

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.021

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.021>

48例干燥综合征妊娠妇女妊娠结局的临床分析

李丽

(东莞市人民医院风湿科, 广东 东莞 523000)

[摘要] 目的: 探讨干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)妊娠期妇女对胎儿和妊娠结局的影响。方法: 选择48例SS的妊娠妇女为研究对象, 同时选取96例年龄和BMI与之相匹配的正常人群为对照组, 根据患者妊娠前有无规律治疗, 分为规律治疗组和未规律治疗组, 分析SS与不良妊娠的关系。结果: SS患者分娩明显早于对照组(38周+3 d vs 39周+2 d), 自然流产的发生率更高(27% vs 9%, $P=0.001$)。SS组早产率明显高于对照组(15% vs 9%, $P=0.04$), SS的疾病活动性对出生体重百分率有显著影响, 1例先天性心脏传导阻滞胎儿。结论: SS妊娠患者早产发生率及低比重胎儿的比例明显高于健康对照组, 抗SSA抗体与自然流产有关。

[关键词] 抗SSA抗体; 干燥综合征; 妊娠结局; 自身免疫性疾病

Clinical analysis of pregnancy outcome in 48 pregnant women with Sjogren's syndrome

LI Li

(Department of Rheumatism, Dongguan People's Hospital, Dongguan Guangdong 523000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of Sjogren's syndrome on fetal and pregnancy outcomes in pregnant women. **Methods:** Forty-eight pregnant women with Sjogren's syndrome were selected as study subjects, and 96 normal subjects matched with age and body mass index were selected as control group. According to whether the patients had regular treatment before pregnancy, they were divided into regular treatment group and irregular treatment group. The relationship between Sjogren's syndrome and abnormal pregnancy was analyzed. **Results:** The rate of spontaneous abortion in Sjogren's syndrome group was significantly earlier than that in the control group (38 weeks+3 days vs 39 weeks+2 days). The incidence of spontaneous abortion was much higher that of the Sjogren's syndrome group (15% vs. 9%, $P=0.04$). The activity of Sjogren's syndrome had a significant effect on the percentage of birth weight. One case of congenital heart block fetus happened. **Conclusion:** The incidence of premature delivery and the proportion of low-specific foetus in Sjogren's syndrome pregnancy are significantly higher than those in the healthy control group. Anti-Sjogren's antibody is related to spontaneous abortion.

Keywords anti-SSA antibodies; Sjogren's syndrome; pregnancy outcomes; autoimmune diseases

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-09

通信作者 (Corresponding author): 李丽, Email: hnyxqk@163.com

干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺体,具有淋巴细胞浸润和特异性自身抗体(抗SSA/SSB)为特征的弥漫性结缔组织疾病。临床主要表现为干燥性角结膜炎、口腔干燥症,可累及其他多个器官并出现复杂的临床表现。多发于中老年女性,好发年龄为30~60岁,由于其好发于中老年女性,其对生育的影响未像系统性红斑狼疮那样受关注,但随着二胎政策开放,高龄孕妇增多,同时SS的早期诊断率逐渐增高,据文献[1-2]报道:约26%的SS患者在35岁之前被诊断,因此妊娠相关的问题也逐渐受到重视。

SS可累及外分泌腺及腺体外组织,妊娠时其胎盘同样可作为靶器官受到损害,母体内的抗核抗体、抗SSA抗体、抗SSB等抗体IgG能够通过胎盘进入胎儿体内,对胎儿在宫内的生长产生不良影响。

抗SSA抗体作为SS最常见的抗体,其阳性率分别为70%,从妊娠16周开始即通过胎盘并以炎症性破坏方式影响胎儿心脏传导系统及心肌发育,因而此类患者更易发生胎儿先天性房室传导阻滞、特发性心肌病和新生儿狼疮,并继而导致死胎等不良结局发生^[3-4]。另外,由于妊娠期间胎儿干细胞可通过胎盘,这些微嵌合状态的细胞在靶组织中可转变为分化的细胞,而成为自身免疫病的攻击靶或激发自身免疫病的致病因素,从而造成30%的SS患者病情加重,或部分SS患者在分娩后出现疾病复发。Götestam等^[5]就曾报道1例SS妇女在2次妊娠过程中均有抗SSA和抗SSB抗体水平升高,而流产和产后抗体水平下降的情况。因此,阐明抗SSA抗体对SS妊娠患者的影响成为我们亟待解决的重要问题。

