

孕产妇合并风湿免疫性 疾病的VTE预防



目 录

风湿免疫疾病与静脉血栓栓塞症（VTE）

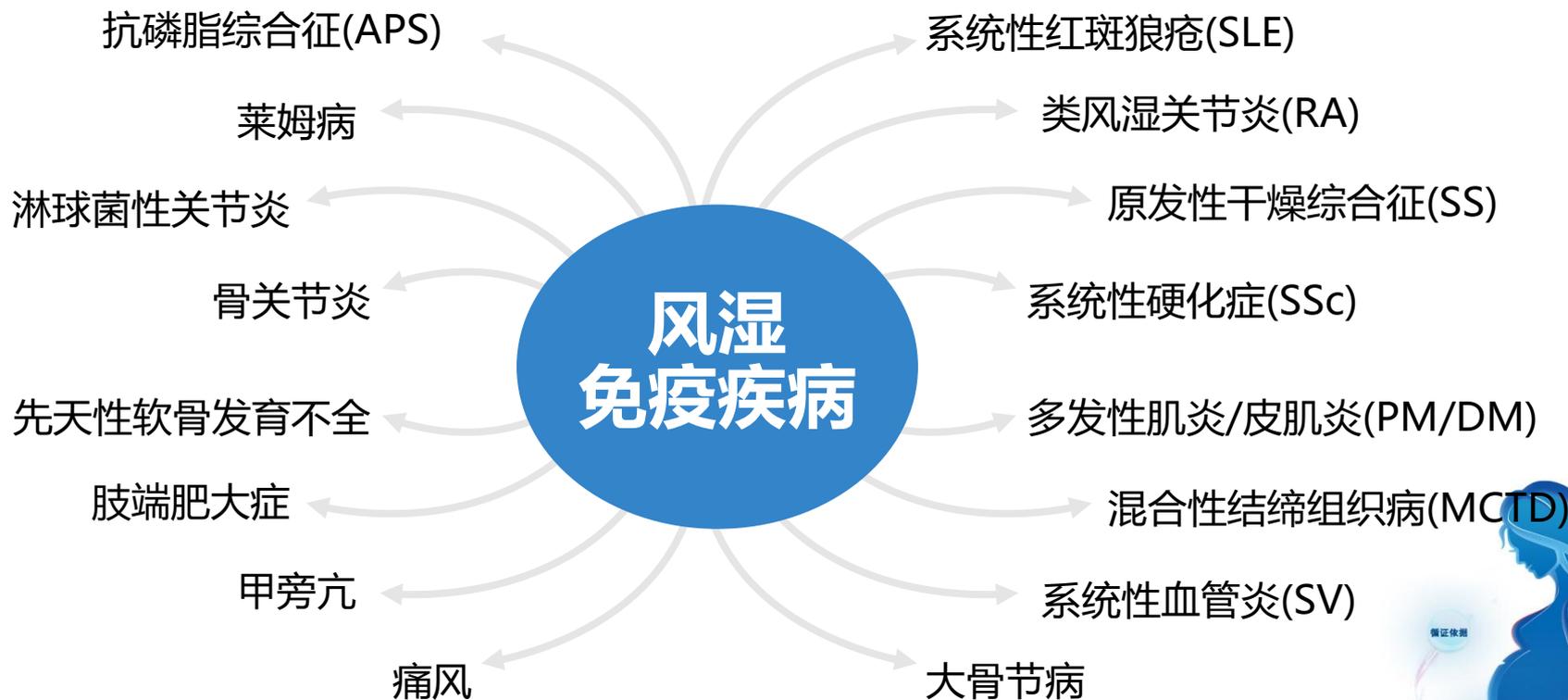
孕产妇合并风湿免疫性疾病的VTE风险评估

孕产妇合并风湿免疫性疾病的VTE预防



风湿免疫疾病多发于育龄期妇女

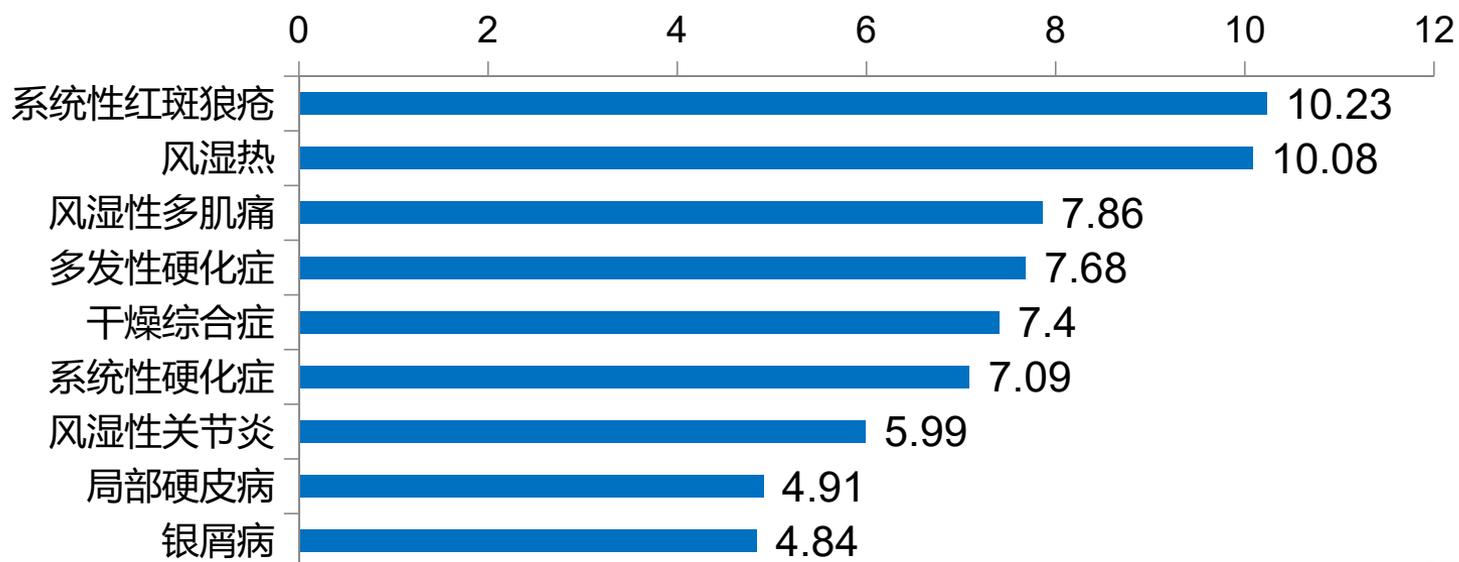
- 风湿免疫性疾病指一组侵犯关节、肌肉、骨骼、血管及有关软组织或结缔组织为主的疾病，其中**多数为自身免疫性疾病，多发于育龄期妇女**，产科常见的与妊娠关系密切的自身免疫性疾病包括抗磷脂综合征(APS)、系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征(SS)、类风湿关节炎(RA)以及未分化结缔组织病(UCTD)等¹⁻²



自身免疫性疾病不同程度增加VTE风险

- 自身免疫性疾病入院后第一年发生肺栓塞（PE）的总体风险为6.38（95% CI 6.19-6.57），入院后的第一年中，所有33种自身免疫性疾病均与PE风险显著增加有关

