

妊娠合并系统性红斑狼疮的临床分析

吴新华¹, 左晓霞^{2,*}, 伍招娣¹, 张卫社¹, 扶琼²

(中南大学湘雅医院 1. 妇产科; 2. 风湿科, 长沙 410008)

[摘要] 目的:探讨妊娠与系统性红斑狼疮(SLE)病情的相互影响及SLE患者妊娠时机的选择及妊娠期的处理。方法:回顾性调查我院收治的31例妊娠合并SLE患者,其中选择性妊娠18例,非选择性妊娠13例,妊娠期予不同剂量泼尼松控制病情。分析比较2组患者妊娠期病情的变化和妊娠的结局。结果:选择性妊娠组中6例在孕期出现狼疮活动,非选择性妊娠组的13例均出现较为严重的狼疮并发症。非选择性妊娠组的妊娠丢失率、早产率较选择性妊娠组显著增高($P < 0.05$),而新生儿存活率及新生儿体质量则较选择性妊娠组显著下降($P < 0.05$)。结论:对妊娠合并SLE患者而言,妊娠和SLE互为不利因素;在SLE病情缓解期选择妊娠并合理治疗将使母婴安全性明显增高。

[关键词] 妊娠; 系统性红斑狼疮; 治疗

[中图分类号] R714.147 [文献标识码] A [文章编号] 1672-7347(2006)02-0271-03

Clinical analysis of pregnancy complicated with systemic lupus erythematosus

WU Xin-hua¹, ZUO Xiao-xia^{2,*}, WU Zhao-di¹, ZHANG Wei-she¹, FU Qiong²

(1. Department of Obstetrics; 2. Department of Rheumatology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To investigate the interacting effects between pregnancy and flares of systemic lupus erythematosus (SLE) and to explore the best occasion for SLE patients' conception and the management during the pregnancy. **Methods** Thirty one cases of pregnancy complicated with SLE were investigated retrospectively, among whom 18 were in remission of SLE at the beginning of conception (Group A), and the other 13 either had high-activity of the disease or were first diagnosed as SLE during the pregnancy (Group B). Various doses of prednisone were administered to control SLE. **Results** SLE flares still occurred in 6 cases in Group A, but in all cases in Group B. Compared with Group A, the rates of fetal loss and early delivery were significantly higher in Group B ($P < 0.05$), while the survival rate and the weight of the new born were notably decreased in Group B ($P < 0.05$). **Conclusion** Pregnancy and SLE interacted with each other unfavorably. Selection of remission stage for conception and proper management during the pregnancy could significantly improve the maternal-fetal safety.

Key words: pregnancy; systemic lupus erythematosus (SLE); therapy

[J Cent South Univ (Med Sci), 2006, 31(2):0271-03]

系统性红斑狼疮(SLE)是一种多发于育龄期妇女的自身免疫性疾病。一般认为,妊娠将使SLE病情恶化,而SLE也会使妊娠的并发症大大增多。因此,长期以来SLE患者一直被认为不宜

妊娠。然而,随着风湿免疫学的发展和产科监护技术的提高,SLE不再是妊娠的禁忌证,但对SLE患者的妊娠时机选择、围产期病情变化及处理仍需积累经验。本文总结1999年至2005年我院处

*收稿日期 2005-09-06 作者简介:吴新华(1960-),女,湖南宁乡人,副教授,主要从事产科围产医学方面的研究。

通讯作者, E-mail: susanzuo@hotmail.com

理 31 例妊娠合并 SLE 患者的母婴情况,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 1999 年 6 月至 2005 年 6 月我院收治的妊娠合并 SLE 患者 31 例。患者年龄 21~36 岁,平均 27.8 岁;SLE 病程最长 12 年,平均病程 5.7 年,妊娠首发 5 例。20 例为初次妊娠,11 例为 2 次以上妊娠(包括因 SLE 不宜妊娠所做人工流产、自然流产及早产)。SLE 诊断符合美国风湿病学会 1982 年 SLE 分类标准^[1]。

