

[6] 何剑成,邢朝阳,郑涛,等. 二尖瓣置换术中术后左心室后壁破裂的影响因素[J]. 郑州大学学报(医学版),2019,54(5):693-696.

[7] 高晓天,李伟. 结合尸解分析二尖瓣置换术后左室破裂原因[J]. 岭南现代临床外科,2019,19(6):729-731.

[8] BISOYI S,MOHANTY J,MOHAPATRA R, et al. Left ventricular rupture postmitral valve replacement:surviving a catastrophe[J]. Ann Card Anaesth,2015,18(1):87-90.

[9] 陈瑾,刘燕,周岳廷,等. 二尖瓣置换术后左心室破裂体外膜肺氧合辅助治疗 1 例[J]. 中华胸心血管外科杂志,2019,35(2):119-120.

[10] DONKER D W,BRODIE D,HENRIQUES J, et al. Left ventricular unloading during venoarterial ECMO:a simulation study[J]. ASAIO J,2019,65(1):11-20.

[11] VALLABHAJOSYULA S,O’HORO J C,ANTHARAM P, et al. Concomitant intra-aortic balloon pump use in cardiogenic shock requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Circ Cardiovasc Interv,2018,11(9):e006930.

[12] LI Y,YAN S,GAO S, et al. Effect of an intra-aortic balloon pump with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of patients with cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Cardiothorac Surg,2019,55(3):395-404.

[13] MEANI P,GELSOMINO S,NATOUR E, et al.

Modalities and effects of left ventricle unloading on extracorporeal life support:a review of the current literature[J]. Eur J Heart Fail,2017,19(Suppl. 2): 84-91.

[14] SY E,SKLAR M C,LEQUIER L,et al. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding,thromboembolic events,and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation:a systematic review and meta-analysis[J]. J Crit Care,2017,39:87-96.

[15] ŠOLTÉS J,SKRIBUCKIJ M,RÍHA H, et al. Update on anticoagulation strategies in patients with ECMO: a narrative review [J]. J Clin Med,2023,12(18):6067.

[16] 王睿,任禹澄,通耀威,等. 体外膜氧合全身抗凝治疗的研究进展[J]. 中国体外循环杂志,2023,21(4):237-240.

[17] WOOD K L,AYERS B,GOSEV I, et al. Venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation without routine systemic anticoagulation decreases adverse events[J]. Ann Thorac Surg,2020,109(5):1458-1466.

[18] OLSON S R,MURPHREE C R,ZONIES D, et al. Thrombosis and bleeding in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) without anticoagulation:a systematic review[J]. ASAIO J,2021,67(3):290-296.

(收稿日期:2024-05-16 修回日期:2024-12-25)

(编辑:姚 雪)

• 病例报道 • doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2025. 04. 046

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50. 1097. r. 20250306. 1848. 003\(2025-03-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50. 1097. r. 20250306. 1848. 003(2025-03-07))

产科抗磷脂综合征伴脑白质病 1 例报道

彭 茸,黄金园,王 薇,秦 茂

(重庆市妇幼保健院/重庆医科大学附属妇女儿童医院妇女保健科,重庆 401147)

[关键词] 产科抗磷脂综合征;复发性流产;脑白质病;子痫前期;胎儿生长受限

[中图法分类号] R714.2 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2025)04-1037-04

产科抗磷脂综合征(obstetric antiphospholipid syndrome,OAPS)与病理性妊娠密切相关,如流产、胎死宫内、胎儿宫内发育迟缓、早产等,OAPS 在复发性流产(recurrent spontaneous abortion,RSA)人群中的发病率约为 15%^[1]。本研究纳入的病例为首次妊娠,但临床并未重视 OAPS 从而错过孕早期甲苯胺

