

## 妊娠期和哺乳期女性免疫抑制药的使用

【作者】 孙闻嘉 薛静 吴华香

浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科 (杭州市 310009)

【摘要】 妊娠期和哺乳期女性是多种炎症疾病的高发人群,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病等。目前治疗炎症疾病的主要药物包括糖皮质激素、免疫抑制药以及近年来迅速发展的生物制剂。但是关于这类药物用于妊娠期及哺乳期女性的利弊,通常是经验性的,多数缺乏随机对照研究。本文在回顾文献的基础上对妊娠及哺乳期女性激素及免疫抑制药使用的相关内容进行了综述。

【关键词】 妊娠期;哺乳期;激素;免疫抑制药;生物制剂;炎症疾病

【中图分类号】 R714.1;R971.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-01-0056-07

## Use of immunosuppressive agents in pregnancy and lactation women

【Writers】 Wen-jia Sun Jing Xue Hua-Xiang Wu

【Abstract】 Women of pregnancy and lactation are often involved in inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. Glucocorticoids, immunosuppressive agents and biologic agents which have developed greatly in recent years are frequently used to treat the inflammation. However knowledge of the risks and benefits of treating women with these drugs during pregnancy and lactation periods is usually empirical and is lack of evidence from randomized clinical trials. Here we try to discuss the usage of immunosuppressive agents in pregnancy and lactation based on literature reviews.

多种炎症疾病如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮

和炎性肠病的患者可为育龄期女性。尽管出于实用

(上接第 40 页)

[35] de Souza AWS, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in Takayasu arteritis[J]. Circ J, 2010, 74:1236-1241.

[36] 蒋雄京. 大动脉炎的诊断和治疗问题[J]. 医学研究杂志, 2008, 37: 6-9.

[37] Nanaka H, Higashi M, Naito H. Angioplasty for non-arteriosclerotic renal artery stenosis: the efficacy of cutting balloon angioplasty versus conventional angioplasty[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30:601-606.

[38] Scheller B, Hehrlein C, Bochs W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. N Engl J Med, 2006, 355:2113-2124.

[39] Endo M, Tomizawa Y, Nishida H, et al. Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu ar-

teritis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125:570-577.

[40] Rav-Acha M, Plot L, Peled N, et al. Coronary involvement in Takayasu's arteritis[J]. Autoimmun Rev, 2007, 6:566-571.

[41] 蒋雄京, 杨跃进, 高润霖, 等. 大动脉炎累及冠状动脉的分析[J]. 中华内科杂志, 2002, 41:592-594.

[42] Lee K, Kang WC, Ahn T, et al. Long-term outcome of drug-eluting stent for coronary artery stenosis in Takayasu's arteritis[J]. Int J Cardiol, 2010, 145:532-535.

[43] 蒋雄京, 陈轶琨, 吴海英, 等. 大动脉炎对心脏瓣膜的影响[J]. 中国循环杂志, 1999, 14:301-302.

[44] Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J, et al. Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: long-term morbidity and mortality[J]. Circulation, 2005, 112:3707-3712.

[45] Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, et al. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis[J]. Circulation, 2008, 118:2738-2747.

目的,可以根据多数国家采用的药物分级制度(即根据药物对母婴可能产生的影响而将药物分为 A、B、C、D 和 X 五个等级)而规避一些非必须用药的风险,但这并不能更好地指导如何治疗处于疾病活动期的孕产妇患者。本文就妊娠期及哺乳期女性使用糖皮质激素、免疫抑制药(包括传统的改善病情抗风湿药物和生物制剂)的相关内容进行了回顾。

## 1 糖皮质激素

糖皮质激素是炎症疾病活动时最常使用的一类药物。在妊娠期间,激素通常应用于以下两种情况:一种情况是发生早产时对孕妇使用激素以促进胎儿的肺部发育;由于胎盘对地塞米松和倍他米松的代谢较少、可在胎儿体内达到较高的浓度<sup>[1]</sup>,因此最常用于促胎肺成熟;另一种情况则是基于控制母亲本身病情的需要,最常使用中效激素如泼尼松、泼尼松龙以及甲泼尼龙。除泼尼松属于 B 级药物外,其他激素均属于 C 级。

