

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002937

羟氯喹治疗妊娠合并结缔组织疾病的 227 例临床分析

曾 慧, 何 帆, 董晓静, 唐 琳, 赵文龙, 杨 竹, 胡丽娜

(重庆医科大学附属第二医院妇产科、重庆医科大学医学数据研究院, 重庆 40010)

【摘要】目的:研究羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)治疗能否改善结缔组织疾病(connective tissue disease, CTD)患者的妊娠结局。**方法:**本研究为多中心回顾性队列研究, 收集重庆医科大学医库云数据库中(纳入 6 家医院)近 10 年(2010 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 30 日)妊娠合并 CTD 的病例。最终纳入 227 例 CTD 患者, 根据这些患者在妊娠前 6 个月或妊娠期间是否开始 HCQ 治疗分为 2 组: HCQ 治疗组(108 例)和 HCQ 对照组(119 例)。**结果:**HCQ 治疗组发生妊娠期高血压(5.0% vs. 17.6%, $P=0.003$)、早产(19.3% vs. 25.0%, $P=0.303$)和低出生体重儿(20.0% vs. 45.0%, $P<0.001$)的风险较对照组明显降低。进一步多元回归分析发现, HCQ 是妊娠期高血压($OR=0.31$, 95%CI=0.10~0.93, $P=0.037$)、早产($OR=0.28$, 95%CI=0.10~0.79, $P=0.016$)和低出生体重儿($OR=0.31$, 95%CI=0.13~0.72, $P=0.006$)的独立保护因素。**结论:**HCQ 能有效改善 CTD 患者的妊娠结局, 尤其是降低妊娠期高血压、早产和低出生体重儿发生的风险。

【关键词】羟氯喹; 结缔组织疾病; 妊娠期高血压; 早产; 低出生体重儿

【中图分类号】R71

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-03-15

A clinical study of 227 cases of pregnancy complicated with connective tissue diseases treated by hydroxychloroquine

Zeng Hui, He Fan, Dong Xiaojing, Tang Lin, Zhao Wenlong, Yang Zhu, Hu Lina

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Medical Data Science Academy of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To examine the effects of hydroxychloroquine (HCQ) treatment on pregnancy outcomes in women with connective tissue disease (CTD). **Methods:** We conducted a retrospective cohort study of pregnant women with CTD in 6 hospitals in recent 10 years (from January 1, 2010 to October 30, 2020), taking the medical records of Chongqing Medical University Medical Data Science Academy. A total of 227 patients were included in the study, and classified into two groups according to whether they started HCQ treatment during or six months prior to pregnancy, HCQ treatment group ($n=108$) and control group ($n=119$). **Results:** Compared with the patients in the HCQ treatment group, we found that patients in the control group were more likely to have gestational hypertension (5.0% vs. 17.6%, $P=0.003$), preterm birth (19.3% vs. 25.0%, $P=0.303$), and low birth weight infant (20.0% vs. 45.0%, $P<0.001$). Multivariate analysis showed that HCQ treatment was associated with an exceedingly lower risk of gestational hypertension ($OR=0.31$, 95%CI=0.10~0.93, $P=0.037$), preterm birth ($OR=0.28$, 95%CI=0.10~0.79, $P=0.016$) and low birth weight infant ($OR=0.31$, 95%CI=0.13~0.72, $P=0.006$) after controlling for important confounding variables. **Conclusion:** Our study proved that HCQ treatment can significantly improve the pregnancy outcomes of patients with CTD, especially reduce the risk of gestational hypertension, preterm birth and low birth weight infant.

