

## · 专家共识 ·

# 原发免疫性血小板减少症妊娠期诊治 专家共识

中华医学会妇产科学分会产科学组

通信作者: 梁梅英, 北京大学人民医院妇产科, 北京 100044, Email: lmying1129@163.com; 杨慧霞, 北京大学第一医院妇产科, 北京 100034, Email: yanghuixia@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 原发免疫性血小板减少症(ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病。妊娠合并ITP患者病情可随妊娠的进展而加重,导致妊娠期及分娩期出血风险增加,部分妊娠合并ITP患者分娩的新生儿可发生新生儿血小板减少症。规范管理妊娠合并ITP可以有效降低ITP患者的出血风险,改善母儿结局。但因妊娠合并ITP发生率较低,缺乏高质量的循证医学证据,临床存在诊疗不规范及过度诊疗现象。为进一步规范ITP的妊娠期管理,中华医学会妇产科学分会产科学组组织多学科专家,在参照国内外相关指南的基础上,共同讨论制定本共识,旨在为我国妊娠合并ITP的诊治提供指导性意见。

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP),既往称特发性血小板减少性紫癜,是一种获得性自身免疫性出血性疾病。ITP以无明确诱因的孤立性外周血血小板计数减少为主要特点,临床表现为无症状性血小板减少、皮肤黏膜出血以及重要器官出血。ITP的主要发病机制是血小板自身抗原免疫耐受性丢失,导致体液和细胞免疫异常活化,共同介导血小板破坏加速及巨核细胞产生血小板不足<sup>[1]</sup>。妊娠合并ITP的发生率约为8/100 000,部分患者为妊娠期首次诊断<sup>[2]</sup>。ITP患者在妊娠期病情易加重,严重者可导致母体器官自发出血,部分ITP孕妇分娩的新生儿可发生新生儿血小板减少症<sup>[3-6]</sup>。1996年,英国血液学会(British Society for Haematology, BSH)首次针对妊娠合并ITP制订了诊治指南<sup>[7]</sup>。BSH、美国血液学会(American Society of Hematology, ASH)、美国妇产科医师协会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)及国际ITP工作组制订的ITP诊治指南中均涉及妊娠合并ITP的诊疗建议并不断更新<sup>[8-11]</sup>。2019年,ACOG、ASH、国际ITP工

作组也均针对妊娠合并ITP提出或更新了诊疗推荐建议<sup>[2,12-13]</sup>。但由于缺乏充足的随机对照试验临床研究,各指南的诊治建议主要基于临床经验及专家共识。在参照上述指南及中华医学会血液学分会血栓与止血学组制定的“成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)”<sup>[14]</sup>的基础上,中华医学会妇产科学分会产科学组组织相关学科专家,共同讨论制定本共识,旨在为我国妊娠合并ITP的诊治提供指导性意见。

## 一、ITP患者妊娠前的评估及咨询

对于妊娠前已诊断的ITP患者,应由血液科医师重新评估病情,并进行孕前咨询。目前尚无临床研究及指南明确ITP患者妊娠的绝对禁忌证。基于血小板计数高于 $20\times10^9/L$ 的ITP患者自发出血的风险相对较低,如果患者对治疗有效,在妊娠期处于生理性高凝的状态下,自发出血的风险基本可控,因此可以妊娠。但对于妊娠前血小板计数 $<20\times10^9/L$ 、伴有出血症状且控制困难、对糖皮质激素或静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)治疗均无效者,考虑到多数

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20221101-00671

收稿日期 2022-11-01 本文编辑 张楠

引用本文: 中华医学会妇产科学分会产科学组. 原发免疫性血小板减少症妊娠期诊治专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(3): 170-177. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20221101-00671.



中华医学会杂志社

Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 请勿转载

患者妊娠期血小板计数将进一步降低,在自发出血无法控制的情况下,母儿将处于危险状况,因此不建议妊娠。此外,对于伴有严重内外科合并症的ITP患者,需要在多学科专家评估后决定是否可以妊娠<sup>[15-16]</sup>。

对于有妊娠意愿的ITP患者,妊娠前咨询应充分告知:(1)虽然ITP患者妊娠期出血风险相对较低,但仍存在发生严重出血的风险,妊娠期建议在综合性三级医院高危保健。(2)妊娠过程中,ITP患者存在血小板计数进一步降低的可能,必要时需要药物治疗或输注血小板。药物治疗可能引起孕妇发生高血压、糖尿病、脂代谢异常等相关并发症。(3)新生儿可能发生血小板减少症,严重者可发生颅内出血。

**推荐1-1** 既往诊断ITP的患者妊娠前应由血液科医师重新评估病情,并进行孕前咨询。妊娠前应充分告知妊娠期ITP病情可能加重的风险,新生儿可能发生血小板减少症。

## 二、ITP在妊娠期的诊断及鉴别诊断

ITP的诊断是临床排除性诊断,其缺乏特异性的症状、体征及实验室检查指标,需通过病史、临床表现及相关检查排除其他原因所致的血小板减少。妊娠期的临床表现、检查及诊断与非妊娠期相同,多数患者表现为常规产前检查时发现的无症状性血小板减少,部分患者可出现皮肤瘀点、齿龈出血、鼻出血等表现。

