

## 系统性红斑狼疮合并妊娠 57 例次回顾性分析

林浪<sup>1</sup>, 刘素雅<sup>2</sup>, 岑谋娟<sup>1</sup>, 张璐璐<sup>1</sup>, 梁靖谊<sup>1</sup>, 彭思佳<sup>1</sup>, 孙晓峰<sup>3</sup>

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510000; 2. 广州中医药大学附属深圳市中医院, 广东 深圳 518000;  
3. 广州中医药大学第一附属医院产科, 广东 广州 510000

**摘要: 目的** 探讨系统性红斑狼疮(SLE)合并妊娠对妊娠结局的影响,分析妊娠丢失(流产、死胎)及不良胎儿结局(早产或胎儿生长受限)的危险因素。**方法** 回顾性分析2012年3月1日至2019年12月31日在广州中医药大学第一附属医院产检并分娩、病例资料完整的SLE合并妊娠的孕妇,共54例、57例次妊娠。根据SLE疾病活动指数(SLEDAI)分组,其中孕早期出现病情活动者32例孕妇34例次妊娠(活动组),病情稳定者22例孕妇23例次妊娠(非活动组)。**结果** 活动组妊娠丢失(包括流产、死胎)、子痫前期、狼疮肾炎、不良胎儿结局的发生率分别是29.41%、35.29%、67.65%、29.41%,均高于非活动组的0%、4.35%、4.35%、4.35%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。Logistic回归分析显示,SLE患者孕早期SLEDAI评分高( $OR = 1.322, P = 0.027$ )和抗SSB抗体阳性( $OR = 5.315, P = 0.045$ )是妊娠丢失的独立危险因素,而狼疮肾炎( $OR = 29.603, P = 0.011$ )是不良胎儿结局的独立危险因素。**结论** 孕早期SLE病情活动增加妊娠丢失、子痫前期、狼疮肾炎、不良胎儿结局的发生率;孕早期SLE病情活动与妊娠丢失密切相关;合并狼疮肾炎与不良胎儿结局密切相关。

**关键词:** 系统性红斑狼疮; 妊娠; 病情活动; 妊娠结局

**中图分类号:** R714.259 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)07-0930-04

## Retrospective analysis of 57 pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus

LIN Lang\*, LIU Su-ya, CEN Mou-juan, ZHANG Lu-lu, LIANG Jing-yi, PENG Si-jia, SUN Xiao-feng

\* First College of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510000, China

Corresponding author: SUN Xiao-feng, E-mail: 13622280992@126.com

**Abstract: Objective** To explore the influences of pregnancy complicated with systemic lupus erythematosus (SLE) on pregnancy outcome and analyze the risk factors of pregnancy loss (abortion, stillbirth) and adverse fetal outcome (premature birth or fetal growth restriction). **Methods** A retrospective analysis was performed on 57 pregnancies in 54 pregnant SLE women with complete data of prenatal examination and delivery from March 1, 2012 to December 31, 2019 in the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM. According to SLE disease activity index (SLEDAI), there were 32 active SLE pregnant women (34 pregnancies) in first-trimester (active group) and 22 stable SLE pregnant women (23 pregnancies) in first-trimester (inactive group). **Results** The incidences of pregnancy loss (including abortion, stillbirth), preeclampsia, lupus nephritis and adverse fetal outcome were 29.41%, 35.29%, 67.65% and 29.41%, respectively in active group and were significantly higher than those (0%, 4.35%, 4.35% and 4.35%, respectively) in inactive group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Logistic regression analysis showed that higher SLEDAI score in first-trimester ( $OR = 1.322, P = 0.027$ ) and positive anti-SSB antibody ( $OR = 5.315, P = 0.045$ ) were the independent risk factors for pregnancy loss, and lupus nephritis ( $OR = 29.603, P = 0.011$ ) was an independent risk factor for adverse fetal outcome. **Conclusions** SLE disease activity in early pregnant women can increase the incidences of pregnancy loss, preeclampsia, lupus nephritis and adverse fetal outcome, and is closely related to pregnancy loss. Lupus nephritis is closely related to adverse fetal outcome.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus; Pregnancy; Disease activity; Pregnancy outcome

