

关于妊娠合并多发性硬化的麻醉思考

Dr. Mary Yurashevich

Obstetric Anesthesiology Fellow, Stanford University Medical Center
Stanford, USA

Editor by:

Dr. Gillian Abirⁱ and Dr. James Brownⁱⁱ

ⁱAssociate Professor, Stanford, USA

ⁱⁱAnaesthetic Consultant, British Columbia Women's Hospital, Canada



Correspondence to atotw@wfsahq.org

An online test is available for self-directed Continuous Medical Education (CME). A certificate will be awarded upon passing the test. Please refer to the accreditation policy [here](#).

病例

患者女性，30岁，孕2产1，孕32周时就分娩的麻醉高风险及麻醉计划进行咨询。病人首次怀孕是5年前，采用分娩镇痛自然分娩，无异常情况。两年后患者出现四肢感觉异常的症状，缓解后出现自限性视觉障碍。患者的一位一级亲属（舅舅）既往有多发性硬化病史。患者进行了多方面的临床相关检查，包括血液检查、腰椎穿刺脑脊液检查以及大脑和脊髓的核磁共振成像，诊断为复发缓解型多发性硬化。自诊断至此次怀孕前每年复发1-2次，但怀孕后无复发。患者计划行阴道分娩，但担心硬膜外镇痛有风险。体格检查无神经运动功能障碍。思考一下麻醉计划以及在咨询时可能与病人讨论的内容。

• 关键词

- 多发性硬化是一种自身免疫性疾病，其特点是慢性炎症伴随轴突的脱髓鞘
- 在全球范围内，有100万年轻人患有多发性硬化，其中2/3是女性
- 妊娠与疾病进展无关
- 妊娠降低复发率，但产后早期可增加复发率
- 观察性研究并未发现硬膜外麻醉与复发率的增加相关
- 多发性硬化不增加孕妇剖宫产的风险，不增加婴儿早产、低体重、畸形或早期死亡的发生率

引言

多发性硬化(MS)是一种以中枢神经系统(CNS)白质炎症性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病。该疾病有四种临床分型，85%的患者是以复发缓解型开始(表1)。随着时间的推移，几乎所有的患者都发展为继发进展型，并出现不可逆的神经功能障碍。最常见的临床症状为视觉障碍(即视力部分丧失和单侧眼球疼痛，视力模糊，或视野暗点)，单个或多个肢体、躯干或一侧面部的感觉异常或减弱。

疾病分型	临床过程
复发缓解型	急性复发后部分或完全缓解，在缓解期临床表现是稳定的
继发进展型	最初为复发缓解的过程，随后临床症状逐渐加重，伴有或不伴有急性复发
原发进展型	疾病呈缓慢进行性加重，无缓解过程
渐进复发型	在反复发作的情况下，临床症状逐渐加重

表 1:多发性硬化临床分型

多发性硬化的发病率与流行病学

多发性硬化在西方国家的发病率是千分之一，主要影响育龄期妇女^[1]。在全球范围内约 100 万年轻人患有该病，三分之二的患者是女性。同卵双胞胎的一致性为异卵双胞胎的 6 倍。在第一、第二和第三级的亲属中总体风险为 15%，同胞之间风险最高占 3-5%^[2]。

病理生理学

慢性炎症脱髓鞘和轴突缺失是多发性硬化的特点。促炎细胞因子（IFN- γ ，IL-2，TNF- α ）与该疾病发病有关。分泌 IFN- γ 的 CD4 + 1 型 T 辅助(Th1)淋巴细胞、IL-2 以及 TNF- α 表达上调，分泌 IL4、5、10、13 的抗炎 Th2 细胞表达下调（图 1）。在细胞介导的自身免疫性疾病，如多发性硬化，均能观察到 Th1 / Th2 细胞因子的失衡。妊娠期间，细胞免疫转变为体液免疫并逐渐增强，因此妊娠可能会改变 Th1/Th2 之间的平衡。在产后，Th2 免疫反应转变为 Th1 免疫反应并逐渐减少，这被认为是由激素的改变而介导的。

