

复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识



复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组

通信作者: 吕良敬, Email: lu_liangjing@163.com, 电话: +86-21-53882133; 赵爱民, Email: zamzkh0526@126.com, 电话: +86-21-68383064; 乔杰, Email: jie.qiao@263.net, 电话: +86-10-82265080

【摘要】 风湿免疫病是导致复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)等妊娠并发症的最常见原因。免疫抑制剂在RSA合并风湿免疫病患者的防治方面疗效肯定,但由于缺乏相应的规范,过度治疗、超适应证使用等现象普遍存在。为了进一步规范免疫抑制剂的应用,风湿免疫学、妇产科学、生殖免疫学及生殖医学专家共同讨论,根据RSA合并常见风湿免疫病的防治现状、结合国内外最新的研究证据和进展,制定本共识,旨在为临床医师在临床实践中做出合理决策提供参考。

【关键词】 免疫抑制剂; 复发性流产; 风湿免疫病; 共识

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC0909002);国家自然科学基金面上项目(81671481)

指南注册号:IPGRP-2020CN040

Chinese experts consensus on application of immunosuppressants in recurrent spontaneous abortion complicated with rheumatic diseases

Chinese Experts Consensus Group on Application of Immunosuppressants in Recurrent Spontaneous Abortion Complicated with Rheumatic Diseases

Corresponding author: Lyu Liangjing, Email: lu_liangjing@163.com, Tel: +86-21-53882133; Zhao Aimin, Email: zamzkh0526@126.com, Tel: +86-21-68383064; Qiao Jie, Email: jie.qiao@263.net, Tel: +86-10-82265080

【Abstract】 Rheumatic diseases are the most common cause of pregnancy complications such as recurrent spontaneous abortion (RSA). Immunosuppressants have a positive effect in the prevention and treatment of RSA patients with rheumatic disease. However, due to the lack of standard, the phenomena of overtreatment and the use of off-label are common. In order to further standardize the application of immunosuppressants, the experts in rheumatology, obstetrics and gynecology, reproductive immunology and reproductive medicine were organized for a joint discussion. According to the current situation of prevention and treatment of RSA complicated with common rheumatic diseases, combined with the latest research evidence and progress, this consensus was formulated, which aims to provide reference for clinicians to make reasonable decisions in clinical practice.

【Key words】 Immunosuppressants; Recurrent spontaneous abortion; Rheumatic diseases; Consensus

Fund program: The National Key Research and Development Program of China (2017YFC0909002); General Program of National Natural Science Foundation of China (81671481)

Guide registration number: IPGRP-2020CN040

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20200419-00226

收稿日期 2020-04-20 本文编辑 王李艳

引用本文: 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(7): 527-534. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20200419-00226.



在妊娠状态下,母体产生的自身抗体和(或)自身反应性淋巴细胞以及某些细胞因子能攻击滋养层细胞、母-胎界面血管内皮细胞及胎儿细胞,影响胚胎的种植及其今后的生长发育,严重者可导致复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)、早产、胎儿生长迟缓(fetal growth retardation, FGR)、羊水过少、死胎、子痫前期/子痫、溶血、肝酶升高和低血小板综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, HELLP 综合征)等不良妊娠结局。其中以 RSA 最为常见。而与此同时,妊娠期雌激素水平上升可激活体液免疫途径,使得原有自身免疫病的活动度上升,病情进展,严重者可危及母婴生命。因此,妊娠合并风湿免疫病的免疫抑制治疗,在减少妊娠不良事件发生率、控制和降低妊娠期疾病活动度中尤为关键。常见的较易合并 RSA 的风湿免疫病有: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(Sjogren's syndrome, SS)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、未分化结缔组织病(undifferentiated connective tissue disease, UCTD)等。

近年来免疫抑制剂在妇产科及生殖领域的应用越来越广泛,尤其是在 RSA 合并风湿免疫病患者的防治方面疗效肯定,在反复种植失败、反复生化妊娠的治疗方面也取得了一定的疗效。但由于缺乏相应的规范,过度治疗、超适应证使用等现象普遍存在。为了进一步规范免疫抑制剂的应用,本刊组织了风湿免疫学、妇产科学、生殖免疫学及生殖医学专家共同讨论,根据我国 RSA 合并常见风湿免疫病的防治现状,结合国内外最新的研究证据和进展,制定本共识,旨在为临床医师在临床实践中做出合理决策提供参考。