本研究旨在通过对SS患者妊娠期并发症,胎儿并发症等因素研究,从而进一步了解SS对生育的影响。并且对SS患者有无规律抗风湿治疗与生育相关事件的关系进行初步研究,进而对有生育要求的SS患者的治疗和孕前、孕期管理提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为前瞻性研究,选取2016年1月1日至2017年12月30日在东莞市人民医院风湿科及产科住院的SS妊娠患者及年龄和BMI相匹配的正常对照者,分析统计一般资料及实验室检查资料,符合诊断标准且完成研究过程者纳入本次研究。本研究取得患者知情同意并通过东莞市人民医院医学伦理委员会审核通过。纳入标准:诊断符合欧美共识标准^[6];根据对病情的分析,了解妊娠预后和

怀孕期间用药情况;没有影响研究开展的其他疾病及药物问题。排除6名因无法预测妊娠结局或妊娠期间服用其他影响研究的药物的孕妇。最终选取48例患者为SS组,正常对照组96例。再将SS组妊娠前及妊娠期间定时在门诊复诊,在医生指导下调整药物治疗的患者设为规律治疗组($n=32$),妊娠前及妊娠期间未定时复诊,或着自行停药或减量的患者设为未规律治疗组($n=16$)。

1.2 方法

收集各病例的母亲特征,如生产时的年龄、BMI、胎次及出生年份并收集患者的异常妊娠事件发生率,包括妊娠期的并发症(高血压、妊娠期糖尿病)、产科并发症(胎膜早破、子痫或者子痫前期、胎儿宫内窘迫、产后出血、子宫破裂、羊水栓塞)及胎儿异常(胎死宫内、早产、低体质量儿与畸形)。其中早产儿定义为37周之前出生的活胎,低体重儿为分娩时体重小于该孕周中国平均体重10%的胎儿。在不同时间段分别评价患者的血清免疫功能,特别是抗核抗体滴度大于1:160以上者,包括抗核抗体、抗Ro/SSA抗体、抗La/SSB抗体、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)抗体、甲状腺球蛋白(anti-thyroglobulin, Tg)抗体、抗磷脂(anti-phospholipid, APL)抗体(狼疮抗凝药、抗心磷脂抗体和抗 β 2GP1抗体),主要是抗Ro/SSA抗体。根据抗Ro/SSA抗体、抗La/SSB抗体、RF和/或多克隆高 γ 球蛋白血症判断疾病活动性。对照组妇女无临床相关疾病,未检测自身抗体。SS患者孕前、孕期根据病情予小剂量激素(30 mg \geq 泼尼松 \geq 10 mg)、免疫抑制剂如硫唑嘌呤(主要选择不影响妊娠及胎儿的药物)、必要时予血浆置换、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG),辅以补钙及护胃等治疗。

1.3 统计学处理

用Excel 2007进行描述性记述,采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。正态分布的连续变量采用配对样本 t 检验,使用Fisher性别检验检验计数数据的名义变量之间的关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

SS组与正常对照组、规律治疗组与不规律治疗组在怀孕年龄($P=0.98, 0.11$)、孕前体重指数

($P=0.60, 0.14$)差异无统计学意义。规律治疗组发病年龄较不规律治疗组小, 差异具有统计学意义($P=0.04$)。血清免疫抗体检测SS组有40例抗核抗体阳性, 21例RA阳性, 15例出现了高 γ 球蛋白血症; 非规律治疗组的疾病活动度评分明显高于规律治疗组($P=0.03$, 表1)。

大部分患者妊娠期间病情较为稳定, 39例患者单用激素可控制症状, 35例患者激素用量维持为10~20 mg, 13例患者予激素加量控制病情, 其中有5例患者加用硫唑嘌呤调节免疫, 2例患者予泼尼松+免疫球蛋白静脉滴注, 2例患者采用泼尼松+血浆置换治疗。经上述治疗后, 患者病情基本得到控制, 未发生严重不良事件。

SS组及正常对照组的妊娠高血压(12% vs 3%, $P=0.01$)、妊娠糖尿病(15% vs 5%, $P=0.02$)、子痫或者子痫前期(12% vs 5%, $P=0.04$)发生率差异具有统计学意义; 而胎儿宫内窘迫、产后出血、子

宫破裂及羊水栓塞发生率差异无统计学意义。与不规律治疗组比较, 规律治疗组在妊娠糖尿病的发病率较低, 差异具有统计学意义(9% vs 19%, $P=0.04$); 而妊娠高血压、子痫或者子痫前期胎儿宫内窘迫、产后出血、子宫破裂及羊水栓塞方面差异无统计学意义($P>0.05$, 表2)。

SS组及正常对照组所产胎儿在分娩时胎龄($P=0.004$)、出生时体重($P=0.03$)、早产儿发生率(15% vs 6%, $P=0.04$)及流产儿发生率(27% vs 9%, $P=0.001$)差异均有统计学意义; 而胎死宫内、胎儿畸形、胎儿先天性房室传导阻滞及新生儿狼疮的发生率方面差异无统计学意义($P>0.05$)。规律治疗组与不规律治疗组在分娩时胎龄($P=0.02$)、出生时体重($P=0.01$)、早产儿发生率($P=0.04$)差异均有统计学意义; 而流产、胎死宫内、胎儿畸形、胎儿先天性房室传导阻滞及新生儿狼疮发生率差异不具有统计学意义($P>0.05$, 表3)。

