儿并发症与不良结局的发生率较高,应在综合医院由血液科医师和具有处理高危妊娠经验的产科医师共同管理。

[关键词] 阵发性睡眠性血红蛋白尿;妊娠并发症;妊娠结局;围生期管理;临床特点

[中图分类号] R714.254 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)01-0142-06

Clinical analysis of patients with pregnancy complicating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and literature review

JIANG Yafei^{1,2}, FENG Zhoushan¹, WANG Yafei², NIE Qingwen¹, HE Fang^{1△}

(1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Obstetrics and Gynecology Major Diseases/ Guangdong Provincial Clinical Medical Research Center for Obstetric and Gynecologic Diseases/Guangdong Hong Kong Macao Joint Laboratory of Maternal and Fetal Medicine/ Department of Obstetrics and Gynecology, Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510145, China; 2. Department of Obstetrics, Guiyang Municipal Second People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550005, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics and research progress of the patients with pregnancy complicating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). **Methods** The clinical data of 10 case-times of pregnancy complicating PNH admitted and treated in the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from September 2009 to January 2023 were retrospectively analyzed. “Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria” and “pregnancy” served as the English keywords, the literatures included in PubMed were retrieved. “paroxysmal nocturnal hemoglobinuria” and “pregnancy” served as the Chinese keywords, the literatures included in CNKI and Wan Fang Databases from January 1986 to December 2022 were retrieved. The clinical characteristics, pregnancy diagnosis and treatment, and pregnancy outcome of together 43 case-times pregnancies complicating with PNH in 10 case-times by retrospective analysis and 33 case-times by retrieval report were analyzed by descriptive statistic method. **Results** Among 43 case-times of pregnancy, the common clinical symptoms had 29 case-times of anemia (67.44%), 17 case-times of thrombocytopenia (39.53%), 15 case-times of soy sauce color urine (34.88%), 6 case-times of fatigue (13.95%), 5 case-times of

△ 通信作者, E-mail: hefangjnu@126.com。

abdominal pain (11.63%), 8 case-times of thrombosis (18.60%) during pregnancy and childbirth and 10 cases of complicating preeclampsia (23.25%). There were 31 case-times (72.09%) of red blood cell transfusions and 11 case-times (30.23%) of platelet transfusions; 19 case-times (48.83%) of glucocorticoids use and 25 case-times (46.51%) of low molecular weight heparin (LMWH) use. There were 11 case-times (25.58%) of fetal growth restriction, 17 case-times of premature delivery (39.53%), in which 6 case-times (28-33⁺⁶ weeks) of early stage premature delivery, the early premature delivery rate was 13.95%, there were 11 case-times of late premature delivery (34-36⁺⁶ weeks), the rate of late premature delivery was 25.58%. There were 3 case-times (6.97%) of stillbirth. **Conclusion** The incidence rate of mother and infant complications and adverse outcomes in the patients with pregnancy complicating PNH is high, which should be jointly managed by the doctors in hematology department and obstetric doctors with the experience for treating high risk pregnancy in general hospitals.

[Key words] paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; pregnant complication; pregnant outcome; perinatal management; clinical characteristics

阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)是一种后天获得的良性克隆性疾病,其病理生理主要是 PIG-A 基因突变(定位于染色体 Xp 22.1),导致造血干细胞的克隆性增殖。国际 PNH 工作组将 PNH 分为 3 类^[1]:经典型 PNH、亚临床型 PNH 和合并其他骨髓衰竭性疾病的 PNH,如再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)或骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)。PNH 患者的临床表现各异^[2],许多患者表现为不明原因的溶血性贫血、疲乏、黄疸、酱油色尿或静脉血栓形成。PNH 的发病率为 1/100 万~10/100 万^[3],其中女性占 54.4%,好发于 20~40 岁育龄期女性,超过 50%的孕妇会发生早产^[4],围产儿死亡率在 4.0%~8.8%,孕产妇的死亡率在 6%~20%^[4-5]。其中血栓形成是主要的死亡原因^[6]。目前国内关于妊娠合并 PNH 的报道较为有限。本文回顾性分析 2009 年 9 月至 2023 年 1 月广州医科大学附属第三医院收治的 8 例患者 10 例次妊娠(其中 1 例患者 3 次妊娠)合并 PNH 患者的临床资料,并复习文献,以期规范妊娠合并 PNH 患者的孕期管理提供一定的临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 9 月至 2023 年 1 月广州医科大学附属第三医院收治的 10 例次妊娠合并 PNH 患者的临床资料,以及以“paroxysmal nocturnal hemoglobinuria”和“pregnancy”为英文关键词在 PubMed 及以“阵发性睡眠性血红蛋白尿”和“妊娠”为中文关键词在中国知网和万方数据库检索 1986 年 1 月至 2022 年 12 月收录的文献中的 33 例次妊娠合并 PNH 患者的临床资料,共 43 例次。所有患者的诊断符合《阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识》^[7],孕期诊断 PNH 者同该标准。诊断“金标准”为临床表现联合流式细胞检测荧光标记 CD55 及 CD59 单克隆抗体,根据糖化磷脂酰肌醇锚连蛋白(glycosyl

phosphatidylinositol-anchored proteins, GPI-AP)表达缺陷细胞数量诊断。本研究已通过广州医科大学附属第三医院伦理委员会批准(审批号:医伦会审[2024]第 050 号)。

1.2 方法

1.2.1 孕期管理

由血液科医师和具有处理高危妊娠经验的产科医师共同参与患者保健。首先需进行个体化的原发病监测,每 1~4 周监测血常规、尿常规、凝血功能、肝肾功能 and 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH),以评估溶血和贫血的程度。同时,通过动态监测腹部、脾、下腔静脉和下肢静脉血管的彩色多普勒超声,结合 D-二聚体水平评估是否存在血栓。对于合并骨髓衰竭性疾病的 PNH 患者,需要每 1~2 周监测血常规,监测感染、出血倾向及贫血引起的心功能不全表现。另外,在常规产检的基础上,关注母体血压、体重、尿常规及肝肾功能的动态变化。在孕中、晚期,还需要加强对胎儿的生长发育、脐血流和羊水量的监测。

1.2.2 治疗方案

传统治疗以“保护”PNH 克隆,减少补体破坏和攻击,减轻溶血为目的,以对症支持治疗为主,在急性溶血发生时辅助糖皮质激素,稳定细胞膜治疗。其他治疗:采用重组人源型抗补体蛋白 C 单克隆抗体、依库珠单抗等进行治疗。因依库珠单抗未批准用于妊娠期,故此次报道患者均未使用。(1)支持治疗:主要以输注红细胞改善贫血和输注血小板预防出血为主^[7]。维持血红蛋白水平在 80 g/L 以上、血小板计数在 $20 \times 10^9/L$ 以上,以减少自发出血的发生^[8]。(2)糖皮质激素:使用醋酸泼尼松,剂量为 $0.25 \sim 0.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在妊娠期出现急性溶血发作时,参考非妊娠期的治疗剂量,但需密切监测妊娠并发症,如妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、感染和早产等。(3)免疫抑制剂:对于以全血细胞减少为主要表现的

患者,如果合并 AA 或孕期单纯支持治疗效果不佳,予以免疫抑制剂治疗,如环孢素^[9]。(4)抗凝治疗:使用低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)进行抗凝治疗。对于孕期出现血栓的患者,予以治疗性抗凝治疗,剂量为 100 U/kg,每 12 小时 1 次;对于既往有血栓病史或孕期有高危因素的患者,给予预防性抗凝治疗,剂量为 100 U/kg,每 24 小时 1 次。

