**围生育期IBD患者药物治疗医药专家共识**

（广东省药学会2022年5月25日发布）

炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）是一组病因尚未完全明确的肠道慢性、复发性、非特异性炎症性疾病，包括克罗恩病（Crohn's disease, CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）。IBD的发病高峰年龄在20~40岁，与人类生育年龄重叠。IBD患者需长期服药，因此从备孕期、妊娠期、分娩期、再到哺乳期的围生育期用药安全是IBD患者非常关注的问题。部分IBD患者生育能力下降的原因不仅与疾病严重程度和治疗药物相关，还与患者对疾病的认知、患者依从性及缺乏治疗相关知识有关。近年来，关于IBD治疗药物在围生育期使用安全性方面有诸多研究进展，但是尚有很多问题未达成一致意见，另外围生育期IBD患者的药物治疗管理亦缺乏统一、标准化的依据。因此，妊娠前教育、优化治疗药物及围生育期管理和指导对保障IBD患者和胎儿安全具有非常重要的意义。为了给围生育期IBD患者在药物治疗安全性方面提供更多参考依据，特制定了本专家共识。

**1 概述**

目前IBD的治疗药物主要包括以下几类：一、氨基水杨酸制剂（5-aminosalicylic acid，5-ASA）类：柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine, SASP）、巴柳氮、奥沙拉秦和美沙拉秦；二、糖皮质激素类：甲尼松龙、甲泼尼龙、布地奈德；三、免疫抑制剂类：硫唑嘌呤（azathioprine, AZA）、6-巯基嘌呤（6-mercaptopurine, 6-MP）、甲氨蝶呤（methotrexate, MTX）、环磷酰胺（cyclophosphamide, CTX）、环孢素（cyclosporine, CsA）、沙利度胺；四、生物制剂类：英夫利西单抗（infliximab, IFX）、阿达木单抗（adalimumab, ADA）、维多珠单抗（vedolizumab, VDZ）、乌司奴单抗（ustekinumab, UST）；五、JAK抑制剂类：托法替布；六、肠内营养制剂；七、中药制剂。长期维持治疗和良好的用药依从性对于IBD患者病情缓解具有重要的意义，擅自停药药物、减少药物剂量和改变治疗方案都会导致疾病的反复和加重，大分部IBD的治疗药物对于计划妊娠的患者来说相对安全的，但是仍有一些IBD治疗药物对妊娠结局会有影响，需要减量或停用，常用IBD治疗药物围生育期使用风险见表1。

表1 IBD治疗药物围生育期使用风险

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **药物** | **备孕期** | **妊娠期** | **哺乳期** | **有生育需求的男性** |
| 5-氨基水杨酸类 | | | | |
| 柳氮磺吡啶 | 低风险 | 低风险 | 慎用 | 禁用 |
| 美沙拉秦 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 低风险 |
| 奥沙拉秦 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 低风险 |
| 糖皮质激素 | | | | |
| 泼尼松龙 | 低风险 | 低风险 | 低风险a | 低风险 |
| 甲泼尼龙 | 低风险 | 低风险 | 低风险a | 低风险 |
| 布地奈德 | 低风险 | 低风险 | 低风险a | 低风险 |
| 免疫抑制剂 | | | | |
| 巯嘌呤类 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 低风险 |
| 甲氨蝶呤 | 禁用 | 禁用 | 禁用 | 禁用 |
| 环孢素 | 慎用 | 慎用 | 禁用 | 慎用 |
| 环磷酰胺 | 禁用 | 禁用 | 禁用 | 禁用 |
| 沙利度胺 | 禁用 | 禁用 | 禁用 | 禁用 |
| 生物制剂 | | | | |
| 英夫利昔单抗 | 低风险 | 低风险\* | 低风险 | 低风险 |
| 阿达木单抗 | 低风险 | 低风险\* | 低风险 | 低风险 |
| 维多珠单抗 | 低风险 | 低风险\* | 低风险 | 慎用 |
| 乌司奴单抗 | 低风险 | 低风险\* | 低风险 | 慎用 |
| JAK抑制剂 | | | | |
| 托法替布 | 禁用 | 禁用 | 慎用b | 慎用 |
| 营养制剂 | | | | |
| 肠内营养 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 低风险 |

注：\*表示孕晚期慎用；a：建议母亲用药后至少4 h再哺乳；b：建议母亲使用托法替布至少18 h后（约6个消除半衰期）再哺乳。

**2 IBD治疗药物围生育期使用安全性**

**2.1 氨基水杨酸制剂（5-aminosalicylic acid，5-ASA）**

**建议：**（1）妊娠期女性可使用5-ASA，但是不建议使用含有邻苯二甲酸二丁酯的5-ASA；服用柳氮磺胺吡啶的女性在备孕期和妊娠期均需补充叶酸2mg/d[1]。（2）哺乳期女性可使用5-ASA，但是需注意母乳喂养婴儿腹泻情况的发生。（3）有生育需求的男性可使用5-ASA，但不建议使用SASP，因其可引起可逆性少精症、精子活力降低及形态异常，正在接受SASP治疗的IBD男性应该在备孕前3～4个月转换为替代药物治疗。

**2.1.1妊娠期用药安全性**

5-ASA制剂包括不同剂型的柳氮磺胺吡啶、巴柳氮、奥沙拉秦和美沙拉秦。除奥沙拉秦和药物涂层中含DBP的美沙拉秦制剂属于FDA妊娠C类药物外，其余5-ASA均属于FDA妊娠B类药物，因DBP可能对胎儿生殖系统产生潜在不良影响，且与骨骼畸形、性早熟有关[2-3]。奥沙拉嗪由于其在小鼠和大鼠中的致畸作用，也属于FDA妊娠C类药物[4]。5-ASA类药物从胃肠道吸收有限，口服吸收20%~40%，但是一旦进入体循环，就有可能穿过胎盘，尤其是SASP，SASP可抑制叶酸的合成并影响叶酸吸收，故可能导致胎儿神经管缺陷。仅有个案报道妊娠期间服用美沙拉秦导致婴儿出现肾功能不全[5]，但是该效应也尚未在更大规模的研究中得到证实。目前大多数临床研究和循证医学证据都支持妊娠期5-ASA使用的安全性[6-13]。因此，妊娠期可使用不含DBP的5-ASA制剂，服用SASP的孕妇建议将每日叶酸剂量增加至2mg，而不服用SASP的女性每日仅需要叶酸0.4~1 mg[14]。

**2.1.2哺乳期用药安全性**

美沙拉嗪的Hela哺乳风险等级为L3级，RID值为0.12%～8.76%，M/P值为0.27/5.1。奥沙拉嗪的Hela哺乳风险等级为L3级，RID值为0.51%。SASP的的Hela哺乳风险等级为L3级，RID值为0.26%~2.73%，M/P值为0.09~0.17。

奥沙拉嗪是美沙拉嗪的前药，SASP的活性代谢产物也是美沙拉秦，正常剂量美沙拉嗪很少排泄到母乳中。然而，较高水平的美沙拉嗪代谢产物Ac-5-ASA可出现在母乳中，并且其对母乳喂养婴儿的影响是未知的[15-18]。服用美沙拉嗪的母亲其母乳喂养的婴儿可能出现腹泻，但是发生率并不高[17,19-20]。总之，现有证据表明5-ASA类药物在哺乳期的使用是安全的，但是母亲需仔细观察母乳喂养婴儿的腹泻情况。SASP的代谢产物磺胺吡啶也可出现在母乳和婴儿血清中，其药物水平远低于从血清白蛋白结合位点取代胆红素所需的水平[21]。但在新生儿和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏者中，磺胺吡啶仍有可能引起溶血。因此，哺乳期IBD患者可继续使用常规剂量的5-ASA，慎用SASP。

**2.1.3对男性生育的影响**

SASP化学结构中含有5-ASA和磺胺吡啶2种成分，5-ASA是其发挥作用的活性成分，而磺胺吡啶代谢物可能引起可逆性的少精症、精子活力降低及形态异常[22-25]，但并未发现精子受损与SASP剂量之间存在显著相关性[26]。因此建议备孕男性IBD患者使用不含DBP的5-ASA，接受SASP治疗的IBD男性应该在备孕前3~4个月转换为其他替代药物治疗。

**2.2 糖皮质激素**

**建议：**（1）孕早期使用糖皮质激素引起婴儿唇腭裂的风险很低，妊娠期可以短期使用糖皮质激素，首选泼尼松龙、甲泼尼龙、布地奈德，泼尼松龙相较甲泼尼龙更安全。（2）泼尼松龙、甲泼尼龙、布地奈德在母乳中浓度较低，哺乳期间建议在母亲用药后4 h进行哺乳。（3）有限证据表明糖皮质激素对男性生殖功能影响小，安全性较好。

**2.2.1妊娠期用药安全性**

糖皮质激素类药物穿过胎盘时被胎盘内的11β-羟基类固醇脱氢酶2（11β-hydroxysteroid dehydrogenase, 11β-HSD2）迅速氧化为活性较低的代谢产物，导致胎儿体内血药浓度降低。氢化可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙的胎盘代谢效率较高，三者经胎盘代谢后的胎儿药物水平分别为孕妇血清的15%、10%~12%、44.6%[27-28]。母体胎盘11β-HSD2对泼尼松龙的转化效率为（57.5±3.2）pmol·mg-1·min-1，对甲泼尼龙的转化效率为（16.2±1.9）pmol·mg-1·min-1，故相较甲泼尼龙，孕期使用泼尼松龙更加安全[29]。孕早期接受糖皮质激素治疗的母亲，其后代发生唇腭裂的风险增加[30-31]，但仍然处于很低水平[27,32-37]；孕期使用糖皮质激素与婴儿肾上腺功能不全之间的关系尚存争议[38-39]；长期使用糖皮质激素与妊娠期糖尿病、早产、出生低体重风险增加相关，但是这一结果也可能与IBD疾病活动程度相关[40-41]。对于布地奈德灌肠剂，研究表明使用布地奈德灌肠剂作为妊娠期IBD缓解或维持治疗药物时，并未发现不良妊娠结局[42]。

由于使用糖皮质激素的IBD患者多数疾病尚未完全缓解，因此很难将药物作用与潜在的IBD疾病活动度对患者的影响区分开，鉴于以上数据，可以在妊娠期短期内使用糖皮质激素，首选泼尼松龙、甲泼尼龙与布地奈德。

**2.2哺乳期用药安全性**

泼尼松及其代谢物泼尼松龙在哺乳期女性中的药代动力学结果显示受试者口服4~40 mg·d-1的泼尼松时，泼尼松和泼尼松龙的体内清除呈剂量依赖性，泼尼松的母乳/血浆AUC比为0.5~0.6，泼尼松龙的母乳/血浆AUC比为0.02~0.03，泼尼松和泼尼松龙的相对婴儿剂量分别为0.35%~0.58%和0.09%~0.18%，泼尼松和泼尼松龙分别于12 h和6 h后在乳汁中检测不到，婴儿通过母乳接触到的药物极少[43]。连续3 d静脉注射甲泼尼龙1 000 mg后暂停哺乳12 h，几乎可以消除哺乳期母亲用药相关的任何风险，因此，为了减少婴儿暴露，母亲可以在使用甲泼尼龙8~12h后进行哺乳[44-45]。此外，若母亲使用的泼尼松剂量小于80 mg·d-1时，药物转运到乳汁中的量很少[46-49]。

