

• 指南解读 •

2022 年英国风湿病学会《孕期和哺乳期用药-免疫调节抗风湿药物和皮质激素类药物》指南解读*

姚 蓉,董晓静[△]

(重庆医科大学附属第二医院妇产科,重庆 400010)



董晓静

董晓静,教授,博士生导师,重庆医科大学附属第二医院妇产科主任。

担任中华医学会儿科学分会委员,中国医师协会妇产科医师分会委员,重庆市医学会优生优育分会主任委员,重庆市医学会围产医学分会副主任委员,重庆市医学会妇产科分会副主任委员。《实用妇产科杂志》等 6 家杂志编委。

主持国家及省部级科研课题 10 余项,参加欧盟课题(CHIMACA、INPAC) 2 项。发表学术论文 70 余篇,主研和参加 40 余项新药临床试验,主编专著 2 本,副主编及参编专著 10 余本。

[摘要] 2022 年 11 月 2 日英国风湿病学会(BSR)发布了《孕期和哺乳期用药-免疫调节抗风湿药物和皮质激素类药物》指南,该指南针对孕期和哺乳期处方抗风湿药物提供指导建议,内容包括抗疟药、糖皮质激素、传统合成的抗风湿药物(csDMARDs)和免疫制剂、生物制剂(bDMARDs)和靶向制剂(tsDMARDs)在妊娠期、哺乳期的安全性及对父亲用药的建议,补充了 bDMARDs 和 tsDMARDs 的推荐意见,旨在为医务人员使用该类药物提供依据。

[关键词] 风湿免疫病; 妊娠期; 哺乳期; 父亲; 药物; 安全性

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.01.001 **中图法分类号:**R287

文章编号:1009-5519(2024)01-0001-09 **文献标识码:**A

Understanding of “Prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids” guideline by the British Society of Rheumatology in 2022*

YAO Rong, DONG Xiaojing[△]

(Department of Gynecology and Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] The British Society for Rheumatology (BSR) published “Prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids” guideline on November 2, 2022, the guideline provides the guidance suggestion on prescribing antirheumatic drugs during pregnant period and lactation period, the contents include the safety of antimalarials; corticosteroids; conventional synthetic DMARDs(csDMARDs) and immunosuppressive therapies; biologic DMARDs(bDMARDs); and targeted synthetic DMARDs(tsDMARDs) during pregnant period and lactation period, the recommendations for father medication, and replenish the recommendations for bDMARDs and tsDMARDs in order to provide a basis for the medical staff to use these kinds of drugs.

[Key words] Rheumatic immune; Pregnancy; Breastfeeding; Father; Drugs; Safety

风湿性疾病(风湿病)是一大类主要累及关节及其周围组织的系统性疾病,所涵盖的病种包括系统性红斑狼疮(SLE)、抗磷脂综合征(APS)、类风湿性关节炎(RA)、干燥综合征(SS)、系统性硬化病(SSc)、特发

性炎性肌病(IIM)、系统性血管炎、脊柱关节炎等^[1],治疗药物主要包括非甾体抗炎药、糖皮质激素及改善病情的抗风湿药物(DMARDs)。许多疾病需要长期用药治疗,随意停药或更换药物可能导致病情加重甚

* 基金项目:国家儿童健康与疾病临床医学研究中心临床医学研究一般项目(NCRCCHD-2020-GP-16)。

[△] 通信作者, E-mail: xffdoctor@163.com。

至危及患者生命,对于特殊时期如妊娠期、哺乳期及父亲用药对母胎的安全性一直是患者非常关心的问题,为此国内外专家针对风湿病围妊娠期用药发布了指南或用药规范。然而,不断有新研发药物出现,增加了妊娠期和哺乳期用药安全性的不确定性,2022 年英国风湿病学会(BSR)在 2016 年指南^[2]的基础上更新了药物种类和安全性相关的证据,发布《孕期和哺乳期用药-免疫调节抗风湿药物和皮质激素类药物》指南(以下简称指南),内容包括抗疟药、糖皮质激素、传统合成的抗风湿药物(csDMARDs)和免疫制剂、生物合成 DMARDs(bDMARDs)和靶向合成 DMARDs(tsDMARDs)在妊娠期、哺乳期的安全性及对父亲用药方面的建议^[3],见表 1。指南补充了 bDMARDs 和 tsDMARDs 的推荐意见,旨在为医务人员使用该类药物提供依据。根据 GRADE 标准,推荐等级 1 表示强烈推荐、2 表示弱推荐,证据等级分别用 A、B、C 表示,SOA(Strength of agreement)即专家对建议的认可度以百分比表示。

1 妊娠期风湿病患者使用免疫调节和(或)皮质激素类药物的一般建议

1.1 推荐意见

(1)风湿病患者备孕前应前往专业机构咨询以便更好地控制疾病,并得到关于妊娠时机、围妊娠期药物治疗及避孕的建议(GRADE 1A, SOA 99.5%);(2)有妊娠计划时避免使用妊娠期不相容药物(GRADE 1A, SOA 100.0%);(3)医务人员在选择妊娠期控制母体疾病药物时应讨论并详细记录药物对母体和胎儿各自的风险和益处(GRADE 1A, SOA 99.5%);(4)应在备孕时将孕期避免使用的免疫调节剂替换为可安全用于妊娠期的药物,并确保更换的新药仍能控制病情发展(GRADE 1A, SOA 100.0%);(5)若没有妊娠期可选用的安全药物,应优先考虑对母亲疾病的控制效果而不是对胎儿的潜在风险(GRADE 1B, SOA 99.0%);(6)所有 bDMARDs 均可在妊娠期用于控制严重或处于活动期的母体疾病(GRADE 1B, SOA 98.5%);(7)对于宫内暴露于 bDMARDs 的新生儿产后疫苗注射时间应根据使用药物的种类、生物利用度、代谢时间和接种疫苗种类决定(GRADE 1C, SOA 99.5%);(8)尽可能调整药物剂量至控制疾病进展的最低有效剂量,在评估母亲停止治疗后疾病发作风险低的情况下可以考虑停药(GRADE 1B, SOA 100%);(9)部分药物可能会降低男性的生育力,但目前关于父亲暴露与不良母胎结局的相关性研究证据不足,有限的证据认为正在服用抗风湿病药物的男性可正常备孕(GRADE 2C, SOA 98.4%)。

