

文章编号:1003-6946(2022)11-0832-07

2021 年 ISSHP 妊娠期高血压疾病临床指南解读

唐 瑶, 顾蔚蓉, 李笑天

(复旦大学附属妇产科医院产科, 上海 200011)

中图分类号:R714.252

文献标志码:B

妊娠期高血压疾病是全球孕产妇和围产儿病死率的主要原因。国际妊娠期高血压疾病研究学会(International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP)通过最新的循证医学证据为妊娠期高血压疾病的诊断、预测、预防和管理提供科学的建议。该指南在 2018 年版本基础上进行的全面更新,指南撰写根据遵循推荐分级、评估、制定和评价工作组的评价标准进行修订^[1]。本文将分别从以下几个方面进行解读。

1 高血压和蛋白尿的诊断

指南推荐:①采用标准化流程测量血压,选用合适的袖带尺寸,取坐姿、双脚平放在地上、不倚靠椅背,在首次评估时应同时测量双上肢血压。②建议选择目标人群为孕产妇的血压计。③高血压定义:血压 $\geq 140/90$ mmHg,基于至少 2 次测量的平均值。④血压的重复测量需间隔 4 小时或连续 2 次产检血压异常可诊断,严重高血压者(血压 $\geq 160/110$ mmHg)应在 15 分钟内复测。⑤疑似子痫前期或具有子痫前期高风险的女性,应进行蛋白尿定量检测。⑥蛋白尿的定义:尿蛋白:肌酐 ≥ 30 mg/mmol (0.3 mg/mg)或白蛋白:肌酐 ≥ 8 mg/mmol (71 mg/g),或 24 小时尿蛋白 ≥ 0.3 g/d。如无法进行定量检查,尿试纸检测 $\geq ++$ 也可以诊断。

解读:该部分基本与 2018 年版本保持一致。指南强调了规范化血压测量,首次测量应同时测量双上肢的血压,此后以血压较高的手臂为准,保持整个孕期测量的一致性^[1]。此外,虽然美国心脏协会重新定义了成人高血压:血压 130~139/80~89 mmHg 为“1 期高血压”、高于 140/90 mmHg 为“2 期高血压”等,但在妊娠期进行的大样本多中心临床研究没有显示调整高血压诊断标准能够改善妊娠期高血压疾病的妊娠结局等^[2]。因此,妊娠期高血压及重度高血压的诊断标准未做更改。高血压的诊断需至少 2 次重复测量来明确,如血压值相差 >10 mmHg,则应进行第 3 次测量,并使用第 2 次和第 3 次测量计算平均血压。对于仅在医疗机构内测量的血压升高的患者,可以在家

自行检测血压或 24 小时动态血压监测以鉴别白大衣高血压。

鉴于慢性肾病增加了妊娠期高血压疾病不良妊娠结局的风险,指南强调对于孕早期有慢性肾病相关高危因素的患者(如:慢性高血压、糖尿病、自身免疫性疾病、肾结石、慢性肾病家族史等),建议进行尿蛋白和尿沉渣检验以除外早期慢性肾病。指南也新增了一条尿蛋白的诊断标准:尿蛋白:肌酐 ≥ 8 mg/mmol (71 mg/g)作为蛋白尿的诊断标准^[1]。不过,虽然传统的 24 小时尿蛋白定量耗时且不够方便,但是它对于肾病综合征产妇仍然有重要的临床价值^[3]。需要注意的是,如果 24 小时尿蛋白 <400 mg,尿蛋白:肌酐比值可能会出现假阴性^[4]。另外,在资源受限地区或无条件进行尿蛋白定量时,尿蛋白 $++(>1$ g/L)及以上也可作为蛋白尿的诊断标准。

2 妊娠期高血压疾病的分类和监护

指南推荐:①暂不建议对无医学指征的妊娠期高血压疾病患者进行高血压的病因筛查。②白大衣高血压患者应该在家中定期监测血压。③子痫前期病情不分轻度或重度,轻度子痫前期也同样值得重视。④慢性高血压者发生血压升高不应作为慢性高血压并发子痫前期的诊断依据。⑤对于孕 37 周前怀疑子痫前期者,可以测定血管生成因子评估子宫胎盘功能。