布地奈德全身吸收少，体内清除迅速，水盐代谢作用轻微，对母乳喂养的婴儿不良反应小。研究显示8名哮喘妇女每日吸入布地奈德400~800 ug，相对婴儿剂量为0.3%，相当于婴儿每日口服剂量为7~14 ng·kg-1·d-1[50]。布地奈德口服用药的剂量远高于吸入用药的剂量，生物利用度却低于吸入用药。口服9 mg后的血浆峰浓度大约是每日吸入800 ug后血浆浓度的10倍[51]。因此乳汁中的布地奈德含量不足以使母乳喂养的婴儿出现不良临床症状，在哺乳期可安全使用。

**2.2.3对男性生育的影响**

糖皮质激素影响生殖功能的机制可能是通过直接和间接作用于促性腺激素释放激素（GnRH），促黄体生成素（LH）和促卵泡激素（FSH）的合成和释放而抑制男性下丘脑-垂体-性腺轴[52]。糖皮质激素对男性生育力影响的数据相对较少，有限证据表明糖皮质激素对男性生殖功能影响小，安全性较好[53]。

**2.3 免疫抑制剂**

**2.3.1巯嘌呤类**

**建议：**（1）妊娠期女性可使用巯嘌呤类药物，硫唑嘌呤使用剂量不宜超过2 mg·kg-1[54-55]，母体暴露于硫唑嘌呤的婴儿出生后建议检查血常规。（2）哺乳期女性使用巯嘌呤类药物后4 h再进行哺乳。（3）有生育需求的男性可继续使用巯嘌呤类药物，以减少疾病复发风险。

**2.3.1.1妊娠期用药安全性**

AZA/6-MP的FDA分级为D级。AZA在体内被代谢成为6-MP，理论上两者的不良反应相当。6-MP进一步代谢成活性代谢物，包括6-巯基鸟嘌呤核苷（6-thioguanine nucleotide, 6-TGN）、6-甲基巯基嘌呤核苷（6-methylmercaptopurine, 6-MMP）等，硫嘌呤甲基转移酶（thiopurines methyltransferase, TPMT）负责6-MMP的代谢，TPMT活性与6-TGN水平呈负相关，TPMT活性低下会导致IBD患者接受标准剂量AZA时发生严重骨髓抑制。

在30名使用AZA（中位剂量1.93 mg·kg-1）或6-MP（1.32和0.94 mg·kg-1）的妊娠期女性IBD患者中进行的一项观察性研究[56]结果显示：母亲在妊娠期间体内6-TGN水平随时间下降，而6-MMP水平增加，但不引起骨髓抑制或肝毒性；孕妇分娩后6-TGN和6-MMP水平均恢复到孕前基线水平；胎儿脐带血6-TGN浓度与母体6-TGN水平呈正相关；胎儿脐带动脉血与静脉血中6-TGN浓度无差异，说明巯嘌呤类药物未在胎儿体内发生代谢，因胎儿体内缺乏将AZA转化为6-MP的酶；新生儿体内未检测到6-MMP，只有1名新生儿出现全血细胞减少症和高碱性磷酸酶活性，这名婴儿的母亲患有严重的先兆子痫；所有婴儿出生后Apgar评分正常，但60%出生时有轻度贫血。以上结果提示怀孕对母亲巯嘌呤代谢有影响，但是意义不大，因巯嘌呤类药物未在胎儿体内发生代谢，胎儿体内缺乏将AZA转化为6-MP的酶。meta分析结果同样提示：与未接受巯嘌呤类药物治疗的妇女相比，妊娠期间使用巯嘌呤类药物妇女的婴儿出现低出生体重（low birth weight, LBW）的发生风险增加，但是疾病活动程度调整后的LBW无显著差异，同时两组小于胎龄儿（small for gestational age, SGA）的发生风险也无显著差异，因此妊娠期间疾病活动度是女性IBD患者后代发生SGA和LBW的危险因素，而巯嘌呤类药物的使用并不会增加SGA和LBW的风险[57]。

**2.3.1.2哺乳期用药安全性**

AZA/6-MP的Hela哺乳风险等级为L3级，AZA的RID值为0.07%~0.3%。母亲乳汁中可检测到AZA/6-MP剂量不超过按体重调整的母体剂量的1%；母乳喂养婴儿的血液中通常检测不到6-MP、6-MMP或6-TGN，哺乳期使用AZA/6-MP对婴儿的影响较小[58-62]。对于AZA/6-MP哺乳期安全性，专家意见有分歧，建议谨慎选择母乳喂养。如患者坚持母乳喂养，乳汁中AZA/6-MP浓度约在服药后4 h后达到峰值，此后浓度逐渐下降，故建议母亲服药后4 h再进行哺乳[57]，同时建议开始母乳喂养后10~15 d监测婴儿血细胞计数。

**2.3.1.3对男性生育的影响**

一项基于丹麦全国卫生登记数据的队列研究评估了父亲在母亲受孕前使用AZA/6-MP对出生结局的影响，这一研究是该方面迄今为止最大的研究，研究纳入1997年1月1日~2013年1月1日在丹麦出生的所有新生儿，把受孕前3个月内父亲使用AZA/6-MP的新生儿纳入AZA/6-MP暴露组（*n*=699）；受孕前3个月内父亲未使用AZA/6-MP的新生儿，纳入AZA/6-MP未暴露组（*n*=1 012 624）。研究结果显示在AZA/6-MP暴露与未暴露的新生儿中，先天异常、早产或胎龄小的发生风险无显著差异，故孕前男性使用巯嘌呤类药物并未显著增加婴儿不良结局的风险[63]。另一项前瞻性研究将40例正在使用AZA/6-MP维持缓解的IBD患者的精液样本与40名健康志愿者的精液样本进行比较，研究结果显示AZA/6-MP不会增加精子DNA片段化，但可能会削弱IBD患者的精子活力。这一研究结果支持现有流行病学数据，表明IBD男性患者在孕前使用AZA/6-MP是安全的，不应因为备孕而停药[64]。

**2.3.2甲氨蝶呤（**methotrexate, MTX**）**

**建议：**（1）妊娠期女性禁用MTX，备孕期女性需停用MTX至少3~6个月方可考虑妊娠。（2）哺乳期禁用MTX。（3）MTX可导致可逆性精子减少症，男性在备孕前至少3~6个月停用MTX。

**2.3.2.1妊娠期用药安全性**

MTX是叶酸拮抗剂氨基蝶呤的甲基化产物，可拮抗胎儿对叶酸的利用，引起中枢神经系统为主的先天畸形，FDA妊娠分级为X级。MTX给药后广泛分布于人体组织，少量MTX及其代谢产物以结合型形式贮存于肝脏和肾脏等组织中长达数月[65]。有研究显示妊娠6至8周是MTX致畸的关键时期，妊娠早期使用甲氨蝶呤可导致胎儿氨基蝶呤综合征，其特点是神经管、肢体或颅面畸形等；妊娠晚期使用可导致胎儿发育迟缓、骨骼畸形或腭裂等；由于MTX的蓄积毒性，受孕前有MTX暴露史的患者也有可能导致胎儿流产或畸形等[66-67]。因此女性应在妊娠计划前停止使用MTX至少3~6个月，备孕期及妊娠期应补充叶酸5 mg·d-1。

**2.3.2.2哺乳期用药安全性**

MTX的Hela哺乳风险等级为L4级，RID值为0.13%~0.95%。MTX在人类母乳中的浓度虽然非常低，低于母体血药浓度的10%，但是美国儿科协会在2001年发表的声明中就已建议哺乳期应该避免使用MTX，因其可能引起婴儿免疫抑制、粒细胞缺乏、癌变，影响生长发育等[68]。有研究显示皮下注射MTX（25 mg/周）后，MTX母乳峰浓度（1.8 ug·L-1）出现在给药后1~12 h，活性代谢物7-羟基MTX母乳峰浓度（846 ng·L-1）出现在给药后24h，约在给药5~7 d后乳汁中检测不到药物（<91 ng·L-1）[69]。虽然母乳中存在极低水平MTX，并在24 h内降至较低浓度，因MTX的强致畸性，建议哺乳期女性停用MTX。

**2.3.2.3对男性生育的影响**

孕前使用MTX的男性会出现可逆性的精子减少症，停药约3个月可恢复，发生机制为MTX作为叶酸拮抗剂，破坏精原细胞和精母细胞中的DNA合成[70-71]。但是也有一些案例报道显示MTX并不会对男性生殖功能产生显著不良影响[72-75]。此外，在一些前瞻性队列研究或基于人群的大样本研究中并未发现男性在受孕前使用MTX与婴儿先天性畸形、死胎或早产相关[76-81]。基于目前MTX影响男性生殖的有限证据、精子的更新周期及MTX的药代动力学特征，建议男性在备孕前至少3~6个月停用MTX。

**2.3.3环磷酰胺（cyclophosphamide, CTX）**

**建议：**（1）妊娠期女性禁用CTX，备孕期女性需停用CTX至少6个月方可考虑妊娠。（2）哺乳期禁用CTX，哺乳期母亲使用CTX可能导致母乳喂养婴儿出现骨髓抑制。（3）接受CTX治疗的男性可能会发生少精症及无精症，部分患者停药后可逆，但是恢复时间较长，建议男性在备孕前至少停用CTX 6个月。

**2.3.3.1妊娠期用药安全性**

CTX的FDA妊娠分级为D级，研究表明CTX对女性生殖能力有一定的毒性影响，可造成卵巢损伤、早衰及激素失衡[82-85]；CTX对胚胎发育也有影响，其致畸性在动物试验中得到了充分证实，可造成妊娠期药物暴露的雌性动物后代畸形率明显升高，成活率下降，且随着药物剂量的增加，CTX的生殖毒性逐渐增强[86-88]。有妊娠期CTX暴露史的婴儿，常见的畸形有头颅畸形、面部发育不全、小耳畸形及四肢减少等缺陷[89-93]。此外，妊娠期使用CTX也可能导致母亲流产[94]。

**2.3.3.2哺乳期用药安全性**

CTX的Hela哺乳风险等级为L5级，即哺乳期母亲使用该药对婴儿的风险明显大于益处，故CTX禁用于哺乳期母亲。CTX以低剂量转运至母亲乳汁，哺乳期有CTX暴露史的母亲，其母乳喂养婴儿出现的不良反应通常为白细胞减少、骨髓抑制等[95-97]。

