

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.09.005

❖ 临床研究 ❖

# 羟氯喹联合小剂量阿司匹林对未分化结缔组织病合并复发性流产患者妊娠结局的影响

李思吟<sup>1,2</sup>, 刘毅<sup>1</sup>

(1. 四川大学华西医院风湿免疫科, 四川 成都 620041; 2. 绵阳市中心医院风湿免疫科, 四川 绵阳 621000)

**【摘要】目的:** 观察羟氯喹 (HCQ) 联合小剂量阿司匹林对未分化结缔组织病 (UCTD) 合并复发性流产 (RSA) 患者妊娠结局的影响。**方法:** 60 例 UCTD 合并 RSA 患者, 根据患者是否接受治疗将其分为治疗组和对照组, 每组各 30 例。治疗组患者使用 HCQ 联合小剂量阿司匹林治疗, 对照组患者未使用药物治疗。比较两组临床症状转归、妊娠期并发症 (妊娠高血压、羊水减少、胎膜早破、胎盘前置)、妊娠结局 (流产率、早产率、胎儿宫内发育迟滞率、小于胎龄儿发生率)、新生儿情况 (新生儿 Apgar 评分及体重) 等。**结果:** 治疗组临床改善率 (93.33%) 高于对照组 (73.33%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组妊娠期并发症发生率 (7.14%) 低于对照组患者 (32.00%) ( $P < 0.05$ ); 治疗组不良妊娠结局发生率 (10.71%) 低于对照组患者 (36.00%) ( $P < 0.05$ ); 观察组新生儿平均 Apgar 评分高于对照组, 且平均体重高于对照组 (均  $P < 0.05$ ); 两组不良反应比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** HCQ 联合小剂量阿司匹林治疗 UCTD 合并 RSA 可减少患者妊娠并发症, 改善妊娠结局且安全可靠, 值得推广应用。

**【关键词】** 羟氯喹; 阿司匹林; 未分化结缔组织病; 复发性流产; 不良妊娠结局

**【中图分类号】** R593.2 **【文献标志码】** A

## Effect of hydroxychloroquine combined with low-dose aspirin on pregnancy outcome of recurrent abortion in patients with undifferentiated connective tissue disease

LI Si-yin<sup>1,2</sup>, LIU Yi<sup>1</sup>

(Department of Rheumatology and Immunology, 1. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 620041; 2. Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To observe the effect of hydroxychloroquine (HCQ) combined with low-dose aspirin on pregnancy outcome of recurrent spontaneous abortion (RSA) in patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). **Methods:** 60 patients with UCTD and RSA were included in this study. They were divided into control group and treatment group according to the patient's wishes, with 30 cases in each group. The treatment group was treated with HCQ combined with low-dose aspirin, patients in the control group did not receive any drug treatment. The treatment effect, complications of pregnancy (hypertension in pregnancy, decreased amniotic fluid, premature rupture of membranes, placental previa), pregnancy outcome (abortion rate, premature delivery rate, fetal intrauterine retardation rate, and incidence of Small-for-gestational-age infants), and neonates (Apgar score and weight of neonates) were compared between the two groups. **Results:** The clinical improvement rate of the treatment group (93.33%) was higher than that of the control group (73.33%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The pregnancy complication rate (7.14%) in the treatment group was lower than that of the control group (32.00%,  $P < 0.05$ ). The incidence of adverse pregnancy outcomes in the treatment group (10.71%) was lower than that in the control group (36.00%,  $P < 0.05$ ). The average Apgar score of newborns in the treatment group was higher than that in the control group, and the average weight was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** HCQ combined with low-dose aspirin in the treatment of UCTD complicated with RSA can reduce pregnancy complications, improve pregnancy outcomes and is safe and reliable. It is worth popularizing and applying.

**【Key words】** Hydroxychloroquine; Aspirin; Undifferentiated connective tissue disease; Recurrent spontaneous abortion; Adverse pregnancy outcomes

基金项目: 四川省卫生健康委医学科技项目 (21PJ180)

