

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.13.026

羟氯喹治疗妊娠合并红斑狼疮疗效及安全性的系统评价*

刘雅姝, 曹迪, 方圣, 赵恒光, 黄琨, 陈爱军[△]

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

[摘要] **目的** 系统评价羟氯喹(HCQ)治疗妊娠合并红斑狼疮(LE)的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆、Medline、EMBASE、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CMB)、维普信息资源系统(VIP)、万方数字化期刊全文数据库,查找以 HCQ 治疗妊娠合并 LE 的随机对照试验(RCT)或对照试验。对纳入的实验进行质量评价,并使用 Rev Man 5.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 项研究,包括 278 例患者(观察组 140 例,对照组 138 例)。Meta 分析结果显示:HCQ 治疗可减少狼疮活动($OR=0.24, 95\%CI:0.11\sim0.54, P=0.0005$);两组妊娠初期系统性红斑狼疮疾病活动(SLEDAI),差异无统计学意义($MD=-0.14, 95\%CI:-1.07\sim0.79, P=0.7700$);观察组在妊娠中期及末期 SLEDAI 明显降低($MD=-2.24, 95\%CI:-3.26\sim-1.22, P<0.01$; $MD=-2.59, 95\%CI:-3.70\sim-1.48, P<0.01$),不良妊娠结局发生率降低($OR=0.41, 95\%CI:0.22\sim0.75, P=0.0040$),同时新生儿体质量高于对照组($MD=314.64, 95\%CI:137.88\sim491.40, P=0.0005$);新生儿 1 min 和 5 min Apgar 评分两组无差异($MD=0.23, 95\%CI:-0.12\sim0.58, P=0.2100$; $MD=0.14, 95\%CI:-0.14\sim0.41, P=0.3200$)。**结论** HCQ 治疗妊娠合并 LE 在减少狼疮活动,降低妊娠中、末期 SLEDAI 及改善妊娠结局方面有积极作用,同时不增加不良胎儿结局的发生风险。

[关键词] 红斑狼疮;羟氯喹;妊娠;系统评价**[中图分类号]** R593.24**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)13-1803-04

Efficacy and safety of hydroxychloroquine in treatment of pregnancy complicating lupus erythematosus: a meta analysis*

Liu Yashu, Cao Di, Fang Sheng, Zhao Hengguang, Huang Kun, Chen Aijun[△]

(Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of hydroxychloroquine(HCQ) in the treatment of pregnancy complicating lupus erythematosus(LE). **Methods** The databases of Cochrane library, Medline, EMBASE, PubMed, CNKI, Chinese biomedical literature database(CBM), VIP, WangFang digital journals were retrieved for finding randomized controlled trials(RCTs) or comparative study of HCQ in the treatment of pregnancy complicating LE. The RevMan 5.1 statistical software was employed to conduct systematic review. **Results** Six RCTs were included, involving 278 patients (140 cases as the observation group and 138 cases as the control group). The meta analysis results suggested that the observation group had lower lupus activity rate($OR=0.24, 95\%CI:0.11-0.54, P=0.0005$) and had lower systemic lupus erythematosus disease activity index(SLEDAI) in the mid and late pregnancy($MD=-2.24, 95\%CI:-3.26-1.22, P<0.01$; $MD=-2.59, 95\%CI:-3.70-1.48, P<0.01$); the two groups were not significantly different in the early pregnancy in SLEDAI($MD=-0.14, 95\%CI:-1.07-0.79, P=0.77$); The two groups were significantly different in the incidence rate of adverse pregnancy outcomes($OR=0.41, 95\%CI:0.22-0.75, P=0.0040$); the fetal body mass in the observation group was higher than that of the control group($MD=314.64, 95\%CI:137.88-491.40, P=0.0005$); there was no significant differences in neonatal 1 min Apgar score($MD=0.23, 95\%CI:-0.12-0.58, P=0.2100$) and neonatal 5 min Apgar score($MD=0.14, 95\%CI:-0.14-0.41, P=0.3200$). **Conclusion** HCQ could decrease the rates of lupus activity and the risk of adverse pregnancy outcomes, moreover decreases SLEDAI risk in the mid and late pregnancy in pregnant patient with LE, without increasing the risk of adverse fetal outcomes.

