

必使得腹腔积液原因诊断更加简便,准确。再加上超声引导下穿刺活检技术以明确腹腔积液的良、恶性,B超将成为鉴别腹腔积液病因及性质的有效方法。

参考文献

- 1 漆德芳.肝硬化.北京:北京科学技术出版社,2000:478
- 2 Yeh HC, Wolf BS. Ultrasonography in ascites. *Radiology*, 1977, 124(3):83-90
- 3 亦凡,崔玉霞.超声在腹腔积液鉴别诊断中的应用. *新疆医学*, 2008, 38:42-44
- 4 刘文忠.腹水的诊断. *胃肠病学*, 2003, 8(2):98-99
- 5 杨光.少量肝性腹水患者诊断性腹穿部位的临床探讨. *医师进修杂志(内科版)*, 2004, 27(3):37
- 6 曹海根,王金锐.实用腹部超声诊断学.第2版,北京:人民卫生出版社,2006:84
- 7 钱蕴秋.临床超声诊断学.北京:人民军医出版社,1991:352-254
- 8 孔繁强,李树强,罗慧丽.彩超对100例腹水症的病因分析. *实用医技杂志*, 2006, 13(16):2790-2791
- 9 张静文,胡建华. B超在腹腔积液的诊断与鉴别诊断中的价值(附97例分析). *齐齐哈尔医学院学报*, 2004, 25(5):520-521
- 10 南月敏,蒋树林,姚希贤.肝硬化病理与发病机制. *中国全科医学*, 2003, 6(5):364-365
- 11 吴乃森.腹部超声诊断与鉴别诊断学.第2版,北京:科学技术文

献出版社,2001:228-229

- 12 Topal NB, Gurel S, Ercan I, *et al.* The role of ultrasonography and computed tomography in determining the etiology of ascites. *Saudi Med J*, 2007, 28(12):1822
- 13 张桂凡.胆囊壁声像图改变在鉴别腹水性质中的价值探讨. *中国社区医师(综合版)*, 2005, 125(7):47
- 14 朱菊芳.超声对肝硬化腹水治疗前后胆囊改变的分析. *交通医学*, 2007, 21(5):605
- 15 梅林,金涌.力尔凡加顺铂腔内注射治疗恶性胸腹39例分析[J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(2):155-156
- 16 Gervais DA, Hahn PF, Mueller PR, Tunneled peritoneal catheter placement under sonographic and fluoroscopic guidance in the palliative treatment of malignant ascites. *Am J Roentgenol*. 2001, 177(3):615-618
- 17 Jhala D, Eloubeidi M, Chhieng DC, *et al.* Fine needle aspiration biopsy of the islet cell tumor of pancreas: a comparison between computerized axial tomography and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Ann Diagn Pathol*, 2002, 6(2):106-112
- 18 Que Y, Wang X, Liu Y, *et al.* Ultrasound-guided biopsy of greater omentum: an effective method to trace the origin of unclear ascites. [J]. *Eur J Radiol*. 2009, 70(2):331-335

(收稿:2009-09-27)

慢性肾脏病妇女妊娠相关问题的研究进展

韦冰心 王丽 饶向荣

妊娠相关的肾脏病问题,如慢性肾脏病(CKD)患者的妊娠和先兆子痫等,是临床常见的难题^[1,2]。肾科医生参与的主要目的是减少妊娠对母体肾功能的损害和对胎儿结局的不良影响。这就要求肾科医生关注以下几方面问题:妊娠对肾脏生理的影响;CKD患者选择妊娠的风险如何?如何评价或管理妊娠相关的肾脏问题?本文就这几方面问题的新近研究进展进行综述。

一、与妊娠期肾脏病相关的病理生理

1. 妊娠期肾脏的生理改变:妊娠期肾血流动力学、小管功能、内分泌功能都会相应改变^[3]。正常妊娠时有效肾血浆流量(ERPF)增加,妊娠早、中期平均增加70%~80%,后期逐渐降低,但仍比非妊娠时高50%~60%。与此同时,肾小球滤过率(GFR)也明显增加。妊娠早期肾血流增加使GFR升高>50%,妊