红不加热血清试验(toluidine red unheated serum test, TRUST)一过性阳性和血小板降低的预警表现,孕 28 周突然出现少见的脑白质病、子痫前期、胎儿生长受限等一系列并发症。本研究通过对该病例孕期检查及危重症抢救过程进行回顾分析,重点探讨 OAPS 的早期识别策略,以期为妇产科医生规范应用糖皮质激素和羟氯喹积累临床经验。本研究已获得患者知情同意。

1 临床资料

患者,女,26 岁,无孕产史。因“停经 28 周,下肢水肿 2 周,头痛 3 d”就诊于本院急诊科。患者 2 周前无明显诱因出现双下肢水肿,无头痛、视物模糊,自觉胎动正常,自诉血压正常,未重视。3 d 前出现头痛,血管搏动感,无视物模糊及恶心、呕吐等不适,就诊外院,考虑“偏头痛”,未予以治疗,建议随访。4 h 前头痛加重,伴视物模糊,呕吐 3 次,呕吐物为胃内容物,无喷射状。末次月经时间:2023 年 7 月 20 日,自然受孕。孕期外院规律产检,孕 10⁺4 周查 TRUST:弱阳性;4 d 后复查 TRUST:阴性。胎儿颈后透明层厚度(NT)检测、无创产前筛查、系统彩超等检查正常。既往史:双眼近视均为 400 度左右,否认系统性红斑狼疮等风湿性疾病和相关家族史。

入院血压 159/90 mmHg,立即予硝苯地平片 10 mg 口服降压;尿常规:尿蛋白++,潜血+++,微白蛋白>0.15 g/L。产科彩超:宫内妊娠,单活胎,头位,部分胎盘范围局限;羊水指数 6.42 cm,胎儿脐动脉 S/D 值增高,大脑中动脉搏动指数(pulsatility index,PI)值降低;C 反应蛋白(C reactive protein, CPR):降低,考虑脑保护效应;母体双侧子宫动脉舒张早期均可见切迹,PI 值升高。血小板 73×10⁹/L(参考值 100×10⁹/L~300×10⁹/L),D-二聚体 2.04 mg/L,肌酐 79 mmol/L(参考值 41~73 mmol/L),尿酸 661 mmol/L(参考值 155~357 mmol/L),AST 43 U/L(参考值 13~35 U/L)。

术前考虑:(1)子痫前期(重度);(2)胎儿宫内窘迫;(3)胎儿生长受限;(4)梅毒个人史;(5)异常胎盘(胎盘增厚?);(6)孕 28 周(孕 1 产 0,枕左横位待产);(7)血小板减少。立即急诊剖宫产。新生儿 720 g, Apgar 评分 5-8-9 分,进入新生儿科继续生命支持。术后胎盘活检结果:单胎胎盘,胎盘过度成熟,胎盘绒毛发育不良,提示母体血流灌注不良。术后产妇转入重症医学科。有创动脉压监测,机械通气;硫酸镁解痉预防产后子痫,尼卡地平静脉泵入控制血压;阿奇霉素预防感染,氨溴索祛痰等治疗,血栓风险评估为