[Key words] lupus erythematosus; hydroxychloroquine; pregnant; systematic review

红斑狼疮(lupus erythematosus, LE)是一种可累及全身脏器的自身免疫学疾病,临床表现具有多样性,常见于 15~40 岁女性。LE 是一种病谱性疾病,病谱的一端为盘状红斑狼疮(discoid lupus erythematosus, DLE),病变主要局限于皮肤,另一端为系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE),伴有多脏器多系统受累,同时常有皮肤损害^[1]。其发病机制复杂,目前普遍认为与遗传因素、病毒、体内雌激素、药物等相关。妊娠期间孕妇体内雌激素、泌乳素水平发生变化使自身反应性 B 细胞功能紊乱^[2],体液免疫反应增强,导致 SLE 发病或活动

的风险增加^[3]。而妊娠合并 SLE 的患者胎盘滋养细胞及绒毛发育不良,绒毛血管壁内血栓形成,管腔狭窄甚至闭塞,影响母胎之间的物质交换^[4],从而影响胎儿的生长发育,导致流产、死胎、早产、胎儿宫内生长迟缓、胎儿宫内慢性缺氧和新生儿先天性异常等不良妊娠及胎儿结局。

羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)是 4-氨基喹啉类的抗疟药,广泛用于风湿免疫性疾病,2003 年中华医学会风湿病学分会发表的《系统性红斑狼疮的治疗指南》及 2007 年发布的欧洲风湿病联盟(EULAR)专家共识均将 HCQ 推荐为 SLE 的主

要治疗药物,现已广泛用于临床。HCQ 可透过胎盘^[5]并随乳汁分泌^[6],因其可能的毒性影响及致畸作用,目前妊娠期间是否使用 HCQ 尚存在一定争议。

本研究对纳入的 6 篇文献运用 Meta 分析的方法,通过循证医学研究 HCQ 治疗妊娠合并 LE 的有效性和安全性,为临床使用 HCQ 治疗妊娠合并 LE 的有效及安全性提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型 前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)或对照试验。

1.1.2 研究对象 (1)妊娠妇女;(2)SLE 诊断均符合 1982 年美国风湿病学会修订的 SLE 诊断标准;(3)DLE 诊断根据皮肤病理检查;(4)排除合并其他系统严重疾病者。

1.1.3 干预措施 观察组采用 HCQ 治疗,口服,200~400 mg/d。对照组采用泼尼松或安慰剂治疗。

1.1.4 结局指标 (1)狼疮活动率;(2)系统性红斑狼疮活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index,SLEDAI);(3)不良妊娠结局发生率;(4)胎儿体质量;(5)新生儿 1、5 min Apgar 评分;(6)泼尼松用量。

1.2 文献检索 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Medline、EMBASE、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CMB)、维普信息资源系统(VIP)、万方数字化期刊全文数据库中关于 HCQ 治疗妊娠合并 LE 有效及安全性文献;以“Hydroxychloroquine”,“lupus erythematosus”,“pregnancy”,“羟氯喹”,“红斑狼疮”,“妊娠”为检索词并合并不同的检索方式。

1.3 文献质量评价和资料提取 采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.1 推荐的质量评价标准对纳入的研究进行,内容包括随机分配方案的正确性;是否采用盲法,分配方案隐藏;是否描述失访、退出,当出现失访或退出时是否采用意向性分析。若以上均满足为 A 级,B 级为 1 条或 1 条以上不清楚,C 级为 1 条或 1 条以上不正确。由两名研究者独立对文献进行检索、筛

选、质量评价,交叉核对确保结果一致性,若出现分歧则通过协商或由第 3 位研究者解决。按照研究设计制定资料提取表,主要包括:研究标题,第 1 作者,平均年龄,纳入、排除标准,干预措施,基线情况,随机方法,盲法,分配隐藏,意向性分析,以及结局指标。

