

# 胎儿脐动脉血流彩色多普勒在系统性红斑狼疮不良妊娠结局的预测作用

王晓东<sup>1</sup>, 王竹<sup>2</sup>, 田媛媛<sup>1</sup>, 赖雪恩<sup>1</sup>, 陈冬莹<sup>3</sup>

(1. 广州中医药大学附属第一医院超声科, 广东 广州 510405, 2. 中山大学附属第一医院超声科, 广东 广州 510080, 3. 中山大学附属第一医院风湿免疫科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨系统性红斑狼疮(SLE)妊娠患者不良妊娠结局(APO)的发生情况以及胎儿脐动脉血流彩色多普勒预测APO发生的价值。【方法】对2010年至2016年广州中医药大学附属第一医院和中山大学附属第一医院收治的273例SLE合并妊娠临床资料进行回顾性分析。【结果】SLE孕妇妊娠时平均年龄为(29.2±3.7)岁, 范围19~40岁。发生APO 169例(169/273, 61.9%), 包括60例妊娠丢失、56例早产、12例新生儿狼疮、21例胎儿宫内窘迫、20例宫内发育迟缓。共118例患者在妊娠28~34周行胎儿脐动脉血流多普勒彩超检查, 其中有APO 65例, 无APO 44例。合并APO组的搏动指数(1.00±0.25和0.88±0.16,  $P=0.004$ )、阻力指数(0.81±0.42和0.59±0.08,  $P<0.001$ )、S/D(2.92±0.95和2.30±0.51,  $P<0.001$ )均高于未发生APO组。【结论】SLE妊娠易发生APO。胎儿脐动脉血流多普勒彩超检查是晚孕期监测APO的重要无创手段。

**关键词:** 系统性红斑狼疮; 不良妊娠结局; 胎儿; 脐动脉血流多普勒彩超

**中图分类号:** R59; R714 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2018)02-0282-05

## Predictive Value of Fetal Umbilical Artery Doppler on Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus

WANG Xiao-dong<sup>1</sup>, WANG Zhu<sup>2</sup>, TIAN Yuan-yuan<sup>1</sup>, LAI Xue-en<sup>1</sup>, CHEN Dong-ying<sup>3</sup>

(1. Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital, Traditional Chinese Medicine University of Guangzhou, Guangzhou 510405, China; 2. Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding author: Chen Dong-ying, E-mail: cdongying@163.com

**Abstract:**【Objective】To explore the adverse pregnancy outcomes (APO) and examine the predictive value of umbilical artery Doppler in systemic lupus erythematosus (SLE) pregnancies.【Methods】Data of 273 pregnancies from 2010 to 2016 were analyzed retrospectively. Pulsatility index (PI), resistance index (RI), and systolic/diastolic ratio (S/D) of the umbilical artery flow velocity data were monitored by Doppler ultrasound.【Results】One or more APO occurred in 61.9% of patients with SLE, among which pregnancy loss occurred in 60 cases; preterm birth in 56 cases; intrauterine growth retardation occurred in 20 cases; and fetal distress occurred in 21 cases. Twelve of pregnancies resulted in neonatal Lupus. In total, 118 patients underwent fetal umbilical artery Doppler during 28~34 gestational weeks. Doppler PI, RI, and S/D were significantly higher in the APO groups than in the patients without APO.【Conclusion】Pregnancies in lupus still had an increased risk of APO. Umbilical artery Doppler was useful in predicting APO in lupus pregnancies.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; adverse pregnancy outcomes; fetal; umbilical artery Doppler

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(2): 282-286; 302]

收稿日期: 2017-09-08

基金项目: 广东省科技计划项目(2016ZC0104); 广州中医药大学青年科研人才培优项目(2016QN01)