1.2 解读

风湿病治疗药物复杂多样,对于治疗期间需要备孕的夫妻建议转诊至专业机构进行孕前咨询,联合多学科针对性讨论母亲妊娠期用药对母体和胎儿的风险和收益,在选择或更换药物前,必须考虑到由于药物不良反应、控制疾病效果减弱而导致母亲病情恶化的可能性,原则上以母亲的安全为主,选择

对胎儿有潜在益处且不加重母亲疾病的药物。男性患者使用部分药物可能会降低男性生育力(少精、畸精等),但基于目前已发表的文献来看,父亲暴露并未增加母胎远近期并发症发生风险。

2 抗疟药物

2.1 推荐意见

(1)HCQ 仍然是女性患者计划妊娠且需要药物治疗时可选择的抗疟疾药物,应该在妊娠期持续服用,用药剂量小于或等于 400 mg/d (GRADE 1B, SOA 100.0%);(2)可用于哺乳期(GRADE 1B, SOA 99.5%);(3)父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

2.2 解读

HCQ 主要用作抗疟药物,也具有抗炎和免疫抑制作用。HCQ 是妊娠期治疗风湿病的常用抗疟药物。指南共纳入 46 项包括 4 701 例妊娠期暴露于 HCQ 的研究,主要集中在妊娠早期,数据分析后未发现 HCQ 对妊娠周数和新生儿出生体重的不良影响,甚至可能延长妊娠周数并增加新生儿出生体重。虽然 HCQ 可以通过胎盘,目前没有足够证据说明 HCQ 增加胎儿致畸风险,一项大型队列研究纳入 2 045 例妊娠早期暴露于 HCQ 的母亲,虽然结果显示妊娠早期每天摄入超 400 mg HCQ 可能略微增加胎儿先天性畸形风险,主要表现为唇腭裂、呼吸系统异常、泌尿系统缺陷^[4],由于研究未排除混杂因素影响,仍认为对大多数患者来说妊娠期使用 HCQ 带来益处可能会超过这种风险。HCQ 可能导致不可逆的视网膜损伤^[5],建议 HCQ 最大剂量不超过 400 mg/d。妊娠期应持续使用 HCQ,停药可能导致病情加重或流产发生^[6-7]。母乳中检测到的 HCQ 浓度小于 1%,对母乳喂养的婴儿无不良影响^[8-9]。对 13 例父亲暴露于 HCQ 的数据分析未发现其增加胎儿不良事件^[10]。

3 皮质激素类药物

3.1 推荐意见

(1)泼尼松龙是治疗女性妊娠期间风湿病的首选皮质激素类药物,用药期间注意监测母亲血糖、血压(GRADE 1B, SOA 100.0%);(2)用药剂量应小于 20 mg/d,并逐渐减量至控制母体疾病的最小有效剂量(GRADE 1C, SOA 99.5%);(3)泼尼松龙哺乳期可使用(GRADE 1B, SOA 100.0%);(4)甲泼尼龙(MP)的胎盘转运率与泼尼松龙类似,妊娠期及哺乳期均可以使用(GRADE 2C, SOA 99.0%);(5)父亲可以使用泼尼松龙(GRADE 1B, SOA 99.3%)。

3.2 解读

用于治疗风湿病的皮质激素类药物主要为糖皮质激素,包括泼尼松龙、泼尼松、MP 等,糖皮质激素为强效抗炎药,在疾病早期可以通过抑制基因表达延缓病情进展^[11],这些激素主要在胎盘代谢,仅不到 10%的药物到达胎儿体内。既往研究认为,泼尼松龙对妊娠结局没有任何不良影响,指南最新纳入研究发现泼尼松龙可能增加低出生体重、子痫前期、早产的风险^[12]。这一风险可能与大剂量使用泼尼松龙有关,因为一项前瞻性研究未发现每天使用泼尼松龙的剂量小于或等于 20 mg 是不良妊娠结局的高危因素^[13]。目前认为泼尼松龙对早产及胎儿不良结局的

影响需要高质量证据证实。泼尼松龙母乳暴露的证据有限,但研究显示母乳中检测到的药物浓度非常低,即使低浓度的药物不认为会对婴儿带来任何风险,可选择用药后等待 2~4 h 哺乳,减少婴儿的暴露^[14]。对于母乳暴露的婴儿进行长期随访未发现不良影响。MP 的胎盘转运率与泼尼松龙类似,但其作用持续时间更长,推测 MP 同样可以在妊娠期及哺乳期使用。对 4 507 例父亲暴露于皮质激素类药物的数据分析未发现其增加胎儿不良事件^[10,15-20]。

4 csDMARDs 及免疫抑制治疗

csDMARDs 在治疗 RA 中有一定疗效,其作用机制主要是通过对免疫细胞的抑制,间接控制关节等组织的炎症。常用的 csDMARDs 包括 MTX、SSZ、

LEF 等。

4.1 MTX

4.1.1 推荐意见 (1)妊娠期应避免使用任何剂量的 MTX,并在妊娠前 1 个月停用更换为其他妊娠期相对安全的药物(GRADE 1A,SOA 98.0%);(2)妊娠前 1 个月内接受小剂量 MTX 治疗(<25 mg/周)的女性应持续补充叶酸(5 mg/d)至妊娠 12 周(GRADE 1B,SOA 99.5%);(3)小剂量 MTX 治疗期间意外妊娠者应立即停药,继续补充叶酸并尽早转诊至专业机构评估胎儿的风险(GRADE 1C,SOA 100%);(4)由于理论风险及妊娠结局数据不足,哺乳期不推荐使用(GRADE 2C,SOA 99.0%);(5)父亲可以使用小剂量的 MTX(GRADE 1B,SOA 99.3%)。