**2.3.3.3对男性生育的影响**

CTX在体外无活性，进入体内分解成磷酰胺氮芥及丙烯醛，丙烯醛可造成生殖细胞的脂质过氧化损伤。CTX的男性生殖毒性被评定为高风险[98]，对雄性生殖系统有强大的毒性作用，可通过多个环节影响雄性生殖功能，包括导致雄性动物精子畸形率升高，精子活性下降、血清睾酮水平下降、卵泡刺激素（FSH）和促黄体生成素（LH）水平升高、生精细胞凋亡、睾丸精曲小管和生精细胞损伤、氧化应激反应减弱及DNA损伤等[99-104]。在男性中观察到的CTX对生殖的影响主要为少精症、无精症及性激素水平的变化[105-108]，有报道联合化疗方案中CTX的累积剂量大于7.5 mg·m-2时精子数量更易受到影响，且少精症在治疗结束后约4个月出现[105]；精子的发生通常会恢复，但可能需要数年时间[109-111]。

**2.3.4环孢素（**cyclosporine,CsA**）**

**建议：**（1）妊娠期女性可短期使用低剂量CsA，使用期间应定期监测CsA血药浓度（100~200 ng·mL-1）[112]。（2）由于母乳中CsA浓度差异较大，不建议哺乳期女性使用CsA。（3）CsA对男性生殖功能的影响呈剂量相关性，有生育需求的男性权衡利弊后可短期使用低剂量CsA。

**2.3.4.1妊娠期用药安全性**

CsA的FDA妊娠分级为C级，其妊娠期致畸数据主要来自器官移植受者。CsA可穿过胎盘，故母体羊水、胎盘及胎儿组织中均存在CsA[113-114]，胎儿血液循环中的药物水平约为母体血药水平的10%~50%[115-116]。接受CsA治疗的女性其后代发生异常的风险似乎很低，母亲有可能早产，但也可能与患者本身的疾病状态有关。

**2.3.4.2哺乳期用药安全性**

CsA的Hela哺乳风险等级为L3级，RID值为0.1%~0.53%。婴儿通过母乳摄取的CsA剂量不到母体体重调整剂量的5%，通常小于1%，多数母乳喂养婴儿的血液中检测不到CsA[47-48,117-119]，且对母乳喂养婴儿影响较小。大多数研究不建议哺乳期母亲使用CsA，因母乳中CsA浓度差异较大[113,120-121]，其原因可能与研究采样时间点设置及受试者乳汁中脂肪含量有关。有研究显示[121]母乳CsA浓度比血液CsA浓度高15%~90%，尽管婴儿从母乳摄取的CsA剂量不到5%，研究者仍然不建议母乳喂养。

对于哺乳期正在使用CsA的患者，需权衡利弊再决定是否进行母乳喂养。一旦选择母乳喂养，需严密监测母亲外周血、母乳及其婴儿外周血中CsA浓度，若母乳中CsA达到治疗量或新生儿外周血中CsA血药浓度超过最低检测限，应减少母乳喂养频率或终止哺乳。如无条件监测CsA，不建议在哺乳期使用。

**2.3.4.3对男性生育的影响**

Eid MM等[122]发现肾移植术后使用4 mg·kg-1·d-1 CsA的可育男性其血清睾酮水平、FSH水平、睾丸大小与对照组无显著差异，但是精子密度与CsA血药浓度呈负相关。许龙根等人的研究[123]也表明CsA对男性生殖功能的影响程度与剂量相关，4.1~6 mg·kg-1·d-1的CsA可明显影响精子活力及精子形态，2.1~4 mg·kg-1·d-1的CsA对精子活力及形态的影响减弱，CsA剂量减至1.3~2 mg·kg-1·d-1时，精子主要参数无明显影响。该学者的其他一些研究[124-127]均认为长期使用小剂量CsA治疗对肾移植术后男性的生育能力无显著影响。基于对患者安全性考虑，有生育需求的男性权衡利弊后可短期使用低剂量CsA。

**2.3.6沙利度胺**

**建议：**（1）妊娠期女性禁用沙利度胺，备孕期女性需停药至少6个月方可考虑妊娠。（2）哺乳期女性禁用沙利度胺。（3）沙利度胺可分布到男性精液中，有生育需求的男性需停药至少6个月。

**2.3.6.1妊娠期用药安全性**

沙利度胺FDA分级为X级，即孕期禁用，停药6个月以上方可妊娠。沙利度胺的致畸性与药物剂量无关，即使单次给药也会引起高频率的严重、危及生命的出生缺陷。此外，长期使用沙利度胺有可能影响女性卵巢储备功能。有研究表明沙利度胺是导致女性卵巢储备功能下降的独立危险因素，当沙利度胺日剂量大于75 mg或累计剂量大于5 g，或治疗时间超过10个月时，沙利度胺就有可能降低IBD患者的卵巢储备功能，建议对使用沙利度胺的女性IBD患者的卵巢功能进行适时评估[128]。

**2.3.6.2哺乳期用药安全性**

沙利度胺可随家兔乳汁排泄[129]，是否随人类乳汁排泄目前缺乏人类试验数据，由于沙利度胺的强致畸性，哺乳期女性禁用。

**2.3.6.3对男性生育的影响**

沙利度胺可分布到男性精液中，有生育需求的男性需停药至少6个月。

**2.4 生物制剂类**

**2.4.1英夫利西单抗（****infliximab, IFX）和阿达木单抗（adalimumab, ADA）**

**建议**：（1）妊娠期IFX的使用应综合考虑患者疾病严重程度、药物治疗效果及母亲意愿，受孕前应调整至最佳血药浓度，避免亚治疗浓度或血药浓度过高导致的药物胎盘转移增加。在患者疾病缓解的情况下建议使用抗TNF-α制剂（IFX/ADA）至妊娠22~24周，如果母亲疾病复发风险大或疾病活动的情况下，可以考虑继续使用抗TNF-α制剂至妊娠30~32周[130]。母亲如在孕期接受抗TNF-α治疗，新生儿出生后至少6个月方可接受活体疫苗。（2）哺乳期间可使用抗TNF-α制剂（IFX/ADA）。（3）抗TNF-α制剂（IFX/ADA）对男性精子质量影响较小，有生育需求的男性权衡利弊后可继续使用。

**2.4.1.1妊娠期用药安全性**

IFX和ADA均为抗肿瘤坏死因子单克隆IgG1抗体，FDA妊娠分级均为B级。IgG通过与母体胎盘表面的Fc受体（FcRn）结合后主动转运穿过胎盘，FcRn在妊娠13周开始发挥作用。从妊娠20周至分娩，胎儿体内的IgG浓度呈对数增加，且80%的IgG转运发生在妊娠晚期，IgG1优先转运，然后是IgG4，最少检测出的是IgG3和IgG2[131]。

IFX的半衰期为9.5 d，ADA的半衰期为10~20 d，由于这种主动转运，婴儿出生后IFX脐带血药物浓度是母亲外周血药物浓度的2～4倍，ADA脐带血药物浓度是母亲外周血药物浓度的1~3倍，IFX和ADA从婴儿循环系统中清除的平均时间分别为7.3个月和4个月，最长可持续6~12个月在婴儿血清中检测到药物；此外研究发现产前最后1次药物暴露后的维持时间与母体和脐带血药浓度呈负相关，相较母亲在妊娠30周之后停用IFX/ADA，妊娠30周之前停药测得的母体和婴儿脐带血药浓度显著下降[132-135]。

一项在美国30个IBD中心进行的前瞻性研究（PIANO）显示IBD母亲妊娠期使用抗TNF-α药物与妊娠不良结局无关，但是抗TNF-α制剂联用免疫抑制剂可使新生儿出生后12个月感染风险增加[136]。PIANO研究亦对妊娠期药物暴露的患儿进行了长达4年的随访，研究显示妊娠期暴露于抗TNF-α制剂的婴儿与未暴露组婴儿相比，未表现出发育迟缓，两组婴儿发育得分相似，甚至某些类别中暴露组婴儿的发育得分略高[137]。此外，也有研究显示妊娠24周后继续使用抗TNF-α药物进行维持治疗，并未发现会增加母亲出现并发症的风险，中断抗TNF-α治疗反而会增加疾病复发的风险[138]。但是由于在妊娠晚期，IFX的胎盘透过率明显增加，因此妊娠晚期IFX使用安全性仍需更多研究数据证明；如果患者疾病复发风险较大，权衡利弊情况下可以考虑继续使用抗TNF-α制剂。

**2.4.1.2哺乳期用药安全性**

IFX的Hela哺乳风险等级为L3级，RID值为0.32%~3.01%。ADA的Hela哺乳风险等级为L3级，RID值为0.12%。IFX和ADA均为蛋白质大分子，分子量分别为149 100和148 000，可在婴儿胃肠道中被消化酶破坏且胃肠道吸收有限；IFX和ADA的半衰期分别为8~9.5 d和10~20 d，Cmax分别出现在即刻给药后和给药后5~131 h，母乳药物峰浓度分别出现在给药后24~48 h和12~24 h，IFX[139-143]和ADA[143-147]母乳药物浓度呈低水平，并不会对母乳喂养的婴儿产生不良影响[143]，因此哺乳期间可使用IFX和ADA。

**2.4.1.3对男性生育的影响**

目前的大部分研究显示IFX和ADA的使用并未对男性的精子质量产生显著影响[148-156]，部分患者接受IFX治疗后精液量反而增加[148]，也有2例案例报道了IFX相关的少精症和弱精症[157,158]，其中1例使用IFX 3～6个月后出现少精症，停药6周后精子数量逐渐恢复[158]，但是需注意的是高组织浓度的TNF-α也可能对精子有损伤，IFX的使用反而能逆转这种损伤[159]。总之，IFX和ADA对男性生育影响甚微，接受抗TNF-α治疗的疾病缓解期男性的精子质量与健康男性相当，而精子异常更可能与患者疾病活动相关[154]，长期抗TNF-α治疗的男性生殖安全性尚需更大样本的研究证实。

**2.4.2维多珠单抗（vedolizumab, VDZ）**

**建议：**（1）VDZ对妊娠期IBD女性和胎儿影响较小，但是由于妊娠晚期IgG胎盘转移显著增加，使用VDZ维持治疗的IBD患者最后一次使用VDZ应在预产期前6~10周。（证据级别：中）建议其婴儿接种活疫苗应至少推迟至出生后6个月。（2）VDZ在母乳中产生水平低，哺乳期间可使用。（3）VDZ对男性生育的影响尚不明确。

**2.4.2.1妊娠期用药安全性**

欧洲的CONCEIVE研究[160]评估了妊娠期接受VDZ治疗的孕妇的妊娠结局，研究结果显示与接受抗TNF-α治疗或同时接受生物制剂和免疫调节剂治疗的妊娠期妇女对比，VDZ组和其他两组之间的婴儿出生体重、中位胎龄、早产情况、先天性异常、出生后1年内感染率均无显著差异。尽管在该研究并未发现新的VDZ安全警示信号，但是由于该研究中有近半人数在妊娠不同阶段停用VDZ，故VDZ妊娠期使用安全性尚需更大的前瞻性研究证实。2019年美国胃肠病协会发布的《妊娠期IBD患者临床管理路径》认为由于妊娠晚期IgG胎盘转移显著增加，VDZ最后一次给药应在预产期前6~10周进行（如每4周给药1次，则为预产期前4~5周）[161]。

