

如何理解和践行中国妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015)

杨孜¹ 张为远²

作者单位: 1. 100191 北京 北京大学第三医院妇产科; 2. 100026 北京 首都医科大学附属北京妇产医院妇产科

作者简介: 杨孜 教授 博士生导师。任中华医学会妇产科学分会产科学组委员, 中华医学会围产分会委员, 中华医学会北京分会妇产科专业委员会委员, 中华医学会北京分会围产专业委员会委员, 北京市产前诊断专家委员会委员。在国内外期刊上发表学术论文 50 多篇, 参加了《孕妇保健指南》、《妇科疾病释疑》等著作的编撰工作。

通讯作者 E-mail: zi_yang2005@126.com; E-mail: zhangwy9921@hotmail.com

【关键词】 妊娠期; 高血压疾病; 指南

【中图分类号】R 714.24⁺⁶

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2016)04-0001-010

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2016.04.01

中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组于 2015 年 10 月颁布《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》版^[1](以下简称《指南 2015》), 为便于广大医生更深层次地从多方面认识和了解妊娠期高血压疾病, 在实践中灵活践行《指南 2015》以提高决策和处理该病的能力, 受《中国计划生育和妇产科》杂志相邀, 特结合近期各地临床问题, 再细谈如何理解和践行中国妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)^[2-3]。

1 需要了解指南的临床意义和局限性

任何一种临床疾病的临床指南应该是涉及该疾病诊疗的指导方针, 是基于临床循证之上但不是限定性的具体方案(protocol), 也不是苟从不变的工序流程(procedure)。指南是方向性的指导原则, 既不是指定也非指令。熟悉和掌握指南的目的是结合临床实践做出最佳临床决策。2013 年, 美国妇产科学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 关于妊娠期高血压疾病的处理建议在全文最后的提醒要点最值得思考, 明确指出了虽然推荐的建议是基于循证医学并以此进行证据和推荐级别的分类, 但是, 最终的决策应该是实践者依据患者个体化做出^[4]。实践中, 指南大多仅适用于存在普遍性、一般性的有共性的问题, 代替

不了在复杂临床情形下, 医生对具体情况综合分析和判断。

临床指南大多依据循证医学给出推荐建议, 但循证证据的更新有限, 证据来源也受到对疾病认识的限定, 随着对疾病研究的深入, 认识的提高, 新的循证证据层出不穷, 所以指南具有时代更新性。中国《指南 2015》也会不断更新。指南还具有地域性, 不同地域存在各方面差异, 包括不同人群文化和不同生活习性, 不同国家和不同体制构架下的医疗条件不同, 同一构架下医疗水平的差异, 这就需要指南具有因地制宜的局域性指导原则。我们都知道澳洲系列颁发了相关妊娠期高血压疾病临床处理指南和修订^[5-6]。而澳大利亚昆士兰地区有着更具本土意义、更详尽的妊娠期高血压疾病相关的处理流程和意见^[7]。具体的临床处理方案和流程可以是基于临床指南指导原则下因地制宜的各机构区域性或局地性更详尽的实施细则。临床指南与各机构区域性临床处理方案既不矛盾又相辅相成。所以, 指南具有变动性而非指定性, 尤其具有持续变动性和非雷同性, 指南的制定者和执行者间更不存在限定性。对于各地区各学术组织的指南可以了解和学习, 但在实践中都是参考性文献。临床实践中, 仅仅运用教科书知识远远不够, 仅仅等待指南更新也会存在时段性, 迟滞不前^[8-9]。

2 妊娠期高血压疾病相关指南各国不尽相同

即使同一种疾病,不同地域和不同学术组织制定的指南也不同,指南存在明显的区域条件特定性。仅就妊娠期高血压相关疾病的临床诊断处理指南,英国、加拿大、美国和澳洲各国家系列颁布的指南就存在诸多方面的差异。不一致处可见于诊断分类的标准中,重度标准也各异;其差异也可见于具体预防方法,控压和硫酸镁的具体应用等方面。本就不存在国际“一轨制”时,若谈与国际接轨,临床医生就该思考接“什么轨”。如在使用《指南 2015》时,各地区和医疗机构可效仿澳洲昆士兰地区细化“指南”,因地制宜进行不同程度的指南细化,以便于更能适应自身所处地域和条件。

3 《指南 2015》引导临床医生从发病多因素认识“妊娠期高血压疾病”

《指南 2015》首先引导临床医生从发病多因素和异质性角度理解妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy),妊娠期高血压疾病涵盖了各种因素导致的孕/产妇表现出的高血压病理状况,包括已经存在的高血压,或各种母体基础病理状况受妊娠及环境因素影响诱发和促发的高血压。无论是孕前原发高血压还是继发高血压,无论是母体基础状况还是孕期各种因素影响诱发和促发的高血压,发病背景多因素并存在个体异质性,无论临床表现还是可能发生的并发症,涉及机体多方面,涉及临床多学科。产科医生要透视临床表象挖掘出本质问题,与其他学科医生共同提高诊治此类患者的临床能力。

4 子痫前期-子痫也是多因素发病和多机制及多通路致病

不仅仅是所有妊娠期高血压疾病,对于子痫前期-子痫(preeclampsia-eclampsia)综合征,要从一个“多”字来认识,子痫前期-子痫虽然涵盖在妊娠期高血压疾病之内,但也是存在多因素发病和多机制及多通路致病^[2,10]。目前仍有人从胎盘源性解释所有的子痫前期-子痫,但对于早发与晚发子痫前期不同的发病特点和临床特点的研究已经提示了影响子痫前期-子痫发病的整体因素。如果仅仅着眼于胎盘而忽视遗传和/或孕期整体环境因素的影响,就会将视点聚焦在早发子痫前期而忽视了晚发子痫前期的问题。

5 妊娠期高血压疾病在孕期存在进展性变化和迅速演变性

妊娠期高血压疾病存在进展性变化,发病者存在的不同发病背景,也影响病情轻重缓急,受累及器官和系统损害存在不平行性^[11]。除了抗痉和抗高血压之外,还需要针对性地抓住对重要靶器官保护时机和提高对严重并发症的早期识别和诊断处理能力,要认识到它的影响涉及机体多方面,它的问题和伤害涉及临床多学科。在孕前、孕早期,在任何首诊产前检查时都需要主动排查和及早发现个体特质的风险因素。

