

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.05.0556

· 短篇论著 ·

## 妊娠合并系统性红斑狼疮 21 例临床分析

杨倩倩<sup>1</sup>, 管睿<sup>1\*</sup>, 张兰玲<sup>2</sup>, 古航<sup>1</sup>, 刘玉环<sup>1</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院妇产科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院风湿免疫科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 分析并总结妊娠合并系统性红斑狼疮(SLE)患者的临床特征及妊娠结局。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2017 年 6 月海军军医大学(第二军医大学)长海医院妇产科收治的 21 例妊娠合并 SLE 患者的临床资料, 对其临床特点和妊娠结局进行总结分析。**结果** 21 例患者中, 2 例于妊娠期发病, 孕前诊断为 SLE 的 19 例患者中有 9 例妊娠期病情恶化、转为活动期。21 例患者中, 孕期定期产前检查 13 例(61.90%), 正常分娩 17 例(80.95%), 引产 4 例(19.05%); 子痫前期 6 例(28.57%), 早产 6 例(28.57%), 胎儿宫内生长受限 5 例(23.81%), 胎儿宫内窘迫 6 例(28.57%)。**结论** SLE 患者妊娠存在相当的风险性, 妊娠可诱发 SLE 或加重病情, 并可能出现严重的母儿并发症。SLE 患者应在病情控制平稳后妊娠, 并在产科和风湿科医师的共同监测下度过妊娠期和产褥期。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮; 妊娠; 临床特点; 妊娠结局**[中图分类号]** R 714.2; R 593.24**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2018)05-0556-04

### Clinical analysis of 21 cases of pregnancy complicated with systemic lupus erythematosus

YANG Qian-qian<sup>1</sup>, GUAN Rui<sup>1\*</sup>, ZHANG Lan-ling<sup>2</sup>, GU Hang<sup>1</sup>, LIU Yu-huan<sup>1</sup>

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Rheumatology and Immunology, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze and summarize the clinical characteristics and pregnancy outcomes of systemic lupus erythematosus (SLE) patients with pregnancy. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical characteristics and pregnancy outcomes of 21 pregnant SLE patients in the Department of Obstetrics and Gynecology of Changhai Hospital of Navy Medical University (Second Military Medical University) from Jan. 2010 to Jun. 2017. **Results** Of 21 patients, 2 were diagnosed during pregnancy, and 9 out of 19 patients diagnosed before pregnancy were deteriorated and changed to active phase. Among the 21 patients, 13 cases (61.90%) received regular pregnancy examination, 17 cases (80.95%) gave birth, and 4 cases (19.05%) had induced labour. There were 6 cases (28.57%) having preeclampsia, 6 cases (28.57%) having premature birth, 5 cases (23.81%) having fetal intrauterine growth restriction, and 6 cases (28.57%) having fetal distress in uterus. **Conclusion** SLE patients have considerable risk of pregnancy, and pregnancy can induce SLE or aggravate the condition. SLE may cause serious maternal complications. Only at a stable condition can SLE patients start a pregnancy, and finish their pregnancy and puerperium under the joint monitoring of obstetricians and rheumatologists.

**[Key words]** systemic lupus erythematosus; pregnancy; clinical features; pregnancy outcomes

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(5): 556-559]

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)好发于育龄期妇女, 由于 SLE 患者妊娠存在相当的风险性, 曾认为 SLE 患者禁忌妊娠和生育<sup>[1]</sup>。随着医学的不断发展, 目前

SLE 已不再是妊娠禁忌证, 通过自身免疫性疾病相关专业学科(包括风湿免疫科、儿科、产科)之间的协作, 过去 20 年 SLE 患者的妊娠结局<sup>[2]</sup>明显改善。本研究回顾性分析了 2010 年 1 月至 2017 年

**[收稿日期]** 2017-09-01 **[接受日期]** 2017-11-23**[作者简介]** 杨倩倩, 住院医师. E-mail: yangqianqian8733@163.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873596, E-mail: cngreen785@163.com

6 月海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院妇产科收治的 21 例妊娠合并 SLE 患者的临床特点、处理及妊娠结局, 为妊娠合并 SLE 的处理提供参考。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 2010 年 1 月至 2017 年 6 月, 海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院妇产科共收治妊娠合并 SLE 患者 21 例。患者年龄为 22~35 岁, 平均年龄为 (27.4±3.23) 岁; 初产妇 18 例, 经产妇 3 例。