妊娠期使用糖皮质激素导致不良反应的动物实验表明,啮齿类动物使用糖皮质激素后可能导致后代发生腭裂<sup>[2]</sup>。人类子宫内糖皮质激素暴露后婴儿出现唇裂和腭裂畸形也有相关报道,一项包括 1092 名婴儿在内的队列研究中,孕妇在妊娠前的 1 个月至妊娠期前 3 个月期间曾有糖皮质激素暴露史,结果发现有激素暴露史的孕妇所产婴儿发生该类畸形的风险增高,与正常对照组相比,风险比分别为 4.3 和 5.3<sup>[3]</sup>。另外,在妊娠期间使用糖皮质激素还可能会增加胎膜早破(PROM)和宫内发育迟滞的风险,并且对孕妇而言,可能会增加妊娠相关高血压、妊娠糖尿病、骨质疏松以及感染的风险。在妊娠期前 6 个月内接受剂量每日 >20mg 泼尼松治疗的女性应警惕下丘脑-垂体-肾上腺轴(HAP 轴)功能抑制。但是,很少对胎儿 HAP 轴发生显著抑制,即使发生也多为过性的。在哺乳方面,糖皮质激素可通过乳汁分泌,医生根据病情需要与哺乳需要之间的利弊再作决定。因此,炎症疾病如有控制病情需要,糖皮质激素可应用于妊娠的不同阶段,但孕前 3 个月应尽量避免或维持低剂量以防止

影响胎儿硬腭形成。

## 2 传统改善病情抗风湿药物

传统的改善病情抗风湿药物(DMARDs)种类较多,包括羟氯喹、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶(SSZ)、环磷酰胺等。这些药物的安全性区别较大。一般情况下,妊娠患者可以酌情使用羟氯喹、硫唑嘌呤等药物;但应避免使用甲氨蝶呤、麦考酚吗乙酯和来氟米特。

### 2.1 羟氯喹

羟氯喹(HCQ)是一种抗疟药,属于 C 级。HCQ 蓄积在组织、尤其是肝脏中,半衰期约为 8 周。因此,即使发现妊娠后立即停药,也不能避免胎儿对药物的暴露。HCQ 可通过胎盘,但是用于治疗结缔组织病剂量的 HCQ 似乎并不会对胎儿发生毒性作用<sup>[4]</sup>。在一项来自约翰霍普金斯狼疮队列的回顾性研究中,妊娠期间有 HCQ 暴露的治疗组在流产、死胎、反复流产以及先天畸形方面与对照组无差异<sup>[5]</sup>。而在妊娠期间停止 HCQ 治疗组,狼疮复发率以及泼尼松平均剂量均高于其他两组。其他研究也支持 HCQ 在妊娠女性具有良好安全性。目前国外多数风湿科已倾向于如果病情需要则妊娠期不停药。在哺乳方面,已证实人类乳汁中可发现 HCQ,接受母乳喂养的胎儿所暴露的剂量约为母体剂量的 2%<sup>[6]</sup>。认为 HCQ 可用于治疗哺乳的女性患者。

### 2.2 硫唑嘌呤和巯嘌呤

在体内,硫唑嘌呤(AZA)被代谢成为巯嘌呤(6-MP)。因此理论上两者的不良反应相当。关于孕妇使用 AZA 的相关数据主要来自接受器官移植的受体患者或克罗恩病患者。然而这些研究结论并不一致。一项研究认为 AZA 治疗组的低体重出生、早产、黄疸、呼吸窘迫综合征以及胎粪吸入综合征的发生率均显著高于对照组<sup>[7]</sup>。另外,有发生免疫球蛋白缺陷症、染色体异常以及畸形的个案报道,但是这些事件的发生率与健康人群相比并未增加。丹麦一项克罗恩病患者的全国性队列研究发现,暴露于 AZA 单药或包括 AZA 在内的联合方案治疗的女性克隆恩病患者,发生早产的风险(25%)