【Key words】hydroxychloroquine; connective tissue disease; gestational hypertension; preterm birth; low birth weight infant

结缔组织疾病(connective tissue disease, CTD)是一大类影响多器官系统、以育龄期女性为主的风

湿免疫性疾病, 主要包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)等^[1]。多项研究表明, CTD 患者尤其是处于疾病活动期的患者发生不良妊娠结局的风险明显增加, 其具

作者介绍: 曾 慧, Email: 3152465816@qq.com,

研究方向: 自身免疫疾病与妊娠结局。

通信作者: 胡丽娜, Email: cqhulina@126.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211206.1516.014.html>

(2021-12-07)

体机制仍然不清楚,可能与妊娠期间激素水平改变、免疫系统激活及胎盘功能障碍相关^[2]。英国 1 项关于 20 123 例不良妊娠结局的回顾性研究表明,CTD 患者与普通孕妇相比,发生死产、流产和早产等不良妊娠结局的风险明显增加^[3]。1 项基于澳大利亚 991 701 例妊娠的队列研究表明,罕见 CTD(SS、SSc 等)患者发生妊娠期高血压、产前出血、死产等风险增加^[4]。故既往建议 CTD 患者尽量避免妊娠。近年来,随着对各类 CTD 疾病管理及治疗水平的提高,选择妊娠的 CTD 患者越来越多,发生不良妊娠结局的风险相对下降,如早产、剖宫产率、低出生体质量儿和死产等^[5]。

HCQ 是一种 4-氨基喹啉衍生物类抗疟药,具有抗炎、免疫调节、抗血栓、抗氧化、促进代谢和降糖的作用,可单独或联合使用治疗各种自身免疫性疾病^[6]。20 世纪 80 年代 Parke 首先提出 SLE 患者妊娠期间需要长期使用 HCQ 的观点^[7]。较多文献及指南均证明 HCQ 能有效改善 SLE 患者不良妊娠结局,如早产、子痫前期、FGR 等^[8],但 HCQ 在妊娠合并 APS 或 SS 中的应用仍存在一定争论,关于 HCQ 对 CTD 患者合并妊娠的研究也并不多。本研究的主要目的是明确 HCQ 是否能改善 CTD 患者的不良妊娠结局。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

本研究为 1 项多中心回顾性队列研究,收集重庆医科大学医渡云数据库(包含 6 家医院:重庆市铜梁区人民医院、重庆东南医院、重庆医科大学附属大学城医院、重庆医科大学附属第三医院、重庆医科大学附属永川医院、重庆医科大学附属第二医院)近 10 年(2010 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 30 日)妊娠合并 CTD 的患者。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;单胎妊娠;妊娠前或妊娠期间诊断 CTD,其中 SLE 的诊断符合 1997 年美国风湿病协会诊断标准,APS 的诊断符合 2006 年悉尼国际 APS 会议修订的分类标准,其他罕见结缔组织病符合欧洲诊断标准。排除标准:合并严重内科疾病,如严重的肺动脉高压、心功能衰竭、慢性肾功能衰竭等;妊娠前 6 个月处于 CTD 重度疾病活动中;多胎妊娠。该研究获得重庆医科大学附属第二医院伦理审查委员会批准,CTD 患者的具体资料来源于数据库中的电子病历资料。最终纳入 227 例 CTD 患者,根据妊娠前 6 个月或妊娠期间是否开始服用 HCQ(400 mg/d)直至整个妊娠期分为 2 组:HCQ 治疗组和 HCQ 对照组。

1.2 评估指标

本研究的主要结局为早产、妊娠期高血压和低出生体质量儿。

早产定义为妊娠 20 周到 36⁺6 周之间。妊娠期高血压定义为妊娠与高血压并存的一组疾病,包括妊娠前诊断为高血压或妊娠 20 周前新发现的高血压以及妊娠 20 周后发生的高血压。低出生体质量儿(low birth weight infant, LBW)定义为出生 1 h 内体质量不足 2 500 g 的新生儿。

次要结局包括胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、流产、死产、疾病活动等。FGR 定义为出生体质量小于妊娠周第 10 个百分位。死产被定义为妊娠 20 周后的妊娠丢失。SLE 患者通过狼疮疾病活动指数(SLE disease activity index, SLEDAI)来评估疾病活动^[9]。APS 患者妊娠期疾病活动主要通过动静脉血栓的形成或复发、妊娠并发症和非标准 APS 临床来评估。目前还没有针对妊娠合并 SS 或 SSc 疾病活动的具体评估指标,主要通过临床表现出现新的症状或先前存在的症状恶化或治疗方案改进来评估^[10]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 进行统计分析。分类数据使用 Pearson 卡方检验或 Fisher 确切概率法,而连续数据使用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验进行比较。采用多元 logistic 回归来确定不良妊娠结局预测因素和混淆因素,调整优势比(odds ratio, OR)及 95%置信区间(confidence interval, CI)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗组与对照组基线情况