解读:最新的妊娠期高血压疾病分类,见表 1。指南采纳了概念较为宽泛的子痫前期定义,增了几条子痫前期的临床表现,与传统的高血压+蛋白尿诊断标准或美国妇产科协会的子痫前期标准,本指南推荐的子痫前期概念在识别孕产妇和胎儿不良妊娠结局方面的检出率更高^[5]。指南首次将血管生成因子失衡定义子宫胎盘单位功能障碍的表现之一。子痫前期的定义的扩大还表现在对子痫前期的低血小板($<150 \times 10^9/L$)或肝肾功能异常[丙氨酸转氨酶(ALT)或天门冬氨酸转氨酶(AST) >40 U/L,肌酐 ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$]的判定方面较其他妇产科学会协会指南等更宽松。下文分类介绍下主要类型高血压的诊断要点。

基金项目:国家重点研发计划(编号:2016YFC1000403);国家自然科学基金面上项目(编号:81971408);国家自然科学基金青年项目(编号:81801468);上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项(编号:21Y11907800)

通讯作者:顾蔚蓉, E-mail: guweirong163@163.com

表 1 妊娠期高血压疾病的分类

起病孕周	高血压疾病的类型	定义
孕前或者孕 20 周前	慢性高血压	
	原发性	原因不明的高血压
	继发性	继发于某些疾病的高血压(如肾脏疾病)
	白大衣高血压	在医疗机构测量时收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg, 孕妇家中检测或动态血压监测血压 $< 135/85$ mmHg
	隐匿性高血压	在医疗机构就诊时血压 $< 140/90$ mmHg, 但在机构以外的其他时间 $\geq 135/85$ mmHg
$\geq$ 孕 20 周	妊娠期高血压	$\geq$ 孕 20 周新出现的高血压, 无蛋白尿或其他子病前期相关的器官损害
	一过性妊娠高血压	$\geq$ 孕 20 周于医疗机构测量新出现的高血压, 重复测量后恢复正常
	子病前期	≥ 20 周新出现高血压, 伴随以下一种或多种症状: ①蛋白尿, ②其他母体终末器官功能障碍: 神经系统并发症(例如, 子病、精神状态改变、失明、中风、阵挛、严重头痛或持续性视觉暗点); 肺水肿; 血液学并发症(例如, 血小板计数 $< 150000/\mu\text{L}$ 、DIC、溶血), 急性肾损伤: 如肌酐 $\geq 90 \mu\text{mol/L}$ 或 1 mg/dl ; 肝脏受累(如转氨酶升高, 如 ALT 或 AST $> 40 \text{ U/L}$) 伴或不伴右上腹或上腹痛; 子宫胎盘功能障碍(如胎盘早剥、血管生成失衡、胎儿生长受限、脐动脉多普勒波形分析异常或胎儿死亡)。
	新发子病前期	
	慢性高血压并发子病前期	在患有慢性高血压的女性中, 出现新的蛋白尿、其他母体器官功能障碍或子宫胎盘功能障碍的证据(如上所述)

2.1 慢性高血压 慢性高血压多为原发性高血压, 继发性高血压比较少见。慢性高血压的血压控制标准为舒张压低于 85 mmHg^[4]。另外, 30% 的慢性高血压患者为白大衣高血压进展而来, 并且白大衣高血压是子病前期高风险人群。白大衣高血压患者离开医疗诊所后需要家中监测血压。对于这类病人, 血压评估依据几天内血压的平均值而非单次测量值。在没有严重高血压($\geq 160/110$ mmHg) 的情况下, 白大衣高血压一般不需要药物治疗^[4]。隐匿性高血压不常见, 一般是在孕妇出现靶器官损害(如胎儿生长受限等)时, 通过动态血压监测或者自行家中监测血压而明确的。由于 25% 的慢性高血压孕妇会进展为子病前期, 在初次诊断为慢性高血压时, 建议孕妇完善子病前期病情评估相关检查: 包括血常规、肝肾功能 and 尿液分析(尿蛋白测定和尿沉渣镜检), 为后续病情变化提供一个参考基准^[1]。

2.2 妊娠期高血压 在医疗机构出现一过性高血压的患者, 约 40% 会进展为妊娠期高血压或子病前期, 因此也需要严密监测血压^[3]。孕 20 周后首次产检并发现血压升高的孕妇按妊娠期高血压处理, 除非存在其他诊断的临床证据。妊娠期高血压的产科结局与发病孕周有关: 孕 34 周前发病的妊娠期高血压患者较孕 34 周后发病者的妊娠结局更差, 并且约 25% 的孕 34 周前起病的妊娠期高血压患者会进展为子病前期^[3]。指南建议对所有妊娠期高血压患者进行子病前期相关的病情评估, 并且每次产检均应行蛋白尿筛查。