高于接受糖皮质激素联合柳氮磺吡啶(SSZ)(13%)、SSZ 单药(4%)或其他药物治疗方案(7%)的患者。另一项包括 155 例炎症肠病( IBD )患者在内的回顾性队列研究则显示,在接受 6 - MP 组中,受精、出生缺陷、感染以及母亲肿瘤的风险与对照组无统计学差异<sup>[8]</sup>。另一项对 101 名母亲为 IBD 患者的婴儿的回顾性研究也显示,妊娠期间 AZA 暴露史与较差的妊娠结局并无相关性<sup>[9]</sup>。总之,AZA 在妊娠期并不表现致畸性。同时,AZA 也无影响男性生育能力的证据。但是,由于关于男性精子导致胎儿畸形的数据很少,因此接受 AZA 治疗的男性患者在性伴侣有妊娠计划时应停止使用 AZA  $\geq 3$  个月(3 个月是精子形成所需的时间)。在哺乳方面,目前包括世界卫生组织的建议的多数意见均不主张女性患者在服用 AZA 的同时进行母乳喂养<sup>[10]</sup>。但是 Sau 等<sup>[11]</sup>共收集了 10 名哺乳女性的 31 份乳汁样本,发现有 29 份未检测到 6 - MP。在新生儿的血液中也未检测到 AZA 的代谢产物 6 - MP 和 6 - 硫鸟嘌呤。故须权衡哺乳的益处和可能的风险。而对于准备生育孩子的男性患者而言,须告知 AZA 或 6 - MP 对精子具有未知的致畸性,建议男性患者在性伴侣妊娠前应停用 AZA 3 个月。

### 2.3 柳氮磺吡啶

SSZ 具有两个有效基团:5 - 氨基水杨酸基团和磺胺基团,后者与 SSZ 的杀菌作用有关。因此 SSZ 属于 B/D 级药物。将 SSZ 用于 IBD 和 RA 的治疗已有多年历史。多数关于其用于妊娠妇女安全性的数据来源于 IBD 患者数据。SSZ 及其代谢产物磺胺吡啶可以通过胎盘。但一项研究报告表明,在一组 247 例 IBD 患者人群中,共有 240 例婴儿出生登记<sup>[12]</sup>。接受 SSZ 单药或糖皮质激素与 SSZ 联合治疗的患者中,胎儿畸形的风险并未增加。另外,由妊娠期间接受 SSZ 治疗的 107 名孕妇所产的婴儿中并无黄疸发生。SSZ 可导致男性可逆性精子减少,男性患者在性伴侣试图妊娠前须停药  $\geq 3$  个月。在哺乳方面,研究表明母乳以及母乳喂养婴儿血清中测定的 SSZ 浓度很低<sup>[13]</sup>。母乳喂

养婴儿体内磺胺吡啶的浓度是母体浓度的 40%。也有报告称,母亲服用 SSZ 可造成被喂养婴儿腹泻<sup>[14]</sup>。总体而言,认为 SSZ 对需哺乳的母亲是比较安全的,可谨慎使用。

### 2.4 环孢素

环孢素是一种钙调磷酸酶抑制药。在啮齿类动物环孢素几乎不通过胎盘代谢。对妊娠大鼠进行的研究显示环孢素对器官形成基本没有影响,但可以造成近端肾小管细胞的损害。关于环孢素是否可通过人体胎盘存在争议,一些研究认为环孢素不能通过胎盘,而另有一些研究发现胎盘中环孢素的浓度与母体血液中的浓度一致<sup>[15]</sup>。来自器官移植受体的人类致畸性的数据显示,接受环孢素治疗而导致后代出现畸形的风险似乎很低,有发生早产以及小于胎龄儿的报道<sup>[16]</sup>。但这些事件也可能与合并用药而非环孢素本身有关,也可能与两者均有关。有研究比较了 115 例接受环孢素治疗的肾移植受体以及仅以硫唑嘌呤和泼尼松作为移植后免疫抑制药治疗患者的妊娠结局<sup>[7]</sup>。环孢素组新生儿并发症的发生率略低,且均未发生先天畸形。但是,环孢素与低体重儿、妊娠糖尿病、高血压以及肾移植排斥发生率较高相关。环孢素似乎并不影响男性生育能力。但是仍可能对后代产生未知影响,因此接受环孢素治疗的男性患者在性伴侣有妊娠计划时应停止使用环孢素  $\geq 3$  个月。在哺乳方面,环孢素可以通过乳汁分泌,有报道在母乳喂养的婴儿中测定到治疗水平剂量的环孢素<sup>[17]</sup>,因此不推荐服药时哺乳。

