

网络出版时间: 2020-8-21 15:19 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200820.1450.025.html>

妊娠合并系统性红斑狼疮对妊娠结局的影响

方旂骅^{1,2}, 于震^{1,2}, 李晓兰^{1,2}, 杨媛媛^{1,2}

摘要 目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)病情活动情况对母婴结局的影响。方法 收集妊娠合并SLE并分娩的孕妇152例,排除因胎儿畸形引产的病例2例。根据SLE疾病活动指数将150例患者分为活动组(≥ 5 分)41例和非活动组(< 5 分)109例,比较2组孕妇妊娠并发症(子痫前期、羊水过少和产时出血)及新生儿出生结局[妊娠天数、新生儿体质量、身长、胎盘大小、早产率、剖宫产率、胎儿宫内生长受限(FGR)发生率、新生儿窒息]的差异。计量资料的比较采用两独立样本 t 检验,计数资料的比较采用卡方检验。结果 与非活动组相比,活动组孕妇子痫前期发生率升高($P < 0.001$),新生儿出生体质量降低($P < 0.01$),新生儿身长减小($P < 0.05$),且活动组新生儿窒息发生率远高于非活动组($P < 0.05$)。而2组孕妇的羊水过少、妊娠天数、胎盘大小、产时出血量、早产率、剖宫产率、FGR发生率相比,差异均无统计学意义。结论 SLE活动是子痫前期发生的影响因素,且可影响新生儿的体质量和身长,更容易导致新生儿窒息,因此妊娠合并SLE患者孕期需风湿科和产科共同管理,严

密随诊,及时调整药物,将疾病控制在稳定的范围内,能够极大地改善妊娠结局。

关键词 系统性红斑狼疮;妊娠并发症;出生结局

中图分类号 R 714.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)09-1451-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.09.026

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是自身免疫介导的,以免疫炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病,临床特征为血清中出现多种自身抗体和多系统受累^[1]。美国多地区流行病学调查结果显示,SLE的患病率为(14.6~122.0)/10万^[1]。在我国的一次大样本调查中,SLE的患病率为70/10万^[1]。女性高发(女:男=9:1),在育龄期女性中高发(育龄:非育龄=15:1),发病率高达1/1 000^[2]。有研究^[3]统计结果表明,因非产科疾病导致孕产妇死亡的病例中,SLE位于第3位,其孕产妇死亡率高达21.1/1 000,远远高于正常孕产妇的死亡率(17/10万),且妊娠合并SLE患者发生流产、早产、胎儿生长受限或胎死宫内的风险至少为正常人群的2倍^[4]。该研究回顾性分析150例妊娠合并SLE的临床资料,分析SLE控制情况对母亲及妊娠结局的影响。

2020-06-18 接收

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(编号:81801477)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022

²安徽医大学生殖健康与遗传安徽省重点实验室,合肥 230022

作者简介:方旂骅,女,主治医师,硕士研究生;

杨媛媛,女,主任医师,责任作者,E-mail: wlj69513@sina.com

cases of that were non-pCR. There was no significant difference in d value between pCR group and non-pCR group before NAC ($P = 0.320$). The perfusion transfer coefficient (K^{trans}) and reflux rate (K_{ep}) values of pCR group before NAC were statistically lower than those of non-pCR group ($P < 0.05$). The values of d , K^{trans} , K_{ep} and V_p after NAC in pCR group were statistically lower than those before NAC ($P < 0.05$), and the values of d and K^{trans} after NAC in non-pCR group were lower than those before NAC ($P < 0.05$). The ΔK^{trans} and ΔK_{ep} values between pCR group and non-pCR group were statistically different ($\Delta K^{trans}: P = 0.022$, $\Delta K_{ep}: P = 0.016$). Correlation analysis showed that there was a positive correlation between ΔK^{trans} and Δd after NAC ($r = 0.730$, $P < 0.001$). The areas under the ROC of K^{trans} , ΔK^{trans} and K_{ep} were 0.822, 0.747 and 0.705 respectively. The sensitivity and specificity of the diagnosis were 84.000% and 81.200%, 84.000% and 74.910%, 76.000% and 79.800% respectively. **Conclusion** K^{trans} , ΔK^{trans} and K_{ep} have higher diagnostic efficacy in predicting the pathological response of NAC in locally advanced breast cancer.