1.2.3 围生期管理

根据母儿情况综合评估,个体化决定分娩时机和方式。在分娩前根据产妇血红蛋白和血小板水平,配备相应数量的红细胞、血浆和血小板。新生儿在出生后 1~3 d 内进行动态血常规监测,按照高危新生儿的管理方式进行处理;对于早产儿和有并发症的新生儿,转入新生儿科进行治疗^[10]。

2 结果

2.1 患者资料分析

2.1.1 一般资料和妊娠结局

本研究共纳入 8 例患者,共 10 例次妊娠合并 PNH 患者(其中 1 例患者 3 次妊娠),妊娠年龄 22~38 岁,妊娠距发病时间 2~16 年,妊娠期诊断 2 例(病

例 3 和病例 8)。经典型 PNH 6 例(其中 1 例患者 3 次妊娠),PNH-AA 2 例。临床症状主要表现为贫血 10 例次、血小板减少 7 例次、急性溶血及酱油尿 5 例次、黄疸 2 例次、头痛 2 例次、腹痛 1 例次、疲劳 1 例次、脑梗死 1 例次、颅内出血 1 例次。通过救治,病例中无孕产妇死亡,其他结局为胎儿生长受限 3 例次,1 例次因胎盘早剥死胎,早期早产 3 例次(28~33⁺⁶ 周,30%),晚期早产 1 例次(34~36⁺⁶ 周,10%),足月产 5 例次。1 例次阴道分娩,其余均为剖宫产分娩。

2.1.2 治疗情况

10 例次妊娠中,无特殊治疗 1 例次,单纯输注红细胞治疗 2 例次,病例 4 加用 LMWH 抗凝治疗;输注红细胞+糖皮质激素治疗 5 例次;输注红细胞+糖皮质激素+环孢素治疗 2 例次,均为 PNH-AA 患者,其中病例 1 加用 LMWH 抗凝治疗。4 例次孕期由于溶血频率增加,糖皮质激素治疗剂量逐渐增加(病例 1、病例 3、病例 6、病例 8_{1st}),病例 3 孕晚期出现输注红细胞指征,给予间断输注红细胞治疗。4 例次因血小板减少予术前输注血小板。3 例次产后联合抗凝治疗,见表 1。

表 1 8 例妊娠合并 PNH 患者临床特点及治疗情况

病例	孕产史	妊娠并发症	影像学	血红蛋白 (g/L)	血小板 计数 ($\times 10^9/L$)	LDH (U/L)	输注红 细胞	输注 血小板	糖皮质 激素	环孢素	LMWH
1	3/0	子痫前期、GDM	肺炎	41	33	3 386	是	是	是	是	是
2	2/0	无	脾大	60	251	295	否	否	否	否	是
3	1/0	GDM	脾大、脑梗死	77	39	53	是	是	是	是	否
4	4/1	无	脾大	80	127	2 898	是	否	否	否	是
5	2/1	无	左心增大、肺动脉增宽	45	33	986	是	是	是	否	否
6	4/2	GDM	颅内出血	29	10	1 221	是	是	是	否	否
7	3/2	无	肺炎	71	229		是	否	否	否	否
8 _{1st}	1/0	子痫前期、HELLP、GDM	无	62	41	2 560	是	否	是	否	否
8 _{2nd}	2/1	子痫前期、HELLP 综合征	无	83	62	1 351	是	否	否	否	否
8 _{3rd}	3/2	无	无	96	95	400	否	否	否	否	否

GDM:妊娠期糖尿病;1st、2nd、3rd:分别代表同一位患者第 1 次、第 2 次及第 3 次妊娠;HELLP 综合征:妊娠期溶血、肝酶升高和血小板减少综合征。

2.2 文献资料分析

2.2.1 一般资料和妊娠结局

结合检索报道的 33 例次,共 43 例次妊娠合并 PNH 患者,发病年龄 13~40 岁,平均发病年龄(25.25±5.78)岁;妊娠年龄 22~41 岁,平均妊娠年龄(30.66±4.87)岁。单胎妊娠 41 例次,双胎妊娠 2 例次;妊娠期诊断 10 例次,妊娠前诊断 33 例次。诊断分型为 PNH 33 例次(76.74%),PNH-AA 9 例次(20.93%),PNH-MDS 1 例次(2.32%)。临床症状依次表现为贫血 29 例次(67.44%)、血小板减少 17 例