自身免疫性疾病患者随访<1年继发PE的标准化发病率比（SIR）

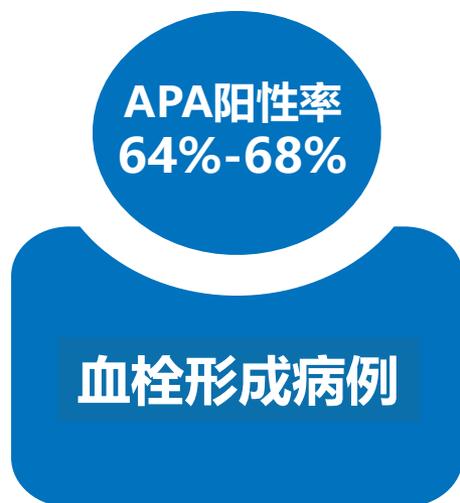


一项研究对瑞典1964年1月1日至2008年12月31日期间因自身免疫性疾病入院的535538例患者进行随访，调查自身免疫性疾病与肺栓塞风险之间是否存在关联



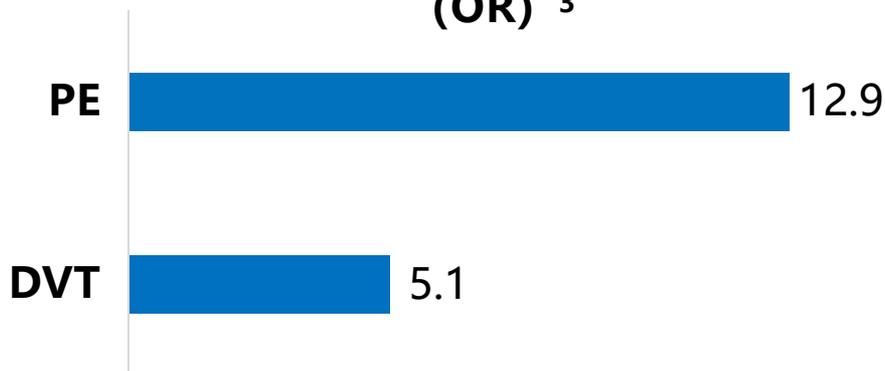
抗磷脂综合征（APS）是重要的获得性易栓症因素

- 抗磷脂综合征（APS）是一种非炎症性自身免疫疾病
- 其临床表现包括动脉、静脉血栓形成，病态妊娠和血小板减少症，其中静脉血栓形成特别是下肢静脉血栓形成（DVT）是其最主要表现形式¹



在血栓形成病例中，抗磷脂抗体（APA）阳性率非常高，可达**64%-68%**²

较不伴APS患者，伴APS产妇PE和VTE发生的比值比（OR）³



伴APS的产妇PE发生率较未伴APS患者PE发生率升高**12.9倍**



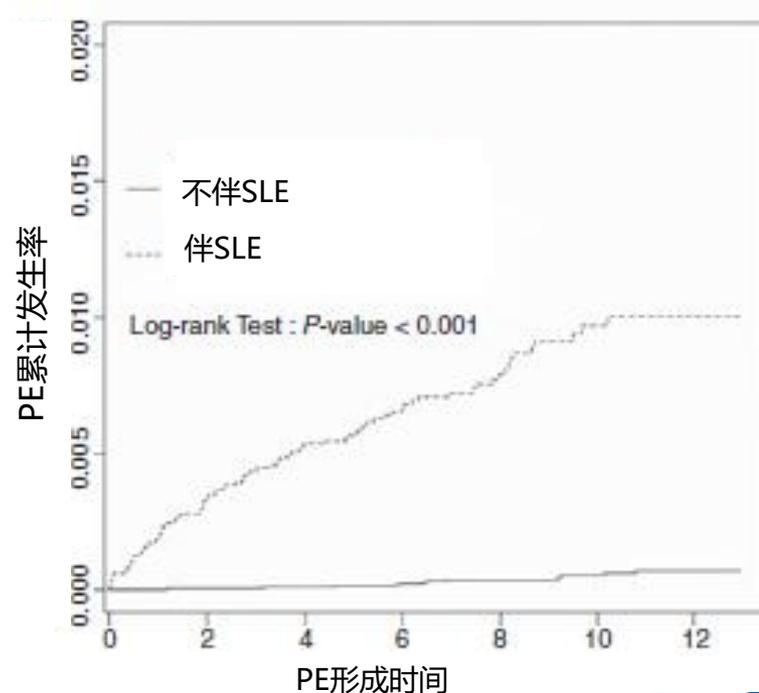
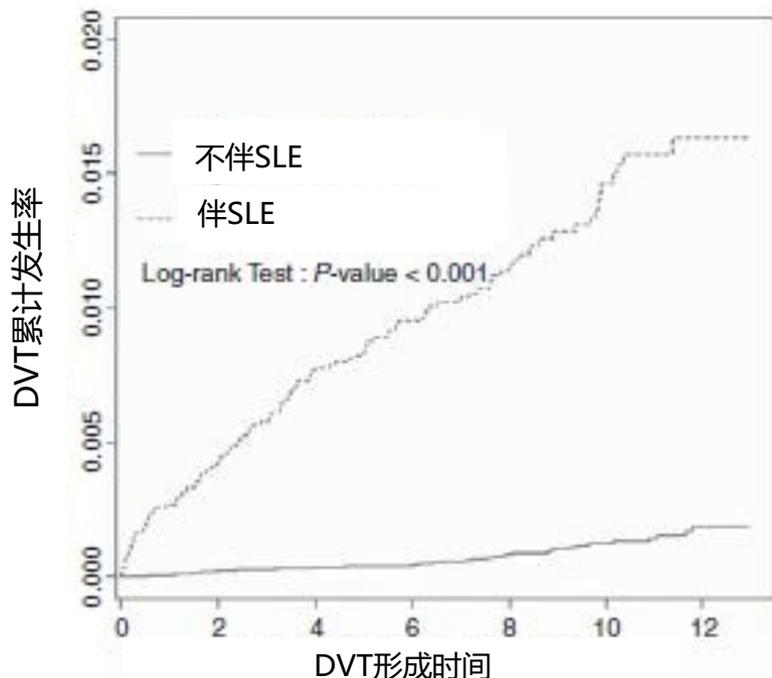
1. 中华医学会风湿病学分会. 中华风湿病学杂志 2011; 15(6):407-410.

2. 林其德, 等. 中国实用妇科与产科杂志 2004.05.15; 20(5):264-266.

