

# 视神经脊髓炎谱系疾病与妊娠

刘强 张庆 全超

**【摘要】** 视神经脊髓炎谱系疾病是一种中枢神经系统自身免疫性疾病,好发于育龄期女性,可影响妊娠计划、生育能力,对妊娠结局的影响尚不明确;妊娠可引起免疫系统和性激素水平变化,造成疾病复发和进展。合理的免疫抑制治疗可以有效避免妊娠相关疾病活动。妊娠期和分娩后应用小剂量糖皮质激素、硫唑嘌呤和利妥昔单抗可能是安全的。

**【关键词】** 视神经脊髓炎; 妊娠; 女性; 综述

## Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy

LIU Qiang<sup>1</sup>, ZHANG Qing<sup>1</sup>, QUAN Chao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University; National Center for Neurological Disorders, Shanghai 200040, China

Corresponding author: QUAN Chao (Email: chao\_quan@fudan.edu.cn)

**【Abstract】** Neuromyelitis optica spectrum diseases (NMOSDs) is an autoimmune disease of central nervous system, which occurs frequently in women of childbearing age. NMOSDs may affect pregnancy planning and fertility, and the effect on pregnancy outcome is not clear. Pregnancy can cause changes in the immune system and sex hormone levels, which results in NMOSDs recurrence and progression. Reasonable immunosuppressive treatment may effectively avoid pregnancy-related disease activities using low-dose corticosteroids, azathioprine and rituximab may be safe during pregnancy and after delivery.

**【Key words】** Neuromyelitis optica; Pregnancy; Femininity; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771296, 82171341).

**Conflicts of interest:** none declared

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)是一种水通道蛋白4(AQP4)-IgG介导,补体和细胞因子参与的中枢神经系统自身免疫性疾病,主要累及视神经、脊髓和延髓,亦累及丘脑和下丘脑等。患病率为0.37/10万~4.40/10万<sup>[1-2]</sup>,且亚洲人群高于西方人群<sup>[1,3]</sup>,女性高于男性,首次发病多见于青壮年,中位发病年龄约39岁<sup>[4]</sup>。视神经脊髓炎谱系疾病复发率和病残率均较高,如无药物控制,约60%患者1年内复发,90%患者3年内复发<sup>[5-6]</sup>。近年来,随

着AQP4-IgG检测的普及和检测敏感性的提高,视神经脊髓炎谱系疾病患病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示,我国视神经脊髓炎谱系疾病发病率约0.278/10万,女性与男性比例为4.50~4.94:1,育龄期(15~40岁)女性患病率约32.5%<sup>[7]</sup>。随着国家计划生育三孩政策的开放,更多女性面临生育选择。视神经脊髓炎谱系疾病与妊娠之间的相互影响以及妊娠期疾病维持治疗的科学管理等备受患者和临床医师的关注。本文拟就视神经脊髓炎谱系疾病与妊娠之间的相关问题进行综述。

### 一、视神经脊髓炎谱系疾病对妊娠的影响

1. 妊娠计划 Huang等<sup>[8]</sup>采用自行设计的调查问卷对来自中国25个省、直辖市、自治区的210例AQP4-IgG阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者进行横断面研究,内容涉及生活质量、就医体验和对社交生活的影响等方面,结果显示,视神经脊髓炎谱

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.01.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771296);  
国家自然科学基金资助项目(项目编号:82171341)

作者单位:750004 银川,宁夏医科大学总医院神经内科(刘强,张庆);200040 上海,复旦大学附属华山医院神经内科 国家神经疾病医学中心(全超)

通讯作者:全超,Email:chao\_quan@fudan.edu.cn

系疾病对躯体、情绪和心理健康产生负面影响,特别是确诊后显著影响妊娠计划,年龄越小、对妊娠计划的影响越显著( $r = -0.476, P < 0.001$ ),分析其原因,一方面担心妊娠加重疾病进展或复发,另一方面担心不良妊娠结局。该项研究提示,年龄越小的视神经脊髓炎谱系疾病患者,在妊娠计划方面越需要更多的包括心理医师在内的专业指导。

2. 生育能力 AQP4 不仅广泛表达于视神经和脊髓,在下丘脑室旁核中亦极其丰富<sup>[9]</sup>。下丘脑通过调控促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌以影响性激素的生成。视神经脊髓炎谱系疾病易侵犯间脑,导致下丘脑功能障碍,可能引起内分泌功能紊乱并继发闭经<sup>[10]</sup>。由此可见,AQP4-IgG 可能影响视神经脊髓炎谱系疾病患者的激素水平和生育能力。相关动物实验显示,AQP4 基因敲除小鼠血清雌激素和孕激素水平显著低于野生型小鼠<sup>[11]</sup>,卵巢窦状卵泡和黄体数目较少且子宫对促性腺激素(GTH)反应较低,导致生育能力低下<sup>[12]</sup>。Bove 等<sup>[13]</sup>对 217 例视神经脊髓炎谱系疾病患者的孕产史进行调查,发现 12 例(5.53%)为受孕而接受治疗,13.47%(26/193)成功受孕时间 > 12 个月。Ashtari 等<sup>[14]</sup>的回顾性研究纳入 37 例 AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者,23 例(62.16%)发病后出现月经不调,2 例(5.41%)出现不孕,提示 > 50% 的 AQP4-IgG 阳性患者存在性激素紊乱并影响生育能力。而 Sadeghpour 等<sup>[4]</sup>针对 AQP4-IgG 阴性的视神经脊髓炎谱系疾病患者的队列研究则显示其生育能力并未受到影响,该项研究纳入复发-缓解型多发性硬化(RRMS)患者、AQP4-IgG 阴性的视神经脊髓炎谱系疾病患者和年龄为 18~45 岁的健康对照者(每组各 23 例),测定血清抗缪勒管激素(AMH)水平以评估卵巢储备能力和生育能力,结果显示,3 组受试者血清 AMH 水平差异无统计学意义( $P = 0.996$ )。上述研究表明,视神经脊髓炎谱系疾病对 AQP4-IgG 阳性与 AQP4-IgG 阴性亚型患者生育能力的影响不同。