一、RSA 合并风湿免疫病相关免疫指标的检测

在排除因夫妻染色体(基因)异常、女性生殖道解剖结构异常、内分泌系统紊乱、感染因素及出凝血功能异常引起的 RSA 等病因后,临床医师应仔细询问患者有无风湿免疫病相关病史,并可通过筛查有关免疫指标来初步判断 RSA 是否与风湿免疫病相关。常用的免疫指标包括:抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)谱[包括可提取核抗原抗体(extractable nuclear antigens, ENA)]、抗磷脂抗体(anti-phospholipid antibody, aPL)[包括狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体(anti-cardiolipin antibody, aCL) IgG/IgM/IgA 亚型、抗 β 2-

糖蛋白 1 抗体(anti- β 2-glycoprotein 1 antibody, anti- β 2GP1)] IgG/IgM/IgA 亚型、抗双链 DNA 抗体(anti-double strand DNA antibody, anti-dsDNA)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)、抗中性粒细胞抗体(anti-neutrophil cell antibody, ANCA)、补体 C3、C4、CH50、免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA、外周血淋巴细胞亚群计数、抗凝血酶、蛋白 S、蛋白 C 等。目前尚无大样本、多中心随机对照试验(RCT)研究证实细胞因子、外周血自然杀伤(NK)细胞及其他淋巴细胞亚群与 RSA 的发生相关。

二、妊娠期免疫抑制剂的选用

1. 妊娠期可以安全使用的免疫抑制剂:包括小剂量不含氟的糖皮质激素、羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SSZ)、硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、他克莫司(tacrolimus, FK506)、环孢素(cyclosporin A, CsA)等。

2. 环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC): CYC 在妊娠早期使用有致畸性和致流产性,只有在妊娠中、晚期病情严重,而其他免疫抑制剂无法控制的风湿免疫病患者中,为挽救患者的生命时才考虑使用。但临床医师仍需谨慎使用 CYC,同时考虑终止妊娠^[1-3]。

3. 生物制剂:目前有限的观察性研究结果表明肿瘤坏死因子抑制剂(anti-tumor necrosis factor inhibitors)虽可通过母-胎屏障,但在妊娠期使用未观察到明显的致畸事件。其中英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)可在胎儿体内聚集,而赛妥珠单抗(certolizumab)、依那西普(etanercept)穿透胎盘能力较弱。因体内留存的药物作用,为避免使用疫苗继发感染,国外指南建议应用过此类生物制剂的婴儿在出生后 6 个月内禁止接种减毒活疫苗。此外,根据临床试验、志愿者报告及上市后监测的数据,CD20 单抗(利妥昔单抗, rituximab)虽不增加畸形率,但会增加流产率,也可能与较为严重的风湿免疫病有关^[4];贝利单抗(belimumab)伴随药物联用因素,可能增加流产率及畸形率^[5];托珠单抗(tocilizumab)与甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)联用,可增加流产率,畸形率未见增加^[6];阿巴西普(abatacept)与 MTX 联用,可增加流产及畸形率。乌思奴单抗(ustekinumab)、阿那白滞素(anakinra)不增加流产及畸形率,但样本量小,且缺乏对照研究资料^[7]。

4. 妊娠期避免使用的药物:妊娠期应避免使

用 MTX、来氟米特 (leflunomide, LEF)、霉酚酸酯 (mycophenolatemofetil, MMF)、沙利度胺、雷公藤等。如有计划妊娠,建议 MTX 至少停药 3 个月,MMF 至少停药 6 周,沙利度胺至少停药 4 周,CYC、雷公藤至少停药半年以上,来氟米特可能至少停药 2 年或借助螯合剂(消胆胺或考来烯胺,cholestyramine)降低血药浓度至 $<0.02 \text{ mg/L}$,再考虑受孕^[8-10]。

5. 注意事项:①在选用免疫抑制剂或免疫调节剂前,需确认是否患有结核、乙型肝炎、丙型肝炎或乙肝病毒携带等传染病以及有其他类似的传染病史。②妊娠可引起大多数风湿免疫病患者在妊娠期间或分娩后出现病情活动,对于计划妊娠或已妊娠的风湿免疫病患者,建议进行生殖科、妇产科与风湿免疫科医师多学科协作诊治,以选择最佳受孕时机,选用妊娠期最合适的免疫抑制剂和治疗方案。

三、RSA 合并常见风湿免疫病患者妊娠期免疫抑制剂的应用

1. RSA 合并 SLE 患者妊娠期免疫抑制剂的应用:SLE 多见于育龄期女性,是一种自身免疫介导的结缔组织病,病变除累及重要脏器外,妊娠期常累及胎盘。SLE 导致不良妊娠的主要发病机制为内皮细胞损伤及与自身抗体相互作用形成血栓,并进一步激活炎症反应。研究表明,SLE 患者流产、死胎、死产、早产、FGR 以及子痫前期/子痫等不良妊娠的发生率明显高于正常人群,SLE 孕妇和胎儿以及新生儿发生严重并发症的风险也明显高于正常人群^[1-2]。既往有流产或死产病史者、受孕时伴有活动性肾炎、高血压和 aPL 阳性者的不良妊娠结局风险性将明显增加。因此,对 RSA 合并 SLE 患者妊娠期的管理除了进行抗血小板和抗凝治疗外,免疫抑制治疗也是必需的,免疫抑制剂应用的目的是控制 SLE 病情,改善妊娠结局。常用的免疫抑制剂包括 HCQ、糖皮质激素、AZA、CsA、他克莫司、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 等^[11-19]。

