

产后溶血性尿毒症3例病例分析及文献复习

王泉梦, 刘俐君, 王夙斐, 易村捷*

长江大学附属第一医院妇产科, 湖北 荆州

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月9日

摘要

目的: 总结产后溶血性尿毒症的高危因素、临床表现、辅助检查、鉴别诊断及治疗方法, 提高对本病的认识, 达到早期诊断、早期干预, 降低患者死亡率, 改善预后。方法: 回顾性分析就诊于荆州市第一人民医院的3例产后溶血性尿毒症的患者并复习相关文献。结果: 3例患者均有发生产后溶血性尿毒症的高危因素, 并于产后24~48 h出现无尿/少尿, 实验室检查提示溶血性贫血或消耗性凝血病、血小板减少及肾功能损害。予以血浆置换、血液透析、肾脏替代疗法、激素等对症治疗后, 2例患者肾功能持续好转后出院, 1例患者死亡。结论: 产后溶血性尿毒症临床少见, 症状无特异性, 早期诊断困难, 因此当患者合并产后溶血性尿毒症的高危因素时均应警惕产后溶血性尿毒症的发生。

关键词

产后溶血, 尿毒症, 血栓性微血管病

Analysis of 3 Cases of Postpartum Hemolytic Uremia and Review of Literature

Xiaomeng Wang, Lijun Liu, Sufei Wang, Cunjian Yi*

Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou Hubei

Received: Sep. 6th, 2023; accepted: Oct. 1st, 2023; published: Oct. 9th, 2023

Abstract

Objective: To summarize the high risk factors, clinical manifestations, auxiliary examination, differential diagnosis and treatment of postpartum hemolytic uremia, so as to improve the understanding of this disease, achieve early diagnosis and intervention, reduce the mortality of patients and improve the prognosis. **Methods:** 3 cases of postpartum hemolytic uremia treated in Jingzhou

*通讯作者。

First People's Hospital were analyzed retrospectively and related literatures were reviewed. Results: All the three patients had high risk factors for postpartum hemolytic uremia, and anuria/oligarch occurred from 24 h to 48 h after delivery. Laboratory examination indicated hemolytic anemia or wasting coagulation disease, thrombolytic and renal function impairment. After symptomatic treatment such as plasma exchange, dialysis, kidney replacement therapy and hormone, 2 patients were discharged from hospital after continuous improvement of renal function, and 1 patient died. Conclusion: Postpartum hemolytic uremia is rare in clinic, the symptoms are not specific, and the early diagnosis is difficult. Therefore, the occurrence of postpartum hemolytic uremia should be vigilant when patients are combined with high-risk factors of postpartum hemolytic uremia.

Keywords

Postpartum Hemolytic, Uremia, Thrombotic Cardiomyopathy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

产后溶血性尿毒症综合征是一种罕见的血栓性微血管病，由补体替代途径异常引起。主要表现为产后 10 周发生的微血管病性溶血性贫血、血小板减少及急性肾功能衰竭[1]。早期行血液透析和血浆置换可以提高患者的生存率，但该病发病急，进展快，临床表现不典型，早期诊断困难，预后极差。因此成为产科领域的一大难题，近几年随着补体抑制剂的上市，为产后溶血性尿毒症的治疗提供了更多可能。

2. 病历资料

患者 1，女，39 岁。因“手术大出血后肌酐进行性升高 2 天”入院。患者 2 天前因“社会因素”在全麻下行剖宫产术，术中见子宫多发浆膜下肌瘤、左侧输卵管卵巢出血梗死改变，与患者及家属沟通后行盆腔粘连松解术 + 浆膜下子宫肌瘤摘除术 + 左侧附件切除术。术中因“子宫收缩乏力”出血 1000 ml。术前患者出现血压轻度升高，术后当天患者出现无尿、胸闷、呼吸困难。实验室检查示：肌酐升高，最高达 316.3 $\mu\text{mol/L}$ ，血常规示：血红蛋白 91 g/L ，血小板 $16 \times 10^9/\text{L}$ 。患者否认其他特殊疾病史。查体：体温 37.5 $^{\circ}\text{C}$ ，脉搏 119 次/分，呼吸 26 次/分，血压 175/117 mmHg，余查体未见明显异常。产检：宫高 36 cm，腹围 100 cm，头先露，胎心音 140 次/分，阴检：宫颈未消，宫口未开，头先露，羊膜囊存。辅助检查：血红蛋白、血小板进行性下降，血红蛋白最低 75 g/L ，血小板最低 $27 \times 10^9/\text{L}$ ，肌酐最高达 501 $\mu\text{mol/L}$ ，乳酸脱氢酶达 1433 U/L，外周血涂片可见破碎红细胞大于 1.8%。予以血液透析、血浆置换、输注新鲜血浆、抗感染、抑酸、护胃等对症治疗 31 天后患者血常规大致正常，肾功能持续好转后出院。1 年后随访患者仍有蛋白尿。