3. 妊娠结局 AQP4 在星形胶质细胞足突的表达最丰富,在人和动物胎盘亦有表达<sup>[15]</sup>。有学者认为,胎盘 AQP4 可能导致 AQP4-IgG 介导的胎盘攻击,参与胎盘炎症反应和胎儿死亡<sup>[4,16]</sup>。Nour 等<sup>[17]</sup>统计 AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者的妊娠结局,结果显示,流产率高达 42.9%,先兆子痫发生率为 11.5%,均明显高于正常女性。因此认为,视神经脊髓炎谱系疾病发病后妊娠是流产的独

立危险因素( $OR = 7.280, 95\%CI: 1.030 \sim 51.600; P = 0.047$ )。Kim 等<sup>[18]</sup>回顾分析 26 例视神经脊髓炎谱系疾病患者发病后 33 次妊娠结局,包括 24 次(72.73%)足月分娩、6 次(18.18%)自然流产、3 次(9.09%)选择性流产。Ashtari 等<sup>[14]</sup>回顾总结 11 例 AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者 20 次妊娠结局,14 次(70%)分娩和 6 次(30%)流产,无死产或早产病例。上述各项研究所显示的视神经脊髓炎谱系疾病患者妊娠结局存在较大差异,可能与样本量偏小、纳入标准和妊娠期维持治疗方案不同等诸多因素有关。Wang 等<sup>[19]</sup>纳入 110 例视神经脊髓炎谱系疾病患者计 136 次妊娠,统计不同亚型的妊娠结局,结果显示,83 例 AQP4-IgG 阳性患者计 108 次妊娠中 60 次(55.56%)足月分娩、5 次(4.63%)早产、39 次(36.11%)选择性流产、4 次(3.70%)自然流产,其中有 3 次(2.78%)新生儿畸形(分别为未发育的外耳、泪囊阻塞和脊柱侧凸),21 例 MOG-IgG 阳性患者计 21 次妊娠中 18 次(85.71%)足月分娩、1 次(4.76%)早产、2 次(9.52%)选择性流产,余 6 例血清抗体阴性患者计 7 次妊娠中 6 次足月分娩、1 次选择性流产;进一步分析 42 次选择性流产的原因,分别为妊娠期发病 14 例次(33.33%)、计划外妊娠 13 例次(30.95%)、担心药物不良反应 8 例次(19.05%)、死胎 3 例次(7.14%)、产前筛查异常 2 例次(4.76%)、不适合分娩的高龄和身体状况欠佳各 1 例次(2.38%);该项研究并未发现视神经脊髓炎谱系疾病患者妊娠结局不良发生率高于正常女性,呈现出国人视神经脊髓炎谱系疾病的良好妊娠结局,给更多患者带来正向妊娠计划和生育信心。

## 二、妊娠对视神经脊髓炎谱系疾病的影响

1. 妊娠对视神经脊髓炎谱系疾病发病及复发的影响 Salvador 等<sup>[20]</sup>发现,19 例确诊为视神经脊髓炎谱系疾病后妊娠患者的 30 次妊娠中,仅 8 次(26.67%)产后 1 年内未复发;与妊娠前相比,产褥期平均年复发率(ARR)显著增加,尤其是产后前 3 个月。国内 Tong 等<sup>[21]</sup>回顾分析 148 例视神经脊髓炎谱系疾病患者妊娠期和分娩/流产后 1 年内发病率、年复发率和复发率,结果显示,(1)妊娠相关发病率:128 例患者(86.49%)共发生 234 次妊娠且首次妊娠年龄均低于发病年龄,妊娠结局为 144 次(61.54%)分娩和 90 次(38.46%)流产,其中 6 例妊娠期和 31 例分娩/流产后 1 年内首发视神经脊髓炎谱系疾病。(2)妊娠相关年复发率:妊娠前年复发率为

