

系统性红斑狼疮妊娠患者早产的临床特点和危险因素分析

詹钟平¹, 杨颖¹, 詹雁峰², 陈冬莹¹

(中山大学附属第一医院 1.风湿科, 2.妇产科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨系统性红斑狼疮(SLE)合并妊娠患者胎儿早产的临床特点以及危险因素。【方法】回顾性分析中山大学附属第一医院收治的 251 例 SLE 患者共计 263 例次合并妊娠临床资料进行回顾性分析。多因素分析采用 Logistic 回归模型进行。【结果】SLE 孕妇妊娠时平均年龄为(28.6 ± 3.9)岁(18 ~ 41 岁)。共有 188 例(71.5%)活胎分娩,其中足月产 132 例(70.2%),早产 56 例(29.8%),另有 75 例(28.5%)发生妊娠丢失。< 34 周的早产发生率为 39.3%, ≥34 周的早产发生率为 60.7%。早产的原因依次为治疗性早产(38 例),自发性早产(10 例)和未足月胎膜早破早产(8 例)。早产儿死亡率为 3.6%,均发生于< 34 孕周的胎儿。胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声检查提示早产儿脐动脉血流 S/D 值高于足月产儿($P < 0.05$)。多因素分析显示早产的危险因素是高血压($OR = 5.7, 95\%CI 2.4 \sim 13.5, P < 0.001$)和低蛋白血症($OR = 4.1, 95\%CI 1.7 \sim 9.8, P = 0.002$)。【结论】SLE 合并妊娠胎儿早产率高,治疗性早产是主要原因,< 34 孕周的早产儿死亡率高。SLE 患者妊娠期合并高血压、低蛋白血症可增加胎儿早产的危险。胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声可作为孕期监测手段。

关键词:系统性红斑狼疮;妊娠;早产;危险因素

中图分类号:R59;R714

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2016)06-0893-05

Clinical Features and Associated Factors of Fetal Preterm Birth in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus

ZHAN Zhong-ping¹, YANG Yin¹, ZHAN Yan-feng², CHEN Dong-ying¹

(1.Department of Rheumatology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: CHEN Dong-ying, E-mail:cdongying@163.com

Abstract: 【Objective】 To investigate the clinical features and associated factors of fetal preterm delivery in pregnant women with systemic lupus erythematosus (SLE). 【Methods】 The clinical data from 251 SLE patients with 263 pregnancies were analyzed retrospectively. Associated factors for preterm delivery were analyzed by Logistic regression model. 【Results】 The mean age of SLE patients at pregnancy was 28.6±3.9 years. Live births and pregnancy loss occurred in 71.5% (188/263) and 28.5% (75/263), respectively. Among the 188 live births, 56 were pre-term births and 132 were full-term births. The rate of preterm birth before 34 weeks was 39.3% and the number changed to 60.7% for those preterm deliveries after 34 weeks. Iatrogenic preterm birth was the most common cause of preterm birth, followed by preterm premature rupture of membranes and spontaneous preterm birth. The neonatal mortality rate of preterm infants was 3.6%, all of which occurred in those delivered < 34 weeks. The S/D value of SLE patients with pre-term delivery was higher than that of patients with full-term delivery ($P < 0.05$). In multivariate analysis, hypertension ($OR 5.7, 95\%CI 2.4 \sim 13.5, P < 0.001$) and hypoalbuminemia ($OR 4.1, 95\%CI 1.7 \sim 9.8, P = 0.002$) were risk factors for pre-term delivery. 【Conclusion】 Preterm birth was associated with high perinatal mortality rate, especially for those delivered before 34 weeks. Iatrogenic preterm birth was the most common cause of preterm birth. Hypertension and hypoalbuminemia during pregnancy might increase the risk of preterm delivery. Fetal umbilical artery Doppler was recommended to be a monitoring measure for SLE patients during pregnancy.

Key words: systemic lupus erythematosus; pregnancy; preterm delivery; associated factors

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(6): 893-897]

收稿日期:2016-06-30

基金项目:广东省科技计划项目(2014A020221009, 2016A020215043);广东省医学科学基金(B2014116)

作者简介:詹钟平,医学硕士,副主任医师, E-mail: zhanchuyue@163.com; 陈冬莹,通信作者,主治医师, E-mail: cdongying@163.com