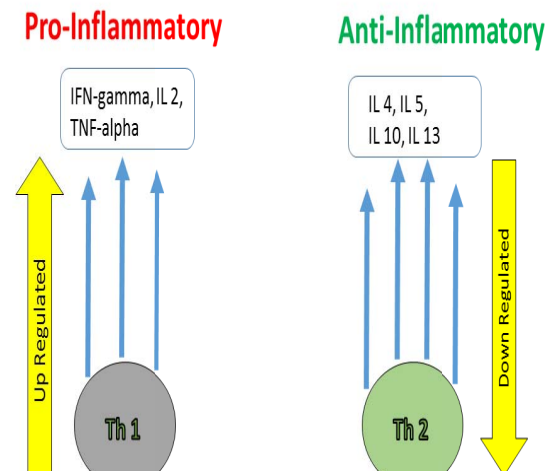


图 1: 细胞因子在多发性硬化中的作用

多发性硬化诊断

虽然磁共振成像已经成为监测疾病进展的一种重要检查手段，并通常用于明确诊断（图 2），但多发性硬化是一种临床诊断。其它成像方式也可以使用，但 t2-加权脑成像是金标准。一些疾病与多发性硬化临床表现相似，需行鉴别诊断后方可确诊。

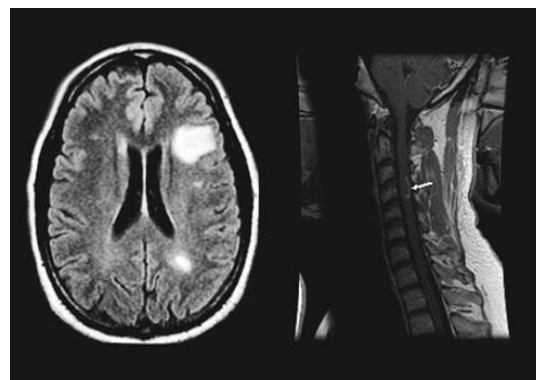


图 2: 多发性硬化的 MRI 改变

鉴别诊断

- 维生素 B12 缺乏症
- 脉管炎
- 感染
- 结节病
- 脊髓小脑退行性变
- 脑白质营养不良症

妊娠期病程进展

有证据表明，多发性硬化的临床进展可能受到妊娠的影响^[1]。欧洲进行了一项大型前瞻性多中心研究，该研究旨在评估妊娠分娩对多发性硬化病程的影响。结果表明，妊娠期间尤其是妊娠晚期，多发性硬化的复发率显著下降，但产后三个月复发率增加。该研究还发现在产褥期致残率无明显增加^[3]。一项产后多发性硬化复发预测因子的随访研究发现，产后三个月的复发率增加，随后 21 个月的复发率与妊娠前一年复发率相似。妊娠期年复发率（定义为妊娠九个月及产后三个月）与妊娠前相同。该项研究跟踪调查至产后 24 个月，发现在整个研究期间，致残情况稳步进展，但妊娠、分娩和产后几乎对致残病程进展无任何影响^[3]。

治疗

目前的药物治疗包括静脉注射（IV）糖皮质激素（用于急性发作期治疗）和免疫抑制剂（用于长期治疗），如环磷酰胺、咪唑硫嘌呤、氨甲喋呤和环孢霉素 A^[2]。

药物	适应症及对妊娠期影响
地塞米松	类固醇激素，用于急性发作期治疗。能够通过胎盘屏障并可能引起婴儿的自限性白细胞增多症，因此在妊娠早期应避免使用。但是，目前的研究并未表明它与人类先天缺陷有关。