0.18(0.05, 0.31); 妊娠期前 3 个月为 0.18(-0.07, 0.43)、妊娠期中 3 个月为 0.18(-0.07, 0.43)、妊娠后期 3 个月为 0.18(-0.07, 0.43), 不同时期差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 分娩后第 0~3 个月年复发率为 1.87(1.16, 2.57)、第 4~6 个月为 0.89(0.38, 1.39)、第 7~9 个月为 1.42(0.84, 2.00)、第 10~12 个月为 0.62(0.11, 1.13), 不同时期差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。该项研究表明分娩和流产均影响视神经脊髓炎谱系疾病病程。Collongues 等<sup>[22]</sup>的多中心回顾性研究通过对血清抗体分层及是否接受免疫抑制疗法探讨妊娠对视神经脊髓炎谱系疾病的影响, 计算妊娠前 12 个月、妊娠期每 3 个月和分娩后 12 个月年复发率, 他们将妊娠前、妊娠期或分娩后发生视神经脊髓炎谱系疾病定义为视神经脊髓炎谱系疾病相关妊娠, 将妊娠前 3 个月或妊娠期接受免疫抑制治疗定义为接受免疫抑制疗法, 其结果显示, 58 例患者共发生 89 次妊娠, 分别为 28 例 AQP4-IgG 阳性患者 46 次妊娠、20 例 MOG-IgG 阳性患者 30 次妊娠、10 例血清抗体阴性患者 13 次妊娠, 与妊娠前相比, AQP4-IgG 阳性患者妊娠期年复发率降低、分娩后升高(均  $P < 0.01$ ); 31 次(34.83%)妊娠发生于免疫抑制治疗期间, 其妊娠期和分娩后 12 个月年复发率低于未接受免疫抑制疗法的患者[25.81%(8/31)对 53.45%(31/58),  $P = 0.040$ ], 表明妊娠前或妊娠期接受免疫抑制疗法可以降低复发风险; 10 次(11.24%)妊娠最终流产, 均为 AQP4-IgG 阳性且有流产史患者, 不论是否接受免疫抑制疗法。视神经脊髓炎谱系疾病患者妊娠期和分娩后复发机制尚未阐明, 分娩后 1 周母体血清雌激素和孕激素水平逐渐恢复至妊娠前, 分娩后 4 天肾上腺皮质功能恢复正常<sup>[23]</sup>, 支持妊娠期和分娩后雌激素和孕激素变化是其重要复发机制的观点。此外, 分娩后发生的辅助性 T 细胞 1/2(Th1/Th2)失衡逆转, 自然杀伤细胞(NK)活性增强等均可能参与疾病复发过程<sup>[21]</sup>。尚待前瞻性研究阐明妊娠期和分娩后疾病活动变化, 以揭示具体作用机制。

2. 妊娠相关视神经脊髓炎谱系疾病的危险因素 Wang 等<sup>[19]</sup>纳入 110 例视神经脊髓炎谱系疾病患者计 136 次妊娠, 对比分析妊娠前 12 个月、妊娠期每 3 个月和分娩/流产后 12 个月年复发率, 多因素 Logistic 回归分析筛查妊娠相关视神经脊髓炎谱系疾病的危险因素并生成列线图预测妊娠相关发作, 同时采用来自其他 3 个医疗中心的 35 例视神经

脊髓炎谱系疾病患者组成的外部队列验证该列线图, 结果显示, 与妊娠前相比, 分娩后前 3 个月( $P < 0.001$ )或流产后( $P = 0.019$ )年复发率增加; 分娩/流产时年龄 20~26.5 岁( $OR = 17.320$ , 95%CI: 1.640~182.830;  $P = 0.018$ )和 26.5~33 岁( $OR = 43.610$ , 95%CI: 4.260~446.910;  $P = 0.001$ )、AQP4-IgG 滴度  $\geq 1:100$ ( $OR = 4.200$ , 95%CI: 1.010~17.500;  $P = 0.049$ )、妊娠期和分娩后治疗不充分( $OR = 18.450$ , 95%CI: 2.600~131.190;  $P = 0.004$ )是妊娠相关视神经脊髓炎谱系疾病的危险因素; 生成的列线图内部和外部验证一致性指数为 0.87 和 0.77, 表明分娩后 3 个月是视神经脊髓炎谱系疾病复发的高危时期, 年龄较小、AQP4-IgG 滴度较高和治疗不充分的患者发生妊娠相关视神经脊髓炎谱系疾病的风险较高。

3. 妊娠对视神经脊髓炎谱系疾病残疾程度的影响 妊娠和分娩可增加视神经脊髓炎谱系疾病患者扩展残疾状态量表(EDSS)评分<sup>[20]</sup>。Wang 等<sup>[19]</sup>纳入 43 例视神经脊髓炎谱系疾病患者计 50 次妊娠, 对比分析不同妊娠结局(31 次分娩和 19 次流产)各时期平均 EDSS 评分, 发现与妊娠前相比, 分娩患者妊娠期( $P = 0.004$ )和分娩后 12 个月内( $P < 0.001$ )EDSS 评分增加, 流产患者妊娠期( $P = 0.016$ )和流产后 12 个月内( $P < 0.001$ )EDSS 评分亦增加。