本次指南肯定了血管生成因子测定在妊娠期高血压与子病前期的鉴别诊断中的应用。当不存在血

管生成因子失衡或子病前期其他临床表现时, 妊娠期高血压诊断更为明确^[4, 13]。血管生成因子失衡定义为: 胎盘生成因子(placental growth factor, PlGF) $<$ 相应胎龄的第 5 个百分位数或可溶性酪氨酸激酶-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1): PlGF 异常升高(罗氏试剂盒检测比值 > 38 , 不同试剂盒的参考值不一致)。当临床证据提示可疑子病前期时, 应进行子病前期的评估。对于妊娠期高血压的胎儿监测, 建议每月行胎儿超声评估胎儿生长发育、羊水量和子宫动脉血流, 对于发现胎儿生长受限时应按照胎儿生长受限的诊疗指南来处理。指南建议对妊娠期高血压孕妇使用 MiniPIRES 模型进行风险预测^[6, 17]。MiniPIRES 模型预测不良妊娠结局的风险值是基于孕妇是否有头痛和(或)视力障碍、胸痛和(或)呼吸困难、阴道流血伴腹痛、收缩压的数值、蛋白尿半定量的结果以及脉搏血氧饱和度的值来计算, 该模型具有约 85% 的准确性。

2.3 子病前期 指南强调了广义子病前期的定义, 增加了血管生成因子失衡作为子病前期的临床表现。指南同时也指出慢性高血压孕妇发生的血压升高无法与孕 20 周以后出现的生理性血压升高相区别, 因此不作为子病前期的诊断标准^[13]。近年来, 越来越多的证据支持血管生成因子失衡作为子病前期的诊断和预后评估的工具^[4, 13]。应用血管生成因子检测来指导临床实践可以降低产科不良妊娠结局风险、缩短子病前期平均诊断时间以及节省医疗开支等。对于先前已存在蛋白尿、慢性高血压或慢性肾病的孕妇中, 血管生成因子测定可能特别适用于鉴别诊断^[19, 20]。因此, 鼓励各级机构积极评估和使用这些标志物。

子痫前期, 不论是新发或由慢性高血压诱发, 均应进行全面的评估。建议子痫前期孕妇使用 FullPIRES 模型对不良妊娠结局进行风险预测, 评估项目包括: 是否胸痛和(或)呼吸困难、血小板数目、脉搏血氧饱和度、ALT、AST、肌酐值^[21, 22]。子痫前期的孕产妇, 建议每 2 周行胎儿超声评估胎儿生长发育, 每周评估羊水量、脐血流和子宫动脉血流。如果发现胎儿生长受限, 则按胎儿生长受限的诊疗指南来处理。对于不足孕 34 周发生的胎儿生长受限者, 建议行静脉导管流速测定评估胎儿不良预后的风险。指南不建议进行胎儿生物物理评分评估胎儿情况, 因为它的假阴性率相对较高。

3 子痫前期的预测和预防

指南推荐: ①孕妇建卡时应根据临床风险因素进行子痫前期的风险预测。②当临床风险因素评估判定为子痫前期高危时, 在条件允许的情况下建议孕妇在孕 11~14 周时采用英国胎儿医学会(The Fetal Medicine Foundation, FMF)多因素风险预测模型来预测早发型子痫前期的个体化风险, 需要的预测因子包括临床风险因素+平均动脉压±子宫动脉血流±胎盘生成因子。③适度锻炼可以显著降低妊娠期高血压和子痫前期的风险。④对于钙摄入量低(<600 mg/d)的女性, 建议口服补钙至少 500 mg/d 预防子痫前期。⑤如无指征, 不使用低分子肝素、维生素 C(或 E)或叶酸预防子痫前期。⑥建议子痫前期高危孕妇于孕 16 周前睡前口服小剂量阿司匹林预防子痫前期至孕 36 周。其中, 基于 FMF 多变量预测的高危女性, 应给予阿司匹林每晚 150 mg; 基于临床风险因素和血压预测的高危女性, 应给予阿司匹林每晚 100~162 mg。