**2.4.2.2哺乳期用药安全性**

VDZ是一种分子量约为147 000的蛋白大分子，可在婴儿的胃肠道中被破坏，故VDZ在胃肠道吸收有限。有研究对5名正在接受静脉注射VDZ 300 mg的哺乳期IBD母亲进行随访，连续14 d每天在给药之前、给药后30 min收集母乳样品，结果显示VDZ最高峰浓度为0.318 ug·mL-1，相当于血清浓度的1/179，即小于母体血药浓度的1%；母乳喂养婴儿在3.5~10个月大时均发育正常；同时该研究推测1个完全母乳喂养的婴儿每日接受VDZ的最大剂量为0.048 mg·kg-1[162]。另一项前瞻性观察研究纳入5名接受VDZ治疗的哺乳期IBD女性，结果显示该5名女性母乳中均可检测到VDZ；VDZ平均乳汁峰浓度（0.354 ug·mL-1）出现在给药后第2~4天，其浓度相当于血清水平的1/100，这一结果表明母乳中检测到的VDZ浓度很小，因此不太可能造成婴儿免疫抑制[163]。

**2.4.2.3对男性生育的影响**

目前缺乏VDZ影响男性生育的证据。

**2.4.3乌司奴单抗（ustekinumab, UST）**

**建议：**（1）UST对妊娠期女性和胎儿影响较小，但由于妊娠晚期UST胎盘转移明显增加，使用UST维持治疗的IBD患者最后一次使用UST应在预产期前6~10周。建议其婴儿接种活疫苗应至少推迟至出生后6个月。（2）基于有限证据，UST在母乳中的水平低，哺乳期间可继续使用。（3）UST对男性生育的影响尚不明确。

**2.4.3.1妊娠期用药安全性**

UST是全人源IgG1单克隆抗体，相对分子质量约为149 kDa。UST静脉给药血浆半衰期为24 d，皮下注射血浆半衰期为20 d，FDA妊娠分级为B级。有研究显示在妊娠期有UST暴露史的胎儿出生时脐带血UST浓度是母体血药浓度的1.4~2倍[164]；GETAID多中心队列研究显示妊娠期使用新型生物制剂（VDZ或UST）的IBD女性患者，与妊娠期使用抗-TNF药物治疗的患者相比，不良妊娠或新生儿结局的风险相似[165]。2019年美国胃肠病协会发布的《妊娠期IBD患者临床管理路径》认为由于妊娠晚期IgG胎盘转移显著增加，UST最后一次给药应在预产期前6~10周进行（如每4周给药1次，则为预产期前4~5周）[161]。

**2.4.3.2哺乳期用药安全性**

母乳喂养期间使用UST对婴儿影响的研究数据有限。UST可以分泌到哺乳期猕猴的乳汁中，猕猴母乳中UST浓度约为血药浓度的1/1 000甚至更少[166]。在一项针对IBD妊娠期女性的多中心临床研究中有6名接受UST的哺乳期女性，其中4名女性IBD患者乳汁中可检出UST（＞0.01 ug·mL-1），乳汁UST峰浓度（0.72~1.57 ug·mL-1）出现在给药后12~72 h；给药后48 h，只有3名妇女的乳汁中可检测到UST。此外，在母乳喂养期间有UST暴露史的婴儿与无UST暴露史的婴儿相比，两组婴儿生长、发育或感染率无显著差异[143]。其他一些在母乳喂养期间使用UST的案例报道[167-169]均未发现哺乳期UST暴露对婴儿有不良影响。

**2.4.3.3对男性生育的影响**

目前缺乏UST影响男性生育的证据。

**2.5 托法替布**

**建议：**（1）妊娠期女性应避免使用托法替布，备孕期女性患者应在托法替布末次治疗后的4~6周内避孕。（2）不建议在托法替布治疗期间和末次给药后至少18 h内（约6个消除半衰期）进行母乳喂养。（3）托法替布对男性生育的影响尚不明确。

**2.5.1妊娠期用药安全性**

有研究对托法替布治疗UC患者的II期和III期临床试验的安全性数据库进行审查并确定了11例在妊娠期有托法替布暴露史的孕妇和14例备孕期有托法替布暴露史的父亲，但该研究并无胎儿死亡或先天性畸形的报道。基于有限数据，备孕期暴露于托法替布的患者（父亲/母亲）的妊娠结局与新生儿结局与普通人群相似[170]。尽管目前托法替布相关研究中报告了低比例的胎儿异常[170,171]，但是由于托法替布是小分子药物，有可能透过胎盘，且鉴于托法替布在动物试验中的致畸性，建议孕妇应在妊娠期间避免使用托法替布，对于有生育需求的患者，应在最后一次治疗后的4～6周内避孕。

**2.5.2哺乳期用药安全性**

尚无托法替布存在于乳汁及其对母乳喂养婴儿有影响的数据。但是在动物试验中观察到托法替布在大鼠乳汁中的浓度是血清浓度的2倍[172]，这与托法替布是小分子药物有关。鉴于在接受托法替布治疗的成人中观察到严重不良反应，如严重感染风险增加，不建议在托法替布治疗期间和末次给药后至少18 h内（约6个消除半衰期）进行母乳喂养。

**2.5.3对男性生育的影响**

基于有限证据，尚未发现备孕期有托法替布暴露史的男性与不良妊娠结局之间有关联[170-171]。

**2.6 肠内营养**

肠内营养（enteral nutrition，EN）安全性良好，女性IBD患者可在妊娠、哺乳期间安全使用，男性IBD患者也可在备孕期间安全使用。

孕期女性应确保充足的能量和维生素摄入，孕期营养摄入及膳食指导可参考中国营养学会制定的《孕期妇女膳食指南》[173]。

**2.7 中药制剂**

中医药治疗妊娠期 IBD 具有一定临床疗效，但目前仍缺乏大样本、高质量的临床随机对照试验支持其疗效及安全性。中药单体较中药复方和单味中药更易表现出生殖毒性，多数补益类和调和气血类中药在目前实验条件下未发现有生殖毒性，但仍有部分常用中药如白术、黄芩表现出一定生殖毒性。《中药学》教材将妊娠禁忌药分为禁用药和慎用药，《中国药典》也收录了多种妊娠禁忌的成方制剂，且更加细化地分为禁用、忌用和慎用药物。禁用药多属于剧毒药或药性作用峻猛之品，或堕胎作用较强的中药：雄黄、斑蝥、麝香等；慎用药主要是一些活血化瘀药、行气导滞药和攻下药：红花、大黄、附子等[174-175]。

综合目前最新证据，IBD治疗药物围生育期使用的安全性数据见附表1~2。

**3 针对围生育期IBD患者的临床药师工作模式**

**3.1备孕期评估及教育**

有生育计划的IBD患者应接受备孕期咨询，优化备孕期管理。备孕期咨询可通过增加IBD患者对生育相关知识的了解，从而减少对生育的顾虑，提高用药依从性，减少疾病复发。对于围生育期IBD患者，临床药师应对患者进行治疗前的药学问诊及评估，详细了解患者用药相关信息，建立完整的药物治疗管理档案（见附表3）。患者用药信息包括主观信息和客观信息，主观信息包括患者既往史、个人史、过敏史、既往用药史、相关检查及当前用药；客观信息包括患者用药相关检查检验等。临床药师可重点关注患者既往用药史，掌握患者用药问题及用药依从性，有针对性地对患者进行备孕期药学监护和宣教。

对于备孕期女性IBD患者，可选用的安全性较高的药物有：不含DBP的5-ASA制剂、巯嘌呤类药物、生物制剂、短期使用糖皮质激素（泼尼松龙、甲泼尼龙、布地奈德），需注意的是如妊娠期选用短期小剂量CsA，需监测血药浓度；对于备孕期的男性IBD患者，可选用的安全性较高的药物有不含DBP的美沙拉秦与奥沙拉秦制剂、巯嘌呤类药物、生物制剂、糖皮质激素。备孕期IBD患者的管理及药物调整流程见图1[176]。此外，针对围生育期IBD患者的用药宣教需注意如下几点：（1）与普通吸烟人群相比较，CD女性吸烟者的后代发生低婴儿出生体重和早产儿风险增加[177]。吸烟会增加疾病进展和恶化的风险，所以应强烈鼓励患者戒烟。（2）IBD女性属于营养缺乏的高风险人群，营养对妊娠期IBD患者疾病维持缓解至关重要，肠内营养是首选。（3）妊娠期用药是IBD患者非常关注的一个问题，强调整个孕期坚持药物治疗的必要性，以保证维持疾病缓解。但是需要注意的是在受孕前至少6个月停用具有致畸性的药物如沙利度胺、MTX、CTX。（4）对正在使用糖皮质激素的患者，应该注意补充钙剂和维生素D。（5）SASP干扰叶酸吸收，推荐备孕和妊娠期女性患者补充叶酸（2 mg·d-1）。

