

伴有重度肺动脉高压的结缔组织病合并妊娠死亡临床分析

高飞,林禾(福建省立医院 风湿免疫科,福州 350001)

[摘要] 目的 探讨结缔组织病合并肺动脉高压及妊娠患者的临床特点、诊疗关键。方法 本文回顾分析 2013—2015 年期间我院收治的 3 例伴有重度肺动脉高压的结缔组织病合并妊娠死亡病例的临床资料。结果 2 例基础病为系统性红斑狼疮,1 例为混合结缔组织病; 3 例患者发现肺动脉高压时均合并妊娠,均死亡,1 例在妊娠 20 周死亡,2 例产后死亡。死亡原因包括肺动脉高压危象、室性心律失常。结论 肺动脉高压是结缔组织病的严重并发症之一,结缔组织病相关肺动脉高压患者一旦妊娠,死亡率高。对此类患者强调早期诊断及教育,避免妊娠,在孕早期及时终止妊娠。

[关键词] 高血压,肺性; 结缔组织病; 妊娠

DOI:10.16746/j.cnki.11-9332/r.2016.01.034

A retrospective analysis of three deaths with severe pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease during pregnancy

GAO Fei,LIN He (Department of Immunology and Rheumatology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001,China)

[Abstract]**Objective** To describe the clinical characteristics and therapy in severe pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue disease (CTD) during pregnancy. **Method** The charts of 3 pregnant women with severe CTD-PAH during 2013—2015 were reviewed to assess the multidisciplinary treatment and outcome of these patients. **Result** There were 2 cases of systemic lupus erythematosus associated PAH and 1 case of mixed connective tissue associated PAH. These 3 patients first presented with PAH during pregnancy were not rescued successfully. One patient died before delivery at 20 weeks' gestation and two died postpartum. The causes of death included pulmonary arterial hypertension crisis and ventricular arrhythmias. **Conclusion** Pulmonary hypertension is one of the most serious complications of connective tissue disease. Pregnancy in patients with CTD-PAH is associated with a high maternal mortality. Thus, focus should be placed on early diagnosis of CTD-PAH and women with CTD-PAH should be counseled to terminate an early pregnancy or avoid pregnancy.

[Key words] Hypertension,Pulmonary;Connective tissue disease; Pregnancy

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是结缔组织病 (connective tissue disease, CTD) 的严重并发症之一, CTD-PAH 患者一旦妊娠, 死亡率高; 本文回顾分析 2013—2015 年期间本院收治的 3 例伴有重度肺动脉高压的结缔组织病合并妊娠死亡病例的临床资料进行回顾性分析, 探讨这种特殊类型患者的临床特点及诊疗关键。

1 资料与方法

病例 1: 女性, 24 岁, 以“多关节肿痛伴双手雷诺现象 3 年, 活动后气促 10 天”主诉于 2014 年 9 月入院。2011 年出现双手掌指关节及腕关节肿痛, 伴双手手指端皮肤遇冷变白、变紫, 外院查自身抗体: 抗核抗体 1:10000 (+), 抗 U1RNP (+), 红细胞沉降率 44 mm/h, 诊断: 混合结缔组织病 (mixed connective tissue disease, MCTD), 激素治疗后关节肿痛好转, 维持泼尼松 10 mg/d 及羟氯喹 0.2 g, 每日 2 次治疗。

通信作者: 高飞, Email: feifei7316749@aliyun.com

2014年1月确认妊娠。2014年9月，上2层楼出现胸闷，气促，刺激性干咳，发生晕厥一次，无夜间端坐呼吸。入院体检：T 36.5℃，P 122次/分，R 20次/分，BP 97/50 mmHg，神志清楚，半卧位，面色苍白，颈静脉稍充盈，肝颈静脉回流征(+)，双肺未闻及啰音，心率 122 次/分，律齐，肺动脉瓣区第二心音(P2)较主动脉瓣区第二心音(A2)强，P2亢进，各瓣膜区未闻及杂音，下腹部膨隆，肝脾肋下未及，双下肢轻度浮肿，四肢关节无肿痛，手指皮肤正常。辅助检查：血常规：白细胞 $9.8 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 123 g/L，血小板 $71 \times 10^9/L$ ；尿常规：蛋白(-)；生化检查：白蛋白29 g/L，谷丙转氨酶 70 U/L，谷草转氨酶68 U/L，尿素氮及肌酐正常；D-D二聚体 2.18 $\mu\text{g/ml}$ ，肌钙蛋白I: 0.04 ng/ml，N端前脑钠肽(NT-proBNP): 21949 pg/ml；自身抗体：抗核抗体 1:3200 (+)，ds-DNA (-)，抗U1RNP (+)，补体C3及补体C4正常，红细胞沉降率 32 mm/h，C反应蛋白 15.8 mg/L；床边心电图：多导联ST-T压低；心脏超声心动图：肺动脉压104 mmHg，右心扩大，心包少量积液。诊断：混合结缔组织病(活动期)，继发性肺动脉高压(重度)，心功能IV级，淤血性肝损害，孕1产0，孕34周宫内妊娠。立即给予甲泼尼龙 40 mg/d，利尿，低分子肝素抗凝，吸入伊洛前列素10 μg 每3小时1次，6次/天。1周后，胸闷及气促有好转，复查脑钠肽：5040 pg/ml，心脏超声心动图：肺动脉压力75 mmHg，冒险行剖宫产术，分娩一存活男婴，手术过程顺利，术后继续给予甲泼尼龙，抗凝，利尿及伊洛前列素吸入治疗，仍反复胸闷痛、气促，晕厥2次，分娩后10天合并肺部感染，心衰加重，最终死亡。

