· 继续教育 ·

HELLP 综合征的诊疗进展及围术期麻醉管理

韩传宝 黄河 蒋秀红

HELLP(hemolysis elevated liver enzymes low platelets)综合征是由 Weinstein^[1]在 1982 年首次提出,取其主要临床特征中的溶血(hemolysis)、肝酶升高(elevated liver enzymes)和血小板减少(low platelet)的英文第一个字母命名。HELLP 综合征可以是妊娠高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)的严重并发症,也可以在没有血压升高或无蛋白尿的情况下发生,还可在子痫前期出现临床症状之前发生,临床上多以剖宫产的方式终止妊娠^[2,3]。本文对 HELLP 综合征的诊疗进展及围术期麻醉管理进行简要概述。

HELLP 综合征的流行病学

据报道,HELLP 综合征的发生率一般为 0.5%~0.9%,其中重度子痫前期占 10%~20%,胎儿死亡率为 7%~20%^[4];孕产妇死亡率为 1%~24%,平均为 5%^[5]。经产妇和年龄大于 35 岁的产妇为高危人群;HELLP 综合征常于孕中晚期发病,发病高峰期一般在孕期 27~34 周^[3],其中产前发病的约占 70%,产后发病的约占 30%^[6]。并发肝包膜下破裂出血为严重的类型,非常罕见,发生率为 1/22.5 万~1/4.5 万,孕产妇死亡率高达 18%~86%^[7]。

HELLP 综合征的发病机制

HELLP 综合征发病机制尚不清楚,一般认为,其主要病理改变与 HDP 相似^[8]。目前多数学者认为,HDP 的基础病使血管痉挛、血管内皮细胞损伤后,胶原组织暴露以及纤维蛋白沉积,血小板与胶原组织接触、并被激活活化,释放内源性二磷酸腺苷和血栓素 A₂(TXA₂),使血小板发生聚集,血小板消耗性减少。受损的血管内皮细胞合成扩血管物质前列环素减少,导致血管进一步收缩,红细胞通过上述受损的血管和纤维蛋白沉淀网时变形裂解而致微血管内溶血;肝脏血管痉挛,肝窦及肝实质内纤维蛋白沉积梗死,导致肝细胞局灶性缺血坏死,肝酶升高,严重时因肝静脉压力升高,引发肝血管破裂出血^[7]。

近来研究表明,长链 3 羟酰基辅酶 A 脱氢酶(long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase, LCHAD)缺乏可能参与了 HELLP 综合征的发病^[9]。LCHAD 是脂肪酸氧化代谢的关键性酶,LCHAD 缺乏可损害氧化磷酸化

和 ATP 的产生,从而产生较多的脂质过氧化物,作用于肝脏引起 HELLP 综合征和妊娠期急性脂肪肝。

另外,有研究认为,自身免疫因素在 HELLP 综合征发生中起的作用越来越受重视,母胎免疫耐受机制破坏,导致母体对胎儿产生免疫排斥反应,可能是 HELLP 综合征发病的主要原因^[8]。这可能是激素治疗 HELLP 综合征的理论依据。

HELLP 综合征的临床表现

虽然 HELLP 综合征临床症状以溶血、肝酶升高和血小板减少为主要特征,但其临床表现呈非典型性、多样化、多系统性损害。首发的临床表现多为消化系统和右上腹部症状,典型的表现为右上腹压痛或触痛,伴或不伴有恶心呕吐,也可有黄疸、头痛、出血倾向等表现。严重的 HELLP 综合征可引发心、肺、脑功能障碍、凝血功能紊乱、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肾功能衰竭、肝包膜下血肿甚至肝破裂。Sibai 等^[6]对 442 例 HELLP 综合征患者的并发症进行调查分析,结果表明肺水肿的发生率为 6%、胎盘早剥 16%、弥散性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation, DIC)21%、急性肾功能衰竭 7.7%、肝破裂 0.9%、视网膜剥离 0.9%。