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种好发于育龄期女性的慢性自身免疫性疾病,因此生育经常是 SLE 患者不得不面对的问题^[1]。随着诊疗技术的不断提高,SLE 患者多可正常生育,但早产、新生儿低体质量、新生儿感染等风险大大增加^[2]。早产是引起新生儿呼吸窘迫综合征和新生儿死亡的重要原因,有 60%~80% 的婴儿死亡与早产有关。早产还可以导致脑瘫、智力障碍、失明和失聪等严重的后遗症,这些都给患儿的家庭和社会带来心理和经济上的严重负面影响。因此,系统性的探讨 SLE 合并早熟的临床特征以及预测因素,将具有重要的公共卫生和临床指导意义。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

回顾性分析 2001 年至 2015 年中山大学附属第一医院收治的 SLE 合并妊娠的 251 例患者的 263 例次妊娠。SLE 患者的诊断均符合 1997 年美国风湿病学会 SLE 分类标准^[3]。

1.2 资料收集

收集患者的人口学特征,妊娠期间血压情况,实验室检查(包括肌酐、血白蛋白、24 h 尿蛋白、抗磷脂抗体、补体 C3 和 C4、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 SSA、抗 SSB、抗 Sm 抗体),妊娠期用药以及妊娠结局。SLE 疾病活动度采用妊娠期系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEPDAI)进行评估。分别于孕早期、孕中期、孕晚期进行病情评估,取 SLEPDAI 最高值作为该次妊娠的疾病活动度。

1.3 胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声检查

采集妊娠 28~34 周的胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声检查结果。彩超参数中 v_{\max} 为脐动脉收缩期末最大血流速度; v_{\min} 为舒张期末血流速度; $S=v_{\max}$, $D=v_{\min}$, S/D 即为 v_{\max}/v_{\min} 比值的缩写,PI 为搏动指数, $PI=(S-D)/M$,其中 M 为 v_{\max} 与 v_{\min} 之和的平均值;RI 为阻力指数, $RI=(S-D)/S$ 。

1.4 疾病定义

(1) 早产:指 \geq 孕 28 周至 $<$ 孕 37 周间分娩。(2) 早产分类:根据早产孕周不同将早产分为早期早产,分娩孕周为 28~31^周;中期早产,分娩孕周为 32~33^周;晚期早产,分娩孕周为 34~36^周。(3) 早产原因:分为自发性早产,未足月胎膜早

破早产(preterm premature rupture of membranes, PPRM)以及治疗性早产,后者指因妊娠并发症或合并症而需要提前终止妊娠。(4) SLEPDAI $>$ 4 定义为孕期疾病活动。(5) 妊娠期间静息状态下连续 2 次收缩压 $>$ 140 mmHg 和/或舒张压 $>$ 90 mmHg 定义为高血压。(6) 狼疮肾炎活动指尿蛋白增加、血尿,可伴有低蛋白血症、低补体血症及高血压。(7) SLE 患者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 以下;③无重要脏器损害;④停用免疫抑制药物 6 个月。达到妊娠条件的定义为计划妊娠,未达到妊娠条件的定义为非计划妊娠。

1.5 统计分析

采用 SPSS 20.0 软件进行分析处理,计量资料描述用平均数(\bar{x}) \pm 标准差(s)表示,计数资料以例数(n)和百分比(%)表示。组间比较计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或 χ^2 检验校正法,多因素分析使用二元 Logistic 回归模型进行。取 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 一般资料

SLE 患者妊娠时平均年龄为 (28.6 \pm 3.9) 岁(18~41 岁),共有 75 例为妊娠期初发 SLE,188 例为妊娠前确诊 SLE,平均病程(5.8 \pm 3.9)年。188 例妊娠前确诊 SLE 的患者中,149 例达到妊娠条件,39 例未达到妊娠条件。所有 263 例次 SLE 合并妊娠中,共 188 例(71.5%)活胎分娩,其中足月产 132 例(70.2%),早产 56 例(29.8%)。另有 75 例(28.5%)发生妊娠丢失。149 例达到妊娠条件的患者中,早产 31 例;39 例未到达妊娠条件的患者中,早产 10 例,2 者比较无统计学差异(20.8% VS 25.6%, $P>0.05$)。

2.2 早产发生的孕周分布

结果显示早期早产发生率为 25.0%(14/56),中期早产发生率为 14.3%(8/56),晚期早产的发生率为 60.7%(34/56)。34 例(60.7%)的早产发生在孕 34 周及以后。

2.3 早产发生的原因

在早产的发生原因排序中,治疗性早产占首位(38 例),其次为自发性早产(10 例)和 PPRM

(8 例)。治疗性早产的原因分别是 SLE 中重度活动 29 例,子痫前期 12 例,胎儿宫内窘迫 6 例,前置胎盘 3 例,胎盘早剥 2 例,羊水过少 2 例。在 38 例治疗性早产的患者中,24 例出现上述单一原因,12 例出现 2 种原因,2 例合并出现 3 种原因。

