中国人视神经脊髓炎谱系疾病及多发性硬化与妊娠的相关性

黄艳露[1]，黄　巧[2]，卢婷婷[1]，许成芳[3]，陆正齐[1]，胡学强[1]，邱　伟[1]
(1. 中山大学附属第三医院神经科，广东 广州 510630；2. 肇庆市第二人民医院神经科，广东 肇庆 526060；3. 中山大学附属第三医院产科，广东 广州 510630)

摘　要：【目的】分析国人视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)和多发性硬化(MS)与妊娠相关性的异同，以及与妊娠的相互作用。【方法】前瞻性收集235例NMOSD和125例MS患者临床资料，包括年复发率(ARR)、病残程度(EDSS)以及妊娠结局等，筛选出目标病例NMOSD组70例和MS组30例，并纳入50例同期正常妊娠妇女作为对照组，比较分析NMOSD、MS患者在妊娠前1年、中、后1年ARR、EDSS评分变化情况，对比分析3组妊娠结局的差异。【结果】NMOSD和MS首发症状出现在妊娠中或分娩/流产1年内的比率分别分53.25%(41/77)和20.00%(7/35)，两者之间有显著差异($P = 0.001$)；NMOSD和MS在产后0~3月ARR(2.65，2.51)显著高于妊娠前1年(0.27，0.49，$P < 0.001$)及妊娠中(0.32，0.20，$P < 0.001$)，且产后1年EDSS(3.06 ± 2.16，2.19 ± 1.28)显著高于妊娠前1年(1.58 ± 0.48，1.92 ± 1.29，$P < 0.001$)及妊娠中(1.92 ± 1.35，1.67 ± 0.70，$P < 0.001$)，但NMOSD和MS两组之间ARR及EDSS评分无差异；NMOSD、MS与正常对照组妊娠结局及新生儿体质量无差异。【结论】与MS相比，NMOSD发病与妊娠相关性更加显著；NMOSD和MS患者分娩及流产均可能增加疾病复发风险并加重疾病残疾，而疾病本身不影响妊娠结局。

关键词：视神经脊髓炎谱系疾病；多发性硬化；妊娠；相关性
中图分类号：R71　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-3554(2017)02-0267-06

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Multiple Sclerosis Associated with Pregnancy in Chinese

HUANG Yan-lu[1], HUANG Qiao[2], LU Ting-ting[1], XU Cheng-fang[3], LU Zheng-qi[1], HU Xue-qiang[1], QIU Wei[1]
(1. Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Neurology, Zhaoqing No. 2 People's Hospital, Zhaoqing 526060, China; 3. Department of Obstetrics, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)
Corresponding to: QIU Wei, E-mail: qw9406@gmail.com

Abstract:【Objective】To compare the differences of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and multiple sclerosis (MS) on pregnancy, and analyze the mutual impact of pregnancy on the diseases.【Methods】Prospectively collected clinical information of 235 NMOSD patients and 125 MS patients, including the annualized relapse rate (ARR), the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and pregnancy outcomes. 70 NMOSD patients and 30 MS patients were screened out as information patients. The ARR and EDSS score in two groups were compared during the year before pregnancy, during pregnancy and after 1 year postpartum, respectively. 50 cases of normal pregnant women for the same period as the control group, then to compared the difference of three groups on pregnancy outcomes.【Results】Attacks occurring during pregnancy or one year after childbirth/abortion in NMOSD and MS were 53.25% (41/77) and 20.00% (7/35) ($P = 0.001$); The ARR during the first 3 months postpartum periods of NMOSD and MS group (2.65, 2.51) was significantly higher than during the year before pregnancy (0.27, 0.49, $P < 0.001$) and during pregnancy (0.32, 0.2, $P < 0.001$); The EDSS score of two groups increased after 1 year postpartum (3.06 ± 2.16, 2.19 ± 1.28) than that during the year before pregnancy (1.58 ± 0.48, 1.92 ± 1.29, $P < 0.001$) and during pregnancy (1.92 ± 1.35, 1.67 ± 0.70, $P < 0.001$).