作者简介: 王晓东, 医学硕士, 副教授, E-mail: nut413@163.com; 陈冬莹, 通信作者, 副教授, 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。SLE患者合并妊娠属于高危妊娠,易合并出现妊娠丢失、死胎、早产、胎儿宫内发育迟缓、新生儿死亡等,发生率较正常妊娠妇女高<sup>[1-2]</sup>。SLE合并的不良妊娠结局(adverse pregnancy outcomes, APO)给患儿的家庭和社会带来心理和经济上的严重负面影响,因此在临床中急需一种检测手段可以预测易合并出现APO的SLE患者,适当选择终止妊娠的时机,以改善母婴妊娠结局。近年来,已有报道证实胎儿脐动脉血流彩色多普勒可预测正常妊娠人群的妊高征、胎儿宫内发育迟缓等APO<sup>[3-4]</sup>,但是在SLE中的研究尚不多。本文重点探讨SLE患者APO的发生情况,以及胎儿脐动脉血流彩色多普勒对SLE合并APO的预测作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

收集2010年至2016年广州中医药大学附属第一医院以及中山大学附属第一医院收治的SLE合并妊娠的273例次妊娠的临床资料,并进行回顾性分析。SLE患者的诊断均符合1997年美国风湿病学会(ACR)SLE分类标准<sup>[5]</sup>。临床资料包括以下内容:人口学特征、实验室检查、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。

### 1.2 胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声检查

SLE妊娠患者于28~34周进行胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声检查。采用GE Voluson E8型彩色多普勒超声诊断仪,二维凸阵探头,频率2~5 MHz。选取游离段脐带长轴切面进行脐动脉血流频谱测定,避免在胎儿呼吸样运动时测量,调节取样门大小,多普勒角度与声束夹角 $<30^\circ$ ,测量频谱轮廓清晰的波形。彩超参数中 $v_{\max}$ 为脐动脉收缩期末最大血流速度(也可缩写为S); $v_{\min}$ 为舒张期末血流速度(也可缩写为D);SID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, $RI=(S-D)/S$ 。

### 1.3 不良妊娠结局的定义

①妊娠丢失包括治疗性引产、人工流产、自然流产、死胎和新生儿死亡,其中,治疗性引产和人工流产定义为因各种原因人为地终止妊娠,自然流产定义为妊娠28周之前妊娠终止,死胎定义为妊娠20周之后胎儿死于宫内;②早产定义为妊娠 $\geq 28$ 周、37周前妊娠结束、分娩;③宫内发育迟缓定义为出生体质量低于同孕龄同性别胎儿平均体质量的两个标准差或第10个百分位数;④胎儿宫内窘迫定义为胎儿在子宫内有缺氧和酸中毒征象,可危及胎儿健康和生命的综合症状;⑤新生儿狼疮。

### 1.4 统计分析

采用SPSS 16.0软件进行分析处理,计量资料描述用平均数 $\pm$ 标准差表示,计数资料以例数( $n$ )和百分比(%)表示。利用独立样本 $t$ 检验的方法分别统计有无APO组多普勒参数(PI、RI、SID)以及检查孕周的差异,采用 $\chi^2$ 检验或 $\chi^2$ 检验校正法分别统计有无APO组的临床资料、实验室检查的差异。诊断试验采用描绘受试者运算特征(ROC)曲线,并确定ROC曲线下方的面积。同时选择最佳截断点,确定其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值。检验结果均以 $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

所有273例次SLE患者妊娠中,妊娠时平均年龄为(29.2 $\pm$ 3.7)岁,范围19~40岁,发生APO者169例(169/273, 61.9%),其中包括60例(22.0%)妊娠丢失(治疗性引产和人工流产30例、自然流产21例、死胎7例、新生儿死亡2例),56例早产,12例新生儿狼疮,21例胎儿宫内窘迫,20例宫内发育迟缓。

### 2.2 SLE患者合并APO的临床特征

APO组中除外人工流产和治疗性引产,共139例,与未发生APO的104例患者比较,出现APO患者的孕期处于病情活动的比例、活动性狼疮肾炎发生率、高血压发生率均高于未出现APO组,组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。实验室检查方面,出现APO患者的抗磷脂抗体阳性率、低蛋白血症发生率均高于未合并APO组,组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表1)。