本研究最终纳入 227 例 CTD 患者;HCQ 治疗组 119 例,对照组 108 例。2 组的基线情况特征见表 1。年龄、体质指数(body mass index, BMI)、孕次、产次、疾病病程、肌酐和尿酸水平等参数在 2 组间无明显差异,但 2 组诊断 SLE(30.2% vs. 50.9%, $P=0.002$)和 SSc/SS(34.3% vs. 47.9%, $P=0.037$)的比例有明显差异。此外,HCQ 治疗组妊娠期使用阿司匹林(50.4% vs. 27.8%, $P<0.001$)或肝素(47.9% vs. 26.9%, $P=0.001$)的比例明显高于对照组。HCQ 治疗组妊娠期 ANA 抗体水平(69.4% vs. 52.1%, $P=0.008$)明显高于对照组。其他血清学检查:补体 C3、补体 C4、抗 dsDNA、抗 SSA/SSB 等水平在 2 组间无统计学差异。

2.2 治疗组与对照组妊娠结局分析

在母亲妊娠结局中(表 2),HCQ 治疗组发生妊娠期高血压(5.0% vs. 17.6%, $P=0.003$)、子痫前期(3.4% vs. 13.0%, $P=0.007$)和疾病活动(3.4% vs. 13.9%, $P=0.004$)的风险较对照组明显降低。但其他妊娠结局如妊娠期糖尿病、妊娠期甲状腺疾病、子痫、胎膜早破、羊水过少及狼疮性肾炎在 2 组间未见明显差异。在新生儿结局中,HCQ 治疗组的活产率明显高于对照组(96.6% vs. 74.1%, $P<0.001$),流产率(8.3% vs. 0.0%, $P=0.001$)和早产率(33.8% vs. 20.0%, $P=0.031$)低于对照组。2 组各有 1 例发生胎儿畸形, FGR、新生儿狼疮、分娩方式等不良新生儿结局的发生率在 2 组间未见明显差异。HCQ 治疗组

新生儿出生体质量 $(2\,870.7 \pm 539.1)$ g vs. $(2\,683.8 \pm 623.8)$ g, $P=0.027$]明显高于对照组。且 2 组间 Apgar 评分 1 min 评分 ($P<0.001$)及 5 min 评分 ($P=0.001$)均有差异,10 min 评分 ($P=0.06$)未见明显差异。

表 1 227 例妊娠合并 CTD 患者服用与未服用 HCQ 的临床特点
[$n, \%; M_d(P_{25}, P_{75})$]

指标	HCQ(-)($n=108$)	HCQ(+)($n=119$)	P 值
年龄/岁	29.8(4.6)	30.2(4.1)	0.443
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	21.4(19.7, 23.5)	20.9(18.7, 22.7)	0.128
CTD 种类			
SLE	55(50.9)	36(30.2)	0.002
APS	28(25.9)	31(26.1)	0.983
SSc/SS	26(24.1)	51(42.8)	0.003
病程/年	21(9, 57)	21(9, 45)	0.110
妊娠期使用药物			
阿司匹林	30(27.8)	60(50.4)	<0.001
肝素	29(26.9)	57(47.9)	0.001
环孢素	4(3.7)	9(7.6)	0.211
免疫球蛋白	4(3.7)	2(1.7)	0.427
激素	60(55.6)	59(49.6)	0.368
孕周	36(30.8, 38)	38(37, 39)	<0.001
孕次	3(2, 3.2)	3(1, 3)	0.523
产次	1(1, 1)	1(1, 1)	0.366
复发性流产	29(26.9)	21(17.6)	0.095
妊娠期前 6 个月内肾脏功能			
血尿酸/($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	347.5(270.6, 410.5)	335.3(271.5, 396.1)	0.359
血肌酐/($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	43.0(35, 54.4)	45.8(41, 53)	0.118
妊娠前 6 个月或妊娠前 3 个月相关抗体水平			
aPL(+)	11(10.2)	15(12.6)	0.567
anti-SSA/SSB	32(29.6)	48(40.3)	0.092
dsDNA	12.1(6.1, 53.9)	11.9(7.4, 40.2)	0.808
ANA	75(69.4)	62(52.1)	0.008
C3	1.1(0.9, 1.1)	1.1(0.9, 1.4)	0.081
C4/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.2(0.1, 0.3)	0.2(0.2, 0.3)	0.276