【专家观点和建议】对于 RSA 合并 SLE 患者免疫抑制剂给药方案如下:

① SLE 患者妊娠的条件是泼尼松维持剂量 $\leq 10 \text{ mg/d}$ (或等效的其它不含氟的糖皮质激素如泼尼松龙、甲基泼尼松龙等维持治疗)、病情缓解至少 12 个月以上、未应用免疫抑制剂或已停用 6 个月以上、或近期末使用妊娠期避免使用的免疫抑制剂、疾病静止的;计划妊娠及妊娠期继续维持之前的糖皮质激素用量而可保持疾病稳定或静止的。

② 对可耐受者,建议 RSA 合并 SLE 患者于计划妊娠前 3~6 个月开始服用 HCQ ($0.2\sim 0.4 \text{ g/d}$, 分 2 次服用),并在妊娠期持续服用 HCQ 直至至少产后 3 个月。

③ 未使用糖皮质激素的患者若无法耐受单纯服用 HCQ 或单纯服用 HCQ 时出现狼疮疾病活动,可考虑加用小剂量糖皮质激素 (泼尼松 $\leq 10 \text{ mg/d}$, 或等效的其它不含氟的糖皮质激素如泼尼松龙、甲基泼尼松龙等) 治疗。

④ 若 HCQ 及小剂量泼尼松仍无法控制狼疮活动,可考虑使用 AZA [$1.5\sim 2 \text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$], 分 2 次服用]、CsA [$3\sim 5 \text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$], 分 2 次服用] 或他克莫司 ($2\sim 3 \text{ mg/d}$, 每 12 h 服用 1 次) 等妊娠期相对安全的免疫抑制剂。

⑤ 妊娠期若狼疮出现中、重度活动或狼疮肾炎患者出现顽固性肾病综合征,可考虑静脉使用糖皮质激素 [如甲基泼尼松龙 $0.5\sim 1 \text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$ 静脉滴注]、IVIG [$400 \text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$], 连续输注 3~5 d] 和/或血浆置换等治疗。

⑥ 在多药治疗无效、狼疮活动严重的患者中,可于妊娠中、晚期使用 CYC ($500\sim 1000 \text{ mg/m}^2$, 每月 1 次静脉滴注),并考虑终止妊娠。

⑦ 妊娠期应严密监测患者血压是否升高,有无出现蛋白尿,血小板计数有无减少,肾功能是否异常,抗磷脂抗体谱、补体 C3、C4、CH50、抗双链 DNA 抗体等狼疮活动标志物是否波动,及时识别妊娠期高血压或子痫前期等妊娠期并发症及狼疮肾炎,预防子痫发生,保证母婴安全。

2. RSA 合并 APS 患者妊娠期免疫抑制剂的应用:APS 是一种全身性自身免疫性疾病,以循环中存在中高程度 aPL,伴有静脉或动脉血栓形成和/或 RSA、FGR、死胎、子痫前期和胎盘功能不全等不良妊娠结局以及不孕等为临床表现的一种综合征。APS 约 70% 的患者为女性,好发于育龄期。根据发病原因 APS 可以分为原发性和继发性。继发性 APS 可继发于 SLE 或其他系统性自身免疫性疾病。有 30%~80% SLE 患者合并 APS,其发生严重产科并发症和不良妊娠结局的风险大于单独 SLE 或 APS。与妊娠相关的 aPL 主要类型是 LA、aCL 和抗 $\beta 2$ -GP1 抗体,其中 LA 阳性者妊娠不良事件的发生率最高。妊娠合并 APS 发生并发症的发病率约为 30%。虽然目前的研究证实 APS 引起不良妊娠结局的最明确机制是母-胎界面的血栓形成,但也有研究证实 aPL 导致母-胎界面的炎症反应也可能是

APS 患者发生流产的发病机制。单纯的抗凝和抗血小板治疗仍然有 20%~30% 患者再次发生妊娠丢失。因此, RSA 合并 APS 的患者, 除核心的抗凝和抗血小板治疗外, 仍需考虑添加免疫抑制剂治疗, 如 HCQ 和糖皮质激素等^[20-21]。

【专家观点和建议】RSA 合并 APS 患者免疫抑制剂给药方案如下:

① 既往有反复血栓史的 APS 患者若单用抗凝抗血小板药物无效, 推荐联合使用 HCQ (0.2~0.4 g/d, 分 2 次服用)。HCQ 应于计划妊娠前 3 个月开始服用, 持续整个孕期。

② 若以上治疗方案无效或既往有血栓史 (尤其是曾有脑血管意外者)、LA、aCL、抗 β_2 -GP1 抗体双阳性或三阳性的 APS 患者, 可考虑在妊娠早期加用小剂量糖皮质激素 (如泼尼松 ≤ 10 mg/d 或等效的其它不含氟的糖皮质激素如泼尼松龙、甲基泼尼松龙等)。

③ 若联合使用 HCQ、小剂量糖皮质激素和抗凝抗血小板方案治疗仍无效, 需考虑采用 IVIG [400 mg/(kg·d), 连续输注 3~5 d] 或血浆置换等治疗方法治疗。

3. RSA 合并 SS 患者妊娠期免疫抑制剂的应用: SS 是一种主要累及全身外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病。SS 可根据表现不同分为原发性和继发性两类, 约各占 50%。抗 SSA (Ro) 和 SSB (La) 抗体是诊断 SS 较为特异的抗体。SS 患者中 80% 抗 SSA 抗体阳性, 50% 抗 SSB 抗体阳性。SS 患者妊娠时, 胎盘可作为靶器官而受到免疫损害, 造成胎盘功能障碍^[22]。SS 合并妊娠会增加妊娠并发症和胎儿丢失的风险, SS 患者和正常人群相比自然流产率和早产率均明显增加, 研究表明如 SS 同时合并 SLE 时, 自然流产率和早产率都显著增加。抗 SSA 和 (或) 抗 SSB 抗体阳性患者妊娠易导致胎儿和新生儿先天性心脏传导阻滞, 甚至引发胎儿心脏骤停, 其发病率为 2%, 且再次妊娠胎儿心脏骤停的风险明显增加。患儿死亡率为 30%, 即使能存活, 67% 患儿需安装心脏起搏器。抗 SSA 抗体是影响胎儿预后的标志物。如果 SS 同时合并 APS, 则流产、早产、溶血、肝酶升高、血小板减少、子痫和胎盘血肿的发病风险增加。研究显示在抗 SSA/Ro 抗体阳性的 SS 患者中使用 HCQ, 可减少胎儿先天性心脏传导阻滞的发病风险^[23]。

【专家观点和建议】对于 RSA 合并 SS 患者免疫抑制剂给药方案如下:

① 患者于计划妊娠前 3~6 个月需服用 HCQ (0.2~0.4 g/d, 分 2 次服用), 并在妊娠期持续服用 HCQ, 直至至少产后 3 个月。

② 若患者无法耐受 HCQ 或服用 HCQ 时出现疾病活动, 可考虑加用小剂量糖皮质激素 (泼尼松 ≤ 10 mg/d 或等效的其它不含氟的糖皮质激素如泼尼松龙、甲基泼尼松龙等)。

③ 妊娠期若出现明显脏器受累及血管炎, 可考虑静脉使用糖皮质激素 [甲基泼尼松龙 0.5~1.0 mg/(kg·d), 静脉滴注]、IVIG [400 mg/(kg·d), 连续输注 3~5 d] 和血浆置换等治疗, 必要时应终止妊娠。抗 SSA 和 (或) 抗 SSB 抗体阳性患者, 建议联合使用 HCQ 和小剂量糖皮质激素 (泼尼松 ≤ 10 mg/d 或等效的其它不含氟的糖皮质激素如泼尼松龙、甲基泼尼松龙等), 妊娠期需密切监测胎儿心率 (尤其是对有妊娠期发生过胎儿心脏传导阻滞病史再次妊娠者), 必要时做胎儿超声心动图。产后仍需密切随访新生儿是否出现心脏房室传导阻滞。对已明确诊断的胎儿先天性心脏传导阻滞者, 一度和二度心脏传导阻滞考虑口服地塞米松 4 mg/d, 但目前在妊娠期尚无明确有效的治疗方案能够逆转或阻止其进一步加重。