表1 SLE患者合并APO与未合并无APO的比较  
Table 1 Comparison of characteristics between SLE patients with and without APO

Characteristics	With APO	Without APO	$\chi^2$	<i>P</i> value
<i>n</i>	139	104		
Clinical manifestation				
SLEPDAI>4	94(67.6)	33(37.1)	30.72	<0.010
Active lupus nephritis	82(59.0)	17(16.3)	44.82	<0.010
Skin rash	15(10.8)	9(8.7)	0.31	0.581
Joint involvement	17(12.2)	17(16.3)	0.84	0.497
Hypertension	31(22.3)	5(5.4)	14.43	<0.010
Antiphospholipid syndrome	10(7.2)	3(2.9)	3.52	0.140
Thrombocytopenia	37(26.6)	17(16.3)	3.63	0.057
Leukopenia	12(8.6)	4(3.8)	2.22	0.137
Lab data				
ANA positivity	136(97.8)	100(96.2)	0.61	0.465
Anti-dsDNA positivity	83(59.7)	67(64.4)	0.56	0.455
Anti-La antibody positivity	27(19.4)	19(18.3)	0.049	0.820
Anti-Sm antibody positivity	26(18.7)	11(10.6)	3.05	0.081
Antiphospholipid antibodies positivity	69(49.6)	19(18.3)	25.35	<0.010
Hypoalbuminemia	82(59.0)	23(22.1)	32.97	<0.010

### 2.3 胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声检查

在所有SLE孕妇中,共118例于妊娠28~34周行胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声检查,其中发生APO的有69例:20例早产,19例胎儿宫内发育迟缓,17例胎儿窘迫,7例死胎,2例新生儿死亡。

合并APO与未合并APO组检查孕周接近(分别为 $31.3\pm 1.8$ 和 $31.9\pm 1.6$ 周, $P=0.7$ )。合并APO组的校正后PI、RI、S/D均高于未发生APO组,组间差异有统计学意义(表2)。

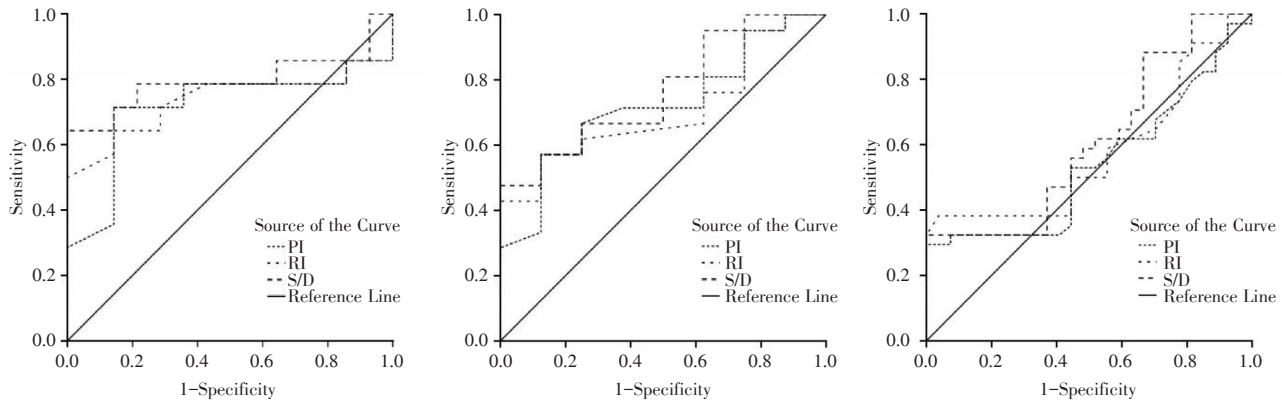
表2 2组胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声参数的比较  
Table 2 Comparison of fetal umbilical artery Doppler index between patients with and without APO