Key words magnetic resonance imaging; breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; treatment outcome

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2014 年 1 月~2018 年 12 月安徽医科大学第一附属医院产科收住的妊娠合并 SLE 并分娩的孕妇 152 例,排除因胎儿畸形而引产的病例 2 例。SLE 患者的诊断参照 SLE 国际临床协作组于 2009 年在美国风湿病学会年会上提出的分类标准^[5]。根据 SLE 疾病活动指数^[6]将 150 例妊娠合并 SLE 患者分为活动组(≥ 5 分) 41 例和非活动组(< 5 分) 109 例。活动组孕妇平均年龄为 23~41(28.39 \pm 4.22) 岁,非活动组孕妇平均年龄为 22~42(28.62 \pm 3.72) 岁,差异无统计学意义;活动组孕妇平均孕次为(1.98 \pm 1.13) 次,非活动组孕妇平均孕次为(1.89 \pm 1.07) 次,差异也无统计学意义;活动组孕妇的体质指数(body mass index, BMI) 为 25.89 \pm 3.12,非活动组为 25.54 \pm 3.63,差异无统计学意义($P > 0.05$);活动组孕妇的平均病程为(6.10 \pm 3.60) 年,非活动组孕妇的平均病程为(5.41 \pm 3.96) 年,差异也无统计学意义。

1.2 统计学处理 用 SPSS 16.0 软件进行资料的收集与分析,计量资料描述用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以例数(n) 和百分比(%) 表示,统计学差异比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠并发症的比较 比较活动组与非活动组发生子痫前期、羊水过少及产时出血量的差异。活动组 41 例中有 16 例(39.02%) 发生子痫前期,非活动组 109 例中只有 1 例(0.92%) 发生子痫前期,活动组子痫前期发生率高于非活动组($P < 0.001$)。活动组羊水过少有 3 例,非活动组羊水过少有 16 例,2 组羊水过少发生率相比,差异无统计学意义。活动组产时出血量平均值为(346.34 \pm 153.46) ml,非活动组产时出血量平均值为(323.85 \pm 138.38) ml,差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组妊娠并发症比较 [n (%) $\bar{x} \pm s$]

分组	子痫前期	羊水过少	产时出血量(ml)
活动($n=41$)	16(39.02)	3(7.32)	346.34 \pm 153.46
非活动($n=109$)	1(0.92)	16(14.68)	323.85 \pm 138.38
χ^2 值或 t 值	39.35	1.46	1.06
P 值	< 0.001	0.23	0.39

2.2 妊娠结局的比较

2.2.1 新生儿体质量、身长、妊娠天数的比较 活动组新生儿平均体质量(2527.04 \pm 565.42) g,非活动组新生儿平均体质量(2782.70 \pm 482.59) g,活动组新生儿体质量 $<$ 非活动组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。活动组新生儿平均身长(46.95 \pm 3.53) cm,非活动组新生儿平均身长(48.21 \pm 2.67) cm,活动组新生儿身长 $<$ 非活动组($P < 0.05$)。活动组孕妇平均妊娠天数为(257.7 \pm 17.0) d,非活动组孕妇平均妊娠天数为(262.5 \pm 12.2) d,活动组孕妇妊娠天数 $<$ 非活动组,但差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组新生儿体质量及身长的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	体质量(g)	身长(cm)	妊娠天数(d)
活动($n=41$)	2 527.04 \pm 565.42	46.95 \pm 3.53	257.7 \pm 17.0
非活动($n=109$)	2 782.70 \pm 482.59	48.21 \pm 2.67	262.5 \pm 12.2
t 值	2.30	3.44	2.84
P 值	0.007	0.020	0.059

2.2.2 胎盘大小的比较 活动组和非活动组胎盘的大小(胎盘的长、宽、高及体积) 相比,差异无统计学意义。见表 3。

2.2.3 早产率、剖宫产率、FGR 发生率、新生儿窒息发生率的比较 活动组早产率、剖宫产率、FGR 发生率均高于非活动组,但差异均无统计学意义。新生儿 Apgar 评分是以新生儿出生后的心率、呼吸、肌张力、喉反射及皮肤颜色 5 项体征为依据,每项为 0~2 分,满分为 10 分。本研究以新生儿出生后 1 min 的 Apgar 评分为据, < 8 分者为新生儿窒息。活动组有 4 例新生儿窒息,非活动组除外胎死宫内一例,有 2 例新生儿窒息。比较两组新生儿窒息率,活动组新生儿窒息率为 9.76%,非活动组新生儿窒息率为 1.85%(2/108 例),活动组新生儿窒息率高于非活动组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