1.4 统计学处理 采用 Rev Man 5.1 软件进行统计分析,对纳入的文献中各项研究进行异质性检验,如各研究数据无异质性时($I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型。如各研究间有异质性($I^2 > 50\%$),分析产生异质性的原因,同时对其进行亚组分析,待上述处理后仍存在异质性统计学意义,则可采用随机效应模型。计数资料采用比数比(odds ratio,OR)为分析指标,计量资料采用均数差(mean difference,MD)为分析指标,结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 初检获得相关文献 453 篇,剔除重复发表、普通综述与本次研究不相关的文献 443 篇。对剩余 10 篇文献查找原文,排除未达到纳入标准的文献。最终纳入 6 项研究,共 278 例患者(观察组 140 例,对照组 138 例)。文献检索流程及结果详见图 1。纳入文献的基本特征详见表 1。

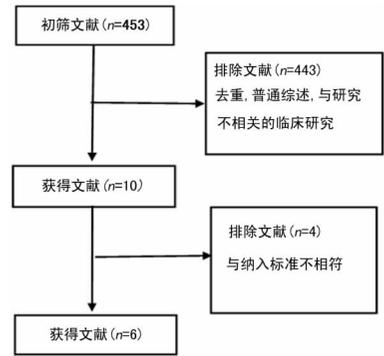


图 1 文献检索流程及结果

表 1 纳入文献的基本特征

文献	例数(n)		年龄(岁)		病程(年)		干预措施		结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	
Levy 等 ^[7] 2001	10	10	26~32	25~33	2.0~10.8	1.8~7.5	HCQ	安慰剂	①③⑥
曹智军等 ^[8] 2012	11	12	22~35	22~35	0.25~12.00	0.25~12.00	HCQ+泼尼松	泼尼松	②③④⑤
刘亚琼等 ^[9] 2013	20	20	20~33	20~33	2~10	2~10	HCQ+泼尼松	泼尼松	③④⑥
吴梦云 ^[10] 2014	43	40	20~39	22~41	0.25~16.00	1~18	HCQ+泼尼松	泼尼松	①③④
郑创史等 ^[11] 2015	26	26	21~37	20~35	2~6	3~7	HCQ+泼尼松	泼尼松	①④
刘晓燕等 ^[12] 2015	30	30	22~35	22~35	2~12	2~12	HCQ+泼尼松	泼尼松	②③④⑤

①:狼疮活动率;②:SLEDAI;③:不良妊娠结局;④:胎儿体质量;⑤:新生儿 1、5 min Apgar 评分;⑥:泼尼松用量。

表 2 纳入研究的质量评价

文献	随机分配	分配隐藏	盲法	基线一致性	意向性分析	失访和退出	质量等级
Levy 等 ^[7] 2001	不清楚	不清楚	双盲	好	有	报道	B 级
曹智军等 ^[8] 2012	不清楚	不清楚	不清楚	好	有	报道	B 级
刘亚琼等 ^[9] 2013	不清楚	不清楚	不清楚	好	有	报道	B 级
吴梦云 ^[10] 2014	未使用	不清楚	不清楚	好	有	报道	C 级
郑创史等 ^[11] 2015	不清楚	不清楚	不清楚	好	有	报道	B 级
刘晓燕等 ^[12] 2015	不清楚	不清楚	不清楚	好	有	报道	B 级

2.2 文献方法学质量评价 6 个被纳入的研究中,5 项研究均提及了随机分组,1 项采取盲法。1 项研究为非 RCT。5 项研究质量分级为 B 级,1 项质量分级为 C 级,纳入研究的方法学质量评价详见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 狼疮活动率 共有 3 项研究报道了狼疮活动率,经异质性检验,各研究无异质性($P=0.76, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,观察组的狼疮活动率明显低于对照组($OR=0.24, 95\% CI: 0.11\sim 0.54, P=0.0005$),见图 2。