Doppler index	With APO( <i>n</i> =69)	Without APO( <i>n</i> =49)	<i>t</i>	<i>P</i> value
S/D	2.92±0.95	2.30±0.51	2.93	<0.010
PI	1.00±0.25	0.88±0.16	3.71	0.004
RI	0.81±0.42	0.59±0.08	4.15	<0.010

### 2.4 胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声参数对不良妊娠结局的预测作用

胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声参数与孕周有密切关系,因此本研究分不同孕周进行了诊断实验,ROC曲线见图1。不同孕周PI、RI、S/D三个不同多普勒参数的曲线下方面积均>0.5,提示胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声在预测SLE妊娠患者出现APO方面具有重要意义。通过ROC曲线

计算可得到不同孕周PI、RI、S/D三个不同多普勒参数的最佳截点。在三个参数的最佳截点计算出的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值见表3。通过比较可知,在28~30孕周、31~32孕周,这三个参数在最佳截点特异性高,这说明其筛检试验确定非病人的能力高;而在33~34孕周这三个参数敏感度、特异度均较高。



A: 28~30 gestational weeks; B: 31~32 gestational weeks; C: 33~34 gestational weeks

图1 不同孕周胎儿脐动脉血流彩色多普勒超声参数的ROC曲线

Fig.1 Receiver operating characteristic (ROC) curves of umbilical artery Doppler in the prediction of for composite APO in different gestational week

表3 脐动脉彩色多普勒超声参数的最佳截点对预测SLE合并APO的价值

Table 3 Diagnostic value of the ultrasound index for prediction APO in different gestational weeks (%)

Index	Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUC(95%CI)
33~34 weeks of gestation (n=28)						
PI	1.02	64.3	85.7	81.8	70.6	0.7(0.5~0.9)
RI	0.6	71.4	71.4	71.4	71.4	0.7(0.5~0.9)
S/D	2.57	78.6	78.6	78.6	78.6	0.8(0.6~0.9)
31~32 weeks of gestation (n=61)						
PI	1.07	32.4	100	0	54.0	0.5(0.4~0.7)
RI	0.65	38.2	96.3	3.7	55.3	0.6(0.4~0.7)
S/D	3.0	26.5	100	0	51.9	0.6(0.5~0.8)
28~30 weeks of gestation (n=29)						
PI	1.1	57.1	87.5	12.5	43.8	0.7(0.5~0.9)
RI	0.7	42.9	100	0	40.0	0.7(0.5~0.9)
S/D	3.3	47.6	100	0	42.1	0.8(0.6~0.9)

### 3 讨论

SLE好发人群为生育年龄的女性,因而不可避免地要面临妊娠生育的问题。本研究的结果显示SLE妊娠的APO发生率为61.9%,其中发生率最高的为妊娠丢失(22.0%)和早产(20.5%)。因为不同的研究对于APO的定义不同,实验设计也不同,因此很难对SLE合并APO进行横向比较。一个大型的荟萃分析纳入了1 842个SLE患者的2751次妊娠,其中妊娠丢失率为23.4%,与本研究接近;而早产发生率为39.4%,高于本研究<sup>[6]</sup>。本

研究中,妊娠丢失是SLE妊娠最常见的不良结局,其中治疗性引产和人工流产是最重要的原因。有研究显示抗磷脂抗体阳性和孕期病情活动是导致妊娠丢失的主要因素<sup>[7-8]</sup>。因此监测抗磷脂抗体以及控制孕期病情活动对于SLE妊娠患者是非常有必要的。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<sup>[9]</sup>。本研究中早产发生率明显高于普通人群,与国外报道的SLE妊娠患者的早产率相当<sup>[10-11]</sup>,这说明SLE妊娠患者的早产是个世界性难题,仍需进行大量的工作以减少早产的发生。