1.2 妊娠时机 31 例患者根据妊娠时机分为 2 组。(1)选择性妊娠组,共 18 例。妊娠时患者处于 SLE 缓解期或控制期,即妊娠前经系统治疗病情缓解,糖皮质激素用量稳定至最小维持剂量($\leq 15 \text{ mg/d}$),停用细胞毒药物 1 年以上,临床无 SLE 活动表现,无心脏、肺脏、中枢神经系统等重要脏器损害,伴有狼疮肾病者,肾脏疾病处于非活动期。免疫学检查抗 dsDNA 抗体阴性,补体 C3 基本正常。(2)非选择性妊娠组,共 13 例。8 例患者在妊娠前 1 年内有 SLE 病情活动,糖皮质激素用量较大,患者未向医生咨询而受孕;5 例患者在妊娠过程中首次发作 SLE 并确诊。

1.3 妊娠、分娩期处理 稳定期患者予泼尼松 5~15 mg/d 治疗,在孕中晚期出现 SLE 病情活动或相关并发症时,视病情加大糖皮质激素用量。所有患者均未使用免疫抑制药。对于病情严重并发重要脏器功能损害而危及母婴生命需提前终止妊娠的孕妇,给予地塞米松 10 mg/d 促进胎肺成熟。分娩前后加用氢化可的松 200 mg/d 共 3 d,以使产妇顺利度过分娩的应激。分娩后根据患者疾病的活动情况及全身情况正规治疗 SLE。此外,积极处理妊娠分娩期其他并发症,加强对症支持治疗。

1.4 统计学处理 计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠期 SLE 患者的病情变化 31 例患者大部分在孕期中出现不同程度的狼疮活动,尤以孕中晚期严重,经过激素、对症支持等相应治疗后,一部分患者能够继续妊娠至足月;而另一部分患者则不得不经历人工流产或引产,提早终止妊

娠。(1)选择性妊娠组中 12 例病情控制较稳定,妊娠至足月分娩。另 6 例出现较严重的狼疮活动,虽经加大激素用量等积极处理,仍出现一些重要脏器受累。其中活动性狼疮肾炎 3 例(表现为孕前无蛋白尿的患者出现蛋白尿、血尿,或孕前蛋白尿较稳定的患者出现尿蛋白的大幅增加或尿沉渣中出现提示肾脏病变活动的细胞和管型),自身免疫性溶血 1 例,重度血小板减少 1 例,肺间质病变 1 例,上述 6 例患者中合并中重度妊娠高血压综合征 4 例。患者在妊娠终止后经积极的激素及免疫抑制药治疗病情均缓解。(2)非选择性妊娠组 13 例患者均在孕期出现多种狼疮并发症,其中 8 例合并肾脏损害(4 例合并重度妊娠高血压综合征及心功能衰竭,2 例出现急性肾功能衰竭),1 例出现严重自身免疫性溶血,2 例出现中枢神经系统受累(即神经精神狼疮),1 例合并大量心包积液,1 例合并肺间质病变。上述 13 例患者妊娠风险大,多因病情需要提早终止妊娠,转至内科进一步治疗。

2.2 妊娠结局 31 例患者中无自发流产者,因病情危重选择人工流产或引产的 4 例,共分娩活婴 27 名,男婴 15 名,女婴 12 名,其中剖宫产 20 例,阴道分娩 7 例,新生儿存活 24 名,3 名因早产并发症致早期死亡。选择性妊娠组妊娠丢失(人工流产或引产)及早产的比率均明显低于非选择性妊娠组($P < 0.05$),选择性妊娠组足月新生儿和存活新生儿比率均明显高于非选择性妊娠组($P < 0.05$),选择性妊娠组新生儿体质量[(2821.4 ± 429.7)g]也较非选择性妊娠组[(2085.4 ± 521.4)g]显著增加($P < 0.05$)。2 组均未发现新生儿狼疮(表 1)。

表 1 2 组患者妊娠结局的比较

	妊娠丢失	早产	足月产	新生儿存活
选择性妊娠组	0(0/18)	6(6/18)	12(12/18)	17(17/18)
非选择性妊娠组	4(4/13)*	7(7/13)*	2(2/13)*	7(7/13)*

与选择性妊娠组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

尽管 SLE 本身病情波动较大,但妊娠仍是使 SLE 病情恶化的诱因之一。对 1950~1980 年间 688 例次 SLE 妊娠进行分析,发现妊娠可使 52% 的 SLE 患者病情加重,7% 的患者死亡。本研究中 31 例患者中有 61%(19/31)出现较严重的狼疮活动。其中选择性妊娠组为 50%,非选择性妊娠组为 100%。最近,国内苏厚恒等^[2]报道,在缓解