收稿日期：2016-12-20
基金项目：国家自然科学基金(81471218)；广东省自然科学基金(2014A030313014)；广东省科技计划项目(2013B051000037)
作者简介：黄艳露，硕士研究生，研究方向：神经免疫，E-mail：hyl163663@163.com；邱伟，通信作者，教授，研究方向：神经免疫，E-mail：qw9406@gmail.com

There was no difference on ARR and EDSS score between NMOSD and MS group. NMOSD, MS and normal control group had no difference on pregnancy outcomes and neonatal weight.【Conclusions】Compared with MS, the attack of NMOSD had more closer relationship with pregnancy; both NMOSD and MS would increase the risk of disease relapsing and disability after pregnancy; the diseases had no effect on pregnancy outcomes.

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorder; multiple sclerosis; pregnancy; correlation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2017,38(2):267-272]

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)既往被认为是多发性硬化(multiple sclerosis,MS)的一个亚型,但随着特异性水通道蛋白4(aquaporin4,AQP4)抗体AQP4-IgG的发现,NMO被认为是不同于MS的独立疾病实体。2015年国际NMO诊断小组制定新诊断标准,将NMO整合入更广义的视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder,NMOSD)范畴中。尽管两者均好发于青壮年女性,NMOSD以严重的视神经炎及长节段横贯性脊髓炎为特征,复发率及致残率较MS高;临床上NMOSD较MS更易合并自身免疫性疾病[1];发病机制上NMOSD以AQP4-IgG相关的体液免疫为主[2],MS以髓鞘损伤相关的细胞免疫异常为主。MS与妊娠的相关性一直受到关注,国外临床研究显示,MS在妊娠后期趋于缓解,在产后前3月复发率及病残率显著升高[3];而NMOSD与妊娠相关性的小样本研究显示,NMOSD复发率及病残率在妊娠期间无显著升高,在产后前3月则为疾病复发的高发期[4-7]。我们最近完成的南方多中心研究显示,NMOSD在产后前3月疾病复发有升高趋势[8],但疾病对妊娠结局的影响则存在较大争议,具体机制不明确[9-10]。然而,目前国内外缺乏NMOSD及MS与妊娠相互影响的对比分析。本研究拟对国人NMOSD和MS与妊娠的相互作用进行比较分析,找出NMOSD与MS在妊娠相关性方面的异同,为指导患者安全妊娠提供临床依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源

前瞻性入组2015年9月至2016年6月在中山大学附属第三医院神经科确诊为NMOSD或MS的女性患者,NMOSD符合2015年Wingerchuk等[11]诊断标准,MS符合2010年McDonald[12]诊断标准。回顾性收集妊娠数据并筛选出目标病例。比较妊娠对NMOSD和MS患者ARR及EDSS的影响;同时随机入组2015年9月至2016年6月同期在我院产科住院的年龄匹配的60例健康妊娠妇女作为对照,比较NMOSD组、MS组及健康对照组对妊娠结局的影响。本研究取得中山大学附属第三医院伦理委员会批准(伦理批号:[2016]2-102号)。

1.2 研究方法

从入组患者中筛选出目标病例(定义为妊娠中或分娩/流产1年内出现发作的病例,不论首发或复发),确定目标妊娠(定义为妊娠中或分娩/流产1年内出现发作的妊娠),统计妊娠相关性发作(定义为在目标妊娠中或分娩/流产1年内出现的发作),对比分析NMOSD、MS两组产前1年、产中1期(产中0~3月)、2期(3~6月)、3期(6~9月),产后1期(产后0~3月)、2期(3~6月)、3期(6~12月)的各期疾病ARR及EDSS评分的差异;对比分析NMOSD、MS、健康妊娠对照三组妊娠结局及新生儿体质量的差异。临床复发定义为新发症状或体征,持续24 h以上,排除痛性痉挛等一过性症状。