解读: 本指南建议具有 ≥1 个高危因素或 ≥2 个中危因素的孕妇口服阿司匹林预防子痫前期。高危因素包括: 子痫前期史、孕前体质指数(BMI) > 30 kg/m²、慢性高血压、孕前糖尿病、慢性肾病(包括肾移植妇女)、系统性红斑狼疮、抗磷脂抗体综合征和辅助生殖治疗受孕。中危因素包括: 胎盘早剥史、死产史、胎儿生长受限史、产妇年龄 > 40 岁、初产和多胎妊娠。在资源允许的情况下, 指南建议再次使用 FMF 的多因素模型来预测孕妇早产型子痫前期个体风险^[4]。FMF 多因素模型预测的准确性更高并且使用较为灵活, 在多个外部验证中获得了肯定的结果^[23, 24]。在一项对比性研究中, 具有子痫前期中危或高危因素的孕妇仅约 10% 发生了早产型子痫前期; 其中 70.7% 具有中危因素的孕妇和 43.9% 具有高危因素的孕妇经 FMF 模型筛查结果为阴性, 她们发生子痫前期的风险仅为 0.42% 和 0.65%^[25]。因此, 即使经临床危险因素分析判定为子痫前期高危的孕妇, 也建

议进行 FMF 多因素预测模型进行更精确的风险评估。FMF 模型中由于纳入了多种变量, 其不同资源环境下的成本效益有待评估。在资源受限的情况下, 本指南建议至少应该根据临床风险因素判定或简约的 FMF 模型(纳入临床因素+平均血压)进行风险评估, 并对相应筛查出的高危人群给予阿司匹林预防治疗。

阿司匹林是预防子痫前期的主要用药, 使用剂量为 81~162 mg/d。阿司匹林使用剂量主要参考相关临床试验中的用药方案, 因此, 对于经 FMF 多因素模型筛查识别的高危人群, 根据 FMF 模型开发的临床试验的用药经验, 给予阿司匹林 150 mg/d; 而根据临床风险因素识别的高危人群, 则给予阿司匹林 100~162 mg/d。阿司匹林预防子痫前期, 尤其预防早产型子痫前期的证据比较明确。近期阿司匹林延迟妊娠代谢钟进而延迟分娩的发现也为此提供了理论依据^[26]。美国预防医学会在 2021 年拓宽了阿司匹林预防子痫前期的适用情况, 该协会认为具备任何 1 项中危或高危因素的孕妇均可口服阿司匹林预防子痫前期。但是美国预防医学会推荐每天 81 mg 的剂量偏低, 并不被很多专科医师所接受^[27]。阿司匹林预防子痫前期的效果与用药的依从性密切相关, 建议孕期随访用药情况。

对于低风险人群, 不建议阿司匹林预防子痫前期。适度锻炼可以预防子痫前期, 降低妊娠期高血压(OR 0.61, 95%CI 0.43~0.85)和子痫前期风险(OR 0.59, 95%CI 0.37~0.90)(以及类似程度的妊娠期糖尿病风险)^[28]。钙剂对子痫前期的预防效果主要取决于孕妇的基线钙摄入水平, 最新的证据提示低钙人群在孕前补钙比孕期补钙预防子痫前期的效果更好。

4 妊娠期间高血压的处理原则

指南推荐: ①子痫前期或重度高血压孕妇应住院评估, 仅病情平稳者可在门诊随访。②妊娠期间的高血压均应降压治疗。③妊娠期间发生重度高血压建议住院紧急降压治疗。④降压治疗的目标血压为舒张压低于 85 mmHg。⑤非重度高血压孕妇, 应首选口服甲基多巴、拉贝洛尔或硝苯地平。⑥重度高血压孕妇, 应首选口服硝苯地平、口服拉贝洛尔、静脉注射拉贝洛尔或肼苯哒嗪。

解读: 子痫前期可以在无预警下迅速进展, 血压不是评估疾病风险程度的可靠因素。因此, 子痫前期孕妇需入院评估明确无终末器官累及后方可门诊随访。子痫前期孕妇不需要严格卧床休息以避免增加血栓形成的风险。运动可以显著降低妊娠期高血压疾病的风险, 但是孕期任何控制欠佳的高血压都是运动的绝对禁忌^[29]。

根据 CHIPS 多中心临床试验,本指南首次提出降压治疗的目标为舒张压低于 85 mmHg^[9,29]。具体方案:如果舒张压降至≤80 mmHg 则减少或停用降压药物,如果舒张压升至>85 mmHg 或收缩压≥160 mmHg 则启动或增加降压药剂量,这样使平均血压控制在 133/85 mmHg 左右^[9,29,30]。降压目标在所有类型的妊