注: aPL: 抗磷脂抗体; anti-SSA/SSB: 抗 SSA/SSB 抗体; ds-DNA: 抗双链 DNA 抗体; ANA: 抗核抗体; C3: 补体 C3, complement 3; C4: 补体 C4

2.3 CTD 患者发生妊娠期高血压、早产及低出生体质量儿的分析

对发生妊娠期高血压和非妊娠期高血压、早产和非早产、低出生体质量儿和非低出生体质量儿的临床特点(表 3)进行对比发现, HCQ、孕周、血肌酐、血尿酸、dsDNA、ANA、补体 C4 等混杂因素与妊娠期高血压的发生相关。环孢素、免疫球蛋白、血肌酐、血尿酸、补体 C4 等混杂因素与早产相关。HCQ、SLE、环孢素、孕周、血尿酸、补体 C4 等因素与低出生体质量儿相关。控制相应的混杂因素后行多元回归分析发现, HCQ 是妊娠期高血压 ($OR=0.31, 95\%CI=0.10 \sim 0.93, P=0.037$)、早产 ($OR=0.28, 95\%CI=0.10 \sim 0.79, P=0.016$)和低出生体质量儿 ($OR=0.31, 95\%CI=0.13 \sim 0.72, P=0.006$)的独立保护因素(表 4)。

表 2 227 例妊娠合并 CTD 患者服用与未服用 HCQ 的妊娠结局
[$n, \%; \bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$]

指标	HCQ(-)($n=108$)	HCQ(+)($n=119$)	P 值
母亲结局			
妊娠期糖尿病	12(11.1)	20(16.8)	0.218
妊娠期甲状腺疾病	22(20.4)	34(28.6)	0.152
妊娠期高血压	19(17.6)	6(5.0)	0.003
子痫前期	14(13.0)	4(3.4)	0.007
子痫	2(1.9)	2(1.7)	1.000
胎膜早破	12(11.1)	9(7.6)	0.357
羊水过少	2(1.9)	8(6.7)	0.106
孕期疾病活动	15(13.9)	4(3.4)	0.004
狼疮性肾炎	12(11.1)	8(6.7)	0.244
新生儿结局			
活产	80(74.1)	115(96.6)	<0.001
流产	9(8.3)	0(0.0)	0.001
早产	27(33.8)	23(20.0)	0.031
胎儿畸形	1(0.9)	1(0.8)	1.000
FGR	10(9.3)	11(9.2)	0.997
新生儿狼疮	1(1.2)	0(0.0)	0.410
分娩方式			0.892
剖宫产	55(68.8)	78(67.8)	
阴道分娩	25(31.2)	37(32.2)	
低出生体质量儿	36(45.0)	23(20.0)	<0.001
新生儿体质量/g	$2\,683.8 \pm 623.8$	$2\,870.7 \pm 539.1$	0.027
Apgar 评分			
1 min	10(9, 10)	10(10, 10)	<0.001
5 min	10(10, 10)	10(10, 10)	0.001
10 min	10(10, 10)	10(10, 10)	0.060

3 讨论

随着 HCQ 治疗自身免疫性疾病的历史延长, 更多的学者开始关注 HCQ 在妊娠合并自身免疫性疾病中的应用和结局^[1]。本研究通过对 227 例妊娠合并 CTD 患者的临床资料进行回顾性分析, 对比 HCQ 治疗组和对对照组妊娠结局差异, 发现 HCQ 治疗组发生妊娠期高血压(5.0% vs. 17.6%, $P=0.003$)、早产(19.3% vs. 25.0%, $P=0.303$)和低出生体质量儿(20.0% vs. 45.0%, $P<0.001$)的风险较对照组明显降低, 差异有统计学意义。此外, 进一步行多元回归分析显示 HCQ 是妊娠期高血压、早产和低出生体质量儿的独立保护因素, 提示 HCQ 能有效降低 CTD 患者发生妊娠期高血压、早产和低出生体质量儿的风险。