甲强龙	类固醇激素，用于急性发作期治疗。甲强龙在通过胎盘屏障前完全代谢，因此当用药超过数日时，甲强龙优于地塞米松。有一些新生儿免疫抑制或胎儿畸形(腭裂)的非对照性报道，但有证据支持它可用于控制各种母体疾病。
环磷酰胺	免疫抑制剂，用于长期治疗。可导致骨骼、上颚、四肢和眼睛的畸形。动物实验已经证实，环磷酰胺可致先天性畸形，但临床试验尚不能确定。
硫唑嘌呤	免疫抑制剂，用于复发缓解型多发性硬化的长期治疗。尽管硫唑嘌呤可通过胎盘屏障，但胎儿肝脏缺乏将硫唑嘌呤分解代谢为活性产物的酶，因此可能会防止胎儿在妊娠早期出现畸形。长期以来被用于接受器官移植和系统性红斑狼疮患者，无任何不良反应。仅有少量关于早产、低出生体重和生长发育迟缓的个案报道。
氨甲喋呤	免疫抑制剂，可致畸。禁用于妊娠期妇女或备孕的妇女。如果在妊娠期间服用，出现自然流产和颅面、肢体缺陷的风险较高，以及中枢神经系统畸形，包括无脑、脑积水和脑脊膜膨出。
环孢菌素 A	免疫抑制剂，对靶器官免疫系统的作用环孢菌素 A 与咪唑硫嘌呤、氨甲喋呤及环磷酰胺相比更具有特异性。虽然能够通过胎盘屏障，但它对胎儿不会产生严重的副作用。
静脉注射免疫球蛋白 (IVIG)	静脉注射免疫球蛋白已被用于治疗其它自身免疫性疾病，效果佳，副作用少，且对胎儿的免疫系统无影响。研究发现，在妊娠期间接受该药物治疗的患者，产后多发性硬化恶化的机率较低。

表 2: 多发性硬化常见的治疗方法

妊娠预后

研究表明，多发性硬化并不会增加孕妇妊娠并发症的发生，新生儿并发症的发生率与普通人群相同，不会增加早产、低体重、畸形或早期死亡的风险。患有多发性硬化的孕妇产后住院时间可能会延长，但多发性硬化与较高的剖宫产率无关^[8]。

麻醉注意事项

目前，有关多发性硬化孕妇麻醉方法的研究有限，大多数是前瞻性、观察性的研究及病例报道。对英国麻醉医生的一项调查发现，患有多发性硬化的患者相对较少。绝大多数的麻醉医生 10 年内行硬膜外麻醉和蛛网膜下腔麻醉的多发性硬化患者不足 5 例^[4]。从理论上讲，由于脑脊液中局麻药物的浓度更低，硬膜外麻醉较蛛网膜下腔麻醉更安全^[5]。此项调查还发现，对患有多发性硬化的孕妇，大多数医生更倾向于选择硬膜外麻醉，然而，麻醉方式的选择同时也要考虑详尽的知情同意、患者的选择以及情况紧迫性。一项回顾性和前瞻性的研究探讨了硬膜外麻醉对患有多发性硬化孕妇的影响，研究对象是在 1982-1987 年期间分娩的妇女（20 名患者，共妊娠 32 次），该研究评估了每次妊娠前、妊娠期间和产后的多发性硬化的进展及复发率^[5]，对麻醉方法、麻醉药物种类和剂量进行了比较。结果显示，接受硬膜外镇痛的自然分娩患者的复发率与接受局部浸润或阴部神经阻滞的患者无显著性差异。然而，那些接受了硬膜外镇痛自然分娩、同时产后多发性硬化复发的患者均使用了 0.5%布比卡因和/或 2%利多卡因。Bader 研究表明，硬膜外分娩镇痛可安全用于多发性硬化妊娠妇女，不会增加产后复发的风险^[5]。

鲜有剖宫产手术行区域麻醉安全性的临床资料，Pasto 等首次研究了硬膜外麻醉和剖宫产对多发性硬化孕妇产后复发及致残风险的影响^[6]。在该多中心队列研究中，Pasto 等在 2002 - 2008 年期间，从 21 个研究中心中收集了 415 名临床诊断为多发性硬化的女性患者的 423 次妊娠数据，对 349 例足月妊娠女性产后随访至少一年。155 名患者行剖宫产，65 名患者接受了硬膜外镇痛/麻醉（19 例为阴道分娩，46 例为剖宫产）。在产后的第一年，有 148 名患者至少复发一次。进一步的研究显示，产后复发的患者在妊娠期间有较高的残疾率，在妊娠前和妊娠期间复发率也较高。多变量分析显示，剖宫产和硬膜外镇痛都不会增加产后复发的风险^[6]。本研究结果证实，多发性硬化患者剖宫产手术时行硬膜外麻醉可能是一种安全的麻醉方式。

因为脑脊液中的局麻药对脱髓鞘脊髓有潜在的神经毒性作用，人们往往习惯性地 将蛛网膜下腔麻醉和多发性硬化关联起来。虽然多发性硬化患者行蛛网膜下腔麻醉和全身麻醉的研究资料有限，但是目前业界普遍认为两种麻醉方式都是安全的^[7]。

