

## ● 专家论坛

## HELLP 综合征的新认识

胡娅莉

(南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京, 210008)

关键词 HELLP 综合征; 妊高征; 血小板

中图分类号: R714.24<sup>+</sup>6 文献标识码: A 文章编号: 1007-6514(2000)04-0259-03

重度妊高征是我国孕产妇死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。据报道 HELLP 综合征孕产妇死亡率可高达 24%, 围产儿死亡率达 30%~40%, 所以产科医生应具备有关 HELLP 综合征的知识, 以便能早期识别、恰当治疗。

## 1 HELLP 综合征的诊断

1982 年 Weinstein 创造了 HELLP 这个名字 (Hemolysis Elevated Liver Enzymes and Low Platelet Count Syndrome)<sup>[2]</sup>, 意即在妊高征基础上出现微血管性溶血性贫血、肝酶升高、血小板减少。微血管性溶血通常以外周血涂片发现破碎的红细胞为诊断依据, 病情重者可发现间接胆红素增高、血红蛋白下降; 肝酶增高以 LDH 增高最早、最明显, AST、ALT 亦有不同程度升高; 血小板减少是一个主要的、早期止血功能异常表现, 几乎所有 HELLP 综合征患者都有血小板减少而其他凝血因子异常不明显。HELLP 综合征开始可能进程较慢, 容易误诊。Sibai 报道的 1 组 112 例经过围产期检查的患者中, 57% 诊断延迟了 3~22d, 平均 8d, 主要误诊的疾病包括胃炎、肝炎、胆囊病变、肾盂肾炎、慢性肾病、特发性血小板减少性紫癜<sup>[3]</sup>。HELLP 综合征的诊断主要依靠实验室诊断。

## 2 HELLP 综合征的病理生理

近年有人提出血管内皮细胞损伤是妊高征病理生理的中心环节。血管内皮细胞损伤的结果是: ①缩血管因子如内皮素(ET-1)产生增加, 而

血管舒张因子(如 NO、PI<sub>2</sub>)的生成、释放减少。研究证明, ET-1 是体内最强的血管收缩因子, NO 是体内最强的血管舒张因子, 妊高征时孕妇血浆 ET-1 增加, NO、PI<sub>2</sub> 减少, 两者失衡造成小动脉平滑肌痉挛。②血管内皮细胞连接破坏, 使血管内的蛋白、液体外渗, 造成水肿、蛋白尿。③激活凝血系统, 使血管内纤维蛋白条索形成。当红细胞在血流驱动下强行通过血管内纤维蛋白网孔时, 受到挤压、牵扯等机械性损伤, 变成异常形状红细胞。红细胞也可被粘连、悬挂在纤维蛋白条索上, 不断受到血流冲击, 而造成红细胞破裂。还有人认为, 微血管被阻塞后, 其后方血流中的红细胞可被挤入血管内皮细胞间隙, 使红细胞扭曲、变形、破裂。④血小板减少。正常血小板寿命 8~10d, 研究表明, 子痫时血小板寿命明显缩短, 仅 3~5d, HELLP 综合征时血小板寿命进一步缩短至 2~3d, 标志着血小板消耗、破坏加速。其主要原因是血小板粘附到损伤的血管内皮细胞上, 一方面使循环中的血小板数量下降; 另一方面, 由于粘附, 使血小板激活, 从而释放血小板因子如 PF<sub>4</sub>、TXA<sub>2</sub>、5-羟色胺等, 诱导血小板聚集, 进一步使血小板破坏加速, 虽然骨髓代偿性生成、释放血小板增加, 但新生的血小板同样会聚集、破坏。所以, 血小板减少程度与微血管受累范围、内皮细胞损伤程度有关。造成血管内皮细胞损伤的原因尚不清楚, 可能与下列因素有关: ①免疫介导的损伤; ②脂质过氧化。不合并 HELLP 综合征的妊高征肝损害往往是亚临床的, 肝酶通常不高, HELLP 综合征时肝损害加重, 纤维蛋白沉积在肝窦中, 可导致门脉周围坏死、出血, 血流向肝包膜下, 形成血肿。

收稿日期: 2000-03-10

作者简介: 胡娅莉(1956-), 女, 江苏姜堰人, 教授, 主任医师, 硕士学位。

### 3 HELLP 综合征的分类

Martin 等提出 HELLP 综合征患者血小板减少的程度可反应病情的轻重,除微血管病性溶血性贫血、肝功能异常外还可根据血小板减少的程度将 HELLP 综合征分成 III 型。I 型:血小板  $< 50 \times 10^9/L$ ; II 型:血小板  $(50 \sim 100) \times 10^9/L$ , III 型:血小板  $(100 \sim 150) \times 10^9/L$ 。在 1980 ~ 1989 年间, Mississippi 医学中心接受了 158 例妊高征合并 HELLP 综合征的患者,其中 70 例 I 型, 88 例 II 型,所有 I 型患者产后 11d 血小板恢复至  $100 \times 10^9/L$ , 平均产后  $4.2 \pm 4.9d$  LDH 降至 500IU/L, 而 II 型患者最长产后 6d 血小板恢复至  $100 \times 10^9/L$ , 平均产后  $3.2 \pm 2.7d$  LDH 降至 500IU/L, 11 例 I 型者需血浆置换治疗, 而 II 型者无 1 例需血浆置换, 两组差异显著<sup>[4]</sup>。

