

# 妊娠合并神经系统疾病临床诊治分析

袁 博 王武亮 邓克红 王志红

**摘 要** **目的** 探讨妊娠合并神经系统疾病的临床特点、诊治及预防策略。**方法** 回顾性分析笔者医院 2006 年 1 月 ~ 2014 年 1 月收治的妊娠合并神经系统疾病患者的资料。**结果** 8 年间,笔者医院共收治 19 例妊娠合并神经系统疾病患者,其中包括妊娠剧吐并发 Wernicke 综合征 1 例,癫痫 4 例,妊娠合并脑血管病 9 例,脑肿瘤 3 例,病毒性脑炎 2 例。19 例患者中有 2 例孕妇死亡(妊娠剧吐并发 Wernicke 综合征 1 例,妊娠高血压疾病并发脑出血 1 例),存活 17 例;1 例胎儿死亡,4 例行引产术(米非司酮 + 米索前列醇口服药物引产 3 例,羊膜腔穿刺注射利凡诺引产 1 例),余围生儿均存活,随访无并发症发生。**结论** 及时发现、正确诊断妊娠合并神经系统疾病并采取积极、合理的治疗措施,适时、适式终止妊娠,能降低孕妇及胎儿病死率。

**关键词** 妊娠合并神经系统疾病 诊断 治疗 预防

**中图分类号** R71

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.026

**Pregnancy with Nervous System Disease: Diagnosis and Treatment.** Yuan Bo, Wang Wuliang, Deng Kehong, et al. The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450014, China

**Abstract** **Objective** To explore the clinical features of pregnancy with nervous system diseases, diagnosis, treatment and prevention strategies. **Methods** Retrospective analysis in January 2006 to January 2014, pregnancy with nervous system disease patients was performed. **Results** During eight years, 19 cases of pregnancy with nervous system disease patients in our hospital were included of which there were 1 case of hyperemesis gravidarum concurrent Wernicke's syndrome, 4 cases of epilepsy, 9 cases of pregnancy with cerebral vascular disease, 3 cases of brain tumor, 2 cases of viral encephalitis. In 19 patients, 2 cases of pregnant women died death, 17 cases lived. There was 1 case of fetal deaths, 4 routine induction of labor (mifepristone plus misoprostol oral drug induced labor in 3 cases, amniotic cavity puncture injection rivanol induced labor in 1 case). Other fetuses survived. Follow-up so far, there was no complications. **Conclusion** Timely discovery, correct diagnosis, take active and reasonable treatment measures, and timely, suitable type to terminate the pregnancy can reduce the pregnant women and fetus mortality.

**Key words** Pregnancy with nervous system disease; Diagnosis; Treatment; Prevention

妊娠及分娩可并发多种神经系统疾病并使原有神经系统疾病加重,危及母婴生命,如何预防某些神经系统并发症的发生,如何早期发现及诊断妊娠合并神经系统疾病并采取及时、合理的治疗,是妇产科医务工作者应具备的能力,本研究对近 8 年来笔者医院收治的妊娠合并神经系统疾病患者的资料行回顾性分析,旨在分析及探讨妊娠合并神经系统疾病的临床特点及诊治、预防措施,以期降低母婴病死率。

## 对象与方法

1. 对象:19 例妊娠合并神经系统疾病患者,其中妊娠剧吐并发 Wernicke 综合征 1 例,脑血管畸形(烟雾病)合并脑出血患者 2 例,癫痫 4 例,脑梗死 1 例,

妊娠高血压疾病并发脑出血 6 例,脑肿瘤 3 例(神经胶质瘤 1 例,泌乳素瘤 2 例),病毒性脑炎 2 例。患者年龄 23 ~ 39 岁,平均 32 岁。初产妇 13 例,经产妇 6 例;发病孕周 9 ~ 36 周。

2. 方法:经查阅病历,回顾性分析 2006 年 1 月 ~ 2014 年 1 月在笔者医院诊断及治疗的妊娠合并神经系统疾病患者的资料,包括年龄、孕次、发病孕周、临床表现、诊断、治疗及围生期孕产妇及胎儿情况,并记录电话号码定期电话随访或记录患者门诊复查的资料。并统计同期笔者医院分娩总数。

3. 随访:截至 2014 年 1 月,除 2 例外地患者因更换手机号码失访外,存活患者最长随访 5 年,最短随访 6 个月,记录妊娠及分娩后孕妇及胎儿情况。

## 结 果

2006 年 1 月 ~ 2014 年 1 月,笔者医院共收治妊娠合并神经系统疾病患者 19 例,同期笔者医院分娩

基金项目:河南省科技攻关项目(201503086)