ITP的诊断要点包括:(1)至少连续2次血常规检查显示血小板计数减少;(2)外周血涂片镜检显示血细胞形态无明显异常;(3)脾脏一般不增大;(4)骨髓穿刺检查细胞形态学特点为巨核细胞增多或正常,伴成熟障碍;(5)排除继发性血小板减少性疾病,如自身免疫性疾病、感染、淋巴系统增殖性疾病、骨髓增生异常(包括再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征)、恶性血液病、普通变异型免疫缺陷病、慢性肝病、脾功能亢进、甲状腺疾病及疫苗接种相关的血小板减少等;血小板消耗性减少;药物诱导的血小板减少;假性血小板减少;先天性血小板减少等。妊娠期需进一步排除与妊娠相关的血小板减少性疾病,包括妊娠期血小板减少症(gestational thrombocytopenia, GT)、妊娠期高血压疾病以及血栓性微血管病,如溶血、肝酶升高和低血小板计数综合征(hemolysis, elebated liver enzymes, and low platelet count syndrome, HELLP综合征)、妊娠期急性脂肪肝、血栓性血小板减少性

紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)及溶血性尿毒症(hemolytic uremic syndrome, HUS)等。

病史中应关注是否存在家族性血小板减少、特殊用药、输血、反复自然流产、血栓形成等情况;临床表现上应注意血小板减少发生的孕周、减少的程度及是否伴有出血症状等特点,这些均有助于鉴别诊断。

### (一)妊娠期血小板减少的诊断标准

非妊娠期成人血小板减少定义为血小板计数低于 $150\times10^9/L$ 。正常孕妇血小板计数低于非妊娠期,在妊娠中晚期下降约10%,可能是由于血液稀释、血小板活化和清除增加以及血小板在胎盘中的消耗所致<sup>[17-18]</sup>。前瞻性研究( $n=11\,000$ )显示,妊娠晚期和分娩期血小板计数在 $(213\sim228)\times10^9/L$ 之间,最低为 $(116\sim123)\times10^9/L$ <sup>[19-20]</sup>。无并发症孕妇的回顾性队列研究( $n=4\,568$ )显示,分娩时孕妇血小板计数均值为 $217\times10^9/L$ ,正常下限为 $101\times10^9/L$ <sup>[18]</sup>。2010年,国际ITP工作组定义妊娠期血小板减少为血小板计数 $<100\times10^9/L$ <sup>[10]</sup>。综上,本共识推荐孕妇血小板计数 $<100\times10^9/L$ 为妊娠期血小板减少的诊断标准。

### (二)妊娠期血小板减少的病因诊断及鉴别诊断

妊娠期血小板减少的病因众多,不同病因对母儿结局的影响不同。目前将妊娠期血小板减少分为孤立性血小板减少和血小板减少伴系统性损害两类,并按照妊娠特异性与非妊娠特异性进行病因诊断<sup>[19]</sup>。妊娠期血小板减少常见的病因及发生率见表1。病因诊断中所推荐的检查项目同非妊娠期。

#### 1. 妊娠期血小板减少病因诊断中必要的检查:

(1)外周血涂片:了解血小板聚集情况、有无破碎红细胞、白细胞有无形态及数目异常,有助于鉴别先天性巨大血小板减少症、假性血小板减少、血栓性微血管病及白血病等。(2)尿常规(蛋白、潜血、沉渣)、肝肾功能及凝血功能:有助于诊断妊娠期高血压疾病、HELLP综合征及鉴别妊娠期急性脂肪肝、TTP及HUS等妊娠期并发症。(3)伴发贫血者需进行贫血常见病因的相关检查:包括抗人球蛋白试验(Coombs试验),网织红细胞计数,血清铁蛋白、叶酸和维生素B<sub>12</sub>水平的测定。(4)感染指标:乙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒等血清学检测以鉴别病毒感染所致的血小板减少。对幽门螺杆菌高发地区或有明显消化系统症状的患者,建议检查幽门螺杆菌以除外其感染所导致的血小



表 1 妊娠期血小板减少的病因及发生率

类别	妊娠特异性病因	非妊娠特异性病因
孤立性血小板减少	妊娠期血小板减少症(70%~80%)	ITP(1%~4%)
	继发性血小板减少(<1%)	
	药物诱导的血小板减少	
	血管性血友病ⅡB型	
	先天性血小板减少	
	HELLP、HUS	
血小板减少伴系统性损害	重度子痫前期(15%~20%)	系统性红斑狼疮
	HELLP综合征	抗磷脂综合征
	妊娠期急性脂肪肝	病毒感染
		骨髓造血异常
		营养不良
		脾功能亢进
		甲状腺疾病