表1 各组一般状况及免疫抗体情况

Table 1 General condition and immune antibodies of each group

组别	怀孕 年龄/岁	孕前BMI/ ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	发病 年龄/岁	抗Ro/ SSA抗体	抗核抗体 阳性数	类风湿 因子	高 γ 球蛋 白血症	疾病活动性 评分
正常对照组	31.6 ± 5.2	21.7 ± 3.4						
SS组	30.8 ± 6.1	22.3 ± 2.7		48	40	14	15	10.1 ± 3.6
规律治疗组	30.4 ± 5.3	21.75 ± 3.9	25.8 ± 6.7	32	24	9	6	9.3 ± 2.4
未规律治疗组	27.7 ± 6.5	22.86 ± 2.3	32.3 ± 7.7*	16	16	5	9	11.5 ± 4.0*

与规律治疗组相比, * $P<0.05$ 。

Compared with the normal treatment group, * $P<0.05$.

表2 妊娠及产科并发症

Table 2 Complications of pregnancy and obstetric

组别	妊娠 高血压	妊娠 糖尿病	胎膜早破	子痫或者 子痫前期	胎儿宫内 窘迫	产后出血	子宫破裂	羊水栓塞
正常对照组	2	3	2	3	2	1	0	0
SS组	6*	7*	3	6*	1	2	0	0
规律治疗组	3	2	1	4	0	1	0	0
未规律治疗组	3	5 ^{&}	2	2	1	1	0	0

与对照组相比, * $P<0.05$; 与规律治疗组相比, [&] $P<0.05$ 。

Compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the normal treatment group, [&] $P<0.05$.

表3 胎儿情况

Table 3 Fetal situation

组别	分娩胎龄	出生时体重/kg	早产儿	流产	胎死宫内	胎儿畸形	胎儿先天性房室传导阻滞	新生儿狼疮
正常对照组	39周+2 d	3.3 ± 0.7	4	6	0	0	0	0
SS组	38周+3 d*	2.8 ± 0.6*	7*	13*	0	0	1	0
规律治疗组	38周+5 d	2.9 ± 0.8	3	8	0	0	0	0
未规律治疗组	37周+4 d [§]	2.5 ± 0.4 [§]	4 [§]	5	0	0	1	0

与对照组相比, * $P < 0.05$; 与规律治疗组相比, [§] $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$; compared with the normal treatment group, [§] $P < 0.05$.

3 讨论

目前关于SS患者妊娠结局的相关报道较少, 现有研究主要基于问卷调查、访谈或者个案报道的形式, 且研究结果存在相悖及较大争议^[1,7-11]。本研究设置了年龄及BMI相匹配的对照组, 这对排除其他因素对妊娠的影响及明确SS在妊娠中的作用具有重要意义。与既往研究^[12-13]报道一致, 本研究发现母亲的年龄与和BMI与妊娠结局的并发症密切相关。

以往研究^[14-15]认为SS患者自然流产的发生率明显高于正常妊娠者, 但受到很多学者的质疑, 因对照组年龄并不匹配, 本研究也发现SS女性流产的发生率明显高于对照组。与一般人群中临床确认怀孕的流产率相比, SS患者发生流产的概率更高, 这可能与免疫功能紊乱有关, 但目前的研究条件没办法评估aPL抗体的作用。

目前有研究^[1]认为ss相关自身抗体可通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)参与滋养细胞分化和侵袭。此外, 已有研究^[16]表明血清中TPO或Tg抗体的存在与流产风险增加相关, 同时实验结果也表明: 患有SS的妇女早产的发生率明显高于对照组, 与本研究结果一致, 对照组有6%的早产, SS组有15%, 导致此类结果原因可能是本组患者体内存在SS相关的自身抗体。

母亲体内SS相关抗体的存在会影响胎儿的出生^[16]。Hussein等^[17]观察到: SS母亲的后代的平均出生体重(3 010 g)明显低于对照母亲的后代(3 458 g); 同样, De Carolis等^[7]观察到SS母亲的后代(2 625 g)的出生体重明显低于对照母亲的后代(3 360 g), 并通过比较独立于分娩周的出生体重百分位数, 结果显示患有SS的女性胎儿宫内生长较低。本研究中母亲的年龄和BMI相匹配, 患有SS的妇女和对照组之间的出生体重未见明显差异,