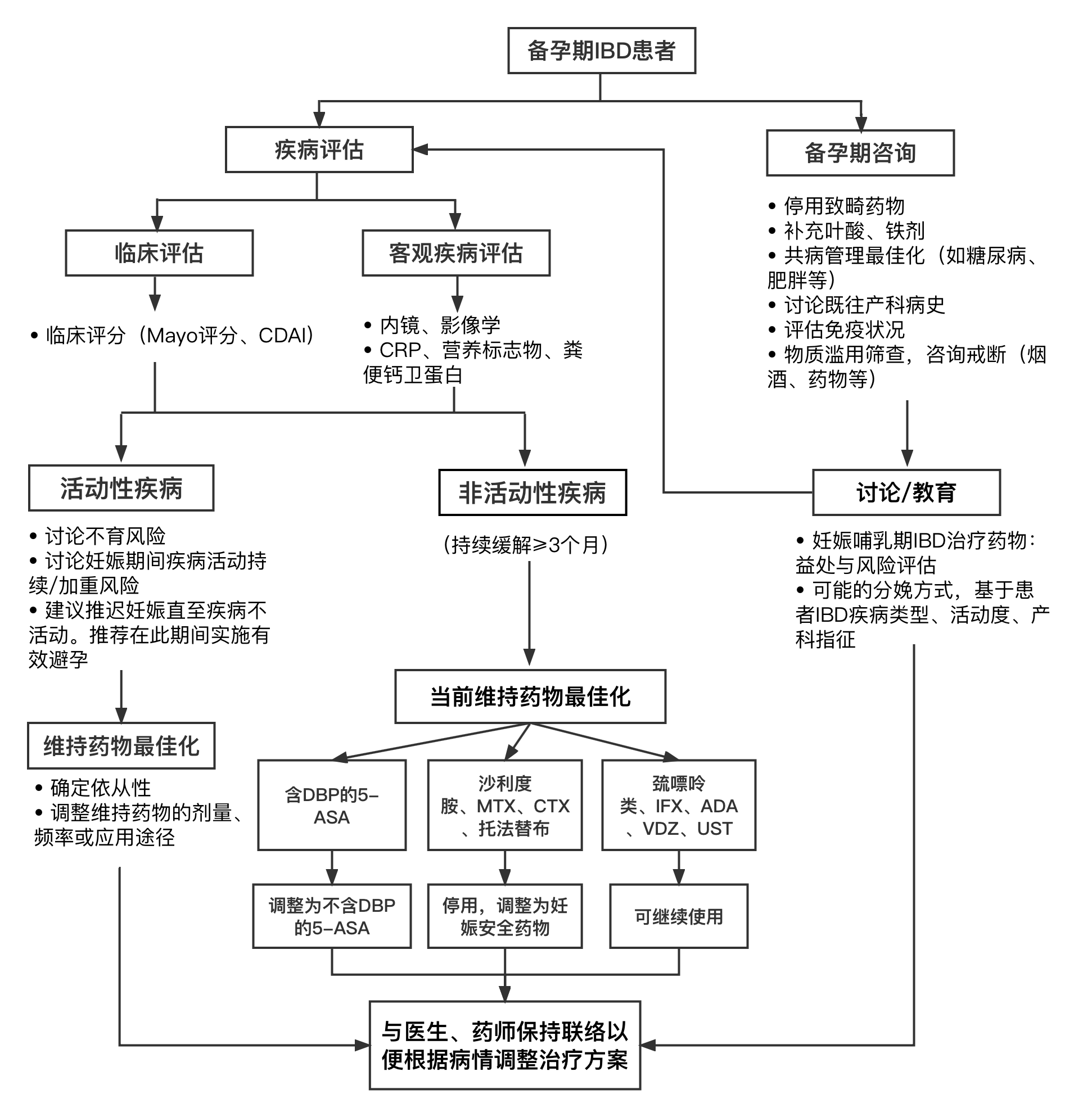


图1 备孕期IBD患者的管理流程

**3.2疾病与药学评估**

IBD疾病本身并不增加畸胎风险，IBD对妊娠的影响主要取决于疾病活动度，疾病活动度与早产、低出生体重、胎儿死亡相关。相较UC，CD女性中发生上述妊娠不良结局的风险更高，缓解期IBD患者与一般人群妊娠期风险相似。备孕期IBD患者的疾病评估主要包括临床评估和客观疾病的评估。临床评估可通过Mayo评分（UC）、CDAI评分（CD）、内镜、影像学检查结果和临床检验指标如CRP、ESR等评估IBD患者的疾病活动程度。患者疾病状态与药物的选用及调整密切相关。疾病维持缓解状态的IBD患者可继续使用或调整为妊娠安全药物；疾病处于活动期的妊娠前IBD患者需在妇产科或消化科就诊，建议推迟妊娠计划直至疾病不再活动，并由医生、护士、药师在整个围生育期共同管理IBD。

**3.3药物治疗路径及监护要点**

对于妊娠期IBD患者，临床药师需再次对患者的药物治疗问题进行评估及监护，即对药物适应证、药物治疗的安全性、有效性、依从性进行评估（见附表4），根据评估结果再与主管医生沟通个体化给药方案的适宜性，决定是否需要调整用药或者停止用药。如患者的治疗方案需进行调整，临床药师需继续动态评估及随访患者的药物治疗问题（见图2）。

药学监护的内容主要包括：（1）用药依从性的监护，可利用用药依从性评估表。（2）IBD治疗药物安全性的监护，监护患者血常规、肝肾功、凝血指标、有无潜在结核感染及神经受损状况等，欲使用巯嘌呤类药物的患者应检测硫嘌呤甲基转移酶（thiopurines methyltransferase，TPMT）与NUDT15基因多态性，以避免巯嘌呤药物引起的骨髓抑制、MTX引起的肝毒性和骨髓抑制、沙利度胺引起的神经毒性、抗TNF-α制剂引起的潜伏性肺结核激活等。（3）临床疗效的监护：结合患者临床症状及检验检查指标综合判断IBD药物治疗的效果。监护内容包括监护患者是否出现胃肠道症状如腹泻、腹痛、血便；全身症状如体质量减轻、发热、食欲不振、疲劳、贫血等；肠外表现如关节损伤（如外周关节炎、脊柱关节炎等）、皮肤黏膜表现（如口腔溃疡、结节性红斑和坏疽性脓皮病）、眼部病变（如虹膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎等）、肝胆疾病（如脂肪肝、原发性硬化性胆管炎、胆石症等）、血栓栓塞性疾病等。并发症包括中毒性巨结肠、肠穿孔、下消化道大出血等；监护患者的血常规、CRP、ESR、血清白蛋白、粪便钙卫蛋白、电解质水平、结肠镜及小肠镜检查等。（4）了解患者的饮食状况及营养状况的改善，监测患者体重、BMI值、血浆白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白水平等反映营养状况的指标，动态评估患者NRS2002评分、PG-SGA评分。

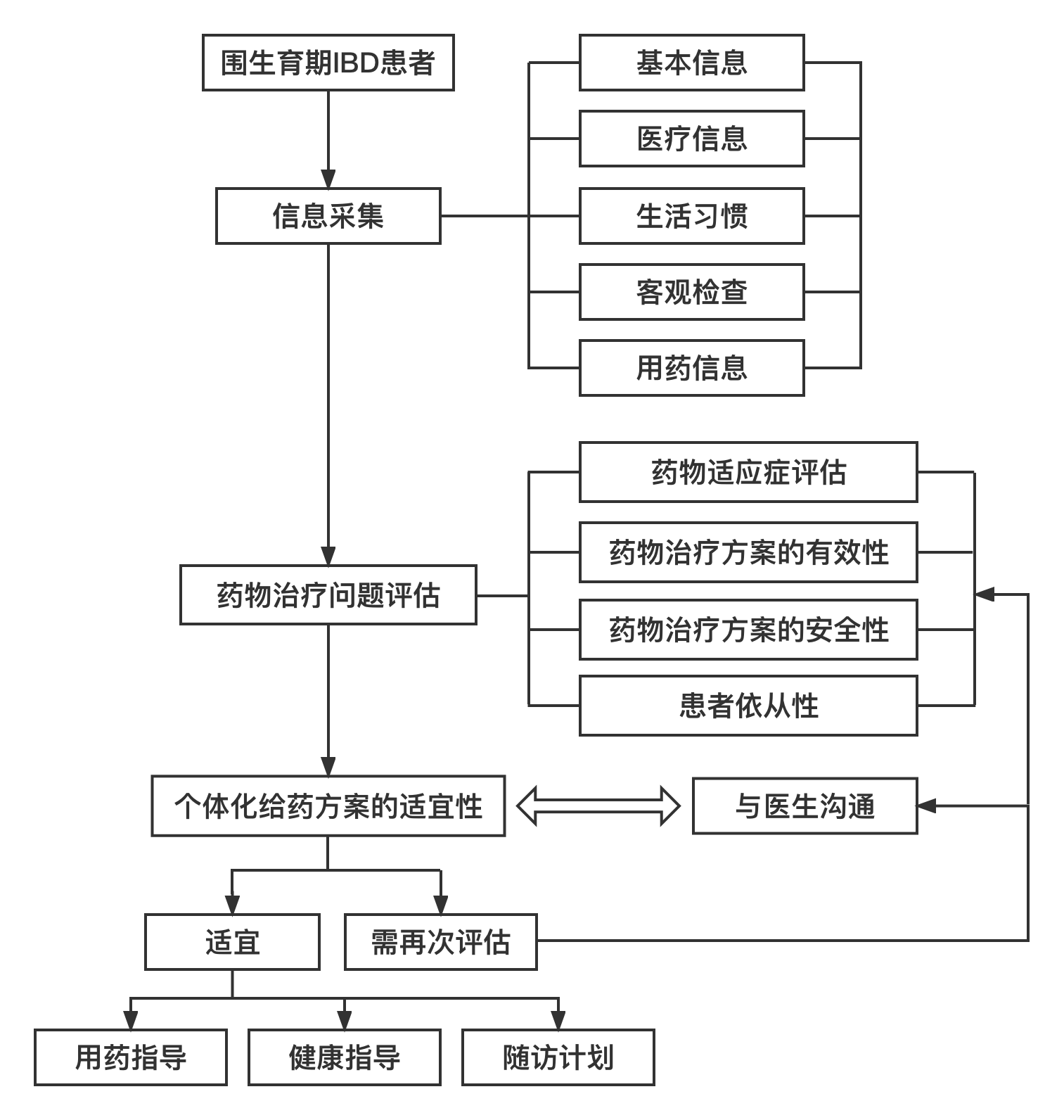


图2 临床药师对围生育期IBD患者的临床药学监护路径

**3.4患者用药教育及随访**

**3.4.1用药教育**

对围生育期IBD患者的用药教育应包括：围生育期的药物选择、药品的治疗分类、用途及预期效果；药品的预计起效时间及未起效时间的应对措施；药品剂型、给药途径、剂量、用药时间和疗程；用药期间应监测的症状体征及检验指标；用药后可能出现的常见和严重不良反应，可采取的预防措施及发生不良反应后应采取的措施；发生用药错误（如漏服药物）可能产生的后果及应采取的措施；潜在的药物-药物/食物/疾病/环境的相互作用或禁忌；药品的储存条件；患者用药期间的自我监测及用药记录等。

**3.4.2患者随访**

对出院后的已分娩IBD患者进行定期随访，可通过药学门诊、医药联合门诊、移动APP、医院随访系统、电话、微信等形式进行随访。随访的目的及内容包括：（1）确认患者目前用药及用药依从性调查。（2）评估药物治疗的有效性，包括患者实验室指标的恢复情况、患者症状和体征的改善等。（3）评估药物治疗的安全性，告知患者药物不良反应的监测与处理。哺乳期女性IBD患者的治疗药物需重新评估，可选用的安全性较高的药物有：美沙拉秦、奥沙拉秦、巯嘌呤类药物、生物制剂、短期使用糖皮质激素（泼尼松龙、甲泼尼龙、布地奈德）；此外，临床药师应交代患者如果怀孕或哺乳期使用生物制剂，应在停药至少6个月后或直至新生儿体内药物浓度已低至无法测出时才可以注射活疫苗。（4）阶段性评估药物治疗结局状态，治疗结局包括改善、部分改善、未改善、恶化、失败。临床药师根据评估结果，判断是否需要调整药物治疗方案与剂量，如果需要调整的话，临床药师需与患者主管医生进行沟通，见附表5。

随着IBD发病率的逐年增高，围生育期IBD患者的管理问题日益凸显，如何科学的帮助和指导育龄期IBD患者应对生育问题显得尤为重要，而医生、护士和药师的共同努力和指导对保障患者获得良好的妊娠结局具有重要的意义。

**参考文献：**

[1] 钱家鸣, 吴开春. 炎症性肠病妊娠期管理的专家共识意见 [J]. 中华炎性肠病杂志（中英文）, 2019(4):284-295.

