

狼疮肾炎患者的妊娠问题

莫 敏(综述), 赖德源(审校)

作者单位: 510120 广东, 广州中山大学孙逸仙纪念医院肾内科

作者简介: 莫 敏(1985-), 女, 在读研究生, 研究方向: 肾脏病学。E-mail: momin850525@163.com

通讯作者: 赖德源(1956-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 肾脏病学。E-mail: laideyuan2010@163.com

[摘要] 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性疾病,累及肾脏称为狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)。SLE好发于中青年女性。妊娠对于女性SLE患者来说是尤其重要的一个问题。妊娠可能导致SLE患者病情恶化;SLE患者的妊娠结局可能较差。以前认为SLE是妊娠的禁忌证,现大量观察发现,SLE女性患者选择适当的时机妊娠,并在妊娠过程中严密监测病情,可以安全妊娠并分娩出健康存活胎儿。因此,现就SLE患者的妊娠问题作一综述。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 妊娠; 治疗

[中图分类号] R 593.24+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)06-0575-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.06.34

The problems about pregnancy of the patients of systemic lupus erythematosus MO Min, LAI De-yuan. Department of Nephrology, the Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou 510120, China

[Abstract] Systemic lupus erythematosus is autoimmune rheumatic disease, characterized by the damage of multisystems and organs, damage the kidney was called lupus nephritis. It affects predominantly young women. It was an important problem about pregnancy to the patients of systemic lupus erythematosus. Pregnancy would trigger an exacerbation of the disease. And the pregnancy outcomes would worse compared to healthy women. Once, pregnancy is contraindication for the patients of systemic lupus erythematosus. To date, Accumulating evidence indicated that the patients of systemic lupus erythematosus would give birth to a healthy child if they chose the right time for pregnancy and monitored the disease carefully. This review is about the pregnancy of the patients of systemic lupus erythematosus.

[Key words] Systemic lupus erythematosus; Pregnancy; Treatment

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性疾病,主要累及育龄期妇女。能否妊娠、何时妊娠、能否安全妊娠不仅是一个医学问题,也是一个社会问题。以往认为妊娠可使SLE患者病情恶化,SLE也使妊娠合并症及胎儿丢失风险增加,因此常建议患者避免妊娠。现今随着SLE诊治水平的提高,SLE合并妊娠的结果较前明显改善。肾脏是SLE常累及的脏器。因此,肾脏科医生也常需观察和处理妊娠期间狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)的问题。现就SLE/LN患者妊娠问题作一综述。

1 妊娠时机的选择问题

SLE患者和健康女性有相同的生育能力,但妊娠时机选择可能影响病情和妊娠结局^[1,2]。SLE患者妊娠时机应选择在病情稳定1年以上,口服强的

松在10~15 mg/d以下为宜^[3]。计划怀孕的SLE妇女,最好不用免疫抑制剂,或免疫抑制剂停用半年以上。非用不可时选择硫唑嘌呤(1~3) mg/(kg·d)。LN患者应该在病情缓解1年至1年半才可以考虑妊娠而不是六个月^[4]。病情缓解可以从下面几个方面判定:以前的肾功能稳定和血清肌酐在正常水平,评价肾小球的滤过率 $>60 \text{ ml}/(1.73 \text{ m}^2 \cdot \text{min})$,尿红细胞 $<5/\text{HP}$,蛋白尿 $<0.5 \text{ g/d}$,正常的血清C3水平至少1年到1年半。妊娠期保持SLE不活动,则成功妊娠及胎儿死亡率与常人相近。

2 妊娠对SLE/LN的影响问题

普遍观点认为妊娠容易引起狼疮活动。妊娠和产后,患者体内催乳素升高,已经有SLE鼠动物实验证明暴露于高催乳素鼠SLE病情恶化^[5,6]。于人有报道高水平催乳素与SLE疾病活动有关^[7]。妊