期妊娠的 SLE 患者中,35% 在孕期出现狼疮病情加重;而对活动期妊娠的 SLE 患者,这一比例高达 83%(5/6),与本研究的結果基本相符,这提示 SLE 患者在妊娠前如能较好的控制病情,即能显著的降低孕期疾病活动的机率和程度,有利于母体和胎儿的健康。本研究还发现妊娠合并 SLE 的患者出现明显病情活动的时期主要在孕中、晚期,这与 Ruiz-Irastorza 等^[3]的结果一致。

SLE 对妊娠的影响主要与 SLE 本身的血管病变、抗磷脂抗体及抗 Ro 抗体等自身抗体有关。母体 SLE 活动所致的血管炎可造成胎盘血供不良,从而影响胎儿的血液循环导致胎儿发育迟缓甚至死亡。此外,免疫复合物攻击还可导致胎盘发育不良,绒毛生长受损,也影响胎儿的生长发育^[4]。因此母体 SLE 的病情活动将直接影响胎儿的状态。本研究中 SLE 产妇的新生儿体质量平均不足 3 kg,显然低于同期正常妊娠的新生儿,而非选择性妊娠组的新生儿体质量又明显低于选择性妊娠组,提示即使 SLE 孕妇安全度过妊娠期,疾病仍然对妊娠结局造成不利影响;从另一角度而言,严格选择妊娠对象,积极控制 SLE 病情,则能有效改善胎儿的宫内状态,获得较好的妊娠结局。

妊娠合并 SLE 的临床处理须兼顾母体和胎儿的安全。同非妊娠患者一样,糖皮质激素是防止病情活动和加重的主要药物。对病情较稳定的患者,推荐在妊娠期使用小剂量泼尼松($< 15 \text{ mg/d}$),并定期在产科和风湿科复查,监测疾病情况。而病情明显活动的患者可以酌情加大激素的用量,以更好控制病情,争取胎儿在宫内生长至 30 w 以上,增加新生儿的存活率。治疗母体 SLE 的糖皮质激素应选用泼尼松,这是因为胎盘可产生 11 β -去氢酶,将母体循环中进入胎盘的泼尼松氧化成为无活性的 11-酮基形式,以避免药物对胎儿的影响。大量临床实践已经证实泼尼松对胎儿无致畸作用。地塞米松不能被此种胎盘酶氧化,因此不适于妊娠时常规使用,但可用于促进早产儿的肺成熟或治疗胎儿的心肌炎。另外,由于 SLE 患者长期使用激素可致肾上腺萎缩,反应性降低。因此,在分娩期要使用 100 ~ 200 mg/d 的氢化可

的松替代治疗,协助患者较好的度过生产的应激。

大多数 SLE 患者在病程中均需接受免疫抑制药的治疗,然而大多数这类药物都具有致畸性,如环磷酰胺、甲氨喋呤、硫唑嘌呤等,应在孕期停用。最近的许多研究表明羟氯喹的致畸作用罕见^[5,6],是妊娠期比较安全的免疫抑制药。

本研究表明,选择性妊娠组患者无论在妊娠成功率、足月产率、新生儿体质量,还是在母体的疾病活动状况都显著优于非选择性妊娠组,这提示在医生的指导下选择合适的妊娠时机是妊娠合并 SLE 患者获得良好妊娠结局的关键之一。总结而言,SLE 病情缓解 1 年以上,停用细胞毒药物 1 年以上,无重要脏器受损,伴有狼疮肾炎者肾脏病变处于非活动期,免疫学检查抗 dsDNA 阴性,补体 C3 基本正常,是妊娠的适应证。反之,SLE 处于活动期,有重要脏器受累,免疫学检查示明显的低补体血症,是妊娠的禁忌证。

参考文献:

- [1] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25(11):1271-1277.
- [2] 苏厚恒,吴宁,李凝. 系统性红斑狼疮患者妊娠与分娩过程处理的初步探讨 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2004, 8(5):299-301.
- [3] Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies [J]. *Br J Rheumatol*, 1996, 35(2):133-138.
- [4] Van Horn JT, Craven C, Ward K, et al. Histologic features of placentas and abortion specimens: increased laxity from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes [J]. *Placenta*, 2004, 25(7):642-648.
- [5] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong du LT, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4(2):111-115.
- [6] Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study [J]. *Lupus*, 2001, 10(6):401-404.

(本文编辑 郭征)