HELLP 综合征的诊断与鉴别诊断

HELLP 综合征的临床表现仅作为辅助诊断,实验室检查才是确诊的依据^[3]。目前主要诊断依据为美国 Tennessee 大学的实验室诊断标准^[10]:(1)血管内溶血:外周血涂片见变形红细胞,总胆红素 $\geq 20.5 \mu\text{mol/L}$,乳酸脱氢酶 $\geq 600 \text{ U/L}$;(2)肝酶升高:天冬氨酸转氨酶(AST) $> 70 \text{ U/L}$ 或丙氨酸转氨酶(ALT) $\geq 40 \text{ U/L}$;(3)血小板减少:血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 。最近研究表明,乳酸脱氢酶和网织红细胞水平升高、血清结合珠蛋白水平降低是诊断 HELLP 综合征更为敏感的指标^[11]。此外,HELLP 综合征可分为完全性和部分性两种类型。完全性 HELLP 综合征为以上 3 项实验室指标均异常;部分性 HELLP 综合征为以上 3 项指标中有任一项或两项异常。根据血小板减少的程度,可将 HELLP 综合征分为 3 级^[12]: I 级,血小板 $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$; II 级, $50 \times 10^9/\text{L} < \text{血小板} \leq 100 \times 10^9/\text{L}$; III 级, $100 \times 10^9/\text{L} < \text{血小板} \leq 150 \times 10^9/\text{L}$ 。其中,孕产妇严重并发症发生率: I 级为 40%~60%, II 级为 20%~40%, III 级约为 20%。强调 HELLP 综合征的分类分级管理,既有利于孕产妇严重并发症的风险评估,又重点关注了疾病的进展性变化,同时对疾病治疗的效果也提供了重要的评价依据^[2]。

DOI:10.12089/jca.2018.01.024

作者单位:210036 南京市,江苏省妇幼保健院麻醉科

通信作者:蒋秀红,Email: 1063948684@qq.com

HELLP 综合征的临床症状不典型,临床表现多样,容易误诊、漏诊。在诊断时应注意与腹痛有关的疾病如胃肠炎、胆囊炎、肾结石和肾盂肾炎等鉴别;与血小板减少有关的疾病如特发性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症性综合征和系统性红斑狼疮等鉴别;与黄疸有关的疾病如妊娠急性脂肪肝、妊娠病毒性肝炎、妊娠胆汁淤积症等鉴别^[12]。

HELLP 综合征的再认识

随着我国二孩政策的放开,高龄孕妇越来越多,HELLP 综合征的发生有逐渐增多的趋势,应引起高度重视。首先,HELLP 综合征是以妊娠为始动因素诱发的一种疾病,其临床表现多样,从无症状到自发性肝破裂,严重程度不一,甚至可危及母婴生命。因此,对妊娠期孕妇尤其是高龄、多次妊娠孕妇应定期产检,密切观察。其次,HELLP 综合征是“进展性”疾病,无论是早期诊断、早期干预、早期治疗,都要充分考虑其“进展性”的特点^[12],这要求在下一步治疗或急症处理中,不能仅仅满足于治疗“达标”,而要有避免其继续发展的治疗理念,有时终止妊娠可能是唯一的选择。

HELLP 综合征的治疗

HELLP 综合征进展快,诊断一旦成立,应立即进行综合干预治疗。干预方案应综合考虑孕妇病情程度、胎儿状态及孕周数,以确定妊娠终止的最佳时机及方式^[3, 10, 11]。现在普遍认为,孕周 >34 周,或胎肺已成熟是终止妊娠的确切指征;如 27 周 $<$ 孕周 <34 周,建议在充分评估孕妇和应用激素 48 h 内终止妊娠;如孕周 <27 周,建议应用激素治疗,如孕妇及胎儿情况稳定,且无其他严重并发症,可在严密监测下采取期待治疗,以适当延长孕周^[3, 4, 11]。治疗措施多采用以解痉、降压等对症治疗为主,以激素和根据指征输注血小板及凝血因子为辅的治疗方案。

虽然对使用激素治疗存有争议,但多数临床研究认为,糖皮质激素有促进胎肺成熟、稳定细胞膜、降低血管通透性、改善微循环、降低肝酶、抑制免疫反应、增加新生儿存活率、促进血小板生成的作用,也有降低平均动脉压、增加患者尿量、减少降压药的使用等作用^[3]。值得注意的是,终止妊娠是治疗 HELLP 综合征的根本措施,也常常是治疗 HELLP 综合征急症的首选方案^[3, 7]。

HELLP 综合征的围术期麻醉管理

麻醉方式选择 由于 HELLP 综合征进展性的疾病特点,孕妇的血小板多呈进行性下降,HELLP 综合征患者剖宫产多采用全身麻醉^[3]。但有研究表明,血小板计数 $>80 \times 10^9/L$ 的患者采用椎管内麻醉相对安全^[3]。即便如此,仍建议剖宫产术后尽早拔除硬膜外导管,因为 HELLP 综合征有产后加重,血小板继续下降的可能^[3]。最近一项调查显示,对血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ 和国际标准化比值(INR)正常的 HELLP 综合征患者,仍有 36.1% 的麻醉医师选择全身麻醉^[13]。