1.3 统计学处理

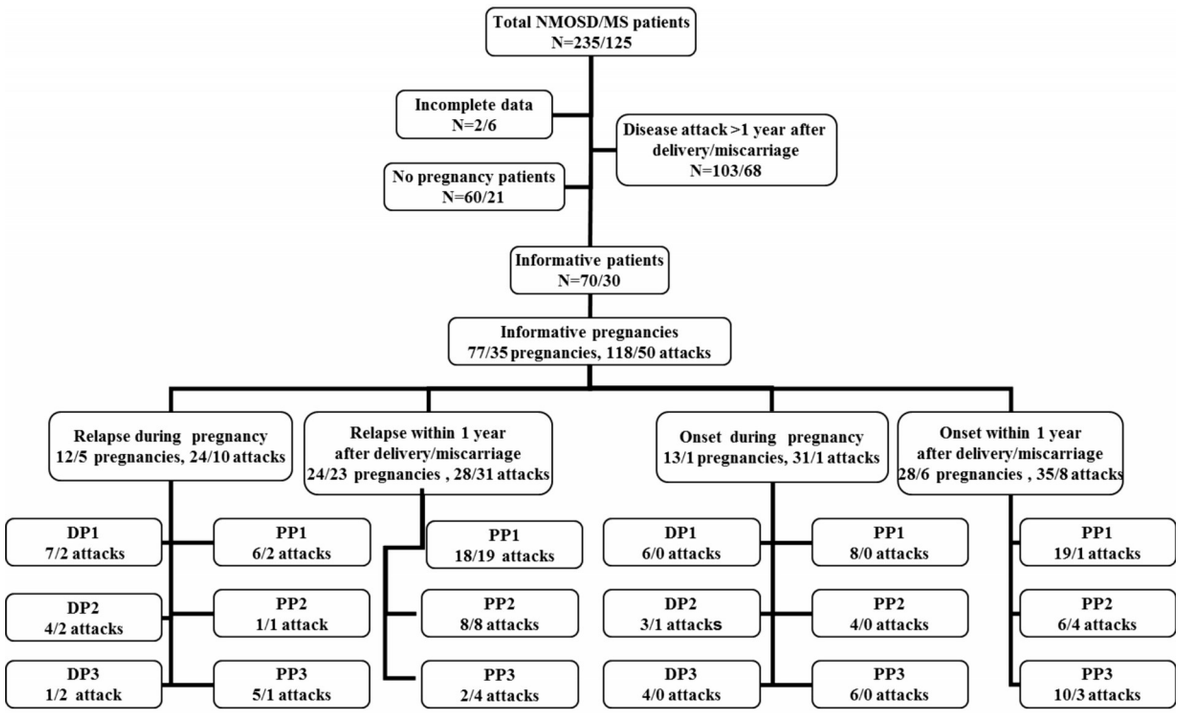
采用SPSS 13.0统计软件对本次研究所取得的数据进行分析,计量资料符合正态分布者采取t检验,非正态分布采用秩和检验,计数资料采用χ^2检验,以$P < 0.05$代表差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

共入组235例NMOSD和125例MS患者(图1),筛选出70例NMOSD目标病例,共77次目标妊娠,108次妊娠相关性发作,平均首发年龄(25.9±5.4)岁(12.9~36.3岁),AQP4-IgG阳性率为91.42%(64/70),10%(7/70)患者合并有自身免疫性疾病(3例干燥综合征,1例甲状腺功能减退,2例

甲状腺功能亢进，1例桥本甲状腺炎）；30例MS目标病例，共35次目标妊娠，50次妊娠相关性发作，平均首发年龄（25.4 ± 5.9）岁（15.8 ~ 38.8岁），与NMOSD组无统计学差异（P = 0.617），10%（3/30）患者合并自身免疫性疾病（2例干燥综合征，1例甲状腺功能亢进）。