1.2 SLE 诊断和活动情况评估 所有患者均符合美国风湿协会 (American College of Rheumatology, ACR) 1997 年制定的 SLE 诊断标准, 该诊断标准的 11 项中, 符合 4 项及 4 项以上者, 在除外感染、肿瘤和其他结缔组织病后, 可诊断 SLE。根据系统性红斑狼疮疾病活动指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 评分表进行评分, 0~4 分为基本无活动, 5~9 分为轻度活动, 10~14 分为中度活动, ≥15 分为重度活动。评分 ≤4 分为非活动组, ≥5 分为活动组。

1.3 妊娠期管理与观察指标 根据高危孕产妇和新生儿进行动态评估, 加强监护和治疗, 以减少不良妊娠结局, 降低孕产妇及新生儿死亡率。对既往患 SLE 的孕产妇, 在孕 28~36 周每 2 周进行 1 次产前检查及风湿免疫科相关检查, 36 周至临产前每周检查 1 次。比较 SLE 活动组和非活动组患者年龄、病程、孕期风湿科检查、妊娠选择、临床表现、并发症等的差异, 统计不良妊娠结局的发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件分析数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用两样本均数比较的  $t$  检验; 计数资料以例数和百分数表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

2.1 一般资料 21 例患者中, 19 例 (90.48%)

患者妊娠前诊断为 SLE, 2 例 (9.52%) 患者妊娠期诊断为 SLE。孕前诊断为 SLE 的 19 例患者中 9 例在妊娠期病情恶化、转为活动期, 归为 SLE 活动组; 余 10 例和妊娠期诊断为 SLE 的 2 例患者归为 SLE 非活动组。其中 SLE 非活动组患者的平均年龄为 (27.08±3.60) 岁, 活动组平均年龄为 (27.89±2.80) 岁, 两组间差异无统计学意义 ( $P=0.571$ )。SLE 非活动组平均病程为 (5.83±3.86) 年, 活动组平均病程为 (2.11±1.69) 年, 两组间差异有统计学意义 ( $P=0.009$ )。

2.2 妊娠期临床特点 19 例妊娠前诊断为 SLE 的患者中, 6 例病情稳定, 在医师指导下计划怀孕, 妊娠前已停用免疫抑制剂, 糖皮质激素用量均低于 10 mg/d, 孕期定期产前检查; 5 例为未接受孕前指导, 计划外怀孕; 8 例未接受定期产前检查及风湿科检查。

SLE 活动组患者中 3 例 (33.33%) 进行定期产前检查, 非活动组 10 例 (83.33%) 患者进行定期产前检查, 两组差异有统计学意义 ( $P=0.02$ )。SLE 活动组患者终止妊娠孕龄为 (29.95±7.74) 周, 低于非活动组患者的 (36.85±6.84) 周 ( $P=0.05$ )。

2.3 妊娠结局 21 例 SLE 患者中, 17 例 (80.95%) 正常分娩; 4 例 (19.05%) 引产, 其中 3 例因 SLE 活动导致引产, 1 例 (SLE 非活动组) 因未婚先孕要求引产。SLE 活动组较非活动组因 SLE 活动导致引产的例数增加, 差异有统计学意义 ( $P=0.031$ )。21 例患者中, 早产 6 例, 胎儿宫内生长受限 5 例, 子痫前期 6 例, 胎儿宫内窘迫 6 例。活动组患者子痫前期发病率高于非活动组, 早产发生率也高于非活动组, 差异均有统计学意义 ( $P$  均 < 0.05); 活动组胎儿宫内生长受限和胎儿宫内窘迫发生率与非活动组相比升高, 但差异均无统计学意义。两组分娩方式差异亦无统计学意义。详见表 1。

表 1 妊娠合并系统性红斑狼疮 (SLE) 患者疾病非活动组与活动组妊娠结局比较

组别	<i>N</i>	剖宫产	早产	胎儿宫内生长受限	子痫前期	胎儿宫内窘迫	SLE 导致引产
非活动组	12	6 (50.00)	1 (8.33)	1 (8.33)	1 (8.33)	2 (16.67)	0 (0.00)
活动组	9	7 (77.78)	5 (55.56)	4 (44.44)	5 (55.56)	4 (44.44)	3 (33.33)
<i>P</i> 值		0.195	0.018	0.055	0.018	0.163	0.031

