

系统性红斑狼疮合并妊娠继发重度血小板减少的危险因素分析

黄菁梅*, 谢宝钊, 李水贤

作者单位: 543001 广西 梧州, 广西医科大学第七附属医院(梧州市工人医院)风湿免疫科

作者简介: 黄菁梅, 毕业于广西医科大学, 本科, 副主任医师, 主要研究方向为系统性红斑狼疮

* 通信作者, E-mail: huangjingmei71@163.com

【摘要】目的 探讨系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)合并妊娠继发重度血小板减少(sever thrombocytopenia, STP)的危险因素。**方法** 回顾性分析广西医科大学第七附属医院(梧州市工人医院)2014年1月至2019年12月收治的47例SLE合并妊娠患者的临床资料,应用多因素Logistic回归分析SLE合并妊娠继发STP的危险因素。**结果** 入组的患者中有11例继发STP,其中两组患者在骨髓巨核细胞减少以及血清催乳素(prolactin, PRL)水平差异上有统计学意义($P < 0.05$),经多因素Logistic回归分析显示,骨髓巨核细胞减少($OR: 9.600, 95\% CI: 2.358-39.089$)和 $PRL \geq 184.46 \text{ g/L}$ ($OR: 5.200, 95\% CI: 1.322-7.940$)是SLE合并妊娠继发STP的独立危险因素。**结论** 骨髓巨核细胞减少与血清 $PRL \geq 184.46 \text{ g/L}$ 为SLE合并妊娠患者继发STP的独立危险因素,对于这类患者临床上应给予重视,对于防治不良妊娠结局具有重要意义。

【关键词】 系统性红斑狼疮;妊娠;重度血小板减少

【中图分类号】 R 714.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2021)02-064-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.02.18

Risk factors of severe thrombocytopenia secondary to pregnancy in systemic lupus erythematosus

HUANG Jingmei*, XIE Baozhao, LI Shuixian

Department of Rheumatology and Immunology, The Seventh Affiliated Hospital of Guangxi Medical University (Wuzhou Workers Hospital), Wuzhou Guangxi 543001, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: huangjingmei71@163.com

【Abstract】Objective To explore the risk factors of systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with severe thrombocytopenia (STP) secondary to pregnancy. **Methods** The clinical data of 47 patients with SLE combined pregnancy who were admitted to The Seventh Affiliated Hospital of Guangxi Medical University (Wuzhou Workers Hospital) from January 2014 to December 2019 were retrospectively analyzed. The risk factors of SLE combined with secondary STP were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** 11 patients with secondary STP were included in the group. Among them, there were statistically significant differences in megakaryocyte reduction and serum prolactin (PRL) levels between the two groups ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the reduction of bone marrow megakaryocytes ($OR: 9.600, 95\% CI: 2.358-39.089$) and $PRL \geq 184.46 \text{ g/L}$ ($OR: 5.200, 95\% CI: 1.322-7.940$) were independent risk factors of SLE with pregnancy-induced STP. **Conclusion** Bone marrow megakaryocyte reduction and serum $PRL \geq 184.46 \text{ g/L}$ are independent risk factors for secondary STP in patients with SLE and pregnancy, which should be paid attention to clinically in these patients since they have important significance for preventing and treating adverse pregnancy outcomes.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; pregnancy; severe thrombocytopenia

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种由自身免疫介导,多系统受累的弥漫性结缔组织病,尤其好发于育龄期妇女。其病因复杂,目前尚无有效预防手段。以往 SLE 是妊娠的禁忌证,但随着风湿免疫学科的深入研究以及妇产科监护技术的发展,对现阶段的 SLE 患者进行疾病控制达到病情稳定后,患者可以安全地妊娠生育。尽管如此,SLE 患者妊娠后,其疾病有累及血液系统造成凝血功能异常的风险,特别是诱导重度血小板减少症(sever thrombocytopenia, STP) ($PLT < 30 \times 10^9/L$) 的发生,导致出现流产、早产、死胎和母体病情恶化的危险^[1-2],严重威胁母婴生命安全。本研究通过回顾性分析我院 47 例 SLE 合并妊娠患者的临床资料,探讨继发 STP 的危险因素,旨在在进一步提高 SLE 患者妊娠成功率或改善预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析广西医科大学第七附属医院(梧州市工人医院)2014 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 47 例 SLE 合并妊娠患者的临床资料。纳入标准:① 疾病符合《内科学》中关于 SLE 的诊断标准^[3], $PLT < 30 \times 10^9/L$,且 PLT 检查 > 2 次确诊为 STP;② 妊娠前 SLE 病情不活动,并保持稳定 ≥ 6 个月;③ 无合并心、肺、肾等重要脏器损害,停用细胞毒免疫制剂 ≥ 6 个月,使用小剂量糖皮质激素(泼尼松维持剂量 10 mg/d)维持治疗,24 h 尿蛋白定量 $< 0.5 g$ ^[4]。排除标准:① 合并微血管病性疾病者,外假性血小板减少、肺部感染、白血病、药物相关性血小板减少等其他原因导致血小板减少;② 精神异常,无法正常沟通者;③ 临床资料不全者。纳入的患者中,年龄 23~36 岁,平均 (29.41 ± 4.13) 岁,其中有 11 例 SLE 合并妊娠患者继发 STP,其余 36 例为无血小板减少的 SLE 合并妊娠患者。