3. Liu S, et al. J Obstet Gynaecol Can. 2009 Jul;31(7):611-620.

SLE患者的VTE风险是普通人群的10倍以上

- 研究显示：SLE患者发生DVT的风险是对照者的**12.8倍**，发生PE的风险是对照者的**19.7倍**



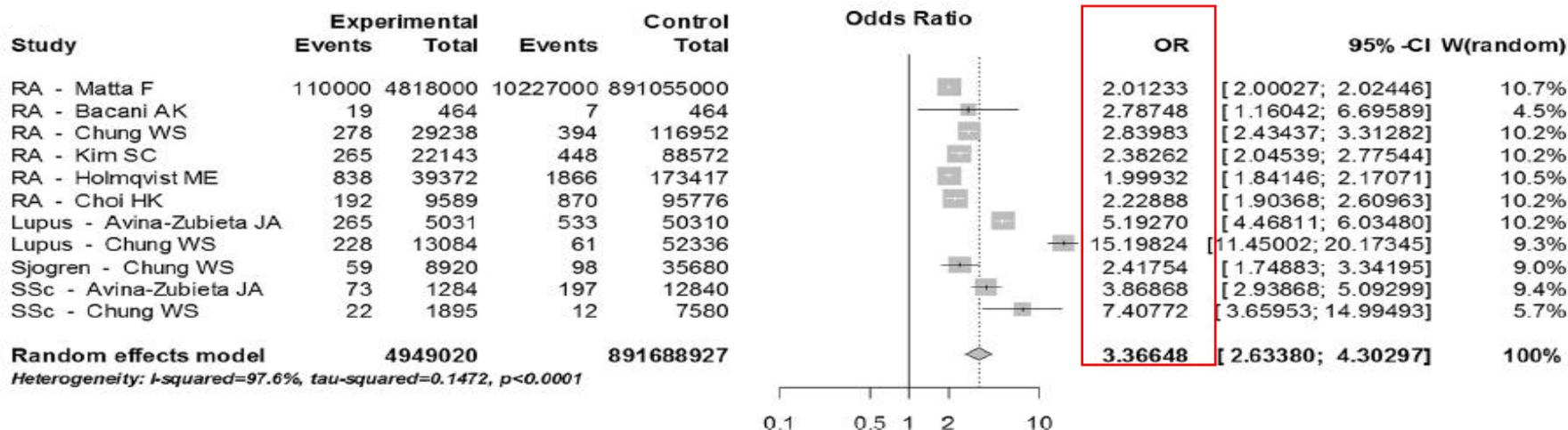
来自台湾的一项基于人群的全国性队列研究，共纳入13084例系统性红斑狼疮（SLE）患者和52336例对照者，调查了SLE对深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE）发病的影响



合并炎症风湿疾病患者的VTE风险比普通人群高3倍以上

- Meta分析显示，炎症性风湿疾病患者的累计VTE发生率为2.18%，与普通人群相比，炎症性风湿疾病与更高的VTE发病率有关

RA、SLE、系统性硬化症患者 vs.对照人群的VTE发生率 (OR)

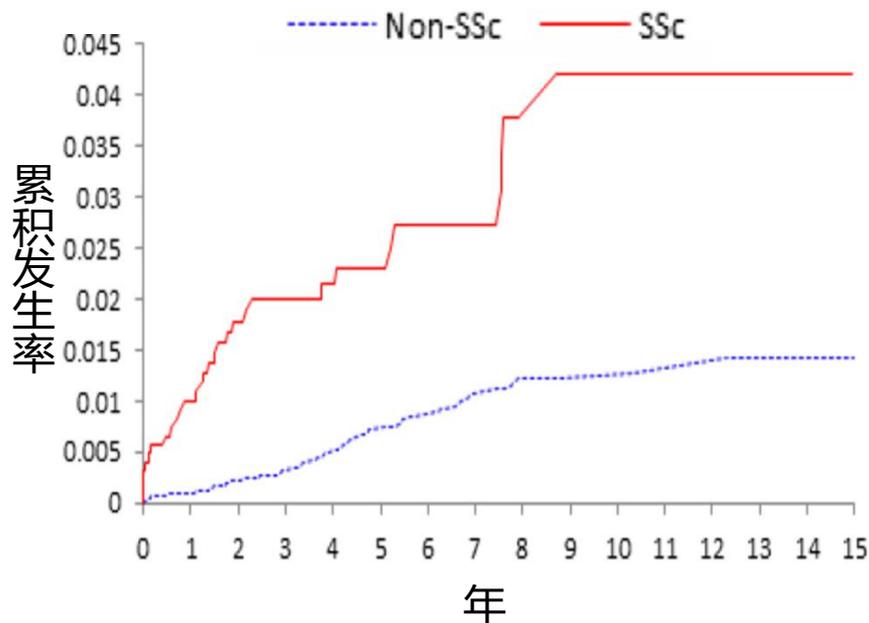


Meta分析：共纳入25项研究，旨在调查炎症性关节炎、血管炎和结缔组织病（CTDs）、系统性红斑狼疮（SLE）、干燥综合症、炎症性肌病和系统性硬化症（SSc）与深静脉血栓形成（DVT）以及肺栓塞（PE）之间的关系



系统性硬化症 (SSc) 患者的VTE风险 是普通人群的3倍

- 队列研究显示，伴SSc的患者较不伴SSc的患者VTE累积发生率显著升高



SSc vs. 非SSc, 发生PE和DVT的危险比

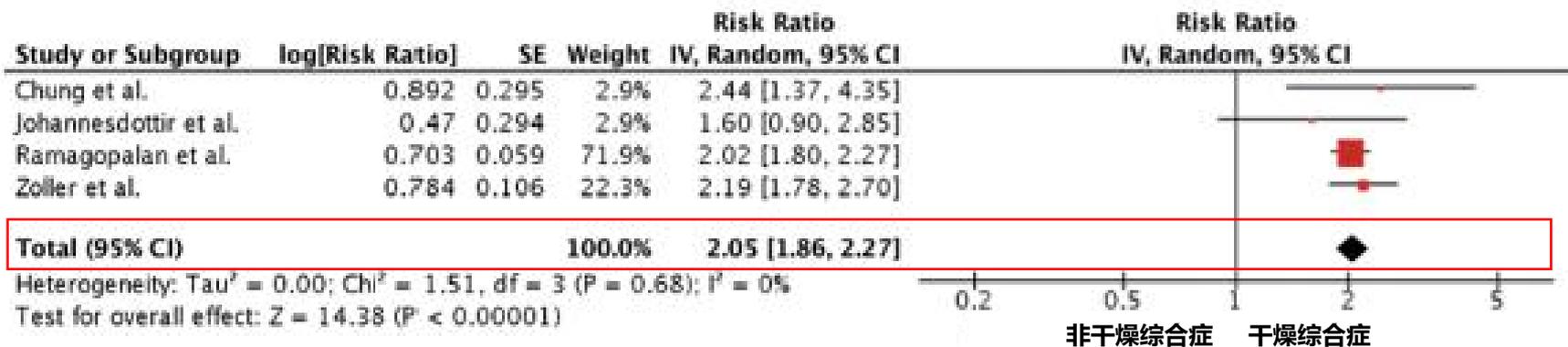
	SSc (N=1245)	非SSc (N=12670)
PE		
发病率/ 1000人年	3.47	0.78
年龄, 性别, 入院时间匹配的Cox HR (95%CI)	5.11 (2.85, 9.19)	1.0
所有因素校正的的Cox HR (95%CI)	3.73 (1.98, 7.04)	1.0
DVT		
发病率/ 1000人年	3.48	0.76
年龄, 性别, 入院时间匹配的Cox HR (95%CI)	5.13 (2.86, 9.22)	1.0
所有因素校正的的Cox HR (95%CI)	2.96 (1.54, 5.69)	1.0
VTE		
发病率/ 1000人年	6.56	1.37
年龄, 性别, 入院时间匹配的Cox HR (95%CI)	5.25 (3.41, 8.07)	1.0
所有因素校正的的Cox HR (95%CI)	3.47 (2.14, 5.64)	1.0

加拿大一项队列研究，纳入1245例系统性硬化症 (SSc) 患者，与12670名普通人群比较经年龄、性别和入院时间等10余种风险因素校正后的VTE风险



干燥综合征 (SS) 显著增加患者VTE风险

- 系统评价与Meta分析显示, 相较非干燥综合征 (SS) 患者, SS患者的VTE风险显著增加, 风险比为2.05 (95% CI, 1.86-2.27)