21例患者中,2例患者为狼疮性肾炎,其中1例于孕25周因病情需要终止妊娠;1例于32周终止妊娠,胎儿宫内生长受限。

### 3 讨论

根据我国2015年指南内容,SLE患者必须同时满足下述条件才可以考虑妊娠:(1)病情稳定 $\geq$ 6个月;(2)糖皮质激素泼尼松用量少于15 mg/d;(3)24 h尿蛋白定量 $<$ 0.5 g;(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、霉酚酸酯等6个月以上。对于服用来氟米特的患者,先进行药物清除治疗,并停药至少6个月后才可以考虑妊娠<sup>[3]</sup>。妊娠可诱发SLE或加重病情,这可能与妊娠期性激素水平升高、免疫内环境改变有关<sup>[4]</sup>。妊娠后SLE可能在妊娠的各个时期及产后恶化,其恶化率约为40%~50%<sup>[5]</sup>,妊娠期间SLE的恶化率与受孕时SLE疾病状态有关。本组21例患者中,2例在妊娠期诊断为SLE,而19例在妊娠前诊断为SLE的患者中有9例在妊娠期病情恶化、转为活动期。SLE患者一旦妊娠即属于高危妊娠,即使是孕前病情控制平稳的患者,母儿并发症的风险也较普通人群高<sup>[6]</sup>。文献报道51例SLE合并妊娠患者中,与活产组患者(41例)比较,不良妊娠结局组患者(10例)血小板计数、血红蛋白、补体C3水平偏低,而分娩前SLEDAI评分、24 h尿蛋白定量更高<sup>[7]</sup>。本组21例患者中,3例因SLE活动导致引产,且SLE活动组患者子痫前期发病率和早产发生率均较非活动组增高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );胎儿宫内生长受限和胎儿宫内窘迫发生率与非活动组相比升高,但差异无统计学意义。一项回顾性研究发现高血压、活动性狼疮性肾炎、血小板减少症为不良妊娠结局的危险因素,活动性SLE则为不良妊娠结局的独立危险因素<sup>[8]</sup>。本组有2例患者为狼疮性肾炎,其中1例于孕25周因病情需要终止妊娠;1例于32周终止妊娠,胎儿宫内生长受限。

为避免妊娠期间产生不良妊娠结局及并发症,合理规范的药物治疗对妊娠合并SLE患者至关重要。用于自身免疫性疾病和风湿性疾病妊娠患者的药物用法较多,由于SLE的高度异质性,临床医师应根据具体病情掌握好治疗的风险效益比。

(1)非甾体抗炎药。作为SLE的首选治疗药物,

非甾体抗炎药通常也是妊娠期间的安全药物。小剂量阿司匹林(75~150 mg/d)可在整个妊娠期安全使用,但由于其能增加婴儿动脉导管未闭、儿童和孕妇出血及哮喘的风险,也有文献建议在孕30~32周以后使用<sup>[9-10]</sup>。目前没有关于选择性环氧化酶2抑制剂的可靠数据,因此应该避免使用。

(2)糖皮质激素。泼尼松是首选药物,目前临床上虽未发现泼尼松有导致胎儿畸形的副作用,仍推荐低剂量( $<$ 15 mg/d)控制病情,并严密监测SLE活动情况,根据病情酌情增减泼尼松用量,最大剂量不超过60 mg/d;由于分娩时可出现应激反应,围分娩期改为氢化可的松替代治疗,剂量为100~200 mg/d,可以有效地预防和控制SLE病情复发和恶化<sup>[11]</sup>。(3)免疫抑制剂。绝大多数免疫抑制药物在妊娠期和母乳喂养期间为禁忌药。可以合理使用硫唑嘌呤、环孢菌素和他克莫司<sup>[12]</sup>,并且以保持最低的有效剂量为目标。怀孕期间使用环孢菌素虽然安全,但与高血压、先兆子痫和妊娠期糖尿病发病率较高有关。他克莫司在怀孕和哺乳期间认为是安全的,但为了调整药物水平需要谨慎监测药物浓度<sup>[13]</sup>。如果患者正在服用来氟米特,则应改为考来烯胺8 g、3次/d,服用11 d后需监测药物浓度以便调整用药。静脉注射免疫球蛋白可以用于妊娠和哺乳期。(4)抗疟疾药。羟氯喹是经临床验证的孕妇可使用的安全药物<sup>[14]</sup>。对于妊娠期间SLE病情轻度活动的患者,可将糖皮质激素加量至中等剂量治疗4周,然后逐渐减量维持治疗;妊娠前没有使用羟氯喹的患者应加用。对于妊娠期间SLE病情中、重度活动的患者,可采用大剂量泼尼松治疗或使用甲泼尼龙冲击治疗,并尽快减量;没有使用羟氯喹的患者应加用<sup>[2-3]</sup>。

妊娠合并SLE患者的妊娠结局与SLE病情以及妊娠期监护密切相关,高风险孕妇应在产科和风湿科医师的共同监测下渡过妊娠期和产褥期。患有轻度疾病和(或)被认为处于低风险的妇女可由其产科医师根据需要进行随访观察,产前检查的频率取决于妊娠的进展情况和既往史。建议孕16~26周的妊娠妇女应每4周检查1次,孕26~32周每2周1次,孕32周每周1次。每次随访应包括:(1)常规健康检查及产科检查;(2)血常规、尿酸、尿素氮、肌酐、电解质、肝功能、尿常规、尿蛋白肌酐比、补体成分及抗双