娠期高滤过使肌酐和尿素氮水平相应下降,同时尿蛋白水平相应增加(但常<260mg/24h)。因此用于评价非妊娠人群肾功能的常用标准不适用于妊娠妇女,非妊娠状态下属于正常范围的数值,妊娠状态下有可能不正常。同时,肾脏分泌的促红细胞生成素(EPO)、活性维生素D[1,25(OH)₂D₃]、肾素都相应增加^[1,3]。妊娠期肾脏血流丰富,在B超检查时可发现肾脏体积增大,肾盂、肾盏、输尿管扩张,通常右侧较左侧明显,这些改变可见于妊娠期假性尿路梗阻。正常妊娠晚期,血浆清蛋白常下降5~10g/L,血清胆固醇升高,甚至出现与肾病综合征相似的水肿^[1]。

2. 妊娠高血压与先兆子痫的病理生理:妊娠期子宫血流灌注减少和胎盘缺血可导致内皮功能紊乱。子宫缺血可导致可溶性血管内皮生长因子受体1(sFlt1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、血管紧张素II1型受体自身抗体(AT1-AA)和血栓素(TXA)合成增加。这些因子合成增加,提高了

一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)等的水平,导致内皮功能紊乱,进而导致肾功能改变,使外周循环阻力增加,并发高血压^[4]。先兆子痫的确切机制不明,早期遗传、免疫和环境因素可能起到主要作用。动物实验表明,子宫胎盘缺血,使得胎盘生成一些抗血管新生因子,如sFlt1、可溶性内皮因子(sEng)等进入母体循环。这些因子损害了血管内皮生长因子(VEGF)/胎盘生长因子(PlGF)和肿瘤生长因子-β(TGF-β)信号通路,导致内皮功能受损。很多先兆子痫的危险因素包括高血压病、糖尿病、肥胖,与潜在的母源性的内皮功能紊乱有关,这些妇女对内皮的抗血管新生因子的效应更敏感。与先前的健康妇女相比,先兆子痫被认为是发生在循环sFlt1较低的有上述母源性危险因素的妇女中^[5]。

二、妊娠时肾脏病的评估

1. 测定肾小球滤过率(GFR):妊娠期血肌酐(Scr)不能准确反映患者的肾功能,因为健康的妊娠妇女会出现高滤过和血液稀释(血容量扩大30%~50%),Scr可能降低35.36~70.72μmol/L^[6]。目前还没有文献报道MDRD公式可以用于估计妊娠妇女GFR,该公式可能会系统性地低估GFR>60ml/(min·m²)的人群的GFR;而体重依赖公式Cockcroft-Gault公式会高估GFR,因为妊娠使妇女的体重显著增加与肌肉含量和Scr不一致。2007年Smith等对用MDRD公式评价妊娠妇女肾功能的准确性的研究和Alper对209例先兆子痫患者的肾功能的研究,发现收集24h尿计算尿肌酐清除率(Ccr)仍然是妊娠期间评价GFR的“金标准”^[7,8]。

2. 估计尿蛋白:先兆子痫以妊娠20周后出现高血压(BP>140/90mmHg)和蛋白尿(≥300mg/24h)为临床特征^[9]。尿蛋白/肌酐比(PCR)与24h尿蛋白定量相比有着准确性高、重复性好、便捷的优点^[10]。PCR用于妊娠期CKD患者尿蛋白的监测,还用于诊断先兆子痫;一个对来自10个研究中心的974例妊娠妇女的研究表明PCR的敏感性是90%,特异性是78%。PCR与24h尿蛋白定量在诊断先兆子痫上意义相等,只是当24h尿蛋白量在临界值附近(250~400mg/24h)时,PCR方法可能出现误差^[11]。故认为用PCR法诊断先兆子痫时,如果结果可疑应查24h尿蛋白定量^[2]。