6 《指南 2015》提出的分类

《指南 2015》列出妊娠期高血压疾病包括:妊娠期高血压(gestational hypertension),子痫前期-子痫,妊娠合并慢性高血压,慢性高血压并发子痫前期(chronic hypertension with superimposed preeclampsia)。仍提示临床医生从多因素角度认识妊娠期高血压疾病,可以是孕前存在的高血压,可以是孕期诱发或发现的高血压,认识子痫前期-子痫的综合征性质。

7 认识妊娠期高血压更不能忽视重度患者

妊娠期高血压是指妊娠 20 周后首次出现的不伴有蛋白尿的单纯高血压,因存在妊娠 20 周后才就医者,所以要注意在妊娠期做出诊断的这类患者中有发展到子痫前期可能——高血压不过是其首发症状,也可能存在不同成因的慢性高血压者包括原发或继发高血压。当收缩压 ≥ 160 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg 为重度高血压。重度妊娠期高血压对母儿有严重影响,无论是急性高血压还是慢性高血压,都需要积极降压处理并注意监察母体状况。目前国际上对于产后确定诊断时限不等,《指南 2015》仍取产后 12 周时限,但是强调当产后持续严重高血压或产后 6 周仍持续高血压时,更要注意排查母体有无引发慢性高血压(包括原发高血压和继发高血压)疾病的存在,及时鉴别诊断和及时内科处理。

8 子痫前期诊断范围是扩展而不是缩紧——从“多”着眼

子痫前期是指在基本诊断条件——高血压基础上发生了器官系统的累及和损害。尿蛋白不是子痫前期诊断的限定指标,但仍是重要的临床指标。基于现有认识强调,子痫前期是以高血压为基本表现的疾病,在妊娠 20 周后孕妇出现高血压并存在任何一种器官或系统受累及,包括心、肺、肝、肾等重要器官、血液系统、消化系统、神经系统的异常

改变、胎盘-胎儿受到累及等,都可以诊断为子痫前期。有蛋白尿可以做出诊断,没有蛋白尿,只要有高血压,并与其他器官系统累及都可以诊断子痫前期。从子痫前期多因素发病方面认识,可以理解这是对诊断范畴的扩展而不是缩紧。由于不同发病背景和个体异质性影响,表现的各系统和器官受累及可以不相平行,可以多器官受累,可以单器官受累,涉及到多种系统和器官^[11]。

9 蛋白尿非限定诊断标准但不失临床指标重要性

《指南 2015》提醒临床医生,蛋白尿的存在仍然是不可忽视的客观临床指标,与其他系统受累及的临床指标一样,不是限定的条件,但都是子痫前期重要临床指标之一。伴随对子痫前期多因素发病多系统受累及认识的提升,蛋白尿是肾脏受累及的表现之一,与存在肾脏系统的受累及和孕妇存在的基础疾病如自身免疫性疾病有关。蛋白尿可以是子痫前期的首发临床表现,也可以在子痫后出现,也可以见到无蛋白尿的子痫前期和子痫。

10 慢性高血压并发子痫前期诊断扩展且蛋白尿仍是判定标准之一

慢性高血压并发子痫前期是指孕 20 周前无蛋白尿,孕 20 周后出现尿蛋白 $\geq 0.3 \text{ g}/24 \text{ h}$ 或随机尿蛋白 $\geq (1+)$;或孕 20 周前有蛋白尿,孕 20 周后尿蛋白量明显增加考虑慢性高血压并发子痫前期。此外,无蛋白尿,但出现血压进一步升高以及重度子痫前期诊断标准中的任何一项表现也要考虑慢性高血压并发了子痫前期。在慢性高血压并发子痫前期标准中,蛋白尿不是不重要,仍可作为判定有无子痫前期的标准之一^[4]。慢性高血压并发子痫前期诊断扩展至母体发生的系统或器官损害或受累及表现,无蛋白尿,但出现血压进一步升高以及重度子痫前期诊断标准中的任何一项表现也要考虑慢性高血压并发了子痫前期,这是对慢性高血压并发子痫前期诊断的扩展,仍提醒产科医生从多系统受累及着眼考虑。

11 用动态眼光看子痫前期病情轻与重

《指南 2015》在子痫前期诊断标准基础上给出了重度子痫前期(severe preeclampsia)临床表现和诊断标准,指出当子痫前期孕妇出现任何一种重度临床表现时就可诊断为重度子痫前期。将达到重度标准者诊断为重度子痫前期,避免将“轻”与“重”分“型”被看成两种病“型”,提醒临床医生注意病情

和病程的递进性和动态发展性。虽然国外有用“非重度”取代了“轻度”,其实与“重度”的对应关系要改变的并不是“用词”而是“着眼”什么。关于子痫前期的诊断,目前还是基于临床表现,关键是不该将“轻度”与“重度”进行割裂看待成不同疾病“型”,应该从病情发展的不同阶段来理解。无论何种类型的妊娠期高血压疾病,在妊娠期都有发展变化可能性,单纯的妊娠期高血压可以发展到子痫前期,慢性高血压可以伴发子痫前期。从子痫前期发病多因素和发病机制多通路角度,理解和认识子痫前期-子痫综合征发病的异质性以及临床表现多样性和复杂性,不忽视疾病的进展性和变化性,需要注意观察病情和病程的动态变化和发展。

12 临床子痫前期及重度子痫前期诊断术语及用词

基于临床表现,《指南 2015》列出了子痫前期最基本的诊断标准,达到标准者即可做出子痫前期的诊断;列出了重度标准,子痫前期患者有或发展到重度的临床表现就诊断为“重度子痫前期”。恰如“产后出血”与“严重产后出血”的病情进阶,不设定“轻度”,也不称“非重度”。

13 子痫前期重度标准尚未见国际一轨制

对于重度子痫前期标准的设定,目前在世界各国颁布的指南中存在较大差异。例如 2013 版 ACOG 指南中仅概括性列出血压、血小板计数减少、肝功能损害、进展性肾功能衰竭、肺水肿和新发脑病或视觉异常的 6 种状况,而在 2014 版澳大利亚和新西兰产科医学会(Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand, SOMANZ)和加拿大妇产科医师学会(Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC)指南中,并没有采用这种简单的 6 种重度子痫前期分类标准。SOGC 的 2014 年指南中,子痫前期是妊娠期高血压伴发蛋白尿或伴发任何 ≥ 1 项器官功能不良或严重并发症,当发生严重并发症时,属于重度子痫前期。SOGC 指南中的重度子痫前期需考虑尽早终止妊娠,而在 2013 版 ACOG 指南中重度子痫前期的处理还涵盖着不同的临床选择和处理原则。迄今子痫前期重度标准尚未见国际一轨制