1.2 方法

回顾性分析患者疾病情况及实验室检查资料,包括各系统受累情况、系统性红斑狼疮疾病活动指数评分(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI)、骨髓穿刺细胞形态学情况(骨髓涂片巨核细胞数目 < 7 个即表示巨核细胞减少^[5])。免疫学指标:包括抗 dsDNA 抗体、抗 nRNP 抗体、抗 SSA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 ARPA 抗体、抗磷脂抗体(aPLs)、抗心磷脂抗体(ACA)、抗核抗体(ANA)以及血清 C3、C4 补体。妊娠期激素:包括雌二醇(estradiol, E_2)、促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinising hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)等以及催乳素(prolactin, PRL)水平。

1.3 统计分析

应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计,分类资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验;定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验。相关性因素采用单因素分析,并通过 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)获取相关影响因素的最佳截断值;以多因素 Logistic 回归分析 SLE 合并妊娠继发 STP 的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 系统性红斑狼疮合并妊娠继发重度血小板减少症的单因素分析

入组的患者中有 11 例继发 STP,为 STP 组,其余 36 例患者未发生 STP,为非 STP 组。两组患者中,发生浆膜炎、关节炎、发热、皮肤黏膜受累、肾脏受累、血液系统受累以及骨髓巨核细胞减少较为多见,其中两组患者骨髓巨核细胞减少以及血清 PRL 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见下页表 1。

2.2 血清催乳素水平预测重度血小板减少症的 ROC 曲线分析

血清 PRL 水平预测 STP 的 AUC 面积分别为 0.896 (95% CI: 0.821-0.997),截断值为 184.46 g/L, $P = 0.045$,灵敏度为 92.9%,特异性为 62.6%,具有较高灵敏度和特异性。见下页图 1。

2.3 系统性红斑狼疮合并妊娠继发重度血小板减少症的多因素 Logistic 回归分析

经单因素分析中骨髓巨核细胞减少具有统计学意义,作为自变量,并结合 PRL 水平预测 STP 的 ROC 曲线的截断值,进行相关赋值(骨髓巨核细胞减少:是 = 0,否 = 1; $PRL \geq 184.46 g/L = 0$, $PRL < 184.46 g/L = 1$)。Logistic 回归分析显示:骨髓巨核细胞减少、 $PRL \geq 184.46 g/L$ 是 SLE 合并妊娠继发 STP 的独立危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见下页表 2。

3 讨论

妊娠会引起机体血液稀释,增加了外周组织血小板消耗,除此外生理性的血栓素 A2 释放增加将引起血小板聚集,出现母体血小板轻微降低,但并不会对母体及胎儿产生任何影响。然而血小板的进一步降低对机体的凝血功能、母胎围产期出血的风险也将渐渐提高^[6]。而 SLE 患者因自身 T 淋巴细胞功能受到损害,B 淋巴细胞功能亢进,由此造成机体免疫功能紊乱而诱导各种自身抗体产生。多项研究报道表示,妊娠期间雌激素水平显著升高,会增加脾脏功能对血小板的吞噬和破坏,增加 SLE 活动风险,使 SLE 由静止期向活动期进展,进而累及肾脏、神经和血液系统^[7]。一旦血液系统受累,将会破坏血小板的正常形态功能。因此 STP 合并妊娠患者将对母胎围产期出血的风险更高,预后不良者更是被列为不宜妊娠范畴,在妊娠早中期即被采取措施终止妊娠。