患者 2，女，28 岁。因“孕 8 月+，发现血压升高 1 周”入院，患者 1 周来出现血压升高，最高达 170/120 mmHg，休息后稳定在 140/90 mmHg。患者乙肝小三阳病史，现未治疗。7 年前因“社会因素”于我院行剖宫产术。否认其他特殊疾病史。查体：体温 36.6 $^{\circ}\text{C}$ ，脉搏 100 次/分，呼吸 20 次/分，血压 151/119 mmHg，产检：宫高 33 cm，腹围 110 cm，胎心 145 次/分，132 次/分。未行内诊。辅助检查：尿蛋白 3+，血型 B 型 RH 阴性，血常规、肝肾功能、凝血功能大致正常。产科超声提示双胎妊娠。入院当天因“重

度子痫前期”行剖宫产术，术中出血 1000 ml。患者术后当天出现进行性少尿，实验室检查提示血红蛋白、血小板进行性下降，血红蛋白最低 64 g/L，血小板最低 $55 \times 10^9/L$ ，肌酐进行性升高，最高达 559.3 $\mu\text{mol/L}$ ，乳酸脱氢酶高达 1188.9 $\mu\text{mol/L}$ ，D-二聚体 557 ng/ml，凝血酶原时间低至 9.1 s，凝血酶原活动度升高至 164%，肝功能轻度升高。双肾彩超示双肾形态稍大皮质回声增粗增强。外周血涂片大致正常。予以血浆置换、血液透析等对症治疗 6 天后患者病情好转。复查血小板 $101 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 73 g/L，肌酐 306.1 $\mu\text{mol/L}$ 。患者术后 6 天感染新冠病毒，因新冠疫情且患者为稀有血型未再行血浆置换。患者术后 18 天突发呼之不应，予以持续胸外按压、面罩吸氧、气管插管、肾上腺素静推(0.1%，3 分/次)、电除颤(5 分/次)治疗，患者持续无心跳及自主呼吸，与家属沟通后宣布死亡。

患者 3，女，38 岁。因“孕 35 + 4 周，皮肤瘙痒 10 余天，加重 3 天”入院。患者近 10 天来出现皮肤瘙痒，门诊查总胆汁酸 128.8 $\mu\text{mol/L}$ ，总胆红素 29.7 $\mu\text{mol/L}$ ，丙氨酸转移酶 520.1 U/L，天冬氨酸转移酶 448.6 U/L。肾功能大致正常。患者既往无特殊疾病史。查体：体温 36.5℃，脉搏 80 次/分，呼吸 20 次/分，血压 130/80 mmHg 产检：宫高 30 cm，腹围 93 cm，胎方位：枕左前，胎心 140 次/分，先露头，S-2，固定。辅助检查：血红蛋白 112 g/L，血小板、凝血功能大致正常。产科彩超示单胎头位，胎儿存活。患者因“妊娠合并肝内胆汁淤积”于入院后 1 天行缩宫素催产两日，宫颈条件无明显变化。予以行人工破膜后见极少量液体流出，考虑羊水过少。复查产科超声示：胎儿存活头位羊水过少。于入院后 3 天因“羊水过少”行剖宫产术，出血 200 ml。术后当天出现呼吸困难，胸背部疼痛，血压升高 180/90 mmHg。术后 2 天出现癫痫发作状态。并出现进行性少尿。实验室检查示：血红蛋白、血小板进行性下降，血红蛋白最低 78 g/L，血小板最低 $69.0 \times 10^9/L$ ，肌酐最高 330.7 $\mu\text{mol/L}$ 丙氨酸转移酶 6.5 U/L，天冬氨酸转移酶 132.3 U/L。乳酸脱氢酶 2248.5 U/L。D-二聚体 6836 ng/ml，凝血酶原时间 14.5 s，凝血酶原活动度 74%。血浆鱼精蛋白副凝集试验阳性。ADAMTS13 检测阴性、外周血涂片未见明显异常。予以性血浆置换、血液透析、肾脏替代疗法、抗凝、抗感染等治疗 36 天。复查血常规大致正常，肌酐 138.4 $\mu\text{mol/L}$ ，肝功能、DIC 全套正常。患者病情稳定于术后 37 天出院。