14 《指南 2015》基于中国大地的重度子痫前期标准

目前重度子痫前期的诊断标准在各国颁布的指南中存在较大差异。对于重度子痫前期标

准的设定,最好是一方面能反映出疾病的严重程度和趋于恶化态势,另一方面涉及到制定处理决策。《指南 2015》重度子痫前期标准即不同于 ACOG 2013 也有别于 SCOG 2014 等其他地区的指南,重点考虑我国地缘辽阔,医疗条件和水平差异较大,尤其对于子痫前期的认识和诊治水平存在巨大差异,因此在《指南 2015》中,重度子痫前期标准的制定并不是与国内情况脱节的盲目跟从于国外指南。

《指南 2015》强调血压和(或)尿蛋白水平持续升高,发生母体脏器功能受损或胎盘-胎儿并发症是子痫前期病情向重度发展的表现。子痫前期孕妇出现下述任一表现可诊断为重度子痫前期:血压持续升高:收缩压 ≥ 160 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg;持续性头痛、视觉障碍或其他中枢神经系统异常表现;持续性上腹部疼痛及肝包膜下血肿或肝破裂表现;肝酶异常:血丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)水平升高;肾功能受损:尿蛋白 > 2.0 g/24 h;少尿(24 h 尿量 < 400 mL、或每小时尿量 < 17 mL)、或血肌酐 > 106 $\mu\text{mol/L}$;低蛋白血症伴腹水、胸水或心包积液;血液系统异常:血小板计数呈持续性下降并低于 $100 \times 10^9/L$;微血管内溶血表现有贫血、黄疸或血乳酸脱氢酶(LDH)水平升高;心功能衰竭;肺水肿;胎儿生长受限或羊水过少、胎死宫内、胎盘早剥等。

子痫前期是高血压附加上各种器官系统受到累及和损害表现,诊断一旦成立,就有变化和进展可能,不可以轻视,需要高危监管和干预。尤其需要注意实质上的亚临床阶段的重度患者,没有被及时发现和诊断的重度患者,对于近乎达到重度标准的患者和重度者,更不能忽视监测和干预,需要重视演变的速度,重视潜在问题的挖掘,重视对母儿生命的威胁。从发病多因素、发病机制多通路、机体损害多系统和个体异质性方面全面考虑,需要动起脑筋思考如何监测和控制病情,需要行动起来及时对症和对因治疗,需要各班医生睁大眼睛盯住患者。

提示产科医生:一方面警惕病情有迅速发展和演变可能,一方面需要严密监测和查找病因,一方面积极干预做好器官保护,一方面积极预防和治疗严重并发症,一方面做好终止妊娠的评估和准备等。既不能在出现严重并发症后才考虑为重度,也不能对存在不同标准的重度采取终止妊娠“一刀切”的态度。对于临床可见的所谓“突发型”重度病例,在给予临床对应性处理同时,要认真查找病程迅速演变的缘由,是与风险因素排查不到位有关,还是与未能及时发现起病和未能及时行动干预有关,或与器官保护和严重并发症治疗迟滞有关。要

学会及时总结临床问题,获取临床经验^[4]。

15 蛋白尿在《指南 2015》子痫前期重度标准中但非终止妊娠单一指标

虽然蛋白尿在其他国家指南中不作为重度子痫前期判定指标,但鉴于国内各级医师对这个问题认识和处理过程参差不齐,参与《指南 2015》讨论的专家近乎一致认为在我国重度子痫前期标准中仍然需要保留这项指标,并以 ≥ 2 g/24 h 为重度标准,旨在避免临床医生把这项重要指标误解成为不重要。强调既不是单纯作为终止妊娠的标准,也不是早发子痫前期期待治疗的禁忌标准,是肾脏受累及的表现之一。在各级医生还不能充分认识有关蛋白尿的发生和进展及其如何监管和掌控时,提醒大家不能忽视蛋白尿指标的存在,还要注意对蛋白尿背景因素进行排查。蛋白尿,尤其大量蛋白尿多与肾脏受累和肾脏疾病以及自身免疫疾病有关,还要注意将尿蛋白量的变化与孕妇-胎盘-胎儿情况进行综合分析。对于新发大量蛋白尿和持续快速增长的尿蛋白量尤其存在少尿的孕妇,要考虑存在肾脏受累或损害,不失时机的终止妊娠^[3]。

16 胎盘-胎儿受累及是子痫前期重要临床指标不容忽视

临床可见这样的病例,患者血压或蛋白尿都没有达到重度子痫前期的标准,但是存在胎儿生长受限,可是临床医生并没有想到重度子痫前期,不幸发生胎死宫内,而且再次妊娠重复类似表现。各国指南对于胎盘-胎儿受累及与重度子痫前期的标准设定不一,但《指南 2015》和大多数学术组织的指南把胎盘-胎儿受累列在子痫前期的诊断标准和重度标准之中。从多因素发病和多系统损害认识子痫前期,更需要知悉胎盘-胎儿受累及是子痫前期重度表现之一,无论是脐血流的变化还是胎儿生长受限,都提示着胎盘-胎儿受累及的征兆和表现。虽然胎儿生长受限不是早发子痫前期期待治疗的禁忌证,但是,期待治疗会因胎盘的不良或胎儿的危险而被迫终止。在期待治疗中,对胎盘-胎儿的监测如同监测孕妇其他重要器官指标一样重要,要清楚期待治疗的目的是让胎儿获益,离开这一点就失去早发重度子痫前期的期待治疗价值^[3]。