1 项纳入 1 132 例妊娠合并 SLE 的 Meta 分析结果表明, HCQ 明显降低妊娠期高血压和早产的风险, 与本研究得出了一致的结论, 但低出生体质量儿在 2 组间无统计学差异^[12]。Costedoat-Chalumeau N 等^[13]在 143 例 CTD 患者中进行的研究表明早产

表 3 妊娠期高血压和非妊娠期高血压、早产和非早产、低出生体质量儿和非低出生体质量儿的临床特点 $[n, \%; \bar{x} \pm s; M_d (P_{25}, P_{75})]$

指标	妊娠期高血压		P 值	早产		P 值	低出生体质量儿		P 值
	(-)(n=202)	(+)(n=25)		(-)(n=177)	(+)(n=50)		(-)(n=136)	(+)(n=59)	
HCQ	113(55.9)	6(24.0)	0.003	96(54.2)	23(46)	0.303	92(67.6)	23(39.0)	<0.001
年龄/岁	29.9 ± 4.3	30.8 ± 4.6	0.295	30.2 ± 4.4	29.1 ± 3.9	0.103	30.4 ± 4.2	30.0 ± 4.1	0.511
BMI/(kg·m ⁻²)	21.2(19.1,23)	21.6(19,22.7)	0.973	21.2(19.1,23)	21.3(19,22.8)	0.961	21.2(19,23.2)	21.2(18.9,22.0)	0.622
CTD 种类									
SLE	83(41.1)	15(60.0)	0.072	73(41.2)	25(50.0)	0.270	48(35.3)	30(50.8)	0.042
APS	64(31.7)	8(32.0)	0.974	55(31.1)	17(34.0)	0.695	43(31.6)	19(32.2)	0.936
SSc/SS	87(43.1)	7(28.0)	0.149	76(42.9)	18(36.0)	0.379	55(40.4)	21(35.6)	0.524
病程/年	21(9,45)	33(15,81)	0.123	21(9,45)	21(8.2,51)	0.717	21(9.8,47)	21(11,45)	0.694
妊娠期使用药物									
阿司匹林	82(40.6)	8(32.0)	0.407	73(41.2)	17(34.0)	0.355	64(47.1)	21(35.6)	0.138
肝素	80(39.6)	6(24.0)	0.129	66(37.3)	20(40.0)	0.727	58(42.6)	23(39)	0.633
激素	105(52.0)	14(56.0)	0.704	87(49.2)	32(64.0)	0.063	67(49.3)	32(54.2)	0.523
环孢素	12(5.9)	1(4.0)	1.000	7(4.0)	6(12.0)	0.042	5(3.7)	8(13.6)	0.024
免疫球蛋白	6(3.0)	0(0.0)	1.000	2(1.1)	4(8.0)	0.022	3(2.2)	3(5.1)	0.369
孕周	37(36,38)	36(31,38)	0.016	38(37,39)	35.5(34.2,36)	<0.001	38(37,39)	36(35,37)	<0.001
孕次	3(1.2,3)	3(2,4)	0.338	3(1,3)	2(2,4)	0.543	3(2,4)	2(1,3.5)	0.167
产次	1(1,1)	1(1,2)	0.269	1(1,1)	1(1,1.8)	0.078	1(1,1)	1(1,1)	0.532
复发性流产	44(21.8)	6(24.0)	0.801	39(22.0)	11(22.0)	0.996	30(22.1)	13(22.0)	0.997
孕前肾脏水平									
血尿酸	335.6(266,390.4)	414.9(321.7,508.2)	0.004	323(262,388.3)	360.2(300.7,445.9)	0.002	327.0 ± 87.5	377.5 ± 113.5	<0.001
血肌酐	44.3(37.0,52.7)	51(41.4,75.0)	0.015	44.4(37.4,51.6)	49.7(38.2,62.1)	0.037	44.8(38.7,51.9)	43.7(36.5,56.8)	0.564
相关抗体水平									
aPL	22(10.9)	4(16.0)	0.502	17(9.6)	9(18.0)	0.100	18(13.2)	7(11.9)	0.793
抗 SSA/SSB	75(37.1)	5(20.0)	0.091	61(34.5)	19(38.0)	0.644	42(30.9)	26(44.1)	0.076
dsDNA	11.6(6.7,40.7)	24.5(9.3,234)	0.044	12.2(6.7,37.1)	11.3(7.2,158.6)	0.136	12.3(7.5,40.6)	9.4(6.1,56.8)	0.416
ANA	117(57.9)	20(80.0)	0.033	101(57.1)	36(72.0)	0.057	74(54.4)	40(67.8)	0.081
C3	1.1(0.9,1.3)	1.0(0.8,1.2)	0.085	1.3(0.9,1.3)	1.0(0.9,1.2)	0.094	1.1(0.9,1.3)	1.0(0.9,1.3)	0.277
C4	0.2(0.2,0.3)	0.2(0.1,0.2)	0.016	0.2(0.2,0.3)	0.2(0.1,0.2)	0.001	0.2(0.2,0.3)	0.2(0.1,0.3)	0.031