注:HELLP 表示溶血、肝酶升高和低血小板计数;ITP 表示原发免疫性血小板减少症;TTP 表示血栓性血小板减少性紫癜;HUS 表示溶血性尿毒症

板减少。(5)自身免疫性疾病抗体筛查:应进行抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的抗体筛查,包括抗核抗体谱及抗磷脂抗体等,除外由自身免疫性疾病引起的继发性血小板减少。(6)血清 IgG、IgA、IgM 水平测定:有助于鉴别普通变异型免疫缺陷病。(7)甲状腺功能及抗甲状腺抗体筛查:鉴别甲状腺功能异常相关的血小板减少。

2. 妊娠期血小板减少病因鉴别中特殊的实验室检查:(1)骨髓穿刺检查:ASH 发布的成人 ITP 诊疗指南<sup>[9]</sup>认为,骨髓穿刺结果不是确诊 ITP 的必要依据,不推荐对妊娠期血小板减少者常规进行骨髓穿刺检查以协助 ITP 的诊断。但对于血小板减少伴不明原因贫血、三系细胞减少、白细胞数量及形态异常、外周血涂片发现原始细胞、存在淋巴结肿大或对常规治疗无效需重新评估病情时,建议行骨髓穿刺检查以排除骨髓增生异常性疾病及血液系统恶性疾病。(2)血小板相关抗体(PAIgG)及血小

板糖蛋白特异性自身抗体:PAIgG 在免疫性及非免疫性血小板减少中均有可能升高<sup>[2]</sup>,其对 ITP 的诊断具有较高的敏感度,但特异度较低,不推荐作为常规检测。血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 及Ⅰb/Ⅸ 特异性自身抗体具有较高的特异度,可以鉴别免疫性与非免疫性血小板减少。但该抗体的检测敏感度较低,只在具有检测条件的医疗中心开展,对于复杂病例的病因鉴别起一定帮助。(3)血小板生成素(thrombopoietin, TPO)检测:可以鉴别血小板生成减少(TPO 水平升高)和血小板破坏增加(TPO 水平正常),有助于鉴别 ITP 与不典型再生障碍性贫血或低增生性骨髓增生异常综合征。

3. ITP 与 GT 的鉴别诊断:妊娠期孤立性血小板减少的主要病因为 GT 及 ITP。GT 为妊娠晚期出现的程度较轻的血小板减少,约占妊娠期血小板减少总发病人数的 75%,发病机制尚不明确,与妊娠期血容量增加、高凝状态血小板损耗增加有关,非血小板破坏所致<sup>[10,18]</sup>。GT 与 ITP 均为排除性诊断,缺乏特异性检查,其临床表现及血小板下降水平常有部分重叠。在排除其他病因后,妊娠期血小板计数  $<50 \times 10^9/L$  者应按 ITP 诊断及处理<sup>[15]</sup>。ITP 与 GT 的鉴别要点<sup>[19]</sup>见表 2。

推荐 2-1 妊娠期血小板减少的诊断标准为血小板计数  $<100 \times 10^9/L$ 。

推荐 2-2 ITP 在妊娠期的诊断为排除性诊断,对妊娠期血小板减少者建议行相关病因学检查。

推荐 2-3 妊娠期孤立性血小板减少的主要病因为 ITP 或 GT,应根据既往病史、血小板减少发生的孕周、减少的程度及分娩后新生儿及产妇血小板计数的变化进行鉴别诊断。

### 三、妊娠合并 ITP 的病情监测及治疗

ITP 患者的妊娠期管理需要产科与血液科医师共同参与进行高危保健,ITP 患者在妊娠期的病情

表 2 ITP 与 GT 的鉴别诊断

类别	ITP	GT
发病孕周	可发生于妊娠各阶段,多见于妊娠早中期	多见于妊娠中晚期
临床表现	可伴有自发出血症状(血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 时)	无症状
既往史	有自发出血或血小板减少史	无出血及血小板减少史
诊断时血小板计数	多数 $<70 \times 10^9/L$	多数 $>70 \times 10^9/L$
新生儿血小板减少症	可能出现	无
分娩后产妇血小板变化	可能上升至妊娠前水平,部分患者进一步降低	多数 2 周内恢复正常
治疗	部分患者需要接受药物治疗	不需药物治疗

注:ITP 表示原发免疫性血小板减少症;GT 表示妊娠期血小板减少症



评估、监测及治疗均需要在血液科医师的指导下进行。对于伴发内科合并症及血小板计数 $<50\times10^9/L$ 者,考虑到妊娠期病情加重以及需要接受治疗的概率升高,基于医疗条件所限,基层医院或专科医院应转诊至具有综合诊治能力的三级综合医院行孕期保健。