血压控制 对重度 HDP 并发 HELLP 综合征患者,控制血压是较为关键的环节。降压的目的是预防心脑血管意外和胎盘早剥等严重母胎并发症。收缩压 ≥ 160 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 110 mm Hg 的高血压患者应进行降压治疗。降低血压的目标为收缩压 $140 \sim 150$ mm Hg,舒张压 $90 \sim 100$ mm Hg^[3]。如患者并发器官功能损伤,收缩压应控制在 $130 \sim 139$ mm Hg,舒张压应控制在 $80 \sim 89$ mm Hg。降压过程应力求平稳,不可波动过大,且血压不可低于 $130/80$ mm Hg,以保证子宫胎盘血流灌注^[2]。如出现严重高血压,或急性左心功能衰竭时,需要紧急降压,降压幅度以平均动脉压的 $10\% \sim 25\%$ 为宜^[2]。

硫酸镁是子痫治疗的一线药物,也是重度子痫前期预防子痫发作的预防用药^[10, 11]。对 HELLP 综合征患者,不论血压高低,均应预防性地应用硫酸镁^[3, 11]。其他降压药可选用拉贝洛尔、尼卡地平、酚妥拉明、硝酸甘油、美托洛尔等。

液体管理 如同 HDP 一样,HELLP 综合征患者通常不推荐扩容治疗^[11],但严格的限制液体可导致肾功能衰竭^[3],因此,围术期应根据严密的循环监测,包括有创血压、中心静脉压(CVP)、每搏量变异度(SVV)、尿量等综合判断输入液体的量,同时注意晶胶结合,必要时补充血浆和白蛋白。对肾功能正常的患者,不建议采用常规输液的方法治疗少尿,也不建议应用多巴胺或呋塞米^[2, 3]。

HELLP 综合征患者应维持 $Plt > 50 \times 10^9/L$ ^[3],对 $Plt < 50 \times 10^9/L$ 且血小板数量迅速下降或者存在凝血功能障碍时应考虑输注血小板;剖宫产前建议输注血小板;当 $Plt < 20 \times 10^9/L$ 时,即使是阴道分娩,也强烈建议输注血小板^[14]。如果发生了 DIC 或凝血功能障碍,应及时输注新鲜血浆和补充凝血因子^[3]。

麻醉管理 对 HELLP 综合征患者术前应进行包括心电图、血小板计数、凝血功能和肝肾功能在内的全面检查,并进行交叉配血和输血准备,必要时进行输注血小板的准备。术前插入导尿管以精确评估尿量;推荐常规进行有创血压监测;中心静脉压监测仅在少尿、肺水肿和怀疑心脏病变时应用^[3];伴有肝功能障碍的患者应进行血糖监测,以防低血糖发生;如患者存在低蛋白血症,应及时补充白蛋白。

所有 HELLP 综合征患者实施全身麻醉时均应按饱胃患者处理,采用快速诱导气管插管麻醉。麻醉诱导前置左倾平卧位并充分吸氧去氮。麻醉用药以选择起效快、作用时间短且对患者血流动力学、肝肾功能和胎儿影响小的药物为原则。丙泊酚代谢快,无蓄积作用,是较好的选择,但对血循环不稳定的患者可引起血压显著下降,这时常选用依托咪酯诱导。瑞芬太尼起效快,半衰期短,代谢不依赖肝肾功能,且对新生儿影响小;对高危患者,不仅能减少对肝功能的影响,而且能提供稳定的血流动力学,因而是常用的诱导药^[3]。尽管吸入麻醉药对胎儿影响小,但有抑制子宫收缩和代谢后有一定的肝肾毒性而较少选用。但异氟醚几乎不在体内代谢且有一定的扩血管作用,可用于 HELLP 综合征患者的麻醉;肌松药顺式阿曲库铵 Hoffman 消除,代谢不依赖肝肾功能,

亦可选用;氯胺酮因有交感活性和致癫痫样作用而被禁用。

胎儿娩出后,促进子宫收缩常应用缩宫素,而麦角新碱可引起高血压危象,应慎用;米索前列醇虽可引起血压升高,但通常升压幅度不大,可在密切监测下应用^[3]。虽然大多数 HELLP 综合征患者的血压、血小板和肝酶可在产后 48~96 h 恢复正常,但仍有部分患者可于产后加重,出现出血、DIC、子痫甚至是肝破裂。因此,术后建议将 HELLP 综合征剖宫产的患者转入 ICU,以便密切观察,及时处理^[3]。