有多项研究报道,SLE 并发血小板减少与疾病活动度、aPLs、ACA、ANA 及 C3、C4 补体等有关^[8-10]。本研究 SLE 合并妊娠患者继发 STP 组与非 STP 组的 SLEDAI 评分、ACA、ANA 含量及低补体血症相比差异无统计学意义,这与黄荣军等^[11]研究结果相似,提示 SLEDAI 评分、ACA 以及低补体血症与 SLE 合并妊娠继发 STP 患者的危险因素无关。但本研究仅对 47 例患者进行研究,样本量较少,结果可信度仍有待进一步扩大样本量进行研究。自身抗体检测对 SLE 继发血小板减少、肾脏受累等的诊断具有重要价值。同时有多项文献证实 aPLs 与血小板减少具有相关性^[12],但在本研究结果显示,aPLs 阳

表 1 SLE 合并妊娠继发 STP 的单因素分析

因素	STP 组(<i>n</i> = 11)	非 STP 组(<i>n</i> = 36)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
SLEDAI 评分(分)	14.25 ± 3.23	12.57 ± 3.12	1.551	0.128
浆膜炎(<i>n</i> = 11)	4(36.36)	7(63.64)	0.567	0.451
关节炎(<i>n</i> = 22)	5(22.73)	17(77.27)	0.165	0.685
发热(<i>n</i> = 15)	6(40.00)	9(60.00)	3.385	0.066
颧部红斑(<i>n</i> = 22)	7(31.82)	15(68.18)	0.113	0.736
皮肤黏膜受累(<i>n</i> = 10)	4(40.00)	6(60.00)	1.952	0.162
肾脏受累(<i>n</i> = 21)	8(38.10)	13(61.90)	3.209	0.073
血液系统受累(<i>n</i> = 23)	8(34.78)	15(65.22)	2.129	0.145
骨髓巨核细胞减少(<i>n</i> = 15)	9(60.00)	6(40.00)	13.597	<0.001
免疫抑制剂 [△] 使用(<i>n</i> = 28)	6(21.43)	22(78.57)	0.001	0.970
抗 dsDNA 抗体(<i>n</i> = 25)	7(28.00)	18(72.00)	0.201	0.654
抗 nRNP 抗体(<i>n</i> = 19)	5(26.32)	14(73.68)	0.151	0.698
抗 SSA 抗体(<i>n</i> = 30)	9(30.00)	21(70.00)	1.124	0.289
抗 Sm 抗体(<i>n</i> = 11)	4(36.36)	7(63.64)	0.567	0.451
抗 ARPA 抗体(<i>n</i> = 7)	4(57.14)	3(42.86)	3.245	0.072
aPLs(<i>n</i> = 7)	2(28.57)	5(71.43)	0.000	1.000
ANA(<i>n</i> = 44)	11(25.00)	33(75.00)	0.081	0.776
ACA(<i>n</i> = 9)	4(44.44)	5(55.56)	1.489	0.222
低补体血症(<i>n</i> = 17)	7(41.18)	10(58.82)	3.268	0.071
E ₂ (pmol/L)	2 360.25 ± 643.13	2 373.12 ± 656.27	0.057	0.955
LH(m/L)	873.64 ± 244.72	934.58 ± 301.56	0.610	0.545
FSH(m/L)	38.37 ± 11.41	36.62 ± 11.75	0.435	0.666
T(nmol/L)	2.57 ± 0.60	2.33 ± 0.48	1.368	0.178
PRL(g/L)	227.82 ± 61.53	164.82 ± 55.71	3.205	0.002

注：[△]表示环孢素、硫唑嘌呤、他克莫司等免疫抑制剂。

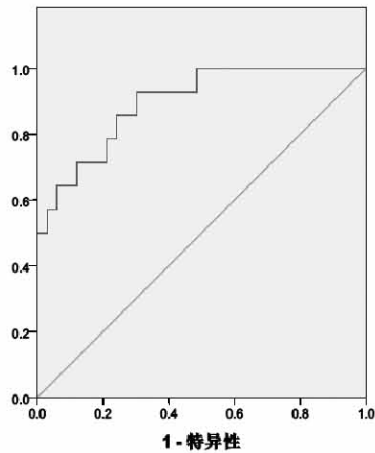


图 1 血清 PRL 水平预测 STP 的 ROC 曲线

表 2 影响 SLE 合并妊娠继发 STP 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR(95% CI)
骨髓巨核细胞减少	2.262	14.348	<0.001	9.600(2.358,39.089)
PRL \geq 184.46 g/L	1.649	9.370	0.006	5.200(1.322,7.940)

性率在两组患者中的差异无统计学差异。其原因可能为 SLE 合并妊娠继发 STP 的机制可与多种机制相关,包括免疫性血小板减少、淋巴细胞增生性疾病、抗磷脂综合征、溶血尿毒症综合征、血栓性微血管病、继发性噬血性淋巴组织细胞增生症等,其中部分类型在理论上与

aPLs 并无显著关系。同时也有不同文献对血小板减少与抗 dsDNA、抗 Sm、抗 RNP 等自身抗体的关系报道不一^[13-14],在本研究中其相关性并未得到证实。

