

妊娠合并风湿性疾病治疗管理医药专家共识

(广东省药学会 2025 年 12 月 19 日发布)

风湿性疾病是一大类主要累及关节及周围组织的系统性疾病，发病率高，其中女性患病率高于男性，且育龄期是女性患者发病的高峰期，该疾病与妊娠相互影响，妊娠可加重某些风湿性疾病，风湿性疾病也可影响妊娠，危及胎儿和孕妇的安全。因此，规范风湿性疾病患者围产期治疗管理对提高风湿性疾病患者的妊娠成功率、降低母婴死亡率十分重要。

风湿性疾病的临床治疗遵循早期诊断、规范治疗、解除症状、稳定病情、保护关节脏器功能及定期监测与随访的原则。抗风湿性疾病的药物种类较多，主要有非甾体抗炎药(NSAIDs)、抗风湿药(DMARDs)、免疫抑制剂、糖皮质激素、小分子靶向药物、单克隆抗体及抗栓药物等^[1]。风湿性疾病患者在妊娠期常需继续接受药物治疗，因此需格外关注药物对胎儿的影响。此外，妊娠期的生理性变化会影响风湿免疫性疾病的发展，针对妊娠合并风湿性疾病患者需特别关注病情的发展、药物对胎儿的影响及围产期药物的使用，尤其需要产科、风湿免疫科及药学专家的共同管理，基于以上，本会组织相关专家撰写《妊娠合并风湿性疾病治疗管理医药专家共识》，旨在为风湿病患者围生期药物治疗提供参考。

本共识根据疾病发病率及疾病对妊娠期及胎儿的影响，纳入系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征、干燥综合征及类风湿关节炎这四类病种。

一、妊娠合并系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种系统性自身免疫病，以全身多系统多脏器受累、反复的复发与缓解、体内存在大量自身抗体为主要临床特点。中国 SLE 患病率约为 30~70 例/10 万例^[2]，男女患病比为 1:10~12，与健康女性妊娠相比，SLE 女性的妊娠具有更高的母体和胎儿风险^[3]。SLE 患者在妊娠前至少六个月处于静止状态时，母婴结局预后最好。为减少育龄期女性 SLE 患者的妊娠并发症，获得良好的妊娠结局，需在受孕前做好充分的准备，并在妊娠期间对疾病进行严密监控，密切监

测妊娠期 SLE 患者的疾病活动度与胎儿生长发育情况。

《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》^[4]推荐 SLE 的治疗原则为早期、个体化治疗，最大程度地延缓疾病进展，降低器官损害，改善预后。SLE 治疗的短期目标为控制疾病活动、改善临床症状，达到临床缓解或可能达到的最低疾病活动度；长期目标为预防和减少复发，减少药物不良反应，预防和控制疾病所致的器官损害，实现病情长期持续缓解，降低病死率，提高患者的生活质量。对于 SLE 患者围产期管理的目标是降低妊娠并发症的发生率，最大限度提高妊娠成功率和母婴成活率^[5]。SLE 妊娠的主要治疗目标是在不伤害胎儿的情况下维持疾病缓解和治疗疾病发作。

目前 SLE 的治疗药物包括糖皮质激素、抗疟药、免疫抑制剂和生物制剂等，各类药物的疗效及不良反应差异很大，应权衡药物的潜在副作用与疾病发作的风险及其对母亲和胎儿的影响^[6]，制定个体化的治疗方案。

问题 1：SLE 患者如何做孕前管理？

推荐意见 1：进行孕前咨询与风险评估包括妊娠风险、不良妊娠影响因素及药物对胎儿的影响，并将药物调整为对胎儿危害最小的药物。

与健康女性比，SLE 患者妊娠具有更高的母胎风险，属于高危妊娠。孕前咨询对于评估 SLE 活动阶段和提供理想的受孕时机至关重要。SLE 女性孕前应评估疾病活动度、重要器官受累情况、高凝状态以及可能影响妊娠的内科合并症。计划妊娠的 SLE 患者妊娠期间疾病复发率低，即使出现疾病活动，亦以轻度活动为主，活产率较高。所有育龄期 SLE 患者在计划妊娠前均应采取严格的避孕措施，以避免非计划妊娠。备孕期间可用的药物包括小剂量糖皮质激素(泼尼松 $\leq 10\text{mg/d}$)、羟氯喹、环孢素和他克莫司。备孕期需停用环磷酰胺、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯这些对胎儿有影响的药物。