④ 继发性 SS 合并 RSA 者, 则按照原发病如 SLE、APS 等疾病选择免疫抑制剂给药方案。

4. RSA 合并 RA 妊娠期免疫抑制剂的应用: RA 是一种以关节病变为主的慢性全身自身免疫性疾病, 在妊娠期间病情常常减轻, 产后病情则常常反复。相关抗体中, RF 对诊断较为敏感, 而 anti-CCP 较为特异。妊娠时, 循环抗体及炎症因子可作用于胎盘或穿透胎盘屏障, 从而影响胚胎着床及其生长发育。因此, RA 患者 RSA、FGR 和胎膜早破的发病风险增加, RA 的疾病活动度与早产、小于胎龄儿、新生儿低体质量等密切相关^[24]。由于治疗 RA 的诸多免疫抑制剂具有致畸性, 因此, RSA 合并 RA 患者如有生育要求, 风湿免疫科、妇产科以及生殖医学科医生应及时沟通, 尽早对免疫抑制剂方案做出调整。依据病情, RSA 合并 RA 患者妊娠期常用的改善病情的药物有: HCQ 疗效肯定, 安全性高^[19]; SSZ、AZA、CsA、他克莫司等可在 RA 患者妊娠期使用, 但尚无大样本数据证实这些药物能改善 RA 患者的妊娠结局^[25]; 妊娠期 RA 疾病活动时, 小剂量糖皮质激素可有效降低疾病活动度, 生物制剂胎盘穿透率越低, 胎儿的安全性越高, 但生物制剂在 RSA 合并 RA 患者妊娠期使用能否改善妊娠结局仍存在争议^[16]。

【专家观点和建议】对于 RSA 合并 RA 患者免疫抑制剂给药方案如下:

① 若服用 MTX、LEF 等致畸药物且有妊娠计划,需及早改用其他妊娠期安全的、能改善病情的药物,待病情稳定再考虑妊娠。

② 首先考虑 HCQ (0.2~0.4 g/d, 分 2 次服用), 从计划妊娠开始服用, 并在妊娠期持续服用。

③ 妊娠期服用 HCQ 的 RA 患者如出现疾病活动, 可考虑加用小剂量糖皮质激素(泼尼松 ≤ 10 mg/d 或等效的其它不含氟的糖皮质激素如泼尼松龙、甲基泼尼松龙等)。

④ 若对 HCQ 不能耐受或无效, 可以选用 SSZ (<2 g/d, 分 1~2 次给药)、AZA [1.5~2.0 mg/(kg·d)]、CsA [3~5 mg/(kg·d), 分 2 次给药]、他克莫司 (2~3 mg/d, 分 2 次给药) 等药物控制 RA 疾病活动, 但对妊娠结局的影响尚不明确。

⑤ 妊娠前已持续使用抗肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂控制 RA 病情者, 可以考虑在妊娠期使用依那西普或赛妥珠单抗。

⑥ 若合并 SLE、APS, 则按照 SLE、APS 合并 RSA 者选择免疫抑制剂。

5. RSA 合并 SSc 患者妊娠期免疫抑制剂的应用: SSc 亦称硬皮病, 是一种累及全身的自身免疫性疾病, 以微血管损害、纤维化和免疫系统紊乱为主要病理特点, 临床表现有皮肤硬化、雷诺氏现象、指端溃疡、肺间质病变、肺动脉高压等。根据病变累及范围, 可分为全身性 SSc、局限性 SSc 和无皮肤累及型 SSc。SSc 患者妊娠时容易出现流产、子痫前期、FGR、早产、低体质量儿等不良妊娠结局。尤其当 SSc 患者合并肺动脉高压、肺间质病变时, 更易出现流产等妊娠不良事件。然而, 治疗 SSc 常用的免疫抑制剂大多有致畸性, 如 CYC、MTX、MMF 等, 而对 SSc 有效的且妊娠期安全的免疫抑制剂, 如 AZA、CsA 等, 目前尚无大样本的临床研究证实其对改善妊娠结局有效^[14]。

【专家观点和建议】对于 RSA 合并 SSc 患者免疫抑制剂给药方案如下:

① 如 SSc 患者合并肺动脉高压(右心导管下测量肺动脉压力 ≥ 25 mmHg)、严重间质性肺病(用力最大吸气量 < 1 L)、心力衰竭、慢性肾功能不全(肌酐 > 2.8 mg/dL)等严重并发症, 则建议避孕或尽早终止妊娠。

② 可以考虑使用小剂量糖皮质激素(泼尼松 ≤ 10 mg/d 或等效的其它不含氟的糖皮质激素如泼尼

松龙、甲基泼尼松龙等)、AZA [1.5~2.0 mg/(kg·d)]、CsA [3~5 mg/(kg·d), 分 2 次给药]、他克莫司 (2~3 mg/d, 分 2 次给药) 等免疫抑制剂控制 SSc 疾病活动度, 但应注意潜在的肾脏毒性, 避免肾危象。

③ 针对严重、多药无效的 SSc 患者, 妊娠中、晚期可以使用 CYC (500~1000 mg/m², 每月 1 次静脉滴注) 控制病情, 并考虑及时终止妊娠。