作者简介: 李思吟 (1982 -), 女, 副主任医师。E-mail: 14919518@qq.com

通讯作者: 刘毅, 博士, 教授。E-mail: yiliu8999@wchscu.cn

未分化结缔组织病(undifferentiated connective tissue disease,UCTD)是一种临床常见的结缔组织病(CTD),以育龄期女性多见。大量研究<sup>[1-2]</sup>显示,UCTD患者出现复发性流产(recurrent spontaneous abortion,RSA)、先兆子痫、宫内发育迟滞、早产及小于胎龄儿的风险增加。作为治疗CTD的经典基础用药,羟氯喹(HCQ)因其具有调节免疫及良好的安全性在妊娠期得到广泛使用。另外,基于UCTD与系统性红斑狼疮(SLE)+/-抗磷脂抗体综合征(APS)具有相似胎盘血管血栓形成的发病机制,阿司匹林目前也被广泛应用于CTD患者妊娠期的治疗。目前已有使用HCQ联合阿司匹林治疗UCTD合并RSA临床研究,但尚未有结局报道<sup>[3]</sup>。但在临床中,UCTD患者可能会因用药顾虑而拒绝药物治疗,常引起不良妊娠结局。本研究拟通过观察UCTD合并RSA患者妊娠期使用HCQ联合小剂量阿司匹林治疗,研究其临床症状的转归、妊娠并发症发生率、不良妊娠结局发生率及安全性等问题。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入2020年1月至2021年6月于绵阳市中心医院风湿免疫科门诊收治的60例妊娠期UCTD合并RSA患者作为研究对象,以妊娠结束为研究终点。诊断标准:UCTD目前缺乏统一的诊断标准,临床上目前多采用Masco提出的定义(患者至少存在一种CTD相关的症状和体征,同时有自身免疫病的血清学证据,但不符合任一确定CTD的分类标准)。RSA是发生3次或3次以上妊娠28周之前的妊娠丢失;但目前多数专家认为如果已经发生了两次妊娠丢失就应当引起关注,倾向于把发生两次及以上的流产即定义为RSA<sup>[4]</sup>。本研究中选择发生两次及以上的流产患者。纳入标准:(1)患者有两次以上小于12周的流产史,目前处于孕早期,符合UCTD诊断;就诊时至少有关节肿痛、光过敏、皮疹、雷诺现象、脱发、乏力、血小板减少、白细胞减少等中一项表现;(2)患者了解本次研究,签署协议加入研究;(3)患者及其丈夫均无家族遗传病史;(4)患者以及丈夫染色体正常,无染色体疾病;(5)患者可接受羟氯喹、小剂量阿司匹林药物治疗,无过敏反应等。排除标准:(1)既往有高血压、冠心病、糖尿病史患者;(2)肝肾功能疾病患者;(3)甲状腺功能异常患者;(4)妊娠不足4周或大于12周患者;(5)依从性差患者;(6)妊娠并发症严重患者等。本研究获得医学伦理审核批准。

### 1.2 方法

根据患者是否接受治疗分为对照组和治疗组,每组各30例。对照组患者未使用任何药物治疗;治疗组患者接受HCQ 400 mg/d(上海上药中西制药有限公司)联合小剂量阿司匹林 100 mg/d(拜耳医药保健有限公司)治疗。研究期间因染色体异常及其他明确原因引起部分研究对象流产,最后完成研究者分别为对照组25例,治疗组28例。

### 1.3 观察指标

(1)临床症状缓解情况:显著改善-患者关节肿痛、口腔溃疡、脱发、乏力、皮疹等症状消失;部分改善-患者关节肿痛、口腔溃疡、脱发、乏力、皮疹等症状改善;无改善-患者关节肿痛、口腔溃疡、脱发、乏力、皮疹等症状未见改善。总改善率=(显著改善+部分好转)例数/总例数。(2)记录并比较两组患者妊娠期并发症情况,包括妊娠高血压、羊水减少、胎膜早破、胎盘前置等。(3)观察比较两组不良妊娠结局发生率,包括孕妇流产率、胎儿宫内发育迟滞率、早产率、小于胎龄儿发生率等。(4)比较两组新生儿平均Apgar评分及体重情况。(5)记录并比较两组不良反应:观察有无皮疹、血小板减少、出血倾向等。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS24.0软件进行统计学分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线情况比较

两组患者平均年龄、流产次数、就诊孕周比较,差异均无统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组患者基线情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	流产次数(次)	平均孕周(周)
对照组( $n=30$ )	28.33 ± 3.85	3.12 ± 0.34	7.34 ± 1.53
治疗组( $n=30$ )	28.37 ± 3.89	3.10 ± 0.31	7.26 ± 1.50
$t$ 值	0.040	0.238	0.205
$P$ 值	0.968	0.814	0.839

### 2.2 两组患者临床症状缓解情况比较

治疗组总改善率为93.33%,对照组为73.33%,治疗组总改善率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组患者妊娠期并发症发生率比较

治疗组妊娠期并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表 2 两组患者临床症状缓解比较[n(%)]

组别	显著改善	部分改善	无改善	总改善率(%)
对照组(n=30)	14(46.67)	8(26.67)	8(26.67)	73.33
治疗组(n=30)	21(70.00)	7(23.33)	2(6.67)	93.33
$\chi^2$ 值				4.320
P 值				0.038

表 3 两组患者妊娠期并发症发生率比较[n(%)]

组别	胎膜早破	妊娠高血压	胎盘前置	羊水减少	并发症发生率(%)
对照组(n=25)	2(8.00)	2(8.00)	1(4.00)	3(12.00)	32.00
治疗组(n=28)	1(3.57)	0	0	1(3.57)	7.14
$\chi^2$ 值					6.405
P 值					0.037