Informative patient：the patient had pregnancy-related attack，which occurred during pregnancy or within 1 year of delivery/miscarriage；Informative pregnancy：a pregnancy which had an attack occurred on or within 1 year after delivery/miscarriage；DP1：first trimester during pregnancy；DP2：second trimester during pregnancy；DP3：third trimester during pregnancy；PP1：first 3 months postpartum periods；PP2：4 to 6 months postpartum periods；PP3：7 to 12 months postpartum periods.

图1　NMOSD/MS与妊娠研究病例分布图

Fig.1　Study population of NMOSD/MS and pregnancy

2.2　NMOSD和MS妊娠比较

NMOSD和MS两组患者首发症状出现在妊娠中或分娩/流产1年内的比率分别分53.25%（41/77）和20.00%（7/35），两者之间差异有统计学意义（P=0.001）。NMOSD和MS比较分析后显示，两组患者各期ARR及EDSS无统计学差异（表1）。

2.3　妊娠对疾病的影响

NMOSD组患者，产前1年、产中1期、产中2期、产中3期、产后1期、产后2期、产后3期的ARR分别为0.27、0.67、0.41、0.31、2.65、0.98、0.59，

表1　NMOSD组与MS组ARR及EDSS评分对比分析

Table 1　Comparison of ARR and EDSS score on NMOSD and MS

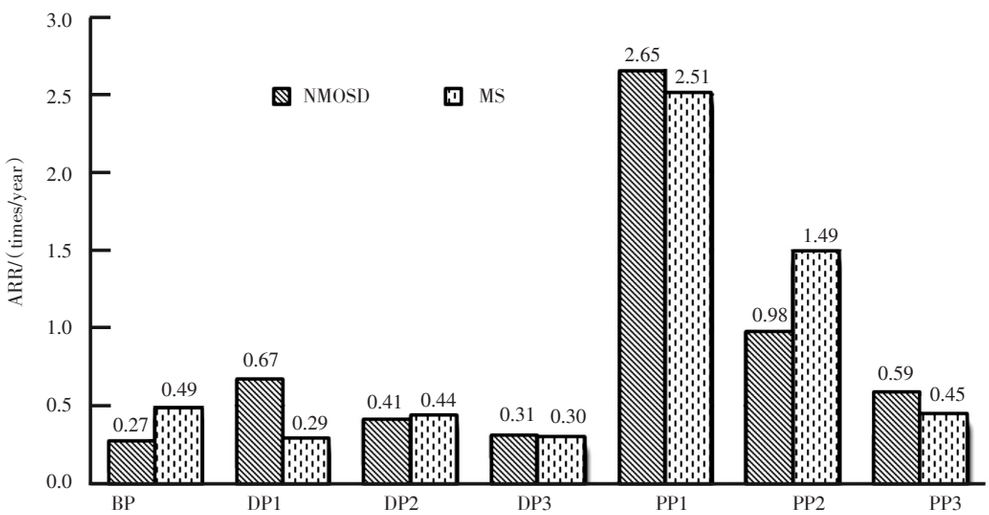
	ARR/(times/year)			EDSS scores		
	BP	DP	PP	BP	DP	PP
NMOSD	0.27	0.32	1.21	1.58 ± 0.48	1.92 ± 1.35	3.06 ± 2.16
MS	0.49	0.20	1.23	1.92 ± 1.29	1.67 ± 0.70	2.19 ± 1.28
χ^2/Z	18.428	1.833	0.028	2.789	7.257	1.246
P	0.131	0.303	0.951	0.053	0.402	0.053

BP: the year before pregnancy; DP: the year during pregnancy; PP: the year after delivery/miscarriage