### 2.5 他克莫司

他克莫司也是一种钙调磷酸酶抑制药,属于 C 级药物。缺乏他克莫司对妊娠影响的相关数据。在一项研究中,84 名接受他克莫司治疗的女性共发生 100 例妊娠事件,其中活产 68 例。这些活产胎儿中有 60% 为早产<sup>[18]</sup>,有 4 例患儿出现畸形,但是没有固定的解剖异常。不推荐他克莫司用于哺乳期女性。

### 2.6 环磷酰胺

环磷酰胺是一种烷化剂。孕妇接受环磷酰胺注

射可能导致多种先天畸形,如突眼、腭裂、骨骼畸形、胚胎吸收以及发育迟缓等。关于人环磷酰胺暴露的数据大多来自于国外病例报告,孕妇暴露于环磷酰胺导致胎儿畸形的发生率很高<sup>[19]</sup>。因此在任何情况下均应避免对妊娠妇女使用环磷酰胺,除非疾病进展将危及母亲的生命。另外,环磷酰胺导致胚胎毒性的可能性与孕期有关:在妊娠期前 3 个月致畸风险最高。Berry 等<sup>[20]</sup>报告 36 名因乳腺癌而接受包括环磷酰胺在内的组合方案化疗的妇女中,未报告不良妊娠或新生儿事件。环磷酰胺可能对男性精子产生显著影响,可能导致永久性不孕。目前建议,接受环磷酰胺治疗的男性患者在性伴侣有妊娠计划时应停止使用环磷酰胺 $\geq 3$  个月。在哺乳方面,由于环磷酰胺可以通过乳汁,因此接受环磷酰胺的产妇应避免人工哺乳。

## 2.7 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤(MTX)是一种叶酸拮抗药,属于 X 等级药物。动物研究显示 MTX 在妊娠早期具有胚胎毒性,在妊娠后期会导致骨骼畸形和腭裂<sup>[21]</sup>。对人而言,MTX 也具有明确致畸性并可导致流产。有报道在妊娠期间暴露于 MTX 可导致多种先天畸形比如腭裂、脑积水、无脑、脑膜脊髓炎、管状长骨的先天狭窄等<sup>[22]</sup>。先天畸形的发生率估计 9%~17%。一项研究显示,妊娠期前 3 个月接受 MTX 治疗的 63 名孕妇中有 19 人因不良事件而提前终止妊娠<sup>[23]</sup>。其余的 44 名孕妇妊娠结局如下:流产 11 例(25%)、先天畸形 4 例(9%)、健康婴儿 29 例(66%)。服药后 MTX 广泛分布于母体组织,在肝脏可持续蓄积达 4 个月之久。因此,在妊娠计划前应停止使用 MTX $\geq 4$  个月。在这期间以及妊娠的整个阶段应继续服用叶酸添加剂。MTX 是否会导致由男性精子介导的致畸性尚不明确。目前建议男性在性伴侣有妊娠计划时应停止使用 MTX $\geq 3$  个月。在哺乳方面,因 MTX 可以较低浓度通过乳汁分泌且可以在新生儿组织中蓄积,因此强烈建议无论在妊娠抑或哺乳期间均不应使用 MTX。正在接受 MTX 治疗的患者应采取避孕措施。接受 MTX 治疗的男性女性患者在有妊娠计划时都需停用 MTX $\geq 3 \sim 4$  个月。

