

(上接 B6 版)

产科抗磷脂综合征的诊治

▲ 北京协和医院风湿免疫科 赵久良 曾小峰



赵久良教授

抗磷脂综合征 (APS) 是一种以反复血管性血栓事件、复发性自然流产、血小板减少等为主要临床表现, 伴有抗磷脂抗体 (aPLs) 持续中度或高度阳性的自身免疫性疾病。部分患者以病理妊娠为主要甚至是唯一临床表现, 被称之为产科抗磷脂综合征。APS 是导致病理性妊娠的少数可治疗的病因之一, 妥善管理, 可改善妊娠结局。然而, 目前产科 APS 诊断和治疗存在诸多争议, 认识不足与过度诊疗现象共存。

临床表现

尽管在 19 世纪 80 年代, 已经有学者提出抗磷脂抗体可能会导致女性不

孕的假说, 但该领域仍然存在明显争议, 目前尚无足够证据证实 aPLs 与不孕症及辅助生殖失败有关。

2006 年国际血栓止血学会提出了 APS 悉尼修订标准, 诊断 APS 主要包括: 临床标准 (血栓形成、病理妊娠) 和实验室标准 (抗体阳性)。在临床实践中, 部分患者临床标准或实验室标准之一未达到, 但存在再次出现病理妊娠的风险, 且应用产科 APS 的标准治疗 (阿司匹林联合低分子肝素) 可改善妊娠结局, 被归为非标准产科 APS。目前产科 APS 公认危险因素包括三磷脂抗体阳性、既往病理妊娠史、血栓史、合并系统性红斑狼疮等其他结缔组织病、基础高血压、肾功能不全、低补体血症、血小板减少症等。

标准治疗方案

根据产科临床表现不同, 以及既往有无血栓病

史和病理妊娠史, 可以考虑选用小剂量阿司匹林、低分子肝素, 或者阿司匹林联合低分子肝素治疗。通常经合理的治疗, 超 70% 的 APS 妊娠妇女可以顺利分娩。

APS 患者孕 36 周后可随时停用阿司匹林, 理想情况下需在分娩前 7~10 d 停用。分娩前 12~24 h 需停用低分子肝素, 分娩时尽可能减少分娩相关出血。产科 APS 并非剖宫产指征, 如没有其他产科并发症, 为了便于控制抗栓药物的终止时间, 通常推荐在孕 38~39 周进行计划分娩 (催产或者剖宫产)。

如果合并子痫前期和胎盘功能不良的临床表现, 可根据产科指征处理。既往血栓事件的 APS 患者建议终生接受华法林抗凝, 不建议停用抗凝时间超过 48 h。在产褥期应尽早恢复抗凝。对于无血栓事件的产科 APS 患者, 建议产后继续预防性抗凝治疗至少 6 周。

诊断新生儿狼疮需满足两个条件

▲ 中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科 陈乐锋 欧阳志明 戴冽



戴冽教授

新生儿狼疮 (NLE) 是一种发生在胎儿和新生儿中的获得性自身免疫性疾病, 母体内的抗 SSA 和 / 或抗 SSB 抗体在妊娠期通过胎盘转移导致患儿发病。

目前研究发现抗 U1-RNP 抗体也可以引起 NLE。



诊断 NLE 需满足两个条件: 1) 母亲抗 SSA、抗 SSB、抗 U1-RNP 中有 ≥ 1 种阳性; 2) 胎儿或新生儿出现心脏传导阻滞, 或新生儿出现典型的皮疹或肝脏、血液系统受累, 且不能用其他原因解释。诊断重点之一是母亲自身抗体检测。

NLE 患儿母亲可患有不同的风湿病, 也有 25%~60% NLE 患儿母亲无风湿病病史, 也无风湿病的常见表现, 这部分女性妊娠前易漏检相关抗体, 从而导致诊断延迟, 对患儿的预后可能有不良影响, 是 NLE 早期诊断的难点。建议有条件的家庭在妊娠前或妊娠早期进行 ANA 和抗 ENA 抗体筛查。