表 1 孕期和哺乳期用药安全性汇总

药物类别	围妊娠期	妊娠早期	妊娠中/晚孕期	哺乳期	父亲
类固醇皮质激素					
泼尼松龙(<20 mg/d)	✓	✓	✓	✓	✓
抗疟药物					
羟氯喹(HCQ,≤400 mg/d)	✓	✓	✓	✓	✓
csDMARDs					
氨甲蝶呤(MTX,≤25 mg/周)	孕前停药大于或等于 1 月	×	×	×	✓
柳氮磺吡啶(SSZ,早孕补充叶酸 5 mg/d)	✓	✓	✓	✓ ^a	✓ ^b
来氟米特(LEF)	×,考来烯胺洗脱	×	×	×	✓
硫唑嘌呤(AZA)	✓	✓	✓	✓	✓
环孢素(CsA)	✓	✓ ^c	✓ ^c	✓	✓
他克莫司(TAC)	✓	✓ ^c	✓ ^c	✓	✓
环磷酰胺(CYC)	特殊情况 ^d	特殊情况 ^d	特殊情况 ^d	×	×
麦考酚酸酯(MMF)	孕前停药大于或等于 6 周	×	×	×	✓
静脉注射免疫球蛋白(IVIG)	✓	✓	✓	✓	✓
bDMARDs					
肿瘤坏死因子(TNF)-α 抑制剂(TNFi)					
英夫利西单抗(INF)	✓	✓	✓ ^e	✓	✓
依那西普(ETA)	✓	✓	✓ ^f	✓	✓
阿达木单抗(ADA)	✓	✓	✓ ^g	✓	✓
赛妥珠单抗(CZP)	✓	✓	✓	✓	✓
戈利木单抗(GOL)	✓	✓	✓ ^g	✓	✓
其他 bDMARDs					
利妥昔单抗(RTX)	受孕时停药 ^h	严重疾病无替代药物时 ^h	严重疾病无替代药物时 ⁱ	✓ ^j	✓ ^j
白细胞介素(IL)-6 抑制剂(IL-6i)	受孕时停药 ^h	严重疾病无替代药物时 ^h	严重疾病无替代药物时 ⁱ	✓ ^j	✓ ^j
IL-1 抑制剂(IL-1i)	受孕时停药 ^h	严重疾病无替代药物时 ^h	严重疾病无替代药物时 ⁱ	✓ ^j	✓ ^j
阿巴西普(ABA)	受孕时停药 ^h	严重疾病无替代药物时 ^h	严重疾病无替代药物时 ⁱ	✓ ^j	✓ ^j
贝利木单抗(BEL)	受孕时停药 ^h	严重疾病无替代药物时 ^h	严重疾病无替代药物时 ⁱ	✓ ^j	✓ ^j
IL-17 抑制剂(IL-17i)	受孕时停药 ^h	严重疾病无替代药物时 ^h	严重疾病无替代药物时 ⁱ	✓ ^j	✓ ^j
IL-12/23 抑制剂(IL-12/23i)	受孕时停药 ^h	严重疾病无替代药物时 ^h	严重疾病无替代药物时 ⁱ	✓ ^j	✓ ^j
tsDMARDs					
JAK 抑制剂(JAKi)	孕前停药大于或等于 2 周	×	×	×	✓ ^j

注:✓表示可使用;×表示不可用;^a表示仅限于健康足月儿;^b表示如果超过 12 个月未受孕,应考虑停用 SSA,同时检查其他不孕原因;^c表示建议监测母亲血压、肾功能、血糖及药物浓度;^d表示仅用于母亲严重(危及生命或器官)疾病的情况;^e表示如果疾病加重的风险较低,应在 20 周内停用,足月婴儿可以正常接种疫苗;^f表示如果疾病加重的风险较低,应在 32 周内停用,足月婴儿可以正常接种疫苗;^g表示如果疾病加重的风险较低,应在 28 周内停用,足月婴儿可以正常接种疫苗;^h表示如果没有其他适合妊娠的药物,可考虑用于治疗严重的母亲疾病;ⁱ表示如果在妊娠晚期使用,在婴儿 6 个月内避免接种活疫苗;^j表示证据有限。

4.1.2 解读 MTX 作为细胞毒性药物具有明确的致畸性,现认为 MTX 的致畸风险与用药剂量有关。已证实妊娠早期大剂量 MTX(>25 mg/周)会导致胎儿严重畸形,包括头面部缺陷、手指畸形及脊柱和肋

骨缺陷等,但早期暴露于小剂量 MTX 所导致不良妊娠结局风险暂不明确,需要进一步咨询胎儿疾病相关专家。MTX 可以抑制二氢叶酸还原酶的活性,干扰叶酸合成,从而产生一系列不良反应,孕期使用 MTX

需大剂量补充叶酸减少胎儿神经管畸形风险^[21]。指南缩短了孕前 MTX 停药间隔,因为有研究显示妊娠早期暴露于小剂量 MTX 的母亲与妊娠前停用 MTX 的疾病组比较胎儿先天性畸形、死亡或新生儿并发症的风险没有显著增加^[22-23]。但对 3 例妊娠早期暴露于 MTX 的新生儿进行了 14 个月的产后随访发现了 MTX 相关的远期并发症,包括半叶前脑无裂畸形、心脏异常、气管狭窄需要行切开术和抗癫痫治疗。哺乳期用药安全性仍存在争议,目前仅报道了 2 例哺乳期用药母乳中检测到低剂量的 MTX,未发现不良影响。如果在长期使用小剂量 MTX 期间进行母乳喂养,应注意监测新生儿的血图分析。指南分析了 2 026 例父亲暴露于 MTX 妊娠情况与 4 700 599 例未暴露的相比没有发现不良胎儿结局的风险增加,更加确定了父亲暴露的安全性。

4.2 SSZ

4.2.1 推荐意见 (1)SSZ 可在整个妊娠期使用,孕前开始补充叶酸(5 mg/d)至妊娠早期(GRADE 1B, SOA 100.0%);(2)健康足月儿哺乳期可使用(GRADE 1C, SOA 99.5%);(3)男性使用 SSZ 可能导致生育力下降,但没有证据表明父亲不可以使用 SSZ,如果用药期间超过 12 个月未怀孕,应考虑停用 SSZ 同时检查其他可能导致不孕的原因(GRADE 1C, SOA 99.0%)。

4.2.2 解读 SSZ 是水杨酸与磺胺吡啶的偶氮化合物,具有抗菌、抗风湿和免疫抑制作用。指南未发现关于 SSZ 的研究更新,基于既往 178 例母亲在妊娠期暴露于 SSZ 的数据分析未发现不良妊娠结局。由于 SSZ 会损害人体叶酸的吸收,因此接受 SSZ 治疗的母亲应补充叶酸^[21]。尚无研究显示大剂量补充叶酸(5 mg/d)相较于标准剂量(0.4 mg/d)会增加母婴获益。SSZ 在母乳中含量很低,但避免在用药期间对早产儿、高胆红素血症或葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的婴儿哺乳。男性使用 SSZ 可能出现精子数量减少、精子活力降低及异常精子比例增加等,但对 237 例父亲暴露于 SSZ 的数据分析未发现其增加胎儿不良事件^[16,19,24-25]。