娠后胎儿和胎盘是分泌雌激素的主要来源。有研究显示,泌乳素与雌激素对 SLE 的影响具有协同的作用,在泌乳素作用下,雌激素促进 B 细胞产生抗 DNA 抗体的作用增强^[8]。大量证据证明患者在 SLE 活动期开始妊娠,更易引起肾脏病变^[9]。SLE 孕妇病情恶化多见于妊娠中晚期和产褥早期,LN 活动多于妊娠最后 3 个月及分娩后发生,多在妊娠晚期恶化。妊娠晚期易发生妊娠高血压疾病。最近一个 20 例 SLE 妇女(总共 29 次妊娠)的前瞻性研究报道妊娠后 20.6% 患者复发,与妊娠前 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)分数(1.8 ± 3.2)(P, NS)相比,其平均 SLEDAI 分数是(2.5 ± 3.3),和明显的低血清补体水平, SLE 复发率在 13.5% ~ 65%,大多数的妊娠后复发患者病情轻到中度,主要是黏膜皮肤和关节损害的表现,对妊娠过程中病情恶化的孕前风险因子包括高 SLEDAI 分数、血清抗-dsDNA 升高和蛋白尿;产后病情恶化的风险因子包括高的产后 SLEDAI 分数和高的孕前分数、低孕前白蛋白水平、蛋白尿、先前存在的静脉血栓栓塞、应用强的松、羟氯喹、阿司匹林、妊娠过程中高血压和先兆子痫^[8]。狼疮活动可以发生在妊娠的任何阶段,也可以发生在产后。狼疮缓解至少 6 个月再怀孕的妇女妊娠过程中狼疮恶化率为 7% ~ 33%。在疾病活动的阶段就开始妊娠则恶化率为 61% ~ 67%^[10,11]。

3 SLE/LN 对妊娠的影响的问题

病情活动尤其 LN 患者妊娠造成胎儿的异常,这可能由于 SLE 患者体内的自身抗体与胎盘滋养细胞和蜕膜细胞发生交叉自身免疫反应,从而造成此两种细胞区域的血管病变所致,也可能是肾脏病变继发的高血压引起子宫胎盘的异常。在过去的 40 年,对 SLE 的处理,包括对抗磷脂抗体(APLA)综合征及时的诊断和治疗,以及围产期的监护,使得 SLE 患者妊娠丢失率有了明显的下降^[12]。然而,狼疮患者妊娠与母亲和胎儿并发症发生有密切关系, SLE/LN 患者妊娠仍然有发生自发流产、先兆子痫、宫内生长受限、胎儿死亡、早产和剖宫产的高风险^[13~15]。最近美国一个总共 1 670 000 次妊娠,其中 13 555 次妊娠为狼疮患者的研究中发现,与正常妊娠患者相比,狼疮妊娠患者死亡率高 20 倍,行剖宫产优势比($\hat{OR}$) 1.7,发生早产 $\hat{OR}$ 值 2.4,出现子痫前期 $\hat{OR}$ 值 3.0。这个风险的增加与一个或更多危险因素存在相关,例如有血栓栓塞病史、狼疮肾炎或肾衰竭病史、APLA 综合征、受孕时疾病处于活动

阶段、妊娠过程中 SLE 首次发生^[16]。自发流产和胎儿丢失主要与出现抗心磷脂抗体、抗 $\beta 2$ 糖蛋白抗体($\beta 2$ -GPI)和狼疮抗凝物(LA)(单独出现或共同出现)有关。最近欧洲研究者发现,抗 $\beta 2$ -GPI 识别区 I 的抗体是 SLE 患者产科并发症的相关抗体,发现其与妊娠 10 周后死胎和早产密切相关^[17]。其他因素包括蛋白尿、血小板减少症、妊娠早期、孕前低白蛋白血症、抗 SS-B/La 抗体阳性和 APLA 综合征同样被发现是引起先兆子痫的潜在因素,与健康孕妇相比 SLE 孕妇发生先兆子痫更普遍^[8,16,18]。总之,活婴的不良预后与母亲高血压、疾病活动、蛋白尿、APLA 综合征和先前存在血栓栓塞病史相关,因此,每个 SLE 妊娠患者在高危妊娠时每 2 ~ 4 周就诊 1 次风湿病学家和产科专家,估计狼疮活动的证据和胎儿生长情况是必须的。

4 妊娠期间对 SLE/LN 患者的检测问题

SLE/LN 患者妊娠期间如果出现新的临床表现:皮损、贫血、淋巴细胞减少症、血小板减少症、低血清 C3 和/或 C4 的浓度、抗-dsDNA 抗体、以及抗 C1q 抗体的滴度对 SLE 的活动有一定的检测能力。SLE 患者的妊娠,应在风湿病专科和妇产科医师以及肾脏病专科医师监护下进行:妊娠期每月做全血细胞计数、血小板、尿常规、血液生化和免疫学检查如尿素、肌酐、血糖、库姆氏试验、抗心磷脂抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及补体 C3、C4 等。高滴度抗心磷脂抗体者应警惕自发性流产、死胎、胎儿窘迫或先兆子痫^[14],抗 SSA、SSB 阳性者应警惕新生儿狼疮综合征,如:先天性心脏传导阻滞^[19]。妊娠中期血小板减少可能是先兆子痫的前奏。伴肾病或妊娠中期肌酐清除率降低者,预示妊娠后期高血压的可能。血细胞计数降低者,应复查库姆氏试验。若抗-dsDNA 抗体增高,尤其是补体 C3 和 C4 降低,以及免疫复合物增高,提示病情活动或复发。