作者单位:450014 郑州大学第二附属医院妇产科

通讯作者:王武亮,主任医师,电子信箱:wangwuliang888@sina.

com

总数 4.74 万人次,神经系统疾病发生率约为 40.1/10 万人。19 例患者中 2 例产妇死亡(妊娠剧吐并发 Wernicke 综合征 1 例及妊娠高血压疾病并发脑出血 1 例),存活 17 例,1 例胎儿死亡(妊娠剧吐并发 Wernicke 综合征),4 例行引产术(米非司酮 + 米索前列醇口服药物引产 3 例,羊膜腔穿刺注射利凡诺引产 1 例),余围生儿均存活。具体疾病类型及母婴结局见表 1。

表 1 妊娠合并神经系统疾病妊娠结局

| 疾病类型                | n | 妊娠结局                                                                |
|---------------------|---|---------------------------------------------------------------------|
| 妊娠剧吐并发 Wernicke 综合征 | 1 | 因入院时病情较重,治疗无效母婴死亡                                                   |
| 癫痫                  | 4 | 3 例维持至足月行剖宫产术,母婴良好;1 例癫痫控制稳定后行药物引产                                  |
| 烟雾病并发脑出血            | 2 | 1 例期待至妊娠 39 周行剖宫产术,母婴良好,另 1 例剖宫产术中发病者术后经治疗母婴健康                      |
| 脑梗死                 | 1 | 治疗 3 周后引产,患者恢复后出院                                                   |
| 妊娠高血压疾病并发脑出血        | 6 | 1 例出血量大,进展迅速,于入院 6h 后死亡,5 例经治疗症状消失出院;新生儿均存活                         |
| 神经胶质瘤               | 1 | 产妇存活至今,胎儿健康                                                         |
| 泌乳素瘤                | 2 | 2 例均期待至足月行剖宫产术,1 例于产后 4 个月行手术治疗,目前恢复良好;1 例产后肿瘤缩小,目前仍口服药物治疗随访中;2 子健康 |
| 病毒性脑炎               | 2 | 治疗 2~4 周行药物引产术,母婴健康                                                 |

讨 论

1. 妊娠合并神经系统疾病的现状及危害:神经系统疾病是妊娠期较为严重的并发症,因妊娠期特有的代谢、内分泌特点,使某些神经系统疾病具有发病迅速、诊治困难,致死、致残率高等特点,并危及胎儿安全<sup>[1]</sup>。随着社会的发展,各种社会心理压力的增加,癫痫、神经系统肿瘤、脑血管病发生率逐年上升,在育龄女性中也不少见。有报道显示,虽然育龄女性癫痫的发生率 < 1%,但是其增加母婴近期及远期并发症<sup>[2]</sup>。妊娠剧吐并发 Wernicke 综合征,是妊娠期少见的并发症,早期诊断困难,并存在个体差异,诊断治疗不及时将对母婴造成严重不良后果。孕期女性较非孕期女性,脑肿瘤的发生率无明显区别,妊娠期可并发各种类型的脑肿瘤,恶性肿瘤较常见的是胶质瘤,良性肿瘤以脑膜瘤、垂体瘤等多见<sup>[3]</sup>。妊娠期特有的激素水平及高血容量状态能促进脑肿瘤的生长,

并使原有症状加重。药物治疗、化疗、放疗或手术治疗均不同程度对胎儿造成危害,如胎儿生长受限、畸形、智力缺陷、恶性肿瘤甚至死亡。妊娠并发脑血管病如脑出血、脑梗死、颅内静脉血栓等在临床中较为常见,其起病急、病情复杂、程度较重、进展迅速,早期诊断及治疗困难,并易于子痫抽搐、消化系统疾病相混淆,容易造成母婴不良结局<sup>[4]</sup>。