问题 2：SLE 患者妊娠时机？

推荐意见 2：SLE 患者必须同时满足下述条件才可以考虑妊娠：(1)病情不活动且保持稳定至少 6 个月；(2)糖皮质激素的使用剂量为泼尼松 $\leq 10\text{mg/d}$ (或等效剂量的非含氟类激素)；(3)24h 尿蛋白定量 $< 0.5\text{g}$ ；(4)无重要脏器损害；(5)停用妊娠期禁用药物如沙利度胺、甲氨蝶呤、吗替麦考酚

酯等至少 3 个月，停用环磷酰胺 6 个月；对于服用来氟米特的患者，建议停药 2 年以上或使用螯合剂将血药浓度降至 $<0.02\text{mg/L}$ 。

关于 SLE 患者的妊娠时机目前尚无高质量的循证证据支持，主要基于临床观察研究，预测妊娠不良结局的最强危险因素是妊娠前 6 个月内 SLE 病情活动。PROMISSE 研究纳入了 384 例 SLE 妊娠患者，结果显示在疾病非活动期或稳定的轻度疾病的妊娠患者中，妊娠期及产后的 SLE 发作程度通常较轻与非妊娠期相似^[7]。

问题 3：SLE 患者需做哪些孕前教育？

推荐意见 3：对于育龄期 SLE 患者需做好孕前用药教育，告知女性停用控制疾病活动的药物会增加狼疮发作和妊娠并发症的风险，建议怀孕后应继续服用对胎儿相对安全的药物，并根据病情需要可在整个妊娠期间继续使用这些药物。

问题 4：SLE 患者孕前需做哪些实验室检查？

推荐意见 4：除常规孕前实验室检查外，还需进行 SLE 特异性实验室检查包括抗 SSA、抗 SSB 抗体、抗双链脱氧核糖核酸抗体(dsDNA)、抗心磷脂抗体(aCL)、抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体($\beta 2\text{GPI}$)、狼疮抗凝物(LAC)、补体(C3 和 C4)及肾功能。抗 dsDNA 抗体是 SLE 患者体内出现的特征性抗体之一，抗 SSA、抗 SSB 抗体与新生儿狼疮(包括先天性心脏传导阻滞)有关。

问题 5：妊娠期如何监测 SLE 活动度及母胎情况？

推荐意见 5：确定妊娠后由风湿病学专家及产科医生制定随访计划，在整个围产期定期(至少每 3 个月监测一次)评估疾病活动度及胎儿生长发育情况。

在确诊妊娠后首次就诊时，推荐进行以下检查：血压、肾功能、全血细胞计数、肝功能检查、抗 SSA 和抗 SSB 抗体(抗体相对持久且滴度不变，如果孕前未评估才检测，不需重复检测)、LAC、抗 aCL 抗体、抗 $\beta 2\text{GPI}$ 抗体、抗 dsDNA 抗体及补体(C3 和 C4)。抗 dsDNA 抗体滴度通常随疾病活动度而波动，低 C3 和 C4 通常提示活动性疾病。

产科随访内容包括常规产科检查、血压监测、胎心监测，在妊娠 16 周后定期行胎儿彩色多普勒超声检查，以监测胎儿的生长情况及是否发生畸形。目前尚无循证证据支持最佳孕期监测频率，胎儿生长监测的频率取决于母体和胎儿的健康状况，但通常在妊娠 28 周前约每四周复诊 1 次，28~37

每周 2 周复诊 1 次，37 周后每周复诊 1 次，出现产科并发症或疾病活动时，根据具体情况增加产检频率，评估 SLE 活动度、制定后续治疗方案，必要时需终止妊娠。暴露于抗 SSA 和/或抗 SSB 抗体的胎儿发生先天性完全性心脏传导阻滞的风险增加，先天性心脏传导阻滞大多数发生在妊娠 18~24 周之间。因此，对于抗 SSA 和/或抗 SSB 抗体阳性的患者，建议从孕 16 周始每 2 周进行 1 次胎儿超声心动图检查直至孕 26~28 周，以期尽早发现胎儿心脏损害。