5 SLE/LN 患者妊娠期间的用药问题

SLE/LN 妊娠患者的治疗目标是维持疾病的缓解和预防 aPL 相关的血栓并发症,预防和治疗高血压、先兆子痫,使胎儿生长最佳化。孕期 SLE 病情复发加重,糖皮质激素剂量应加大,必要时加硫唑嘌呤,静脉输注免疫球蛋白。如孕期病情严重,危及母体生命,用大剂量糖皮质激素,并选用硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺,并及时终止妊娠。在妊娠过程中对于大多数有 SLE 表现患者皮质激素是最主要的药物。泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙有极小的胎盘

通透能力,在妊娠期是可以应用的。而氟化皮质类固醇类如地塞米松、倍他米松极易通透胎盘,孕期不应应用。但是要行促肺成熟时选用地塞米松。糖皮质激素是 SLE 所致血小板减少治疗的首选药物,有作者认为血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 者静脉给予免疫球蛋白可作为首选方案^[20],如果血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$,并有出血倾向,则应行剖宫产结束分娩。但是妊娠期大剂量应用皮质类激素与胎膜早破、胎儿宫内生长受限以及母亲并发症如妊娠糖尿病、高血压、骨质疏松和缺血性骨坏死有关^[21]。维持羟氯喹应用 200 mg/d 已经证明是安全的,并且可以减少 SLE 恶化、胎儿丢失率、胎儿生长受限和胎儿窘迫,在哺乳期也是可以安全应用的^[8,22]。但是氯喹有致畸性,围生期是禁用的。对于 aPL 阳性的患者和发生先兆子痫高风险的患者,低到中等剂量的阿司匹林,低剂量或治疗量的肝素的应用可以预防先兆子痫和血栓症。SLE 的狼疮患者应用普通肝素或者低分子肝素联合阿司匹林治疗可以降低妊娠丢失率。但是大剂量的阿司匹林 ($> 3 \text{ g/d}$) 导致过期妊娠和分娩延长,同样也会提高分娩出血并发症^[14]。对于过去有严重狼疮肾炎的患者,免疫抑制剂应该恰如其分的应用,硫唑嘌呤 [$1 \sim 1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],小剂量的环孢素 [$2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],小剂量的类固醇 ($7.5 \sim 10 \text{ mg/d}$) 是安全的^[20]。最近有学者^[23]认为他克莫司应用于妊娠的狼疮肾炎患者是安全和有效的。应该避免应用会引起生长缺陷的、副作用大的、通过乳汁分泌的药物,比如环磷酰胺、氨甲喋呤、麦考酚酸吗乙酯、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂、长效非甾体类抗炎药和华法林^[20,24,25]。

6 结语

SLE/LN 本身不影响患者的生育能力,但疾病的活动、发展和用药可能会降低患者的生育能力。SLE/LN 患者妊娠会增加疾病的活动性和胎儿预后不良的后果,但是 SLE 并不是妊娠的禁忌,SLE 女性妊娠成功率越来越高,只要 SLE 病情缓解 1 年以上,LN 病情缓解 1 年半以上,免疫抑制剂停用半年以上,可以有计划的妊娠,但需在风湿免疫专科医师、产科医师、肾脏病专科医师的监护下,定期检查,自我检测,及早发现 SLE 的活动,规范用药,正确选择对母亲胎儿不良反应少的药物,权衡利弊及时终止妊娠。