2. 妊娠合并神经系统疾病的诊治及预防:(1)妊娠剧吐并发 Wernicke 综合征:眼球震颤、视力障碍、共济失调是 Wernicke 综合征典型的临床症状,临床上并非出现在所有的患者中。Chiossi 等<sup>[5]</sup>对 49 例妊娠剧吐并发 Wernicke 综合征患者的研究表明,只有 46.9% (23/49)的患者表现出典型的 Wernicke 三联征,其他症状包括:意识减退(53.1%)、共济失调(81.6%)、记忆力缺陷(61.2%)、意识混乱(63.3%)等。笔者遇到的 1 例患者因病情较重,入院时表现为眼球震颤、嗜睡、精神迟钝,经治疗抢救无效死亡。妊娠剧吐并发 Wernicke 综合征首选的检查方法为磁共振,可见到第 3、4 脑室旁、背侧丘脑、乳头体等常见受累部位病变导致的异常信号,特异性达 90% 以上,敏感度超过 50%,而 CT 据报道阳性率不高<sup>[6]</sup>。对于此类疾病,早期诊断及治疗,及时补充维生素 B<sub>1</sub>,可避免病情进展,争取母婴良好结局。(2)妊娠合并癫痫:因妊娠期精神因素、内分泌因素、孕妇孕期口服药物依从性降低及妊娠对药物代谢的影响,癫痫的发作频率可能发生变化<sup>[7]</sup>。有报道显示癫痫患者妊娠期间:67% 发作频率无明显改变,17% 的患者发作频率增加,只有 16% 的患者发作频率减少<sup>[8]</sup>。药物是控制癫痫的关键,如癫痫未控制者,不建议妊娠。癫痫患者孕期及分娩期并发症较正常孕妇高出近 2 倍,常见并发症如妊娠高血压疾病、胎膜早破、胎盘早剥等,且癫痫药物本身有胎儿致畸风险,对母婴都可能造成不良结果。本研究有 4 例癫痫患者,均为孕期发作行脑电图首次确诊病例,镇静药物控制抽搐后给予卡马西平或丙戊酸等抗癫痫药物并补充叶酸治疗,发作孕周最早 17 周,最晚 36 周,药物控制后 1 例因孕周较早,家属担心药物对胎儿不良反应要求终止妊娠,行药物引产,引产过程顺利,患者无癫痫发作,其余 3 例孕周未再发作,期待至足月行剖宫产术,产妇产褥期无癫痫发作,新生儿均未发现畸形。虽孕期应用抗癫痫药物有胎儿致畸风险,但是癫痫的反复发作可能对孕妇及胎儿造成更为严重的后果,因此,医务工作者应全面评估患者的病情,在患者知情原则下选择是否

接受药物治疗,并选用小剂量且致畸作用小的药物同时加服叶酸预防胎儿神经系统缺陷。(3)妊娠合并脑血管病:孕期脑梗死、脑出血多发于妊娠期高血压疾病患者,在子痫前期及子痫患者中更为多见。据文献报道妊娠期脑出血发生率为3.5/10万,患者的病死率约为18.4%,其中子痫前期占26.3%,HELLP综合征占13.2%,烟雾病患者占10.5%,18.4%为其他动静脉畸形<sup>[9]</sup>。产妇病死率与子痫前期、HELLP综合征及诊断时间密切相关。本组脑出血8例,7例合并妊娠期高血压疾病,其中轻度子痫前期2例(1例合并烟雾病),5例为重度子痫前期;另1例单纯合并烟雾病。该病发病早期往往症状不典型,表现为恶心、呕吐、头痛、头晕、抽搐、心前区不适,继而进展为偏瘫、失语及不同程度意识障碍甚至昏迷。早期实验室检查缺乏特异性,给此类疾病的早期诊断带来困难,CT或MRI、脑血管造影等可最终确诊。对于脑梗死患者最主要的是抗凝、溶栓治疗<sup>[10]</sup>。笔者遇到的此例患者妊娠28周发病,表现为表情淡漠、意识障碍、右侧肢体活动障碍并颅内压进行性增高,应用药物抗凝、溶栓治疗,取得良好效果,产妇术后恢复好,无后遗症发生,胎儿于疾病控制后3周行羊膜腔穿刺利凡诺引产,过程顺利;而对脑出血患者最主要的是清除血肿从而解除脑组织受压,止血及预防再出血的发生。能保守治疗的患者尽量选择保守治疗,积极控制脑水肿及降低颅内压,可行药物治疗、血肿穿刺引流、脑室引流等,如出血量大或合并脑室出血、严重脑积水时需果断选择手术治疗。应根据患者病变的部位、病变的严重程度、发病时的孕周等综合考虑分娩的时机及方式。此类患者孕期应严密监测、随访,一旦出现病情恶化或血压骤升,应尽早终止妊娠,以预防脑血管意外的发生。根据我国病情建议选择剖宫产术终止妊娠,这样可有效避免或降低宫缩及屏气用力时病情加重而诱发脑血管意外的风险。同时孕期应定期监测血压,维持血压稳定,必要时降压、解痉、镇静治疗,以降低脑血管意外发生的风险。(4)妊娠合并脑肿瘤:无论哪种类型的脑肿瘤一般都合并有恶心、呕吐、头痛等一些非特异性表现及视野受损或轻度偏瘫等神经受损伤的表现<sup>[11]</sup>。消化系统的临床表现易于妊娠期高血压疾病及消化道疾病混淆,给此病的早期诊断及治疗带来困难。如出现恶心、呕吐、抽搐伴局部神经症状体征,临床医师应考虑脑肿瘤的可能,必要时行激素测定、头颅MRI、CT检查及早确诊。某些脑肿瘤,如神经胶质瘤妊娠期间其生物学特性可