其中产后1期的ARR显著高于其他各期($P < 0.001$),其余各期之间的ARR无显著差异。产前1年、妊娠期、产后1年各期EDSS分别为1.58 ± 0.48、1.92 ± 1.35、3.06 ± 2.16,其中产后1年EDSS显著高于产前1年和妊娠期($P < 0.001$),产前1年和妊娠期EDSS评分无显著性差异($P = 0.034$)。MS组患者,产前1年、产中1期、产中2期、产中3期、产后1期、产后2期、产后3期的年复发率分别为0.49、0.29、0.44、0.30、2.51、1.49、0.45,其中产后1期的ARR显著高于其他各期($P < 0.001$),其余各期ARR无显著差异。产前1年、妊娠期、产后1年各期EDSS分别为1.92 ± 1.29、1.67 ± 0.70、2.19 ± 1.28,其中产后1年EDSS显著高于产前1年和妊娠期($P < 0.001$),产前1年EDSS评分高于妊娠期($P = 0.037$;图2)。

2.4 疾病对妊娠结局的作用

NMOSD组目标妊娠平均年龄为(28.0 ± 3.9)岁(21.3 ~ 42.4岁),MS组目标妊娠平均年龄为(28.5 ± 5.5)岁(21.3 ~ 41.4岁),两组数据无统计学差异($P = 0.872$)。根据随访截止时间2015年9月至2016年6月筛选出在我院产科同期住院的60例健康产妇作为对照组,其平均妊娠年龄(25.9 ± 3.8)岁(18.4 ~ 37.7岁),低于NMOSD组和MS组($P = 0.004$)。对比三组妊娠结局发现NMOSD组和MS组的早产率明显高于对照组(9.09%,8.57% vs 3.33%,$P = 0.347$),但均无统计学意义。三组新生儿体质量分别为(2 974 ± 503)g(1 860 ~ 4 000 g),(2 975 ± 511)g(2 000 ~ 4 000 g),(3 144 ± 381)g(2 400 ~ 4 150 g),无统计学差异($P = 0.171$)。三组剖宫产率亦无统计学意义(表2)。



BP: the year before pregnancy; DP1: first trimester during pregnancy; DP2: second trimester during pregnancy; DP3: third trimester during pregnancy; PP1: first 3 months postpartum periods; PP2: 4 to 6 months postpartum periods; PP3: 7 to 12 months postpartum periods.

图2 NMOSD与MS各期年复发率比较

Fig.2 Comparison of ARR between NMOSD and MS in each trimester

表2 疾病对妊娠结局的作用

Table 2 The effect of disease on pregnancy outcomes [%(n/N)]

	Number	Pregnancy outcome rate				Cesarean delivery rate
		Full-term delivery	Premature delivery	Artificial miscarriage	Accidental miscarriage	
NMOSD	77	62.34(48/77)	9.09(7/77)	19.48(15/77)	9.09(7/77)	24.68(19/77)
MS	35	68.57(24/35)	8.57(3/35)	20.00(7/35)	2.86(1/35)	11.43(4/35)
Control	60	65.00(39/60)	3.33(2/60)	23.33(14/60)	8.33(5/60)	15.00(9/60)
χ^2		0.018	1.656	0.673	0.500	0.469
P		0.812	0.347	0.850	0.423	0.167

3 讨　论

针对MS的研究发现，月经来潮越早，罹患MS风险越高[13]，表明女性机体激素水平变化与疾病发作密切相关。本研究发现，53.25%国人NMOSD在妊娠或产后首次发病，而仅20.00%MS首次发病与妊娠相关，两组存在显著差异，且NMOSD女性发病率明显高于MS（9∶1 vs 4∶1），因此，跟MS相比，妊娠期间机体激素水平及免疫水平变化更能诱导NMOSD发病。本研究未得出NMOSD较MS有更高的年复发率及病残率，可能与国人妊娠患者均在疾病稳定后才进行妊娠有关。