④ 尽量减少糖皮质激素的使用, 避免早产和高血压危象的发生。

6. RSA 合并 UCTD 患者妊娠期免疫抑制剂的应用: UCTD 指具有 1 种以上结缔组织病的症状或体征, 伴 1 种以上自身抗体(如抗核抗体、抗 U1RNP 抗体、抗 dsDNA 抗体等)阳性, 但不符合任何其他结缔组织病的诊断标准, 病程至少在 1 年以上的自身免疫病(autoimmune diseases, AID)。UCTD 育龄期女性多见, 性别与发病有关, 男女比例为 1:6~1:4。患者体内存在的自身抗体或细胞因子在妊娠期会影响胎盘功能, 增加不良妊娠结局的发生率。Spinillo 等^[26-27]一项含 2458 个样本的队列研究显示, UCTD 与对照组发生妊娠不良事件的比值比为 2.81 (95% CI=1.29~6.18), 差异有统计学意义。UCTD 对妊娠和胎儿的影响明确, 包括 1 次流产 (39.00%)、2 次以上流产 (9.50%)、死产 (3.23%)、子痫 (11.29%)、胎儿发育迟缓 (8.06%)、早产 (3.23%)、先天性心脏传导阻滞、新生儿狼疮等^[26-27]。与此同时, 妊娠会增加 UCTD 转化为 SLE、APS、SS、炎症性肌病、硬皮病等疾病的风险。UCTD 患者在妊娠过程中可能出现严重并发症, 如血小板进行性减少或血栓性血小板减少性紫癜、心肌炎、非特异性间质性肺病、心血管疾病、血管炎、心包填塞、肝损害等。因此, 要重视 RSA 人群 UCTD 的筛查和诊断^[28]。RSA 合并 UCTD 妊娠期常用的免疫抑制剂有: HCQ、糖皮质激素、AZA、CsA、他克莫司和 IVIG 等^[11, 29-30]。

【专家观点和建议】对于 UCTD 合并 RSA 患者免疫抑制剂给药方案如下:

① 建议患者于计划妊娠前 3~6 个月服用 HCQ (0.2~0.4 g/d, 分 2 次服用), 有结缔组织病(connective tissue disease, CTD)转化倾向的 UCTD 患者则加用小剂量糖皮质激素(泼尼松 ≤ 10 mg/d 或等效的其它不含氟的糖皮质激素如泼尼松龙、甲基泼尼松龙等), 并在妊娠期持续使用, 至少产后使用 3 个月。

② 若患者无法耐受 HCQ 或服用小剂量糖皮质激素和 HCQ 时出现疾病活动, 可考虑使用 AZA [1.5~2.0 mg/(kg·d)]、CsA [3~5 mg/(kg·d), 分 2 次

给药]、他克莫司(2~3 mg/d,分2次给药)等。

③ 妊娠期若疾病进展或发生免疫相关严重并发症时,可考虑静脉使用糖皮质激素[甲基泼尼松龙 0.5~1.0 mg/(kg·d),静脉滴注]、IVIG[400 mg/(kg·d),连续输注 3~5 d]和血浆置换等治疗。

④ 妊娠期若疾病转化为 CTD 时,可按 SLE、APS、RA 及 SSc 等 CTD 合并妊娠处理。

四、不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)患者妊娠期免疫抑制剂的应用

虽然目前研究认为 URSA 的发生与母-胎免疫耐受失衡有关,被认为是一种同种免疫病,但其发病机制尚不完全清楚^[31],由于病因及发病机制不明,对 URSA 的治疗目前仍缺乏公认的有效的治疗手段。尚无足够的证据表明免疫治疗有效,比如丈夫或无关个体的淋巴细胞主动免疫治疗和 IVIG、CsA、糖皮质激素以及 HCQ 等治疗方法^[32-42],仍然需要通过大样本、多中心 RCT 研究来证实上述方法的有效性,或探索其他治疗方法。

【专家观点和建议】对于 URSA 患者免疫抑制剂的应用:

不推荐免疫抑制剂、免疫调节剂如糖皮质激素、HCQ、IVIG、CsA、淋巴细胞主动免疫治疗等作为 URSA 的常规治疗方案,除非在取得患者知情同意的情况下进行临床试验。

五、免疫抑制剂不良反应的监测

① 服用各类免疫抑制剂时,需注意休息,重视个人卫生、注意洗手、食品和用水安全以及灭毒疫苗接种等措施,预防感染。

② 长期服用糖皮质激素,建议补充维生素 D、钙片,根据情况加用保护胃黏膜的药物,同时应注意监测血压、血糖、体质量变化。

③ 长期服用 HCQ,应注意患者的视力、视野变化,可在服药前行基线眼科评估,排除眼底病变,在服药 5 年后每年行眼科评估^[43]。肥胖等高危患者应每年检查眼底。同时,注意监测患者肝肾功能等指标。