17 妊娠期高血压疾病的诊断注意要点

无论是何种类型的妊娠期高血压疾病,都可能存在复杂的多因素发病背景,了解各种“病史”非常重要。在任何首诊时都要注意询问患者妊娠前有

无高血压、肾病、糖尿病及自身免疫性疾病等病史或表现,有无症状性高血压病史;了解患者此次妊娠后高血压、蛋白尿等症状出现的时间和严重程度;有无妊娠期高血压疾病家族史。要注意有许多孕妇在孕前并未看过医生,即便有各种基础疾病,未必能获得病史,这就需要通过警觉性去发现这些隐匿疾病的存在。注意非规律性产前检查者的既往史和此次妊娠外院产前检查病历收集,无规律产前检查群体在我国占有相当数量。血压较基础血压升高30/15 mmHg,但低于140/90 mmHg时,虽不作为诊断依据却需要密切随访。当发现单纯高血压时,尤其对于孕20周后才开始进行产前检查的孕妇,必要时进行血脂、甲状腺功能、凝血功能等项目检查,以便及时了解孕妇是否存在基础疾病或慢性高血压等问题。无论是孕前还是孕早期,或是任何孕期的首诊,当发现存在蛋白尿时,注意蛋白尿的进展性变化以及排查蛋白尿与肾脏疾病和自身免疫性疾病的关系。对于发现高血压后的辅助检查,依据孕妇个体情况扩展项目,不仅仅是有益于对子痫前期发生发展的预防和监控,也有益于及早发现孕妇存在的其他病理状况,尽量避免迟滞发生严重并发症后或产后才被发现或确诊。要从多因素发病和多系统累及着眼着手管理。

18 辅助检查是诊断-评估-监控的基本检查,必要时依据个体异质问题扩展

《指南2015》在诊断方法中列出实验室辅助检查项目,这是最基本的检查和监测项目。从子痫前期发病多因素和累及多系统及多器官认识,需要注意针对个案进行酌情的扩展检查,而且从病情发展和演变角度认识疾病,还需要必要的动态监测和某些检查项目必要重复,尤其注重中枢神经系统和心血管系统动态监管。

19 对于发病者动态评估和监控及排查其他疾病至关重要

《指南2015》引导产科医生从多因素、多机制和多通路认识子痫前期发病致病原因,从多系统受累引导产科医生扩展临床监管和诊治。极力强调评估和监测,评估和动态监控要贯穿产前、产时和产后。除基本检查项目外,根据病情和诊断中可能获得的发病背景信息,灵活决定特殊检查的项目和频度,及时了解影响发病的因素和掌握病情变化,做好母体器官功能和胎盘-胎儿状况监测和保护。尤其提出,有条件单位建议检查自身免疫性疾病相关指标,可以及时获得病因和诱因相关诊断,并给

予对应的治疗措施,避免在产后病情不能缓解时再考虑鉴别诊断。对因性治疗有极强针对性,利于疾病的控制,但依赖于对发病背景和临床表现的发现和分析,这是及时干预,早防早治,降低损害程度的关键^[3]。

20 认识基本和对症处理措施,注意扩展必要的对因治疗手段

《指南2015》指出妊娠期高血压疾病的治疗目的是预防重度子痫前期和子痫的发生,降低母胎围产期患病率和死亡率,改善围产结局。治疗基本原则是休息、镇静、预防抽搐、有指征地降压和利尿,密切监测母胎情况,适时终止妊娠。其中解痉与抗高血压是子痫前期或妊娠期高血压疾病的对症性治疗;密切监测母胎情况,适时终止妊娠,是基于疾病的动态变化和多系统受累及程度,需要给予全面灵活的监控手段和不失时机的适时终止妊娠。强调应根据病情的轻重缓急和分类进行个体化治疗,并加强病因性治疗。努力挖掘发病的诱因和影响因素进行干预。对有自身免疫疾病基础的子痫前期尤其重度者,例如系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征患者等,可能需要及时的激素类治疗而非单一抗凝。对于甲亢或糖尿病患者需要相应的药物治疗。及时发现存在的母体基础疾病,专科会诊,对应治疗是控制疾病发展的关键。此外,伴随器官受累及和严重并发症的发生,处理措施也应基于对症性予以相应的深度扩展,做好器官保护:例如,对于存在原发或继发高血压者,适当平衡液体摄入量有利于控制血压,而对于存在自身免疫性疾病的子痫前期,适当增加液体摄入量以提高循环血容量更有益于胎盘灌注;对于存在高凝或易栓倾向的需要抗凝,发生心肺功能改变的给予相应强心利尿;对于存在部分或完全HELLP综合征者注意排查相关的自身免疫性疾病和其他相关如凝血相关的疾病等等。从多因素发病和多系统受累及考虑对应诊治。

21 饮食管理关注发病群体的差异性

饮食管理在我国凸显重要。在营养方面,条件好可能存在偏食或误导性谬论,不能很好地平衡膳食,尤其是蛋白质和水果等的掌控,条件不好就存在营养状况不良。此外,饮食习惯和习俗是产科医生要了解的。各地区产科医生需要注意强化饮食营养管理。另外,国内外饮食的另一个不同点在盐的摄入上,对于盐的摄入要考虑发病群体的不同。虽国外指南不限盐,但对于我国某些喜咸高盐饮食习惯的群体,要注意限制食盐摄入。所以《指南2015》强调保证摄入充足的蛋白质和热量,适度限制食盐摄入。

22 轻、中度高血压和重度高血压都需要良好的控压管理

关于妊娠期高血压疾病控压方面,在各国指南中有共同点,就是重度高血压都强调积极的抗高血压治疗。而急性、严重高血压的标准就是收缩压 ≥ 160 mmHg和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg。这时脑血管自我调节能力受到影响,需要紧急降压预防脑出血和高血压脑病的发生。但对于轻、中度高血压的控压管理是多年来研究的课题,也是不同国家和学术组织的指南不同所在。2013版ACOG指南提出血压 $< 160/110$ mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)不推荐给予降压药。ACOG在2015发布的关于妊娠期和产后急性和严重高血压的紧急处理意见指出需要紧急降压^[12],《指南2015》和加拿大、英国的指南,对于轻、中度高血压和子痫前期都可应用降压药,其关键是要灵活掌控血压水平,避免过度。《指南2015》明确列出降压指征和控压靶目标,而且收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg的高血压患者也可酌情应用降压药,以避免发生母胎严重并发症,延长孕周。但要注意不良反应和剂量调整,降压过程力求平稳,不可波动过大,血压不低于130/80 mmHg,保证子宫胎盘血流灌注,临床和超声检查是监测手段。在出现严重高血压,或发生器官损害如急性左心室功能衰竭时,紧急降压到目标血压范围,注意降压幅度不能太大,以平均动脉压(MAP)的10%~25%为宜,24~48 h达到稳定。