4.3 LEF

4.3.1 推荐意见 (1)虽然 LEF 可能不是人类致畸物,但仍缺乏有效证据支持其在妊娠期使用(GRADE 1B, SOA 98.0%);(2)用药期间考虑妊娠的女性应停药并进行标准的考来烯胺洗脱程序后换用其他妊娠期可以使用的替代药物(GRADE 1B, SOA 98.8%);(3)如果服药期间意外妊娠,立即停药,并进行标准的考来烯胺洗脱程序后转诊至母胎专家进行咨询(GRADE 1B, SOA 99.0%);(4)哺乳期不建议使用(GRADE 1C, SOA 99.5%);(5)父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

4.3.2 解读 LEF 是一个具有抗增殖活性的异噻类免疫调节剂,在妊娠期是禁用药物。指南分析 814 例妊娠暴露于 LEF 的研究未发现不良妊娠结局增加,

基于有限的证据目前不认为 LEF 对人类存在致畸性,仍需要高质量的证据证明其在妊娠期使用的安全性。目前尚无哺乳期暴露于 LEF 的研究。一项研究报道了 2 例父亲妊娠前 3 个月使用了 LEF 并且没有进行标准的考来烯胺洗脱程序,其导致意外妊娠后没有发生胎儿不良事件^[16,26]。

4.4 AZA

4.4.1 推荐意见 (1)整个妊娠期可使用 AZA (GRADE 1B, SOA 100.0%);(2)哺乳期可使用(GRADE 2C, SOA 99.5%);(3)父亲也可使用 AZA (GRADE 1B, SOA 99.3%)。

4.4.2 解读 AZA 是一种有机化合物,具有嘌呤拮抗作用,其在体内的代谢产物为 6-巯基嘌呤(6-MP)和具有治疗活性的 6-巯鸟嘌呤核苷酸(6-TGN)。经过胎盘屏障仅在胎儿脐血中检测到 6-TGN。目前研究显示,母亲暴露于 AZA 没有增加流产、早产、新生儿低出生体重或先天性畸形风险,但新生儿可能伴贫血^[27],产后近 10 年的随访未发现不良影响。既往指南建议妊娠期用药剂量小于或等于 2 mg/kg,但大多数研究没有具体说明在研究人群中使用 AZA 的平均剂量,也没有关于限制剂量的明确证据,胎儿和母体 6-TGN 浓度之间存在强相关性^[27],妊娠期应注意监测 AZA 代谢物浓度并遵循当地指导方针。哺乳期使用 AZA 的产妇母乳中可检测到药物浓度极低且没有发现对婴儿的不良影响,建议用药后等待 4 h 再哺乳以减少婴儿的暴露。3 282 例父亲暴露于 AZA 后未发现胎儿不良事件增加。

4.5 CsA

4.5.1 推荐意见 (1)CsA 可以在整个妊娠期使用,注意监测母亲血压、肾功能、血糖和药物浓度(GRADE 1B, SOA 100.0%);(2)哺乳期可以使用(GRADE 2C, SOA 99.7%);(3)父亲可以使用(GRADE 1C, SOA 99.3%)。

4.5.2 解读 CsA 属于钙调磷酸酶抑制剂,通过 FKBP 结合于钙调磷酸酶,抑制 IL-2 的释放,全面抑制 T 淋巴细胞的浸润^[28]。关于 CsA 的安全性研究纳入了 401 例妊娠期暴露的数据未发现胎儿不良结局增加,但母亲发生高血压、子痫前期和妊娠糖尿病等妊娠期并发症的风险增加,因此用药期间应加强监测。母乳中检测到的 CsA 浓度很低,且接受哺乳的婴儿血液中 CsA 浓度低于检测下限,哺乳期用药未发现不良反应,若选择纯母乳喂养需要严密监测婴儿一般情况,必要时监测血清药物浓度。已超过 500 例父亲暴露于 CsA,均未发现胎儿不良事件增加。

4.6 TAC

4.6.1 推荐意见 (1)TAC 可以在整个妊娠期使用,注意监测母亲血压、肾功能、血糖和药物浓度(GRADE 2B, SOA 100.0%);(2)哺乳期可以使用(GRADE 2C, SOA 99.8%);(3)父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

4.6.2 解读 TAC 同样属于钙调磷酸酶抑制剂。

目前有限的证据并未表明自然流产、先天畸形或死胎与妊娠期暴露于 TAC 之间存在关联。之前发现少量 TAC 哺乳期暴露的婴儿没有不良影响,新纳入 13 例哺乳期暴露的婴儿结局也没有不良结局,脐带血和母乳中的 TAC 浓度较低,母乳喂养婴儿中 TAC 的相对浓度小于 1%,婴儿血液中的 TAC 水平低于检测限值^[29]。≥120 例父亲暴露于 TAC 后未发现胎儿不良事件增加。

4.7 CYC

4.7.1 推荐意见 (1)CYC 已知有致畸性和性腺毒性,只有疾病严重威胁母亲生命或器官功能且无其他药物可选的情况下才考虑使用该药(GRADE 1B, SOA 99.5%);(2)不推荐哺乳期使用该药(GRADE 2C, SOA 100.0%);(3)不推荐父亲使用该药,建议用药前进行精液冷冻保存(GRADE 1C, SOA 99.5%)。

4.7.2 解读 CYC 是主要作用于 S 期的细胞周期的非特异性烷化剂,是明确的人类致畸物且对男女均存在性腺毒性。指南共纳入 20 例孕前[平均(3.7±1.5)年]、妊娠早期暴露于 CYC 研究提示胎儿流产、先天性畸形、早产风险增加,但未发现对母亲有不良影响,建议只在疾病危及母亲安全时使用。一项病例报告连续 4 d 检测暴露于 CYC 的母亲母乳喂养后婴儿血液中 CYC 相对剂量,第 1 天为 4.7%,第 4 天降至 0.9%,未报道婴儿远期结局^[30],该研究证明了 CYC 进入乳汁量有限,但作为毒性药物应谨慎用于哺乳期。

4.8 MMF

4.8.1 推荐意见 (1)MMF 是妊娠禁用药物,计划妊娠的女性需至少提前 6 周停药或更换妊娠期相对安全药物(GRADE 1B, SOA 100.0%);(2)服药期间意外妊娠女性应立即停药并进一步咨询近远期风险(GRADE 1B, SOA 100%);(3)不推荐哺乳期使用(GRADE 2C, SOA 99.7%);(4)父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

4.8.2 解读 MMF 是一种淋巴细胞增殖强效抑制剂,具有明显的致畸性,其导致的典型先天性畸形主要包括唇裂和(或)腭裂、小耳畸形伴耳闭锁、小颌下垂和眼畸形。指南新汇总 5 项研究共 714 例妊娠期暴露于 MMF 的母亲出现 351 例流产、8 例死产和 38 例先天畸形,而在妊娠前停用 MMF 6 周以上可显著改善妊娠结局^[31]。目前仍没有关于 MMF 哺乳期暴露的研究。有少数婴儿在母亲 MMF 治疗期间接受母乳喂养,没有报道任何不良反应。约 300 例父亲暴露于 MMF 没有增加胎儿不良结局。

