

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.05.013

干燥综合征与不良妊娠结局相关性研究进展

韩 潇 综述 杨爱军[△] 审校

(济宁医学院临床学院, 济宁 272013; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘 要 干燥综合征(SS)是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病,又名自身免疫性外分泌腺体上皮细胞炎或自身免疫性外分泌病。临床除有唾液腺和泪腺受损功能下降而出现口干、眼干外,尚有其他外分泌腺及腺体外其他器官的受累而出现多系统损害的症状。干燥综合征女性多发,且危害性大,本文主要从干燥综合征概述、干燥综合征与不良妊娠结局的相关性以及临床诊疗的研究进展等方面做一综述。

关键词 干燥综合征;不良妊娠结局;诊疗方法

中图分类号:R714.25 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2020)10-362-04

Research progress on the relationship between Sjogren's syndrome and adverse pregnancy outcome

HAN Xiao, YANG Aijun[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Sjogren's syndrome (SS) is a chronic inflammatory autoimmune disease that mainly involves exocrine glands, also known as autoimmune exocrine glandular epithelitis or autoimmune exocrine disease. In addition to the decreased function of salivary and lacrimal glands resulting in dry mouth and dry eyes, there are also symptoms of multi-system damage caused by involvement of other exocrine glands and other organs outside the glands. Sjogren's syndrome is more common and harmful in women. This article mainly reviews the overview of Sjogren's syndrome, the correlation between Sjogren's syndrome and adverse pregnancy outcome, and the research progress of its clinical diagnosis and treatment.

Keywords: Sjogren's syndrome; Adverse pregnancy outcome; Treatment method

干燥综合征(SS)是一种常见的自身免疫性结缔组织疾病,主要影响外分泌腺体,尤其是唾液腺和泪腺。该病可能会出现症状有眼睛、口腔和皮肤干燥,阴道粘膜干燥以及肌肉、关节疼痛和疲劳,也可能导致肾脏受累和淋巴系统恶性肿瘤。干燥综合征属于全球性疾病,在我国人群的发病率为0.29%~0.77%,女性多见,男女比为1:9~20,已成为严重危害女性健康的重要疾病^[1]。近年来,该病对临床妊娠的危害及相关诊疗措施已经成为研究的热点之一。

1 干燥综合征

干燥综合征是一个主要累及外分泌腺体的慢

性炎症性自身免疫病,又名自身免疫性外分泌腺体上皮细胞炎或自身免疫性外分泌病。自身免疫性疾病是一组异质性疾病,具有相同的致病机制:由抗体、免疫复合物形成和自身反应性 T 淋巴细胞产生的对自身抗原的免疫反应。自身免疫性疾病可分为器官受限性疾病和全身性疾病。器官受限性疾病的特征是针对特定细胞抗原的抗体产生的单个器官的损伤,而全身性疾病则是由不适当的或者过量的免疫刺激引起的全身炎症反应,导致免疫复合物的形成和沉积到敏感的组织上。由于该病主要会使结缔组织和血管组织受损,系统性自身免疫性疾病通常被称为结缔组织性疾病(CTD),包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、系统性硬化症、干燥综合征等。所以干燥综合征的临床表现除了有唾液腺和泪腺受损功能下降而出现口干、眼干

[△][通信作者]杨爱军, E-mail: yajlws@126.com

外,也有其他外分泌腺及腺体外其他器官的受累而出现多系统损害的症状。

2 干燥综合征与不良妊娠结局的相关性

全身性自身免疫性疾病可能会干扰正常的生殖功能,导致不良妊娠结局。对于系统性红斑狼疮和抗磷脂综合征来说,自身免疫性疾病对妊娠结局的影响已经得到了很好的证实,已经有研究证明它们会提高流产、早产、先兆子痫和胎儿宫内生长迟缓的风险^[2]。而有关干燥综合征对妊娠结局的影响还没有充足的证据来表明。

2.1 干燥综合征对妊娠结局的影响

干燥综合征的实验室诊断通常通过以下标记物进行:抗核抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体等。这些标记物介导组织损伤,因此,对组织损伤有反应。这些抗体从妊娠约 12 周开始穿过胎盘,可能对胎儿组织产生不良影响,如诱发心肌炎、产生心律失常等^[3]。干燥综合征是影响女性的最常见的风湿性疾病之一,它可分为原发性和继发性两大类,其中原发性干燥综合征(pSS)是指未明确诊断基于自身免疫性疾病的干燥综合征,而继发性干燥综合征(sSS)则是基于自身免疫性疾病而发病的,最常见的是类风湿性关节炎或系统性红斑狼疮。当 pSS 患者妊娠时,如存在抗 SSA (Ro) 和(或)抗 SSB (La) 抗体则是发生胎儿先天性心脏传导阻滞、新生儿狼疮综合征及新生儿血色病的致病因素。