23 选择控压药物是临床关键原则

各国所具备的抗高血压药物不尽相同,这种情形也存在于国内。我国不同地区甚至同一地区不同医院所熟悉和使用的抗高血压药物也不同。《指南2015》较详细地列出国内常用降压药供临床选择。鉴于国内常用的几种药物,并未做一线抑或二线之分,但选择用药原则是:对肾脏和胎盘-胎儿单位影响小,平稳降压;首选口服降压,次选静脉降压药;可以联合用药。拉贝洛尔、硝苯地平或缓释片是可供选择的口服药,可以考虑联合用药。即使对于急性重度高血压也可选择硝苯地平、拉贝洛尔口服降压,无效时选择静脉给药。口服药物控制血压不理想可使用静脉用药,常用有拉贝洛尔、酚妥拉明等。另外在我国还要注意经济效益,降低医疗消费。硫酸镁不作为降压药使用。妊娠中晚期禁止使用血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素II受体拮抗剂。临床医生应该对所用药物有足够了解,了解不良反应和禁忌证及其监控方法,了解所用药物的使用方法。

24 应用硫酸镁需注意要点和药效

子痫前期关于硫酸镁的具体应用方面在世界各国不尽相同。《指南2015》推荐硫酸镁主要用于重度子痫前期孕妇惊厥的预防和子痫惊厥及复发的控制。无论是关于控制子痫抽搐,以保证达到一定的血药浓度,静脉用药负荷剂量为4~6 g,还是对于重度子痫前期和子痫发作后的预防子痫发作,从负荷剂量(2.5~5.0 g)到维持剂量(静脉滴注1~2 g/h)乃至24 h硫酸镁总量(25~30 g),都是给出一个范围,让临床医生依据孕妇个体和病情,有充分的选择而定,同时强调用药期间每天评估病情变化和注意药物不良反应的临床监测。对于低体重、肾功能有问题、对药物高敏的患者,要及时和适当地调整用药方案。为避免长期应用对胎儿(婴儿)钙水平和骨质造成影响,及时评估病情,在使用5~7 d病情稳定后停用。当用于重度子痫前期预防子痫发作、以及在重度子痫前期尤其早发重度子痫前期的期待治疗中,依据具体病情,当病情有发展和变化时,必要时可以间歇性启用。引产和产时可以持续使用硫酸镁,但剖宫产术中应用要注意母体心功能。对于产后新发现的高血压合并头痛或视力模糊,建议启用硫酸镁。一般情况下,产后继续使用24~48 h,但是对于无规律产前检查的重症病例,对于早发重度子痫前期经历期待治疗的病例,最好依据产后各项变化指标的恢复情况,具体评估,酌情延长使用时间,预防产后迟发子痫前期-子痫。《指南2015》提出对于非重度子痫前期患者也可酌情考虑应用硫酸镁,关键是要对病例进行详细分析:对于无规律产前检查的发病者并且早发子痫前期、病情变化迅速者,尤其病情接近重度标准的非重度者,有必要酌情给予硫酸镁,同时监测病情,若无抽搐可能,可酌情3~7 d内停用,发现病情进展可随时再启用。早就有关于硫酸镁具体应用方面的研究,在剂量方面有低剂量和高剂量,使用方法有肌注与静脉给药,产后用药时间有短时12 h和24 h方面的研究,在2011年全国急重症会议上笔者曾就这些问题做了具体演讲。在剂量方面既要注意个体敏感性差异还要注意病情,在给药途径方面肌肉和静脉给药都是有效途径,选取要依据病情、条件和所处的时间选择,产后用药可以给一次,可以12 h、24 h,也有的需要48 h甚至72 h,最关键的是全面分析每个患者的具体情况,绝不要脱离具体病情病况分析采用“一刀切”,个案化处理、辩证分析和灵活决策是最佳化处理每个案例的关键。关于产后硫酸镁应用,在国外某些指南上是写的“维持”或“持续”应用,我国《指南2015》是告诉医生“继续”应用。在我国产科医生中曾有关于产后硫酸镁

应用的争议问题,争议点就是产后“维持”、“持续”还是“继续”应用。有人认为应该如某些国外指南一样在产后“维持(maintenance)”1 g/h至24 h。如果仅仅是考虑药物“维持”问题,就无法解释在我国近几月来发生产后虽“维持”用药甚至是1~2 g/h的孕妇却在产后1、2 h或6、8 h发生的产后子痫包括产后院内子痫。可见,还未等到产后24 h就发生了几乎多年不存在的院内产后子痫。此外,如果仅仅局限在“产后24 h”字面意义上的硫酸镁“维持”应用上,又如何解释以及防范产后迟发子痫(产后48 h后发生的子痫)。产科医生要知道分娩应激和麻醉诱导都有降低抽搐阈值的风险,产程中、手术中的间断或停止硫酸镁的应用也会降低母体血镁浓度而增加产后子痫的危险。其实,关于硫酸镁应用,无论是在预防还是治疗子痫,应用中更需注意和强调负荷剂量与维持剂量对保证有效血镁浓度1.8~3.0 mmol/L(4.4~7.3 mg/dL)的重要性。此外,子痫前期患者的发病时间、病情演变速度、临床有限血压监测不高者的潜在血压变异性和波动性、各种母体基础疾病因素的扳机效应,都是子痫发作的影响因素。临床上从多方面分析,就会理解产后需要保证血镁有效血药浓度的“继续(continue)”应用而非单一的“持续”或“维持”的真正不同内涵,“继续”不仅囊括“持续”和“维持”的行动,还包涵要继续获得最佳药效之意!