次(39.53%)、酱油色尿 15 例次(34.88%)、子痫前期 10 例次(23.25%)、妊娠期高血压 8 例次(18.60%)、疲劳 6 例次(13.95%)、腹痛 5 例次(11.63%)。整个孕产期发生血栓 8 例次(16.27%)、孕期发生血栓 6 例次(13.95%)、产后发生血栓 2 例次(4.65%),其中肝脾静脉血栓 5 例次(11.63%),见表 2。43 例次妊娠合并 PNH 患者中,有 37 例次(86.04%)患者检测了血红蛋白为在 41~102 g/L,平均血红蛋白水平(71.72±17.12)g/L;17 例次(39.53%)检测了血小板计数为 $11 \times 10^9 \sim 251 \times 10^9/L$,平均血小板计数

(73.94±63.84) × 10⁹/L, 14 例次(32.56%)LDH 升高。有记录诊断方式的病例共有 13 例次, 单独使用流式细胞术 6 例次(46.15%), 流式细胞术联合骨髓活检 7 例次(53.84%)。医源性终止妊娠 1 例次(2.32%), 活产 39 例次(90.69%), 其中胎儿生长受限 11 例次(25.58%), 死胎 3 例次(6.97%), 死胎原

因: 1 例次胎盘早剥, 1 例次孕期未足月胎膜早破, 1 例次原因不详; 分娩胎龄: < 28 周 1 例次(2.32%), 28⁺¹~31⁺⁶ 周 4 例次(9.30%); 32⁺¹~33⁺⁶ 周 2 例次(4.65%), 34⁺¹~36⁺⁶ 周 11 例次(25.58%), 足月分娩 21 例次(48.83%); 其中 7 例次胎盘送病理检查提示胎盘绒毛纤维化, 胎盘梗死; 无孕产妇死亡。

表 2 43 例次妊娠合并 PNH 患者临床表现

项目	PNH(n)		PNH-AA(n)		孕前诊断 PNH-MDS (n)	合计[n(%)]
	孕前诊断(n=26)	孕期诊断(n=7)	孕前诊断(n=6)	孕期诊断(n=3)		
贫血	15	7	5	2	0	29(67.44)
血小板减少	8	4	2	3	0	17(39.53)
酱油色尿	8	4	2	0	1	15(34.88)
疲劳	3	1	0	2	0	6(13.95)
腹痛	2	3	0	0	0	5(11.63)
子痫前期	4	3	3	0	0	10(23.25)
妊娠期高血压	5	1	2	0	0	8(18.60)
血栓	3	3	1	1	0	8(18.60)

2.2.2 治疗情况

43 例次妊娠合并 PNH 患者中, 31 例次(72.09%)输注红细胞, 11 例次(25.58%)输注血小板, 19 例次(44.18%)使用糖皮质激素治疗, 25 例次(58.13%)孕期使用 LMWH 抗凝治疗, 见表 3。

表 3 43 例次妊娠合并 PNH 患者治疗方法(n=43)

项目	例数 (n)	占比 (%)
LMWH	7	16.28
输注红细胞+糖皮质激素	6	13.95
输注红细胞+LMWH	6	13.95
输注红细胞+糖皮质激素+LMWH	5	11.63
输注红细胞	4	9.30
输注红细胞+输注血小板+LMWH	3	6.98
输注红细胞+输注血小板+糖皮质激素+LMWH	3	6.98
输注红细胞+输注血小板+糖皮质激素+环孢素	2	4.65
输注红细胞+输注血小板+糖皮质激素	1	2.33
输注红细胞+输注血小板+糖皮质激素+环孢素+LMWH	1	2.33
糖皮质激素	1	2.33
输注血小板	1	2.33
无特殊	3	6.98