三、CKD妇女妊娠的风险

CKD妇女的肾脏通常不能满足妊娠的正常生理需要,不能使肾脏分泌的激素达到相应的水平,常导

致正细胞正色素性贫血、血容量不足、维生素D缺乏^[3];虽然缺少不同肾脏病对患者妊娠结局影响的资料,但当前普遍认为妊娠预后的主要决定因素是肾脏损伤程度,而非肾脏病的病理类型^[2]。(1)轻度肾损伤妇女(CKD1-2期)妊娠的预后:临床资料显示轻度肾损伤、血压正常、少或无蛋白尿的妇女妊娠预后良好,快速进展至终末期肾衰竭、发生早产的危险性很小^[12,13]。大多数CKD1-2期妇女妊娠会使肾脏损伤程度轻度加重,但不影响肾脏预后。对360例原发性肾小球肾炎伴轻度肾损伤(Scr<110μmol/L)、尿蛋白<1g/24h,不伴有高血压或血压控制良好的妇女的临床研究表明,妊娠对母体长期(>25年)肾功能影响很小或无影响^[12]。高血压容易导致先兆子痫,这可以解释为何一些轻度肾功能不全的妇女也会发生妊娠期肾功能减退^[14,15]。高血压控制以后该风险会减小。(2)中重度肾损伤妇女(CKD3-5期)妊娠的风险:中重度肾损伤会加重妊娠并发症和新生儿疾病。与正常妊娠相比,Scr>200μmol/L的妇女妊娠时GFR升高通常不明显^[12,16,17];Scr>221μmol/L的妊娠妇女70%以上会早产,40%会发生先兆子痫^[14,15]。多个回顾性研究提示:妊娠前肾功能较差的妇女妊娠期间肾功能快速减退的可能性很大,蛋白尿、高血压都会增加肾衰的风险^[12,16,18];1996年,June和Hayslett发现当Scr从妊娠早期(<3个月)的(168±71)μmol/L上升至妊娠后期(6~9个月)的(221±115)μmol/L,高血压的发生率从28%上升至48%,尿蛋白>3g/24h的发生率从23%上升至41%;妊娠相关的母体肾功能减退发生率为43%,其中10%表现为快速进展的肾功能不全^[15]。一个对49名CKD3~5期妇女的前瞻研究证实,妊娠前估测的GFR<40ml/(min·1.73m²)、尿蛋白定量>1g/24h者分娩后肾功能会快速减退。该组妇女被认为发生肾衰竭及妊娠并发症的危险性很大,应终止妊娠^[18]。

四、对CKD妇女妊娠的管理

所有CKD妇女妊娠应该由产科及其他必要专科医生共同提供定期指导,以规划产前护理;从妊娠早期开始,要规律监测母体肾功能——Scr、尿素氮(Bun)、血压、中段尿培养、尿蛋白、超声(除尿路梗阻),辨别病情变化,以便及时干预,减少妊娠对母体肾功能的损害和对胎儿结局的不良影响^[1]。

1. 妊娠前管理:所有CKD妇女受孕前应意识到CKD对她们长期肾功能和胎儿的影响。CKD妇女常

会闭经,但仍会间断排卵,导致受孕;故无妊娠打算的CKD 妇女应该避孕。而有妊娠意愿的CKD 妇女,应对其正在使用的常规药物进行重新评估^[1]。

2. 妊娠期管理:(1) 妊娠期间药物使用与妊娠安全:1) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)阻滞剂:RAS 阻滞剂常用于正常人群慢性肾脏病的治疗。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)对胎儿的不利影响包括导致胎儿低血压、无尿症、畸形、肺发育不全、肾小管发育不良、新生儿肾衰、高血压及羊水过少等。妊娠2~3个月使用ACEI,引起的新生儿病死率高达25%^[19];幸存者在儿童、青壮年时期发生肾功能不全、高血压的风险增大^[20]。大型临床研究表明,妊娠早期使用ACEI比不用该类药物者发生胎儿先天畸形(主要为心血管、中枢神经系统)的概率要大(7.1% vs 2.6%)^[21]。妊娠7~8个月使用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)也可能导致胎儿畸形^[22,23]。目前主张孕前停用ACEI、ARB类药物,使用此类药物时要避免。妇女妊娠前期若服用了ACEI、ARB类药物,在妊娠期间应进行胎儿的心脏多普勒超声等检查,详细评估胎儿心血管情况。现阶段,没有证据证明妊娠时用醛固酮拮抗剂或肾素拮抗剂安全^[2]。