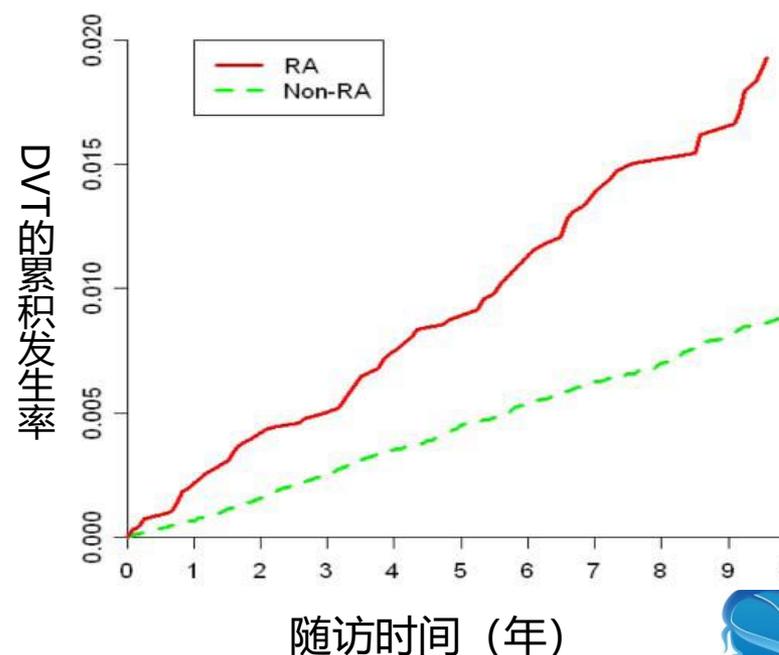
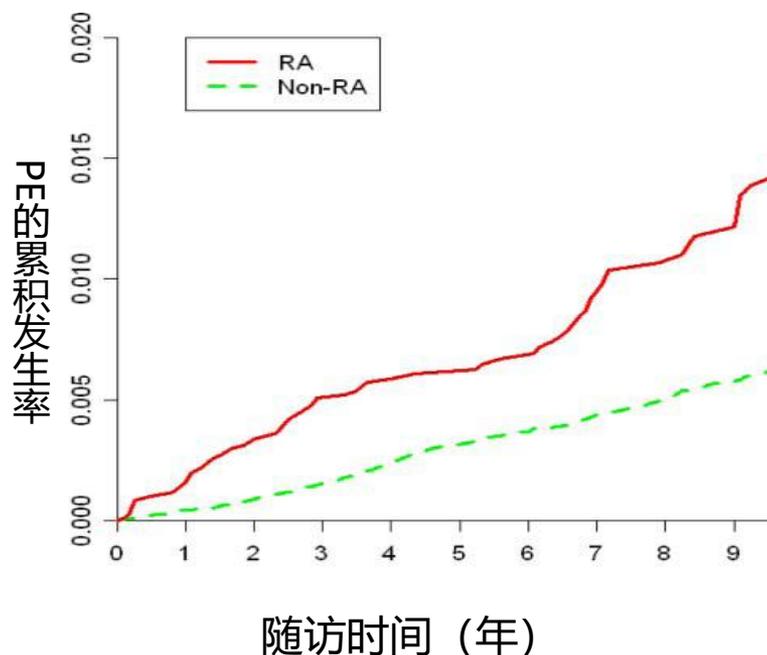


系统评价与Meta分析, 纳入四项研究, 比较干燥综合征 (SS) 和非SS患者的VTE风险的比值比, 分析SS与VTE的关系



类风湿性关节炎 (RA) 显著增加VTE风险

- 与非RA患者相比，RA患者的PE (RRs: 2.23, 95%CI 1.75-2.86) 和DVT (RRs: 2.20, 95%CI 1.78-2.71) 风险明显升高

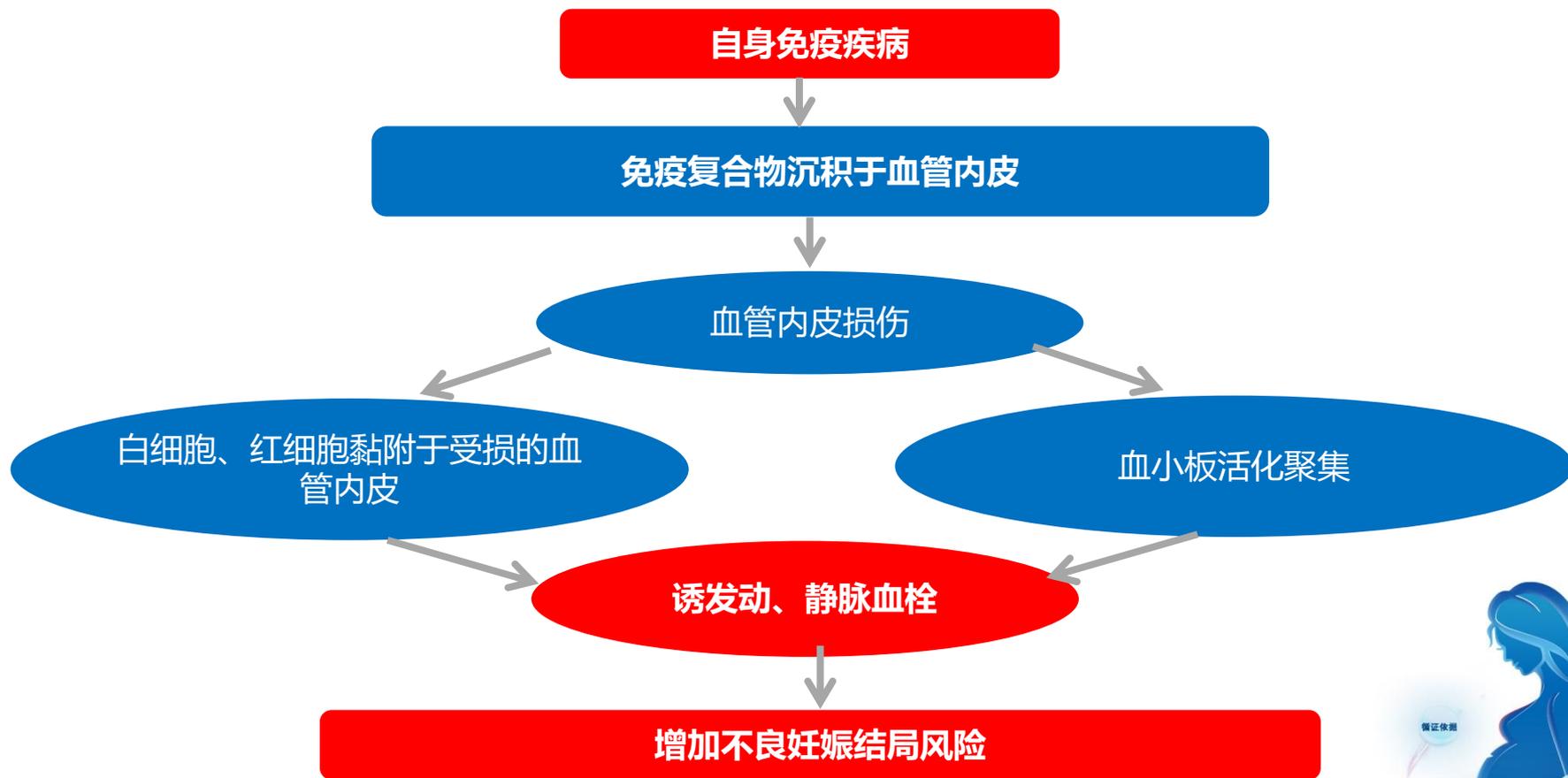


英国一项队列研究，纳入9589例类风湿性关节炎 (RA) 患者匹配年龄、性别、吸烟、体重指数、合并症和住院治疗的非RA患者 (N=95776)，评估RA患者发生PE和DVT的相对风险