4. 妊娠影响视神经脊髓炎谱系疾病发病及复发的可能机制 妊娠对机体免疫系统是一种特殊挑战, 成功妊娠涉及蜕膜免疫细胞与滋养层细胞之间的复杂相互作用, 使得同种半异体胎儿在母体内进化而不受母体免疫系统的攻击<sup>[21]</sup>。一旦母胎免疫系统受到干扰, 即诱发妊娠相关发作, 进而导致不良妊娠结局<sup>[24]</sup>。不同自身免疫性疾病合并妊娠患者的免疫反应不同, 妊娠期免疫耐受可能缓解或诱发加重某些疾病进程。既往研究显示, 妊娠可以导致免疫环境 Th1/Th2 细胞平衡改变, 并向保护母体免受感染的 Th2 型体液免疫倾斜, 从而稳定多发性硬化(MS)、类风湿性关节炎(RA)等以 Th1 型细胞免疫为主的疾病<sup>[24-25]</sup>。视神经脊髓炎谱系疾病患者血清和脑脊液 Th17 和 Th2 细胞水平以及血清 Th2 细胞相关细胞因子[白细胞介素-25、31、33(IL-25、IL-31 和 IL-33)]水平均明显升高<sup>[26-27]</sup>。然而, 视神经脊髓炎谱系疾病是一种以 Th2 型体液免疫介导为主的自身免疫性疾病, 但并未发现此类患者妊娠期较多发性硬化出现更多的发作或更高的年复发率, 表明 Th1/Th2 细胞失衡可能并非妊娠期视神经脊髓炎谱

系疾病活动的主要病理生理学机制<sup>[24]</sup>。妊娠期间正常滋养层细胞具有特定的胚胎抗原,向 Th2 型体液免疫介导免疫的转变可以导致抗原刺激增强和 AQP4-IgG 生成,这可能也是妊娠期视神经脊髓炎谱系疾病的发病机制之一<sup>[24]</sup>。妊娠期高雌激素或高催乳素的潜在作用可能影响 AQP4-IgG 滴度、类型、糖基化模式,尤其是妊娠晚期和分娩后 AQP4-IgG 滴度升高,星形胶质细胞因其在妊娠中的易感性而加速脱髓鞘,从而导致妊娠晚期和分娩后年复发率增加<sup>[28]</sup>。视神经脊髓炎谱系疾病与妊娠之间的相互作用尚待进一步研究。

### 三、视神经脊髓炎谱系疾病患者妊娠期急性复发的治疗

通常情况下,视神经脊髓炎谱系疾病急性复发的常用治疗方案包括大剂量甲泼尼龙冲击治疗、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)和血浆置换(PE)疗法,妊娠期急性复发的治疗应兼顾疗效以及母体和胎儿的安全,更具挑战性。

1. 大剂量糖皮质激素冲击治疗 既往研究显示,妊娠早期应用激素有可能增加唇腭裂风险<sup>[29]</sup>。近年两项大型临床研究以 1000 余例妊娠早期应用糖皮质激素的女性为研究对象,并未发现其子女罹患唇腭裂或其他先天性畸形的风险增加<sup>[30]</sup>,推测可能是由于糖皮质激素穿过胎盘前即已充分代谢<sup>[31]</sup>。因此认为,全身糖皮质激素冲击治疗是妊娠期发作的首选治疗方案,尤其是妊娠早期<sup>[32]</sup>。甲泼尼龙是最优先考虑的糖皮质激素。

2. 静脉注射免疫球蛋白 免疫球蛋白可同时对体液免疫和细胞免疫产生抑制作用,中和致病性自身抗体、细胞因子和补体。静脉注射免疫球蛋白可用于对甲泼尼龙冲击治疗无反应的严重视神经脊髓炎谱系疾病,也可作为首选治疗方法单独应用。妊娠期静脉注射免疫球蛋白是安全的,具有极低的母体不良反应,且对胎儿免疫系统的形成无已知的负面影响<sup>[31]</sup>。Matsumoto 等<sup>[33]</sup>报告 1 例妊娠 17 周合并带状疱疹病毒感染的 AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病急性复发患者,静脉注射免疫球蛋白,明显改善病情并足月分娩 1 名健康婴儿。表明静脉注射免疫球蛋白有可能成为妊娠期 AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病急性复发的治疗方法,尤其是对于合并感染的患者。

3. 血浆置换疗法 血浆置换疗法可以清除 AQP4-IgG、炎性介质和细胞因子等其他免疫活性物

质,用于视神经脊髓炎谱系疾病妊娠期的治疗,尤其是病情严重、甲泼尼龙冲击治疗效果欠佳时,血浆置换疗法是一种较好的联合治疗方法<sup>[34]</sup>,其临床有效率为 45%~74%<sup>[35-36]</sup>。妊娠自身并非血浆置换疗法的禁忌证,但该方法为有创性治疗且相对复杂,需特殊设备和技术人员,有可能增加感染的风险,妊娠期女性应谨慎<sup>[37]</sup>。

总之,糖皮质激素冲击治疗可以单独作为整个妊娠期视神经脊髓炎谱系疾病急性复发的首选或基础治疗方案,静脉注射免疫球蛋白或血浆置换法则可以作为严重发作或对糖皮质激素治疗反应较差的联合方案<sup>[38]</sup>。