3. 讨论

产后溶血性尿毒症综合征是血栓性微血管病的一种罕见变体，其特征是微血管病性溶血性贫血、血小板减少和肾功能损害[1]。产后溶血性尿毒症占妊娠相关非典型溶血性尿毒症的 75% 以上，是一种危及生命的综合征。非典型溶血性尿毒症的死亡率为 25%，大约 50% 的患者可能会出现终末期肾病。早期诊断和及时治疗可以明显改善 PHUS 患者的预后[2]。但由于与重度子痫前期、HELLP 综合征、TTP、妊娠期急性脂肪肝等在临床表现上极为相似，且并发症或综合征可能先后发生或相互重叠，早期诊断较为困难，孕产妇死亡率极高[3]。

3.1. 发病机制及病理生理学

产后溶血性尿毒症由替代补体途径异常引起，导致内皮细胞功能障碍和微血管血栓形成。在旁路途径中 C3 通过一系列补体和调节因子反应，形成膜攻击复合物(C5b-9)，C5b-9 通过形成膜孔来裂解病原体或靶细胞[4]。在产后溶血性尿毒症患者中，补体调节因子变异引起补体激活不受控制。过量的补体沉积于血管内皮，损伤血管内皮，形成微血栓，肾血管即被破坏，肾脏缺血以及 C5b-9 攻击肾小球，导致了肾功能障碍[5]。有研究显示在 60%~70% 的产后溶血性尿毒症患者体内携带补体基因致病变异或补体因子 H 抗体阳性，较常见的补体基因致病变异为 CFH、MCP、CFI、CFHR5、THBD、CFB 和 C3 基因致病变异，且 CFH、CFI 和 C3 基因致病变异具有累加效应[1] [4]。产后溶血性尿毒症可影响多个器官系统，但对肾脏受累的研究最为广泛。肾脏内皮细胞是补体激活和免疫复合物沉积的共同区域，在肾脏病理学中

起着重要作用，因为患者的肾脏活检显示补体片段血管消耗血小板导致血小板减少，阻碍血流，剪切红细胞导致溶血性贫血。PHUS 的肾损伤也被认为继发于肾血管系统中的微血栓形成；补体激活过程中产生的过敏毒素(C3a 和 C5a)进一步加剧了内皮损伤[6]。

3.2. 病因

产后溶血性尿毒症病因不明，有研究显示补体替代途径异常的原因可能与妊娠期凝血功能异常、遗传因素、免疫因素、感染因素有关[3]。

高危因素：出现产科合并症或并发症时，如子痫前期、子痫、HELLP 综合征、妊娠期肝内胆汁淤积症、胎盘早剥、羊水栓塞以及血容量减少等，此时凝血功能易发生异常，可引起产后溶血性尿毒症的发生[3]。本报道中 1 例患者合并妊娠期高血压，1 例患者合并重度子痫前期，1 例患者合并肝内胆汁淤积症，均有发生产后溶血性尿毒症的高危因素。

产后大出血：当分娩时尤其是受产后出血性休克的刺激，导致免疫系统发生紊乱，使本来无抗原性的红细胞获得抗原性致使体内产生新的抗体，进一步形成抗原-抗体复合物，激活补体，使红细胞裂解，进而促进血小板凝集，同时也可使输入的同型红细胞溶解，发生难以恢复的溶血性贫血[7]。本报道中 3 例患者均行剖宫产终止妊娠，其中 2 例术中出血 1000 ml。

生殖道感染：感染后细菌毒素可引起肾脏血管内凝血反应。分娩后期的肾脏有一定的易感性，尤其对原有生殖道感染的患者，更易使肾脏受累，从而诱发生产后溶血性尿毒症[8]。本报道 3 例均未合并生殖道感染。