管理建议

多发性硬化是一种复杂的、导致人体进行性衰弱的疾病。女性发病率较高，而诊断通常是在育龄期。孕期管理和药物治疗尤为重要。对于患有多发性硬化的孕妇，高度推荐产前向麻醉医生咨询，评估患者的病情严重程度，回答患者关于麻醉方式和分娩方式的问题和担忧。多发性硬化的复发率在妊娠期有所降低，但是产后早期复发率略有增加。总之，多发性硬化患者病情恶化与妊娠、硬膜外镇痛及麻醉无关。建议使用最低有效浓度的药物行硬膜外镇痛及麻醉，以尽量降低局麻药物进入脑脊液的潜在风险。蛛网膜下腔麻醉和多发性硬化的研究较少，且局麻药对脑积液中脱髓鞘神经的毒性作用理论上存在风险，对于选择性的剖宫产，一些医生更倾向于选择硬膜外麻醉而不是蛛网膜下腔麻醉。然而，目前观点认为，蛛网膜下腔麻醉对多发性硬化的孕妇也可能是一个安全的选择。分娩镇痛和剖宫产手术选择何种椎管内麻醉方式，无论是蛛网膜下腔麻醉还是硬膜外麻醉，都应基于临床因素(如凝血障碍和感染)。急诊以及患者选择全麻下行剖宫产手术时，要记住一点，全麻所带来的风险(如误吸、通气障碍、氧饱和度下降)可能比局麻药理论上潜在的神经毒性更严重。

关于多发性硬化患者行全身麻醉安全性的研究也较少，但是目前的观点认为它是安全的。在较晚期的多发性硬化患者中出现的呼吸功能障碍，主要源于呼吸肌运动不协调。因此，如考虑全身麻醉，需对患者分泌物清除、咳嗽、深呼吸的能力以及延髓受累情况进行评估。晚期多发性硬化患者也可能有自主神经功能紊乱，因此需对血流动力学予以密切监测并调控。对于所有的麻醉方式而言，了解病人的用药情况是很重要的。例如，长期或近期大剂量服用类固醇拟行剖宫产的患者，应接受类固醇激素冲击治疗。强直痉挛患者服用巴氯芬治疗时可增强神经肌肉阻滞剂的作用效果。并且，那些强直痉挛患者使用琥珀胆碱后可继发明显的高钾血症。因此，在产前咨询中，麻醉医生应考虑到风险、麻醉并发症，权衡利弊，以便为安全分娩制定一个合理的计划。

总结

- 多发性硬化是中枢神经系统自身免疫性疾病，病情多呈进行性加重。
- 在世界范围内，有三分之二的多发性硬化患者是女性，多数为育龄期妇女。
- 妊娠与复发率的降低有关，而产后早期复发率略有增加。
- 观察性研究尚未发现硬膜外麻醉/镇痛与产妇的复发率增加有关。

This tutorial is estimated to take 1 hour to complete. Please record time spent and report this to your accrediting body if you wish to claim CME points

To take the online test accompanying this tutorial, please click [here](#)

REFERENCES AND FURTHER READING

1. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M et al. The Prevention of Postpartum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPARTMUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *JNeuroSci* 2009;286:114-118
2. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *EurJObstetGynecolReprodBiol* 2004;115:3-9
3. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of postpartum relapse. *Brain* 2004;127:1353-1360
4. Drake E, Drake M, Bird J et al. Obstetric regional blocks for women with multiple sclerosis: a survey of UK experience. *IntJObstetAnesth* 2006;15:115-123
5. Bader A, Hunt C, Datta S et al. Anesthesia for the Obstetric Patient with Multiple Sclerosis. *JClinAnesth* 1988;1:21-24
6. Pasto L, Portaccio E, Ghezzi A et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol* 2012;12:165
7. Hopkins A, Alshaeri T, Akst S et al. Neurologic disease with pregnancy and considerations for the obstetric anesthesiologist. *Seminars in Perinatology* 2014; 38: 359-369
8. Mueller BA, Zhang J, Critchlow C. Birth Outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002; 186: 446-452



This work by WFSA is licensed under a Creative Commons Attribution- NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. To view this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

甘肃省人民医院

翻译审校 阎文军

Subscribe to ATOTW tutorials by visiting www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week