[2] Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies [J]. Int J Occup Med Environ Health, 2011,24(2):115-141.

[3] Lyche J L, Gutleb A C, Bergman A, *et al*. Reproductive and developmental toxicity of phthalates [J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2009,12(4):225-249.

[4] Lo Re V, 3rd, Haynes K, Goldberg D, *et al*. Validity of diagnostic codes to identify cases of severe acute liver injury in the us food and drug administration's mini-sentinel distributed database [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2013,22(8):861-872.

[5] Colombel J F, Brabant G, Gubler M C, *et al*. Renal insufficiency in infant: Side-effect of prenatal exposure to mesalazine? [J]. Lancet, 1994,344(8922):620-621.

[6] Habal F M, Hui G, Greenberg G R. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: Safety and clinical course [J]. Gastroenterology, 1993,105(4):1057-1060.

[7] Diav-Citrin O, Park Y H, Veerasuntharam G, *et al*. The safety of mesalamine in human pregnancy: A prospective controlled cohort study [J]. Gastroenterology, 1998,114(1):23-28.

[8] Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, *et al*. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1998,12(11):1101-1108.

[9] Norgard B, Czeizel A E, Rockenbauer M, *et al*. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001,15(4):483-486.

[10] Norgard B, Fonager K, Pedersen L, *et al*. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: A danish cohort study [J]. Gut, 2003,52(2):243-247.

[11] Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, *et al*. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis [J]. Reprod Toxicol, 2008,25(2):271-275.

[12] Bell C M, Habal F M. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy [J]. Am J Gastroenterol, 1997,92(12):2201-2202.

[13] Singh A, Martin C F, Kane S V, *et al*. Su1030 is asacol use associated with congenital anomalies? Results from a nationwide prospective pregnancy registry [J]. Gastroenterology,2013,144(5):379.

[14] Wilson R D, Genetics C, Motherisk. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: The use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2007,29(12):1003-1013.

[15] Christensen L A, Rasmussen S N, Hansen S H. Disposition of 5-aminosalicylic acid and n-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1994,73(5):399-402.

[16] Klotz U, Harings-Kaim A. Negligible excretion of 5-aminosalicylic acid in breast milk [J]. Lancet, 1993,342(8871):618-619.

[17] Miller L G, Hopkinson J M, Motil K J, *et al*. Disposition of olsalazine and metabolites in breast milk [J]. J Clin Pharmacol, 1993,33(8):703-706.

[18] Ambrosius Christensen L, Rasmussen S N, Hansen S H, *et al*. Salazosulfapyridine and metabolites in fetal and maternal body fluids with special reference to 5-aminosalicylic acid [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1987,66(5):433-435.

[19] Nelis G F. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk [J]. Lancet, 1989,1(8634):383.

[20] Ito S, Blajchman A, Stephenson M, *et al*. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication [J]. Am J Obstet Gynecol, 1993,168(5):1393-1399.

[21] 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(1):137-142.

[22] Toovey S, Hudson E, Hendry W F, *et al*. Sulphasalazine and male infertility: Reversibility and possible mechanism [J]. Gut, 1981,22(6):445-451.

[23] Tobias R S K, Coetzee T. Male infertility due to sulphasalazine [J]. Postgrad Med J, 1982, 58(676):102-103.

[24] Newman N M, Correy J F. Possible teratogenicity of sulphasalazine [J]. Med J Aust, 1983,1(11):528-529.

[25] Delaere K P, Strijbos W E, Meuleman E J. Sulphasalazine-induced reversible male infertility [J]. Acta Urol Belg, 1989,57(1):29-33.

[26] Riley S A, Lecarpentier J, Mani V, *et al*. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: Results of mesalazine substitution [J]. Gut, 1987,28(8):1008-1012.

[27] Tegethoff M, Pryce C, Meinlschmidt G. Effects of intrauterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, newborn, and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: A systematic review [J]. Endocr Rev, 2009,30(7):753-789.

[28] Chi C C, Kirtschig G, Aberer W, *et al*. Updated evidence-based (s2e) european dermatology forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017,31(5):761-773.

[29] Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, *et al*. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: An important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002,87(12):5695-5701.

[30] Blais L, Beauchesne M F, Lemiere C, *et al*. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009,124(6):1229-1234.

[31] Carmichael S L, Shaw G M. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies [J]. Am J Med Genet, 1999,86(3):242-244.

[32] Xiao W L, Liu X Y, Liu Y S, *et al*. The relationship between maternal corticosteroid use and orofacial clefts-a meta-analysis [J]. Reprod Toxicol, 2017,69:99-105.

[33] Bay Bjorn A M, Ehrenstein V, Hundborg H H, *et al*. 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(2):73-80.

[34] Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts [J]. CMAJ, 2011,183(7):796-804.

[35] Byrjalsen A, Froslev T, Telen Andersen A B, *et al*. Use of corticosteroids during pregnancy and risk of asthma in offspring: A nationwide danish cohort study [J]. BMJ Open, 2014,4(6):e005053.

[36] Chi C C, Wang S H, Mayon-White R, *et al*. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: A uk population-based cohort study [J]. JAMA Dermatol, 2013,149(11):1274-1280.

[37] Norgard B, Pedersen L, Christensen L A, *et al*. Therapeutic drug use in women with crohn's disease and birth outcomes: A danish nationwide cohort study [J]. Am J Gastroenterol, 2007,102(7):1406-1413.

[38] Saulnier P J, Piguel X, Perault-Pochat M C, *et al*. Hypoglycaemic seizure and neonatal acute adrenal insufficiency after maternal exposure to prednisone during pregnancy: A case report [J]. Eur J Pediatr, 2010,169(6):763-765.

[39] de Vetten L, van Stuijvenberg M, Kema I P, *et al*. Maternal use of prednisolone is unlikely to be associated with neonatal adrenal suppression-a single-center study of 16 cases [J]. Eur J Pediatr, 2017,176(8):1131-1136.

[40] Leung Y P, Kaplan G G, Coward S, *et al*. Intrapartum corticosteroid use significantly increases the risk of gestational diabetes in women with inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2015,9(3):223-230.

[41] Lin K, Martin C F, Dassopoulos T, *et al*. 2 pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: Results of the piano registry [J]. Gastroenterology, 2014,146(5):1.

[42] Vestergaard T, Jorgensen S M D, Christensen L A, *et al*. Pregnancy outcome in four women with inflammatory bowel disease treated with budesonide mmx [J]. Scand J Gastroenterol, 2018,53(12):1459-1462.

[43] Ryu R J, Easterling T R, Caritis S N, *et al*. Prednisone pharmacokinetics during pregnancy and lactation [J]. J Clin Pharmacol, 2018,58(9):1223-1232.

[44] Shaun D, Cooper, Kathleen, *et al*. Transfer of methylprednisolone into breast milk in a mother with multiple sclerosis [J]. Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association, 2015.

[45] Strijbos E, Coenradie S, Touw D J, *et al*. High-dose methylprednisolone for multiple sclerosis during lactation: Concentrations in breast milk [J]. Mult Scler, 2015,21(6):797-798.

[46] Anderson P O. Corticosteroid use by breast-feeding mothers [J]. Clin Pharm, 1987,6(6):445.

[47] Munoz-Flores-Thiagarajan K D, Easterling T, Davis C, *et al*. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother [J]. Obstet Gynecol, 2001,97(2):816-818.

[48] Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C, *et al*. Breast-feeding during treatment with cyclosporine [J]. Transplantation, 1998,65(2):253-255.

[49] Izumi Y, Miyashita T, Migita K. Safety of tacrolimus treatment during pregnancy and lactation in systemic lupus erythematosus: A report of two patients [J]. Tohoku J Exp Med, 2014,234(1):51-56.

[50] Falt A, Bengtsson T, Kennedy B M, *et al*. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007,120(4):798-802.

[51] Pharmaceutical manufacturer prescribing information [J]. AstraZeneca, 2011.

[52] Kokoszko-Bilska A, Sobkiewicz S, Fichna J. Inflammatory bowel diseases and reproductive health [J]. Pharmacol Rep, 2016,68(4):859-864.

[53] Burnell D, Mayberry J, Calcraft B J, *et al*. Male fertility in crohn's disease [J]. Postgrad Med J, 1986,62(726):269-272.

[54] Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, *et al*. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction [J]. Arthritis Res Ther, 2006,8(3):209.

[55] 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.

[56] Jharap B, de Boer N K, 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.

[57] Gonzalez-Suarez B, Sengupta S, Moss A C. Impact of inflammatory bowel disease activity and thiopurine therapy on birth weight: A meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2017,23(45):8082-8089.

[58] Christensen L A, Dahlerup J F, Nielsen M J, *et al*. Azathioprine treatment during lactation [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008,28(10):1209-1213.

[59] Gardiner S J, Gearry R B, Roberts R L, *et al*. Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs [J]. Br J Clin Pharmacol, 2006,62(4):453-456.

[60] Zelinkova Z, Boer I P D, Dijke M J V, *et al*. Azathioprine treatment during lactation [J]. 2009,30(1):90-91.

[61] Sau A, Clarke S, Bass J, *et al*. Azathioprine and breastfeeding: Is it safe? [J]. BJOG, 2007,114(4):498-501.

[62] Moretti M E, Verjee Z, Ito S, *et al*. Breast-feeding during maternal use of azathioprine [J]. The Annals of pharmacotherapy, 2006,40(12):2269-2272.

[63] Norgard B M, Magnussen B, Larsen M D, *et al*. Reassuring results on birth outcomes in children fathered by men treated with azathioprine/6-mercaptopurine within 3 months before conception: A nationwide cohort study [J]. Gut, 2017,66(10):1761-1766.

[64] Grosen A, Nersting J, Bungum M, *et al*. Sperm DNA integrity is unaffected by thiopurine treatment in men with inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2019,13(1):3-11.

[65] Bannwarth B, Péhourcq F, Schaeverbeke T, *et al*. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. Clin Pharmacokinet, 1996,30(3):194-210.

[66] Lloyd M E, Carr M, McElhatton P, *et al*. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation [J]. QJM, 1999,92(10):551-563.

[67] Dalrymple J M, Stamp L K, O'Donnell J L, *et al*. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2008,58(11):3299-3308.

[68] American academy of pediatrics committee on drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk [J]. Pediatrics, 1994,93(1):137-150.

[69] Delaney S, Colantonio D, Ito S. Methotrexate in breast milk. Birth Defects Res, 2017:711-711.

[70] Hinkes E, Plotkin D. Reversible drug-induced sterility in a patient with acute leukemia [J]. JAMA, 1973,223(13):1490-1491.