SLE 是一种累及多器官系统的自身免疫性疾病,患者血清中有多种自身抗体,可引起全身多系统、多脏器的损害,好发于育龄妇女。随着医疗水平的提高,SLE 已不再是妊娠禁忌证。但由于妊娠期间体内雌激素及孕激素水平的升高,诱发免疫变态反应,加重多器官的损伤,进而加重 SLE 的病情。孕前和孕期 SLE 活动的患者,孕产妇死亡率升高。本研究活动组 SLE 41 例有 16 例并发子痫前期,非活动组 109 例仅 1 例并发子痫前期,活动组子痫前期

表3 两组胎盘大小的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	长(cm)	宽(cm)	高(cm)	体积(cm ³)
活动(<i>n</i> = 41)	18.78 ± 1.93	17.37 ± 2.05	2.09 ± 0.30	694.60 ± 180.11
非活动(<i>n</i> = 109)	18.93 ± 2.15	17.57 ± 2.35	2.17 ± 0.32	737.50 ± 217.39
<i>t</i> 值	-0.38	-0.49	-1.42	-1.13
<i>P</i> 值	0.70	0.63	0.16	0.26

表4 两组早产率、剖宫产率、FGR 发生率、新生儿窒息率的比较[*n*(%)]

分组	早产数	剖宫产数	FGR 数	新生儿窒息数
活动(<i>n</i> = 41)	16(39.02%)	40(97.56%)	4(9.76%)	4(9.76%)
非活动组(<i>n</i> = 109)	38(34.86%)	98(89.91%)	8(7.34%)	2(1.85%)
χ^2 值	0.22	1.45	0.02	4.87
<i>P</i> 值	0.640	0.230	0.880	0.048

发生率高于非活动组($P < 0.001$) ,和宋亦军 等^[7]、王立葵 等^[8] 研究一致。美国一项大规模队列研究^[9] 显示,妊娠合并 SLE 的患者 23% 会并发子痫前期或子痫,是普通孕妇的 3 ~ 5 倍^[10],具体机制尚不明确,可能与滋养层基底膜免疫复合物沉积、胎盘血管炎症坏死以及胎盘局部血栓栓塞有关^[11]。宋亦军 等^[12] 认为 SLE 与子痫前期可能有共同的发病机制。血管内皮修复能力受损导致 SLE 患者内皮功能不全,与子痫前期风险增加有关;SLE 患者的免疫调节失衡是导致子痫前期的危险因素,狼疮稳定期全身炎症反应减轻以及 T 细胞活性减弱有助于减少妊娠并发症的发生。对于 SLE 患者,建议孕前在风湿科评估病情,必须同时满足下述条件才可以考虑妊娠:① 病情不活动且保持稳定至少 6 个月;② 糖皮质激素的使用剂量为泼尼松 15 mg/d (或相当剂量) 以下;③ 24 h 尿蛋白定量 0.5 g 以下;④ 无重要器官损害;⑤ 停用免疫抑制药物如环磷酰胺、甲氨蝶呤、雷公藤等至少 6 个月;⑥ 没有服用妊娠期间不允许服用的药物,对于孕前一直服用羟氯喹的患者建议妊娠期间继续使用。SLE 患者妊娠期需在风湿科和高危产科密切随诊,定期进行免疫学实验室检查,并密切监测血压、24 h 尿蛋白、肝肾功能。对于病情活动者,尽早调整药物治疗方案,以维持病情稳定,从而减少子痫前期等并发症的发生。临床上, SLE 患者并发子痫前期和妊娠期 SLE 病情加重常常难以鉴别,二者都可以发生高血压、蛋白尿、水肿、低血小板血症等改变。发生在妊娠 20 周以后,伴有高尿酸血症,尿钙排出降低及单纯性蛋白尿增多提示 SLE 并发子痫前期,血清抗 ds-DNA 抗体滴度升高,尿液中出现红、白细胞,管型以及激素治疗有效多提示 SLE 病情加重^[8]。SLE 对胎儿的影响