本研究中发现出现APO的患者孕期病情活

动(包括活动性狼疮肾炎、血小板减少)、高血压、血清学异常(包括抗SSA抗体阳性、低蛋白血症)发生率高于未出现APO组。通过本研究的数据,为改善SLE妊娠结局,应建议SLE患者待狼疮病情达到稳定状态后再计划妊娠,妊娠前应经过风湿专科医生和产科医生的详细评估,至少要到达以下条件再进行妊娠:一是无明显器官损害;二是血清学缓解,补体应基本正常。而妊娠过程中应该密切监测母胎情况,尤其注意检查血尿常规、补体、血白蛋白、血压情况。

脐动脉血流变化可以反映血管阻力情况,已有研究提示胎儿脐动脉血流异常与母亲妊高征和胎儿宫内发育迟缓有关<sup>[12]</sup>。*S/D*比值代表脐动脉收缩期峰值和舒张末期流速之比,反映胎盘血管阻力。在正常情况下,脐动脉血流*S/D*值随着孕周增大而逐渐降低,若晚孕期*S/D*比值升高,则提示胎儿发育受到影响。*RI*与*S/D*比值意义相似,代表了一个心动周期中血流速度变化幅度与收缩期最大血流速度的比例关系,*RI*的异常升高往往代造成胎儿宫内缺氧。*PI*体现了一个心动周期中心脏舒张期血流速度下降幅度与平均速度的比例关系。本研究结果显示晚孕期中,SLE合并APO的脐动脉血流*S/D*比值、*PI*、*RI*均高于未合并APO的患者,可推测有不良结局组的胎儿或胎盘发育存在异常。这与SLE可导致血管炎性损伤,胎盘

血管炎性坏死、壁内血栓形成,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,使得狼疮孕妇早产、死胎、宫内发育迟缓、胎儿宫内窘迫发生率增加是相符合的<sup>[13]</sup>。因此对于SLE妊娠患者,脐动脉血流彩色多普勒是监测晚孕期APO发生的重要无创手段。

本研究中,28~32孕周时多普勒参数(*PI*、*RI*、*S/D*比值)在最佳截点的特异性高,因此该诊断指标误诊的概率很低,临床上对于检测值大于最佳截点的患者需密切监测,一旦出现不可逆的APO,需选择合适的时机终止妊娠;而检测值低于最佳截点的患者其出现APO的概率较低。在33~34孕周,三个多普勒参数的敏感度、特异度均较高,同时要结合其他手段加强监测有无出现APO的可能性。

由此,我们可以推测,脐动脉血流彩色多普勒也是临床上对于SLE妊娠患者进行分层管理的重要手段,未来仍需大样本的研究来证实其应用价值。综上所述,SLE妊娠仍属于高危妊娠,APO发生率较高,其中妊娠丢失和早产的发生率最高。SLE患者妊娠期间疾病活动、血清学异常、高血压、使用泼尼松>15 mg/d可增加APO发生的风险,孕期使用HCQ可减少APO的发生。脐动脉血流多普勒彩超检查是SLE妊娠晚孕期的无创监测手段,也可作为分层管理SLE妊娠患者的重要手段。

#### 参考文献

- [1] Al AA, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia [J]. *Lupus*, 2010, 19(14): 1665-1673.
- [2] Chiu TF, Chuang YW, Lin CL, et al. Long-term outcomes of systemic lupus erythematosus patients after pregnancy: A nationwide population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e167946.
- [3] Alfircvic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies [J]. *Cochrane DB Syst Rev*, 2013, 12(11): CD007529.
- [4] Siddiqui TS, Asim A, Ali S, et al. Comparison of perinatal outcome in growth restricted fetuses retaining normal umbilical artery Doppler flow to those with diminished end-diastolic flow [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014, 26(2): 221-224.
- [5] Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725-1736.
- [6] Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(11): 2060-2068.
- [7] Zhan Z, Yang Y, Zhan Y, et al. Fetal outcomes and associated factors of adverse outcomes of pregnancy in southern Chinese women with systemic lupus erythematosus [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):

(下转第302页 to page 302)