25 镇静、扩容和利尿需严格掌握指征避免不良反应

镇静、扩容治疗和利尿剂的应用需要严格掌握指征。妊娠期高血压疾病发生的心衰中有些病例也存在医源性问题,《指南2015》提醒产科医生扩容疗法可增加血管外液体量,导致一些严重并发症的发生,如心功能衰竭、肺水肿等。子痫前期孕妇出现少尿如无肌酐水平升高不建议常规补液,持续性少尿不推荐应用多巴胺或呋塞米。要注意镇静药对胎盘和胎儿的影响,也要注意对病情观察的影响。

26 低蛋白血症是多因素所致,应注意病因和病情

子痫前期是多因素发病,存在异质性,也使低蛋白血症发生背景和临床表现更复杂。低蛋白血症是多种因素导致的临床症状,引发机制可以从摄入到合成,从代谢到功能,在某些子痫前期,可能是首发的临床表现,也可能在重度子痫前期急速降低,是子痫前期严重程度的指标之一。在子痫前期存在的低蛋白血症中,伴存或不伴存大量蛋白尿,

伴有或不伴有母体严重水肿,更可能伴有不同的母体基础疾病背景,有些自身免疫性疾病者可以有严重低蛋白血症但不一定伴水肿,某些存在肾病同时有严重水肿和大量蛋白尿等。在某些重度子痫前期严重低蛋白血症(血浆白蛋白水平低于20 g/L)的母体几乎都存在其他不良状况^[13]。对于低蛋白血症一方面要查找原因对因处理,一方面要对症处理。强调对严重低蛋白血症伴有腹水、胸水或心包积液者,应考虑补充白蛋白或血浆,并注意配合应用利尿剂及严密监测病情变化;同时注意评估孕妇低蛋白血症与胸、腹水严重程度及心肺功能,注意评估伴存的基础疾病,如系统性红斑狼疮、肾脏疾病等,从多方位评估以确定终止妊娠时机。

27 分娩时机和方式要考虑孕龄及母体-胎盘-胎儿的病情

对于存在妊娠期高血压疾病患者,在考虑分娩时机和分娩方式时,需要全面综合考虑病情和孕龄的因素,而病情不仅仅包括母体方面,还包括胎盘-胎儿方面。在中国,医疗技术、医疗条件以及患者的经济状况都是要考虑的因素。医生与患者的沟通和交流十分重要。

28 考虑分娩时机和方式时,孕龄仅是一个单方面要考虑的因素

在各国指南中,从孕龄角度来考虑重度子痫前期终止妊娠都有较清楚的说明,但孕龄不是唯一标准。《指南2015》不仅列出孕龄方面的考虑要点,同时列出病情程度因素并指出需要进行综合评估。胎儿有无存活能力是早发重度子痫前期终止妊娠的孕龄下线,根据我国国情,妊娠不足26周(国外为24孕周)经治疗病情危重者建议终止妊娠。但是,对于某些再次妊娠无望的病例,而且孕妇和家属愿意承担风险,坚决要求继续妊娠者,属于特殊临床情形,不过在期待治疗中要严密监测,果断地适时终止妊娠,避免母体严重事件的发生。孕26周至不满28周的重度子痫前期极早期早产儿近远期疾病率高,医疗救治力度和花费高,是否可以行期待治疗要从母胎情况、家庭情况及当地诊治能力综合考虑。孕28~34周者,如病情不稳定,经积极治疗病情仍加重,应终止妊娠,如病情稳定,可以期待治疗,尤其对于孕周<32周患者建议转至具备早产儿救治能力的医疗机构。在临床实践中,对于孕周>34周的孕妇,不能忽视晚期早产儿远期影响,仍然需要结合病情综合考虑。妊娠期高血压、病情未达重度的子痫前期孕妇可期待治疗至孕37周以后。

29 病情程度评估和个案分析是把握分娩时机重点之一

进行母体 - 胎盘 - 胎儿病情程度分析和个案评估是临床难点,有的病例 24 h 内就需要终止妊娠,有的是在 48 h 内,也有的可以在获得促胎肺成熟机会的 48 h 后,还有的患者可以在严密监护下实施期待治疗,而这些不同选择需要医生对病情进行个案性地全面分析和评估。在临床上大体存在几种不同程度的重度子痫前期表现形式:一种是单纯的血压或蛋白尿达到重度标准,伴或不伴胎儿生长受限;另一种是存在血压或蛋白尿以外其他系统或重要器官受到累及;还有一种是子痫前期伴发严重并发症。如果是晚发子痫前期孕妇出现上述 3 种情形,做出适时终止妊娠的决策不难。但对于早发子痫前期孕妇,第一种情形是期待治疗可供选择的病例,第二种情形有必要在短时间严密监测下行促胎肺成熟后终止妊娠,而面临出现严重并发症的第三种情形的孕妇则需要在 24 h 内或 48 h 内尽快终止妊娠^[3]。《指南 2015》提示存在重度高血压不可控制、高血压脑病和脑血管意外、子痫、心功能衰竭、肺水肿、完全性和部分性溶血、肝酶升高和血小板减少 (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet, HELLP) 综合征、弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)、胎盘早剥这些严重并发症,需要稳定母体状况后尽早在 24 h 内或 48 h 内终止妊娠。如果血小板计数 $< 100 \times 10^9 / L$ 、肝酶水平轻度升高、肌酐水平轻度升高、羊水过少、脐血流反向、胎儿生长受限等,评定母体器官系统累及程度、发生严重并发症的紧迫性、以及胎儿安危情况,综合考虑终止妊娠时机,在稳定病情和严密监护之下尽量争取给予促胎肺成熟后终止妊娠。

每个重度子痫前期发病机制都很复杂,母体因素和胎盘 - 胎儿因素的整体评估是终止妊娠的决定性因素,综合分析很关键。在指南解读中我们提到,对于重度子痫前期发生胎死宫内者,最好尽量稳定病情,创造引产机会,尽最大可能避免剖宫取胎。某些自身免疫病合并子痫前期的病例,虽然血小板 $< 100 \times 10^9 / L$ 甚至 $< 50 \times 10^9 / L$,可能与基础疾病更有关,如果血压可以控制,无其他器官损害表现,也可以在严密监测和积极治疗下继续妊娠。有些病例虽血小板浮动在 $100 \times 10^9 / L$ 左右,但有其他器官严重损害和受累表现,也可能需要及时终止妊娠。蛋白尿及其程度虽不单一作为终止妊娠的指征,却是综合性评估重要因素之一^[3]。主要还是提醒产科医生从发病的多因素考虑,重在个案分析评估。

30 终止妊娠方式考虑因素包括母体病情、胎龄以及宫颈几方面

终止妊娠的方式要考虑母体病情、胎龄以及宫颈条件三方面,子痫前期或重度子痫前期也不尽为剖宫产指征,如无产科剖宫产指征,原则上考虑阴道试产,在引产和产程中注意预防子痫和控制高血压,注意母体和胎盘 - 胎儿监测。有些病例引产时限可能在 12、24 或 48 h 内,注意评估病情不能盲目延长引产时间。如果有些病例不能短时间内阴道分娩,病情有可能加重,可放宽剖宫产指征。