2) 免疫抑制剂:对移植术后的妊娠患者来说,钙神经素拮抗剂(calcineurin inhibitors)、糖皮质激素和硫唑嘌呤是目前认为可能安全的免疫抑制剂,但在无法避免使用这些药物的情况下,需对胎儿进行严密监测。动物实验发现治疗剂量的吗替麦考酚酯(MMF)有发育毒性,可导致胚胎畸形、胚胎死亡,被列为妊娠禁用药物。临床发现MMF有潜在的致畸作用,可导致胎儿骨髓抑制、结构畸形,包括指甲发育不全、手指缩短、小耳畸形、兔唇。当前指南认为使用MMF的妇女受孕前应停药至少6周。此外,动物实验表明西罗莫斯(sirolimus)可导致胎儿畸形,妊娠期应避免使用^[24]。

(2) 先兆子痫的防治:20世纪90年代中期的3个大型临床试验结果发现阿司匹林治疗组在降低先兆子痫的发生率方面有一些小的优势,但无显著意义;2004年一个大范围的荟萃分析显示阿司匹林可以获得一些小的、总体上有意义的益处;这些结论在2007年的31个RCT试验中再次得到证实,小剂量阿司匹林使相对危险度改善,早产的危险性轻度降低。支持疗法,包括抗氧化剂、钙剂和叶酸等,主张用于防治先兆子痫,但目前无RCT资料支持。钙剂对钙饮食摄入正常的妇女无益,但对钙摄入<600mg/d的妇女可能有益。孕12周以前要常规给予叶酸、维生素B₁₂,

以减少发生先兆子痫的危险,改善妊娠预后。非RCT试验的数据支持叶酸可用于先兆子痫的防治。对先兆子痫发生的病理生理过程进行干预,重建血管生成平衡被认为对先兆子痫的防治有一定的作用。对sFlt1诱导的大鼠先兆子痫模型进行血管内皮生长因子121(VEGF-121)重组,可以缓解高血压,减轻肾损害^[2]。先兆子痫的内皮损害被认为与NO的合成受损有关,理论上NO供体或前体物质,如L-精氨酸(L-Arginine),在防治先兆子痫方面可能有效。虽然L-精氨酸等恢复内皮NO活性的干预措施是否安全有效尚待证实,但实验数据显示L-精氨酸可以延续妊娠,降低妊娠高血压患者的血压。若发生先兆子痫,母体肾功能将进一步恶化,导致肾血流减少的肾前性损害。如围生期出血或服用非甾体抗炎药会进一步损害肾功能。此外,在扩容以恢复母体体循环时要慎重,因为先兆子痫的患者容易发生肺水肿^[1]。(3) 妊娠期监测及妊娠专家组参与:对妊娠期CKD的监测及适当处理:规律监测母体肾功能、血压、尿蛋白、血色素等相关指标;尿蛋白>1g/24h者,要使用低分子肝素预防血栓;血压应当控制在120/70~140/90mmHg之间,不恰当的降压治疗会导致胎儿生长迟缓;血压过高会导致血管损伤。对CKD1~2期的妊娠妇女,许多监测可由初级保健医生完成。对CKD3~5期的妊娠妇女,需要监测Scr, Bun。不主张按照CKD的饮食指导原则管理妊娠患者的饮食。另外,注意铁和促红细胞生成素的补充,使血色素达到100~110g/L^[1]。孕20~24周通过B超查子宫血流以评估发生先兆子痫、胎儿停育的风险;对妊娠期临床实验室指标的监测应更频繁,以便及时发现肾功能进行性减退。CKD妇女妊娠专家组应由产科、肾内科、泌尿外科、胎儿医学、新生儿学等专科组成。对肾移植、系统性红斑狼疮的妊娠妇女,分娩时机的选择和肾功能的管埋要由专家组来决定;在对梗阻性肾病,如肾结石、先天肾盂输尿管畸形或罕见的妊娠梗阻性肾病,泌尿科专家的参与必不可少。对存在遗传性肾脏疾病的妇女的妊娠需由胚胎学或遗传学专家共同评定^[1]。