严重并发症的处理 HELLP 综合征并发肝包膜下破裂出血实为罕见,但却极其危重,且容易漏诊、误诊,应引起高度重视。右肝膈面是子痫前期肝包膜下血肿的好发部位^[15]。在严密监测下,如肝包膜下血肿不增大,患者血流动力学稳定,一般情况下可保守治疗,但应在治疗基础疾病的同时,采用影像学手段密切观察血肿变化,同时避免外源性压迫肝脏,避免腹压骤增。对剖宫产患者,胎儿娩出时按压宫底尽量轻柔,避免按压上腹部。一旦发生破裂或患者情况恶化,应立即手术治疗,其中大量出血或持续出血是剖腹探查的绝对指征。

对大量出血并发 DIC 的患者,治疗的关键是积极输注血浆、血小板,补充凝血因子和纤维蛋白原等,同时纠正机体酸碱、电解质紊乱,输注适量红细胞以维持机体足够的携氧功能。文献报道重组活化 VIIa 因子纠正产后大量出血作用显著^[16]。重组活化 VIIa 因子可通过激活组织因子(TF)激活外源性凝血途径,同时,也可通过 TF-VIIa 复合物激活 IX、X 因子激活内源性凝血途径,从而达到显著的止血效果;但也有大量血栓沉积于微循环,导致器官功能衰竭的风险。因此建议,重组活化 VIIa 因子仅在大量输血后出现难以控制出血的情况下应用^[16]。在充分纠正机体内环境、输注血小板和补充凝血因子的情况下,如止血仍不奏效,则行纱布填塞、肝动脉结扎或局部肝切除,术后放置引流^[7]。

妊娠终止 72 h 后,如血肌酐、胆红素、肝酶仍升高,出现急性肾衰竭、肝功能障碍和脑功能障碍,可选择连续血液净化治疗,及时清除体内代谢废物、大量炎症介质和多余水分,调控机体内环境稳定,从而有利于心、肝、肾、脑等功能的逐步恢复^[3]。当肝破裂出血不能控制或发生急性肝衰竭时,肝移植则是值得推荐的选择^[3]。

综上所述,HELLP 综合征是一种以妊娠为始动因素诱发的与 HDP 相类似的疾病。临床诊疗上应高度重视其“进展性”疾病的特点,做到早期诊断,积极综合治疗,适时终止妊娠。HELLP 综合征患者的麻醉选择应根据患者的血小板计数、凝血功能和循环情况等综合决策;急危重患者多选用全身麻醉,同时应联合产科、麻醉科、ICU 和儿科等多学科积极处理,以最大程度地保障母婴安全。

参 考 文 献

[1] Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension

in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 142(2):159-167.

- [2] 中华医学会妇产科学分会妊娠高血压疾病学组. 妊娠高血压疾病诊治指南(2015). *中华围产医学杂志*, 2016, 19(3): 161-169.
- [3] del-Rio-Vellosillo M, Garcia-Medina JJ. Anesthetic considerations in HELLP syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2016, 60(2): 144-157.
- [4] Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2009, 26(9): 8.
- [5] Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, et al. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181(4): 924-928.
- [6] Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169(4): 1000-1006.
- [7] Wilson SG, White AD, Young AL, et al. The management of the surgical complications of HELLP syndrome. *Ann R Coll Surg Engl*, 2014, 96(7): 512-516.
- [8] Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 166(2): 117-123.
- [9] Lamireau D, Feghali H, Redonnet-Vernhet I, et al. Acute fatty liver in pregnancy: revealing fetal fatty acid oxidation disorders. *Arch Pediatr*, 2012, 19(3): 277-281.
- [10] Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 1999, 42(2): 381-389.
- [11] Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113715.
- [12] 杨孜. 妊娠合并 HELLP 综合征管理. *中华产科急救电子杂志*, 2012, 1(1): 17-20.
- [13] Basaran B, Cekebioglu B, Basaran A, et al. Anesthetic practices for patients with preeclampsia or HELLP syndrome: A survey. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2016, 17(3): 128-133.
- [14] Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, et al. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(3): 618-627.
- [15] Aloizos S, Seretis C, Liakos N, et al. HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J Obstet Gynaecol*, 2013, 33(4): 331-337.
- [16] Leighton BL, Wall MH, Lockhart EM, et al. Use of recombinant factor VIIa in patients with amniotic fluid embolism: a systematic review of case reports. *Anesthesiology*, 2011, 115(6): 1201-1208.

(收稿日期:2016-12-04)