[71] Sussman A, Leonard J M. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia [J]. Arch Dermatol, 1980,116(2):215-217.

[72] Gunther E. Andrologic examinations in the antimetabolite therapy of psoriasis [J]. Dermatol Monatsschr, 1970,156(5):498-502.

[73] De Luca M, Ciampo E, Rossi A. Study of the seminal fluid in subjects treated with methotrexate [J]. G Ital Dermatol Minerva Dermatol, 1971,46(6):247-249.

[74] Grunnet E, Nyfors A, Hansen K B. Studies of human semen in topical corticosteroid-treated and in methotrexate-treated psoriatics [J]. Dermatologica, 1977,154(2):78-84.

[75] El-Beheiry A, El-Mansy E, Kamel N, *et al*. Methotrexate and fertility in men [J]. Arch Androl, 1979,3(2):177-179.

[76] French AE, Koren G, Motherisk T. Effect of methotrexate on male fertility [J]. Can Fam Physician, 2003,49(577-578.

[77] Beghin D, Cournot M P, Vauzelle C, *et al*. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes [J]. J Rheumatol, 2011,38(4):628-632.

[78] Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, *et al*. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: An observational cohort study [J]. Rheumatology (Oxford), 2014,53(4):757-763.

[79] Eck L K, Jensen T B, Mastrogiannis D, *et al.* Risk of adverse pregnancy outcome after paternal exposure to methotrexate within 90 days before pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2017,129(4):707-714.

[80] Friedman S, Larsen M D, Magnussen B, *et al*. Paternal use of azathioprine/6-mercaptopurine or methotrexate within 3 months before conception and long-term health outcomes in the offspring-a nationwide cohort study [J]. Reprod Toxicol, 2017,73:196-200.

[81] Winter R W, Larsen M D, Magnussen B, *et al*. Birth outcomes after preconception paternal exposure to methotrexate: A nationwide cohort study [J]. Reprod Toxicol, 2017,74:219-223.

[82] Huong D L, Amoura Z, Duhaut P, *et al*. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients [J]. J Rheumatol, 2002,29(12):2571-2576.

[83] Saoji V A. Premature ovarian failure due to cyclophosphamide: A report of four cases in dermatology practice [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008,74(2):128-132.

[84] Kishk E A, Mohammed Ali M H. Effect of a gonadotropin-releasing hormone analogue on cyclophosphamide-induced ovarian toxicity in adult mice [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013,287(5):1023-1029.

[85] 陈冬莹, 袁诗雯, 詹钟平, 等. 根据抗缪勒管激素评估女性系统性红斑狼疮患者卵巢储备功能 [J]. 中华医学杂志, 2014,13:977-980.

[86] Fritz H, Hess R. Effects of cyclophosphamide on embryonic development in the rabbit [J]. Agents Actions, 1971,2(2):83-86.

[87] Meirow D, Epstein M, Lewis H, *et al*. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: Effects on reproductive performance and fetal malformations [J]. Hum Reprod, 2001,16(4):632-637.

[88] Rengasamy P. Congenital malformations attributed to prenatal exposure to cyclophosphamide [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2017,17(9):1211-1227.

[89] Greenberg L H, Tanaka K R. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide [J]. JAMA, 1964,188:423-426.

[90] Toledo T M, Harper R C, Moser R H. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy [J]. Ann Intern Med, 1971,74(1):87-91.

[91] Paladini D, Vassallo M, D'Armiento M R, *et al*. Prenatal detection of multiple fetal anomalies following inadvertent exposure to cyclophosphamide in the first trimester of pregnancy [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2004,70(2):99-100.

[92] Paskulin GA, Gazzola Zen PR, de Camargo Pinto LL, et al. Combined chemotherapy and teratogenicity [J]. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2005,73(9):634-637.

[93] Lazalde B, Grijalva-Flores J, Guerrero-Romero F. Klippel-feil syndrome in a boy exposed inadvertently to cyclophosphamide during pregnancy: A case report [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2012,94(4):249-252.

[94] Clowse M E, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy [J]. Lupus, 2005,14(8):593-597.

[95] Amato D, Niblett J S. Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk [J]. Med J Aust, 1977,1(11):383-384.

[96] Durodola J I. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: A case report [J]. J Natl Med Assoc, 1979,71(2):165-166.

[97] 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.

[98] Yamaguchi K, Fujisawa M. Anticancer chemotherapeutic agents and testicular dysfunction [J]. Reprod Med Biol, 2011,10(2):81-87.

[99] Barton T S, Robaire B, Hales B F. DNA damage recognition in the rat zygote following chronic paternal cyclophosphamide exposure [J]. Toxicol Sci, 2007,100(2):495-503.

[100] Ceribasi A O, Turk G, Sonmez M, *et al*. Toxic effect of cyclophosphamide on sperm morphology, testicular histology and blood oxidant-antioxidant balance, and protective roles of lycopene and ellagic acid [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010,107(3):730-736.

[101] Salimnejad R, Soleimani Rad J, Mohammad Nejad D, *et al*. Effect of ghrelin on total antioxidant capacity, lipid peroxidation, sperm parameters and fertility in mice against oxidative damage caused by cyclophosphamide [J]. Andrologia, 2018,50(2).

[102] Niakani A, Farrokhi F, Hasanzadeh S. Decapeptyl ameliorates cyclophosphamide-induced reproductive toxicity in male balb/c mice: Histomorphometric, stereologic and hormonal evidences [J]. Iran J Reprod Med, 2013,11(10):791-800.

[103] Torchinsky A, Savion S, Gorivodsky M, *et al*. Cyclophosphamide-induced teratogenesis in icr mice: The role of apoptosis [J]. Teratog Carcinog Mutagen, 1995,15(4):179-190.

[104] Trasler J M, Hales B F, Robaire B. A time-course study of chronic paternal cyclophosphamide treatment in rats: Effects on pregnancy outcome and the male reproductive and hematologic systems [J]. Biol Reprod, 1987,37(2):317-326.

[105] Meistrich M L, Wilson G, Brown B W, *et al*. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for ewing and soft tissue sarcomas [J]. Cancer, 1992,70(11):2703-2712.

[106] Kenney L B, Laufer M R, Grant F D, *et al*. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood [J]. Cancer, 2001,91(3):613-621.

[107] Bogdanovic R, Banicevic M, Cvoric A. Testicular function following cyclophosphamide treatment for childhood nephrotic syndrome: Long-term follow-up study [J]. Pediatr Nephrol, 1990,4(5):451-454.

[108] Watson A R, Rance C P, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1985,291(6507):1457-1460.

[109] Roeser H P, Stocks A E, Smith A J. Testicular damage due to cytotoxic drugs and recovery after cessation of therapy [J]. Aust N Z J Med, 1978,8(3):250-254.

[110] Chapman R M, Sutcliffe S B, Rees L H, *et al*. Cyclical combination chemotherapy and gonadal function. Retrospective study in males [J]. Lancet, 1979,1(8111):285-289.

[111] Buchanan J D, Fairley K F, Barrie J U. Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy [J]. Lancet, 1975,2(7926):156-157.

[112] 彭秀兰, 林军, 邓长生. 环孢素a治疗炎症性肠病进展 [J]. 国际消化病杂志, 2008,05):374-376.

[113] Flechner S M, Katz A R, Rogers A J, *et al*. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy [J]. Am J Kidney Dis, 1985,5(1):60-63.

[114] Bourget P, Fernandez H, Delouis C. Accumulation of cyclosporine in the conceptus during the first trimester of pregnancy after liver transplantation [J]. Transplantation, 1991,51(6):1306-1307.

[115] Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy [J]. Autoimmunity, 2003,36(1):51-56.

[116] Branche J, Cortot A, Bourreille A, *et al*. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy [J]. Inflamm Bowel Dis, 2009,15(7):1044-1048.

[117] Morton A. Cyclosporine and lactation [J]. Nephrology (Carlton), 2011,16(2):249.

[118] Thiagarajan K M, Arakali S R, Mealey K J, *et al*. Safety considerations: Breastfeeding after transplant [J]. Prog Transplant, 2013,23(2):137-146.

[119] Constantinescu S, Pai A, Coscia L A, *et al*. Breast-feeding after transplantation [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014,28(8):1163-1173.

[120] Lewis G J, Lamont C A, Lee H A, *et al*. Successful pregnancy in a renal transplant recipient taking cyclosporin a [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1983,286(6365):603.

[121] Behrens O, Kohlhaw K, Gunter H, *et al*. Detection of cyclosporin a in breast milk--is breast feeding contraindicated? [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 1989,49(2):207-209.

[122] Eid M M, Abdel-Hamid I A, Sobh M A, *et al*. Assessment of sperm motion characteristics in infertile renal transplant recipients using computerized analysis [J]. Int J Androl, 1996,19(6):338-344.

[123] 许龙根, 朱晓峰, 金丽明, 等. 从术后时间及环孢霉素 a 剂量探讨男性肾移植患者的授孕时机. 中华男科学杂志, 2008,14(15): 448-450.

[124] Xu L G, Wang H W, Peng W L, *et al*. Marital status and fertility of 185 male renal transplant recipients in china [J]. J Androl, 2008,29(6):618-621.

[125] Xu L G, Xu H M, Zhu X F, *et al*. Examination of the semen quality of patients with uraemia and renal transplant recipients in comparison with a control group [J]. Andrologia, 2009,41(4):235-240.

[126] 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]. Transpl Immunol, 2009,22(1-2):28-31.

[127] Xu L G, Yang Y R, Wang H W, *et al*. Characteristics of male fertility after renal transplantation [J]. Andrologia, 2011,43(3):203-207.

[128] Peng X, Zhi M, Wei M, *et al*. Thalidomide results in diminished ovarian reserve in reproductive age female ibd patients [J]. Medicine, 2017,96(21):6540.

[129] Teo S K, Denny K H, Stirling D I, *et al*. Effects of thalidomide on developmental, peri- and postnatal function in female new zealand white rabbits and offspring [J]. Toxicol Sci, 2004,81(2):379-389.

[130] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病妊娠期管理的专家共识意见 [J]. 中华炎症性肠病杂志, 2019,3(4):284-295.

[131] Kane S V, Acquah L A. Placental transport of immunoglobulins: A clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy [J]. Am J Gastroenterol, 2009,104(1):228-233.

[132] Julsgaard M, Christensen L A, Fallingborg J, *et al*. Dop041 intra-uterine exposure to anti-tnf-alpha therapy (era study): Infliximab and adalimumab cord blood levels correlate with maternal levels at birth [J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2014,8(1):34-35.

[133] Julsgaard M, Christensen L A, Gibson P R, *et al*. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection [J]. Gastroenterology, 2016,151(1):110-119.

[134] Mahadevan U, Wolf D C, Dubinsky M, *et al*. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013,11(3):286-292.

[135] Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, *et al*. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-tnf treatment during pregnancy [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011,33(9):1053-1058.