2.1.1 新生儿先天性异常 新生儿狼疮综合征是由抗 SSA 和(或)抗 SSB 经胎盘途径引起的一种被动转移性自身免疫性疾病。常见的表现为皮肤、血液、肝脏或心脏损害,其中对于心脏的损害最为严重且不可逆,往往预后比较差,病死率最高。有研究表明,人胎心灌注抗 Ro 可引起一过性心脏阻滞,因为抗 Ro 可与 T 型和 L 型钙通道发生交叉反应^[3-4],这可能是抗体介导的房室结损伤的原因。患有自身免疫性疾病的妇女,尤其是系统性红斑狼疮和干燥综合征的母亲所生的婴儿中,约有 1%~2%会发生新生儿狼疮综合征。在很多检测到抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体的新生儿中,他们的母亲在怀孕及分娩时并未检测出患有自身免疫性疾病,但是这些母亲中有一半会在以后发病^[5]。Priori 等^[6]也证明了即使 pSS 患者能够成功妊娠,心脏传导阻滞这种并发症的出现也可能会引起 pSS 母亲子代死亡的唯一原因。因此,对于新生儿心脏损害的高风险高死亡率使我们应重视它的发病机制

及治疗,但是目前对于这两项的研究有限且有一定争议,未来对于这些难题的探索仍旧是我们需要研究的方向。

2.1.2 孕期影响 与患有 pSS 的普通人群相比,患有经前综合征的 pSS 孕妇的胎儿和妊娠结局很难评估,因为包括年龄和体重指数(BMI)在内的混杂因素。pSS 主要累及中老年妇女,处理这些混杂是必要的。Ballester 等^[7]处理混杂后研究发现 pSS 增加了自然流产的风险。经前综合征患者与普通患者相比,早产与流产率均高,新生儿出生体重百分位数较低。患有 pSS 的患者的妊娠期比没有 pSS 的患者更短,早产更多,新生儿出生体重百分位数也更低。此外,李丽等^[8]的研究也表明了干燥综合征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,只是研究的样本量不多,建议增大样本量后继续对这一研究深入探索。

Chen 等^[9]的一项基于人群的队列研究也有一些新的成果,他们发现患有干燥综合征等自身免疫性疾病的孕妇妊娠期高血压、产前出血和严重并发症(如:呼吸衰竭、脑血管出血、休克和心脏骤停)的发生率明显更高^[10]。因此,干燥综合征增加了孕妇早产、流产的风险,同时患者发生剖腹产、死产、引产和新生儿死亡的可能性也更大。

2.1.3 其他不良妊娠结局 除了以上研究外,我国近期的一些特殊临床案例的分析使得我们对干燥综合征对于妊娠产妇及胎儿的危害有了进一步的认识。pSS 合并妊娠患者孕期出现严重肝功能损害^[11],多种护肝药合用效果欠佳,后通过原发病治疗效果显著。肝脏是人体最大的淋巴器官,参与对病原体免疫反应及维持对自身抗原免疫耐受,在风湿免疫病中常受累及。pSS 合并妊娠明显增加了妇女的并发症。在一例妊娠合并干燥综合征中发现该患者同时合并有视神经脊髓炎谱系病^[12]。该病常与自身免疫性疾病共存,同时也多见于生育期女性,对孕妇和胎儿产生不利影响,在用药方面需更加谨慎。此外,超声发现胎儿心房壁及瓣环回声增强与母亲抗干燥综合征抗体阳性有关^[13],应及时对母亲进行自身免疫抗体检查,以避免不良妊娠结局。

综上所述,干燥综合征患者更容易出现自然流产、早产、出生小于胎龄儿等不良的妊娠结局。若存在抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体则更易发生胎儿先天性心脏传导阻滞(CHB)、新生儿狼疮综合征等

疾病,对孕产妇及胎儿的健康造成严重的威胁。一些新的临床案例也说明了干燥综合征合并妊娠所带来的并发症种类繁多,需要我们更仔细的辨别和更严谨的用药。

2.2 妊娠对干燥综合征的影响

妊娠对干燥综合征的影响至今尚未定论。以前不少研究表明哺乳动物怀孕给免疫系统带来了独特的挑战,高度进化的免疫系统要检测和消除入侵的病原体。许多研究集中于确定胎儿逃避母体免疫检测和消除的机制。这些研究包括胎儿和母亲在胎盘和子宫内膜滋养界面的免疫相互作用等。现在,对妊娠影响母体的免疫功能方面也已经取得了相当大的进展。越来越多的证据表明,胎儿不仅可以躲避,还会在子宫和周围组织中引发局部免疫反应^[14]。