## 2.8 麦考酚吗乙酯

麦考酚吗乙酯(MMF)是一种嘌呤生化合成的抑制药。2006 年的一项数据表明在 119 例于妊娠期间暴露于 MMF 的患者中,已知有 65 例患者的妊娠结局如下:健康活胎 22 例(34%)、选择性终止妊娠 13 例(20%)、流产 20 例(31%)、先天畸形 10 例(15%)。在肾脏移植患者中也有类似发现<sup>[24]</sup>。在 6 例病例中报告了一种可能的特征性表型,即唇腭裂、小耳畸形和外耳道瘘管。这些风险与在接受 MMF 治疗的动物模型中发现的 MMF 影响卵子发育的风险相一致。MMF 似乎并不影响男性生育能力。但是由于缺乏关于接受 MMF 治疗的男性患者相关的先天畸形数据,MMF 对下一代可能造成的影响也知之甚少,因此建议男性患者在性伴侣试图妊娠前至少停用 MMF 3 个月。由于 MMF 在妊娠期的前 3 个月可导致流产及先天畸形如唇腭裂、远端肢体、心脏、食管以及肾脏畸形,因此 MMF 属于 D 级(具有明确证据)。在哺乳方面,MMF 可通过乳汁分泌,因此哺乳期间应避免使用该药物。

## 2.9 来氟米特

来氟米特是一种抗代谢药物。该药物抑制二氢乳清酸脱氢酶,该酶在嘧啶生化合成的限速步骤中起催化作用。尽管来氟米特的半衰期约为 15d,但是其主要代谢产物(噻氟酰胺)会经历广泛的肝肠循环,且服药后的 2 年内仍可测得其血清浓度。因此,仅在妊娠前停用来氟米特并不足以预防其对胚胎造成的影响。在动物研究中,来氟米特具有显著的致畸作用,且因为其代谢产物具有超长的半衰期而在致畸方面引起广泛关注<sup>[25]</sup>。对服用来氟米特的育龄期女性而言,采取有效的避孕措施尤为关键。而对于男性患者而言,若性伴侣处于育龄期,则同样需要采取避孕措施。妊娠期女性患者服用来氟米特的相关数据很少。对接受来氟米特治疗的患者而言,无论男女,若在未来 2 年内有妊娠计划者,均应服考来烯胺以促进药物排泄,直至血清浓度降至不可测定的范围。建议应服用考来烯胺 8g,tid,共 11 d,停药标准为分 2 次、间隔 2 周分别

测定血清来氟米特浓度均  $<0.02\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。若血清浓度仍高于此值,则建议继续服用上述剂量的考来烯胺。经治疗达标后,女性患者需至少等待 3 个月经周期后方可妊娠。无证据表明来氟米特可增加精子异常所介导的胎儿畸形,但是,介于这一方面的安全性数据极其有限,因此我们仍建议性伴侣有妊娠计划的男性患者应采取相同的考来烯胺治疗方案,且至少提前 90 d。来氟米特禁用于哺乳。

### 3 新型生物制剂

目前关于生物制剂用于妊娠及哺乳妇女仍缺乏足够的安全性证据。因此,现阶段认为,应当避免在妊娠期间使用生物制剂。这些生物制剂包括:肿瘤坏死因子抑制药如依那昔普、英夫利昔单抗、阿达木单抗以及利妥昔单抗、阿巴西普等。