母体的妊娠过程在免疫学角度观察,其本身即是一种异体移植过程,胎儿能健康发育是基于母体内发生的一系列复杂的免疫反应,产生了母体对胎儿的免疫耐受。SLE 的实质为机体自身免疫过度,妊娠更是加重了自身免疫反应,最终影响 SLE 病情变化。PRL 是母体妊娠过程中产生的一种与 SLE 病情关系密切的激素,近年来愈多研究表明 PRL 与各类自身免疫性疾病关系密切,其最直接原因为淋巴细胞自身可进行合成并分泌 PRL。本研究显示 PRL \geq 184.46 g/L 为 SLE 合并妊娠患者继发 STP 的独立危险因素。徐成康等^[15]对 50 例高催乳素血症患者报道中指出,当 PRL>200 g/L 时,能够起到抑制杀伤淋巴细胞增多的作用,抑制淋巴细胞减少,此时患者机体的体液免疫功能处于亢进状态。PRL 导致 STP 的机制可能为,妊娠导致 PRL 水平变化影响 NK 细胞和 LKA 细胞的活性,刺激了机体免疫应答,导致细胞免疫和体液免疫异常,使介导的血小板过度杀伤和(或)降低血小板生成^[16-17]。大量研究表明,除雌激素外妊娠期患者体内 PRL 的水平变化将诱发或加重 SLE 的病情进展,发生妊娠高血压、肺栓塞、肺间质性病变、贫血、中重度血小板减少及狼疮脑病等并发症^[18-20]。因此重视 SLE 合并妊娠患者体内 PRL 水平变化并及时采取干预措施对预防 STP 具有重要价值。

骨髓巨核细胞成熟后可释放血小板,本研究中发现

骨髓巨核细胞减少为 SLE 合并妊娠患者继发血小板减少的危险因素,这可能与 SLE 妊娠患者体内的抗血小板生成素(thrompoietin,TPO)抗体^[21]、抗巨核细胞抗体^[22]和 TPO 受体(thrompoietin c-mpl,c-mpl)抗体^[23]有关,其具体机制目前尚未定论。有研究表明抗 TPO 抗体可抑制巨核细胞膜表面 TPO 受体结合,体外阻止巨核细胞形成集落,抑制了巨核细胞分化成熟。此外,抗 TPO 受体抗体可利用 Fc 受体依赖或补体依赖方式介导细胞毒作用,进而杀伤骨髓中的巨核细胞^[24-25];巨核细胞表面亦可被抗巨核细胞抗体结合,阻碍了巨核细胞成熟^[22,26]。赵丽丹等^[27]研究中利用 ROC 曲线分析了 35 例 SLE 合并中 STP 患者的骨髓巨核细胞,结果显示骨髓巨核细胞计数 <20/玻片的患者其临床疗效较差。说明了骨髓巨核细胞降低可能是 SLE 继发 STP 的危险因素。有研究显示 c-mpl 是治疗血小板减少的理想靶点,促 c-mpl 激动剂可增加骨髓巨核细胞的增殖分化功能,促进血小板的生成^[28-29]。国外有学者表示促 c-mpl 激动剂对 SLE 继发难治性血小板减少症的治疗效果显著^[30]。本研究尚未对抗 c-mpl 抗体进行检测,其对 SLE 合并妊娠患者继发 STP 的影响值得进一步研究。

综上所述,骨髓巨核细胞减少与血清 PRL ≥ 184.46 g/L 为 SLE 合并妊娠患者继发 STP 的独立危险因素,对于这类患者临床上应给予重视,对于防治不良妊娠结局具有重要意义。