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多个器官的自身免疫性疾病,最常见于年轻女性,发病率为(0.3~31.5)/10万人,女性患病率为(3.2~517.5)/10万人<sup>[1-2]</sup>。30年前,大多数患有SLE的妇女被建议避免怀孕,因为母婴发病率和死亡率都很高;在过去20年中,SLE妇女的妊娠管理和预后方面取得了实质性进展,妊娠结局有了显著的改善<sup>[3-4]</sup>。中国在研究SLE孕妇妊娠结局方面报道较少,本文回顾性分析近7年本院收治的SLE合并妊娠患者的临床资料,探讨SLE活动对母婴结局的影响,并找出影响不良妊娠结局的危险因素,现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2012年3月1日至2019年12月31日在广州中医药大学第一附属医院产检并分娩,病例资料完整的SLE孕妇54例,共57例次妊娠。医院病案室批准从数据库获取临床数据,且对所有患者的信息保密。均为单胎妊娠,年龄20~38岁,SLE病程2~18年。

1.2 研究方法 收集57例次妊娠产前检查至分娩的临床资料,包括患者一般情况(年龄、身高、孕前体重、发病年龄)、孕产史、既往史、妊娠前及妊娠期间症状、体征、用药、妊娠结局,实验室指标包括血尿常规、肝肾功能、凝血功能、尿蛋白定量,SLE相关免疫性指标[抗核抗体(ANA)、抗双链DNA抗体(dsDNA)、抗SSA抗体、抗SSB抗体],补体(C3、C4)、红细胞沉降率等,部分患者行胎盘病理检查。

1.3 诊断标准及分组 以美国风湿协会1997年制定的SLE诊断标准为依据,按照SLE疾病活动指数(SLEDAI)评价病情活动性,SLEDAI在0~4分为病情稳定,SLEDAI>4分为病情活动。54例孕妇57例次妊娠,分为活动组32例孕妇34例次妊娠,非活动组22例孕妇23例次妊娠。

1.4 产科相关术语 妊娠孕周末达14周为早期妊娠,第14~27<sup>+6</sup>周为中期妊娠,第28周及以后为晚期妊娠;妊娠丢失:包括自然流产、治疗性流产、死胎;不良胎儿结局:包括早产、胎儿生长受限(FGR)。

1.5 统计学分析 采用SPSS 23.0统计软件。符合正态分布的计量资料描述用 $\bar{x} \pm s$ ,组间比较采用成组 $t$ 检验;定性资料描述用 $n(\%)$ ,组间比较采用 $\chi^2$ 检验 $\chi^2$ 检验的校正或Fisher确切概率法;危险因素分析应用Logistic逐步回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 57例次妊娠均为单胎妊娠、自然受孕,均为妊娠前已确诊为SLE,活动组及非活动组在妊娠年龄、SLE病程、孕次、产次方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组的孕前BMI差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

2.2 SLE孕妇妊娠期用药情况及妊娠结局 57例次妊娠中,妊娠期间泼尼松使用率92.98%(53/57),剂量为5~30 mg/d,平均剂量为10.32 mg/d,其中泼尼松剂量 $\geq 10$  mg/d者占67.92%(36/53)。羟氯喹使用率66.67%(38/57),平均剂量0.23 g/d;硫唑嘌呤使用率10.53%(6/57),剂量100 mg/d;阿司匹林使用率8.77%(5/57),平均剂量110 mg/d。活动组妊娠丢失、子痫前期、狼疮肾炎、不良胎儿结局发生率高于非活动组,分娩孕周低于非活动组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );两组羊水过少、羊膜炎、新生儿低体重、剖宫产发生率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

2.3 影响妊娠丢失及不良胎儿结局的相关危险因素 本研究中,妊娠丢失10例次,活产47例次;单因素分析显示,孕早期SLEDAI评分>4分、抗SSB抗体阳性是妊娠丢失的相关危险因素( $P < 0.05$ ),见表3。

表1 活动组与非活动组一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	妊娠年龄(岁)	SLE病程(年)	孕次	产次	孕前BMI
活动组 <sup>a</sup>	28.74 ± 3.78	7.65 ± 4.43	1.91 ± 0.83	0.44 ± 0.66	19.95 ± 1.94
非活动组 <sup>b</sup>	28.22 ± 3.07	6.17 ± 3.60	1.61 ± 0.94	0.35 ± 0.49	21.48 ± 2.75
$t$ 值	0.55	1.33	1.28	0.58	2.46
$P$ 值	0.48	0.22	0.21	0.57	0.02