表 4 妊娠期高血压、早产、低出生体质量儿的多元 logistic 回归分析

病症	AOR 值	95%CI	P 值
妊娠期高血压			
dsDNA	1.0050	1.0002~1.0099	0.041
HCQ	0.3100	0.1 ~ 0.93	0.037
血尿酸	1.0052	1.0004 ~ 1.0099	0.032
早产			
HCQ	0.2800	0.10 ~ 0.79	0.016
血尿酸	1.0059	1.0014~1.0105	0.010
低出生体质量儿			
HCQ	0.3110	0.1342~0.7206	0.006

在 HCQ 治疗组与对照组间无统计学差异,虽然该研究结果与本研究有差异,但这可能与该研究纳入样本量偏少相关。

在本研究中,HCQ 治疗组的妊娠期高血压(5.0% vs. 17.6%, $P=0.003$)及子痫前期(3.4% vs. 13.0%, $P=0.007$)发生率均明显低于对照组。CTD 患者发生妊娠期高血压相关疾病的风险较高,其主要病理机

制可能与母体血管内皮损伤和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)相关。TNF- α 能促进母体血管、胎盘及肾脏产生内皮素-1(endothelin-1, ET-1), ET-1 诱导内皮功能和胎盘血流循环障碍^[14]。Rahman R 等^[15]通过体外模型证明 HCQ 明显减少 TNF- α 和 ET-1 的产生,保护血管内皮功能。此外,CTD 患者妊娠期免疫系统激活刺激巨噬细胞产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),ROS 促进 TNF- α 释放,引起胎盘和全身过度的氧化应激,加重血管内皮损伤。Virdis A 等^[16]通过小鼠模型证实 HCQ 可通过抑制 NADPH 氧化酶减少 ROS 的产生,提高胎盘和血管内皮抗氧化作用。因此,HCQ 可能是通过减少 TNF- α 、ET-1 和 ROS 的产生,保护血管内皮,降低 CTD 患者发生妊娠期高血压和子痫前期的风险。

此外,本研究表明 HCQ 明显降低低出生体质量儿的发生风险,并明显增加新生儿体质量,提示妊娠期使用 HCQ 可能有益于胎儿的生长发育,但还需要继续研究。低出生体质量儿在 CTD 患者的发