链 DNA 等实验室检验; (3) 孕 16 周后每个月复查评估胎儿生长发育情况, 排除胎儿发育畸形, 如果存在胎儿宫内生长受限或子痫前期可适当增加检查频率; (4) 分析尿液和评估产妇血压情况, 以排除高血压和先兆子痫可能, 如曾患有肾脏和 (或) 高血压疾病则应增加检查频率; (5) 建议在孕 20 周左右时行大畸形筛查和子宫动脉多普勒检查, 如果异常则应在孕 24 周左右复查, 异常波形是先兆子痫的良好预测因素<sup>[15-16]</sup>。严密的监测及评估疾病是否活动可以更好地调整治疗, 以便必要时决定终止妊娠的时机和方式。如果患者妊娠早期出现明显的 SLE 病情活动、病情进行性加重并出现严重并发症、经积极治疗无好转者应及时终止妊娠; 免疫学检查异常如高滴度抗核抗体和补体水平下降, 可影响胎盘功能致胎儿宫内缺氧或宫内生长受限, 妊娠 $\geq 34$  周随时结束分娩,  $< 34$  周可促胎肺成熟后结束分娩; 对于病情平稳者, 如果胎龄已满 38 周, 建议终止妊娠<sup>[3]</sup>。

SLE 是女性妊娠的高危因素, 综合本组病例及文献回顾, 大多数已患 SLE 的女性在相关学科的联合监督下, 通过合理的药物应用及随访计划制定可以获得良好的妊娠结局。SLE 病情严重及妊娠时机不佳的患者则需及时终止妊娠。

## 【参 考 文 献】

- [1] STOJAN G, BAER A N. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2012, 8: 439-453.
- [2] LATEEF A, PETRI M. Managing lupus patients during pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013, 27: 435-447.
- [3] 中国系统性红斑狼疮研究协作组专家组, 国家风湿病数据中心. 中国系统性红斑狼疮患者围产期管理建议[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95: 1056-1060.
- [4] CHAN K L, MOK C C. Development of systemic lupus erythematosus in a male-to-female transsexual: the role of sex hormones revisited[J]. *Lupus*, 2013, 22: 1399-1402.
- [5] CHEN S, SUN X, WU B, LIAN X. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 83 pregnancies at a single centre[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12: 9876-9888.
- [6] KOH J H, KO H S, LEE J, JUNG S M, KWOK S K, JU J H, et al. Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea[J]. *Lupus*, 2015, 24: 764-772.
- [7] 李嘉欣, 张卓莉. 51 例系统性红斑狼疮患者妊娠结局[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2014, 8: 123-128.
- [8] 宋秀珍, 陈嘉棉, 周秋根. 66 例系统性红斑狼疮患者的妊娠转归[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36: 1732-1736.
- [9] PALMSTEN K, HERNÁNDEZ-DÍAZ S, KURIYA B, SOLOMON D H, SETOGUCHI S. Use of disease-modifying antirheumatic drugs during pregnancy and risk of preeclampsia[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64: 1730-1738.
- [10] NEZVALOVÁ-HENRIKSEN K, SPIGSET O, NORDENG H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study[J]. *BJOG*, 2013, 120: 948-959.
- [11] MAGRO-CHECA C, ZIRKZEE E J, HUIZINGA T W, STEUP-BEEKMAN G M. Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current approaches and future perspectives[J]. *Drugs*, 2016, 76: 459-483.
- [12] CASANOVA M J, CHAPARRO M, DOMÈNECH E, BARREIRO-DE ACOSTA M, BERMEJO F, IGLESIAS E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 433-440.
- [13] ZHENG S, EASTERLING T R, UMANS J G, MODOVNIK M, CALAMIA J C, THUMMEL K E, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34: 660-670.
- [14] WINKELMANN R R, KIM G K, DEL ROSSO J Q. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: review and assessment of treatment benefits based on oxford centre for evidence-based medicine criteria[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2013, 6: 27-38.
- [15] RUIZ-IRASTORZA G, KHAMASHTA M A. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41: 672-678.
- [16] VÅRTUN Å, FLO K, WIDNES C, ACHARYA G. Static and functional hemodynamic profiles of women with abnormal uterine artery Doppler at 22-24 weeks of gestation[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11: e0157916. doi: 10.1371/journal.pone.0157916.

【本文编辑】 孙 岩