#### 3.1 肿瘤坏死因子抑制药

2006 年美国及欧洲国家认为肿瘤坏死因子抑制药可能与 VACTERL 相关。所谓 VACTERL 是指一种发生率约为 1.6/10 000 的非随机性出生缺陷。其中 VACTERL 由几种畸形的英文词汇首字母组合命名。V:脊柱畸形;A:肛门闭锁;C:心脏畸形,多数为室间隔缺损;TE:气管食管瘘伴食管闭锁;R:肾脏畸形;L:四肢畸形,多数为桡骨发育不良。以下这些报告显示的是 VACTERL 畸形与使用肿瘤坏死因子抑制药之间的可能相关性,一例使用高剂量依那西普的女性患者(50mg,每周 2 次),其后代发生多种先天畸形<sup>[26]</sup>。另有一例在妊娠期前 3 个月接受阿达木单抗治疗的女性患者,其后代发生气管软化、支气管软化、动脉导管未闭以及骨骼异常<sup>[27]</sup>。其他报告还包括:至 2005 年, FDA 共报告在接受肿瘤坏死因子抑制药治疗的女性患者的后代中,共有 41 例发生先天畸形。其中,依那西普组 22 例,英夫利西组 19 例。没有关于阿达木单抗的报道。有 15 名婴儿同时出现 1 种以上畸形(37%)。最常报道的先天畸形为某种形式的心脏缺陷(4 例先天畸形心脏病,2 例室间隔缺损,2 例房间隔缺损,2 例大血管异常,1 例法洛四联征,1 例心室壁运动减少)。其他报告不止 1 例的先天畸形包括肾囊肿(3 例)、尿道下裂(3)、畸胎瘤(3)、气管狭窄(2)、21 三

体(2)以及鞘膜积液(2);其中有 7 例先天畸形未说明。41 例患者中有 24 例(59%)发生 1 例或多例属于 VACTERL 的先天畸形。在这些病例中,这些患者母亲未服用除依那西普( $n=14$ )或英夫利西单抗( $n=10$ )以外的其他药物。在另一项包括 131 例因 RA 或克罗恩病而接受英夫利西单抗治疗的女性患者在内的研究中,有 96 例患者的妊娠结局如下<sup>[28]</sup>,包括活胎 64 例(67%),流产 14 例(15%),其中有 8 例流产发生在妊娠第 10 周或 10 周以前;1 例在 19.5 周时发生宫内死胎;1 例在 27 周时发生死产;1 例在 24 周时发生早产,婴儿死亡;有 18 人提前终止妊娠(19%),各有 1 例婴儿发生法洛四联征、肠旋转不良以及同时出现发育迟缓和甲状腺功能减退。其中发生肠旋转不良的婴儿还曾有宫内来氟米特(一种已知的致畸剂)暴露史。由于 FDA 收到了相当多关于女性患者在妊娠期间接受肿瘤坏死因子抑制药治疗后所产婴儿发生先天畸形的报告,且多数畸形属于 VACTERL 范畴,因此需要进一步研究以明确 VACTERL 畸形与女性患者在妊娠期接受肿瘤坏死因子抑制药治疗的相关性。缺少哺乳方面的相关数据。

#### 3.2 利妥昔单抗

利妥昔单抗是一种导致周围 B 细胞清除的单克隆抗体,以表达 CD20 抗原的前 B 细胞为靶细胞。在脐带血中可测定到高浓度的利妥昔单抗。来自人类相关证据多为个案报道:①1 位因 Burkitt 淋巴瘤而在妊娠期间接受利妥昔单抗和 CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)方案化疗的孕妇,所产婴儿发生完全性但一过性的 B 细胞清除<sup>[29]</sup>,其后该婴儿 B 淋巴细胞计数恢复、免疫表型正常,对疫苗反应正常。②一位在妊娠期的前 3 个月误用利妥昔单抗的霍奇金淋巴瘤女性患者,其后期孕程正常,并足月产一名健康婴儿<sup>[30]</sup>。③一例非霍奇金淋巴瘤的女性患者在妊娠期的第二阶段(4~6 月)接受利妥昔单抗<sup>[31]</sup>,于 35 周时产 1 名健康婴儿,婴儿 4 周龄时测定其外周 B 淋巴细胞计数正常。在哺乳方面,尚无足够证据支持利妥昔单抗用于哺乳期患者的安全性。