虽然仅 1%~2% 抗 SSA 和 / 或抗 SSB 抗体阳性的女性后代会出现 NLE, 但生育过 NLE 患儿女性的后代中再出现 NLE 的风险上升到 17%~20%, 因此她们再计划妊娠前需先咨询

风湿免疫科医生。对于抗 SSA、抗 SSB、抗 U1-RNP 阳性孕妇需密切监测, 在孕 16~18 周起至 26 周连续进行胎儿心脏彩超监测。建议所有抗体阳性母亲的新生儿应常规进行心电图检查。

NLE 预后

NLE 的皮肤病变绝大多数可以自愈, 通常在 6~8 个月内消失, 不需治疗或局部外用含糖皮质激素的软膏。NLE 血液系统改变通常可自行恢复。多数肝脏受累的李在 4~6 个月缓解, 一般无需处理。

如果新生儿出生时不伴心脏损害者, 后续一般不太可能发展为心脏损害, 因此正常新生儿往往不需心脏监测; 对于胎儿期发现过心脏传导功能异常的新生儿都应请儿科心脏病专家评估和进一步监测, 因为儿童心脏传导阻滞可致命, 死亡率可达 15%~30%。若有 II 度以上传导阻滞, 心率 < 55 次 / 分需置入心脏起搏器。

风湿病患者妊娠用药警示

▲ 山东第一医科大学附属省立医院 张立民 孙红胜



张立民教授

重视风湿病患者妊娠期疾病控制, 明确抗风湿药物在妊娠期的安全性极为重要。如果在妊娠期间出现了病情活动, 应根据病情活动的严重程度来决定治疗措施和选择药物。

非甾体类抗炎药 (NSAID) 妊娠前服用 NSAID 有可能引起卵泡不破裂综合征导致不孕。在妊娠晚期可导致胎儿动脉导管早闭。在妊娠早中期可继续使用非选择性 COX 抑制剂。选择性 COX 抑制剂的安全性缺乏有力的数据支持, 妊娠期间应避免使用。

糖皮质激素 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙可在妊娠期使用, 建议维持剂量不宜超过泼尼松 15 mg/d

(或相当剂量)。含氟的糖皮质激素能透过胎盘进而影响胎儿的生长发育, 不建议使用, 但地塞米松可在妊娠晚期促胎肺成熟时使用。

当出现中、重度病情活动, 可增加激素的剂量, 通常为泼尼松 0.5~1 mg/kg/d, 必要时甚至激素冲击治疗。激素会增加妊娠期糖尿病、高血压及感染风险, 因此不建议长期大剂量使用, 应在控制病情后尽快减量至泼尼松 ≤ 15 mg/d。

羟氯喹 羟氯喹对风湿病尤其是 SLE 的患者具有妊娠期保护作用, 建议在整个妊娠期间持续使用。羟氯喹推荐剂量为 200 mg Bid。

改善病情的抗风湿药 妊娠期可安全使用的改善病情抗风湿药包括柳氮磺胺吡啶、秋水仙碱、硫唑嘌呤及环孢素、他克莫司。硫唑嘌呤剂量不应超过 2 mg/kg⁻¹·d⁻¹, 环孢素和他克莫司应使用最低有效剂量, 并注意监测血药浓度。其他的改善病情抗风湿药如环磷酰胺、霉酚酸酯、来氟米特等禁止

在妊娠期使用。静脉用丙种球蛋白在出现病情活动时, 可考虑使用。

生物制剂 备孕和妊娠早期可继续使用肿瘤坏死因子抑制剂。由于赛妥珠单抗不含有 Fc 链, 胎盘转运率很少, 因此妊娠前和妊娠期可持续使用。其它生物制剂如贝利尤单抗、利妥昔单抗在妊娠期安全性数据较少, 除非获益大于潜在风险, 否则建议妊娠前停止使用。