病例2：女性，29岁，以“面部红斑，多关节肿痛6年，胸闷、气促1月，加重1周”为主诉于2016年2月急诊第二次入院，2010年出现面部红斑，双膝及双踝关节疼痛，伴脱发，乏力，第一次入院时无胸闷，气促，查尿蛋白 3+，自身抗体：抗核抗体 1:3200 (+)，ds-DNA 1:100 (+)，抗Sm (+)，抗核小体抗体 (+)，补体C3 0.15g/L，红细胞沉降率 116mm/h，心电图：窦性心动过速；心脏超声心动图：右房及右室增大，三尖瓣反流++，肺动脉压力 63mmHg，心包少量积液，诊断：系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)，狼疮性肾炎，继发性肺动脉高压，心功能II级。给予甲泼尼龙40mg/d及环磷酰胺治疗，症状控制，尿蛋白转阴，复查心脏超声心动图：肺动脉压力30mmHg，右心腔缩小。出院后甲泼尼龙渐减至8mg/d，并环磷酰胺每月0.8g，治疗1年。后未来诊，自购泼尼松

5mg/d长期治疗。2015年9月怀孕。2016年1月出现活动后胸闷、气促，无夜间端坐呼吸，未予重视，入院前1周，平路100米即感气促，夜间无法平卧伴尿少，双下肢浮肿，1天前夜间出现端坐呼吸，急诊入院。入院体检：T 36.0℃，P 109次/分，R 21次/分，BP 111/81mmHg，神志清楚，半卧位，面色苍白，颈静脉怒张，肝颈静脉回流征(+)，双肺未闻及啰音，心率 109次/分，律齐，肺动脉瓣区第二心音(P2)较主动脉瓣区第二心音(A2)强，P2亢进，各瓣膜区未闻及杂音，肝脾肋下未及，双下肢轻度浮肿，关节无肿痛，肢端皮肤及耳廓处可见冻疮样皮疹，部分指端见点状坏死灶，急查血常规：白细胞 $3.8 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 113g/L，血小板 $7 \times 10^9/L$ ，尿常规：尿蛋白 1+，生化检查：白蛋白 27g/L，谷丙转氨酶 184U/L，谷草转氨酶 155U/L，尿素氮及肌酐正常，尿酸 518 $\mu\text{mol/L}$ ，D-D二聚体 1.07 $\mu\text{g/ml}$ ，肌钙蛋白I: 0.04ng/ml，NT-proBNP: 2801 pg/ml，床边心电图：窦性心动过速，多导联ST-T段压低，T波倒置；床边心脏超声心动图：肺动脉压132mmHg，右心明显扩张，三尖瓣反流+++，心包少量积液，左室舒张功能降低。诊断：系统性红斑狼疮，继发性肺动脉高压(重度)，心功能IV级，重度血小板减少症，孕1产0，孕20周宫内妊娠，予甲泼尼龙80mg/d，利尿，静脉泵入曲前列尼尔，入院后10小时，干呕后突发室颤，神志不清，抢救无效，死亡。

病例3：女性，26岁，以“妊娠34周，腹痛伴阴道流血5小时”为主诉于2013年12月急诊妇产科，既往有SLE病史5年，目前泼尼松 10mg/d维持治疗2年，2013年11月出现活动后胸闷，气促，未重视。入院体检：T 37.0℃，P 120次/分，R 22次/分，BP 100/70mmHg，神志清楚，半卧位，面色苍白，颈静脉充盈，双肺未闻及啰音，心率120次/分，律齐，P2>A2，P2亢进，各瓣膜区未闻及器质性杂音，下腹部膨隆，腹围90cm，宫高31cm，胎心140次/分，肝脾肋下触诊不满意，双下肢中度浮肿，关节无肿痛，心电图：窦性心动过速；床边心脏超声心动图：肺动脉压95mmHg，三尖瓣反流++，心包少量积液，肌钙蛋白I: 正常，NT-proBNP: 5890pg/ml，因产程已启动，家属同意冒险行剖宫产，胎儿成功娩出时，突出现心跳骤停，抢救无效，患者死亡，胎儿存活。