3. 产后管理:产后3个月或更长时间内,监测CKD妇女的体液情况、肾功能、血压,长期评估药物疗效。出现先兆子痫的患者要持续监测以上指标直至尿蛋白转阴。免疫抑制剂的使用范围很难确定,如环孢素(ciclosporin)、他克莫司(tacrolimus)可进入乳汁中,泼尼松龙(prednisolone)、硫唑嘌呤(azathio-

prine)、ACEI几乎不进入乳汁;我们主张让使用免疫抑制剂的母亲哺乳,但是母乳喂养与让新生儿暴露在免疫抑制剂中的利弊如何权衡仍存在争议^[1]。

总之,CKD1~2期的妇女,可能能够顺利妊娠,不会影响肾脏病的结局;高血压、尿蛋白>1g/24h,对妊娠结局可产生独立或叠加的不良影响;CKD3~5期的妇女是出现妊娠并发症的高危人群,妊娠期间可能出现肾功能的快速减退;对CKD患者妊娠的管理需要专家组参与;监测相关临床指标以便及时进行专业干预,以达到最佳的妊娠结局和保护母体肾功能的目的。

参考文献

- 1 David W, John D. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ*, 2008, 336(7637):211-215
- 2 Sharon EM, Ravi T. Pregnancy and the Kidney. *J Am Soc Nephrol*, 2009,20(1):14-22
- 3 Williams D, James DK, Steer PJ, et al. High risk pregnancy. Management options. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 1098-1124
- 4 Gilbert JS, Babcock SA, Granger JP. Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension*, 2007,50(6):1142-1147
- 5 Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int*, 2007,71(10):977-984
- 6 Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy. Maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2007,14(2):132-145
- 7 Smith MC, Moran P, Ward MK, et al. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG*, 2008, 115(1):109-112
- 8 Alper AB, Yi Y, Webber LS, et al. Estimation of glomerular filtration rate in preeclamptic patients. *Am J Perinatol*, 2007,24(10): 569-574
- 9 ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*,2002,77(1):67-75
- 10 Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease. A position statement of the Nation-

- al Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis*, 2003,42(4):617-622
- 11 Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria. A systematic review. *Clin Chem*, 2005,51(9):1577-1586
- 12 Jungers P, Houillier P, Chauveau D, et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int*, 1996,50(2):593-599
- 13 Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1999,33(2):235-252
- 14 Sanders CL, Lucas MJ. Renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001,28(3):593-600
- 15 Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med*, 1996,335(4):226-232
- 16 Jungers P, Chauveau D, Choukroun G, et al. Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin Nephro*, 1997,47(5):281-288
- 17 CunninghamFG, CoxSM, Harstad TW. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1990,163(2):453-459
- 18 Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5. fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(6):753-762
- 19 Blowey DL, Warady BA. Outcome of infants born to women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2007,14(2):199-205
- 20 Laube GF, Kemper MJ, Schubiger G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. Long-term outcome. *Arch Intern Med Fetal Neonatal Ed*, 2007,92(5):F402-403
- 21 Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*, 2006,354(23):2443-2451
- 22 Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev*, 2006,82(1):23-28
- 23 Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2005,73(2):123-130
- 24 Danesi R, Del Tacca M. Teratogenesis and immunosuppressive treatment. *Transplant Proc*, 2004,36(3):705-707

(收稿:2009-08-18)

(修回:2009-11-02)

宣布全球度过甲流疫情高峰期还为时过早

世界卫生组织总干事陈冯富珍近日表示,目前包括美国、加拿大在内的许多位于北半球的国家已经渡过了甲型H1N1流感的第二波流行高峰,但在印度、埃及以及其他一些国家和地区,甲流病毒仍在密集活动,疫情形势不容乐观。“现在说在世界范围内我们已经度过了甲流高峰期还为时过早,对于世界卫生组织及其成员国来说,继续对甲流的演变进行监测是谨慎而恰如其分的。”“冬天仍很漫长”,在宣布抗击甲流疫情取得胜利前,人们还需保持警惕,在未来6至12个月内继续观察疫情的演变趋势。据世卫组织统计,自2009年4月甲流疫情在北美暴发以来,已蔓延到全球205个国家和地区,导致至少15000多人死亡。