4.9 静脉注射 IVIG

4.9.1 推荐意见 (1)整个妊娠期均可使用 IVIG(GRADE 1B, SOA 99.5%);(2)哺乳期可使用(GRADE 2C, SOA 100.0%);(3)目前尚无父亲暴露的证据,但基于母亲使用的安全性,认为父亲也可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

4.9.2 解读 IVIG 具有免疫替代和免疫调节的双

重治疗作用。关于 IVIG 的研究多侧重于 IVIG 的治疗效果,而不是安全性,使用 IVIG 对妊娠的影响与疾病本身相关而非 IVIG 所特有,认为 IVIG 在妊娠期使用不会增加因药物引起的不良结局。目前仍无 IVIG 在哺乳期暴露的相关研究,仅 2 例母亲 IVIG 治疗期间检测乳汁成分发现 IgG 正常或偏高, IgM 正常或偏低。目前尚无有关父亲暴露的研究,但基于母亲暴露的安全性认为父亲暴露同样安全。

5 bDMARDs

治疗风湿病的生物制剂通常作为二线用药,常与其他 DMARDs 联合给药。bDMARDs 为重组蛋白,最常见的是针对特定靶标的单克隆抗体 IgG1 或受体阻断蛋白与 IgG1 的 Fc 段相连形成的融合蛋白, bDMARDs 存在 5 种作用机制^[32]:抑制 TNF、阻断 T 淋巴细胞共刺激、抑制 IL-6 受体、耗竭 B 淋巴细胞、抑制 IL-1,代表药物包括 TNFi 等。目前对 bDMARDs 的研究有限,分析发现暴露于 bDMARDs 不增加流产、死产、先天性畸形、早产和新生儿低出生体重的风险。

5.1 TNFi

5.1.1 推荐意见 (1)使用 INF、ADA、GOL 在妊娠前或妊娠期治疗无/低活动性疾病时无需更换为胎盘转运率最低的 CZP(GRADE 1B, SOA 100.0%);(2)整个妊娠期间均可使用 CZP,并且婴儿出生后可正常接种疫苗(GRADE 1B, SOA 100.0%);(3)如果认为母亲在妊娠期疾病活动风险低,建议在 20 周停用 INF,在 28 周停用 ADA 和 GOL,在 32 周停用 ETA,以便足月婴儿可以正常接种疫苗(GRADE 1B, SOA 99.5%);(4)如果母亲疾病控制需要, INF、ADA、ETA 或 GOL 可以在整个妊娠期持续使用,但婴儿应避免在出生 6 个月内接种活疫苗(GRADE 1B, SOA 100.0%);(5)如果在妊娠期间停用了 TNFi,产后在没有感染或手术并发症的情况下尽快恢复使用以控制疾病发展(GRADE 1C, SOA 100.0%);(6)哺乳期可以使用 TNFi(GRADE 1C, SOA 100.0%);(7)父亲可以使用(GRADE 1C, SOA 99.3%)。

5.1.2 解读 目前有 5 种 TNFi 的生物制剂被批准用于治疗风湿疾病:ETA、INF、ADA、GOL 和 CZP。TNFi 分为单克隆抗体和受体融合蛋白两种, INF、ADA 和 GOL 是针对 TNF- α 的单克隆抗体 IgG1, ETA 是 IgG1 Fc 区与 TNF 受体连接形成的融合蛋白,而 CZP 是缺少 IgG1 Fc 区的抗 TNF α 抗体的抗原结合片段(Fab'),这些药物具有不同的半衰期、生物利用度和胎盘转移率。结构中包含 IgG1 Fc 段的 TNFi 在妊娠 16 周后能被胎盘转运,因此妊娠 16 周前使用 TNFi 理论上是安全的。大部分关于妊娠期暴露于 TNFi 的研究没有发现早产、流产、低出生体重或先天性畸形的风险增加,少部分结论不一致的研究也被认为不良结局的发生与疾病本身有关,目前证据非常有限,无法排除 TNFi 对胎儿的不良影响。理论上认为,免疫抑制剂抗体通过胎盘可能导致新生儿或婴

儿免疫力降低增加感染风险,不同药物宫内暴露后在婴儿体内清除时间不一致,最长可达 12 个月。因此根据不同 TNFi 的胎盘转移率制定了产前停药时间,前提是在母亲妊娠期疾病活动风险低的情况下,目的是使新生儿出生时体内无法检测到 TNFi。由于 CZP 胎盘转移率极低没有限制 CZP 使用时间。对于严重疾病需要在妊娠期持续使用 TNFi 的情况下建议婴儿产后 6 个月避免接种活疫苗。哺乳期暴露于 TNFi 的研究中发现,部分母乳中可检测到少量 CZP,可检测到极少量 ETA、ADA 和 GOL,INF 通常检测不到或者低于检测下限。由于每种药物的分子量较大,认为所有 TNFi 均不会被婴儿吸收。对宫内暴露于 TNFi 的胎儿进行产后长达 5 年的随访未发现感染或疫苗接种不良反应等不良结局。对 751 例父亲暴露于不同 TNFi 的数据分析未发现其增加胎儿不良事件。

5.2 RTX

5.2.1 推荐意见 (1) 目前没有足够的证据表明 RTX 可用于妊娠期,建议妊娠期停药(GRADE 2C, SOA 99.3%);(2) 需要控制严重疾病且无其他药物可选的情况下可以考虑使用该药(GRADE 2C, SOA 99.7%);(3) 如果在妊娠晚期使用 RTX 控制疾病,婴儿应避免在出生 6 个月内接种活疫苗(GRADE 2C, SOA 98.7%);(4) 有限的证据认为哺乳期可以使用 RTX(GRADE 2C, SOA 99.5%);(5) 有限的证据认为父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