极高危,结合脑出血,暂不用低分子肝素抗凝。

术后 1 d,患者再次突发头痛加重,视物模糊加重。头颅 CT:左侧颞叶、双侧枕顶叶及右侧颞叶见大片状低密度影,双侧基底节区、左侧脑室体部旁见斑片状低密度影;右侧顶叶见小片状高密度影,大小约 0.5 cm×0.3 cm;双侧大脑半球对称,灰白质分界清楚,小脑、脑干未见明显异常。各脑室大小、形态如常,脑池无扩大,脑沟无加深,脑中线结构居中。颅骨骨质未见异常。提示:后部性脑白质综合征;右侧顶叶少许出血。复查血常规:血小板 48×10⁹/L;CRP:25.35 mg/L。自身免疫抗体检测:狼疮抗凝物筛查试验 51.7 s(参考值 31.0~44.0 s),狼疮抗凝物确诊实验 26.0 s(参考值 30.0~38.0 s),狼疮抗凝物比值 1.99(参考值 0.80~1.20)。抗核抗体 189 AU/mL(参考值<40 AU/mL),抗 SS-A 抗体 IgG 47.5 AU/mL(参考值<20.0 AU/mL),抗心磷脂抗体>300 AU/mL(参考值<20 AU/mL),抗心磷脂抗体 IgG>120 GPLU/mL(参考值<10 PLU/mL),抗 β2 糖蛋白 I 抗体>300 AU/mL(参考值<20 AU/mL)。眼底检查:高血压眼底病变 3 期改变,双眼视盘后极部网膜可见少许出血、双眼黄斑区水肿,中心凹反光可见,稍弱。产妇免疫异常,术后第 2 天用醋酸泼尼松片 20 mg/d 治疗,同时继续予以硫酸镁解痉预防产后子痫,尼卡地平静脉泵入联合口服拉贝洛尔片 200 mg,每天两次;硝苯地平控释片 30 mg,每天 1 次,严格控制血压。术后 6 d,复查血常规:血小板 80×10⁹/L,患者顺利出院。出院带药:羟氯喹 100 mg,每天两次;醋酸泼尼松片 10 mg/d。

出院诊断:(1)OAPS;(2)胎儿宫内窘迫;(3)子痫前期(重度);(4)高血压危象;(5)妊娠合并脑白质综合征;(6)妊娠合并脑出血;(7)眼底出血;(8)胎儿生长受限;(9)妊娠合并血小板减少;(10)羊水过少;(11)产褥期轻度贫血;(12)产褥期低蛋白血症;(13)早产伴分娩;(14)妊娠 28 周孕 1 产 1,枕左横位,早产经剖宫产。

2 讨 论

TRUST 检测以心磷脂、卵磷脂、胆固醇作为抗原,检测抗心磷脂抗体,可以用于梅毒的非特异性初筛,但诊断梅毒必须满足梅毒螺旋体和 TRUST 同时阳性。而典型的抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)抗体就包括抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物及抗 β2 糖蛋白 I 抗体(抗 β2GP I 抗体)。该例患者抗心磷脂抗体较正常人高 10 倍以上,这可能是孕早期查 TRUST 弱阳性的原因。狼疮抗凝物的阳性预

测值更高,抗 $\beta 2\text{GP I}$ 抗体与血栓形成的关系可能比抗心磷脂抗体更密切^[1-2]。提示要更重视孕早期梅毒螺旋体阴性,而 TRUST 阳性孕妇,有条件者建议检查抗磷脂抗体。

该患者孕 26 周,出现双下肢水肿、头痛,均未重视,2 周后出现呕吐,测血压高,尿蛋白++,考虑子痫前期(重度),紧急剖宫产。妊娠期高血压和子痫前期,均与 APS 有关。APS 是自身免疫疾病中与复发性流产密切相关的自身免疫性疾病之一^[3],通常分为血栓性 APS 和产科 APS,血管内皮细胞和胎盘滋养细胞中存在大量磷脂,抗磷脂抗体与细胞表面磷脂相结合,会引起内皮损害,引起血小板聚集和消耗,发生血小板减少;另外,抗磷脂抗体会干扰胚胎滋养层的浸润和植入,并激活细胞因子和趋化因子产生、活化补体,从而影响胎盘的供血和胎儿发育,导致子痫前期、胎儿生长受限、流产和死胎^[4-5]。该患者彩超提示胎盘局部增厚,同时病理检查显示胎盘过度成熟,胎盘绒毛发育不良,预示 APS 与发生胎盘功能不全密切相关。

