

妊娠合并血小板减少与新生儿转归的分析

晁爽 曾超美 刘捷

(北京大学人民医院儿科,北京 100044)

[摘要] 目的 探讨不同病因所致妊娠血小板减少与新生儿转归的关系。方法 选择2009年1月至2010年12月140例妊娠合并血小板减少的孕妇及其新生儿,孕妇根据血小板减少的病因分为4组:妊娠期血小板减少症(GT)组($n=94$);妊娠合并免疫性血小板减少性紫癜(ITP)组($n=30$);妊娠合并其他血液系统疾病(再障、骨髓增生异常综合征)组($n=12$);其他原因组($n=4$):妊娠期高血压综合征(PIH)、妊娠合并系统性红斑狼疮(SLE)、妊娠合并酒精性肝硬化等。比较4组新生儿的转归。结果 GT组早产率11.3%,ITP组早产率16.7%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。妊娠合并其他血液系统疾病组早产率53.8%,明显高于GT组($P<0.01$)和ITP组($P<0.05$)。GT组和ITP组中分别有2例(2%)和4例(13%)患新生儿先天性被动免疫性血小板减少症,其发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。ITP组中1例(3%)患ITP,1例(3%)患Evans综合征。妊娠合并其他血液系统疾病组1例(8%)患颅内出血。其他原因组中1例(25%)患新生儿狼疮综合征。结论 不同病因所致妊娠期血小板减少可致不同的围产期母婴结局。 [中国当代儿科杂志,2011,13(10):790-793]

[关键词] 妊娠;血小板减少;新生儿

[中图分类号] R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)10-0790-04

Thrombocytopenia in pregnancy and neonatal outcomes

CHAO Shuang, ZENG Chao-Mei, LIU Jie. Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China (Liu J, Email:yy.lovej@163.com)

Abstract: Objective To study the relationship between thrombocytopenia in pregnancy associated with various causes and neonatal outcomes. **Methods** Medical records of 140 pregnant women with thrombocytopenia in pregnancy and the neonatal outcomes from January 2009 to December 2010 were reviewed retrospectively. The pregnant women were classified into four groups according to the causes of thrombocytopenia: gestational thrombocytopenia (GT; $n=94$), pregnancy with immune thrombocytopenic purpura (ITP; $n=30$), pregnancy with other hematological disease (aplastic anemia or myelodysplastic syndrome; $n=12$), and other causes ($n=4$): pregnancy induced hypertension syndrome, pregnancy with systemic lupus erythematosus, and pregnancy with alcoholic cirrhosis. The neonatal outcomes in the four groups were compared. **Results** The premature birth rates in the GT and the ITP groups were 11.3% and 16.7%, respectively. There was no significant difference between the two groups. The premature birth rate in the other hematological disease group was 53.8%, which was significantly higher than that in the GT ($P<0.01$) and the ITP groups ($P<0.05$). Congenital passive immune thrombocytopenia was found in 2 neonates (2%) in the GT group and in 4 neonates (13%) in the ITP group ($P<0.05$). In addition, other diseases were also observed in neonates in the ITP group, including 1 case (3%) of ITP and 1 case (3%) of Evans syndrome. Intracranial hemorrhage occurred in one neonate (8%) in the other hematological disease group. Neonatal lupus syndrome was found in 1 case (25%) in the other causes group. **Conclusions** Thrombocytopenia in pregnancy associated with different causes may result in different neonatal outcomes. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(10):790-793]

Key words: Pregnancy; Thrombocytopenia; Neonate

妊娠合并血小板减少是妊娠期常见合并症之一,可由多种原因引起。目前国内外鲜见分析妊娠合并血小板减少的各类病因与胎儿或新生儿不同转归之间相关因素的文献报道。本研究分析了我院