5.2.2 解读 RTX 是靶向 CD20 的单克隆抗体 IgG1,在妊娠 16 周后能通过胎盘。先前指南建议妊娠前停药 6 个月仅仅是由于研究发现,妊娠中晚期母亲暴露于 RTX 后婴儿出生后 B 淋巴细胞含量低,甚至缺乏,没有明确报道 RTX 的致畸性。目前认为仍然缺乏有力的数据说明妊娠期使用 RTX 是否导致早产、流产、先天性畸形、低出生体重、先天性畸形,但已有部分妊娠前甚至妊娠早期暴露于 RTX 的母亲没有发现不良妊娠结局。同时也缺乏证据说明 RTX 对婴儿免疫系统是否存在影响,建议适当推迟出生后活疫苗接种时间。母乳中检测到的 RTX 含量低于 0.4%^[33],且 RTX 作为高分子蛋白很难被婴儿吸收,目前没有发现哺乳期暴露于 RTX 后的不良影响,故而支持 RTX 治疗期间哺乳。父亲暴露于 RTX 的证据十分有限,目前没有发现胎儿不良事件。

5.3 IL-6i

5.3.1 推荐意见 (1) 目前未发现 IL-6i 的致畸性,但没有足够的证据表明 IL-6i 可用于妊娠期,建议妊娠期停药,妊娠期如果暴露于 IL-6i 可能不会造成严重后果(GRADE 2C, SOA 99.7%);(2) 需要控制严重疾病且无其他药物可选的情况下可以考虑使用该药(GRADE 2C, SOA 100.0%);(3) 如果在妊娠晚期使用 IL-6i 控制疾病,婴儿应避免在出生 6 个月内接种活疫苗(GRADE 2C, SOA 99.3%);(4) 有限的证据认为哺乳期可以使用 IL-6i (GRADE 2C, SOA

100%);(5) 有限的证据认为父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

5.3.2 解读 目前用于治疗妊娠期风湿病的 IL-6i 主要包括托珠单抗(TCZ)和沙利鲁单抗,其中 TCZ 应用较多。TCZ 为单克隆抗体 IgG1 结构,现认为妊娠早期暴露于 TCZ 可能不太有害,指南取消了妊娠前停药 3 个月的建议。目前研究发现,妊娠早期暴露于 TCZ 的母亲不增加胎儿先天性畸形率,可能导致较高的流产率,对新生儿出生体重和早产的影响暂不明确,但由于大多没有排除母体疾病的混杂因素影响,这些结论仍无法令人信服。目前缺乏有关 TCZ 宫内暴露对婴儿免疫系统影响的数据,建议在婴儿出生 6 个月内避免接种活疫苗。母乳中的 TCZ 浓度在用药后第 3 天达到峰值,显著低于产妇血清中药物浓度,哺乳期暴露于 TCZ 的婴儿没有发现不良影响。暂时缺乏母亲暴露于沙利鲁单抗的研究,报道 13 例女性治疗期间妊娠后 7 例出现流产,2 例父亲暴露后孩子健康出生。2 项 15 例父亲暴露于 TCZ 的研究没有发现任何与药物相关的影响。

5.4 IL-1i

5.4.1 推荐意见 (1) 目前未发现 IL-1i 的致畸性,但没有足够的证据表明 IL-1i 可用于妊娠期,建议妊娠期停药,妊娠期如果暴露于 IL-1i 可能不会造成严重后果(GRADE 2C, SOA 99.8%);(2) 需要控制严重疾病且无其他药物可选的情况下可以考虑使用该药(GRADE 2C, SOA 100.0%);(3) 如果在妊娠晚期使用 IL-1i 控制疾病,婴儿应避免在出生 6 个月内接种活疫苗(GRADE 2C, SOA 99.3%);(4) 有限的证据认为哺乳期可以使用 IL-1i (GRADE 2C, SOA 100.0%);(5) 有限的证据认为父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

5.4.2 解读 目前用于治疗妊娠期风湿病的 IL-1i 主要包括阿那白滞素(ANA)、卡那单抗(CAN)。ANA 是重组人型白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)无法通过胎盘转运,CAN 作为一种针对 IL-1 的人源化单克隆抗体在妊娠中期后可能通过胎盘。关于妊娠期暴露于 ANA 的研究十分有限,指南在原有 5 例患者的基础上新增了 43 例妊娠期使用 ANA 治疗期性发烧和严重疾病的母亲,除外 2 例先天性肾脏异常和 2 例羊水过少以外,没有发现其他严重后果,并且认为导致胎儿肾脏异常的原因无法排除疾病本身,可以将 ANA 作为妊娠期周期性发热患者的替代治疗药物。妊娠期暴露于 CAN 的已知妊娠结局有 47 例,3 例人工流产,9 例流产,1 例早产,27 例为健康新生儿,7 例不良结局中 3 例被认为与 CAN 暴露有关。12 例哺乳期暴露于 ANA、4 例暴露于 CAN 的婴儿均没有发现不良影响。一项 5 例父亲暴露于 ANA 的研究未发现任何与药物相关的影响。

5.5 ABA

5.5.1 推荐意见 (1) 目前未发现 ABA 的致畸性,但没有足够的证据表明 ABA 可用于妊娠期,建议妊

娠期停药,妊娠期如果暴露于 ABA 可能不会造成严重后果(GRADE 2C, SOA 99.3%);(2)需要控制严重疾病且无其他药物可选的情况下可以考虑使用该药(GRADE 2C, SOA 99.3%);(3)如果在妊娠晚期使用 ABA 控制疾病,婴儿应避免在出生 6 个月内接种活疫苗(GRADE 2C, SOA 99.3%);(4)有限的证据认为哺乳期可以使用 ABA (GRADE 2C, SOA 99.5%);(5)有限的证据认为父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

5.5.2 解读 ABA 是一种含有 IgG1 Fc 段的融合蛋白,在妊娠 16 周后可通过胎盘,目前关于妊娠期使用 ABA 的研究多联合使用了其他多种药物,包括 MTX,未发现暴露于 ABA 的不良妊娠结局风险增加。研究发现,高流产率和致畸率与 ABA 不相关^[34]。目前关于 ABA 的建议是在临床评估该药对母亲的益处大于对胎儿的潜在风险的情况下可以选用。母乳中 ABA 浓度是母亲血清水平的 1/200~1/300^[35],一个案例报道没有发现母乳暴露的婴儿出现任何不良反应,现认为哺乳期没有其他合适治疗药物选择的情况下可以选用 ABA。11 例父亲暴露于 ABA 的妊娠结局为 10 例健康新生儿和 1 例选择性终止妊娠。

5.6 BEL

5.6.1 推荐意见 (1)目前未发现 BEL 的致畸性,但没有足够的证据表明 BEL 可用于妊娠期,建议妊娠期停药,妊娠期如果暴露于 BEL 可能不会造成严重后果(GRADE 2C, SOA 99.3%);(2)需要控制严重疾病且无其他药物可选的情况下可以考虑使用该药(GRADE 2C, SOA 99.5%);(3)如果在妊娠晚期使用 BEL 控制疾病,婴儿应避免在出生 6 个月内接种活疫苗(GRADE 2C, SOA 98.8%);(4)有限的证据认为哺乳期可以使用 BEL (GRADE 2C, SOA 99.5%);(5)有限的证据认为父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