妊娠期间，母体雌激素和孕激素在维持妊娠的同时，对免疫系统产生作用，促使Th0淋巴细胞发育为Th2细胞，母体体液免疫功能增强，而Th1细胞及其细胞因子分泌被抑制，细胞免疫功能减弱[14]。体外实验表明，雌激素具有在中枢神经系统抑制Th17细胞迁移的作用[15]。因此，理论而言以体液免疫异常为主的疾病，如NMOSD，在妊娠期间容易复发；以细胞免疫异常为主的疾病，如MS，在妊娠期间趋于缓解。参考国外研究报道，妊娠期间MS复发有降低趋势[3]，但NMOSD没有升高趋势，且两种疾病在产后复发率及病残率均有明显升高[4-7]。本研究并未发现MS在妊娠期间年复发率有降低，但EDSS评分在妊娠期间降低，两种疾病在产后1期ARR、EDSS均明显升高，与国外报道一致。MS在妊娠期间细胞水平由Th1转化为Th2细胞，而产后免疫恢复到产前水平，因此MS妊娠期间ARR降低而产后升高；但以此却不能解释NMOSD在妊娠中ARR不变，目前尚未有NMOSD在妊娠期间性激素水平、细胞因子水平监测数据，但参考同样以体液免疫异常为主的系统性红斑狼疮研究发现，患者在妊娠期间Th2细胞及炎症因子相对降低，Th1细胞及炎症因子（如IL-8、INF-γ）相对升高[16]，与正常妊娠免疫变化相反，可能与母体妊娠期间免疫耐受重建而抑制疾病发生相关[17]。

本研究未发现国人NMOSD或MS对妊娠结局及新生儿体质量有不良影响，国外MS研究也未发现胎儿畸形、早产、低体质量儿、婴儿死亡的风险增加[3]。Nour等[10]报道NMOSD发病后妊娠流产率较发病前增加42.9%。我们最近研究表明，发病后妊娠早产率增加6.38%[8]。有报道NMOSD在妊娠中疾病复发可导致自发性流产与死胎[18-19]。NMOSD动物模型研究发现可能机制为，胎盘滋养层绒毛膜上的AQP4蛋白在妊娠中期表达增高，母体血液中的AQP4-IgG与AQP4结合，导致AQP4破坏和胎盘炎症，导致胎盘坏死，最终引起胎儿死胎或流产[20]，而早产不能排除与妊娠中大剂量使用糖皮质激素有关[21]。

综上所述，本研究表明，与MS相比，国人NMOSD发病与妊娠关系更加显著相关；NMOSD和MS患者分娩及流产会增加疾病复发风险及加重疾病残疾，建议NMOSD和MS患者应在病情稳定或疾病缓解期才考虑受孕；而两种疾病本身不影响妊娠结局。

参考文献：

[1] Chen C, Xiaobo S, Yuge W, et al. Multiple autoantibodies and neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Neuroimmunomodulation, 2016, 23(3): 151-156.

[2] 方羚，黄艳露，邱　伟. 视神经脊髓炎谱系疾病AQP4-iGg临床意义及转归[J].临床内科学杂志，2016，33(8)：518-520.

[3] Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM, et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature [J]. BJOG, 2011, 118(7): 790-797.

[4] Bourre B, Marignier R, Zéphir H, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy [J]. Neurology, 2012, 78(12): 875-879.

[5] Kim W, Kim Sh, Nakashima I, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Neurology, 2012, 78(16): 1264-1267.

[6] Fragoso YD, Adoni T, Bichuetti DB, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy [J]. J Neurol, 2013, 260(10): 2614-2619.

[7] Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Mult Scler, 2016, 22(11): 1413-1420.

[8] Huang YL, Wang YG, Zhou YF, et al. Pregnancy in neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter study from South China [J]. J Neurol Sci, 2017, 372(11): 152-156.

[9] Kieseier Bc, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during

treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Neurol Ther, 2014, 3(2): 133-138.