## 2.4 两组不良妊娠结局发生率比较

治疗组不良妊娠结局发生率(10.71%)低于对照组患者(36.00%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组不良妊娠结局发生率比较[n(%)]

组别	流产率	胎儿宫内发育迟滞率	早产率	小于胎龄儿发生率	不良妊娠结局发生率
对照组(n=25)	3(10.00)	1(4.00)	3(12.00)	2(8.00)	9(36.00)
治疗组(n=28)	1(3.33)	1(3.57)	1(3.57)	0	3(10.71)
$\chi^2$ 值					4.821
P 值					0.028

## 2.5 两组新生儿 Apgar 评分比较

治疗组新生儿平均 Apgar 评分高于对照组,且平均体重也高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组新生儿情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Apgar 评分(分)	平均体重(kg)
对照组(n=25)	9.12 ± 0.05	2.61 ± 0.09
治疗组(n=28)	9.69 ± 0.03	3.27 ± 0.08
t 值	47.209	22.924
P 值	<0.001	<0.001

## 2.6 药物安全性观察

对照组无不良反应,治疗组 1 例皮疹(3.33%),组间比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.017$ ,  $P = 0.313$ )。

## 3 讨论

复发性流产的发病原因不明,有相关研究表明,在明确原因的复发性流产中,有大约 1/3 与自身免疫有关。有学者<sup>[5]</sup>在 1 210 名既往无风湿病病史的早期妊娠妇女中发现,相较于系统性红斑狼疮(SLE)等既往关注较多的结缔组织病,合并 UCTD 的孕妇高达 2.5%,提示 UCTD 在育龄期女性比其

他确定的结缔组织病更为常见。

HCQ 具有抗炎调节机体免疫、保护血管内皮、预防血栓的作用,且具有较好的药物稳定性及安全性<sup>[6-7]</sup>,在有 CTD 基础的育龄期女性中得到广泛的使用,也得到了各大指南的推荐。HCQ 可通过抑制花生四烯酸途径、巨噬细胞以及 T 细胞的炎症途径协助 Th2 系统占据优势的正常妊娠免疫环境,还可以通过花生四烯酸途径抑制血小板聚集,改善动脉壁弹性,减少血流阻力;激活细胞外信号调节激酶 5,直接保护血管内皮<sup>[8-9]</sup>。也有临床研究<sup>[10]</sup>显示,HCQ 能够延迟 SLE 的发作,并且降低妊娠期 SLE 患者疾病复发的风险。另有病例对照研究<sup>[11]</sup>表明,在携带抗 SSA 和 SSB 抗体的 SLE 母亲中,怀孕期间使用 HCQ 可能会降低胎儿发生先天性心脏传导阻滞的风险。但需要注意的是,羟氯喹起效较慢,需用药 2~3 个月才有所作用,因而很多专家认为 CTD 患者在使用羟氯喹 2~3 个月后怀孕更为安全。尽管如此,但由于大多数的 UCTD 本身仅有轻微的临床症状或轻度的血常规异常,且目前并未在备孕期间开展关于 CTD 的筛查,使得很难在第一时间发现 CTD 的存在并予以及时的干预。

阿司匹林同时具有抗炎及抗栓的作用,可通过环氧酶 2 的乙酰化诱导花生四烯酸触发脂蛋白(ATL)的产生,ATL 可抗炎并起抗氧化剂和免疫调节剂的作用,并可抑制血栓素 A2 的合成进而阻止血小板聚集、发挥抗血栓的作用<sup>[12]</sup>。临床研究发现,妊娠期 UCTD 合并 RSA 患者血液具有明显高凝现象,若不及时控制容易引发血栓,危及患者及胎儿安全。多项研究<sup>[13-14]</sup>指出小剂量阿司匹林(75~100 mg/d)对复发性流产患者具有较好临床效果,可抑制妊娠期 UCTD 合并 RSA 患者血流高凝状态,较好为胚胎组织提供血氧供应,保证胎儿安全,降低流产风险。

在本次研究中,治疗组临床症状的总改善率高于对照组,但大部分对照组患者的临床症状即使没有用药也可自行缓解。有文献<sup>[15]</sup>报道,妊娠可致约 1/4 的 UCTD 病情复发。另外,随着孕周的增加,UCTD 转化为其他明确的结缔组织病类型如 SLE、干燥综合征、系统性硬化症、类风湿关节炎等的发病风险也会有所增加。而本次研究中的患者临床症状大多能改善,考虑与入组患者症状较轻、样本量较小有关。此外,UCTD 患者在妊娠过程中也有可能出现严重并发症,如血小板进行性减少、血管炎、肌炎、间质性肺炎等。在本次研究中,两组患者各有 1 例出现血小板减少,但均在孕晚期出现,且血小板未低于  $70 \times 10^9/L$ ,未作特殊处理。妊娠期并发症主要