5.6.2 解读 BEL 是一种人源化的抑制 B 淋巴细胞激活因子的单克隆抗体 IgG1。一项纳入 66 例妊娠期暴露 BEL 的研究发现 SLE 患者妊娠期使用 BEL 后流产率与 SLE 患者的流产率相似^[36],BEL 可能是 SLE 患者妊娠期用药的合理选择。母乳中 BEL 浓度是母亲血清水平的 1/200~1/500^[37],2 例报道未发现母乳暴露的婴儿出现任何不良反应,若在使用 BEL 期间时对新儿或早产儿哺乳需谨慎。没有发现父亲暴露于 BEL 的研究。

5.7 IL-17i

5.7.1 推荐意见 (1)目前未发现 IL-17i 的致畸性,但没有足够的证据表明 IL-17i 可用于妊娠期,建议妊娠期停药,妊娠期如果暴露于 IL-17i 可能不会造成严重后果(GRADE 2C, SOA 99.3%);(2)需要控制严重疾病且无其他药物可选的情况下可以考虑使用该药(GRADE 2C, SOA 99.0%);(3)如果在妊娠晚期使用 IL-17i 控制疾病,婴儿应避免在出生 6 个月内

接种活疫苗(GRADE 2C, SOA 99.3%);(4)有限的证据认为哺乳期可以使用 IL-17i(GRADE 2C, SOA 99.5%);(5)有限的证据认为父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

5.7.2 解读 IL-17i 主要有司库奇尤单抗(SEC)和依奇珠单抗(IXE),由于 IL-17i 没有广泛应用,先前指南没有纳入推荐。理论上 SEC 的 IgG1 结构跟 IXE 的 IgG4 结构比更容易通过胎盘。目前报道了妊娠早期 244 例暴露于 SEC 和 18 例暴露于 IXE 的母亲,没有发现跟这些药物相关的不良反应。哺乳期暴露于 IL-17i 的证据有限,无法得出确切的结论,可以肯定的是没有报道新的安全性问题。父亲暴露于 IL-17i 的报道未发现任何与药物相关的影响。

5.8 IL-12/23i

5.8.1 推荐意见 (1)目前未发现 IL-12/23i 的致畸性,但没有足够的证据表明 IL-12/23i 可用于妊娠期,建议妊娠期停药,妊娠期如果暴露于 IL-12/23i 可能不会造成严重后果(GRADE 2C, SOA 99.3%);(2)需要控制严重疾病且无其他药物可选的情况下可以考虑使用该药(GRADE 2C, SOA 98.8%);(3)如果在妊娠晚期使用 IL-12/23i 控制疾病,婴儿应避免在出生 6 个月内接种活疫苗(GRADE 2C, SOA 99.3%);(4)有限的证据认为哺乳期可以使用 IL-12/23i(GRADE 2C, SOA 99.5%);(5)有限的证据认为父亲可以使用(GRADE 2C, SOA 99.3%)。

5.8.2 解读 乌司奴单抗(UST)是一种全人源“双靶向”拮抗 IL-12 和 IL-23 的 IgG1 单克隆抗体,先前指南同样没有纳入推荐。分析 517 例妊娠早中期暴露于 UST 的数据表明,UST 暴露的活产、流产和先天性畸形的发生率与普通人群及 TNFi 暴露的一致。在母乳 UST 浓度非常低甚至检测不到,母乳喂养的婴儿的吸收可能很少,如果产后需要使用 UST 治疗不需要停止哺乳,但在哺乳期使用 UST 需谨慎,特别是早产儿和新生儿。没有发现父亲暴露于 IL-12/23i 的研究。

5.9 阿尼鲁单抗 阿尼鲁单抗是一种针对 I 型干扰素受体亚单位 1 的全人型单克隆抗体 IgG1j,大部分国家没有批准使用,仅在临床试验中报道了 20 例用药期间意外妊娠的患者,发现妊娠后立即停药,目前没有发现与该药相关的先天性畸形和不良事件。目前没有关于哺乳期暴露的研究,但阿尼鲁单抗作为大分子物质可能母乳中含量非常低,即使进入婴儿体内也很难被吸收。指南对阿尼鲁单抗没有进行推荐。

6 tsDMARDs

6.1 推荐意见 (1)没有足够的证据表明 Janus 激酶抑制剂(JAKi)可用于妊娠期,建议孕前 2 周停药(GRADE 2C, SOA 99.5%);(2)没有足够的证据表明 JAKi 可用于哺乳期,鉴于 JAKi 可能进入母乳中,建议哺乳期禁用(GRADE 2C, SOA 99.5%);(3)有限的证据认为父亲可以使用 JAKi (GRADE 2C, SOA 99.3%)。

6.2 解读 关于在妊娠期间使用 tsDMARD 的数据仍然很少, 先前指南未做推荐。治疗风湿病的靶向药物包括 JAKi 和阿普米司特。JAKi 包括枸橼酸托法替尼(TOF)、巴瑞替尼(BAR)、乌帕替尼(UPA)。JAKi 作为小分子物质理论上可以通过胎盘, 半衰期较短(TOF 半衰期 3 h), 但用药后导致的 NK 细胞和 C 反应蛋白下降即使停药也需要 2 周才能恢复。关于妊娠期使用 JAKi 安全性的研究证据十分有限, 不推荐妊娠期使用。目前没有哺乳期使用 JAKi 的研究, 考虑到 JAKi 理论上可以进入母乳, 故不推荐哺乳期使用。目前没有发现妊娠期使用阿普米司特的研究, 指南未做推荐。关于父亲暴露于 JAKi 的证据多源于临床试验, 认为父亲暴露 JAKi 相对安全。

综上所述, 2022 年 BSR 指南对孕前、妊娠期和哺乳期及父亲抗风湿药使用推荐重新寻找了大量证据, 该指南相对放宽了 TNFi 抑制剂等生物制剂在妊娠前、妊娠期及哺乳期的使用指征, 更新了生物制剂如 IL-17i、IL-12/23i 和靶向制剂的推荐, 补充了更多关于父亲暴露的证据。

参考文献

[1] 张文, 李懿莎, 刘冬舟, 等. 风湿性疾病患者围妊娠期药物使用规范[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(11):946-953.