④ 长期服用柳氮磺吡啶,建议补充叶酸,同时定期监测患者血常规、肝肾功能等指标。

⑤ 长期服用硫唑嘌呤,可在服用前进行硫唑嘌呤代谢基因[硫唑嘌呤甲基转移酶(thiopurinemethyltransferase, TPMT)]检测,根据患者 TPMT 活性进一步调整硫唑嘌呤剂量,避免过度骨髓抑制^[44]。同时,需注意开始服药的 4~8 周每周监测患者血常

规、肝功能等指标。

⑥ 长期服用 CsA、他克莫司等钙调磷酸酶抑制剂,需注意监测血压、血糖、体质量变化,定期监测患者肝肾功能、电解质、钙磷镁代谢等指标。必要时检测血药浓度。

⑦ 如患者有病毒性肝炎,尤其是乙型肝炎、丙型肝炎病史或病毒携带者,长期应用免疫抑制剂应密切监测病毒复制情况和肝功能变化,必要时进行抗病毒治疗,同时与消化科、感染科医师共同讨论制定抗病毒方案。

⑧ 对于合并结核病或有结核病史者也应谨慎使用免疫抑制剂,如必须使用则需加强监测。

执笔专家:吕良敬(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科),赵爱民(上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科)

复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组专家名单

风湿免疫病学专家(按姓氏汉语拼音排序):毕黎琦(吉林大学中日联谊医院)、陈旭艳(厦门医学院附属第二医院)、戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院)、林禾(福建省立医院)、吕良敬(上海交通大学医学院附属仁济医院)、穆荣(北京大学人民医院)、任天丽(无锡市第二人民医院)、徐建华(安徽医科大学附属第一医院)、张江林(中国人民解放军总医院(301)医院)、张缪佳(江苏省人民医院)、朱静(四川省人民医院)、朱平(空军军医大学西京医院)、左晓霞(中南大学湘雅医院)

妇产科学及生殖医学专家(按姓氏汉语拼音排序):鲍时华(上海市第一妇婴保健院)、陈子江(山东大学附属生殖医院)、狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、杜美蓉(复旦大学附属妇产科医院)、高玉平(上海交通大学医学院附属新华医院)、古航(海军军医大学长海医院)、何畏(陆军军医大学第一附属医院)、金莉萍(上海市第一妇婴保健院)、康晓敏(云南省第一人民医院)、李淑萍(南京中医药大学附属常州市中医院)、林建华(上海交通大学医学院附属仁济医院)、刘嘉茵(江苏省人民医院)、刘兴会(四川大学华西第二医院)、乔宠(中国医科大学盛京医院)、乔杰(北京大学第三医院)、孙赞(上海交通大学医学院附属仁济医院)、王海燕(北京大学第三医院)、韦相才(广东省妇幼保健院)、张弘(苏州大学附属第二医院)、张建平(中山大学孙逸仙纪念医院)、张松英(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、张学红(兰州大学第一医院)、

赵爱民(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郑鹏生(西安交通大学第一医院)、周黎明(宁波市妇女儿童医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Clowse MEB, Magder LS, Witter F, et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(2): 514-521. DOI: 10.1002/art.20864.
- [2] Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega H, et al. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 27(1): 41-46. DOI: 10.1007/s10067-007-0649-3.
- [3] Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy[J]. *Lupus*, 2005, 14(8): 593-597. DOI: 10.1191/0961203305lu2169oa.
- [4] Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab[J]. *Blood*, 2011, 117(5): 1499-1506. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295444.
- [5] Kumthekar A, Danve A, Deodhar A. Use of belimumab throughout 2 consecutive pregnancies in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(9): 1416-1417. DOI: 10.3899/jrheum.170327.
- [6] Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46(2): 238-245. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.004.
- [7] Levy RA, de Jesús GR, de Jesús NR, et al. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(10): 955-963. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.014.
- [8] Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study[J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 66(5): 1101-1110. DOI: 10.1002/art.38368.
- [9] de Man YLA, Hazes JMW, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(11): 3196-3206. DOI: 10.1002/art.24914.
- [10] Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(7): 2085-2094. DOI: 10.1002/art.34419.
- [11] Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3): 476-485. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
- [12] Clowse MEB, Magder L, Witter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(11): 3640-3647. DOI: 10.1002/art.22159.
- [13] Koh JH, Ko HS, Kwok S, et al. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2014, 24(2): 210-217. DOI: 10.1177/0961203314555352.
- [14] Basso M, Ghio M, Filaci G, et al. A case of successful pregnancy in a woman with systemic sclerosis treated with cyclosporin[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(10): 1310-1311. DOI: 10.1093/rheumatology/keh319.
- [15] Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, et al. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine[J]. *Rheumatology*, 2013, 52(6): 1070-1076. DOI: 10.1093/rheumatology/kes425.
- [16] Al Maimouni H, Gladman DD, Ibañez D, et al. Switching treatment between Mycophenolate Mofetil and Azathioprine in lupus patients: indications and outcomes[J]. *Arthritis Care Res*, 2014, 66(12): 1905-1909. DOI: 10.1002/acr.22364.
- [17] Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Cyclosporine in the treatment of lupus nephritis including two patients treated during pregnancy[J]. *Clin Nephrol*, 1993, 40(3): 160-163.
- [18] Webster P, Wardle A, Bramham K, et al. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy[J]. *Lupus*, 2014, 23(11): 1192-1196. DOI: 10.1177/0961203314540353.
- [19] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice: Table 1[J]. *Rheumatology*, 2016, 55(9): 1698-1702. DOI: 10.1093/rheumatology/kev405.
- [20] Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(2): 271-273. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.078.
- [21] Sciascia S, Branch DW, Levy RA, et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment[J]. *ThrombHaemost*, 2016, 115(2): 285-290. DOI: 10.1160/TH15-06-0491.
- [22] 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. DOI: 10.3899/jrheum.121518.
- [23] Izmirly 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268.
- [24] Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, et al. Disease severity and pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: results from the organization of teratology information specialists autoimmune diseases in pregnancy project[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(8): 1376-1382. DOI: 10.3899/jrheum.140583.
- [25] GötestamSkorpen 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]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(5): 795-810. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.