2009年1月至2010年12月间140例妊娠合并血小板减少的孕妇及其分娩的死胎或新生儿的临床资料,以便指导临床工作。

[收稿日期]2011-04-21;[修回日期]2011-06-02

[作者简介]晁爽,女,博士,主治医师。

[通信作者]刘捷,主任医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2009年1月至2010年12月患妊娠合并血小板减少的140例孕妇(初产妇105例,经产妇35例),年龄20~43岁,平均29.4岁,孕周 $26^{+1} \sim 42^{+1}$ 周,平均 38^{+2} 周。以血小板 $<100 \times 10^9/L$ 为诊断血小板减少的标准。根据病因分为以下4组:①妊娠期血小板减少症(GT)组,94例(67.1%),妊娠前血小板正常,妊娠时血小板轻度减少($50 \sim 99 \times 10^9/L$),血象除血小板减少外均无异常,一般于妊娠晚期发生,分娩2个月后血小板恢复正常,无孕妇出血或者新生儿出血的表现^[1]。②妊娠合并免疫性血小板减少性紫癜(ITP)组,30例(21.4%),为妊娠前已确诊为ITP,或妊娠期经骨髓穿刺及血小板相关抗体检查确诊,其中妊娠前确诊16例,妊娠期确诊14例。③妊娠合并其他血液系统疾病组,12例(8.6%),其中再生障碍性贫血(AA)7例,骨髓增生异常综合征(MDS)5例,均经骨髓穿刺确诊(AA、MDS组)。7例AA中3例在妊娠前确诊,5例MDS中4例在妊娠前确诊。④其他原因组,4例(2.8%),包括妊娠期高血压综合征(PIH)1例(0.7%),妊娠合并系统性红斑狼疮(SLE)2例(1.4%),妊娠合并酒精性肝硬化(AC)1例(0.7%)。

1.2 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件对计数资料进行检验,数据以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇妊娠期实验室检查

GT组血小板均 $>50 \times 10^9/L$ 。ITP组和AA、MDS组 $\leq 50 \times 10^9/L$ 者分别占80%和67%,与GT组比较, χ^2 值分别为93.25和58.56,均 $P < 0.01$,提示ITP组和AA、MDS组孕妇血小板降低的程度明显高于GT组。ITP组与AA、MDS组比较, χ^2 为0.27, $P > 0.05$,差异无统计学意义。见表1。

表1 各组孕妇血小板计数比较 [例(%)]

组别	例数	血小板计数($\times 10^9/L$)		
		<20	20~50	>50
GT	94	—	—	94(100)
ITP	30	11(37)	13(43)	6(20) ^a
AA、MDS	12	5(42)	3(25)	4(33) ^a
其他原因	4	—	2(50)	2(50)

a: 与GT组比较, $P < 0.01$

2.2 孕期治疗情况

各组均给予维生素C、B、叶酸、铁剂等药物治疗。GT组如血小板下降较明显(血小板 $50 \sim 55 \times 10^9/L$)予糖皮质激素(泼尼松每日40~60mg口服,5d后逐渐减量)治疗;ITP组予糖皮质激素及免疫球蛋白治疗(血小板 $>20 \times 10^9/L$ 者,泼尼松每日40~60mg口服5d后逐渐减量;血小板 $<20 \times 10^9/L$ 者,除泼尼松外,丙种球蛋白20g/d静脉点滴,共5d);AA和MDS组采用糖皮质激素(有出血倾向时泼尼松每日30~60mg口服)、免疫球蛋白(血小板 $<20 \times 10^9/L$ 者,丙种球蛋白20g/d静脉点滴,共3d)及对症输注红细胞和血小板治疗(少量多次输注红细胞,使血红蛋白平时维持在60g/L以上,产前维持在80g/L以上;血小板 $<20 \times 10^9/L$ 或有出血倾向时输注新鲜血小板);其他原因组以对症治疗为主。

2.3 新生儿情况

140例孕妇共产胎儿及新生儿144例(含双胎4对),平均胎龄 38^{+2} 周,平均出生体重3181g。其中死胎1例,流产1例,生后重度窒息放弃治疗后死亡3例(含双胎1对),余139例(含双胎3对)存活。于生后1、3、5、7d监测血常规。

2.3.1 新生儿胎龄构成比比较 GT组产胎儿及新生儿97例(含双胎3对),其中早产11例(11%,含双胎2对,死胎1例)。ITP组产新生儿30例,其中早产5例(17%),ITP组早产率与GT组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.21, P > 0.05$)。AA、MDS组共产新生儿13例,其中早产7例(54%,含双胎1对,流产1例),早产率明显高于GT组($\chi^2 = 12.19, P < 0.01$)和ITP组($\chi^2 = 4.52, P < 0.05$)。见表2。

表2 各组新生儿胎龄构成比比较 [例(%)]