2.4 早产儿结局

SLE 早产患者的平均孕周为 (33.7 ± 2.7) 周 $(28 \sim 36.8)$ 周,新生儿平均出生体质量为 (2.00 ± 0.65) kg $(0.70 \sim 3.32)$ kg。SLE 足月产患者的平均孕周为 (38.6 ± 1.1) 周 $(37.0 \sim 41.1)$ 周,新生儿平均出生体质量为 (2.92 ± 0.35) kg $(1.70 \sim 3.95)$ kg。早产儿死亡 2 例,均为孕周 < 34 周的早产儿,其中 1 例为 29 周早产儿合并室间隔缺损,产后出现重度窒息死亡,另 1 例为 33 周早产儿产后出现新生儿呼吸窘迫综合征死亡。

2.5 妊娠期初发 SLE 与妊娠前确诊 SLE 患者早产的比较

75 例妊娠初发 SLE 中,41 例活胎分娩,早产 15 例 (20.0%) ,其中 6 例 (40.0%) 为早期早产,2 例 (13.3%) 为中期早产,7 例 (46.7%) 为晚期早产。早产发生的原因依次为治疗性早产 (10) 例、自发性早产 (3) 例和 PPROM (2) 例。188 例妊娠前确诊

SLE 的患者中,早产 41 例,其中 6 例 (14.6%) 为早期早产,7 例 (17.1%) 为中期早产,28 例 (68.3%) 为晚期早产。早产发生的原因依次为治疗性早产 (28) 例、自发性早产 (7) 例和 PPROM (6) 例。

2.6 SLE 妊娠患者早产组和足月产组的临床特点比较

两组比较,早产组的 SLE 活动比例、活动性狼疮肾炎发生率、血小板减少发生率、高血压发生率均高于足月产组,差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。实验室检查方面,早产组患者的抗 SSA 抗体阳性率、抗磷脂抗体阳性率、低补体血症发生率、低蛋白血症发生率均高于足月产组,差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。孕期药物治疗方面,早产组的等剂量泼尼松 > 15 mg/d 者高于足月产组,而羟氯喹使用率低于足月产组,差异有统计学意义 $(P < 0.05)$,详见表 1。

2.7 SLE 疾病活动与早产的关系

SLE 妊娠患者早产组中,共有 37 例 (66.1%) 出现不同程度的 SLE 病情活动 $(SLEPDAI > 4)$,临床表现以活动性狼疮肾炎 (57.1%) 、血小板减少 (25.0%) 以及皮疹 (17.9%) 为主。足月产组中,共有 35 例 (26.5%) 出现 SLE 活动,活动表现同样以

表 1 SLE 合并妊娠患者早产组与足月产组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical manifestations between SLE pregnancies with and without preterm birth $n(\%)$

Characteristics	With preterm birth ($n = 56$)	Without preterm birth ($n = 132$)	P value
Clinical manifestation			
SLEPDAI > 4	37(66.1)	35(26.5)	< 0.001
Active lupus nephritis	32(57.1)	24(18.2)	< 0.001
Thrombocytopenia	14(25.0)	13(9.8)	0.007
Skin rash	10(17.9)	17(12.9)	0.4
Hypertension	24(42.9)	15(11.4)	< 0.001
Lab data			
ANA positivity	53(94.6)	113(85.6)	0.08
Anti-ds DNA positivity	40(71.4)	78(59.1)	0.1
Anti-SSA positivity	30(53.6)	40(30.3)	0.003
Anti-SSB positivity	8(14.3)	17(12.9)	0.8
Anti-Sm positivity	8(14.3)	11(8.3)	0.2
Antiphospholipid antibodies positivity	20(35.7)	12(9.1)	< 0.001
Hypocomplementemia	27(48.2)	19(14.4)	< 0.001
Hypoalbuminemia	47(83.9)	30(22.7)	< 0.001
Medication during pregnancy			
Isodose of prednisone > 15 mg/d	29(51.8)	22(16.7)	< 0.001
Hydroxychloroquine	12(21.4)	53(40.2)	0.01

狼疮肾炎(18.2%)、血小板减少(9.8%)以及皮疹(12.9%)为主(表 1)。早产组的病情活动多发生于孕早中期,而足月产组病情活动多发生于晚期,差异有统计学意义($P = 0.001$)。两组的病情活动程度基本类似,无明显差异(表 2)。