### (一)妊娠合并 ITP 的病情评估及监测

结合妊娠期特点,参考非妊娠期 ITP 的分级,妊娠期重症 ITP 定义为血小板计数 $<10\times10^9/L$ 伴活动性出血,或出血评分 $\geq 5$ 分(评分系统见表 3);难治性 ITP 定义为对一线及二线治疗均无效,脾切除无效或切除后复发,进行诊断再评估仍确诊为 ITP 的患者<sup>[14]</sup>。对妊娠合并 ITP 患者病情的评估需结合血小板计数、血小板下降的速度、出血评分及对治疗的反应综合评估,同时关注凝血功能及是否伴发妊娠合并症或并发症。血小板计数 $>50\times10^9/L$ 并稳定、无出血症状、无妊娠合并症及并发症者,可常规产前检查,并在每次产前检查时行血常规检查;血小板计数在 $(30\sim 50)\times10^9/L$ 者,每 2 周行血常规检查,根据血小板计数下降程度、是否伴出血症状及其他并发症而缩短产前检查间隔时间;血小板计数 $<30\times10^9/L$ 需要药物治疗者,每 1~2 周监测血小板计数及自发出血症状,评估治疗的效果及病情程度。

### (二)妊娠合并 ITP 的治疗指征及方案

妊娠合并 ITP 患者的治疗目的是降低孕妇妊娠期的出血风险,降低围分娩期区域阻滞麻醉及分娩期出血的风险。关于治疗指征,因缺乏相关随机对照试验研究证据支持,目前国际指南中多参考非妊娠期的标准制定。2019 年 ACOG 及 2020 年中国 ITP 诊疗指南均建议,有出血症状或血小板计数 $<30\times10^9/L$ 者需接受治疗<sup>[13-14]</sup>。2019 年更新版 ITP 国际共识<sup>[2]</sup>认为,如果妊娠期血小板计数稳定在 $(20\sim$

$30)\times10^9/L$ 、无出血症状的患者可以观察;为防止严重出血事件的发生,血小板计数 $<20\times10^9/L$ 时需要接受治疗。考虑到 ITP 病情常随孕周增加而加重的临床特点,本共识建议,妊娠早期以血小板计数 $<20\times10^9/L$ 、妊娠中晚期以血小板计数 $<30\times10^9/L$ 或伴有出血症状作为治疗指征。对于近期需要接受有创性操作或分娩的患者,血小板计数 $<50\times10^9/L$ 者也可考虑接受短期治疗。治疗分为一线治疗、二线治疗、输注血小板治疗及紧急治疗。

1. 一线治疗:一线治疗药物为糖皮质激素及 IVIg<sup>[2,13-14]</sup>。药物的选择应考虑到患者的血小板计数、是否伴发出血症状以及患者的个体情况。

(1) 糖皮质激素:推荐使用口服泼尼松或泼尼松龙。2011 年 ASH 指南<sup>[9]</sup>推荐 ITP 患者妊娠期泼尼松的治疗剂量为  $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。但回顾性临床研究显示,妊娠期该剂量糖皮质激素治疗的有效率不足 40%,且可增加妊娠期高血压疾病的发生风险<sup>[5-6]</sup>。2013 年,ASH 提出妊娠期可采用泼尼松  $0.25\sim 0.50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  剂量治疗。2019 年 ACOG 指南<sup>[13]</sup>推荐泼尼松的起始剂量为  $10\sim 20\text{ mg/d}$ ,有效后逐步调整至最小剂量。参考上述各指南推荐及相关文献研究依据,考虑到妊娠期孕妇的体重变化、激素使用的安全性、对母儿并发症的影响等综合因素,本共识推荐妊娠期以泼尼松  $0.25\sim 0.50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  为起始剂量,并针对妊娠期不同阶段,建议妊娠早期不超过  $0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,妊娠中晚期不超过  $0.50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。激素治疗的起效时间多在 4~14 d,1~4 周达高峰,血小板计数上升并稳定后可逐渐减量,维持血小板计数 $>30\times10^9/L$ 的最小剂量<sup>[20]</sup>。

(2) IVIg:可抑制自身抗体产生,阻断巨噬细胞表面 Fc 受体而降低血小板清除率,减少血小板破坏。其优点为安全性好、起效快、副作用较少,优于糖皮质激素,但药物价格较高。常用剂量为

表 3 妊娠期 ITP 出血评分改良系统

评分 (分)	皮下出血 (瘀点、瘀斑、血肿)		黏膜出血 (鼻腔、齿龈、口腔血疱、结膜)		深部器官出血		
	头面部	其他部位	偶发、可自止	多发、难止	伴贫血	内脏(肺、胃肠道、泌尿生殖系统) 无贫血	中枢神经系统 伴贫血 危及生命
1		√					
2	√		√				
3				√		√	
5					√		
8						√	√

注:基于妊娠期 ITP 患者为育龄期女性,评分系统去除年龄评分;对于伴贫血者进行评分时需鉴别妊娠期贫血的原因;ITP 表示原发免疫性血小板减少症



400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 连续 3~5 d。治疗起效时间多为 1~3 d, 起效高峰在 2~7 d, 但疗效维持 2~4 周后血小板计数可降至治疗前水平。目前, 文献报道的妊娠期 IVIg 治疗的有效率为 39%~56%<sup>[5,6]</sup>, 低于非妊娠期。推荐 IVIg 治疗适用于激素治疗效果不佳、有严重不良反应或血小板计数严重减少并伴出血症状需要紧急提高血小板水平的患者, 或者分娩前使用以期快速在短期内提高血小板计数后实施计划分娩。