Memphis 围产中心提出可以根据实验室表现, 将 HELLP 综合征分成完全性与部分性两种。完全性 HELLP 综合征是指在重度妊高征基础上出现微血管病性溶血性贫血、血清 LDH  $\geq 600$  IU/L、AST  $\geq 70$  IU/L、血小板  $< 100 \times 10^9/L$ 。部分性 HELLP 综合征实验室主要表现: 血清 LDH  $\geq 600$  IU/L、AST  $\geq 70$  IU/L、血小板  $< 100 \times 10^9/L$  中仅有 1 或 2 项。Francois 将 316 例完全性 HELLP 综合征、部分性 HELLP 综合征与重度妊高征无 HELLP 综合征者进行比较, 发现完全性 HELLP 综合征需输血制品、并发 DIC、伤口血肿者较部分性 HELLP 综合征者明显为高, 妊娠结局不良<sup>[5]</sup>。

Siba 报道一组完全性 HELLP 综合征, 其中 20% 发生胎盘早剥, 38% 并发 DIC, 8% 急性肾衰, 1.8% 孕产妇死亡。围产儿死亡率 376%, 主要死于胎盘早剥、宫内缺氧、早产。所以主要依靠实验室指标而不是临床体征, 反映 HELLP 综合征严重程度<sup>[3]</sup>。

### 4 HELLP 综合征的病程与转归

HELLP 综合征开始可能进程较慢, 在纷繁的症状中, 主要表现不突出, 如大约 14% 的患者舒张压  $< 90$  mmHg, 尿蛋白少, 以致于忽略重度妊高征的诊断。但疾病后期, 随着并发症的出现, 病情发展迅速。多数患者妊娠终止后病情能改善, 但产后 24 ~ 48h 内, 血小板持续下降并达到最低水平, 肝酶进行性增高达峰值, 如无其他并发症, 产后 72h 病情趋向平稳, 血小板开始回升, LDH、

AST 下降。如果产后 96h 血小板仍然不能回升, 提示病情严重, 可能并发多器官功能障碍。

### 5 鉴别诊断

①急性脂肪肝(AFLP)早期, 直接胆红素增高, 黄疸, 低血糖, PT、KEPT 延长, 血小板轻度减少, 凝血象的异常程度可类似胎盘早剥, 远较血小板减少突出。相反, HELLP 综合征通常有明显的血小板减少, LDH 增高, 之后才可能会出现凝血象的异常。AFLP 可以同时存在妊高征。

②栓塞性血小板减少性紫癜(TTP)可表现为血小板减少、微血管病性溶血性贫血、蛋白尿, 还可能有肾功能损害的表现。但一般不表现转氨酶增高, 也无高血压。TTP 可有较长的病程, 其恶化可发生在妊娠前、中、后, 死亡率高达 50%, 血浆置换能减少该病的死亡率。

### 6 治疗

①及时诊断。开始诊断不容易, 特别是舒张压不高的患者, 一旦怀疑到该病, 及时做实验室检查, 有利于诊断。

②估计病情轻重 LDH  $> 1400$  IU/L、血小板  $< 50 \times 10^9/L$ , 尿酸  $> 7.8$  mg, 提示病情严重。如血小板  $< 50 \times 10^9/L$ , 应做凝血象检查。估计胎儿状况: 胎龄、宫内缺氧情况。

③糖皮质激素治疗。糖皮质激素能暂时地、不同程度地改善 HELLP 综合征病情, 阻止血小板的继续下降、降低 LDH、稳定转氨酶。Mississippi 医学中心将 43 例产前应用糖皮质激素的 HELLP 综合征与 237 例未用者进行比较, 地塞米松 10mg, 每 12h 1 次至病情明显改善后用量 5mg 每 12h 1 次共 2 次。观察到患者血小板数增加, 尿量增加, 入院时间至分娩时间明显延长, 最长的 1 例妊娠期延长了 19d<sup>[8]</sup>。值得注意的是产前应用大剂量地塞米松的 HELLP 综合征, 应持续用药至产后, 以防止血小板再聚集<sup>[6, 7, 8]</sup>。此外, 糖皮质激素促胎肺成熟, 减少 NRDS 及早产儿的颅内出血。NIH1994 年推荐, 妊娠 24 ~ 34 周, 有早产可能者, 常规应用糖皮质激素 48h, 甚至分娩不能推迟 24 ~ 48h 者也应该用<sup>[9]</sup>。

④降压。80% ~ 85% 的 HELLP 综合征患者血压很高, 为防止脑血管意外以及胎盘早剥, 应降压。为保证胎盘血供, 舒张压不应低于 80 ~ 90mmHg。降压药可选胍苄达嗪、拉贝洛尔、心痛定。