表 2 早产与足月产 SLE 合并妊娠者疾病活动性比较
Table 2 Comparison of disease activity between SLE pregnancies with and without preterm birth $n(\%)$

	With preterm birth	Without preterm birth	P value
n	37	35	
Period of active lupus			
First trimester	12(32.4)	5(14.3)	0.07
Second trimester	16(43.2)	8(22.9)	0.07
First+Second trimester	26(75.7)	13(37.1)	0.001
Third trimester	9(24.3)	22(62.9)	0.001
Disease activity			
Mild activity	11(29.7)	10(28.6)	0.9
Moderate activity	8(21.6)	9(25.7)	0.7
Severe activity	18(48.6)	16(45.7)	0.8

2.8 胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声检查

在所有 SLE 孕妇中,共 109 例于妊娠 28 ~ 34 周行胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声检查,其中早产组有 46 例,足月产组有 63 例。早产组与足月产组检查孕周接近(32.4 ± 2.4 vs. 31.9 ± 2.1 周, $P = 0.2$)。早产组的 S/D 值比足月产组的高,差异有统计学意义(2.9 ± 0.9 vs. 2.5 ± 0.5 ; $P = 0.02$),其他参数均无统计学差异,详见表 3。

表 3 早产组与足月产组胎儿脐动脉血流彩超结果比较
Table 3 Comparison of fetal umbilical artery doppler between SLE pregnancies with and without preterm birth ($\bar{x} \pm s$)

Characteristics	With preterm birth ($n = 46$)	Without preterm birth ($n = 63$)	P value
S/D	2.9 ± 0.9	2.5 ± 0.5	0.02
PI	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.3
RI	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.3
v_{\max}	40.1 ± 10.0	40.1 ± 8.4	1.0
v_{\min}	16.7 ± 5.2	18.2 ± 10.2	0.5

2.9 SLE 妊娠患者早产危险因素分析

单因素回归分析显示孕期 SLE 活动、活动性

狼疮肾炎、血小板减少、高血压、抗 SSA 抗体阳性、抗磷脂抗体阳性、低补体血症、低蛋白血症、孕期泼尼松 > 15 mg/d、孕期使用羟氯喹、胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声 S/D 值为早产单因素分析的有意义因素($P < 0.05$)。以活产胎儿早产与否为因变量,以上述有意义的单因素为自变量,通过二元非条件 Logistic 回归模型进行多因素分析,最终得到早产的独立危险因素为高血压、低蛋白血症,详见表 4。

表 4 SLE 孕妇早产相关因素的多因素分析结果
Table 4 Association of different characteristics during pregnancy with preterm birth: results of multivariate analysis

Characteristics	B	P value	OR	95% CI	
				Lower limit	Upper limit
Hypertension	1.7	<0.001	5.7	2.4	13.5
Hypoalbuminemia	1.4	0.002	4.1	1.7	9.8

3 讨论

早产一直是影响围产儿预后的主要因素,报道显示普通人群的早产率为 7% 左右。本研究中 SLE 合并妊娠的早产发生率为 29.8%,与国外报道的 SLE 妊娠患者的早产率相当^[4-7],明显高于普通人群的早产发生率^[8],这说明 SLE 妊娠患者的早产是个世界性难题。SLE 可导致血管炎性损伤,患者滋养层基底膜上免疫复合物沉积,胎盘血管炎性坏死、血管内血栓栓塞形成,引起胎盘缺血灌注不良甚至胎盘梗死,从而导致胎盘功能不全,进一步影响胎儿供血及母胎之间的物质交换,使得 SLE 患者早产的发生率明显增高^[9]。

既往的研究认为 PPRM 是正常人群早产的首要发生原因,其次为治疗性早产和自发早产^[8,10],而本研究显示 SLE 患者早产的主要原因是治疗性早产,其次为自发性早产和 PPRM。胎盘缺血性疾病是正常妇女妊娠治疗性早产的主要原因,而本研究中 SLE 妊娠治疗性早产的主要原因是狼疮病情活动,这与正常人的分布存在明显的不同。本研究提示早产儿死亡率为 3.6%,均发生于孕 34 周内的早产儿,这表明早产儿死亡率与孕周密切相关。因此,SLE 妊娠患者,因疾病活动引起的治疗性早产很难避免,应在病情允许的情况下密切监