[10] Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Neurology, 2016, 86(1):79-87.

[11] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2015, 85(2): 177-189.

[12] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria[J]. Ann Neurol, 2011, 69(2): 292-302.

[13] Rejali M, Hosseini SM, Kazemi TMS, et al. Assessing the risk factors for multiple sclerosis in women of reproductive age suffering the disease in Isfahan Province [J]. Int J Prev Med, 2016, 7(1): 58-78.

[14] Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis [J]. Horm Behav, 2012,62(3):263-271.

[15] 邱伟,徐文,李蕊,等. 17β-雌二醇抑制星形胶质细胞趋化Th17细胞的机制[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2014,35(5):702-709.

[16] Iaccarino L, Ghirardello A, Zen M, et al. Polarization of TH2 response is decreased during pregnancy in systemic lupus erythematosus[J]. Reumatismo, 2012, 64(5): 314-320.

[17] 黄艳露,邱伟. 视神经脊髓炎谱系疾病与妊娠:临床及机制研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2016,49(6): 493-495.

[18] Asgari N, Henriksen TB, Petersen T, et al. Pregnancy outcomes in a woman with neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2014, 83(17):1576-1577.

[19] Igel C, Garretto D, Robbins MS, et al. Neuromyelitis optica in pregnancy complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome, eclampsia and fetal death [J]. J Clin Med Res, 2015,7(3):193-195.

[20] Saadoun S, Waters P, Leite MI, et al. Neuromyelitis optica IgG causes placental inflammation and fetal death [J]. J Immunol, 2013, 191(6):2999-3005.

[21] Elfayomy AK, Almasry SM. Effects of a single course versus repeated courses of antenatal corticosteroids on fetal growth, placental morphometry and the differential regulation of vascular endothelial growth factor [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(11):2135-2145.

(编辑 刘清海)

本刊默认缩写与全称对照

一般地,非公知公认的缩写在正文首次出现时,应先写中文全称,然后括号注明英文全称与缩写,在中/英文摘要中使用缩写时也要先有中/英文全称与缩写对照。不过,对于以下缩写,如非表示其他含义,则本刊默认其含义如下,可不必写出其中文全称与英文全称,但在表示其他含义时必须在首次出现时与中英文全称对照。

CT:computerized tomography,计算机体层摄影术
MRI:magnetic resonance imaging,磁共振成像
ECG:electrocardiogram,心电图
PCR:polymerase chain reaction,聚合酶链反应
HE:hematoxylin and eosin,苏木精和曙红(染色)
PBS:phosphate buffered saline, 磷酸缓冲液
DNA:deoxyribonucleic acid,脱氧核糖核酸
RNA:ribonucleic acid,核糖核酸
ATP:adenosine triphosphate,腺苷三磷酸
HBeAb:hepatitis B e antibody,乙型肝炎e抗体
HBeAg:hepatitis B e antigen,乙型肝炎e抗原
HBsAb:hepatitis B surface antibody,乙型肝炎表面抗体
HBsAg:hepatitis B surface antigen,乙型肝炎表面抗原
TNF:tumor necrosis factor, 肿瘤坏死因子
VEGF:vascular endothelial growth factor,血管内皮生长因子
IL:interleukin, 白细胞介素
HBV:hepatitis B virus,乙型肝炎病毒
HIV:human immunodeficiency virus, 人类免疫缺陷病毒
WHO:World Health Organization,世界卫生组织
SD大鼠:Sprague Dawley rat,Sprague Dawley大鼠
AIDS:acquired immunodeficiency syndrome, 艾滋病
CNS: 中枢神经系统
CSF:脑脊液
GABA:γ-氨基丁酸
NGF:神经生长因子
AD:老年痴呆症(阿尔茨海默病)
PD:帕金森病
BBB:血脑屏障
ELISA:酶联免疫吸附测定
FBS:胎牛血清