娠期高血压疾病患者中一致。白大衣高血压患者是特例,仅当白大衣高血压孕妇在医疗机构发生重度高血压时启动降压治疗。妊娠期间非重度高血压的初始降压治疗应为一线药物的单药治疗^[31]。目前没有证据提示哪种药物最优,降压药的选择应基于患者的特征、特定药物的禁忌证以及医生和患者的偏好。本指南推荐的妊娠期间降压用药及方案,见表 2^[32]。

表 2 降压治疗的方案推荐

一线用药	用药注意	剂量推荐					
		低	血压未达标	中	血压未达标	高 ^①	最大剂量
拉贝洛尔	控制不良的哮喘者禁用;可能导致新生儿心动过缓或低血糖,建议新生儿加强检测	100 mg/次,每日 3~4 次		200 mg/次,每日 3~4 次		300 mg/次,每日 3~4 次	每日 1200 mg
硝苯地平	主动脉狭窄者禁用	10 mg/次,每日 2~3 次	调整为中等剂量	20 mg/次,每日 2~3 次	联合用药优于高剂量单药治疗,最多 3 种药物联合使用	30 mg/次,每日 3~4 次	每日 120 mg
硝苯地平缓释剂型		每日 30 mg		30 mg/次,每日 2 次或每日 60 mg		早晨 30 mg,晚间 60 mg	每日 120 mg
甲基多巴	可能导致抑郁状态	250 mg/次,每日 3~4 次		500 mg/次,每日 3~4 次		750 mg/次,每日 3~4 次	每日 2250 mg

①如果单药治疗需要采用高剂量(或最高剂量)时,建议调整用药方案

在重度高血压起病 60 分钟内启动降压治疗,孕产妇严重心脑血管意外的发生率能够显著降低。常用药物有静脉注射拉贝洛尔、口服硝苯地平 and 静脉注射肼苯哒嗪^[33]。这 3 种药物的降压效果没有显著差异,使用硝苯地平比静脉注射肼苯哒嗪降压速度更快^[34]。在资源匮乏区域,口服制剂更方便,而口服硝

苯地平和拉贝洛尔需要再次联合用药的概率比口服甲基多巴低^[33]。任何情况下,在选择降压药使用时,均应该考虑相应药物的应用禁忌和注意事项。因此,本指南综合考虑了资源配置差异,对不同药物的紧急降压流程做了推荐总结,见表 3^[35]。

表 3 紧急降压治疗方案

用药注意	时限 ^①						
	0	30min	60min	90min	120min	150min	180min
拉贝洛尔(口服)	200 mg		200 mg		200 mg		
拉贝洛尔(静脉注射) ^②	10~20 mg	20~40 mg	40~80 mg	40~80 mg	40~80 mg	40~80 mg	
拉贝洛尔(静脉滴注)	0.5~2 mg/min	0.5~2 mg/min	0.5~2 mg/min	0.5~2 mg/min	0.5~2 mg/min	0.5~2 mg/min	血压控制不满意,更换药物 ^④
硝苯地平(口服)	10 mg	10 mg	—	10 mg	—	10 mg	
甲基多巴(口服)	1000 mg	—	—	—	—	—	
肼苯哒嗪(静脉注射) ^③	5 mg	5~10 mg	5~10 mg	5~10 mg	—	—	

①血压控制后,恢复常规降压治疗方案;②如果初始剂量治疗不理想,30 分钟后剂量加倍,整个疗程最大剂量为 300 mg;③肼苯哒嗪(静脉注射)整个疗程最大剂量为 20 mg;④选用肼苯哒嗪或硝苯地平降压控制不满意时,可以改口服拉贝洛尔或甲基多巴片