家族遗传：研究认为，产后溶血性尿毒症在成人中多为常染色体显性遗传，且女性好发。遗传性产后溶血性尿毒症常伴有恶性高血压，预后更差[7]。本报道中 3 例病例均无家族类似疾病史。

3.3. 诊断

产后溶血性尿毒症多于产后 10 周发生，多数合并妊娠期高血压疾病、HELLP 综合征、产后出血等疾病。部分病人出现恶心呕吐、腹痛、发热等前驱症状，并快速进展为急性肾功能衰竭。早期主要表现为发热、少尿、无尿及血红蛋白尿，同时伴有进行性加重的溶血性贫血或消耗性凝血功能异常。凡符合血小板减少、微血管病性溶血以及以下一项或多项：神经系统症状、肾功能损害或胃肠道症状。神经系统症状包括感觉中枢改变、局灶性神经系统体征或癫痫发作。肾功能损害包括肌酐升高、肾小球滤过率下降、高血压和尿液分析异常。胃肠道症状包括腹泻、恶心、呕吐和腹痛均考虑产后溶血性尿毒症。肾活检有助于产后溶血性尿毒症的诊断[1] [3]。国外有文献推荐对高危人群或可疑患者应常规开展针对补体旁路途径的相关基因和分子检测，有助于对该疾病的确切诊断和鉴别诊断，推荐筛查的具体突变基因包括 CFH、MCP、CFI、CFB 和 c3 基因[6] [8]。但由于相关基因的分子检测发费时间较长，但早期诊断及干预可明显降低急性期患者的死亡率，改善患者预后，因此临床诊断更为重要。本报道中有 1 例表现为溶血性贫血，2 例表现为消耗性凝血病。3 例患者均有血小板逐渐减少，急性肾功能衰竭。1 例双肾彩超提示双肾稍增大。由于肾活检为有创检查，3 例患者均未行肾活检。本报道 3 例患者均符合产后溶血性尿毒症的诊断。

3.4. 鉴别诊断

产后溶血性尿毒症与 HELLP 综合征、血栓性血小板减少性紫癜、妊娠期急性脂肪肝等在临床表现上极为相似，因此诊断较为困难。ADAMTS13 检测对于区分血栓性血小板减少性紫癜和产后溶血性尿毒症至关重要[9] [10]。但由于 ADAMTS13 测试通常需要几天才能完成，因此本报道中仅 1 例行 ADAMTS13 检测。

有研究显示肌酐 ≥ 168 $\mu\text{mol/L}$ 联合乳酸脱氢酶 ≥ 600 U/L 是诊断产后溶血性尿毒症的最佳阈值, 可用于区分产后溶血性尿毒症和 HELLP 综合征[11]。妊娠期急性脂肪肝在分娩后 3~4 天内可达临床恢复[12]。

3.5. 治疗

透析治疗为产后溶血性尿毒症的首选治疗方法, 尽早开始血液透析可以降低患者死亡率, 使患者更易渡过肾功能衰竭期。血液透析无效者应尽早开始血浆置换。血浆置换和血浆输注为产后溶血性尿毒症的标准治疗方法[13]。血浆置换可清除产后溶血性尿毒症患者血浆中的有害物质, 输注血浆可缓解患者的临床症状。本报道 3 例患者均行血液透析 + 血浆置换, 2 例患者遗留肾功能不全, 1 例患者因新冠疫情停止血浆置换后心跳骤停死亡。依库珠单抗是一种人源化单克隆抗体, 可与补体蛋白 C5 结合, 防止其裂解为 C5a 和 C5b。在患有 CFH、CFI、C3 或 CFB 突变的患者中, 依库珠单抗是治疗产后溶血性尿毒症的一线用药[14]。雷夫利珠单抗是首个被批准用于治疗 aHUS 的长效 C5 抑制剂, 它是由依库珠单抗改动, 半衰期较依库珠单抗长, 可根据体重将维持剂量从每 2~3 周延长至每 4~8 周[15]。但其成本高, 本报道中 3 例患者均未使用。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合的 CD20 单克隆抗体, 有研究显示早期使用利妥昔单抗的产后溶血性尿毒症患者复发概率低, 对于难治性抗 CFH 抗体相关性产后溶血性尿毒症有较好的疗效[16][17]。但仅是个案, 其长期预后和安全性、作用机制仍需进一步研究。