2.3.2 SLEDAI 共有 2 项研究报道了妊娠各期 SLEDAI。
(1)妊娠初期:经异质性检验,各研究无异质性($P=0.87, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,两组比较差异无统计学意义($MD=-0.14, 95\% CI:-1.07\sim 0.79, P=0.7700$)。
(2)妊娠中期:经异质性检验,各研究无异质性($P=0.88, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,观察组 SLEDAI 明显低于对照组($MD=-2.24, 95\% CI:-3.26\sim 1.22, P<0.01$)。
(3)妊娠末期:经异质性检验,各研究无异质性($P=0.76, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显

示,观察组 SLEDAI 明显低于对照组($MD=-2.59, 95\% CI:-3.70\sim 1.48, P<0.01$)。

2.3.3 不良妊娠结局发生率 共有 5 项研究报道了不良妊娠发生率,经异质性检验,各研究无异质性($P=0.66, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,观察组的不良妊娠结局发生率明显低于对照组($OR=0.41, 95\% CI:0.22\sim 0.75, P=0.0040$),见图 3。

2.3.4 胎儿结局 共有 4 项研究报道了胎儿体质量,经异质性检验,各研究无异质性($P=0.61, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,两组胎儿体质量有统计学意义($MD=314.64, 95\% CI:137.88\sim 491.40, P=0.0005$)。共有两项研究报道了新生儿 1、5 min Apgar 评分。
(1)新生儿 1 min Apgar 评分:经异质性检验,各研究无异质性($P=0.84, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,两组比较差异无统计学意义($MD=0.23, 95\% CI:-0.12\sim 0.58, P=0.2100$)。
(2)新生儿 5 min Apgar 评分:经异质性检验,各研究无异质性($P=0.81, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,两组比较差异无统计学意义($MD=0.14, 95\% CI:-0.14\sim 0.41, P=0.3200$)。