### ⑤硫酸镁解痉。

⑥维持水和电解质平衡。5%糖盐水+乳酸钠林格氏液以100ml/h速度静脉滴，维持尿量20ml/h。补液过少，可能加重血管痉挛、加重血液浓缩，液体过多，加重心肺负担，引起肺水肿。所以若无其他并发症，最好在中心静脉压监护下输液。若有少尿或无尿或肺水肿，最好用漂浮导管监护。

⑦补充血制品。血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 如需剖宫产，或虽然血小板不低于 $< 50 \times 10^9/L$ 但手术创面渗血明显者，应于术时输血小板，术前预防性输血小板，不能减少出血风险<sup>[10]</sup>。如经阴道分娩，血小板 $< 20 \times 10^9/L$ ，应输血小板。大剂量地塞米松可减少血小板的需要量。

产后72h病情尚未稳定者应考虑血浆置换治疗，但如果已并发多器官功能不全，血浆置换效果不好<sup>[11]</sup>。

⑧终止妊娠。因为HELLP综合征是一种非典型的重度妊高征，故终止妊娠是根本的治疗措施。终止妊娠时间取决于疾病的严重程度、胎盘储备、孕龄及胎儿宫内安危。患者应被送至有条件的医院。一般说，孕龄越小，剖宫产的可能性越高(病情重、宫颈不成熟)。Mississippi医学中心妊娠30~34周的HELLP综合征，剖宫产率68%， $< 37$ 周者高达87%<sup>[12]</sup>。Bishop评分 $< 2$ 分仅22%引产成功， $> 2$ 分45%引产成功。大剂量使用地塞米松，稳定患者病情，使宫颈成熟成为可能，因此可降低剖宫产率。腹部切口多采用直切口，以免横切口所需的必要的组织分离。等待胎盘自然剥离，不缝合膀胱反折腹膜。剖宫产时如发现患者有大量腹水，应特别警惕产后第1个24h内充血性心衰，有腹水者心衰发生率是无腹水者的6倍、ARDS 9倍<sup>[13]</sup>。如果血小板 $> 100 \times 10^9/L$ ，硬膜外麻醉安全，但I型、II型患者应选择全麻。

⑨确当的围产儿监护。HELLP综合征对围产儿的主要影响是早产，用糖皮质激素治疗，提高了胎肺成熟度，减少了NRDS、坏死性小肠炎、脑室内出血。由于21%胎儿合并白细胞减少、33%合并血小板减少，应常规检查新生儿全血。

⑩产后治疗继续密切观察，患者最好放在ICU中，直至产妇血小板持续上升、LDH持续下降、尿量增多，连续2h尿量 $> 100ml/h$ (不用利尿

剂)、血压控制满意(平均动脉压 $< 120$  mmHg)。因为不再考虑胎盘灌注，降压应加强。每12h查1次血小板、LDH，直至出现明显的恢复表现。糖皮质激素应用至产后。

### 参考文献

- [1] 全国孕产妇死亡监测协作组. 全国孕产妇死亡监测结果分析, 中华妇产科杂志. 1999; 34(11): 645
- [2] 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: 159
- [3] Sibai B M, Taslimi M M, El-Nazer A, et al. Maternal-perinatal outcome with HELLP in severe preeclampsia. Am. J Obstet Gynecol. 1986; 155: 501
- [4] Martin J N, Blake P G, Lowry S L, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; how rapid is postpartum recovery? Obstet Gynecol. 1990; 76: 737
- [5] Audibert F, Friedman S A, Frangieh A Y, et al. Clinical utility of serologic criteria for the HELLP syndrome Am. J Obstet Gynecol. 1996; 175: 460
- [6] Magann E F, Bass D, Chauhan S P, et al. Antepartum corticosteroids: Disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. Am. J Obstet Gynecol. 1994; 171: 1148
- [7] Magann E F, Perry K G Jr, Meydrech E F, et al. Postpartum corticosteroids: Accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets Am. J Obstet Gynecol 1994; 171: 1154
- [8] Martin J N, Perry K G Jr, Blake P G. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP syndrome Am. J Obstet Gynecol 1997; 177: 1011
- [9] ACOG Committee opinion on obstetric practice: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. No 147, American college of obstetricians and gynecology, December, 1994. 10. Robert W E, Perry K G Jr, Woods J B et al. The intrapartum platelet count in patients with HELLP syndrome: Is it predictive of later hemorrhagic complications? Am. J Obstet Gynecol 1994; 171: 799
- [11] Martin J N, Perry K G Jr, Robert W E, et al. Plasma exchange for preeclampsia: I postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome Am. J Obstet Gynecol 1990; 162: 126
- [12] Martin J N, Perry K G Jr, Robert W E, et al. Plasma exchange for preeclampsia: III Immediate peripartur utilization for selected patients with HELLP syndrome J Clin Apheresis. 1994; 9: 162
- [13] Woods J B, Blake P G, Perry K G, Jr. A portent of cardiopulmonary complications in the preeclamptic patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets Obstet Gynecol. 1992; 80: 87