除了血栓和病理妊娠,APS 还会引起神经系统非血栓性临床表现。该患者发生脑白质综合征,说明 APS 对神经系统有影响。APS 的临床表现还包括网状青斑、瓣膜性心脏病和肾病,其他不特异的临床表现还包括舞蹈症、认知功能障碍和横贯性脊髓炎等^[6]。脑白质综合征属于神经病学病变,其发病原因也和 APS 有关,APS 可能发生自主神经病变、颞叶癫痫和睡眠障碍等^[7]。该患者 OAPS 较为典型,患者存在多种抗体阳性,包括抗核抗体阳性和 SSA 阳性,在多种自身抗体和妊娠的影响下,最终发生神经系统损害、血小板减少、胎盘发育不良和影响胎儿发育,进一步发生脑白质改变、胎儿宫内窘迫、高血压危象、妊娠合并脑出血、眼底出血、胎儿生长受限和羊水过少等。其中,引起脑出血和眼底出血可能是子痫前期和血小板减少共同作用下的结果。

该病例中抗 SS-A 抗体阳性,抗 SS-A 抗体是干燥综合征的特异性抗体,考虑该病例为继发性 APS 可能性大。通常继发性 APS 较原发性 APS 更易发生血小板减少^[8]。该病例与文献相符。血小板减少是 APS 患者常见的临床表现之一,发生率为 20%~50%,而严重的血小板减少($<50\times 10^9/\text{L}$)发生率为 10%^[9]。APS 患者血小板减少可能的发病机制包括:(1)继发性免疫性血小板减少,抗磷脂抗体刺激血小板膜上的糖蛋白,特别是 GP II b/III a 的表达增加,抗 $\beta 2\text{GPI}$ 抗体与受体结合后,诱导血小板的活化与聚

集;(2)血小板生成减少,APS 可能与嗜血细胞综合征和骨髓坏死相关,引起血小板生成减少;(3)脾内滞留增加,在 APS 引起的继发性门静脉血栓形成的脾大患者中可怀疑这种情况;(4)血小板消耗增加,抗磷脂抗体可通过内皮细胞和直接激活血小板介导的血管性血友病因子水平上调,使血小板消耗增多^[10]。血小板减少并不意味着血栓风险降低,但血小板减少同时又增加了出血风险。OAPS 患者孕期出现血小板降低,常常提示母婴预后不良^[11]。对于中重度血小板减少的患者,不能使用阿司匹林进行治疗。如果伴有皮下出血、脑出血等,临床上需根据出血情况和血栓情况全面评估,必要时暂停低分子肝素,先使用糖皮质激素类药物治疗,必要时静脉注射免疫球蛋白,血小板升高后再进行抗血小板抗凝治疗。

OAPS 患者的治疗方法主要为抗血小板和抗凝治疗,抗血小板治疗的代表药物为阿司匹林,抗凝治疗的代表药物为肝素,羟氯喹和糖皮质激素可用于难治性的 OAPS^[12]。该例患者术后第 2 天加用醋酸泼尼松片 20 mg/d 治疗后,病情明显得到控制。羟氯喹均为孕前和孕期较安全的免疫抑制药物,该例患者发现 OAPS 时间较晚,考虑到羟氯喹起效慢,血小板一度为 $48\times 10^9/\text{L}$,考虑中重度血小板减少,故未用羟氯喹和阿司匹林,而采用醋酸泼尼松安全剂量(20 mg/d)治疗,病情迅速缓解,给予羟氯喹和小剂量醋酸泼尼松出院带药。

综上所述,尽早识别 OAPS 具有重要意义,当出现以下情况时,应尽快完善抗磷脂抗体检测:(1)梅毒非特异性血清检测阳性;(2)难以解释的血小板减少症;(3)不明原因的血栓事件;(4)发生 34 周以前子痫、子痫前期、胎盘增厚、羊水过少或胎儿窘迫;(5)3 次以上 <10 周不明原因流产,或 >10 周不明原因胎死宫内。对于 OAPS,孕期抗凝抗血小板治疗的同时,也要密切关注血压、尿蛋白、血常规等,监测并发症发生风险。

参考文献

[1] VAN DIJK M M,KOLTE A M,LIMPENS J,et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic work-up after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update,2020,26(3):356-367.