3 讨论

既往文献认为 PNH 患者不宜妊娠, 随着医疗技术的进步, 已有文献报道成功妊娠的病例, 但对于孕前诊断患者, 在何种情况下可以妊娠, 目前无统一的观点和标准, 妊娠晚期, 补体活性增加, 攻击 PNH 异常红细胞, 红细胞破坏增多, 加重溶血^[11-12]。同时, 妊

娠高凝状态, 血栓风险增加^[2,4], 母体严重贫血可导致妊娠期高血压疾病发生率升高^[13], 胎盘缺血缺氧, 影响胎儿发育, 造成胎儿宫内窘迫、自然流产或死胎, 同时溶血导致胎盘微血栓的形成, 影响胎盘功能。母亲及胎儿的并发症发生率与死亡率增加, 因此, 妊娠期 PNH 的管理仍具有挑战性^[14]。

3.1 妊娠合并 PNH 患者妊娠期病情变化及妊娠结局

妊娠合并 PNH 患者妊娠期病情变化主要是溶血加重。KELLY 等^[15]进行的一项回顾性研究, 分析 61 例患者 75 次妊娠, 54% PNH 患者妊娠期发生突破性血管内溶血[在治疗期间 LDH 降至<1.5×ULN(参考值上限)后, LDH 再次升高≥2.0×ULN 的 2 倍], 出现一种或多种新的或加重的血管内溶血症状或体征, 包括疲劳、酱油色尿、腹痛、呼吸困难、贫血、血栓、吞咽困难^[16], 并发现突破性溶血与早产(22/75, 29%)及胎儿宫内死亡相关, 且妊娠期红细胞(28/43, 65.11%)、血小板(16/75, 21.33%)输入量增加, 红细胞输注从妊娠前 6 个月的平均每个月 0.14 个单位增加至妊娠期平均每个月 0.92 个单位。本次病例报道中, 4 例患者孕期由于溶血加重而增加药物剂量(40.0%), 其中 1 例孕晚期加用输注红细胞治疗, 这一比例高于前述研究结果。分析可能与本次病例报道数量有限有关, 还需继续积累病例数。

PNH 对母儿妊娠结局的影响为妊娠并发症的发生率和母儿死亡率升高。DEGUIBERT 等^[5]报道了 22 例妊娠合并 PNH 患者妊娠结局, 95% 的 PNH 患者妊娠并发症增加, 包括妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、血栓形成等, 12% 孕妇在围分娩期发生 HELLP 综合征, 产后并发症发生率 28%, 包括产后出血、子宫

水肿、发热导致粒细胞减少和静脉血栓等,孕产妇死亡率 8%,早产率 29%,53% 的胎儿出生体重 < 3 000 g,胎儿死亡率为 4%。崔舒琿等^[17]报道了 9 例妊娠合并 PNH 患者,其中 4 例发生妊娠期高血压(4/9, 44.44%);国外研究妊娠期高血压发生率在 9.3%~12.1%^[18]。本研究 10 例次病例报道中,子痫前期发生率 30%(3/10),HELLP 综合征发生率 20%(2/10),早产率 40%(其中早期早产 30%,晚期早产 10%),死胎 10%,胎儿生长受限 30%。

3.2 改善母儿结局的方法

妊娠前的评估:妊娠前诊断的 PNH,如病情稳定,有生育需求,需在三级综合医院评估 PNH 病情及器官受损程度,对于药物治疗不能有效控制溶血,严重贫血及严重血小板减少患者不建议妊娠。