### 3.3 阿巴西普

阿巴西普(CTLA4-Ig)是一种 T 细胞共刺激因子。通过与辅助细胞分子(CD80 和 CD86)结合并阻断与 CD28 的相互作用而干预 T 细胞活化<sup>[32]</sup>。在动物模型中阿巴西普并不致畸,但在人还缺乏有关数据。在哺乳方面,尚无证据支持该类药物对接受哺乳的婴儿具有安全性。

## 4 静脉丙种球蛋白

静脉丙种球蛋白(IVIG)是一种免疫调节药,通过抗同型体机制起作用。关于 IVIG 造成动物畸形的研究很少。有一项研究表明,抗磷脂综合征模型的妊娠小鼠对 IVIG 耐受性良好<sup>[33]</sup>。在人类,即使改变 Fc 结合位点,IVIG 仍可在妊娠 30~32 周后通过胎盘。通常认为,自妊娠的第二个阶段开始 IVIG 即可通过胎盘,但是最大程度发生在妊娠期后 3 个月。没有关于 IVIG 导致人类胎儿畸形的报道。但是,有个案报道发生新生儿溶血和丙肝传播<sup>[34]</sup>。在哺乳方面,并不清楚 IVIG 是否可通过乳汁分泌。

综上所述,所用的免疫抑制药均具有潜在的风险,但是其在妊娠期间的安全性存在差异。一般认为,可能安全的药物包括糖皮质激素、硫唑嘌呤、巯嘌呤、柳氮磺吡啶、羟氯喹以及静脉丙种球蛋白。这些药物被认为在妊娠期是相对安全的,但是仍有报道这些药物可引起一定比例的流产、早产以及先天畸形。分类上,泼尼松属于 FDA 批准用于妊娠的 B 级药物;而其他药物则分为 C 级或 D 级。

## 5 当孕妇生命受到威胁时使用的药物

一些免疫抑制药可能具有致畸作用,但是当妊娠期间出现威胁孕妇生命安全的情况时,也可考虑使用。我们推荐在患有自身免疫疾病的妊娠妇女中实施以下方案。

### 5.1 轻度疾病活动度

如有可能应避免使用免疫抑制药。如果需要进行治疗,则低剂量的激素(如每天 5~15mg 的泼尼松)是治疗首选。

### 5.2 疾病中等至重度活动度

可以考虑糖皮质激素、硫唑嘌呤、羟氯喹、环孢素和静脉丙种球蛋白。

### 5.3 出现危及生命的情况时

可以使用高剂量的糖皮质激素、环孢素、硫唑嘌呤和巯嘌呤。仅在无可替代方案时方才考虑环磷酰胺。

### 5.4 所有情况

均应避免使用来氟米特、甲氨蝶呤和麦考酚吗乙酯,且一旦发生意外暴露,必须咨询医师。

## 【参考文献】

- [1] Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term[J]. J Pediatr, 1972, 81: 936-945.
- [2] Pinsky L, DiGeorge AM. Cleft palate in the mouse: A teratogenic index of glucocorticoid potency[J]. Science, 1965, 147: 402-403.
- [3] Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies[J]. Am J Med Genet, 1999, 86: 242-244.
- [4] Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with SLE[J]. J Rheumatol, 1996, 23: 1715-1718.
- [5] Clowse ME, Magder L, Witter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54: 3640-3647.
- [6] Canadian Rheumatology Association. Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine[C]. J Rheumatol, 2000, 27: 2919-2921.
- [7] Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National transplantation pregnancy registry - outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients[J]. Transplantation, 1994, 57: 502-506.
- [8] Francella A, Dyan A, Bodian C, et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study[J]. Gastroenterology, 2003, 124: 9-17.
- [9] Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99: 656-661.
- [10] WHO Working Group on Drugs and Human Lactation. Bennet PN, editor. Drugs and Human Lactation[M]. Amsterdam: Elsevier, 1988.
- [11] Sau A, Clarke S, Bass J, et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe[J]. BJOG, 2007, 114: 498-501.