2. 二线治疗: 对于一线治疗失败的 ITP 患者, 可采取的进一步治疗措施包括:(1)糖皮质激素联合 IVIg: 可作为二线治疗方案首选, 对部分难治性 ITP 患者仍然有效, 药物使用剂量同一线治疗<sup>[2,5]</sup>。(2)重组人血小板生成素(rhTPO): 使用剂量为 300 U·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 皮下注射, 持续 14 d。难治性 ITP 孕妇( $n=31$ )的单臂研究显示, rhTPO 的治疗有效率可达 70%。但目前仍缺乏妊娠期使用 rhTPO 的安全性证据, 建议仅在糖皮质激素联合 IVIg 治疗无效时、血液科与产科医师充分评估病情后于妊娠晚期使用<sup>[21]</sup>。(3)其他: 包括抗 D 免疫球蛋白、脾切除、TPO 受体激动剂及利妥昔单抗等, 基于上述药物及治疗方式在妊娠期应用的报道有限, 安全性及有效性尚未充分证实, 结合相关文献及指南, 本共识不推荐作为难治性 ITP 患者的常规应用, 但可根据情况, 在有治疗经验的医疗机构, 权衡风险与继续维持妊娠获益的情况下谨慎应用<sup>[2,13,19]</sup>。

3. 输注血小板: 由于血小板输注后作用短暂, 且可能刺激体内产生抗血小板抗体, 加快血小板破坏, 因此不推荐预防性输注血小板。推荐在以下情况下可考虑输注血小板: 血小板计数<10×10<sup>9</sup>/L 或存在自发出血表现、需要控制危及生命的器官出血以及剖宫产术前或产后。建议在输注血小板的同时可静脉给予糖皮质激素或 IVIg, 以利于提高血小板水平及维持时间。

4. 紧急治疗: 当 ITP 患者妊娠期血小板计数<10×10<sup>9</sup>/L 且出现重要器官出血危及生命时, 需实施紧急治疗以迅速止血, 并将血小板计数提高到相对安全的水平。推荐在输注血小板治疗的基础上给予 IVIg 1 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 连续 1~2 d, 或 400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 连续 3~5 d。

5. 治疗效果判断: 治疗 2 周后进行效果评价<sup>[9]</sup>。(1)有效: 治疗后血小板计数(30~<100)×10<sup>9</sup>/L 并至少比基础血小板计数增加 2 倍, 且无出血症状。(2)完全有效: 治疗后血小板计数≥100×10<sup>9</sup>/L, 且无出血症状。(3)无效: 治疗后血小板计数<30×10<sup>9</sup>/L

或血小板数增加不足基础值 2 倍或有出血症状。

在判断有效或完全有效时, 应至少检测 2 次血小板计数, 并间隔 7 d 以上。临床实践中, 存在部分患者治疗后血小板计数升高未达到治疗有效的判定标准, 但接近有效标准, 且无出血症状的情况, 是否可定义为部分有效尚有争议。

**推荐 3-1 ITP 患者的妊娠期管理需要产科与血液科医师共同参与, 病情的评估需综合血小板计数、血小板下降的速度、出血评分及对治疗的反应等方面。**

**推荐 3-2 ITP 患者妊娠早期以血小板计数<20×10<sup>9</sup>/L、妊娠中晚期以血小板计数<30×10<sup>9</sup>/L 或有出血症状作为治疗指征。**

**推荐 3-3 妊娠合并 ITP 患者的一线治疗药物为糖皮质激素及 IVIg。糖皮质激素治疗以泼尼松 0.25~0.50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 为起始剂量, 建议妊娠早期不超过 0.25 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 妊娠中晚期不超过 0.50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。IVIg 常用剂量为 400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 连续 3~5 d。**

#### 四、妊娠合并 ITP 患者围分娩期处理

围分娩期的处理需要产科、血液科、麻醉科、输血科及新生儿科共同参与, 为降低母儿不良结局的风险, 终止妊娠前需组织多学科会诊。

1. 围分娩期治疗: 目前推荐阴道分娩的 ITP 患者血小板计数应>50×10<sup>9</sup>/L; 椎管内麻醉下剖宫产术分娩者血小板计数应>70×10<sup>9</sup>/L<sup>[13]</sup>。为提高阴道分娩成功率及实施安全的区域阻滞麻醉, 同时降低产后出血的风险, 本共识建议针对妊娠期血小板计数为(30~<50)×10<sup>9</sup>/L, 且未接受糖皮质激素或 IVIg 治疗者, 妊娠晚期可根据患者血小板计数及产科情况给予泼尼松 0.50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 口服或计划分娩前输入 IVIg 400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 连续 3~5 d 或 1 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 连续 1~2 d 治疗。对 IVIg 或糖皮质激素治疗均无效者, 需在充分配备注射液后计划分娩。