而未规律治疗组的胎儿出身体重明显低于规律治疗组, 并且疾病活动性明显高于规律治疗组, 由此说明SS疾病的活动对出生体重存在负面影响。与De Carolis等^[7]研究结果一致, SS患者的免疫紊乱可能是胎盘功能不全导致新生儿出生体重下降的原因。以上的这些结果表明: 根据SS的既定诊断, 可预期女性后代的出生体重百分位会更低, 但是也有长期接受治疗的妇女中有胎儿生长受限的病例的报道。

值得注意的是, 接受规律激素治疗的患者早产发生率较未规律治疗患者明显减低、并且胎儿的出生体重较规律治疗明显减低, 实验模型倾向于显示激素可通过TLR4(26)对抗aPL抗体对滋养细胞分化的负面影响, 而与SS相关的其他免疫紊乱可能在胎盘植入中发挥作用, 并且可以通过免疫调节疗法恢复^[16]。美国癌症欧洲共识小组在SS诊断标准^[18]中指出: 抗Ro/SSA抗体在SS患者中的阳性率达70%, 且这种自身抗体不是SS高度特异性的, 它也可以在其他自身免疫疾病中被检测到, 如系统性红斑狼疮和系统性硬化症。然而, 它对于SS的诊断、监测和预后很重要, 因其与SS的早期发作、活动和严重程度密切相关^[19]。本研究观察到1例发生先天性心脏传导阻滞(congenital heart block, CHB)。在SS中发生CHB的频率很低; Ngian等^[9]的一项研究观察到36例妊娠中有2例CHB(3.4%); De Carolis等^[7]的研究中40例妊娠发生2例CHB(5.0%); Hussein等^[17]的研究中16例妊娠发生1例。本研究结果可以解释为抗Ro/SSA的患者中CHB的低流行率(约2%)和少量怀孕。

综上所述, 与年龄和BMI匹配的对照相比, 抗SSA阳性的SS孕妇更容易发生自然流产, 未行规律治疗的SS妇女生下较低出生体重百分位的孩子概率较大, 这可能是免疫缺陷在滋养细胞分化中发挥重要作用所做。因此, 在患有SS的孕妇中, 免

疫调节疗法与小剂量阿司匹林相关的潜在积极效果可以在进一步的前瞻性随机研究中进行评估。

参考文献

1. Priori R, Gattamelata A, Modesti M, et al. Outcome of pregnancy in Italian patients with primary Sjögren syndrome[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(7): 1143-1147.
2. Ince-Askan H, Dolhain RJ. Pregnancy and rheumatoid arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015, 29(4/5): 580-596.
3. Komaru Y, Higuchi T, Koyamada R, et al. Primary Sjögren syndrome presenting with hemolytic anemia and pure red cell aplasia following delivery due to Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia and hemophagocytosis[J]. *Intern Med*, 2013, 52(20): 2343-2346.
4. Breur JM, Visser GH, Kruize AA, et al. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: Case report and review of the literature[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 24(4): 467-472.
5. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. *Am Rheum Dis*, 2016, 75(5): 795-810.
6. Zemlin M, Bauer K, Dörner T, et al. Intrauterine therapy and outcome in four pregnancies of one mother with anti-ro-autoantibody positive Sjogren's syndrome[J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2002, 206(1): 22-25.
7. De Carolis S, Salvi S, Botta A, et al. The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(2): 103-107.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 295-306.
9. Ngian GS, Briggs AM, Ackerman IN, et al. Management of pregnancy in women with rheumatoid arthritis[J]. *Med J Aust*, 2016, 204(2): 62-63.
10. Förger F, Villiger PM. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(9): 937-944.
11. Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, et al. Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome: a case-control study[J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(9): 1734-1736.
12. Paré E, Parry S, McElrath TF, et al. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(4): 763-770.
13. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: A prospective multicentre cohort study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(4): 727-739.
14. Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K, et al. Neonatal lupus syndrome: Literature review[J]. *Rev Med Interne*, 2015, 36(3): 159-166.
15. Izmirlly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus[J]. *Circulation*, 2012, 126(1): 76-82.
16. Marchetti T, Ruffatti A, Wuillemin C, et al. Hydroxychloroquine restores trophoblast fusion affected by anti-phospholipid antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(6): 910-920.
17. Hussein SZ, Jacobsson LT, Lindquist PG, et al. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(9): 1612-1617.
18. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, et al. Sjögren's syndrome, the old and the new[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, 26(1): 105-117.
19. Hernández-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(3): 123-125.

本文引用：李丽. 48例干燥综合征妊娠妇女妊娠结局的临床分析[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 587-591. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.021

Cite this article as: LI Li. Clinical analysis of pregnancy outcome in 48 pregnant women with Sjogren's syndrome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(3): 587-591. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.021