2 讨论

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)合并肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)并不少见，其中以系统性红斑狼疮，系统性

硬化症，混合结缔组织病最多见。中国系统性红斑狼疮研究协作组（CSTAR）注册研究^[1]发现中国CTD-PAH患者中SLE居首位，发生率49%。CTD合并PAH明显增加CTD患者的病死率^[2]。

CTD-PAH早期临床表现隐匿，尤其合并妊娠时，PAH相关的早期症状如疲劳，活动后的呼吸困难都可能归结于妊娠的正常的生理反应，易漏诊，一旦出现明显的胸闷，气促，明确PAH诊断时，85%患者心功能分级已是III或IV级，为重度PAH患者，预后差^[3]。故文献^[4,5]推荐即使无PAH症状但临床中存在雷诺现象和(或)RNP(+)、ACA(+)的患者应常规筛查，可首选无创的心脏超声心动图检查，简单的行6分钟步行时间，心功能分级，血NT-proBNP检查，以利于早期发现PAH，早期干预或可挽救患者生命。

PAH合并妊娠的孕产妇死亡率高达30%~50%，重度PAH的死亡率更高，属于妊娠的禁忌证^[6]。此类患者原则上要求避孕，发现妊娠尽早终止妊娠。

本文3例CTD-PAH合并妊娠的患者最终均死亡，教训深刻。例2患者诊断SLE当时即发现PAH，首治缓解后未再专科随诊，擅自停用免疫抑制剂，妊娠前亦未征求风湿科医师意见，妊娠后未监测心功能及肺动脉压力，急诊入院时已处于濒危状态，紧急应用甲泼尼龙、曲前列尼尔等治疗仍无法挽救患者生命，分析其猝死原因：①SLE-PAH重度活动状态，治疗来不及；②患者临死前干呕，胸腹腔压力骤增，加重肺动脉高压，心律失常，干呕原因不能排除曲前列尼尔的胃肠道不良反应；③患者重度PLT减少，不能排除突发颅内出血。例1（MCTD）及例3（SLE）患者，两者的共同特点是发生PAH时症状隐匿，均在妊娠足月时才出现胸闷、气促，甚至晕厥，例3的SLE患者入院时处于临产状态，死亡原因主要因急症剖宫产胎儿娩出时孕妇的血液动力学剧烈的变化，诱发肺动脉高压危象死亡；例1的MCTD患者能较顺利地剖宫产可能和入院后立即给予伊洛前列素、强心利尿处理，心功能有所改善后手术有关，可惜分娩后合并肺部感染，心功能衰竭死亡。文献^[7]强调保证PAH患者的血液动力学稳定是急诊的第一要务，第一时间启动靶向药物的治疗，

可能可改善短期的预后。国内外有成功应用肺血管扩张剂救治的妊娠PAH的个案报道，大多选择起效快的前列环素类似物：吸入伊洛前列素、曲前列尼尔，该类药物围产期应用是安全，但可降低体循环血压，影响子宫胎盘血流灌注，甚至引起胎儿宫内发育受限，孕期是否可应用须进一步证实^[8]。

总之，临床工作中，应重视CTD-PAH合并妊娠这种特殊的状态，加强患者教育和管理，避免妊娠；在孕早期及时发现，加强监护，及时终止妊娠；建立多学科合作模式，才能避免悲剧发生。

参考文献

- [1] Hao YJ, Jiang X, Zhou W, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients[J] . Eur Respir J, 2014, 44(4) : 963-972.
- [2] Chung JG, Denton CP, Grunig E, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL:identifying systemic sclerosis as a unique phenotype[J] . Chest, 2010, 138: 1383-1394.
- [3] Galie N, Humbert M, Vachiery J, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J] . Eur Respir J, 2015, 46(4) : 903-957.
- [4] Li M, Jiang Q, Zhao J, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in China[J] . Clin Exp Rheumatol, 2014, 36(6) : 115-121.
- [5] 国家风湿病数据中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 中国成人系统性红斑狼疮相关肺动脉高压诊治共识[J] . 中华内科杂志, 2015, 54(1) : 81-86.
- [6] 马玉燕. 妊娠合并肺动脉高压的处理[J] . 中华医学杂志, 2008, 88(11) : 730-732.
- [7] Chen Y, Chen GL, Zhu CQ, et al. Severe systemic lupus erythematosus in emergency department:a retrospective single-center study from China[J] . Clin Rheumatol, 2011, 30(11) : 1463-1469.
- [8] 田庄, 刘永太, 朱文玲, 等. 伊洛前列素治疗妊娠合并特发性肺动脉高压1例报告[J] . 北京医学, 2007, 29(2) : 72-74.