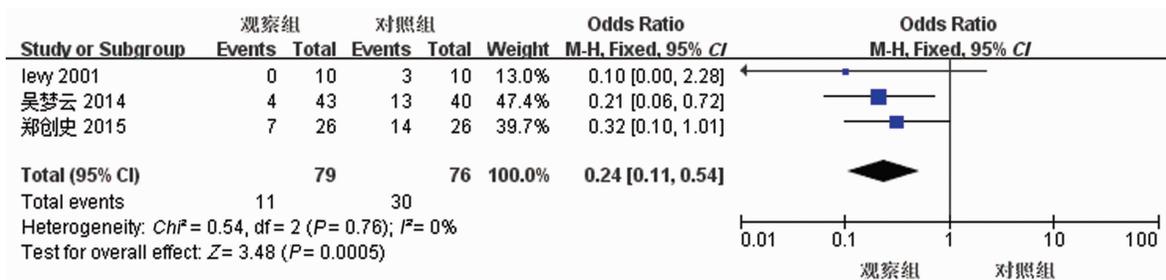


图 2 两组狼疮活动率比较的 Meta 分析森林图

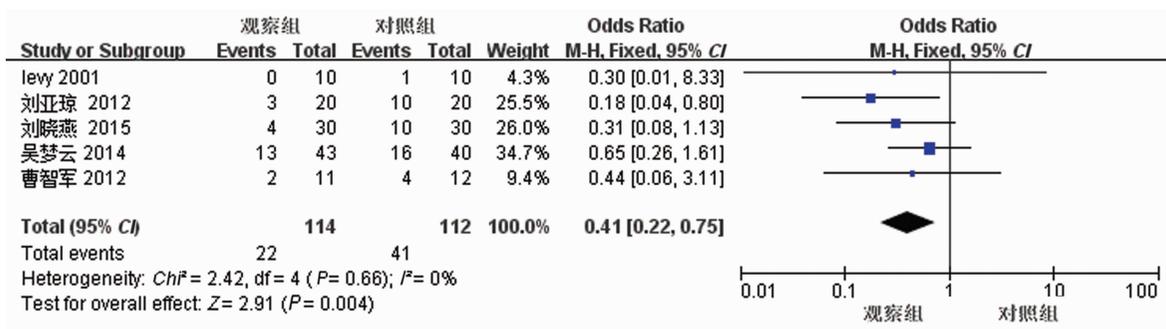


图 3 两组不良妊娠结局发生率比较的 Meta 分析森林图

3 讨 论

LE 是一种临床有多种表现,可累积多脏器、多系统的自身免疫性疾病,常见于 15~40 岁女性^[1]。由于疾病本身及治疗药物等因素,与妊娠相互影响,在疾病发展过程中可导致一系列不良妊娠结局。在妊娠期狼疮活动率风险是未妊娠期的 2~3 倍,活动率约为 35%~70%^[10]。目前妊娠合并 SLE 的主要治疗为糖皮质激素,泼尼松能被胎盘灭活,用于妊娠妇女较为安全,但长期使用糖皮质激素可引起多种不良反应,如电解质紊乱、骨质疏松、胰岛素抵抗等。环磷酰胺、甲氨蝶呤、来氟米特、麦考酚酸酯、雷公藤等因其可引起胎儿宫内生长受限、流产、早产、死胎及畸形,故在妊娠期的治疗中是禁用的。选择一种有效的、不良反应少的治疗方式对于改善患者的临床预后有着重要作用。

HCQ 为 4-氨基喹啉类的抗疟药,在 19 世纪由 Payne 应用奎宁成功治疗皮肤型红斑狼疮,首次报道抗疟药物在 LE 中的应用,此后 HCQ 在治疗风湿性疾病的作用被逐步认识。对于狼疮相关的关节肿胀、疼痛,皮肤黏膜损害等,HCQ 具有较好疗效,同时针对抗磷脂抗体阳性的患者,HCQ 可以减少血栓形成。Clowse 等^[13]通过对 257 例 SLE 妊娠患者随访得出结论:同妊娠期末停用 HCQ 治疗的患者,妊娠期停药者狼疮活动率明显升高。与其研究结论相似,在本研究中发现 HCQ 可以减少狼疮活动,同时,在妊娠中、末期两组患者 SLEDAI 具有显著差异,提示长期维持使用 HCQ 对疾病控制疗效好。此外,有研究表明 HCQ 可以降低血清胆固醇水平^[14]、减轻胰岛素抵抗^[15]、预防骨质疏松^[16],从而减少糖皮质激素的部分不良反应。

HCQ 不良反应较少,如胃肠道反应、皮肤色素沉着,部分可出现罕见严重并发症,包括眼损伤如视网膜病变,血液系统损害如再生障碍性贫血、粒细胞缺乏,以及神经肌肉病变等。因其可透过胎盘,对发育中的胎儿和母体有着相似暴露,对此药可能的致畸作用和毒性影响仍存在争议。国外对照、随访研究中发现妊娠期使用羟氯喹不会增加不良妊娠结局(包括流产、早产、死胎等)的发生率^[13,17],以及胎儿畸形或先天异常的风险^[18-19]。本研究中发现观察组不良妊娠结局发生率低于对照组,胎儿的体质量在正常范围内高于对照组,新生儿 1 min 和 5 min Apgar 评分两组差异无统计学意义,进而推断 HCQ 在改善妊娠结局有积极作用,可减少胎儿生长受限发生风险,并且不增加不良胎儿结局的发生风险。

通过 Meta 分析的方法,本研究发现 HCQ 治疗妊娠合并 LE 可以减少红斑狼疮活动,对改善妊娠结局有积极作用,同时对胎儿结局无明显不良影响。大剂量糖皮质激素易导致胎膜早破、胎儿生长受限,并增加妊娠并发症如妊娠期高血压、妊娠期糖尿病的发生风险^[20]。有研究发现泼尼松用量与 SLE 病情活动及妊娠不良结局有关,当每增加 10 mg 泼尼松用量,相应 SLE 病情活动可能性则增加 2.7 倍,当泼尼松每天用量大于 20 mg 或相当剂量时,患者发生子痫前期及胎儿丢失的概率明显增加^[21]。本文纳入的研究中,levy 等^[7]及刘亚琼等^[9]均提出联合 HCQ 治疗可减少泼尼松用量,类似的结论可见于 Clowse 等^[13]的研究。