以往的人类研究中有明确的证据表明怀孕会使系统进行免疫调节,但近期的研究结果更具体的显示了怀孕和母体免疫功能之间存在非常复杂的关系,免疫功能可能受到抑制、激活和调节^[15]。一般说来,怀孕被认为有利于抗炎、辅助性 T 细胞 2 型(Th2)反应,而不是促炎反应以及 Th1/Th17 反应^[16]。例如,一些 Th1 介导的自身免疫性疾病在妊娠和哺乳期的严重程度显著降低,而一些 Th2 介导的疾病却有恶化倾向。妊娠期和哺乳期类风湿性关节炎和多发性硬化症的严重程度降低,而狼疮和 I 型糖尿病的严重性增加^[16-17]。然而也有约 0.1% 的干燥综合征妊娠中会产生抗红细胞抗体,会出现 IL-4 等多种细胞因子的集聚,导致溶血性贫血、淋巴组织细胞增生症等与非妊娠期相比更容易发生^[18]。虽然有人认为人类怀孕期间单核细胞 IL-12 的产生上调,并提示在人类怀孕期间存在天然免疫系统成分的激活^[19],但是还是有一部分人认为怀孕对自身免疫性疾病的一些有益影响是短暂的,分娩后症状反而会恶化^[20]。虽然到目前为止,人们已经很好地接受了怀孕伴随着大量的荷尔蒙、免疫学和微生物变化,但对于这些变化之间确切的相互作用和过程仍然难以捉摸。有些限制性的条件使我们不能充分研究。首先,我们关于这些免疫的大部分知识要么来自小鼠实验,要么来自病理性的怀孕。小鼠胎盘与人类胎盘有很大的不同。此外,我们从人类胎盘收集到的大部分资料都来自对不同疾病病理情况的研究,因为通常无法获得不同孕期的健康胎盘组织。其次,虽然与不良妊娠结局相关的局部改变在一定程度上与外周免疫学变

化相关,但研究怀孕期间发生的免疫学的变化并不都是一致的。不同研究之间的技术差异使得研究参数的变化存在争议。最后,妊娠期间免疫学改变的原因和后果很难区分开,它们之间复杂的相互作用加大了研究的难度。因此,妊娠在多大程度上能改善恶化的免疫性疾病仍存在争议,可能取决于怀孕期间的患病时间和疾病的发展程度。

3 小结与展望

患有干燥综合征的妇女,无论其症状如何,在怀孕期间都可能会产生更多的并发症。这些患者的胎儿患先天性心脏病传导阻滞的发生率很高且结局相对较差。近年来,对于已经妊娠的干燥综合征患者,为了更好的检测胎儿是否患有 CHB,建议使用连续胎儿多普勒超声心动图和胎儿心磁图使房室传导时间的测量更早更精确,以实现对这些高危妊娠的最佳监测。此外,为了降低不良妊娠结局的发生率,患有这种自身免疫性疾病的妇女建议接受孕前咨询,医生可以及时告知所有相关的风险(包括早产率、流产率高等)以及在怀孕前控制疾病的必要性;也应该向她们保证,如果受孕处于稳定的缓解状态,致畸药物已经适当停用并且服用一些孕期可以使用的“安全”药物以防止疾病爆发,那么就可能会有良好的妊娠结局^[21]。妊娠期间母婴并发症的风险评估同样是必要的。除了为一般健康人群确定的怀孕风险因素外,还应仔细评估与特定免疫性疾病相关的风险。根据临床、实验室和一般检查,个体风险可以分层分析并且进行个体化管理。同样的,药物治疗的变化和监测的频率也应该根据不同的人群进行调整,以确保对胎儿和母亲都进行最佳的怀孕管理。此外,产褥期也是孕产妇疾病暴发的关键期,应根据母亲的母乳喂养意愿进行监测和管理。目前对于妊娠期干燥综合征的安全用药也已经有了大量研究数据的支持,我们可以根据国际化的最新规范进行合理化的用药安排^[22]。

目前,干燥综合征对妊娠结局的不良影响也有了很多研究作为支撑,这些研究对于相关的诊断和治疗规范都有了明确的要求。但妊娠对于干燥综合征的影响研究非常少,大多只是对于整个自身免疫性疾病的广泛论述,干燥综合征与妊娠结局之间的相互作用机制也仍有许多不清楚的地方,需要我们更加深入地研究和探讨。对患有干燥综合征的高危孕产妇可通过邀请产科医师、风湿病学专家和

儿科医师进行多学科会诊的方法进行共同管理,并且根据不同孕产妇的情况进行个性化的用药指导。

参考文献:

[1] Parisis D, Chivasso C, Perret J, et al. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (7): 2299.