问题 6：妊娠期 SLE 患者的药物治疗包括哪些？

推荐意见 6.1：根据病情选用糖皮质激素(最低有效剂量)、羟氯喹、硫唑嘌呤($<2\text{mg/kg/d}$)、环孢素或他克莫司单用或联合使用以控制妊娠期 SLE 患者的病情。对轻度活动的 SLE 患者，羟氯喹疗效不佳时，可考虑使用小剂量激素($\leq 10\text{mg/d}$ 泼尼松或等效剂量的非含氟类糖皮质激素)；对中度活动的 SLE 患者，可考虑使用中等剂量激素($0.5\sim 1\text{mg/kg/d}$ 泼尼松或等效剂量的非含氟类糖皮质激素)必要时联合环孢素、他克莫司或硫唑嘌呤进行治疗；对重度活动的 SLE 患者，可考虑使用标准剂量激素(1mg/kg/d 泼尼松或等效剂量的非含氟类糖皮质激素)必要时联合环孢素、他克莫司或硫唑嘌呤进行治疗，待病情稳定后，调整激素用量。

大多数 SLE 患者妊娠期需继续使用药物控制 SLE 病情，妊娠期用药需考虑药物对胎儿的影响，需慎重选药。糖皮质激素是控制 SLE 病情的基础用药，应根据病情的严重程度及活动度采用个体化的治疗剂量，在 SLE 患者病情长期稳定时，考虑逐渐减量至停用。关于糖皮质激素在妊娠期使用的现有证据表明该类药物对胎儿是安全的。早期证据表明，妊娠早期暴露糖皮质激素胎儿腭裂的风险增加，一项纳入了妊娠期使用糖皮质激素的研究结果显示，新生儿腭裂的风险增加($\text{OR} 3.4, 95\%\text{CI } 1.97\sim 5.69$)^[8]。然而，2011 年在丹麦进行的一项全国队列研究显示，与未暴露的婴儿相比，妊娠早期暴露于糖皮质激素的 51973 名婴儿中，未发现唇裂或腭裂风险的增加^[9]。由于妊娠期使用糖皮质激素治疗可能会增加胎膜早破、宫内生长受限^[10,11]、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、骨质疏松症和感染的风险^[12]。为避免这些风险，建议在妊娠期间使用尽可能低剂量的糖皮质激素来控制疾病活动(泼尼松 $\leq 10\text{mg/d}$)，由于不含氟糖皮质激素经胎盘中的 11β -羟类固醇脱氢酶降解，妊娠期建议使用不含氟的糖皮质激素。

欧洲 2023 年 SLE 管理指南建议^[13]对于羟氯喹(单独或与糖皮质激素联合使用)无反应的 SLE 患者或无法将糖皮质激素降低到可接受的长期使用剂量以下的患者，应考虑添加免疫抑制剂。硫唑嘌呤在妊娠期使用相对安全，胎盘可将硫唑嘌呤代谢为无活性的硫尿酸^[14]。硫唑嘌呤虽然不增加致畸性的风险，但会增加其他妊娠并发症的发生率如低出生体重、早产和黄疸等。

环孢素和他克莫司为钙调磷酸酶抑制剂，主要适用于狼疮肾炎和 SLE 伴免疫性血小板减少症患者，当怀孕期间需要给予环孢素时，应使用最小剂量，密切监测母亲血压和肾功能。2001 年一篇 meta 分析纳入了 15 项妊娠期使用环孢素的研究，结果显示 4.1% 的后代出现严重畸形，其发生率与一般人群相似^[15]。他克莫司对妊娠期影响的数据相对较少，3 项研究纳入了妊娠期暴露于他克莫司的共 66 例婴儿的研究结果显示，胎儿畸形的风险没有增加^[16-18]。但妊娠期使用环孢素和他克莫司可能增加妊娠期糖尿病和妊娠期高血压的风险。此外，在使用环孢素和他克莫司期间需注意监测血压、肾功能、血钾及血糖水平，必要时监测血药浓度。

推荐意见 6.2: 羟氯喹可以降低 SLE 发作的风险，建议所有 SLE 女性在怀孕期间尽可能服用羟氯喹；如果患者在孕期已经在服用羟氯喹，强烈建议在怀孕期间继续服用；如果患者孕前没有服用羟氯喹，建议在没有禁忌症的情况下开始服用。