注:<sup>a</sup>为34例次;<sup>b</sup>为23例次。

表2 SLE病情活动对妊娠结局及分娩方式的影响

[例次(%)]

妊娠结局及分娩方式	活动组( $n=34$ )	非活动组( $n=23$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
妊娠丢失	10(29.41)	0	6.297	0.010
子痫前期	12(35.29)	1(4.35)	5.809	0.016
狼疮肾炎	23(67.65)	1(4.35)	20.028	<0.001
羊水过少	4(11.76)	5(21.74)	0.413	0.520
羊膜炎	4(11.76)	1(4.34)	0.244	0.621
不良胎儿结局	10(29.41)	1(4.34)	4.042	0.044
早产	5(14.71)	1(4.34)	0.657	0.418
FGR	5(14.71)	0	2.098	0.148
分娩孕周 <sup>a</sup>	34.46 ± 6.00	38.93 ± 1.00	3.530	<0.001
新生儿低体重	4(11.76)	2(8.70)	0.018	0.893
剖宫产	18(52.94)	15(65.22)	0.000	1.000

注:<sup>a</sup>表示(周, $\bar{x} \pm s$ )。

表3 妊娠丢失相关危险因素的单因素分析 [例次(%)]

临床特征	妊娠丢失 (n=10)	活产 (n=47)	$\chi^2/t$ 值	P 值
SLEDAI 评分 >4	10(100.00)	24(51.06)	6.297	0.012
蛋白尿	6(60.00)	14(29.79)	2.111	0.146
子痫前期	5(50.00)	8(17.02)	3.393	0.065
狼疮肾炎	6(60.00)	18(38.30)	0.827	0.363
激素 $\geq 10$ mg/d	9(90.00)	27(57.45)	2.487	0.115
低补体血症	6(60.00)	33(70.21)	0.066	0.798
抗 ANA 阳性	9(90.00)	42(89.36)	0.000	1.000
抗 dsDNA 抗体阳性	9(90.00)	24(51.06)	3.655	0.056
抗 SSA 抗体阳性	9(90.00)	34(72.34)	0.598	0.439
抗 SSB 抗体阳性	5(50.00)	5(10.64)	8.831	0.003

表4 妊娠丢失相关危险因素的多因素回归分析

变量	$\beta$	S. E.	Wald	P 值	OR 值	95% CI
SLEDAI	0.280	0.127	4.873	0.027	1.322	1.032 ~ 1.695
抗 SSB 抗体	1.671	0.835	4.003	0.045	5.315	1.035 ~ 27.304
常数	-3.901	1.090	12.812	0.000	0.020	

表5 不良胎儿结局相关危险因素的单因素分析 [例次(%)]

临床特征	不良胎儿结局 (n=11)	非不良胎儿 结局(n=46)	$\chi^2/t$ 值	P 值
SLEDAI 评分 >4	10(90.91)	24(52.17)	4.042	0.044
蛋白尿	7(63.64)	13(28.26)	3.448	0.063
子痫前期	5(45.45)	8(17.39)	2.537	0.111
狼疮肾炎	10(90.91)	14(30.43)	10.953	0.001
激素 $\geq 10$ mg/d	9(81.82)	27(58.70)	1.167	0.280
低补体血症	9(81.82)	30(65.22)	0.494	0.482
抗 ANA 阳性	10(90.91)	41(86.13)	0.000	1.000
抗 dsDNA 抗体阳性	8(72.73)	25(54.35)	0.592	0.442
抗 SSA 抗体阳性	8(72.73)	35(76.09)	0.000	1.000
抗 SSB 抗体阳性	1(9.09)	9(19.57)	0.144	0.704

表6 不良胎儿结局相关危险因素的多因素回归分析

变量	$\beta$	S. E.	Wald	P 值	OR 值	95% CI
SLEDAI	-0.052	0.145	0.129	0.720	0.949	0.714 ~ 1.262
狼疮肾炎	3.388	1.327	6.522	0.011	29.603	2.199 ~ 398.600
常数	-3.298	1.107	8.883	0.003	0.037	