主要表现为早期流产或早产,胎儿生长受限或低体质量儿等,可能与胎盘功能低下、妊娠期高血压疾病等有关。有研究^[13] 发现, SLE 胎盘在电镜下显示绒毛发育不良,免疫学研究见蜕膜绒毛上 IgA、IgG、IgM、C3 免疫复合物沉积,提示 SLE 妊娠时胎盘存在免疫损伤,而造成小动脉管壁缺血缺氧及纤维素样坏死和急性动脉粥样硬化,病理改变表现为蜕膜血栓、栓塞、血管病变等,可引起妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限、早产、胎儿功能窘迫等。本研究显示活动组新生儿体质量小于非活动组,差异有统计学意义($P < 0.01$);活动组新生儿身长小于非活动组($P < 0.05$);活动组新生儿窒息发生率高于非活动组。而两组妊娠天数、胎盘大小、早产率、剖宫产率、FGR 发生率差异虽无统计学意义,但能看到活动组妊娠天数、胎盘小于非活动组,活动组产时出血量、早产率、剖宫产率、FGR 发生率均大于非活动组。以上结果和国内其他研究^[14] 基本一致。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5): 342-6.
- [2] Ateka-barrutia O, Khamashta M A. The challenge of pregnancy for patients with SLE[J]. Lupus, 2013, 22(12): 1295-308.
- [3] Mhyre J M, Bateman B T, Leffert L R. Influence of patient comorbidities on the risk of near-miss maternal morbidity or mortality[J]. Anesthesiology, 2011, 115(5): 963-72.
- [4] Carvalheiras G, Faria R, Braga J, et al. Fetal outcome in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(6-7): A520-30.
- [5] Petri M, Orbai A M, Alarcon G S, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8): 2677-686.
- [6] Gladman D, Ibanez D, Urowitz M B. Systemic lupus erythematosus

- disease activity index [J]. *J Rheumatol* 2002 29(2): 288–91.
- [7] 宋亦军, 刘俊涛, 赵岩, 等. 狼疮肾炎患者妊娠结局分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2013 16(6): 350–6.
- [8] 王立葵, 桑洪爱, 马玉燕, 等. 66例系统性红斑狼疮患者67次妊娠特点及妊娠结局分析[J]. *山东大学学报* 2014 52(12): 69–73.
- [9] Singh A G, Chowdhary V R. Pregnancy related issues in women with systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Rheum Dis* 2014 18(2): 172–81.
- [10] Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013 27(3): 435–47.
- [11] 尹玉竹, 周水生, 黄建林, 等. 系统性红斑狼疮合并妊娠患者孕期病情的变化及其对母儿结局的影响[J]. *中华风湿病学杂志* 2012 16(1): 53–6.
- [12] 宋亦军, 刘俊涛. 自身免疫性疾病子痫前期的防范[J]. *中国实用妇科与产科杂志* 2018 34(5): 475–9.
- [13] Labarrere C A. Review article: Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression [J]. *Placenta* 1988 9(1): 95–108.
- [14] 王慧英, 叶艺璇, 屠京慧, 等. 妊娠合并系统性红斑狼疮患者孕期狼疮病情活动与妊娠结局的关系[J]. *山西医科大学学报*, 2016 47(8): 760–3.

The effect of pregnancy with systemic lupus erythematosus on pregnancy outcomes

Fang Yihua^{1 2}, Yu Zhen^{1 2}, Li Xiaolan^{1 2}, et al

(¹Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Hefei 230022;

²Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics, Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the effect of systemic lupus erythematosus (SLE) exacerbations on maternal and fetal outcomes. **Methods** The datas of 152 pregnant women who diagnosed with SLE were reviewed, 2 cases with labor induction were excluded because of fetal malformation. According to SLE disease activity index, the 150 patients were divided into two groups: activity group (≥ 5 points) with 41 cases and inactivity group (< 5 points) with 109 cases. The pregnancy complications (preeclampsia, oligohydramnios and intrapartum hemorrhage) and pregnancy outcomes [days of pregnancy, birth weight, birth length, the size of the placenta, preterm delivery rate, cesarean section rate, fetal growth restriction rate (FGR), neonatal asphyxia] between the two groups were compared. Two independent samples *t*-test was used for the comparison of measurement datas, and chi-square test for qualitative variables. **Results** The incidence of preeclampsia in the activity group was significantly higher than that in the inactivity group ($P < 0.001$). And the birth weight in the activity group was significantly lower than that in the inactivity group ($P < 0.01$). The birth length in the activity group was smaller compared with that in the inactivity group ($P < 0.05$). Moreover the incidence of neonatal asphyxia in the activity group was higher than that in the inactivity group ($P < 0.05$). However, there were no statistically significant difference between oligohydramnios, bleeding volume during delivery, days of pregnancy, placental size, preterm birth, cesarean delivery, and FGR in the two groups. **Conclusion** SLE activity is an influential factor in the occurrence of preeclampsia. It can effect birth weight and birth length, and it is more likely to cause neonatal asphyxia. Therefore pregnant women with active SLE need to be jointly treated by rheumatologist and obstetricians. Close follow-up, timely adjustment of drugs and disease control within a stable range can greatly improve their pregnancy outcomes.

Key words systemic lupus erythematosus; pregnancy complication; birth outcome