组别	例数	早产儿	足月产儿	过期产儿
GT	97	11(11)	85(88)	1(1)
ITP	30	5(17)	25(83)	—
AA、MDS	13	7(54) ^{a,b}	6(46)	—
其他原因	4	—	4(100)	—

a: 与GT组比较, $P < 0.01$; b: 与ITP组比较, $P < 0.05$

2.3.2 新生儿疾病及预后 GT组和ITP组中各有2例(2%,早产儿及足月儿各1例)和4例(13%,早产儿1例、足月儿3例)患新生儿先天性被动免疫性血小板减少症(抗血小板抗体PAIgG阳性),两组中先天性被动免疫性血小板减少症患儿比例的差异有统计学意义($\chi^2 = 4.21, P < 0.05$)。6例患先天性被动免疫性血小板减少症的新生儿均因血

血小板小于 $30 \times 10^9/L$ 予地塞米松(每次 $0.5 \sim 1 \text{ mg/kg}$, $1 \sim 2$ 次/d, 共 3 d)和免疫球蛋白(每日 1 g/kg , 共 2 d)静脉点滴冲击治疗,后改为泼尼松口服(每日 $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$),病情稳定后逐渐将激素减量直至停药。血小板恢复最慢者于生后 19 d 上升至正常;激素使用时间最长者减量口服泼尼松至生后 2 个月;所有患儿抗血小板抗体 PAIgG 均在生后 2 个月内转阴。

GT 组中 2 例(2%)新生儿患先天性被动免疫性血小板减少症,随访产妇,其中 1 例产妇产后至今 1 年,血小板一直正常;而另 1 例产妇产后血小板虽曾较快恢复正常,但产后 6 个月再次出现血小板减低($52 \times 10^9/L$)。因产妇拒绝,均未行骨髓穿刺。

ITP 组中有 1 例(3%)足月儿患 ITP(抗血小板抗体 PAIgA、PAIgM 阳性,而 PAIgG 阴性),1 例(3%)足月儿患 Evans 综合征(血小板减少伴贫血,抗人球蛋白试验阳性,血小板抗体及其他免疫学检查阴性)。经治疗后血小板均于生后 2 周内恢复正常。ITP 患儿抗血小板抗体 PAIgA 和 PAIgM 于生后 2 个月转阴,现仍在随访中。Evans 综合征患儿抗人球蛋白试验于生后 3 个月逐渐转阴,随访其母,发现其抗核抗体阳性。

其他血液系统疾病(AA、MDS)组中,1 例(8%)患颅内出血(早产儿,母患 MDS),治疗后恢复良好,矫正胎龄 12 个月时随访无神经系统后遗症发生。3 例(23%)放弃治疗后死亡(均为早产儿、母患 AA),其中 1 对双胎为 29⁺⁵周,另 1 例 32⁺⁵周,均因重度窒息于生后 30 min 后死亡。

其他原因组中,1 例(25%,母患 SLE)患新生儿狼疮综合征(皮肤狼疮样皮疹,抗 SSA 抗体阳性,抗核糖体抗体阳性,抗核抗体阳性),生后 3 个月皮疹消退,自身抗体于生后 6 个月转阴。

3 讨论

妊娠合并血小板减少是孕期常见的合并症,国外文献报道发生率约为 6%~10%^[1]。不同原因引起的血小板减少,其围产期结局有很大不同^[2]。其中,最主要的原因是 GT^[3]。国外有报道 GT 占妊娠合并血小板减少总病例的 73.6%^[4],本研究显示 GT 占 67.1%,同时发现 GT 孕妇所产新生儿中有 2 例发生先天性被动免疫性血小板减少症,其中 1 例于生后 6 个月再次出现血小板减少。提示虽然 GT 是一种良性的自限性疾病,对孕妇和胎儿均不增加出血风险,但因其本身并无可以确诊的实验室指标,

而是一个除外诊断^[1],可能存在误诊,故需动态监测产妇和新生儿血小板数量,警惕非常状态下新生儿血小板减少症发生。

本研究中 ITP 占 21.4%,妊娠合并 AA 和 MDS 占 8.6%,PIH 仅 1 例,与国外报道不符^[4],考虑主要与我院血液系统相关疾病的产妇数量较多有关。

一般认为,妊娠合并 ITP 患者妊娠前多有 ITP 病史,而 McCrae^[1]报道妊娠前诊断 ITP 者占 2/3,妊娠期首次诊断者占 1/3。本研究中妊娠期首次诊断 ITP 者比例占 46.7%(14/30),这可能与妊娠期雌激素水平增高,抑制血小板生成和增加脾脏对与抗体结合的血小板的吞噬和破坏作用有关^[5]。文献报道,孕母患 ITP 的新生儿中血小板减少发生率为 12%~22.6%,颅内出血发生率约为 1%~3%^[6];本研究发现先天性被动免疫性血小板减少症者占 13%,与文献报道相符。