31 子痫前期一经诊断就要预防重度子痫前期及子痫,避免严重并发症

子痫前期一经诊断,就要注意预防重度子痫前期和子痫的发生,避免严重并发症。严重并发症包括重度高血压不可控制、高血压脑病和脑血管意外、子痫、心功能衰竭、肺水肿、完全性和部分性 HELLP 综合征、DIC、胎盘早剥和胎死宫内。临床上需要进行相应器官的监测和保护。硫酸镁是治疗子痫及预防复发的首选药物(见上述)。脑血管意外是子痫患者死亡的最常见原因,也是急性、重度高血压常见并发症,当收缩压持续 ≥ 160 mmHg,舒张压 ≥ 110 mmHg 时更要积极降压以预防心脑血管并发症。关注胎盘早剥等并发症早期征兆,要注意宫缩频度,注意脐血流和胎盘厚度及回声等影像学改变等。保护心功能,注意控压和液体入量管理,避免医源性心脏负荷增加。注意严密观察,及时发现临床各种异常征兆。

32 产后继续监管不怠慢,控压标准要注意

重度子痫前期孕妇产后应继续使用硫酸镁至少 24 ~ 48 h,防止产后迟发或复发子痫前期 - 子痫,必要时还需再启用硫酸镁。产后血压升高 $\geq 150 / 100$ mmHg 就应继续给予降压治疗。产后血压持续升高要注意再次评估和排查孕妇其他系统疾病的存在;产后 6 周持续高血压也要注意排查其他系统疾病和高血压原因,及时内科就诊;产后 12 周还需复查。产后硫酸镁和降压药使用需灵活掌握并严密监测病情变化。

33 加强重症识别和转诊,重视新生儿救治条件

重症管理是减少母儿损害和不良结局关键之一,在我国大部分地区更需要重视管理问题。一方面提高基层医生对于子痫前期和重度子痫前期的早期发现和早期识别意识,一方面建立、完善转诊

体系。重度子痫前期尤其早发重度子痫前期(包括重度妊娠期高血压)和子痫患者应在三级医疗助产机构治疗,需包括应有的新生儿救治医疗条件。

34 注意识别风险因素,强化临床风险评估和预防

预防是避免走向子痫前期或重度的环节之一,《指南2015》将预防作为重点提出。首先注意识别子痫前期风险因素,强调在孕前、孕早期、在任何时期的首诊(无规律产前检查孕妇在我国是较大的群体)进行高危风险因素筛查、评估和预防。子痫前期风险因素包括:年龄 ≥ 40 岁、体质指数(BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 、子痫前期家族史(母亲或姐妹)、既往子痫前期病史尤其是早发或重度子痫前期史、以及存在的内科病史或隐匿存在的疾病(包括高血压病、肾脏疾病、糖尿病和自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征等)、初次妊娠、妊娠间隔时间 ≥ 10 年、此次妊娠收缩压 $\geq 130 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 80 \text{ mmHg}$ (孕早期或首次产前检查时)、孕早期24h尿蛋白定量 $\geq 0.3 \text{ g}$ 或持续存在(随机尿蛋白 $\geq 2+$ 次及以上)、多胎妊娠等。发现存在的风险因素并不是作为预测指标,而是要对每个个体特质因素辩证施治,进行矫正、关注和干预:对于低钙摄入人群,推荐口服钙补充量至少为 1 g/d ;对于存在糖脂代谢紊乱者给予饮食和环境因素调整;对于各种基础病理状况和疾病给予对应干预等。《指南2015》推荐对存在子痫前期复发风险如存在子痫前期史、尤其是较早发生子痫前期史或重度子痫前期史的孕妇,有胎盘疾病史如胎儿生长受限、胎盘早剥病史,对存在肾脏疾病及高凝状况等子痫前期高危因素者,可以在早中孕期开始服用小剂量阿司匹林。但要注意,对于存在自身免疫性疾病者,单纯小剂量阿司匹林的应用,既不能起到预防子痫前期的作用,也不能起到对自身免疫性疾病的治疗作用,此时需要更精准的对症药物干预;对于存在心血管病因素和代谢风险因素以及饮食环境因素致病者,更重要的是孕期的对症管理而不是依赖小剂量阿司匹林预防;针对孕妇高凝和易栓因素对胎盘-胎儿的影响可能还需低分子肝素等抗凝药物;建议对排查出的基础疾病在孕前或尽早行专科评估,以便达到针对性药物的及早治疗和子痫前期预防的双重目的^[3-4,9]。

35 注意与HELLP综合征发病相关联疾病的早期排查和对应治疗

HELLP综合征可以是子痫前期的严重并发症,

也可以发生在无血压升高或血压升高不明显、或者没有蛋白尿的情况下,还可以发生在子痫前期临床症状出现之前,多数在产前,也可以发生在产后。HELLP综合征的诊断依赖于溶血、肝酶水平升高及低血小板计数的临床指标。但达到临床指标时诊断已然成立,需要注意及时发现发展中的HELLP综合征。《指南2015》提示要注意孕期血小板计数下降趋势,对存在血小板计数下降趋势且血小板 $< 150 \times 10^9/\text{L}$ 的孕妇进行严密追查。提醒产科医生血小板下降程度分为3类状况: $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 为重度减少, $> 50 \times 10^9/\text{L} \sim \leq 100 \times 10^9/\text{L}$ 为中度减少, $> 100 \times 10^9/\text{L} \sim \leq 150 \times 10^9/\text{L}$ 为轻度减少。与严重并发症发生率有关,血小板下降程度越低,严重并发症发生率越高。要注意分析面对的病情和不同病程,有利于评估孕产妇严重并发症的发生风险;注意进展性变化,有利于对疾病严重程度分层和给予积极的监管及处理,避免向严重发展。《指南2015》还提示产科医生在做出HELLP综合征诊断的同时,还应注意与血栓性疾病、血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症性综合征、妊娠期急性脂肪肝、抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮等鉴别区别,及时进行相应的实验室检查和专科会诊。注意HELLP综合征伴有抗磷脂综合征时,易发展到灾难性的抗磷脂综合征,需要多学科管理和积极的抗凝治疗。在针对HELLP综合征的处理和终止妊娠后仍无明显临床效果时,应当注意再次仔细排查上述疾病。上述几种疾病发病因素和机制有交叉和重叠,临床鉴别诊断有时很难,但都需要给予合理的对症治疗和多学科管理,必要时需进行血浆置换或血液透析。