测,早发现、早治疗尽可能延长孕周至 34 周。

与足月儿相比,早产组 SLE 孕妇的病情活动指数高,孕期突出的器官损害为活动性狼疮肾炎和血小板减低,另外抗 SSA 抗体阳性率、抗磷脂抗体阳性率、低补体血症和低蛋白血症发生率都较高。这也是 SLE 妊娠治疗性早产较多的主要原因。本研究结果提示早产组较大剂量的泼尼松使用率高于足月产组,这从另一个方面反映了早产组患者疾病活动度高,需要使用更大剂量的激素来控制孕期病情活动。早产组的羟氯喹使用率低于足月产组,由此可推断妊娠期羟氯喹的使用可以有效控制病情活动延长孕周,减少早产的发生。

通过比较妊娠期初发 SLE 与妊娠前确诊 SLE 患者早产的特点,我们发现二者的发生原因基本一致,治疗性早产均是早产的主要原因。妊娠期初发 SLE 患者的早产更多发生于孕早中期,高于妊娠前确诊 SLE 的发生率(分别为 53.3%和 31.7%, $P=0.1$)。因早产儿的预后与孕周密切相关,因此妊娠期初发 SLE 更应成为密切监控的对象。

脐带作为母体与胎儿气体交换、营养物质供应和代谢产物排出的唯一通道,其血流动力学改变可反映胎盘、胎儿乃至母体的生理病理变化,因此近年来胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声的临床价值已得到了肯定。既往的研究显示正常妊娠脐动脉血流 S/D 值随着孕周增大而逐渐降低,在临床上若 S/D 不按规律下降,或反而升高,则提示胎儿发育受到影响^[11]。本研究也得到类似结论,早产组 S/D 值较足月产组明显升高,而其他参数无统计学差异,这说明脐动脉血流 S/D 值是监测晚孕期胎儿的生长状况的有效手段,可用以指导分娩时机。

SLE 孕妇妊娠期间合并症可有多种^[12]。本研究显示 SLE 孕妇妊娠期间合并高血压是早产的危险因素。既往亦有报道认为高血压与早产有显著的相关性^[7,13],因此控制血压对预防 SLE 妊娠的早产非常重要。本研究发现低蛋白血症是早产的独立危险因素,而既往研究尚缺乏相关报道。SLE 妊娠期间出现低蛋白血症的主要病因是活动性狼疮肾炎和孕期营养缺乏。纠正低蛋白血症对于减少早产的发生率十分重要,临床实践中需控制活动性狼疮肾炎以及加强孕产妇营养。值得注意的是本研究单因素分析中 SLE 活动是发生早产的危险因素,但是多因素分析中无统计学意义。对于 SLE 疾病活动与早产的相互关系,目前国内外研究尚无统一意见。

有研究认为疾病活动是发生早产的危险因素^[6],而有研究则认为疾病活动与早产无关^[14]。因此仍需大规模的研究进一步验证疾病活动与早产的关系。

综上所述,SLE 妊娠的早产率高,孕 34 周内的早产死亡率高,是今后早产预防的重点。胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声可作为 SLE 晚孕期的无创监测手段。SLE 孕妇在妊娠期间合并高血压、低蛋白血症可增加早产的风险。SLE 患者应严格掌握妊娠适应征,对有危险因素的患者应进行密切监测,尽可能延长孕周,以改善早产儿预后。

参考文献

- [1] 陈冬莹,袁诗雯,詹钟平,等. 根据抗缪勒管激素评估女性系统性红斑狼疮患者卵巢储备功能[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(13): 977-980.
CHEN DY, YUAN SW, ZHAN ZP, et al. Assessment of ovarian reserve with Anti-Miilledan hormone in femalepatients with systemic lupus erythematosus [J]. Natl Med J China, 2014, 94(13): 977-980.
- [2] DORIA A, TINCANI A, LOCKSHIN M. Challenges of lupus pregnancies [J]. Rheumatology, 2008, 47 (Supplement 3): i9-i12.
- [3] HOCHBERG MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725.
- [4] MOLAD Y, BORKOWSKI T, MONSELISE A, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies [J]. Lupus, 2005, 14(8): 145-151.
- [5] MADAZI R, YUKSEL MA, ONCUL M, et al. Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 289(1): 49-53.
- [6] CLARK CA, SPITZER KA, Nadler JN, et al. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus [J]. J Rheumatol, 2003, 30(10): 2127-2132.
- [7] CORTES HJ, ORDI R JF, CASELLAS M, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies [J]. Rheumatology, 2002, 41(6): 643-650.
- [8] 郭战坤,马京梅,范玲,等. 北京地区早产发生现状及早产儿结局的调查分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(2): 99-103.
GUO ZK, MA JM, FAN L, et al. Preterm birth and