ITP 和 GT 对母婴的围产期影响不同,二者的鉴别非常重要,虽然血小板抗体阳性已作为诊断 ITP 的主要指标之一^[7],但有报道高达 40% 的 ITP 患者未发现抗血小板抗体^[8]。与 ITP 的自身免疫功能异常导致血小板大量破坏不同,GT 主要是血小板分布异常而不是血小板破坏增加^[9],GT 患者的血小板减少不会引起骨髓巨核细胞代偿增生,因此可行骨髓穿刺检查确诊鉴别。在治疗上,妊娠合并 ITP 主要的治疗药物是糖皮质激素和免疫球蛋白,由于糖皮质激素有致畸以及增加妊娠期糖尿病和先兆子痫的风险,因此不宜早期、大量应用。目前研究认为大剂量免疫球蛋白(IVIG)应作为妊娠合并 ITP 的一线用药^[10]。ITP 组的早产率与 GT 组比较无显著性差异,而 AA、MDS 组早产率明显高于 GT 组和 ITP 组,主要因为妊娠后血液稀释,使 AA 和 MDS 患者病情加重,导致胎儿血红蛋白减少、红细胞携氧能力差,易造成流产和早产。文献报道激素和 IVIG 治疗不能降低 ITP 孕妇所生新生儿血小板减少症的发生率^[11-12]。而对于 GT,因为对孕妇及胎儿均无不利影响,因此原则上无需特殊治疗。但是因为少数 GT 病例确实与 ITP 难以鉴别,所以可以考虑应用糖皮质激素和 IVIG,其治疗反应也可以作为二者鉴别的方法之一^[1]。

此外,本研究中母患 ITP 的新生儿中还有 1 例发生了真正的 ITP,在既往文献中尚未见类似报道,其原因有待进一步探讨。而另 1 例发生 Evans 综合征,其母随访发现抗核抗体阳性,考虑其母并非单纯患 ITP,而是合并某种结缔组织病,目前尚未确诊,需继续随访。

随着医疗技术的提高,合并AA已不是终止妊娠的指征,但是仍对母婴具有一定的危险性。本研究中7例AA孕妇中有1例流产,新生儿中有3人生后因早产、重度窒息放弃治疗后死亡。因此,对于妊娠合并AA的孕妇必须加强监护及对症支持治疗,根据病情选择适宜的时机和分娩方式。目前多数学者认为,MDS患者原则上不宜妊娠,但本研究中的5例MDS孕妇,经过积极监护和对症治疗,孕期均未发生严重并发症,所产新生儿除1例发生颅内出血外,余均基本正常。

总之,血小板减少是妊娠期常见的合并症,可由多种原因引起,不同病因所致围产期母婴结局有所不同。明确病因,并实施针对性治疗是改善母婴结局、提高母婴生存质量的关键。

[参 考 文 献]

- [1] McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010;397-402.
- [2] McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management[J]. Blood Rev, 2003, 17(1): 7-14.
- [3] Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, et al. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006,128(1-2): 163-168.
- [4] Burrows RF. Platelet disorders in pregnancy[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2001, 13(2): 115-119.
- [5] 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 2590-2593.
- [6] Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009, 23(6):1299-1316.
- [7] 刘晓巍,吴连方. 妊娠期血小板减少56例临床分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2007,23(3):204-206.
- [8] Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004: 390-406.
- [9] Grzyb A, Rytlewski K, Domanska A, Tomaszczyk J, Basta A. Pregnancy complicated with thrombocytopenia [J]. Ginekol Pol, 2006, 77(9): 712-719.
- [10] Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy [J]. Semin Hematol, 2000, 37(3): 275-289.
- [11] Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Kishida T, Ebina Y, Kaneuchi M, et al. Passive immune thrombocytopenia in neonates of mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence and risk factors[J]. Semin Thromb Hemost, 1999, 25(5): 491-496.
- [12] 梁梅英,王建国,王山米. 妊娠合并特发性血小板减少性紫癜40例临床分析[J]. 中华围产医学杂志,2003,6(5):273-276.

(本文编辑:王庆红)