36 小结:看《指南2015》,掌握指导原则、拓展临床思路、提高处理能力

《指南2015》引导产科医生从多因素发病背景认识各类型妊娠期高血压疾病、也从多因素发病认识子痫前期,从认识发病机制多通路和多系统及器官受累提升对疾病发展和并发症发生的监测和处理能力。注意临床风险因素识别和排查,加强对因干预和预防;防范重度高血压和重度子痫前期,防范子痫和各种严重并发症,有效控压和抗凝,掌握各类型妊娠期高血压疾病的对症处理方法;注意挖掘母体-胎盘-胎儿的发病背景信息,综合处理;指南不是指定也非指令,需要基于各地区条件和患者具体情况,运用指南指导原则,因地制宜,选取最佳个体化处理办法。

(下转第12页)

是必要的,如果可能,可以用特殊的方法来完成子宫的重建。发生子宫内翻应当积极处理,复位子宫时,应当在麻醉下实施,使用全麻药、硝酸甘油、硫酸镁等使子宫处于松弛状态。恢复子宫正常解剖,将手掌托起基底像拿网球拍样,指尖将周围组织顶向上施加压力,一般手动复位都可能成功。特殊情况下,需要进行剖腹手术手法复位内翻子宫,随后进行缝合。根治手术适用于多子女、无生育要求者,宜尽早决定做子宫切除。对产后出血在2 000 mL以上,有手术条件,无法转送的,应当在呼救上级医院支援的同时考虑子宫切除,可以实施子宫全切或子宫次全切,有软产道撕伤和剖宫产撕伤5 cm以上或已接近宫颈外口时最好做子宫全切。

3.2.2.3 介入治疗 已经成为控制产后出血的最佳治疗模式之一,应用于难治性产后出血,具有止血快、疗效确切、手术时间短、并发症少的优点,但对设备和医生要求比较高。

双侧髂内动脉前干以栓塞剂栓塞。栓塞剂颗粒大小适宜,避免子宫血管交通支被完全栓塞,为子宫动脉复通创造条件;直径1~3 mm大小的明胶海绵颗粒,做血管网式栓塞而不是血管的点状栓塞。在栓塞前灌注2/3量的广谱高效抗生素[如头孢他啶(复达欣, ceftazidime, fortum) 2.0 g],余下的1/3量抗生素加入栓塞剂中。术中应当一并栓塞卵巢血管,同时应当避免正常组织的过度坏死,尤其要寻找防止子宫、卵巢坏死发生的平衡点。

4 妊娠期高血压疾病产后出血的预防

妊娠期高血压疾病发生产后出血有其特殊性,

应当积极预防,重要的是加强孕期保健,注意孕期均衡营养,纠正贫血和低蛋白血症^[10]。注意钙离子的补充和平衡,解痉药物使用时间不宜过长,控制血压,关注胎儿宫内状况,尤其应当注意双胞胎、巨大儿、妊娠期糖尿病的患者,适时终止妊娠。

【参考文献】

[1] LI Hongmei, HAN Lei, YANG Zhiling, et al. Differential proteomic analysis of syncytiotrophoblast extracellular vesicles from Early-Onset severe preeclampsia, using 8-Plex iTRAQ labeling coupled with 2D Nano LC-MS/MS [J]. Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology, 2015, 36 (3): 1116-1130.

[2] CUNNINGHAM F G, LEVENO K J, Bloom SL, et al. Williams obstetrics [Z]. 24th ed, 2014.

[3] 李力. 子痫前期研究现状与思考 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2014, 6 (1): 32-34.

[4] 朱大年. 生理学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 67-69.

[5] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 520.

[6] 沈铿, 马丁. 妇产科学(长学制) [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 277-280.

[7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 产后出血预防与处理指南(2014) [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49 (9): 641-646.

[8] 乔宠, 王德智. 高龄妊娠与妊娠期高血压疾病 [J]. 中国实用妇产科杂志, 2006, 22 (10): 24-26.

[9] 彭珠芸, 俞丽丽, 韩建, 等. 子宫下段环形缝扎术治疗前置胎盘致剖宫产后出血 [J]. 局解手术学杂志, 2014, 23 (1): 9-11.

[10] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南 [J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17 (7): 451-454.

(收稿日期: 2016-02-17 编辑: 杨叶)

(上接第9页)

【参考文献】

[1] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50 (10): 721-728.

[2] 杨孜, 张为远. 剖析子痫前期发病的多因素拓宽临床实践研究的多视角 [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50 (10): 734-739.

[3] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) 解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31 (10): 886-893.

[4] American College of Obstetricians, Gynecologists. Task force on hypertension in pregnancy. hypertension in pregnancy. report of the American college of obstetricians and gynecologists task force on hypertension in pregnancy [J]. Obstetrics and Gynecology, 2013, 122 (5): 1122-1131.

[5] LOWE S A, BROWN M A, DEKKER G A, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008 [J]. The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2009, 49 (3): 242-246.

[6] LOWE S A, BOWYER L, LUST K, et al. The SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of

pregnancy 2014 [J]. The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2015, 55 (1): 11-16.

[7] Queensland clinical guideline. Hypertensive disorders of pregnancy. 2015, Aug. MN15.13-V5-R20. <https://www.health.qld.gov.au/qcg/html/publications.asp>

[8] 杨孜. 学会正确运用现行临床指南提高和推进产科实践诊疗水平 [J]. 中华产科急救电子杂志, 2016, 4.

[9] 杨孜. 质疑思维与拆解分析促进产科医疗实践研究向深入走向前看 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32 (1): 32-37.

[10] 杨孜. 子痫前期多因素发病及多机制发病通路之综合征再认识 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95 (1): 7-9.

[11] 杨孜, 王伽略, 黄萍, 等. 重度子痫前期终末器官受累不平行性及其围产结局探讨 [J]. 中华围产医学杂志, 2006, 9 (1): 10-14.

[12] Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 623: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period [J]. Obstetrics and Gynecology, 2015, 125 (2): 521-525.

[13] BENOIT J, REY. Preeclampsia: should plasma albumin level be a criterion for severity? [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC, 2011, 33 (9): 922-926.

(收稿日期: 2016-01-25 编辑: 向晓莉)