[2] 国家风湿病数据中心,中国医师协会风湿免疫科

医师分会自身抗体检测专业委员会,国家免疫疾病临床医学研究中心.抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识[J].中华内科杂志,2019,58(7):496-500.

[3] VREEDE A P,BOCKENSTEDT P L,MCCUNE W J,et al. Cryptic conspirators: a conversation about thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome [J]. Curr Opin Rheumatol, 2019,31(3):231-240.

[4] SCHREIBER K,HUNT B J. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy [J]. Thromb Res,2019,181(Suppl. 1):41-46.

[5] KNIGHT J S,BRANCH D W,ORTEL T L. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis,pathogenesis,and management[J]. BMJ, 2023,380:e069717.

[6] SAMMARITANO L R. Antiphospholipid syndrome[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020,34(1):101463.

[7] 理查德·塞韦拉,杰拉德·埃斯皮诺萨,芒瑟·哈马什塔著.自身免疫性疾病之抗磷脂综合征[M].赵爱民,吕良敬,译.2版.上海:上海交通大学出版社,2021:10.

[8] 赵久良,沈海丽,柴克霞,等.抗磷脂综合征诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(9):1000-1007.

[9] XOURGIA E,TEKTONIDOU M G. An update on antiphospholipid syndrome[J]. Curr Rheumatol Rep,2022,23(12):84.

[10] TOMASELLO R,GIORDANO G,ROMANO F, et al. Immune thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: is it primary or secondary? [J] Biomedicines,2021,9(9):1170.

[11] ZUILY S,CERVERA R,FORET T, et al. Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: is anticoagulation and/or antiaggregation always required? [J] Autoimmun Rev,2024,23(1):103417.

[12] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2020,23(8):517-522.

(收稿日期:2024-01-28 修回日期:2024-05-28)
(编辑:管佩钰)

(上接第 1034 页)

[10] 王祝香,吴春燕,杜娟.徒手淋巴引流结合上肢功能锻炼对乳腺癌术后上肢淋巴水肿的预防效果分析[J].重庆医学,2019,48(21):3646-3648,3653.

[11] 金咏梅,佟阳,邱霖,等.中药湿热敷联合穴位按摩在中重度乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者中的应用[J].上海护理,2023,23(6):1-5.

[12] 陈曦,薛晓明,卞晓蓉,等.康复训练改善乳腺癌患者上肢身体功能的效果研究[J].重庆医学, 2019,48(24):4309-4312.

[13] MAASS S W M C,BOERMAN L M,BRANDENBARG D, et al. Symptoms in long-term breast cancer survivors;a cross-sectional study in primary care[J]. Breast,2020,54:133-138.

[14] BAEK S Y,LEE S B,LEE Y,et al. Effects of mobile healthcare applications on the lifestyle of patients with breast cancer;a protocol for a randomized clinical trial[J]. J Breast Cancer, 2022,25(5):425-435.

[15] WEI X,YUAN R,YANG J,et al. Effects of Baduanjin exercise on cognitive function and cancer-related symptoms in women with breast cancer receiving chemotherapy: a randomized controlled trial[J]. Support Care Cancer,2022,30(7):6079-6091.

[16] 吴国凤,李芯睿,钟美容,等.基于云平台的延续护理对乳腺癌患者术后抑郁影响的研究[J].中华护理杂志,2024,59(2):142-148.

[17] ABU-ODAH H,MOLASSIOTIS A,YAT WA LIU J. Analysis of the unmet needs of Palestinian advanced cancer patients and the irrelationship to emotional distress: results from a cross-sectional study[J]. BMC Palliat Care,2022,21(1):72.

[18] 唐芊芊,陆永奎,农丽,等.乳腺癌患者焦虑抑郁水平现状及研究进展[J].重庆医学,2023,52(18):2859-2863.

(收稿日期:2024-05-25 修回日期:2024-12-03)
(编辑:姚雪)