5 体液管理、硫酸镁治疗和皮质类固醇等
指南推荐:①不建议对子痫前期孕妇常规扩容治疗。②子痫发作患者应接受硫酸镁治疗预防子痫复

发。③对于有蛋白尿和重度高血压的子痫前期患者或有神经系统症状体征的高血压孕妇,应静脉滴注硫酸镁预防子痫。④不建议使用皮质类固醇来治疗

HELLP 综合征。

解读:子痫前期患者在分娩时的总液体入量通常限制在不超过每小时 80 ml,这样可以在不增加急性肾损伤风险的情况下将肺水肿风险降至最低^[34]。硫酸镁预防子痫发作的证据确切,每预防 1 例子痫大约需要的硫酸镁治疗数约 100 例^[35]。但是不是所有子痫前期患者都应该接受硫酸镁治疗,因为硫酸镁增加剖宫产的风险和孕妇的不良反应。在资源充足的情况下,硫酸镁使用范围仅针对 Magpie 试验定义的“严重”子痫前期的女性:重度高血压和 $\geq 3+$ 蛋白尿,或存在 ≥ 2 个“即将发生子痫”的体征或症状(头痛、视觉症状或阵挛性状态)^[35]。硫酸镁的使用方案与 2018 年指南一致,负荷量 4g 静脉注射 20 分钟,每小时 1 g 静脉滴注维持治疗至分娩后 24 小时或子痫发作后 24 小时(以较晚者为准)。在医疗资源不足区域或重症高血压需要转诊时候,负荷量可以调整为 4 g 静脉注射 20 分钟同时联合双侧臀部肌肉注射 5g 硫酸镁(总共 10 g),维持量为每 4 小时肌肉注射 5 g 硫酸镁。用药过程常规监测镁离子毒性反应(如膝反射、尿量或呼吸频率)。除非患者有肾功能障碍,不建议常规监测镁离子。

糖皮质类固醇可以促进胎肺成熟降低新生儿呼吸窘迫综合征,可以用于孕 34 周前的医源性早产中。目前暂无证据支持类固醇可以降低妊娠不良结局,糖皮质类固醇有升高血糖和血压的作用,不专门用于 HELLP 综合征抑制免疫的治疗。

6 分娩时机

指南推荐:①妊娠期高血压疾病患者出现危害母儿生命安全的情况时应该紧急终止妊娠,包括但不限于:异常的神经系统特征(如子痫、严重的顽固性头痛或反复出现的视觉暗点);3 种降压药联合维持治疗后仍有严重高血压的反复发作;肺水肿;进行性血小板减少或血小板计数 $<50 \times 10^9/L$;任何血液制品的输血;异常不断升高的血清肌酐;异常不断升高的肝酶;肝功能障碍(排除 DIC 或无华法林使用时,孕妇 INR > 2)、肝包膜下血肿或肝脏破裂;胎盘早剥或胎儿窘迫;胎儿无反应状态(包括死亡)。②重度蛋白尿和高尿酸血症也不是终止妊娠的指征。③非重度子痫前期患者可于孕 37 周后终止妊娠。④慢性高血压和妊娠期高血压患者可于孕 38~39 周之间终止妊娠。

解读:任何孕周、任何类型控制欠佳危害母胎生命安全的妊娠期高血压疾病,都应该终止妊娠。值得注意的是,紧急终止妊娠的指征不包括严重的蛋白尿和高尿酸血症。本指南虽然新增了血管生成因子测定作为子宫胎盘功能的评估的一部分,血管生成因子严重失衡也不单独作为终止妊娠的指征。

在孕 33⁺6 周前,非危重急症的妊娠期高血压疾病者应尽量延长孕周。研究显示在孕 34 周前进行引产或择期剖宫产终止妊娠不改善孕产妇的妊娠结局,反而增加新生儿不良预后的发生(如脑室内出血、呼吸窘迫和机械通气)^[36]。

在孕 34~36⁺6 周,对于非重症的妊娠期高血压疾病者,积极终止妊娠似乎并不获益^[37,38]。HYPITAT II 多中心临床随机对照试验显示,孕 34~36⁺6 周非重症妊娠期高血压疾病者,无论终止妊娠或期待治疗,孕产妇发生严重不良妊娠结局(包括肺水肿、子痫、胎盘早剥、HELLP 综合征和孕产妇死亡等)的风险均较非常低 1.1~3.1%;但是,积极干预引产可以使新生儿的呼吸窘迫发生率由 1.7% 上升至 5.7%^[38]。与 HYPITAT II 的结果相反,PHOENIX 多中心临床随机对照试验显示,对孕 34~36⁺6 周子痫前期者,积极终止妊娠可以在不增加新生儿不良结局的情况下,显著降低孕产妇的不良结局。PHOENIX 的研究结果并不意味着孕 34~36⁺6 周积极终止妊娠一定获益。原因如下:PHOENIX 对孕产妇不良结局的界定更广泛,产妇出现收缩压 >160 mmHg 即认为发生了不良妊娠结局,这使得 PHOENIX 孕产妇不良结局的发生率高达 65%(终止妊娠组)和 75%(期待治疗组)。PHOENIX 试验中皮质类固醇治疗率的使用率也远高于 HYPITAT II 试验的 1%,可能是 PHOENIX 中新生儿呼吸系统的结局更好的原因。