[136] Mahadevan U, Martin C F, Sandler R S, *et al*. 865 piano: A 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with ibd exposed to immunomodulators and biologic therapy [J]. Gastroenterology, 2012,142(5):149.

[137] Mahadevan U, Martin C F, Chambers C, *et al*. Achievement of developmental milestones among offspring of women with inflammatory bowel disease: The piano registry [J]. Gastroenterology, 2014,146(5):S-1.

[138] Luu M, Benzenine E, Doret M, *et al*. Continuous anti-tnfalpha use throughout pregnancy: Possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the french national health insurance database (evasion) [J]. Am J Gastroenterol, 2018,113(11):1669-1677.

[139] Vasiliauskas E A, Church J A, Silverman N, *et al*. Case report: Evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006,4(10):1255-1258.

[140] Kane S, Ford J, Cohen R, *et al*. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for crohn's disease before and after delivery [J]. J Clin Gastroenterol, 2009,43(7):613-616.

[141] Steenholdt C, Al-Khalaf M, Ainsworth M A, *et al*. Therapeutic infliximab drug level in a child born to a woman with ulcerative colitis treated until gestation week 31 [J]. J Crohns Colitis, 2012,6(3):358-361.

[142] Vestergaard T, Kammerlander H, Brock B, *et al*. Immunoglobulin and infliximab concentrations in dichorionic twins exposed to infliximab in utero [J]. J Crohns Colitis, 2017,11(9):1152-1153.

[143] Matro R, Martin C F, Wolf D, *et al*. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development [J]. Gastroenterology, 2018,155(3):696-704.

[144] Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, *et al*. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010,8(5):475-476.

[145] Fritzsche J, Pilch A, Mury D, *et al*. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding [J]. J Clin Gastroenterol, 2012,46(8):718-719.

[146] Mahadevan U, Miller J K, Wolf D C. Adalimumab levels detected in cord blood and infants exposed in utero [J]. Gastroenterology, 2011,140(5):61-62.

[147] Julsgaard M, Brown S, Gibson P, *et al*. Adalimumab levels in an infant [J]. J Crohns Colitis, 2013,7(7):597-598.

[148] Mahadevan U, Terdiman J P, Aron J, *et al*. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2005,11(4):395-399.

[149] Paschou S, Voulgari P V, Vrabie I G, *et al*. Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab [J]. J Rheumatol, 2009,36(2):351-354.

[150] Villiger P M, Caliezi G, Cottin V, *et al*. Effects of tnf antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2010,69(10):1842-1844.

[151] Puchner R, Danninger K, Puchner A, et al. Impact of tnf-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to tnf-blocking agents at time of conception [J]. Clin Exp Rheumatol, 2012,30(5):765-767.

[152] Saougou I, Markatseli T E, Papagoras C, *et al*. Fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab [J]. Joint Bone Spine, 2013,80(1):34-37.

[153] Micu M C, Bojinca V, Mihai M, *et al*. Sat0374 pregnancy outcome in couples with males exposed to long term anti-tnf alpha blocker therapies [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016,75(Suppl 2):802.802-802.

[154] Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, *et al*. Influence of tumor necrosis factor alpha inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients [J]. Fertil Steril, 2014,101(2):359-365.

[155] Micu MC, Micu R, Surd S, *et al*. Tnf-alpha inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment [J]. Rheumatology (Oxford), 2014,53(7):1250-1255.

[156] Valer P, Algaba A, Santos D, *et al*. Evaluation of the quality of semen and sexual function in men with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2017,23(7):1144-1153.

[157] Montagna G L, Malesci D, Buono R, *et al*. Asthenoazoospermia in patients receiving anti-tumour necrosis factor {alpha} agents [J]. Ann Rheum Dis, 2005,64(11):1667.

[158] Younis S, Rimar D, Slobodin G, *et al*. Effect of infliximab on male fertility: Comment on the article "fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab"[J]. Joint Bone Spine, 2014,81(1):102-103.

[159] Said T M, Agarwal A, Falcone T, *et al*. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: An in vitro model [J]. Fertil Steril, 2005,83(6):1665-1673.

[160] Moens A, van der Woude C J, Julsgaard M, *et al*. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-tnf or conventional therapy: Results of the european conceive study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020,51(1):129-138.

[161] Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, *et al*. Inflammatory bowel disease (ibd) in pregnancy clinical care pathway – a report from the american gastroenterological association ibd parenthood project working group [J]. Gastroenterology, 2019,156(5).

[162] Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby B M, *et al*. Vedolizumab concentrations in the breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2018,154(3):752-754 e751.

[163] Lahat A, Shitrit A B, Naftali T, *et al*. Vedolizumab levels in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2018,12(1):120-123.

[164] Pham-Huy A, Sadarangani M, Huang V, *et al*. From mother to baby: Antenatal exposure to monoclonal antibody biologics [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2019,15(3):221-229.

[165] Wils P, Seksik P, Stefanescu C, *et al*. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: A multicentre cohort study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021,53(4):460-470.

[166] Martin P L, Sachs C, Imai N, *et al*. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-il-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation [J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2010,89(5):351-363.

[167] Lund T, Thomsen S F. Use of tnf-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series [J]. Dermatol Ther, 2017,30(3).

[168] Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, *et al*. Biologics exposure during pregnancy and breastfeeding in a psoriasis patient [J]. Dermatol Ther, 2019,32(3):e12895.

[169] Klenske E, Osaba L, Nagore D, *et al*. Drug levels in the maternal serum, cord blood and breast milk of a ustekinumab-treated patient with crohn's disease [J]. J Crohns Colitis, 2019,13(2):267-269.

[170] Mahadevan U, Dubinsky M C, Su C, *et al*. Outcomes of pregnancies with maternal/paternal exposure in the tofacitinib safety databases for ulcerative colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2018,24(12):2494-2500.

[171] Clowse M E, Feldman S R, Isaacs J D, *et al.* Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis [J]. Drug safety, 2016,39(8):755-762.

[172] Pfizer inc. Xeljanz prescribing information. 2016.

[173] 孕期妇女膳食指南 [J]. 临床儿科杂志, 2016,34(11):877-880.

[174] 谢辉辉, 徐建亚, 单进军, 等. 妊娠相关中药的生殖毒性研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2015,30(7):3.

[175] 王宇光, 金锐, 孔祥文, 等. 中药妊娠期用药的安全性等级研究 [J]. 中国中药杂志, 2016,41(1):4.

[176] Nguyen G C, Seow C H, Maxwell C, *et al*. The toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy [J]. Gastroenterology, 2016,150(3):734-757 e731.

[177] Bar-Gil Shitrit A, Grisaru-Granovsky S, Ben Ya’Acov A, *et al*. Management of inflammatory bowel disease during pregnancy [J]. Digestive Diseases & Sciences, 2016,61(8):2194-2204.

**起草专家组：**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **顾问：** | | |
| 胡品津 | 中山大学附属第六医院 | 主任医师 |
| 郅敏 | 中山大学附属第六医院 | 主任医师 |
| 陈孝 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 刘世霆 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 郑志华 | 广东省药学会 | 副理事长兼秘书长、主任药师 |
| **执笔：** | | |
| 黎小妍 | 中山大学附属第六医院 | 主任药师 |
| 王颐婷 | 中山大学附属第六医院 | 主管药师 |
| **成员（以姓氏拼音为序）：** | | |
| 蔡本志 | 哈尔滨医科大学附属第二医院 | 主任药师 |
| 蔡德 | 汕头大学医学院第一附属医院 | 主任药师 |
| 陈泓磊 | 中山大学附属第八医院 | 副主任医师 |
| 陈杰 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 陈吉生 | 广东药科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 曹良启 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任医师 |
| 陈文瑛 | 南方医科大学第三附属医院 | 主任药师 |
| 高旻 | 中山大学附属第六医院 | 副主任药师 |
| 黄红兵 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主任药师 |
| 黄际薇 | 中山大学附属第三医院 | 副主任药师 |
| 季波 | 南部战区总医院 | 主任药师 |
| 金伟军 | 暨南大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 简晓顺 | 广州医科大学附属肿瘤医院 | 主任药师 |
| 罗崇彬 | 花都区人民医院 | 主任药师 |
| 刘春霞 | 中山大学孙逸仙纪念医院深汕中心医院 | 主任药师 |
| 李国成 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 李健 | 南部战区总医院 | 主任医师 |
| 林谦 | 潮州市中心医院 | 主任药师 |
| 李庆南 | 汕头市中心医院 | 副主任药师 |
| 刘韬 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主任药师 |
| 赖伟华 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 罗文基 | 中山大学附属第五医院 | 副主任药师 |
| 卢晓阳 | 浙江大学医学院附属第一医院 | 主任药师 |
| 李亦蕾 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 李咏梅 | 广州医科大学附属第五医院 | 主任药师 |
| 李玉珍 | 中山大学附属第八医院 | 主任药师 |
| 马娟 | 广东省人民医院 | 主任医师 |
| 梅清华 | 广东省第二人民医院 | 主任药师 |
| 毛仁 | 中山大学附属第一医院消化科 | 副主任医师 |
| 彭晓青 | 广州市第一人民医院 | 主任药师 |
| 秦侃 | 合肥市第一人民医院 | 副主任药师 |
| 孙明辉 | 华中科技大学同济医院 | 副主任药师 |
| 汤绍辉 | 暨南大学第一附属医院 | 主任医师 |
| 王景浩 | 暨南大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 魏理 | 广州医科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师 |
| 王巍峰 | 广东省第二人民医院 | 副主任医师 |
| 王勇 | 南方医科大学珠江医院 | 主任药师 |
| 王勇 | 广东省药学会 | 学术部主任 |
| 谢春英 | 中山大学附属第六医院 | 主任药师 |
| 谢静文 | 中山大学附属第六医院 | 主管药师 |
| 谢守霞 | 深圳市人民医院 | 主任药师 |
| 岳辉 | 南方医科大学附属第三医院 | 主任医师 |
| 严鹏科 | 广州医科大学附属第三医院 | 主任药师 |
| 喻珊珊 | 南方医科大学珠江医院 | 副主任药师 |
| 杨志福 | 空军军医大学西京医院 | 副主任药师 |
| 周本杰 | 中山大学附属第七医院 | 主任药师 |
| 张敏 | 中山大学附属第六医院 | 副主任医师 |
| 朱鸿武 | 南部战区总医院 | 副主任医师 |
| 郑锦坤 | 粤北人民医院 | 主任药师 |
| 曾嘉炜 | 中山大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 张述耀 | 广州市红十字会医院 | 主任药师 |
| 左笑丛 | 中南大学湘雅三医院 | 主任药师 |
| 周志凌 | 珠海市人民医院 | 主任药师 |
| **秘书：** | | |
| 覃利 | 中山大学附属第六医院 | 主管药师 |
| 郑卓玲 | 中山大学附属第六医院 | 药师 |
| 李慧博 | 北京大学第三医院 | 主管药师 |
| 李鑫 | 浙江大学医学院附属第一医院 | 药师 |