自身免疫疾病增加VTE形成风险， 危及孕产妇及胎儿安全

自身免疫疾病对妊娠结局的影响



目 录

风湿免疫疾病与静脉血栓栓塞症（VTE）

孕产妇合并风湿免疫性疾病的VTE风险评估

孕产妇合并风湿免疫性疾病的VTE预防



经Caprini评估，SLE和APS是VTE中危患者

Caprini评分

1分项	2分项	3分项	5分项
<input type="checkbox"/> 年龄41-60周岁	<input type="checkbox"/> 年龄61-74周岁	<input type="checkbox"/> 年龄≥75周岁	<input type="checkbox"/> 脑卒中 (<1个月)
<input type="checkbox"/> 计划小手术 (<45min)	<input type="checkbox"/> 关节镜手术	<input type="checkbox"/> VTE史	<input type="checkbox"/> 择期关节置换术
<input type="checkbox"/> 体质指数 > 25 kg/m ²	<input type="checkbox"/> 大型开放手术(> 45 min)	<input type="checkbox"/> VTE家族史	<input type="checkbox"/> 髌、骨盆或下肢骨折
<input type="checkbox"/> 下肢肿胀	<input type="checkbox"/> 腹腔镜手术 (> 45 min)	<input type="checkbox"/> 凝血因子V Leiden突变	<input type="checkbox"/> 急性脊髓损伤 (<1个月)
<input type="checkbox"/> 静脉曲张	<input type="checkbox"/> 恶性肿瘤	<input type="checkbox"/> 凝血酶原G20210A突变	<input type="checkbox"/> 多发性创伤
<input type="checkbox"/> 妊娠或产后	<input type="checkbox"/> 卧床不起 (>72 h)	<input type="checkbox"/> 狼疮抗凝物阳性	
<input type="checkbox"/> 有不明原因或习惯性流产史	<input type="checkbox"/> 石膏固定	<input type="checkbox"/> 抗心磷脂抗体阳性	
<input type="checkbox"/> 口服避孕药或激素替代疗法	<input type="checkbox"/> 中央静脉通路	<input type="checkbox"/> 血清同型半胱氨酸升高	
<input type="checkbox"/> 脓毒症 (<1个月)		<input type="checkbox"/> 肝素诱发的血小板减少症	
<input type="checkbox"/> 严重肺病，包括肺炎 (<1个月)		<input type="checkbox"/> 其他先天性或获得性血栓形成倾向	
<input type="checkbox"/> 肺功能异常			
<input type="checkbox"/> 急性心肌梗死			
<input type="checkbox"/> 充血性心力衰竭 (<1个月)			
<input type="checkbox"/> 炎性肠病史			
<input type="checkbox"/> 卧床患者			



抗磷脂抗体综合征和风湿性疾病是内科常用风险评估模型Padua评分的风险因素

Padua风险评估模型

危险因素	评分
<input type="checkbox"/> 活动性恶性肿瘤，患者先前有局部或远端转移和(或) <input type="checkbox"/> 6个月内接受过化疗和放疗	3分项
<input type="checkbox"/> 既往静脉血栓栓塞症	
<input type="checkbox"/> 制动，患者身体原因或遵医嘱需卧床休息至少3d	
<input type="checkbox"/> 已有血栓形成倾向，抗凝血酶缺陷症，蛋白C或S缺乏，Leiden V因子、凝血酶原G20210A突变、 抗磷脂抗体综合征	2分项
<input type="checkbox"/> 近期 (≤1个月) 创伤和/或手术	
<input type="checkbox"/> 年龄≥70岁	1分项
<input type="checkbox"/> 心力衰竭和/或呼吸衰竭	
<input type="checkbox"/> 急性心肌梗死或缺血性卒中	
<input type="checkbox"/> 急性感染和/或 风湿性疾病	
<input type="checkbox"/> 肥胖(体质指数≥30 kg/m ²)	
<input type="checkbox"/> 正在接受激素替代治疗	



活动期系统红斑狼疮是RCOG指南中的3分项危险因素

孕前危险因素	分数	产科危险因素	分数
VTE 病史 (与手术相关的VTE病史除外)	4	本次妊娠发生子痫前期	1
与手术相关的VTE病史	3	ART/IVF (仅限于产前阶段)	1
已知的高危易栓症*	3	多胎妊娠	1
内科合并症, 如癌症、心力衰竭、 活动期系统性红斑狼疮 、炎症性多关节病或炎症性肠病、肾病综合征、I 型糖尿病合并肾病、镰状细胞病, 静脉吸毒者	3	自然分娩中转剖宫产	2
无明显诱因的家族史或一级亲属患与雌激素相关的VTE	1	择期剖宫产手术	1
已知的低危易栓症* (无VTE病史)	1	内旋转或外倒转术	1
年龄>35岁	1	产程延长 (> 24h)	1
肥胖 (BMI ≥ 30 = 1; BMI ≥ 40 = 2)	1或2	PPH (> 1升或需输血)	1
产次≥3	1	本次妊娠早产 (< 37 周)	1
吸烟	1	本次妊娠胎死宫内	1
静脉曲张	1		
新发或一过性危险因素	分数		
孕期或产褥期的手术 (除外急性会阴修复), 如阑尾切除术、绝育术	3		
妊娠剧吐	3		
卵巢过度刺激综合征 (仅限早孕期)	4		
当前系统性感染	1		
制动、脱水	1		

*高危易栓症: 抗凝血酶缺乏; 莱顿第V 因子及凝血酶原G20210A 双杂合突变, 或其中之一为纯合突变; 低危易栓症: 莱顿第V因子或凝血酶原G20210A 杂合突变。BMI: 体质指数; ART: 辅助生殖技术; IVF: 体外人工受精; PPH: 产后出血



经VTE风险评估，合并风湿免疫疾病的中高危孕妇应进行血栓预防

Caprini评分

- 低危：0~2分
- 中危：3~4分
- 高危：≥5分

Padua评分

- 低危：0~3分
- 高危：≥4分

RCOG评分

- 如果产前**总分**≥ 4，应考虑从**孕早期**开始预防血栓形成
- 如果产前**总分为3**，应考虑从**28周**起开始预防血栓形成
- 如果产后**总分**≥ 2，应考虑进行**至少10天**的血栓预防血栓
- 如果在产前入院，应考虑预防血栓形成
- 如果延长住院 (≥3天) 或在产褥期再次入院，应考虑进行血栓预防
- 如果有明确存在的出血风险，应由具有血栓形成和妊娠出血专业知识的血液学家协商，讨论血栓形成和出血的风险平衡并给出相应建议

目 录

风湿免疫疾病与静脉血栓栓塞症（VTE）

孕产妇合并风湿免疫性疾病的VTE风险评估

孕产妇合并风湿免疫性疾病的VTE预防



LMWH是诸多产科指南推荐VTE预防的首选药物

Queensland Clinical Guidelines
Translating evidence into best clinical practice

Maternity and Neonatal Clinical Guideline

Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis

Pharmacological

- Low molecular weight heparin (LMWH)
 - Agent of choice for antenatal thromboprophylaxis²
 - Does not cross placenta^{2,3}
 - No evidence of teratogenicity or increased risk of fetal bleeding⁴
 - Associated with fewer bleeding episodes compared with Unfractionated Heparin (UFH)²
 - Risk of HIT lower with LMWH than with UFH²
 - Risk of osteoporosis lower with LMWH than UFH²
 - Refer to Department of Health: Anticoagulation and prophylaxis using LMWH in adult inpatients^{2,5}
- Unfractionated heparin
- Warfarin:
 - Contraindicated antenatally for thromboprophylaxis
 - Consider postnatal only for prolonged thromboprophylaxis or treatment
 - If warfarin used pre-pregnancy recommence postpartum
 - Refer to Appendix A for pharmacological information

Note: LMWH, UFH and Warfarin are safe for breastfeeding mothers²

LMWH是产前和产后VTE预防的药物选择，不透过胎盘，无致畸或致胎儿出血的风险，较UFH出血、HIT和骨质疏松风险低

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists

Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium

Green-top Guideline No. 37a
April 2015

Low-molecular-weight heparin (LMWH)

LMWHs are the agents of choice for antenatal and postnatal thromboprophylaxis.