抗凝药物 妊娠期使用小剂量阿司匹林是安全的。肝素和低分子肝素在孕期及哺乳期均可安全使用, 但用药过程中需注意肝素诱导的血小板减少或骨质疏松风险。华法林可穿过胎盘, 并与不良预后存在剂量依赖性关系, 一旦发现妊娠, 最好能在停经 6 周之内就停药, 及时转换为低分子肝素。新型口服抗凝药在妊娠患者中使用的安全性尚不肯定, 应避免妊娠期使用该类药物, 或一旦确认妊娠需将该类药物换为低分子肝素。

高危 SLE 孕产妇子痫前期的防治

▲ 北京协和医院妇产科 宋亦军



宋亦军教授

SLE 患者母婴严重并发症的发生率较正常妊娠妇女高, 孕产妇死亡率是正常妊娠的 20 倍, 早产、剖宫产和胎儿生长受限的发生率也增加。子痫前期 (PE) 是常见的妊娠并发症, 以妊娠 20 周后出现高血压和蛋白尿为主要临床表现, 孕产妇及围产儿患病率和死亡率很高。狼疮妊娠并发 PE 的发生率高达 30%~60%。对高危 SLE 患者的 PE 进行早期预测和识别可以对这些患者进行密切监测和治疗, 是改善不良母婴结局的关键。

PE 的预测

正常妊娠中, 胎盘生长因子 (PIGF) 水平在早孕期中孕期升高, 在孕晚期降低。抗血管生成因子 sFlt-1 在妊娠前中期通常保持稳定水平, 在妊娠晚期水平升高。但在 PE 患者中, 整个孕期 PIGF 维持较低水平, sFlt-1 水平升高并在妊娠 26 周和 29 周可检测到。在中孕期 sFlt-1/PIGF 比值升高, 有助于在临床症状出现之前预测 PE。及时对此类患者进行风险分级, 并对高风险患者进行有效的临床监护非常重要。

PE 的预防

阿司匹林可诱导血栓素浓度降低, 对血栓素 A2/ 前列环素的比值失衡有调节作用。因此, 阿司

匹林可改善胎盘血流并使胎盘血栓风险降到最低。新研究发现, 在妊娠 16 周前开始给予小剂量阿司匹林, 可预防重度 PE、围产儿死亡、胎儿生长受限。作为 PE 的预防措施, SLE 患者 (妊娠 16 周开始, 至孕 36 周或分娩前一周停药) 应持续使用小剂量阿司匹林治疗。肝素对于晚期妊娠并发症如 PE 没有同样的预防效果, 但对既往有血栓形成病史的患者, 应给予足量治疗剂量的肝素抗凝治疗。

鉴别 PE 和 SLE 重度复发

SLE 活动和 PE 妇女都有尿蛋白增加、高血压和水肿, 但前者需免疫抑制治疗, 后者需终止妊娠, 因此, 对二者进行准确鉴别非常重要, 也是处理

SLE 妊娠时的严峻挑战。

SLE 妊娠 15 周前发生血小板减少症通常因 SLE 活动, 妊娠 25 周后发生常因 PE/HELLP 综合征。补体水平降低和尿沉渣阳性提示患者存在狼疮性肾炎, 而血清尿酸升高和尿钙降低是 PE 典型表现。此外, 同时合并狼疮症状, 如关节炎、浆膜炎和 dsDNA- 抗体水平升高也提示 SLE 活动。

SLE 重度复发和 PE 常并存, SLE 重度复发常发生在 PE 之前, 并且 SLE 恶化常常发生在产后。若在拟诊 PE 的早期按 SLE 重度复发积极治疗, 母体情况可能会更有利于妊娠和分娩。若发生了 SLE 重度复发却没有得到相应治疗, 那么产后病情会迅速进展加重。所以, 当二者难以鉴别时, 推荐按 SLE 重度复发来治疗。