【参考文献】

- [1] 王新茹. 妊娠合并血小板减少症的妊娠结局 [J]. 河北医药, 2015, 37(7): 1051-1053.
- [2] 肖华蓉. 血小板减少对妊娠结局的影响 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(9): 32-35.
- [3] 王辰, 王建安. 内科学(八年制) [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1169-1178.
- [4] 王芬. 系统性红斑狼疮合并妊娠研究进展 [J]. 临床荟萃, 2015, 30(9): 1066-1069.
- [5] 卢兴国. 骨髓细胞学和病理学 [M]. 北京: 科学出版社, 2008: 419.
- [6] 王秀娟, 赵芳, 刘颖, 等. 辅助型 T 细胞相关细胞因子在特发性血小板减少性紫癜模型小鼠中的变化和意义 [J]. 血栓与止血学, 2017, 23(6): 901-903.
- [7] 侯瑞. 妊娠合并系统性红斑狼疮并发重度血小板减少的临床病例分析报告 [D]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [8] 张雅西, 覃永亮, 路慧莎, 等. 特发性血小板减少性紫癜与抗核抗体和抗心磷脂抗体的关系探讨 [J]. 血栓与止血学, 2014, 20(5): 232-234.
- [9] 代荣琴, 张金彪. 血小板检测参数与系统性红斑狼疮疾病活动的相关性分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(5): 121-124.
- [10] 吴天歌, 韩立帅, 杨晓帆, 等. 系统性红斑狼疮合并血栓性血小板减少性紫癜危险因素及临床分析 [J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(7): 472-475.
- [11] 黄荣军, 文静, 高静琳, 等. 系统性红斑狼疮患者并发中重度血小板减少症的疗效观察及相关因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(10): 1619-1622.
- [12] 李邹, 顾健. 系统性红斑狼疮与免疫炎性易栓症 [J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(5): 1499-1502.

- [13] 尹芳蕊, 庞春艳, 吕凤凤, 等. 抗核小体抗体、抗 C1q 抗体和抗双链 DNA 抗体在狼疮肾炎诊断中的意义 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(4): 757-761.
- [14] 宋睿, 叶萍, 魏朝晖, 等. 抗双链 DNA 抗体与系统性红斑狼疮临床表型的相关性及 4 种试剂盒效能比较 [J]. 检验医学, 2017, 32(4): 316-321.
- [15] 徐成康, 黄建昭, 潘逸航, 等. 高催乳素血症患者全身免疫状态的变化及其意义 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2003, 24(z1): 165-167.
- [16] 申星, 程芳芳, 常舒婷, 等. 外周血自然杀伤细胞比例在原发性免疫性血小板减少症中临床意义 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(1): 48-51.
- [17] 范秋霞, 王春美, 盛光耀. NK 细胞在儿童免疫性血小板减少症发病和治疗中的意义 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2014, 19(4): 210-212.
- [18] 于彩霞, 王会芳, 胡哲英. 探讨血清雌三醇和人胎盘催乳素水平与高危妊娠的关系 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(2): 150-152.
- [19] 李锋, 冯树芳, 徐金华, 等. 催乳素对系统性红斑狼疮患者单一核细胞产生 IgG 和抗 dsDNA 抗体的影响 [J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(1): 32-34.
- [20] 戴渊, 吴毅梅, 郑东辉, 等. 血清泌乳素与系统性红斑狼疮患者肾损害的相关性 [J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(7): 1437-1438, 1441.
- [21] Fabrizio V, Silvia V, Fabiana T, et al. Serum thrombopoietin and cMpl expression in thrombocytopenia of different etiologies [J]. Hematol Rep, 2014, 26, 6(1): 4996.
- [22] 罗雄燕, 武丽君, 陈龙, 等. 巨核细胞成熟障碍和抗巨核细胞抗体在系统性红斑狼疮患者伴发血小板减少中的作用 [J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(7): 508-509, 后插 1.
- [23] 林星光, 乌剑利, 李伟, 等. 妊娠合并重度血小板减少 96 例临床分析 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(5): 576-580.
- [24] Vianello F, Vettore S, Tezza F, et al. Serum thrombopoietin and cMpl expression in thrombocytopenia of different etiologies [J]. Hematology Reports, 2014, 6(1): 4996.
- [25] 杨拓, 赖僊, 赵丽巧, 等. 抗血小板生成素抗体及抗血小板生成素受体抗体在系统性红斑狼疮血小板减少中的研巧进展 [J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(7): 499-502.
- [26] Liu X G, Hou M. Immune thrombocytopenia and B-cell-activating factor/A proliferation-inducing ligand [J]. Seminars in Hematology, 2013, 50(Suppl 1): S89-99.
- [27] Zhao L, Xu D, Qiao L, et al. Bone marrow megakaryocytes may predict therapeutic response of severe thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Journal of Rheumatology, 2016, 43(6): 1038-1044.
- [28] 王维娟, 李向培. 抗血小板生成素及其受体抗体在系统性红斑狼疮并发血小板减少发病机制中的作用 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(2): 156-160.
- [29] 徐倩, 周敏. 血小板生成素受体激动剂儿童用药的研究进展 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(5): 229-231.
- [30] Maria, José, Moreno, et al. Thrombopoietin-receptor agonist as a treatment of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus [J]. Reumatología Clínica (English Edition), 2016, 12(1): 57.