Doses of LMWH are based on weight. For thromboprophylaxis the booking or most recent weight can be used to guide dosing. [New 2015]

It is only necessary to monitor the platelet count if the woman has had prior exposure to unfractionated heparin (UFH).

Monitoring of anti-Xa levels is not required when LMWH is used for thromboprophylaxis.

Doses of LMWH should be reduced in women with renal impairment.

LMWH is safe in breastfeeding.

**LMWH是产前和产后血栓预防的首选考虑的药物
LMWH用于母乳喂养人群安全**

NICE accredited

The American College of Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

ACOG PRACTICE BULLETIN
Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists

What anticoagulant regimens are available for pregnant women?

Neither low-molecular-weight heparin nor unfractionated heparin cross the placenta, and both can be used in pregnancy. Vitamin K antagonists should be avoided in pregnancy with the possible exception of prevention of thromboembolism in women with a mechanical heart valve (\$5-\$7). Low-molecular-weight heparin is preferred over unfractionated heparin given its longer half-life, more predictable dose response, and improved maternal safety profile (21,

由于具有更长的半衰期，更可预测的剂量反应以及母体安全性更佳，LMWH优于UFH

CLINICAL GUIDELINES

blood advances

American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy

Recommendation 29

For women who require prophylaxis, the ASH Guideline panel suggests either standard- or intermediate-dose LMWH prophylaxis during the postpartum period (conditional recommendation, very low certainty in evidence about effects ⊕○○○).

对于需要VTE预防的孕妇，产后可使用标准剂量或中等剂量的LMWH进行预防。（唯一推荐的预防用药）

循证依据

一线指南



1. Queensland Clinical Guideline: VTE prophylaxis in pregnancy and the puerperium.
2. Bates SM, et al. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3317-3359.
3. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):e18-e34.
4. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top Guideline No. 37a).

指南对合并自身免疫疾病的妊娠患者的抗凝推荐

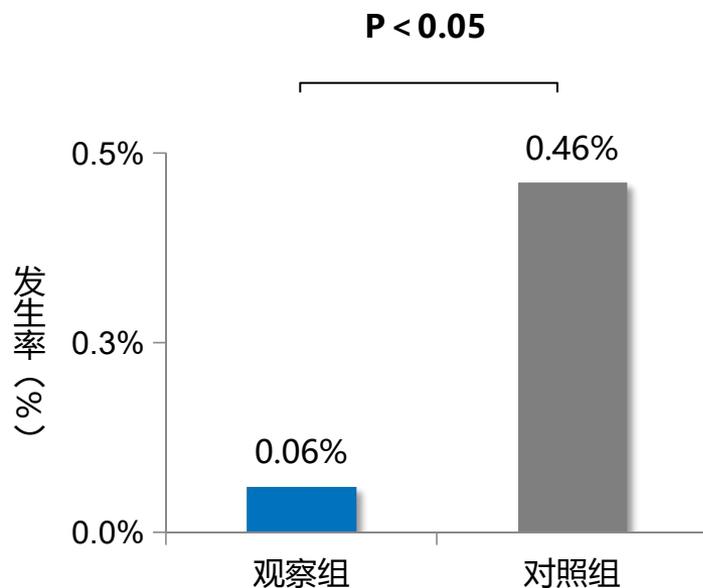
患者类型	建议
APL阳性患者	<ul style="list-style-type: none"> 对单纯抗磷脂抗体 (APL) 阳性而非典型APS患者, 既往无自然流产史或仅有1次<孕10周的自然流产者, 可单独使用低剂量阿司匹林(LDA, 50~75mg/d) 治疗, 不建议使用LMWH; 对合并典型APS的复发性流产 (RSA) 或既往有≥孕10周自然流产、胎死宫内、子痫前期、胎儿宫内生长受限(FGR)等胎盘功能不全病史者, 应联合使用LDA和LMWH; 计划受孕当月月经干净开始给予预防剂量LMWH, 并持续整个孕期(分娩前24~48h停药), 分娩后12~24h继续给药至少至产后2周, 期间可根据D-二聚体水平调节LMWH用量
既往有动静脉血栓史的APS患者	<ul style="list-style-type: none"> 计划受孕当月月经干净后使用治疗剂量的LMWH并联合LDA, 成功妊娠后, 持续用药至分娩前24~48h停药, 分娩后12~24h继续给药至少至产后6周
高危SLE患者	<ul style="list-style-type: none"> 处于SLE活动期、SLE肾炎活动期、高血压或服用≥ 10~20mg/d泼尼松等的SLE患者, 首先应联合风湿免疫科进行妊娠风险评估, 如不适合继续妊娠则建议终止妊娠; 如果能够继续妊娠, 联合使用LDA和预防剂量LMWH, 持续整个孕期(分娩前24~48h停药), 分娩后12~24h继续给药至少至产后6周。
对合并原发性SS的RSA患者	<ul style="list-style-type: none"> 不建议常规使用LMWH, 但要定期检测凝血功能, 严密观察胎儿、胎盘受累的临床表现, 给予针对性和选择性的抗凝治疗
对合并继发性SS的RSA患者	<ul style="list-style-type: none"> 若SS继发于SLE、APS等AID, 则按照SLE、APS选择LMWH给药方案



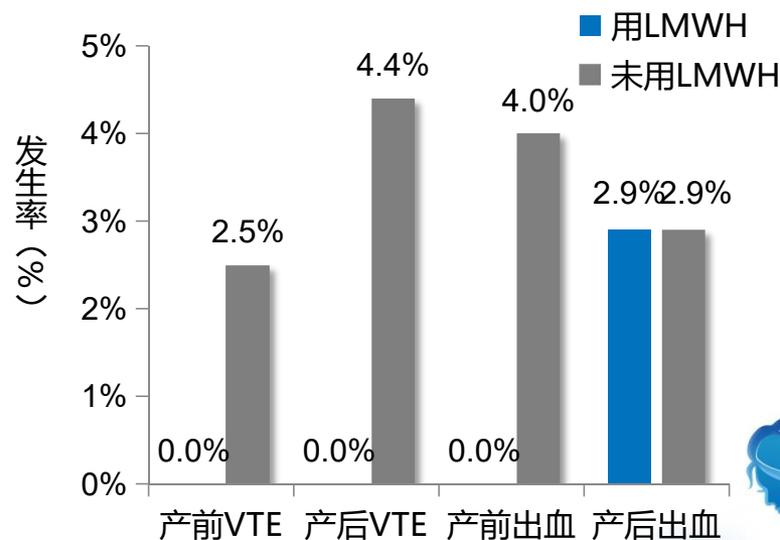
LMWH显著降低孕产妇VTE风险 且不增加出血风险

- 使用LMWH预防可显著降低VTE发生率
- 使用LMWH预防显著降低产前产后VTE风险，且并未增加出血风险

LMWH 预防对剖宫产产妇 VTE发生率的影响



原发性血小板增多症孕妇的VTE和出血比例



依诺肝素是唯一同时拥有内外科VTE防治适应症且循证证据最多的LMWH

MEDENOX研究¹

PRIME研究⁴

EXCLAIM研究²

APEX研究⁵

PRINCE1研究³

MAGELLAN研究⁶



1.Samama MM, et al. N Engl J Med. 1999 Sep 9;341(11):793-800.