在孕 37 周之后,指南建议子痫前期者择期终止妊娠,以减少孕产妇的不良妊娠结局^[39]。对于足月后起病的妊娠期高血压孕妇,孕 37 周后择期终止妊娠似乎没有获益(OR 0.81, 95%CI 0.63~1.03)^[39]。对于足月前发生慢性高血压和妊娠期高血压孕妇,回顾性观察性研究显示孕 38⁺0~39⁺6 周择期引产在不增加剖宫产率的情况下减少孕产妇不良结局的发生^[40]。目前进行的一项在英国开展的多中心临床试验(The WILL Study),对孕 38⁺0~39⁺6 周的慢性高血压和妊娠期高血压者的最佳终止时机进行前瞻性随机对照研究,在不远的将来,可能会有更好的证据指导临床的分娩时机选择。

7 产后管理

指南推荐:①妊娠期高血压疾病患者产后 3~7 天应该继续监测血压。②已降压治疗的患者,产后应继续降压治疗。产后新发生高血压者也应该接受降压治疗。产后降压目标是舒张压低于 85 mmHg。③在没有急性肾损害或其他急性肾损害危险因素时,子痫前期产妇可以使用非甾体类抗炎药镇痛治疗。④建议妊娠期高血压疾病患者产后 3 个月随访包括血压、尿常规和孕期异常的实验室指标等。如果蛋白尿或高血压持续存在,则应积极至相关科室就诊。⑤建议母乳喂养。

养。⑥妊娠期高血压疾病患者产后应常规进行健康管理宣教和远期预后风险宣教(例如心血管疾病)。

解读:本指南强调了产后血压管理的重要性,关注妊娠期高血压疾病患者产后长期的健康管理。产妇的血压和血容量在分娩后 3~7 天达到峰值,此时产妇有可能首次出现子痫前期或子痫发作等急重症。大多数抗高血压药物都不影响母乳喂养,包括血管紧张素转化酶抑制剂类药物。产后良好的血压管控可以降低女性远期动脉硬化、慢性高血压和心血管意外事件等风险。产后 6 周是降压治疗的黄金时期,如果在这个时期控制好血压,95% 的产妇在产后半年停药后仍保持较低的血压水平^[4]。

产后产妇的血压管理需要产科医生、全科医师和内科医生共同参与。妊娠期高血压疾病患者再次妊娠时发生妊娠期高血压疾病的风险显著增加。妊娠期高血压疾病患者远期更容易罹患心血管系统疾病、糖尿病、心血管意外(包括中风或死亡)、血管性痴呆和慢性肾病^[42,43]。产后需要随访血糖、血脂、尿蛋白等,由内科医生评估终生心血管疾病风险^[44]。妊娠期高血压疾病患者在产后采纳健康的生活方式,包括健康饮食、适度锻炼、戒烟、戒酒、保持正常体脂质量和血压水平。母乳喂养能够降低产妇将来发展为慢性高血压的风险。