[2] Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38 Suppl 126(4): 10-22.

[3] Tomimatsu T, Hazama Y, Takeuchi M, et al. Unresponsiveness to oxytocin due to an extremely thin uterine wall in a pregnant woman with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38 (2): 276-278. DOI: 10. 1080/01443615. 2017. 1340439.

[4] Sisto M, Ribatti D, Lisi S. Understanding the Complexity of Sjögren's Syndrome: Remarkable Progress in Elucidating NF-κB Mechanisms. [J]. *J Clin Med*, 2020, 31; 9 (9): 2821. DOI: 10. 3390/jcm9092821.

[5] Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. Association between primary Sjogren's syndrome and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35 (8): 1949-1955. DOI: 10. 1007/s10067-016-3323-9.

[6] Priori R, Gattamelata A, Modesti M, et al. Outcome of Pregnancy in Italian patients with primary Sjogren syndrome [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40 (7): 1143-1147. DOI: 10. 3899/jrheum. 121518.

[7] Ballester C, Grobost V, Roblot P, et al. Pregnancy and primary Sjogren's syndrome: management and outcomes in a multicentre retrospective study of 54 pregnancies [J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(1): 56-63. DOI: 10. 3109/03009742. 2016. 1158312.

[8] 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.

[9] Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (12): 3314-3323. DOI: 10. 1002/art. 39311.

[10] 王心, 尚丽新. 妊娠与自身免疫性疾病系列研究 (2) 妊娠合并干燥综合征和妊娠合并系统性红斑狼疮 [J]. *人民军医*, 2019, 62(08): 781-784.

[11] 刘春华, 黄健. 以严重肝功能损害为突出表现的原发性干燥综合征合并妊娠患者 1 例 [J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(03): 239-240. DOI: 10. 13283/j. cnki. xdf-ckjz. 2019. 03. 020.

[12] 张艳艳, 钱伟东. 妊娠期视神经脊髓炎谱系病合并干燥综合征 1 例并文献复习 [J]. *包头医学院学报*, 2018, 34(9): 124-127. DOI: 10. 16833/j. cnki. jbm. 2018. 09. 052.

[13] 刘晓伟, 孙琳, 赵映, 等. 超声检查发现胎儿心房壁及瓣环回声增强与母亲抗干燥综合征抗体阳性的关系 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(2): 116-120. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 0529-567x. 2019. 02. 015.

[14] Ott TL. Symposium review: Immunological detection of the bovine conceptus during early pregnancy [J]. *J Dairy Sci*, 2019, 102(4): 3766-3777. DOI: 10. 3168/jds. 2018-15668.

[15] Conti P, Stellin L, Caraffa A, et al. Advances in Mast Cell Activation by IL-1 and IL-33 in Sjögren's Syndrome: Promising Inhibitory Effect of IL-37 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (12): 4297.

[16] Desai MK, Brinton RD. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 265. DOI: 10. 3389/fendo. 2019. 00265.

[17] Tomimatsu T, Hazama Y, Takeuchi M, et al. Unresponsiveness to oxytocin due to an extremely thin uterine wall in a pregnant woman with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38 (2): 276-278.

[18] Komaru Y, Higuchi T, Koyamada R, et al. Primary Sjogren 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. DOI: 10. 2169/internalmedicine. 52. 0695

[19] Elliott B, Spence AR, Czuzoj-Shulman N, et al. Effect of Sjögren's syndrome on maternal and neonatal outcomes of pregnancy [J]. *J Perinat Med*, 2019, 47(6): 637-642.

[20] Demarchi J, Papisidero SB, Klajn D, et al. Primary Sjögren's syndrome and pregnancy: A report of 18 cases [J]. *Rheumatol Clin*, 2019, 15 (2): 109-112.

[21] Wang J, Zhou L, Liu B. Update on disease pathogenesis, diagnosis, and management of primary Sjögren's syndrome [J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23 (6): 723-727.

[22] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breast feeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55 (9): 1698-1702. DOI: 10. 1093/rheumatology/kev405.

(收稿日期 2020-06-11)

(本文编辑:石俊强)