2. 分娩时机及方式: ITP 患者的分娩时机应结合血小板计数、是否伴有出血症状、药物治疗的有效性、是否伴有产科并发症、胎儿成熟度及宫内情况、医院血源供给及综合救治能力等多方面因素综合评估决定, 适时终止妊娠。由于多数患者血小板计数会随孕周增加进一步降低, 妊娠晚期可能会显著下降, 因此, 孕 37 周后结合子宫颈成熟度可考虑计划分娩。血小板计数达到正常水平者可等待自然临产, 到预产期未自然临产者需计划分娩。血小板计数在(50~100)×10<sup>9</sup>/L 者, 在预产期前计划分



娩；血小板计数(30~<50)×10<sup>9</sup>/L者，妊娠足月后结合子宫颈条件计划分娩。如果患者对标准治疗无效，血小板计数进行性下降或存在出血症状时，可遵循以下原则计划分娩：妊娠不足34周者，尽可能保守治疗，延长孕周；妊娠34周及以后，则考虑终止妊娠<sup>[15-16]</sup>。

目前，尚无证据证实ITP患者分娩的新生儿发生出血事件与分娩方式有关。新生儿发生颅内出血的概率低于1%，且其血小板计数最低值及出血事件多数发生在分娩24 h后<sup>[13]</sup>。基于此依据，目前国际指南认为，ITP患者的分娩方式应由产科指征决定，禁止采取可能引起胎儿或新生儿出血的操作，如胎儿头皮取血、胎头吸引术等<sup>[2,15-16]</sup>。原则上尽量避免产钳助产，如果有明确指征，应由有经验的产科医师充分评估权衡利弊后决定使用。既往妊娠发生过妊娠期胎儿颅内出血或新生儿有颅内出血病史者，应考虑剖宫产术终止妊娠<sup>[9]</sup>。

ITP患者分娩前应充分配备血制品，包括红细胞、血小板及血浆，并根据病情与血液科、输血科、麻醉科及新生儿科等多学科协作管理，尽量预防或减少围分娩期的严重出血和感染等并发症。合并贫血的ITP患者，分娩前根据血红蛋白水平，必要时输注浓缩红细胞改善贫血，维持血红蛋白水平>80 g/L。阴道分娩者应加强产程管理，临产后动态监测血小板计数，维持血小板计数>50×10<sup>9</sup>/L，第二产程根据血小板水平可预防性输注血小板，积极处理第三产程，预防性应用强宫缩剂并持续维持至产后12~24 h。严格无菌操作，认真检查和缝合伤口，避免产道血肿。有剖宫产术指征者，根据血小板水平选择麻醉方式，可于术前及术中输注血小板。血小板计数>20×10<sup>9</sup>/L、无出血症状的患者可于术前0.5~1.0 h输注血小板，过早输注可能会导致其被抗血小板抗体破坏而失效。

3. 分娩时麻醉方式的选择：剖宫产术麻醉方式的选择取决于手术指征、手术紧急程度、孕妇的意愿及麻醉医师的判断等因素，包括全身麻醉和椎管内麻醉。考虑到全身麻醉相关的潜在并发症，推荐无出血症状的ITP患者，血小板计数>70×10<sup>9</sup>/L者可实施椎管内麻醉<sup>[2,13]</sup>。现有证据提示，对于这部分患者进行椎管内操作(包括蛛网膜下腔阻滞、硬膜外阻滞、腰-硬联合麻醉、硬脊膜穿破硬膜外麻醉、移除硬膜外导管)后，发生脊髓硬膜外血肿的风险很低<sup>[22]</sup>。如果血小板计数为(50~70)×10<sup>9</sup>/L，应充分评估患者行椎管内麻醉或全身麻醉的利弊后确

定麻醉方式。临床应密切关注ITP患者在接受椎管内操作后出现的神经系统相关症状(通常在操作后48 h内出现)，如患者出现下肢运动障碍、背部疼痛、下肢疼痛、下肢感觉异常、鞍区感觉异常、泌尿或肠道功能障碍等，可能预示发生脊髓硬膜外血肿，需要紧急处理。对于剖宫产术或阴道分娩后的镇痛，因非甾体类抗炎药可降低血小板的聚集功能，故血小板计数显著减少的患者应避免使用此类药物。

**推荐4-1** 妊娠晚期可根据患者血小板计数及产科情况给予泼尼松或IVIg治疗以进一步升高分娩前的血小板计数。

**推荐4-2** 根据产科指征选择分娩方式。阴道分娩者建议血小板计数>50×10<sup>9</sup>/L；实施椎管内麻醉者建议血小板计数>70×10<sup>9</sup>/L。

五、ITP孕妇分娩的新生儿的血小板监测及疫苗接种

ITP孕妇分娩的新生儿1周内至少2次外周血血小板计数<150×10<sup>9</sup>/L可诊断为新生儿血小板减少症<sup>[23-24]</sup>。根据血小板减少的程度，可分为轻度[血小板计数(100~150)×10<sup>9</sup>/L]、中度[血小板计数(50~<100)×10<sup>9</sup>/L]、重度(血小板计数<50×10<sup>9</sup>/L)。ITP孕妇分娩的新生儿血小板减少症的发生率为15.4%~67.0%，其中8.0%~29.9%为重度血小板减少症<sup>[25]</sup>，严重者可造成消化道出血或颅内出血，颅内出血的发生率约为1%<sup>[26-27]</sup>。发生消化道或颅内出血的原因可能是由于ITP孕妇体内部分抗血小板抗体通过胎盘进入胎儿体内，导致胎儿血小板的破坏所致<sup>[28-29]</sup>。