进一步将单因素分析中有统计学意义的因素作为协变量,进行多因素逐步 Logistic 回归分析,结果显示 SLE 患者孕早期 SLEDAI 评分高、抗 SSB 抗体阳性是妊娠丢失的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表4。本研究中,不良胎儿结局(早产或 FGR)11 例次,非不良胎儿结局 46 例次;单因素分析显示,孕早期 SLEDAI 评分 >4 分、狼疮肾炎是不良胎儿结局的相关危险因素( $P < 0.05, P < 0.01$ ),见表5。进一步将单因素分析中有统计学意义的因素作为协变量,进行多因素逐步 Logistic 回归分析,结果显示,狼疮肾炎是不良胎儿结局的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表6。

### 3 讨论

3.1 SLE 与妊娠 SLE 是一种自身免疫性疾病,主

要发生在育龄期的妇女身上,其演变受月经、更年期、尤其是妊娠时激素的影响。近些年全世界 SLE 合并妊娠患者的数量逐年增加,虽然目前 SLE 合并妊娠的药物治疗及监测手段已经使妊娠结局得到了改善,但是 SLE 妊娠仍然被认为是一种高风险妊娠,主要表现为妊娠丢失、FGR、早产、胎膜早破及妊娠并发症(如高血压、子痫前期、狼疮肾炎等)发生率显著高于正常妊娠者<sup>[5-6]</sup>,多数学者认为妊娠会加重 SLE 病情活动。目前多个指南建议对 SLE 合并妊娠的一线治疗药物是糖皮质激素及羟氯喹、低剂量阿司匹林<sup>[7-11]</sup>,本研究中羟氯喹和阿司匹林的应用率并不高,因此,临床医生应不断更新妊娠合并 SLE 的诊疗知识,对其实行多学科联合管理。

3.2 SLE 合并妊娠的母婴结局 本研究结果发现,SLE 活动组子痫前期、狼疮肾炎、妊娠丢失、不良胎儿结局的发生率高于非活动组,这与国内外的研究结果一致<sup>[12-15]</sup>。子痫前期在正常妊娠中的发生率为 5%~8%,但在 SLE 合并妊娠孕妇中增加到 13%~35%<sup>[16]</sup>。SLE 妊娠期子痫前期发生风险与使用糖皮质激素和合并狼疮肾炎有关,亦与抗磷脂抗体阳性有关。本研究中全部患者子痫前期发生率为 22.81% (13/57),子痫前期经治疗后病情未见好转,或经评估考虑胎儿已成熟,均会建议尽早终止妊娠。因此,这也是 SLE 活动组分娩孕周与非活动组相比差异显著的原因之一。在妊娠期发生 SLE 活动时,母体大多数器官不会增加发作的风险,但有一个明显的例外:肾脏<sup>[17]</sup>。肾脏受累发生率在 5%到 46%,常发生在妊娠中期,与不良妊娠结局密切相关。本研究中全部患者孕期狼疮肾炎发生率为 42.11% (24/57),并且有 3 例狼疮肾炎产妇在产后 4 年内,出现狼疮脑、狼疮肺等危重症,提示对于 SLE 产妇,特别是合并狼疮肾炎者,应积极临床干预,加强随访,以改善产妇预后。另有文献报道,孕期 SLE 病情活动是妊娠丢失、早产的危险因素<sup>[16,18]</sup>,近 30 年妊娠丢失率逐渐下降<sup>[12]</sup>,可能与 SLE 诊治水平提高、SLE 孕期多学科密切管理有关。本研究中,SLE 活动组早产发生率高于非活动组,但差异无统计学意义,考虑可能与样本量小有关。

3.3 SLE 合并妊娠的妊娠丢失及不良胎儿结局的相关危险因素 SLE 导致不良妊娠结局已引起广泛重视,目前有不少研究人员对于 SLE 合并妊娠的研究重点放在妊娠结局的预测上。Jara 等<sup>[19]</sup>提出孕前 SLE 病情活动、血小板减少症、狼疮肾炎、停药(硫唑嘌呤及羟氯喹)、抗磷脂综合征是妊娠丢失的危险因

素。另外,Chen等<sup>[20]</sup>研究提出SLE病情活动和抗心磷脂(aCL)抗体阳性是SLE患者妊娠期高血压的独立危险因素及预测指标。Clowse等<sup>[21]</sup>发现低补体血症和抗dsDNA抗体阳性是妊娠中期不良妊娠结局的预测因素。马来西亚的一个研究发现,不良妊娠结局包括妊娠丢失、早产、FGR及子痫前期,其独立预测因素是孕前SLE病情活动、狼疮抗凝剂阳性<sup>[10]</sup>。本研究发现,孕早期SLEDAI评分增高是妊娠丢失的独立危险因素,与文献<sup>[22-23]</sup>报道一致;另外,本研究显示狼疮肾炎是不良胎儿结局的独立危险因素,与Gaballa等<sup>[24]</sup>研究结论一致。