2.Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Ann Intern Med.2010;153:8-18

3.Kleber FX,et al. Am Heart J 2003;145:614-21.

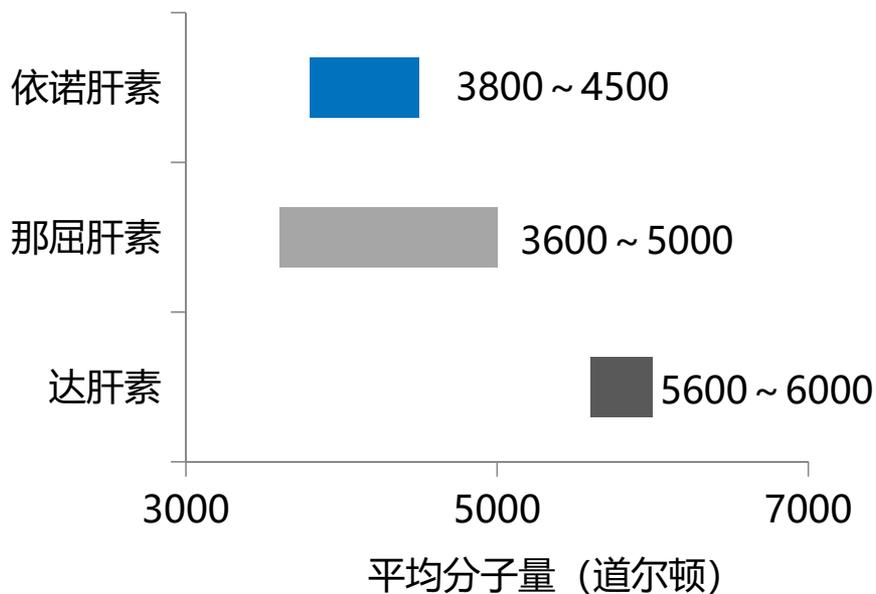
4.Lechler E,et alhaemostasis.1996;26(supple 2);49-56.

5. Cohen AT, et al. N Engl J Med. 2016 Aug 11;375(6):534-44.

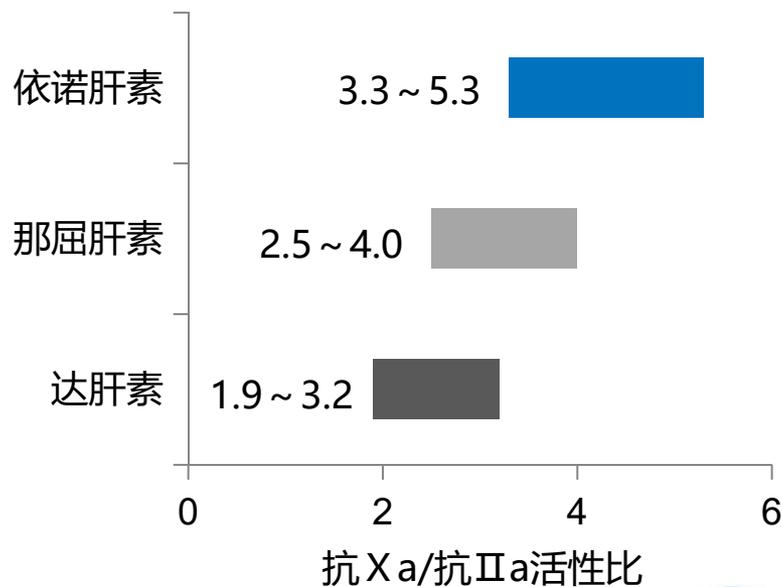
6. Cohen AT, et al. N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):513-23.

依诺肝素抗Xa/IIa比值高于那屈肝素、达肝素，同时兼顾疗效及安全性

不同LMWH的平均分子量¹



不同LMWH的抗Xa/抗IIa活性比¹



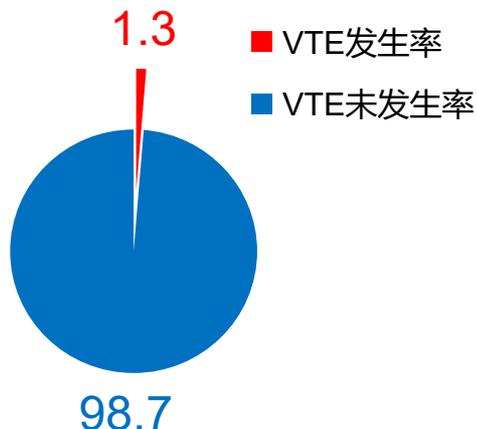
1. 李京, 等. 药物分析杂志. 2013; 33(10):1768-1773.

2. 臧乃凉, 等. 齐鲁医学杂志 2008; 23(5):464-466.

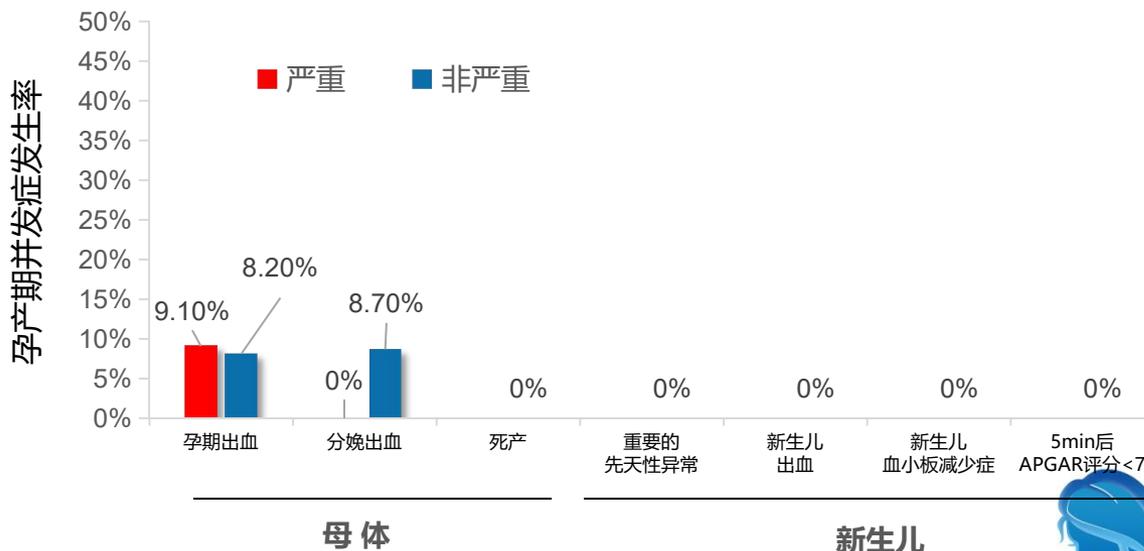
依诺肝素有效降低孕产妇VTE风险 且母胎安全性良好

- VTE疗效终点结果显示：VTE未发生率达98.7%，仅1.3%患者发生VTE事件
- 依诺肝素不引起死产、新生儿出血、新生儿异常、新生儿血小板减少症等不良反应，对母体和胎儿安全性良好

VTE疗效终点结果



母婴药物相关不良事件发生率



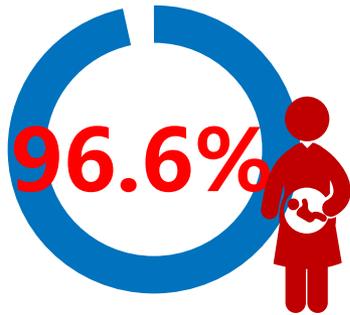
- 一项回顾性研究，共纳入使用依诺肝素的604名妇女的624次妊娠，其中依诺肝素用于49例血栓急性发作和574例血栓预防，旨在评估母亲、胎儿和新生儿的临床结局