- [ 12 ]Mogadam M, Dobbins WO III, Korelitz BI, et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome[ J ]. Gastroenterology, 1981, 80:72-76.
- [ 13 ]Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation[ J ]. Acta Paediatr Scand, 1987, 76:137-142.
- [ 14 ]Branski D, Kerem E, Gross – Kieselstein E, et al. Bloody diarrhea—a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk[ J ]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1986, 5:316-317.
- [ 15 ]Nandakumaran M, Eldeen AS. Transfer of cyclosporine in the perfused human placenta[ J ]. Dev Pharmacol Ther, 1990, 15:101-105.
- [ 16 ]Cockburn I, Krupp P, Monka C. Present experience of Sandimmune in pregnancy[ J ]. Transplant Proc, 1989, 21:3730-3732.
- [ 17 ]Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy[ J ]. Autoimmunity, 2003, 36:51-56.
- [ 18 ]Kainz A, Harabacz I, Cowrick IS, et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus [ J ]. Transplantation, 2000, 70:1718-1721.
- [ 19 ]Kart Koseoglu H, Yucel AE, Kunefeci G, et al. Cyclophosphamide therapy in a serious case of lupus nephritis during pregnancy[ J ]. Lupus, 2001, 10:818-820.
- [ 20 ]Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol[ J ]. J Clin Oncol, 1999, 17:855-861.
- [ 21 ]Skalko RG, Gold MP. Teratogenicity of methotrexate in mice. Teratology, 1974, 9:159-163.
- [ 22 ]Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, et al. Multiple congenital anomalies associated with weekly low – dose methotrexate treatment of the mother[ J ]. Arthritis Rheum, 1997, 40:971-973.
- [ 23 ]Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti – inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction[ J ]. Arthritis Res Ther, 2006, 8:209.
- [ 24 ]Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus[ J ]. Transplantation, 2006, 82:1698-1702.
- [ 25 ]Leflunomide package insert. Kansas City, MO: Aventis Pharmaceuticals, Inc, 2000.
- [ 26 ]Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor – alpha inhibition and VATER association: a causal relationship[ J ]. J Rheumatol, 2006, 33:1014-1017.
- [ 27 ]Carter JD, Ladhani A, Ricca L, et al. A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy: A review of the FDA database[ J ]. J Rheumatol, 2009, 36:635-641.
- [ 28 ]Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis [ J ]. Am J Gastroenterol, 2004, 99: 2385-2392.
- [ 29 ]Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, et al. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate[ J ]. Haematologica, 2006, 91:1426-1427.
- [ 30 ]Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history[ J ]. Eur J Haematol, 2004, 72:292-295.
- [ 31 ]Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy[ J ]. J Clin Oncol, 2001, 19:3439.
- [ 32 ]Abatacept ( Orencia ) for rheumatoid arthritis[ J ]. Med Lett Drugs Ther, 2006, 48:17-18.
- [ 33 ]Bakimer R, Guilburd B, Zurgi N, et al. The effect of intravenous gamma globulin on the induction of experimental antiphospholipid syndrome[ J ]. Clin Immunol Immunopathol, 1993, 69:97-102.
- [ 34 ]Potter M, Stockley R, Storry J, et al. ABO alloimmunization after intravenous immunoglobulin infusion[ J ]. Lancet, 1988, 1:932-923.

( 上接第 55 页 )

- [ 14 ]Hoshida S, Takahashi Y, Ishikawa T, et al. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 ( febuxostat ) in subjects with mild and moderate renal impairment[ J ]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2004, 23:1117-1118.
- [ 15 ]Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment[ J ]. Am J Ther, 2005, 12:22-34.
- [ 16 ]Chohan S. Safety and Efficacy of Febuxostat Treatment in Subjects with Gout and Severe Allopurinol Adverse Reactions[ J ]. J Rheumatol, 2011, 38:1957-1959.
- [ 17 ]Love BL, Barrons R, Veverka A, et al. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat[ J ]. Pharmacotherapy, 2010, 30: 594-608.
- [ 18 ]Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, et al. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials[ J ]. Clin Ther, 2010, 32:2386-2397.