由于新生儿血小板计数最低值多发生在出生后第2~5天，因此，出生后血小板计数<150×10<sup>9</sup>/L的新生儿应每日监测血小板计数；而出生后血小板计数>150×10<sup>9</sup>/L的新生儿可以隔日复测至出生后1周左右。对于血小板计数<50×10<sup>9</sup>/L或有出血倾向的新生儿，建议行头颅影像学检查，如头颅超声、头颅磁共振成像[含磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)序列]或头颅CT检查，以及时诊断新生儿颅内出血。

新生儿血小板计数<30×10<sup>9</sup>/L时，可输注IVIg 1 g/kg，若存在出血倾向时可输注血小板治疗，以维持血小板计数>50×10<sup>9</sup>/L，同时根据出血症状及血小板计数变化决定是否需要重复使用以上治疗方案；病情严重的患儿可酌情使用糖皮质激素<sup>[30-31]</sup>。目前不推荐为了明确是否存在胎儿血小板计数减少而在妊娠期通过经皮脐血穿刺或分娩时胎儿头



皮血采集测定胎儿血小板计数。关于胎儿或新生儿发生血小板减少症的预测,回顾性研究显示新生儿血小板减少症的发生与孕妇的血小板计数、血小板抗体水平无明显关联,既往分娩过血小板减少症患儿的病史是预测胎儿或新生儿发生血小板减少症的独立因素<sup>[19,32]</sup>。

ITP 孕妇分娩的新生儿的乙肝疫苗接种不受影响,卡介苗的接种应根据新生儿出生后的血小板计数情况确定。如果存在血小板减少症需暂缓接种卡介苗,根据治疗效果确定何时完成接种。不需要治疗者或使用 IVIg 治疗者不需推迟卡介苗的接种时间,应用口服泼尼松( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )超过 14 d 者需停药 1 个月后方可接种卡介苗<sup>[33-34]</sup>。

**推荐 5-1 ITP 患者分娩的新生儿出生后应常规进行血小板计数的监测。**

#### 六、ITP 孕妇的母乳喂养问题

目前认为,孕妇在妊娠期接受糖皮质激素或 IVIg 治疗对产后哺乳影响较小,产后不需要限制哺乳。2020 年美国风湿病学会指南<sup>[35]</sup>认为,泼尼松用量 $\leq 20 \text{ mg/d}$ 的产妇,母乳对新生儿的影响较小;当泼尼松用量 $> 20 \text{ mg/d}$ 时,建议弃去服药后 4 h 内的乳汁,服药 4 h 后再哺乳。如果母乳喂养新生儿出现严重的血小板减少症且持续 1 周,建议暂停母乳喂养一段时间以观察血小板有无上升趋势<sup>[36]</sup>。

基于妊娠合并 ITP 发病率低,目前缺乏大样本量、高质量的随机对照试验研究,证据等级尚低。因此,本共识内容仅在现状下为规范化管理妊娠合并 ITP 提供参考。

**执笔专家:**梁梅英(北京大学人民医院)、徐雪(北京大学人民医院)、张晓辉(北京大学人民医院)、杨慧霞(北京大学第一医院)

**参与本共识制定与讨论的专家:**

**产科专家(按姓氏拼音排序):**高劲松(中国医学科学院北京协和医院)、古航(海军军医大学长海医院)、贺晶(浙江大学医学院附属妇产科医院)、胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院)、李力(陆军军医大学大坪医院)、林建华(上海交通大学医学院附属仁济医院)、蔺莉(北京大学国际医院)、刘兴会(四川大学华西第二医院)、刘喆(北京大学第一医院)、马润玫(昆明医科大学第一附属医院)、马玉燕(山东大学齐鲁医院)、王谢桐(山东省立医院)、时春艳(北京大学第一医院)、杨京晶(北京大学人民医院)、张卫社(中南大学湘雅医院)