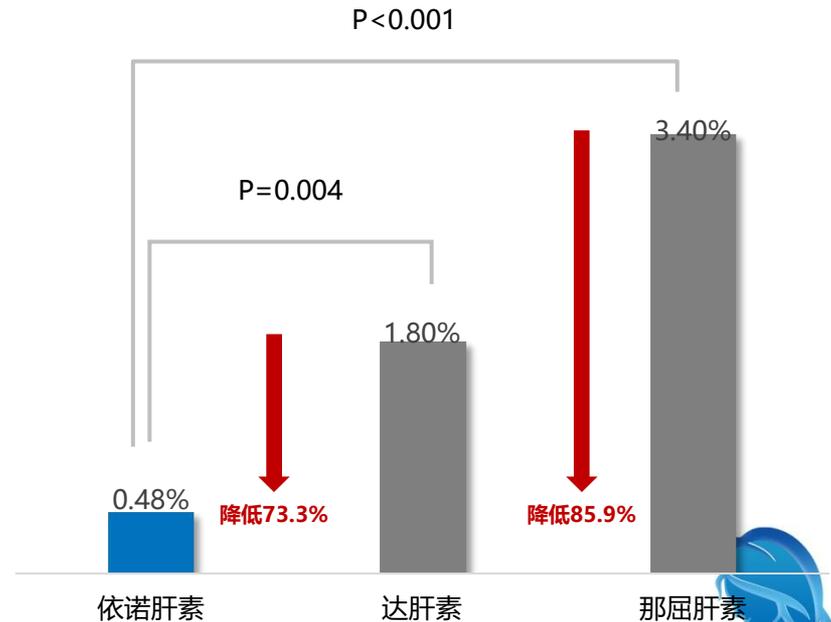
依诺肝素有效预防产妇VTE，过敏性皮炎发生率显著低于那屈肝素和达肝素

- LMWH预防VTE的产妇，96.6%成功分娩且胎儿存活；产妇VTE发生率0.86%，出血事件1.98%，其中依诺肝素组仅2例发生出血，且不确定与药物使用相关

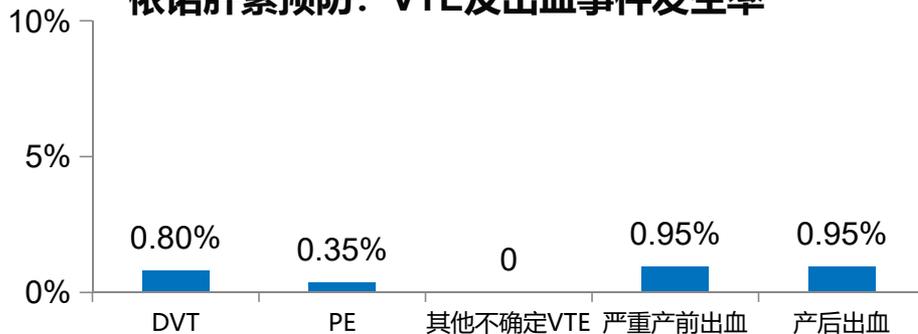
LMWH预防或治疗VTE的产妇：
96.6%成功分娩且胎儿存活



过敏性皮炎发生率比较



依诺肝素预防：VTE及出血事件发生率



- 系统综述与荟萃分析，纳入64项研究 (n=2777)，其中2603例使用LMWH预防VTE，使用依诺肝素的患者占43.8% (n=1142)，分析旨在评估LMWH对孕产妇的预防、治疗效果与安全性

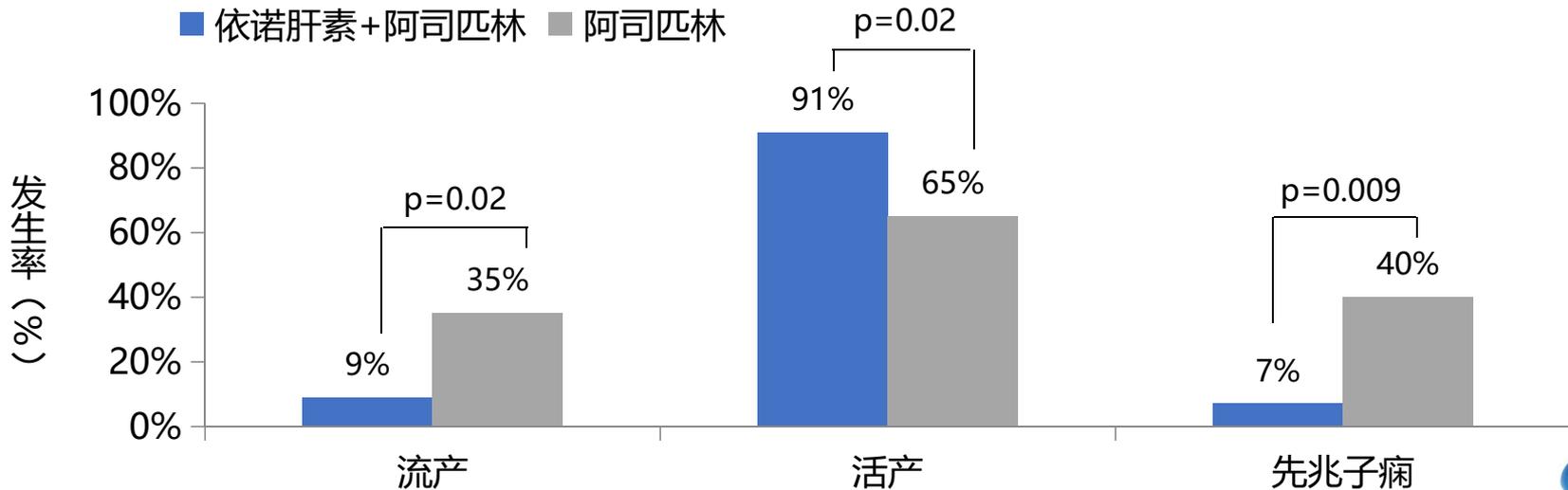


一线指南

依诺肝素用于合并APS的妊娠患者降低VTE风险 同时显著改善妊娠结局

- 在阿司匹林基础上添加依诺肝素在在妊娠或产褥期均**未发生血栓**，相较单用阿司匹林显著改善妊娠结局

两组患者妊娠和新生儿结局比较



前瞻性非随机研究，共纳入70例在妊娠期间患有APS的患者，患者被分为A、B两组，A组 (n=47)：接受阿司匹林 (81mg 每天一次) +依诺肝素 (40mg 皮下注射/天)；B组 (n=23)：接受低剂量阿司匹林单药治疗 (81mg 每天口服)，阿司匹林81 mg/d，第6周开始给药，阿司匹林给药至35周结束，依诺肝素至37周停止给药。主要终点：产妇结局：包括血栓栓塞、出血、妊娠高血压；新生儿并发症：包括早产、子宫内生长受限以及新生儿死亡



总结

01

自身免疫疾病好发于育龄期妇女，显著增加VTE风险，并可导致不良妊娠结局

02

VTE风险评估量表显示风湿免疫疾病是内外科患者的风险因素之一，合并风湿免疫疾病的中高危孕产妇应进行VTE预防

03

LMWH是众多产科指南推荐孕产妇预防VTE的首选药物，其中，依诺肝素降低孕产妇VTE风险同时不增加出血风险，并可改善不良妊娠结局



Thank You!