参 考 文 献

- [1] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice [J]. Hypertension, 2018, 72 (1): 24-43.
- [2] Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: the 2021 international society for the study of hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice [J]. Pregnancy Hypertension, 2021, 27: 148-169.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2008, 336 (7650): 924-926.
- [4] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 145 (Suppl 1): 1-33.
- [5] Bone JN, Magee LA, Singer J, et al. Blood pressure thresholds in pregnancy for identifying maternal and infant risk: a secondary analysis of community-Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) trial data [J]. Lancet Glob Health, 2021, 9 (8): e1119-e1128.
- [6] Waugh J, Hooper R, Lamb E, et al. Spot protein-creatinine ratio and spot albumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis [J]. Health Technol Assess, 2017, 21 (61): 1-90.
- [7] Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, et al. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1997, 104 (10): 1159-1164.
- [8] Lai J, Syngelaki A, Nicolaides KH, et al. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes [J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224 (5): 518, e1-e11.
- [9] Magee LA, Von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (5): 407-417.
- [10] Stergiou GS, Kario K, Kollias A, et al. Home blood pressure monitoring in the 21st century [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2018, 20 (7): 1116-1121.
- [11] Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and Meta-analysis [J]. BMJ, 2014, 348: g2301.
- [12] Lee-Ann Hawkins T, Brown MA, Mangos GJ, et al. Transient gestational hypertension: not always a benign event [J]. Pregnancy Hypertension, 2012, 2 (1): 22-27.
- [13] Saudan P, Brown MA, Buddle ML, et al. Does gestational hypertension become pre-eclampsia [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1998, 105 (11): 1177-1184.
- [14] Duhig KE, Myers J, Seed PT, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial [J]. Lancet, 2019, 393 (10183): 1807-1818.
- [15] Zersler H, Llerba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia [J]. N Engl J Med, 2016, 374 (1): 13-22.
- [16] Payne BA, Hutcheon JA, Ansermino JM, et al. A risk prediction model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: the miniPIERS (pre-eclampsia integrated estimate of risk) multi-country prospective cohort study [J]. PLoS Med, 2014, 11 (1): e1001589.
- [17] Payne BA, Hutcheon JA, Dunsmuir D, et al. Assessing the incremental value of blood oxygen saturation (SpO2) in the miniPIERS (pre-eclampsia integrated estimate of risk) risk prediction model [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2015, 37 (1): 16-24.
- [18] Homer CSE, Brown MA, Mangos G, et al. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension [J]. J Hypertens, 2008, 26 (2): 295-302.
- [19] Bramham K, Seed PT, Lightstone L, et al. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2016, 89 (4): 874-885.
- [20] Pernt U, Sison C, Sharma V, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy [J]. Hypertension, 2012, 59 (3): 740-746.
- [21] Ukah UV, Payne B, Karjalainen H, et al. Temporal and external validation of the fullPIERS model for the prediction of adverse maternal outcomes in women with pre-eclampsia [J]. Pregnancy Hypertens, 2019, 15: 42-50.
- [22] Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model [J]. The Lancet, 2011, 377 (9761): 219-227.
- [23] Chaemsathong P, Pooh RK, Zheng M, et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm

- preeclampsia in an Asian population [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019, 221 (6) :650, e1-e16.
- [24] Lobo GAR, Nowak PM, Panigassi AP, et al. Validation of Fetal Medicine Foundation algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population [J]. *J Matern Fetal Neonat*, 2019, 32 (2) :286-292.
- [25] Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51 (6) :738-742.
- [26] Li X, Milosavljevic A, Elsea SH, et al. Effective aspirin treatment of women at risk for preeclampsia delays the metabolic clock of gestation [J]. *Hypertension*, 2021, 78 (5) :1398-1410.
- [27] Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *JAMA*, 2021, 326 (12) :1186-1191.
- [28] Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, et al. 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy [J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52 (21) :1339-1346.
- [29] Vidler M, Magee LA, Von Dadelszen P, et al. Women's views and postpartum follow-up in the CHIPS Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study) [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 206:105-113.
- [30] Magee LA, Khalil A, Kametas N, et al. Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 226 (2) :S1196-S1210.
- [31] Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 2:CD002252.
- [32] Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network Meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84 (9) :1906-1916.
- [33] Easterling T, Mundle S, Bracken H, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10203) :1011-1021.
- [34] Thornton CE, Von Dadelszen P, Makris A, et al. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2011, 30 (2) :169-179.
- [35] Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9321) :1877-1890.
- [36] Churchill D, Duley L, Thornton JG, et al. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10:CD003106.
- [37] Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204) :1181-1190.
- [38] Broekhuijsen K, Van Baaren GJ, Van Pampus MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9986) :2492-2501.
- [39] Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9694) :979-988.
- [40] Ram M, Berger H, Geary M, et al. Timing of delivery in women with chronic hypertension [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132 (3) :669-677.
- [41] Cairns AE, Tucker KL, Leeson P, et al. Self-management of postnatal hypertension: the snap-ht trial [J]. *Hypertension*, 2018, 72 (2) :425-432.
- [42] Khosla K, Heimberger S, Nieman KM, et al. Long-term cardiovascular disease risk in women after hypertensive disorders of pregnancy: recent advances in hypertension [J]. *Hypertension*, 2021, 78 (4) :927-935.
- [43] Wu XQ, Cai YY, Xia WT, et al. All-cause and cause-specific mortality after hypertensive disease of pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128 (6) :1445-1446.
- [44] Moe K, Sugulle M, Dechend R, et al. Risk prediction of maternal cardiovascular disease one year after hypertensive pregnancy complications or gestational diabetes mellitus [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27 (12) :1273-1283.

(收稿日期:2022-06-10;修回日期:2022-08-08)