### 四、视神经脊髓炎谱系疾病妊娠期维持治疗

通常情况下,视神经脊髓炎谱系疾病维持治疗的一线药物为硫唑嘌呤(AZA)、吗替麦考酚酯(MMF)、利妥昔单抗(RTX)。这 3 种药物的维持治疗有效率较高,但存在一些低概率感染、白细胞计数减少等药物不良反应<sup>[39-41]</sup>。妊娠期视神经脊髓炎谱系疾病患者面临权衡疾病复发风险与胎儿疾病修正治疗(DMT)药物暴露潜在风险的问题,故制定精细的治疗策略十分重要,但迄今尚缺少硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗对妊娠期视神经脊髓炎谱系疾病患者有效性和安全性的队列研究。

1. 小剂量糖皮质激素 妊娠期全身应用糖皮质激素并不单独增加早产、低出生体重或先兆子痫的风险<sup>[42]</sup>。普遍认为,泼尼松作为 B 类妊娠药物,可以稳定或缓解妊娠期视神经脊髓炎谱系疾病<sup>[19]</sup>。妊娠期泼尼松剂量 < 20 mg/d 被认为是最佳选择,更高剂量的泼尼松可用于侵袭性急性发作。与大剂量糖皮质激素相比,不受控制的自身免疫反应引起的炎症对母体和胎儿的潜在危害更严重。

2. 硫唑嘌呤 从整个妊娠期或长久看,免疫抑制剂较糖皮质激素是更合理的选择,这是由于糖皮质激素的长期不良反应可能高于免疫抑制剂。尽管硫唑嘌呤是 D 类妊娠药物,但目前并无证据显示妊娠期接受硫唑嘌呤治疗的视神经脊髓炎谱系疾病患者存在致畸风险,亦无病例对照研究显示妊娠期接受硫唑嘌呤治疗的患者所生产婴儿的畸形率增加<sup>[34,38,43]</sup>。虽然硫唑嘌呤并无明显致畸作用,但妊娠期治疗时应进行药物不良反应和产科相关监测。存在长期服用糖皮质激素禁忌证或耐受较差的患者,建议硫唑嘌呤治疗,剂量 ≤ 2 mg/(kg·d)。

3. 吗替麦考酚酯 吗替麦考酚酯属于 C 类妊娠

药物。妊娠早期接受吗替麦考酚酯治疗易造成高胎儿畸形率(26%)、高自然流产率和早产率(62%)、低出生体重率(31%)等不良妊娠结局,由于吗替麦考酚酯存在于肝肠循环,药物半衰期较长,至少应于计划妊娠前6周停药<sup>[43]</sup>。

4. 单抗类生物制剂 随着视神经脊髓炎谱系疾病发病机制研究的深入和明晰,越来越多的生物制剂应用于临床。目前应用较广泛的是利妥昔单抗。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体,可特异性结合 B 淋巴细胞表面 CD20 抗原,导致 B 淋巴细胞溶解,从而有效清除 B 淋巴细胞,减少视神经脊髓炎谱系疾病复发。目前,国内推荐小剂量方案(500 mg 静脉滴注,约 6 个月后重复),临床疗效较好,不良反应较轻微,费用相对较少。但是尚缺乏妊娠期应用利妥昔单抗的大型临床试验,仅有回顾性病例对照研究和病例报道<sup>[44-45]</sup>。Kim 等<sup>[18]</sup>纳入 26 例视神经脊髓炎谱系疾病患者,发病后发生 33 次妊娠,其中 12 次妊娠中 9 次于利妥昔单抗治疗前、余 21 次妊娠中 5 次于利妥昔单抗治疗后发生妊娠相关发作;进一步行 Logistic 回归分析显示,妊娠前予以利妥昔单抗治疗是妊娠相关发作的保护因素( $OR = 0.048, 95\%CI: 0.004 \sim 0.546; P = 0.009$ ),提示妊娠前应用利妥昔单抗可能有助于预防妊娠相关发作。Das 等<sup>[46]</sup>对 102 例视神经脊髓炎谱系疾病患者妊娠 6 个月内予以利妥昔单抗治疗,其中 23 次妊娠检测新生儿 B 淋巴细胞计数,9 次(39.13%)新生儿 B 淋巴细胞计数减少或缺失,但这些新生儿均未出现感染症状,并且所有婴儿 B 淋巴细胞计数均于 6 个月内恢复正常,因此建议,视神经脊髓炎谱系疾病患者应于末次应用利妥昔单抗后约 3.50 个月(即 5 个最大半衰期)尝试妊娠,既可避免胎儿暴露于药物的可能风险,又仍可在整个妊娠期提供一些预防发作的保护。此外,即使母体清除利妥昔单抗前意外妊娠,胎儿暴露于药物的风险亦较低,这是由于 IgG1 亚型在妊娠早期不易透过胎盘转移。多项研究显示,利妥昔单抗可以降低妊娠期视神经脊髓炎谱系疾病的复发率,并最终改善疾病进展,对母体和婴儿均相对安全且耐受性良好;其缺点是有暴露于严重感染的风险,以及婴儿出现短暂性 B 淋巴细胞计数减少等<sup>[18,47]</sup>。由于尚缺乏临床证据,视神经脊髓炎谱系疾病患者妊娠期采用 B 细胞耗竭疗法仍存争议,应根据个体风险承受能力和整体病程,对其可能风险和获益进行权衡后再考虑应用。晚近