- [26] Spinillo A, Beneventi F, Ramoni V, et al. Prevalence and significance of previously undiagnosed rheumatic diseases in pregnancy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6): 918-923. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-154146.
- [27] Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, et al. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(6): 631-632. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.05.008.
- [28] Ni R, Lu L. Comment on: Pregnancy and undifferentiated connective tissue disease: outcome and risk of flare in 100 pregnancies[J]. *Rheumatology*, 2020. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa065.
- [29] Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Jhangri G, et al. Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials[J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(1): 41-46.
- [30] Gomaa MF, Elkholy AG, El-Said MM, et al. Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(4): 757-762. DOI: 10.1007/s00404-014-3262-0.
- [31] Christiansen OB, Nielsen HS, Pedersen B. Active or passive immunization in unexplained recurrent miscarriage[J]. *J Reprod Immunol*, 2004, 62(1/2): 41-52. DOI: 10.1016/j.jri.2003.09.003.
- [32] Hutton B, Sharma R, Fergusson D, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review[J]. *BJOG*, 2007, 114(2): 134-142. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01201.x.
- [33] Stephenson MD, Kuttah WH, Purkiss S, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(9): 2203-2209. DOI: 10.1093/humrep/deq179.
- [34] Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, et al. Intravenous immune globulin: another disappointing treatment for recurrent pregnancy loss[J]. *BJOG*, 2015, 122(4): 500-508. DOI: 10.1111/1471-0528.13192.
- [35] ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss [J]. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018(2): hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
- [36] Pandey MK, Thakur S, Agrawal S. Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2004, 269(3): 161-172. DOI: 10.1007/s00404-003-0560-3.
- [37] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage[S]. RCOG Green-top Guideline No. 17, 2011: 1-18.
- [38] Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage[CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(2): CD000112. DOI: 10.1002/14651858.CD000112.pub2.
- [39] Liu Z, Xu H, Kang X, et al. Allogenic lymphocyte immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76(6): 443-453. DOI: 10.1111/aji.12511.
- [40] 陈雷宁, 裴毓雯, 欧湘红, 等. 异体淋巴细胞免疫治疗不明原因复发性流产巢式病例对照研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(4): 295-298.
- Chen LN, Qiu YW, Ou XH, et al. Allogeneic lymphocyte immunotherapy for primary unexplained recurrent miscarriage: a randomized nested placebo-controlled trial[J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2014, 30(4): 295-298.
- [41] Tang AW, Alfrevic Z, Turner MA, et al. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(7): 1743-1752. DOI: 10.1093/humrep/det117.
- [42] 唐传玲, 杜美蓉, 金莉萍, 等. 环孢素 A 通过活化粘着斑激酶信号通路促进人滋养细胞的体外生长[J]. *生殖与避孕*, 2014, 34(8): 623-627. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2014.08.0623.
- Tang CL, Du MR, Jin LP, et al. Cyclosporin a promotes the growth of human trophoblast cells *in vitro* via focal adhesion kinase signaling pathway[J]. *Reprod Contracep*, 2014, 34(8): 623-627. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2014.08.0623.
- [43] Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision)[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6): 1386-1394. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
- [44] Sanderson J, Ansari A, Marinaki T, et al. Thiopurine methyltransferase: should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? [J]. *Ann Clin Biochem*, 2004, 41(4): 294-302. DOI: 10.1258/0004563041201455.