妊娠期监测:应由产科、血液科、新生儿科等多学科团队协作完成,并与患者及家属充分沟通,共同制订孕期健康管理方案,以获得最佳妊娠结局。妊娠期应关注妊娠并发症、胎盘功能和胎儿生长情况,选择最佳分娩时机。本研究统计妊娠合并 PNH 患者主要表现为贫血和血小板减少。临床表现不典型,故需与妊娠期缺铁性贫血和妊娠相关性血小板减少症相鉴别。孕中、晚期常见缺铁性贫血,常不合并溶血,补充铁剂有效,妊娠相关性血小板减少症常在妊娠中后期出现,既往无血小板减少史,且通常不低于 $80 \times 10^9 / L$ ^[19]。对于在妊娠期出现不明原因的溶血性贫血、血小板减少、疲乏、黄疸、酱油色尿或静脉血栓形成,需高度怀疑妊娠合并 PNH,完善流式细胞检测荧光标记 CD55 和 CD59 单克隆抗体。联合血液科共同管理,每 1~4 周监测血和尿常规、凝血功能、肝肾功能及 LDH,评估贫血和溶血程度,完善腹部超声及双下肢超声,监测血栓形成状态。警惕母儿并发症的发生情况(妊娠期高血压、子痫前期、胎盘早剥、胎儿生长受限、妊娠期糖尿病、感染等),同时监测母体血压、体重的动态变化。在孕中、晚期,加强对胎儿的生长发育、脐血流和羊水量的监测,警惕胎盘微血栓引起的胎儿生长受限、胎儿宫内窘迫及死胎等不良妊娠结局。

妊娠期治疗:传统治疗手段是以保护 PNH 克隆,减少补体破坏,减轻溶血为目的,对症支持治疗为主。(1)溶血治疗:短暂的强的松冲击可减少严重溶血,但应避免长期使用。PNH-AA 可辅以免疫抑制剂治疗,如环孢素^[7];(2)输注红细胞治疗:红细胞输注指征一般为血红蛋白 < 60 g/L^[20];血小板输注多数以血小板计数在 $10 \times 10^9 \sim 20 \times 10^9 / L$ 为预防性输注血小板的临界值^[19];(3)补充叶酸,稳定细胞膜^[7];(4)补铁治疗,减轻溶血^[7];(5)抗凝治疗:妊娠合并 PNH 患者是否进行预防性抗凝治疗目前尚无定论,对于急性起病的腹腔静脉血栓形成(如 Budd-Chiari 综合征)患者,考虑溶栓治疗。对于 PNH 克隆较大(>50%)的

患者,如无禁忌证,建议 LMWH 抗凝治疗^[1],由于妊娠合并 PNH 患者胎儿生长受限发生率高,是否需要预防性使用抗凝治疗,目前尚无共识;(6)单克隆抗体:近期有单克隆抗体使用于妊娠合并 PNH 患者治疗的报道,雷夫利珠单抗和依库珠单抗都可以用于合并症状性溶血性 PNH 患者的治疗。尽管大多数研究对妊娠患者使用的是依库珠单抗,但雷夫利珠单抗药物代谢动力学突破风险更小^[2],其他药物:培西考布仑、伊普可泮、补体因子 D 抑制剂在妊娠患者中的安全性尚不明确。对于在使用 C5 补体抑制剂治疗期间妊娠的患者,在整个妊娠期和哺乳期需继续治疗,且可能需要在这一阶段增加药物剂量和/或给药频率。如果患者在妊娠期新诊断为症状性溶血性 PNH,可以于妊娠开始使用 C5 补体抑制剂治疗^[21]。一项观察性研究报道了 61 例女性(共 75 例次妊娠)在妊娠期应用依库珠单抗治疗的结局,其中 88% 的患者还接受了抗凝治疗。结果显示,无孕产妇死亡,2 例次患者在应用依库珠单抗期间发生了产后血栓栓塞事件,10 例次产后停用依库珠单抗的产妇中有 2 例次发生了血栓栓塞事件。进入到分娩阶段的 67 例次患者中,36 例次因突破性溶血而需增加依库珠单抗的剂量或缩短治疗间期。在 75 例次妊娠中活产率为 92%,而在依库珠单抗治疗前,这类患者的活产率仅为 39%^[15]。