参考文献

- Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task

- Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics[J]. Ann Rheum Dis 2008, 67(2): 195-205.
- 张红卫,陈国强,陈蔚瑜,等. 系统性红斑狼疮对妊娠结局影响的病例对照研究[J]. 中华风湿病学杂志,2006,5(10):293-296.
- Smyth A, Garovic VD. Systemic lupus erythematosus and pregnancy[J]. Minerva Urol Nefrol, 2009, 61(4): 457-474.
- Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis[J]. Lupus, 2005, 14(1): 89-94.
- Saha S, Tieng A, Pepeljugoski KP, et al. Prolactin, systemic lupus erythematosus, and autoreactive B cells: lessons learnt from murine models[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2011, 40(1): 8-15.
- Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles[J]. Semin Arthritis Rheum, 2002, 32(3): 174-188.
- Yinon Y, Pauzner R, Dulitzky M, et al. Safety of IVF under anticoagulant therapy in patients at risk for thrombo-embolic events[J]. Reprod Biomed Online, 2006, 12(3): 354-358.
- 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(2): 145-151.
- Imbasciati E, Tincani A, Gregori G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictor of fetal and maternal outcome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(2): 519-525.
- Mok CC, Wong RW. Pregnancy in systemic lupus erythematosus[J]. Postgrad Med J, 2001, 77(905): 157-165.
- Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis[J]. J Nephrol, 2003, 16(2): 161-167.
- Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period[J]. J Rheumatol, 2005, 32(9): 1709-1712.
- Phadungkiatwattana P, Sirivatanapa P, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. J Med Assoc Thai, 2007, 90(10): 1981-1985.
- Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies[J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(3): 246-249.
- Clowse ME, Magder LS, Witter F, et al. Early risk factors for pregnancy loss in lupus[J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(2 Pt 1): 293-299.
- Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy[J]. Lupus, 2006, 15(3): 148-155.
- de Laat B, Pengo V, Pabinger I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(11): 1767-1773.
- Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(3): 899-907.

- 19 Brucato A, Cimaz R, Caporali R, et al. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune disease and anti-Ro/SSA antibodies [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2011, 40(1): 27-41.
- 20 Wang DP, Liang MY, Wang SM. Clinical analysis of pregnancy complicated severe thrombocytopenia [J]. Zhong Hua Fu Chan Ke Za Zhi, 2010, 45(6): 401-405.
- 21 Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies [J]. Rheumatology, 2008, 47(Suppl 3): iii9-iii12.
- 22 Clowse M E, Magder L, Witter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(11): 3640-3647.
- 23 Alsuwaida A. Successful management of systemic lupus erythematosus nephritis flare-up during pregnancy with tacrolimus [J]. Mod Rheumatol, 2011, 21(1): 73-75.
- 24 Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients [J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(Suppl 3): iii38-iii41.
- 25 Tesar V, Hruskova Z. Treatment of proliferative lupus nephritis: a slowly changing landscape [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(2): 96-109.
- [收稿日期 2011-03-31][本文编辑 宋卓孙 黄晓红]

新进展综述

雾化吸入氨溴索在防治术后肺部并发症中的应用进展

罗亦艮(综述), 谭毅(审校)

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅科研课题(编号: Z2010507)

作者单位: 535400 广西, 灵山县人民医院胸心外科

作者简介: 罗亦艮(1971-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 普通胸外科及心脏外科疾病临床治疗。E-mail: liuxiaozhen2007@163.com

[摘要] 氨溴索是一种新型粘液溶解剂, 近年研究表明, 它除了祛痰作用外, 还有多种药理作用。该文就氨溴索雾化吸入在防治术后肺部并发症中的应用近况作一简单的综述, 着重介绍其在防治术后肺部并发症的作用机理、临床应用效果、用药时机、不良反应、配伍禁忌等有关问题。

[关键词] 雾化吸入; 氨溴索; 术后肺部并发症; 防治

[中图分类号] R 560.5 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)06-0578-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.06.35

Application of aerosol inhalation of ambroxol in prevention and treatment of pulmonary complications of postoperative patients LUO Yi-gen, TAN Yi. Department of Cardiothoracic Surgery, the People's Hospital of Lingshan County, Guangxi 535400, China

[Abstract] The latest research shows that ambroxol is a kind of new mucus solvent. In addition to its expectorant effects, there are a variety of pharmacological effects. This paper reviews the application of aerosol inhalation of ambroxol in prevention and treatment of pulmonary complications of postoperative patients in recent years, focused on its mechanism, efficacy, timing of medicine, adverse reaction, incompatibility of drugs in a prescription, and so on.

[Key words] Aerosol inhalation; Ambroxol; Postoperative pulmonary complications; Prevention and treatment

术后肺部并发症是指术后发生的有临床表现并对疾病进程产生负面影响的肺部异常^[1]; 肺部并发症临床主要表现为肺动脉血栓栓塞、肺不张和肺部感染及急性肺损伤等^[2]。氨溴索的雾化吸入可以有效改善咽喉部不适症状, 减少病原菌繁殖的机会,

稀释痰液, 促进排痰, 减少肺部并发症; 现对雾化吸入氨溴索在防治术后肺部并发症中的应用情况综述如下。

1 雾化吸入治疗的概述

雾化吸入是指药物经雾化装置变成微小的雾粒