**血液科专家(按姓氏拼音排序):**付海霞(北京大学人民医院)、侯宇(山东大学齐鲁医院)、王文生(北京大学第一医院)

**新生儿科专家(按姓氏拼音排序):**侯新琳(北京大学第一医院)、刘捷(北京大学人民医院)、严荔煌(北京大学人民医院)

**麻醉科专家(按姓氏拼音排序):**丁婷(北京大学第一医院)、张红(北京大学人民医院)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP)[J]. J Clin Med, 2017, 6(2):16. DOI: 10.3390/jcm6020016.
- [2] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 3(22): 3780-3817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
- [3] Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women[J]. Br J Haematol, 2014, 166(6): 929-935. DOI: 10.1111/bjh.12976.
- [4] Care A, Pavord S, Knight M, et al. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study[J]. BJOG, 2018, 125(5): 604-612. DOI: 10.1111/1471-0528.14697.
- [5] Xu X, Liang MY, Dou S, et al. Evaluation of glucocorticoid compared with immunoglobulin therapy of severe immune thrombocytopenia during pregnancy: response rate and complication[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 80(4):e13000. DOI: 10.1111/ajri.13000.
- [6] Sun D, Shehata N, Ye XY, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy[J]. Blood, 2016, 128(10): 1329-1335. DOI: 10.1182/blood-2016-04-710285.
- [7] Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology[J]. Br J Haematol, 1996, 95(1):21-26.
- [8] Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy[J]. Br J Haematol, 2003, 120(4): 574-596. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x.
- [9] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2011, 117(16): 4190-4207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
- [10] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2010, 115(2):168-186. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
- [11] Practice Bulletin No. 166: thrombocytopenia in pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(3):e43-53. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001641.
- [12] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 3(23):3829-3866. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
- [13] ACOG Practice Bulletin No. 207 Summary: Thrombocytopenia in pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(3):589-591. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003101.
- [14] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623. DOI: 10.3760/cma.j.



- issn.0253-2727.2020.08.001.
- [15] Miyakawa Y, Kashiwagi H, Takafuta T, et al. Consensus report for the management of pregnancy with primary immune thrombocytopenia[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2014, 55(8):934-947.
- [16] 徐雪, 梁梅英, 郭天元. 2014 年日本“妊娠合并特发性血小板减少性紫癜诊疗共识”解读[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(4): 246-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2015.04.001.
- [17] Reese JA, Peck JD, Yu Z, et al. Platelet sequestration and consumption in the placental intervillous space contribute to lower platelet counts during pregnancy[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(1): E8-E11. DOI: 10.1002/ajh.25321.
- [18] Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet counts during pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 32-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1802897.
- [19] Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy[J]. *Blood*, 2013, 121(1): 38-47. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448944.
- [20] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386-2393. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
- [21] Kong Z, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy[J]. *Blood*, 2017, 130(9): 1097-1103. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761262.
- [22] Bauer ME, Arendt K, Beilin Y, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology interdisciplinary consensus statement on neuraxial procedures in obstetric patients with thrombocytopenia[J]. *Anesth Analg*, 2021, 132(6): 1531-1544. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005355.
- [23] Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate[J]. *Blood Rev*, 2008, 22(4): 173-186. DOI: 10.1016/j.blre.2008.03.004.
- [24] Elgendi MM, Durgham R, Othman HF, et al. Platelet transfusion and outcomes of preterm infants: a cross-sectional study[J]. *Neonatology*, 2021, 118(4): 425-433. DOI: 10.1159/000515900.
- [25] Bayhan T, Tavil B, Korkmaz A, et al. Neonates born to mothers with immune thrombocytopenic purpura: a single-center experience of 20 years[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(1): 19-23. DOI: 10.1097/MBO.0000000000000378.
- [26] Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy[J]. *Semin Hematol*, 2000, 37(3): 275-289. DOI: 10.1016/s0037-1963(00)90106-9.
- [27] Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, et al. Fetal alloimmune thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(1):22-26. DOI: 10.1056/NEJM199707033370104.
- [28] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: thrombocytopenia in pregnancy. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 1999, 67(2):117-128.
- [29] Subbaiah M, Kumar S, Roy KK, et al. Pregnancy outcome in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(2): 269-273. DOI: 10.1007/s00404-013-2958-x.
- [30] Donato H. Neonatal thrombocytopenia: a review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenia[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2021, 119(3): e202-e214. DOI: 10.5546/aap.2021.eng.e202.
- [31] van der Lught NM, van Kampen A, Walther FJ, et al. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Vox Sang*, 2013, 105(3): 236-243. DOI: 10.1111/vox.12036.
- [32] Kawaguchi K, Matsubara K, Takafuta T, et al. Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia[J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(5):570-576. DOI: 10.1007/s12185-014-1562-6.
- [33] Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases[M]. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018: 39.
- [34] 郑跃杰, 张丹霞, 李永柏, 等. 儿童预防接种禁忌证基层筛查及转诊建议(深圳)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(16): 1201-1204. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210723-00867.
- [35] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(4):529-556. DOI: 10.1002/art.41191.
- [36] Hauschner H, Rosenberg N, Seligsohn U, et al. Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers[J]. *Blood*, 2015, 126(5): 661-664. DOI: 10.1182/blood-2014-12-614446.

·启事·

## 本刊关于论文作者及署名的规定

作者姓名应在文题下按序排列, 排序应在投稿前确定, 在编排过程中不应再进行更改。作者应是:(1)参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释者;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者;(3)能对编辑部的修改意见进行核对、修改, 在学术界进行答辩, 并最终同意该文发表者;(4)除了负责本人的研究贡献外, 同意对研究工作各方

面的诚信问题负责。以上 4 条须同时具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者。集体署名的文稿应将对该文负责的关键人物列为通信作者; 其他对该研究有贡献的人员应列入致谢部分。全部作者均应签署论文授权书。所有文稿均应指出一位能对该论文全面负责的通信作者及其电子邮箱地址。