能发生改变,导致肿瘤进展的风险增加,如妊娠前发现,可手术切除后再妊娠<sup>[12]</sup>。如孕期发现的脑肿瘤,应评估继续妊娠对胎儿及孕妇的利弊,选择合适的个体化治疗方案。终止妊娠的方式应尽量选用剖宫产术,可降低疼痛的刺激及腹压升高时引起颅内压升高诱发脑血管意外的概率。笔者遇到的3例妊娠合并脑肿瘤的患者,1例为恶性神经胶质瘤患者,表现为头痛、恶心、反复癫痫发作,于宫内孕33周明确诊断,经降颅压、应用糖皮质激素及抗癫痫药物治疗效果不佳,后行开颅手术+剖宫产术,术后追加化疗,母亲现定期复查未见复发,其子健康。另2例合并泌乳素瘤,均为孕前发现,1例妊娠后伴发头痛及缓慢进展的视野缺损,孕期持续服用溴隐亭治疗,期待至孕38周行剖宫产术,术后未哺乳,继续口服药物治疗,于产后4个月行手术治疗,目前恢复良好;另1例因肿瘤较小,临床无症状,孕期停用溴隐亭,孕期顺利,无不适,期待至39周行剖宫产术,术后复查肿瘤缩小,目前仍口服药物治疗随访中,2例新生儿均未发现畸形。(5)妊娠合并病毒性脑炎:病毒性脑炎主要临床表现为发热、抽搐、精神萎靡,也有患者表现为恶心、呕吐、头痛、嗜睡等,通过MRI可协助诊断,表现为脑内皮质、皮质下、基核及背侧丘脑区多发或单发的对称或不对称的大片状病灶。通过脑脊液检查可最终确诊,脑脊液外观呈清澈或无色透明状,蛋白质定性为阴性,氯化物、葡萄糖检测可正常或升高。治疗原则为:控制抽搐、降低颅内压、抗感染、抗病毒。本组2例患者1例于孕13周发病,表现为发热、抽搐,颈项强直,脑膜刺激征阳性,1例于孕17周发病,表现为发热、头痛、恶心、精神萎靡,前囟膨隆,2例均治愈,因应用抗病毒药物,2例分别在疾病基本控制后2周、4周行药物引产术。

总之,妊娠合并神经系统疾病一旦发生,病情较重,发展迅速,若不及时治疗,危及母婴生命。对计划怀孕者行常规的孕前检查,对已经妊娠者加强围生保健,及时发现、诊断各种合并症,必要时请相关科室协助诊,提供正确、合理的治疗方案,定期随访,可有效减少各种妊娠期并发症的发生,争取母婴良好结局。

#### 参考文献

- 1 谢峰,董会卿,王凤英,等.妊娠中期合并神经系统疾病21例临床分析[J].实用妇产科杂志,2013,29(2):120-123
- 2 Hart LA, Sibai BM. Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke[J]. Semin Perinatol, 2013, 37(4):207-224

(下转第120页)

## 讨 论

胃肠间质瘤的治疗方法主要为手术切除和分子靶向治疗<sup>[2,8]</sup>。伊马替尼是转移复发不可切除的胃肠间质瘤的标准一线治疗药物,可使肿瘤降期、缩小手术范围和降低风险,显著改善中、高危 GISTs 患者的预后<sup>[9]</sup>。然而随诊伊马替尼的应用,其耐药问题日益突出,约 20% 患者发生原发性,50% 患者出现继发性耐药<sup>[10]</sup>。本研究旨在构建 GIST *imatinib* 耐药细胞株,探讨其生物学特征,为进一步研究 *Imatinib* 耐药机制以及探寻替代的分子靶向药物提供研究基础。