生风险增加可能与妊娠期疾病活动和胎盘功能障碍相关^[17]。疾病活动促进胎盘释放 TNF- α 和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1), 这 2 种炎性细胞因子抑制胎盘糖皮质激素屏障 11 β -HSD2 的功能, 从而使过量母体皮质醇进入胎儿体内, 影响胎儿生长发育^[18]。HCQ 具有降糖调脂作用, 通过抑制内源性胆固醇酯水解减少胆固醇生成, 避免过多胆固醇转化为皮质醇进入胎儿体内^[19]。此外, 在 aPL 阳性的 CTD 患者中, aPL 诱导炎性细胞因子释放增加和机体免疫系统激活, 增加血栓形成风险, 导致蜕膜血管病变和胎盘广泛梗死。Edwards MH 等^[20]进行的小鼠体内实验证明 HCQ 通过降低 aPL 水平减少血栓形成风险。因此, HCQ 可能是通过降低 TNF- α 、IL-1 和 aPL 水平改善胎盘功能, 同时减少胆固醇生成, 避免过多皮质醇进入胎儿体内, 从而降低低出生体质量儿的发生风险。

本研究存在一些局限性: ①本研究为回顾性研究, CTD 患者开始服用 HCQ 的时间不同, 越早开始用药妊娠结局可能会越好, 故存在低估 HCQ 对母儿保护作用的可能性; ②样本量偏少, 且未行亚组分析。CTD 疾病种类较多, 各类 CTD 患者发生不良妊娠结局的风险不同。因此, 在接下来的工作中将进一步扩大样本量并按 CTD 的类别进行亚组分析, 分别明确 HCQ 对妊娠合并各类 CTD 的治疗作用。

4 结 论

多学科管理及治疗水平的提高, 尤其是近年来 HCQ 的使用, 明显改善了 CTD 患者的不良妊娠结局。本研究表明 HCQ 能有效降低 CTD 患者发生早产、妊娠期高血压和低出生体质量儿的风险。

参 考 文 献

- [1] Ryan SL, Bhattacharyya S. Connective tissue disorders in pregnancy[J]. *Neurol Clin*, 2019, 37(1): 121-129.
- [2] Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30(1): 63-80.
- [3] Kithier H, Heazell A, Bruce IN, et al. Adverse pregnancy outcomes and subsequent development of connective tissue disease in the UK: an epidemiological study[J]. *BJOG*, 2020, 127(8): 941-949.
- [4] Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, et al. Pregnancy outcomes in women with rare autoimmune diseases[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(12): 3314-3323.
- [5] Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, et al. Secular trends of pregnancies in women with inflammatory connective tissue disease[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(11): 1195-1202.
- [6] Kaplan YC, Ozaifati J, Nickel C, et al. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(5): 835-848.
- [7] Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 1996, 23(10): 1715-1718.
- [8] Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus(SLE)[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(3): 411-419.
- [9] Dalal DS, Patel KA, Patel MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a brief review[J]. *J Obstet Gynecol India*, 2019, 69(2): 104-109.
- [10] Andreoli L, Gerardi MC, Fernandes M, et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(2): 164-176.
- [11] 寇 禧, 赵爱民. 羟氯喹应用于生殖免疫领域的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(3): 380-385.
- [12] Kou X, Zhao AM. Research progress of hydroxychloroquine in reproductive immunology[J]. *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2021, 41(3): 380-385.
- [13] Duan JN, Ma D, Wen XT, et al. Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: a Meta-analysis[J]. *Lupus*, 2021, 30(7): 1163-1174.
- [14] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaat P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(11): 3207-3211.
- [15] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. Tumor necrosis factor- α and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review[J]. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2017, 53(1): 40-53.
- [16] Rahman R, Murthi P, Singh H, et al. The effects of hydroxychloroquine on endothelial dysfunction[J]. *Pregnancy Hypertens Int J Women's Cardiovasc Health*, 2016, 6(4): 259-262.
- [17] Virdis A, Tani C, Duranti E, et al. Early treatment with hydroxychloroquine prevents the development of endothelial dysfunction in a murine model of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 277.
- [18] Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(1): 206.
- [19] 倪晓田. 人绒毛膜促性腺激素促进胎盘糖皮质激素屏障 11 β -HSD2 表达的机制研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010: 1-60.
- [20] Ni XT. Role of human chorionic gonadotropin in maintaining 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in human placental syncytiotrophoblasts[D]. Shanghai: Fudan University, 2010: 1-60.
- [21] Li HZ, Xu XH, Lin N, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(3): e21.
- [22] Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, et al. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice[J]. *Circulation*, 1997, 96(12): 4380-4384.

(责任编辑: 唐秋姗)