III 期临床试验显示,针对补体 C5、IL-6 受体和 CD19<sup>+</sup> 淋巴细胞的单克隆抗体具有较好疗效,从而开启视神经脊髓炎谱系疾病靶向治疗的新时代<sup>[48-51]</sup>。但是鉴于目前尚缺乏妊娠期应用这些新型分子靶向药物的研究,尚无证据证明妊娠期用药安全。

5. 其他免疫抑制剂 他克莫司是 T 淋巴细胞抑制剂,属于 C 类妊娠药物,其在妊娠期的安全性尚未达成共识。Nakagawa 等<sup>[52]</sup>认为,暴露于他克莫司的婴儿神经运动发育与正常婴儿相当。环孢素为 C 类妊娠药物,可透过胎盘,有导致早产、低出生体重的风险<sup>[53]</sup>。甲氨蝶呤为 X 类妊娠药物,有明确致畸作用<sup>[54]</sup>。环磷酰胺为 D 类妊娠药物,妊娠早期胚胎形成期为绝对禁忌证<sup>[43]</sup>。

#### 五、视神经脊髓炎谱系疾病患者的分娩后喂养

母乳喂养对视神经脊髓炎谱系疾病患者自身并无不良影响,但对婴儿可能存在因服用维持治疗药物而带来的潜在风险。对于服用不影响母乳喂养药物的患者,无需限制母乳喂养。多项研究显示,哺乳期应用小剂量糖皮质激素、硫唑嘌呤、利妥昔单抗对母乳喂养的婴儿可能是安全的<sup>[44,55-56]</sup>。为降低母乳中药物浓度,应根据药物半衰期合理选择药物和哺乳时间,建议服用糖皮质激素和硫唑嘌呤后 4 小时再哺乳。哺乳期应避免应用甲氨蝶呤、环磷酰胺和吗替麦考酚酯等<sup>[55]</sup>。

综上所述,视神经脊髓炎谱系疾病与妊娠相互作用、相互影响,视神经脊髓炎谱系疾病可以影响妊娠计划、生育能力,对妊娠结局的影响尚不一致,更倾向良性结局;妊娠可增加视神经脊髓炎谱系疾病年复发率和 EDSS 评分,妊娠前或妊娠期采取合理的免疫抑制治疗可以有效降低年复发率和 EDSS 评分。二者相互影响的病理生理学机制尚待进一步探究,新型单克隆抗体类生物制剂在妊娠期视神经脊髓炎谱系疾病患者中的有效性和安全性尚缺乏临床证据,亟待神经科同仁共同探索。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, Jacob A, Marignier R, Weinschenker BG, Paul F, Pittock SJ, Palace J, Wingerchuk DM, Behne JM, Yeaman MR, Fujihara K. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide[J]. Front Neurol, 2020, 11:501.
- [2] Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, Jacob A, Kira JI, Leite MI, Marignier R, Miyamoto K, Palace J, Saiz A, Sepulveda M, Sveinsson O, Illes Z. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic

- review[J]. *Neurology*, 2021, 96:59-77.
- [3] Holroyd KB, Manzano GS, Levy M. Update on neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2020, 31: 462-468.
- [4] Sadeghpour N, Mirmosayyeb O, Björklund G, Shaygannejad V. Is fertility affected in women of childbearing age with multiple sclerosis or neuromyelitis optica spectrum disorder[J]? *J Mol Neurosci*, 2020, 70:1829-1835.
- [5] Chang VTW, Chang HM. Review: recent advances in the understanding of the pathophysiology of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46: 199-218.
- [6] Gold SM, Willing A, Leypoldt F, Paul F, Friese MA. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41:177-188.
- [7] Tian DC, Li Z, Yuan M, Zhang C, Gu H, Wang Y, Shi FD. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in China: a national population-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2020, 2:100021.
- [8] Huang W, ZhangBao J, Chang X, Wang L, Zhao C, Lu J, Wang M, Ding X, Xu Y, Zhou L, Li D, Behne MK, Behne JM, Yeaman MR, Katz E, Lu C, Quan C; Guthy-Jackson Charitable Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Neuromyelitis optica spectrum disorder in China: quality of life and medical care experience[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46:102542.
- [9] Vandebroek A, Yasui M. Regulation of AQP4 in the central nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:1603.
- [10] Altintas A, Dargvainiene J, Schneider - Gold C, Asgari N, Ayzenberg I, Ciplea AI, Junker R, Leypoldt F, Wandinger KP, Hellwig K. Gender issues of antibody-mediated diseases in neurology: NMOSD/autoimmune encephalitis/MG[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13:1756286420949808.
- [11] Sun XL, Ding JH, Fan Y, Zhang J, Gao L, Hu G. Aquaporin 4 regulates the effects of ovarian hormones on monoamine neurotransmission[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 353:457-462.
- [12] Sun XL, Zhang J, Fan Y, Ding JH, Sha JH, Hu G. Aquaporin-4 deficiency induces subfertility in female mice[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92:1736-1743.
- [13] Bove R, Elson L, Alvarez E, Borisow N, Cortez MM, Mateen FJ, Mealy MA, Mutch K, T Byrne S, Ruprecht K, Buckle G, Levy M, Wingerchuk DM, Paul F, Cross AH, Weinshenker B, Jacob A, Klawiter EC, Chitnis T. Female hormonal exposures and neuromyelitis optica symptom onset in a multicenter study[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4:e339.
- [14] Ashtari F, Mehdipour R, Shaygannejad V, Asgari N. Pre-pregnancy, obstetric and delivery status in women with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 44:102252.
- [15] Rosito S, Nicchia GP, Palazzo C, Lia A, Buccoliero C, Pisani F, Svelto M, Trojano M, Frigeri A. Supramolecular aggregation of aquaporin-4 is different in muscle and brain: correlation with tissue susceptibility in neuromyelitis optica[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22:1236-1246.
- [16] Chihara N. At the dawn of personalised medicine in neuromyelitis optica spectrum disorder: the impact of the disease activity on pregnancy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020.[Epub ahead of print]
- [17] Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, Woodhall M, Sousa F, Revis J, Takai Y, George J, Kitley J, Santos ME, Nour JM, Cheng F, Kuroda H, Misu T, Martins-da-Silva A, DeLuca GC, Vincent A, Palace J, Waters P, Fujihara K, Leite MI. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurology*, 2016, 86:79-87.
- [18] Kim SH, Huh SY, Jang H, Park NY, Kim Y, Jung JY, Lee MY, Hyun JW, Kim HJ. Outcome of pregnancies after onset of the neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27:1546-1555.
- [19] Wang L, Zhou L, ZhangBao J, Huang W, Chang X, Lu C, Wang M, Li W, Xia J, Li X, Chen L, Qiu W, Lu J, Zhao C, Quan C. Neuromyelitis optica spectrum disorder: pregnancy-related attack and predictive risk factors[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 92:53-61.
- [20] Salvador NRS, Brito MNG, Alvarenga MP, Alvarenga RMP. Neuromyelitis optica and pregnancy-puerperal cycle[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 34:59-62.
- [21] Tong Y, Liu J, Yang T, Kang Y, Wang J, Zhao T, Cheng C, Fan Y. Influences of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 25:61-65.
- [22] Collongues N, Alves Do Rego C, Bourre B, Biotti D, Marignier R, da Silva AM, Santos E, Maillart E, Papeix C, Palace J, Leite MIS, De Seze J. Pregnancy in patients with AQP4-Ab, MOG-Ab, or double-negative neuromyelitis optica disorder[J]. *Neurology*, 2021, 96:e2006-2015.
- [23] Brummelte S, Galea LA. Postpartum depression: etiology, treatment and consequences for maternal care[J]. *Horm Behav*, 2016, 77:153-166.
- [24] Qiu K, He Q, Chen X, Liu H, Deng S, Lu W. Pregnancy-related immune changes and demyelinating diseases of the central nervous system[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1070.
- [25] Wang P, Jiang G, Ju W, Cai Y, Wang J, Wu F. Influence of bushen tiaochong cycle therapy on Th1/Th2 deviation, sex hormone level, and pregnancy outcome of alloimmune recurrent spontaneous abortion[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021:ID8624414.
- [26] Gao M, Yao X, Ding J, Hong R, Wu Y, Huang H, Zhuang L, Li Z, Wang Y, Zhang Y, Guan Y. Low levels of vitamin D and the relationship between vitamin D and Th2 axis-related cytokines in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 61:22-27.
- [27] Zhang Y, Yao XY, Gao MC, Ding J, Hong RH, Huang H, Zhuang L, Wang YG, Hao Y, Guan YT. Th2 axis-related cytokines in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24:64-69.
- [28] Wuebbolt D, Nguyen V, D'Souza R, Wyne A. Devic syndrome and pregnancy: a case series[J]. *Obstet Med*, 2018, 11:171-177.
- [29] Ruedy J. Teratogenic risk of drugs used in early pregnancy[J]. *Can Fam Physician*, 1984, 30:2133-2136.
- [30] Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring[J]. *Am J Ther*, 2014, 21:73-80.
- [31] Kaplan TB. Management of demyelinating disorders in pregnancy[J]. *Neurol Clin*, 2019, 37:17-30.
- [32] Daouda MT, Obenda NS, Assadeck H, Camara D, Djibo FH. A treatment of neuromyelitis optica (Devic's disease) during pregnancy[J]. *Pan Afr Med J*, 2016, 24:230.
- [33] Matsumoto Y, Tsuchiya M, Norshalena S, Kaneko C, Kubo J, Yamamoto T, Takahashi T, Fujihara K. Severe aquaporin 4-IgG-positive neuromyelitis optica with disseminated herpes zoster in a pregnant woman successfully treated with intravenous immunoglobulin[J]. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2018, 4: 2055217318758119.
- [34] Munger KC, Samkoff LM. Initiation of rituximab therapy for new onset neuromyelitis optica spectrum disorder during pregnancy