目前体外建立耐药细胞株的方法主要为大剂量药物冲击法、药物浓度递增法、药物浓度递增与大剂量药物冲击相结合的方法。本研究应用药物浓度递增与大剂量药物冲击相结合的方法,成功诱导对 *Imatinib* 耐药的细胞株 GIST - 882 - IM,并且能稳定生长及传代,该细胞的  $IC_{50}$  为  $1.869 \mu\text{mol}$ ,耐药指数为 34.62,属于高度耐药。

细胞的生长曲线是反映细胞的增殖能力、细胞活力的方法与治疗。通过生长曲线,可间接计算细胞的倍增时间,而细胞倍增时间越短,则其对治疗药物的敏感度越高,反之,倍增时间长,药物治疗的敏感度低。本研究中,耐药细胞株的倍增时间较 GIST - 882 细胞株延长,符合耐药细胞株的特点。在细胞株中,加用伊马替尼药物,通过流式细胞术检测凋亡,其结果是相同条件下,耐药株 GIST - 882 - IM 细胞的凋亡率低于 GIST - 882 细胞株,提示耐药细胞株的凋亡明显受到抑制。细胞周期的分析发现,耐药细胞株的  $G_0/G_1$  期细胞比例增多,S 期、 $G_2/M$  期细胞减少,耐药细胞株阻滞于  $G_0/G_1$  期,DNA 合成减少,耐药细胞株的生长速度减慢,符合耐药细胞株的特性,这些更进一步证实了耐药细胞株的耐药特点。

本研究结果表明,构建的耐药株 GIST - 882 - IM 细胞,其在细胞生长速度、细胞凋亡上发生变化,符合耐药细胞株的特点。可为下一步研究伊马替尼耐药机制和筛选伊马替尼耐药的替代靶向药物奠定基础。

## 参考文献

- Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(12): 865 - 878
- Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, *et al.* Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population - based cohorts[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 265 - 274
- Sicklick JK, Lopez NE. Optimizing surgical and imatinib therapy for the treatment of gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(11): 1997 - 2006
- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo - controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 295 - 302
- Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, *et al.* Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 2937 - 2943
- Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 973 - 983
- Zhou Y, Ling XL, Li SW, *et al.* Establishment of a human hepatoma multidrug resistant cell line in vitro[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(18): 2291 - 2297
- Eisenberg BL, Trent JC. Adjuvant and neoadjuvant imatinib therapy: current role in the management of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(11): 2533 - 2542
- Joensuu H. Adjuvant therapy for high - risk gastrointestinal stromal tumour: considerations for optimal management[J]. *Drugs*, 2012, 72(15): 1953 - 1963
- Maleddu A, Pantaleo MA, Nannini M, *et al.* Mechanisms of secondary resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumours (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(6): 1359 - 1366

(收稿日期:2016 - 07 - 26)

(修回日期:2016 - 11 - 05)

(上接第 104 页)

- 于文,黄春玉,高婉丽,等.妊娠合并颅内肿瘤的临床分析[J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(3): 175 - 178
- Prabhu TR. Cerebrovascular complications in pregnancy and puerperium[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2013, 63(2): 108 - 111
- Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, *et al.* Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2006, 61(4): 255 - 268
- Kotha VK, De Souza A. Wernicke's encephalopathy following Hyperemesis gravidarum. A report of three cases[J]. *Neuroradiol J*, 2013, 26(1): 35 - 40
- 龙燕玲,周娟,邹晓毅.妊娠和癫痫[J]. *华西医学*, 2014, 29(1): 160 - 163
- Battino D, Tomson T, Bonizzoniet, *et al.* Seizure control and treat-

ment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(9): 1621 - 1627

- Yoshimatsu J, Ikeda T, Katsuragi S, *et al.* Factors contributing to mortality and morbidity in pregnancy - associated intracerebral hemorrhage in Japan[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(5): 1267 - 1273
- Hong KS. Dual antiplatelet therapy after noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: pros and cons[J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10(3): 189 - 196
- Ristic DI, Vesna P, Sanja P, *et al.* Brain tumors in patients primarily treated psychiatrically[J]. *Vojnosantitetski Pregled*, 2011, 68(9): 809 - 814
- Yust - Katz S, de Groot JF, Liu D, *et al.* Pregnancy and glial brain tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(9): 1289 - 1294

(收稿日期:2016 - 10 - 13)

(修回日期:2016 - 11 - 01)