涉及妊娠高血压、胎盘前置、胎膜早破和羊水减少,治疗组并发症的发生率(7.14%)低于对照组患者(32.00%),且治疗组的妊娠高血压发生在35周后,对照组的妊娠高血压发生在30周之前,既往文献<sup>[16]</sup>提示小剂量的阿司匹林可能会使患者预防妊娠高血压受益。可见羟氯喹联合小剂量阿司匹林可降低UCTD合并RSA患者并发症发生率,更好保证产妇产安全。

在妊娠结局方面,一项以UCTD孕妇的为研究对象的病例对照研究<sup>[17]</sup>显示,UCTD患者发生RSA约占9.5%,而正常对照组的发生率为1.2%( $P < 0.05$ )。因本病流产的患者治疗组1例,对照组3例,对照组的流产率为10%,与文献结果类似,提示RSA可能是UCTD患者一个常见且重要的临床表现。既往文献<sup>[18]</sup>中提示单独使用HCQ的CTD患者与未使用的患者相比,妊娠结局并没有明显差异,但在本组研究在使用HCQ的基础上联合使用了阿司匹林,对照组不良妊娠发生率为36.00%,治疗组为10.71%,治疗组的妊娠结局优于对照组,差异有统计学意义。观察组新生儿平均Apgar评分高于对照组,且平均体重也高于对照组( $P < 0.05$ ),可能提示HCQ联合阿司匹林可以更好的改善RSA合并UCTD患者的妊娠结局。整个研究中观察组只有1例患者服用后出现皮疹,停用HCQ后皮疹消失,提示HCQ联合阿司匹林具有较为良好的安全性。

综上所述,HCQ联合小剂量阿司匹林可较好改善UCTD合并RSA患者的临床症状转归,妊娠并发症以及不良妊娠结局,且具有较好的安全性,值得临床推广。但本研究样本数量较小,具有一定局限性,可进一步扩大样本含量进行研究,以提升研究数据可靠性。

#### 参考文献

[1] Arsenio S, Fausta B, Roberto C, *et al.* Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes an undervalued association? [J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2017, 78(6): e12762.

[2] Castellino G, Capucci R, Bernardi S, *et al.* Pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue disease: a prospective case-control study [J]. *Lupus*, 2011, 20(12): 1305 - 1311.

[3] Yang SY, Ni RN, Lu YK, *et al.* A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: protocol for the immunosuppressant regimens for living fetuses (ILIFE) trial [J]. *Trials*, 2020, 21(1): 771.

[4] 佚名. 复发性流产诊治的专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*,

2016, 51(1): 3 - 9.

[5] Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, *et al.* Prevalence of undiagnosed autoimmune rheumatic diseases in the first trimester of pregnancy, results of a two-steps strategy using a self-administered questionnaire and autoantibody testing [J]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2008, 115(1): 51 - 57.

[6] 李佳钊, 陈炳南, 张立阳, 等. 羟氯喹在改善胎盘源性妊娠并发症中的应用及研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2021, 48(3): 241 - 246.

[7] 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.

[8] Moreuil C, Alavi Z, Pasquier E. Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 86(1): 39 - 49.

[9] Le NT, Takei Y, Izawa-Ishizawa Y, *et al.* Identification of activators of ERK5 transcriptional activity by high-throughput screening and the role of endothelial ERK5 in vaso protective effects induced by statins and antimalarial agents [J]. *The Journal of Immunology: Official Journal of the American Association of Immunologists*, 2014, 193(7): 3803 - 3815.

[10] James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, *et al.* Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2007, 16(6): 401 - 409.

[11] Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, *et al.* Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, 69(10): 1827 - 1830.

[12] Cadavid AP. Aspirin: the mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications [J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, Doi: 10.3389/fimmu.2017.00261.

[13] 孙思, 赵爱民. 复发性流产常用抗凝及抗血小板药物妊娠期暴露的安全性 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(3): 402 - 407.

[14] 柯抒晨, 许张晔. 低分子肝素联合小剂量阿司匹林对复发性流产患者凝血指标及Th17/Treg细胞因子的影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(3): 461 - 465.

[15] 陈乐锋, 戴冽. 妊娠合并未分化结缔组织病的管理 [J]. *中华产科急救电子杂志*, 2019, 8(2): 97 - 102.

[16] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, *et al.* Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data [J]. *The Lancet*, 2007, 369(9575): 1791 - 1798.

[17] Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, *et al.* The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008, 199(6): 632. e1 - 632. e6.

[18] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut 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 & Rheumatism*, 2014, 48(11): 3207 - 3211.

(收稿日期: 2022-06-11

修回日期: 2022-07-15)