围分娩期:妊娠合并 PNH 患者分娩时机及分娩方式现无具体标准。本研究中 67.4% 孕妇为 34 周后分娩,这与国外学者 MELO 等^[22]研究结果相符,该研究也认为应在妊娠 34 周后计划分娩。在终止妊娠前,应充分备血(红细胞、血浆及血小板)。PNH 并不是剖宫产手术指征,可经阴道分娩,但需充分评估血小板减少和长时间使用 LMWH 抗凝治疗的情况。不建议分娩镇痛或硬膜外麻醉^[2]。若合并骨髓衰竭时,考虑血制品输注有效性,可放宽剖宫产指征,首选全身麻醉。预防产后出血,警惕产褥期血栓形成,必要时抗凝治疗。

综上所述,PNH 患者妊娠期病情加重,临床表现不典型,母儿的并发症发生率与死亡率增加,临床诊治还有些不明确,但随着 PNH 研究进一步深入,妊娠合并 PNH 患者逐步增多,对产科医师来说,PNH 孕期监测及管理极具挑战性。将确诊或疑似 PNH 的孕妇转诊至有管理经验的多学科合作综合医院诊断明确并对症支持治疗,以及产科联合血液内科、输血科等多学科共同管理,可减少母儿并发症的发生,改善妊娠结局。

参考文献

[1] PARKER C, OMINE M, RICHARDS S, et al.

- Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2005, 106(12):3699-3709.
- [2] BRODSKY R A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2021, 137(10):1304-1309.
- [3] GULBIS B, ELEFThERIOU A, ANGASTIN-IOTIS M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 686: 375-396.
- [4] HILL A, DEZERN A E, KINOSHITA T, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17028.
- [5] DE GUIBERT S, PEFFAULT DE LATOUR R, VAROQUEAUX N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience [J]. *Haematologica*, 2011, 96(9):1276-1283.
- [6] NISHIMURA J I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and thrombosis in the era of eculizumab [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2018, 59(8):1042-1047.
- [7] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(3):276-279.
- [8] KWON J Y, LEE Y, SHIN J C, et al. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 95(2):115-120.
- [9] MARSH J C, BALL S E, CAVENAGH J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(1):43-70.
- [10] 崔舒琿. 妊娠合并阵发性睡眠性血红蛋白尿母儿结局研究 [D]. 北京:北京大学, 2022.
- [11] DERZSY Z, PROHÁSZKA Z, RIGÓ J J R, et al. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia [J]. *Mol Immunol*, 2010, 47(7/8):1500-1506.
- [12] CANÇADO R D, ARAUJO A, SANDES A F, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2021, 43(3):341-348.
- [13] SMITH E R, OAKLEY E, GRANDNER G W, et al. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period: a sequential, prospective meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(2):161-177.
- [14] DANILOV A V, BRODSKY R A, CRAIGO S, et al. Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(5):566-571.
- [15] KELLY R J, HÖCHSMANN B, SZER J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(11):1032-1039.
- [16] BRODSKY R A, PEFFAULT DE LATOUR R, ROTTINGHAUS S T, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Haematologica*, 2021, 106(1):230-237.
- [17] 崔舒琿, 梁梅英. 妊娠合并阵发性睡眠性血红蛋白尿的诊治进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(6):412-415.
- [18] FIENI S, BONFANTI L, GRAMELLINI D, et al. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2006, 61(9):593-601.
- [19] 中华医学会内科学分会, 王建祥, 张奉春, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(7):498-510.
- [20] ACOG. Anemia in pregnancy: ACOG practice bulletin, number 233 [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 138(2):e55-64.
- [21] HILL A, KELLY R J, HILLMEN P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2013, 121(25):4985-4996.
- [22] MELO A, GORGAL-CARVALHO R, AMARAL J, et al. Clinical management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pregnancy: three case reports [J]. *Blood Transfus*, 2011, 9(1):99-103.