[2] FLINT J, PANCHAL S, HURRELL A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(9):1693-1697.

[3] RUSSELL M D, DEY M, FLINT J, et al. British society for rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: Immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids[J]. Rheumatology (Oxford), 2023, 62(4): e48-e88.

[4] HUYBRECHTS K F, BATEMAN B T, ZHU Y M, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(3):290. e1-290. e22.

[5] TANG J, LIU H, MO S Y, et al. Cone density distribution and related factors in patients receiving hydroxychloroquine treatment[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64(12):29.

[6] GEORGIU P E, POLITI E N, KATSIMBRI P, et al. Outcome of lupus pregnancy: A controlled study [J]. Rheumatology (Oxford), 2000, 39(9):1014-1019.

[7] TARTER L, BERMAS B L. Expert perspective on a clinical challenge: Lupus and pregnancy[J/OL]. (2023-11-17) [2023-12-24]. Arthritis

Rheumatol, 2023, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37975160/>.

[8] ØSTENSEN M, KHAMASHTA M, LOCKSHIN M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction [J]. Arthritis Res Therapy, 2006, 8(3):209.

[9] PENG W, LIU R, ZHANG L, et al. Breast milk concentration of hydroxychloroquine in Chinese lactating women with connective tissue diseases [J]. Euro J Pharmacol, 2019, 75(11):1547-1553.

[10] BEGHIN D, COURNOT M P, VAUZELLE C, et al. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes [J]. J Rheumatol, 2011, 38(4):628-632.

[11] LIN Y J, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis [J]. Cells, 2020, 9(4):880.

[12] SKORPEN C G, LYDERSEN S, GILBOE I M, et al. Influence of disease activity and medications on offspring birth weight, pre-eclampsia and preterm birth in systemic lupus erythematosus: A population-based study [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(2):264-269.

[13] BUYON J P, KIM M Y, GUERRA M M, et al. Kidney outcomes and risk factors for nephritis (flare/ De Novo) in a multiethnic cohort of pregnant patients with lupus[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(6):940-946.

[14] ZENGİN KARAHAN S, BOZ C, TERZI M, et al. Methylprednisolone concentrations in breast milk and serum of patients with multiple sclerosis treated with IV pulse methylprednisolone [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 197:106118.

[15] LARSEN M D, FRIEDMAN S, MAGNUSSEN B, et al. Birth outcome of children fathered by men treated with systemic corticosteroids during the conception period - a cohort study based on nationwide data [J]. Basic Clinical Pharmacol Toxicol, 2018, 122(1):133-138.

[16] VIKTIL K K, ENGELAND A, FURU K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: A cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers [J]. Scand J Rheumatol, 2012, 41(3):196-201.

[17] LEE C Y, JIN C, MATA A M, et al. A pilot study of paternal drug exposure: The Motherisk experience [J]. Reprod Toxicol, 2010, 29(3):353-360.

[18] XU L G, WANG H W, PENG W L, et al. Mari-

- tal status and fertility of 185 male renal transplant recipients in China [J]. *J Androl*, 2008, 29 (6): 618-621.
- [19] ENGELAND A, BJØRGE T, DALTVEIT A K, et al. Effects of preconceptional paternal drug exposure on birth outcomes: Cohort study of 340 000 pregnancies using Norwegian population-based databases [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(4): 1134-1141.
- [20] XU L, HAN S, LIU Y, et al. The influence of immunosuppressants on the fertility of males who undergo renal transplantation and on the immune function of their offspring [J]. *Transplant Immunol*, 2009, 22(1-2): 28-31.
- [21] RATAJCZAK A E, SZYMCAK-TOMCZAK A, RYCHTER A M, et al. Does folic acid protect patients with inflammatory bowel disease from complications? [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (11): 4036.
- [22] WEBER-SCHOENDORFER C, CHAMBERS C, WACKER E, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: A prospective multicenter cohort study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(5): 1101-1110.
- [23] COOPER W O, CHEETHAM T C, LI D K, et al. Brief report: Risk of adverse fetal outcomes associated with immunosuppressive medications for chronic immune-mediated diseases in pregnancy [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 (2): 444-450.
- [24] SATO A, NAGANUMA M, ASAKURA K, et al. Conception outcomes and opinions about pregnancy for men with inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4 (2): 183-188.
- [25] TERUEL C, LÓPEZ-SAN ROMÁN A, BERMÉJO F, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9): 2003-2008.
- [26] DE SANTIS M, STRAFACE G, CAVALIERE A, et al. Paternal and maternal exposure to leflunomide: Pregnancy and neonatal outcome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(7): 1096-1097.
- [27] JHARAP B, DE BOER N K H, STOKKERS P, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2014, 63(3): 451-457.
- [28] 陈晨, 张晏洁, 贺小露, 等. 他克莫司个体化用药指南解读 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30 (4): 342-347.
- [29] HIRAMATSU Y, YOSHIDA S, KOTANI T, et al. Changes in the blood level, efficacy, and safety of tacrolimus in pregnancy and the lactation period in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2018, 27 (14): 2245-2252.
- [30] FIERRO M E, DATTA P, REWERS-FELKINS K, et al. Cyclophosphamide use in multiple sclerosis: Levels detected in human milk [J]. *Breastfeed Med*, 2019, 14(2): 128-130.
- [31] SIFONTIS N C L, ARMENTI D, CONSTANTINESCU S, et al. What if Mycophenolic Acid Product Is Discontinued Less Than 6 Weeks Before Pregnancy? [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(Suppl 3): 265.
- [32] REIN P, MUELLER R B. Treatment with biologicals in Rheumatoid Arthritis: An overview [J]. *Rheumatol Ther*, 2017, 4(2): 247-261.
- [33] KRYSKO K M, LAHUE S C, ANDERSON A, et al. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(1): e637.
- [34] KUMAR M, RAY L, VEMURI S, et al. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45(3): 351-356.
- [35] SAITO J, YAKUWA N, TAKAI C, et al. Abatacept concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and an infant safety assessment: A case study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(9): 1692-1694.
- [36] Powell M, Hill D, Eudy A, et al. OP0041 pregnancy outcomes for Systemic Lupus Erythematosus (SLE) subjects with conception during belimumab intravenous (IV) and subcutaneous (SC) placebo-controlled clinical trials and long term extension trials [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(Suppl 2): 75-76.
- [37] SAITO J, YAKUWA N, ISHIZUKA T, et al. Belimumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and the safety assessment of the infant: A case study [J]. *Breastfeed Med*, 2020, 15(7): 475-477.