3.6. 预后

产后溶血性尿毒症发展迅速, 预后较差, 一旦确诊或可疑产后溶血性尿毒症早期予以血液透析、血浆置换、输注新鲜血浆等治疗, 可明显改善患者的病情, 降低死亡率。

4. 总结

产后溶血性尿毒症较为罕见, 疾病进展快, 死亡率高, 早期诊断可明显改善患者预后。因此, 当患者出现产科合并症(如子痫前期、子痫、HELLP 综合征、妊娠期肝内胆汁淤积症等)、产后大出血、合并生殖道感染、具有家族史的患者产后出现无尿、少尿均应警惕产后溶血性尿毒症的发生。

参考文献

- [1] Raina, R., Krishnappa, V., Blaha, T., et al. (2019) Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **23**, 4-21. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12763>
- [2] Song, D., Yu, X.-J., Wang, F.-M., et al. (2015) Overactivation of Complement Alternative Pathway in Postpartum Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Patients with Renal Involvement. *American Journal of Reproductive Immunology*, **74**, 345-356. <https://doi.org/10.1111/aji.12404>
- [3] 彭雪, 吴钊, 彭冰. 产后溶血性尿毒症综合征诊治进展[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(8): 579-582.
- [4] Yoshida, Y., Kato, H., Ikeda, Y. and Nangaku, M. (2019) Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **26**, 99-110. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17026>
- [5] McCullough, J.W., Renner, B. and Thurman, J.M. (2013) The Role of the Complement System in Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*, **33**, 543-556. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.005>
- [6] 林矜, 余自华. 补体旁路途径失调非典型溶血尿毒综合征的诊断和治疗[J]. 罕见疾病杂志, 2022, 29(5): 1-5.
- [7] 王晨虹. 产后溶血性尿毒症综合征[J]. 中华产科急救电子杂志, 2014, 3(3): 190-192.
- [8] Iannuzzi, M., Siconolfi, P., D'Angelillo, A., et al. (2006) A Post-Partum Hemolytic-Uremic-Like-Syndrome in a Patient with Pre-Eclampsia: Description of a Clinical Case. *Transfusion and Apheresis Science*, **34**, 11-14. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2005.09.007>
- [9] Rieger, M., Mannucci, P.M., Kremer Hovinga, J.A., et al. (2005) ADAMTS13 Autoantibodies in Patients with Thrombotic Microangiopathies and Other Immunomediated Diseases. *Blood*, **106**, 1262-1267. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-11-4490>

-
- [10] DeYoung, V., Singh, K. and Kretz, C.A. (2022) Mechanisms of ADAMTS13 Regulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **20**, 2722-2732. <https://doi.org/10.1111/jth.15873>
- [11] Burwick, R.M., Moyle, K., Java, A. and Gupta, M. (2021) Differentiating Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count Syndrome and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Postpartum Period. *Hypertension*, **78**, 760-768. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17311>
- [12] 李雪艳, 刘晓巍. 妊娠期急性脂肪肝的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(5): 559-560. <https://doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2021.05.047>
- [13] Loirat, C., Fakhouri, F., Ariceta, G., *et al.* (2016) An International Consensus Approach to the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Pediatric Nephrology*, **31**, 15-39. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>
- [14] Legendre, C.M., Licht, C., Muus, P., *et al.* (2013) Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 2169-2181. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
- [15] Åkesson, A., Martin, M., Blom, A.M., *et al.* (2021) Clinical Characterization and Identification of Rare Genetic Variants in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Swedish Retrospective Observational Study. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **25**, 988-1000. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13634>
- [16] Tanaka, K., Adams, B., Aris, A.M., *et al.* (2021) The Long-Acting C5 Inhibitor, Ravulizumab, Is Efficacious and Safe in Pediatric Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Previously Treated with Eculizumab. *Pediatric Nephrology*, **36**, 889-898. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04774-2>
- [17] 戴艺萍, 阮一平, 洪富源. 非典型溶血性尿毒症治疗的研究进展[J]. 罕见疾病杂志, 2022, 29(7): 1-4.