综上所述,SLE合并妊娠属于高危妊娠,孕早期SLE病情活动增加子痫前期、狼疮肾炎、妊娠丢失及不良胎儿结局的风险。尽管医学的进步使SLE患者妊娠时有更好的预后,但仍需加强孕期的多学科管理、规范治疗,控制SLE活动及肾脏受累,以减少妊娠丢失及不良胎儿结局的发生。笔者建议,对于SLE女性,应在备孕期、围产期及产后进行多学科的管理及长期性随访。

#### 参考文献

- [1] Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 605-620.
- [2] Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus [J]. *Joint Bone Spine*, 2004, 71(3): 178-182.
- [3] Lateef A, Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017, 43(2): 215-226.
- [4] Mehta B, Luo YM, Xu JH, et al. Trends in maternal and fetal outcomes among pregnant women with systemic lupus erythematosus in the United States: a cross-sectional analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(3): 164-171.
- [5] Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013, 27(3): 435-447.
- [6] Jara LJ, Cruz-Dominguez MDP, Saavedra MA. Impact of infections in autoimmune rheumatic diseases and pregnancy [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(5): 546-552.
- [7] Luo Y, Zhang L, Fei Y, et al. Pregnancy outcome of 126 anti-SSA/Ro-positive patients during the past 24 years—a retrospective cohort study [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(10): 1721-1728.
- [8] Chehab G, Sauer GM, Richter JG, et al. Medical adherence in patients with systemic lupus erythematosus in Germany: predictors and reasons for non-adherence—a cross-sectional analysis of the LuLa-cohort [J]. *Lupus*, 2018, 27(10): 1652-1660.
- [9] Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(6): 855-860.
- [10] Shaharir SS, Maulana SA, Shahril NS, et al. Adverse pregnancy outcomes among multi-ethnic systemic lupus erythematosus patients in Malaysia [J]. *Lupus*, 2020, 29(10): 1305-1313.
- [11] ACOG committee opinion no. 743: low-dose aspirin use during pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(1): e44-e52.
- [12] Clowse MEB. Pregnancy in women with lupus; we have come so far and have so far to go [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(3): 212-213.
- [13] Desai RJ, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Brief report: patterns and secular trends in use of immunomodulatory agents during pregnancy in women with rheumatic conditions [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(5): 1183-1189.
- [14] Wu JY, Ma JH, Bao CD, et al. Pregnancy outcomes among Chinese women with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4): e020909.
- [15] 宋亦军, 刘冬舟, 刘俊涛, 等. 妊娠合并系统性红斑狼疮 94 例临床分析 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(12): 1008-1011.
- [16] Chen YJ, Chang JC, Lai EL, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnancies in systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(3): 451-457.
- [17] 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.
- [18] Chen CY, Chen YH, Lin HC, et al. Increased risk of adverse pregnancy outcomes for hospitalisation of women with lupus during pregnancy: a nationwide population-based study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28(1): 49-55.
- [19] Jara LJ, Medina G, Cruz-Dominguez P, et al. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy [J]. *Immunol Res*, 2014, 60(2/3): 184-192.
- [20] Chen DY, Lao MX, Cai XY, et al. Hypertensive disorders of pregnancy associated with adverse pregnant outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter retrospective study [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(12): 3501-3509.
- [21] Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(6): 1012-1016.
- [22] Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis [J]. *Lupus*, 2005, 14(1): 89-94.
- [23] Mankee A, Petri M, Magder LS. Lupus anticoagulant, disease activity and low complement in the first trimester are predictive of pregnancy loss [J]. *Lupus Sci Med*, 2015, 2(1): e000095.
- [24] Gaballa HA, El-Shahawy ED, Atta DS, et al. Clinical and serological risk factors of systemic lupus erythematosus outcomes during pregnancy [J]. *The Egyptian Rheumatologist*, 2012, 34(4): 159-165.

收稿日期: 2020-09-16 修回日期: 2020-10-20 编辑: 石嘉莹