本研究共纳入 6 篇临床对照研究,各研究病例数均不多,多数没有描述具体的随机方法和分配隐藏,仅有 1 篇文献提及双盲。这提示纳入文献质量参差不齐,整体质量不高,存在一定局限性。此外,本项研究纳入文献只有 6 篇,不能绘制漏斗图及行 Egger 检验检测发表偏倚。各研究中泼尼松用量存在差异,对研究结果可能产生一定影响。因此,尚需在随机双盲对照实验基础上,开展多中心、大样本的研究,进一步证实本研究的结果。

综上所述,HCQ 在妊娠期间使用不仅可以减少狼疮活动,改善妊娠结局,而且对胎儿结局无明显影响,这为有效、安全地治疗妊娠合并红斑狼疮提供了证据,但基于本文纳入文献较少,文献质量参差不齐,需进一步开展大样本研究证实结论。

参考文献

- [1] 赵辨,张振楷,倪容之,等.临床皮肤病学[M].南京:江苏科学技术出版社,2001:789-806.
- [2] Barbhaiya M, Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy[J]. Clin Immunol, 2013, 149(2): 225-235.
- [3] Zen M, Ghirardello A, Iaccarino L, et al. Hormones, immune response, and pregnancy in healthy women and SLE patients[J]. Swiss Med Wkly, 2010, 140(13/14): 187-201.
- [4] Ogishima D, Matsumoto T, Nakamura Y, et al. Placental pathology in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies[J]. Pathol Int, 2000, 50(3): 224-229.
- [5] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(4): 1123-1124.
- [6] Al-Herz A, Schulzer M, Esdaile JM. Survey of antimalari-

- al use in lupus pregnancy and lactation[J]. J Rheumatol, 2002, 29(4): 700-706.
- [7] Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study[J]. Lupus, 2001, 10(6): 401-404.
- [8] 曹智君,叶志中,高建华,等.羟氯喹联合六味地黄丸治疗系统性红斑狼疮活动合并妊娠患者疗效观察[J].海南医学,2012,23(7):12-14.
- [9] 刘亚琼,王维俊.泼尼松联合羟氯喹治疗妊娠合并系统性红斑狼疮的疗效观察[J].中国卫生产业,2013,10(7):84-85.
- [10] 吴梦云.羟氯喹在 SLE 合并妊娠患者中应用的疗效和安全性评估[D].长沙:中南大学,2014.
- [11] 郑创史,邱钊禹.羟氯喹辅助治疗妊娠合并系统性红斑狼疮的可行性研究[J].海峡药学,2015,27(8):129-130.
- [12] 刘晓燕,李焱,李沛颖.泼尼松联合羟氯喹治疗系统性红斑狼疮合并妊娠效果观察[J].人民军医,2015,58(6):673-674.
- [13] Clowse ME, Magder L, Witter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(11): 3640-3647.
- [14] Cairolì E, Rebella M, Danese N, et al. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect[J]. Lupus, 2012, 21(11): 1178-1182.
- [15] Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis[J]. JAMA, 2007, 298(2): 187-193.
- [16] Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(6): 920-923.
- [17] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature[J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(2): 111-115.
- [18] Cimaz R, Brucato A, Meregalli E, et al. Electroretinograms of children born to mothers treated with hydroxychloroquine during pregnancy and breast-feeding: comment on the article by Costedoat-Chalumeau et al[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(9): 3056-3057.
- [19] Motta M, Tincani A, Faden D, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation[J]. J Perinatol, 2005, 25(2): 86-89.
- [20] Ioannou Y, Isenberg DA. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge[J]. Postgrad Med J, 2002, 78(924): 599-606.
- [21] 王蕴慧,吴晓霞,谭剑平,等.妊娠合并系统性红斑狼疮患者孕期病情活动的影响因素及其与妊娠结局的关系[J].中华妇产科杂志,2006,41(9):601-604.