- [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 37:101442.
- [35] Gómez-Figueroa E, Alvarado-Bolaños A, García-Estrada C, Zabala-Ángeles I, Sánchez-Rosales N, Bribiesca-Contreras E, García-Alvarez G, Montes-Pérez Y, Ramos-Vega E, Casallas-Vanegas A, Carrillo-Loza K, Corona-Vázquez T, Rivas-Alonso V, Flores-Rivera J. Clinical experience of plasmapheresis for neuromyelitis optica patients in Mexico [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 52:103022.
- [36] Han M, Chen Y, Nong L, Liu Z, Hao L, Wang Z. Safety and efficacy of plasma exchange for the treatment of optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99:e21067.
- [37] Wind M, Gaasbeek AGA, Oosten LEM, Rabelink TJ, van Lith JMM, Sueters M, Teng YKO. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: a literature review [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 260:29-36.
- [38] D'Souza R, Wuebbolt D, Andrejevic K, Ashraf R, Nguyen V, Zaffar N, Rotstein D, Wyne A. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorder - reciprocal effects and practical recommendations: a systematic review [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:544434.
- [39] Poupart J, Giovannelli J, Deschamps R, Audoin B, Ciron J, Maillart E, Papeix C, Collongues N, Bourre B, Cohen M, Wiertlewski S, Outteryck O, Laplaud D, Vukusic S, Marignier R, Zephir H; NOMADMUS Study Group. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD [J]. *Neurology*, 2020, 94:e1645-1656.
- [40] Aungsumart S, Apiwattanakul M. Cost effectiveness of rituximab and mycophenolate mofetil for neuromyelitis optica spectrum disorder in Thailand: economic evaluation and budget impact analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15:e0229028.
- [41] Kunchok A, Malpas C, Nitrova P, Havrdova EK, Alroughani R, Terzi M, Yamout B, Hor JY, Karabudak R, Boz C, Ozakbas S, Olascoaga J, Simo M, Granella F, Patti F, McCombe P, Csepány T, Singhal B, Bergamaschi R, Fragoso Y, Al-Harbi T, Turkoglu R, Lechner-Scott J, Laureys G, Oreja-Guevara C, Pucci E, Sola P, Ferraro D, Altintas A, Soysal A, Vucic S, Grand'Maison F, Izquierdo G, Eichau S, Lugaresi A, Onofri M, Trojano M, Marriott M, Butzkueven H, Kister I, Kalincik T. Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4-IgG+ neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 38:101868.
- [42] Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017, 43:489-502.
- [43] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75:795-810.
- [44] Ciplea AI, Langer-Gould A, de Vries A, Schaap T, Thiel S, Ringelstein M, Gold R, Hellwig K. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7:e723.
- [45] Kümpfel T, Thiel S, Meinel I, Ciplea AI, Bayas A, Hoffmann F, Hofstadt-van Oy U, Hoshi M, Kluge J, Ringelstein M, Aktas O, Stoppe M, Walter A, Weber MS, Ayzenberg I, Hellwig K. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: a cohort study from Germany [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 8:e913.
- [46] Das G, Damotte V, Gelfand JM, Bevan C, Cree BAC, Do L, Green AJ, Hauser SL, Bove R. Rituximab before and during pregnancy: a systematic review, and a case series in MS and NMOSD [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 5:e453.
- [47] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378:169-180.
- [48] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinschenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:402-412.
- [49] Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:614-625.
- [50] Holmøy T, Høglund RA, Illes Z, Myhr KM, Torkildsen Ø. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *J Neurol*, 2021, 268:4522-4536.
- [51] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinschenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbara D, Katz E; N-MOMentum Study Investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394:1352-1363.
- [52] Nakagawa K, Kwak-Kim J, Hisano M, Kasahara Y, Kuroda K, Sugiyama R, Yamaguchi K. Obstetric and perinatal outcome of the women with repeated implantation failures or recurrent pregnancy losses who received pre- and post-conception tacrolimus treatment [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 82:e13142.
- [53] Xia SX, Miao YL. Analysis of pregnancy and inflammation bowel disease [J]. *Zhongguo Fu You Bao Jian*, 2014, 29:1142-1144. [夏蜀娴, 缪应雷. 妊娠与炎症性肠病分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29:1142-1144.]
- [54] Birru Talabi M, Clowse MEB. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32:238-246.
- [55] Shosha E, Pittock SJ, Flanagan E, Weinschenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: interactions and management [J]. *Mult Scler*, 2017, 23:1808-1817.
- [56] Langer-Gould AM. Pregnancy and family planning in multiple sclerosis [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25:773-792.

(收稿日期:2021-12-24)

(本文编辑:彭一帆)

下期内容预告 本刊2022年第2期报道专题为偏头痛,重点内容包括:有效管理偏头痛,降低疾病负担;偏头痛疾病负担研究进展;偏头痛脑代谢机制;药物过度使用性头痛研究进展;偏头痛相关性眩晕发生机制及临床应用;偏头痛与睡眠障碍研究进展;偏头痛与卵圆孔未闭研究进展;偏头痛急性期和预防性治疗进展;偏头痛药物治疗进展