羟氯喹可降低 SLE 妊娠患者的疾病活动度及复发风险，降低新生儿心脏传导阻滞及改善妊娠结局。一些研究表明，妊娠期继续羟氯喹的患者疾病发作更少，结局更好^[9-16]。一项随机试验纳入了 20 例妊娠合并 SLE 患者，发现疾病发作率之间没有差异，但羟氯喹组患者能够减少泼尼松龙的使用剂量^[19]。此外，与安慰剂组相比，羟氯喹组分娩后的疾病活动度评分显著降低。一项前瞻性研究进一步揭示，妊娠期中断羟氯喹治疗者较持续用药组疾病复发风险显著升高^[20]。另外，一些数据表明，抗 SSA 和/或抗 SSB 抗体阳性的母亲使用羟氯喹后，其高危胎儿先天性心脏传导阻滞的发生率有所下降^[21]。一项回顾性队列研究显示，在妊娠期接受羟氯喹治疗的 SLE 患者发生子痫前期的风险有降低^[22]。

羟氯喹可以穿过胎盘，但大多数研究尚未发现使用针对 SLE 或其他风湿性疾病的治疗剂量时具有胎儿毒性。一项研究对 133 次使用羟氯喹的妊娠相关子女随访平均 26 个月，发现其生长速率无显著差异，也没有视觉或

发育异常^[23]。一项队列研究纳入了妊娠期自身免疫性疾病接受羟氯喹的孕妇，比较了 279 例羟氯喹暴露者与 279 例未暴露者新生儿结局影响，结果显示，羟氯喹不增加婴儿发生结构性先天性异常的风险^[24]。羟氯喹说明书标明妊娠期妇女应避免使用，除非根据医生的评估个体潜在治疗益处大于潜在风险时方可应用，使用该药时注意跟患者说明情况。

推荐意见 6.3：从妊娠约 12 周开始使用低剂量阿司匹林，以降低子痫前期及其并发症的风险。

SLE 患者发生子痫前期的风险在 16%~30%之间，对于子痫前期风险较高的女性，包括所有 SLE 女性，建议从妊娠约 12 周开始使用低剂量阿司匹林，以降低子痫前期及其并发症的风险。

推荐意见 6.4：不推荐妊娠期使用环磷酰胺、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯及来氟米特。

常用的免疫抑制剂如环磷酰胺、甲氨蝶呤和吗替麦考酚酯，具有致畸作用，应在受孕前停药。环磷酰胺与胎儿畸形有关，在动物模型中妊娠期使用环磷酰胺导致先天异常，如眼球突出、腭裂、骨骼异常等，人类中环磷酰胺暴露的致畸风险很高，应在致畸敏感期即妊娠前 10 周避免使用。然而，在危及生命的临床情况下，妊娠晚期可考虑使用。11 份病例报告显示，在早期妊娠时接受了环磷酰胺治疗的癌症或狼疮女性中，后代存在“环磷酰胺胚胎病”的异常，包括生长受限、耳和面部畸形、无指/趾畸形及肢体发育不全；在 6 例产下存活婴儿的妊娠中，至少有 3 例存在重度儿童发育迟缓^[25]。一项纳入 81 例乳腺癌患者孕中晚期接受包含环磷酰胺的化疗方案治疗的研究显示，环磷酰胺并未显著增加胎儿致畸风险^[26]，但中期和晚期妊娠时使用环磷酰胺可能与胎儿低出生体重和新生儿全血细胞减少有关。

甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)具有致畸性，动物研究表明，早期妊娠使用 MTX 具有胚胎毒性，后期使用则可引起骨骼畸形和腭裂^[27]。在人类中，MTX 具有致畸性，妊娠期间暴露于 MTX 可导致多种先天畸形，如腭裂、脑积水、无脑畸形、脑膜脑膨出、先天性管状长骨狭窄、异常面容(低位耳、小颌畸形)和骨化延迟^[28]。先天畸形的发生率为 9%~17%^[29]。吗替麦考酚酯是嘌呤生物合成的抑制剂，具有致畸性。2006 年一篇研究纳入了 119 次母亲或胎儿暴露于吗替麦考酚酯的妊娠，结果显示 13%出现先天异常、26%发生自然流产^[30]。已报道的风险包括早期妊娠丢失增加和先天畸形增加，

如唇腭裂，肢体、心脏、食管和肾脏异常等^[31]。

来氟米特是抗代谢药，动物研究表明来氟米特具有胚胎毒性和明显致畸性^[32]，妊娠期禁止使用。虽然该药半衰期大约只有 15 日，但其主要代谢产物特立氟胺会大量进入肝肠循环，经肝肠循环被再吸收，停药后 2 年方可自然消除完全。因此对于计划妊娠的 24 个月内应用过来氟米特治疗的女性，需要证实血液中检测不到该药，或用考来烯胺加速来氟米特及其代谢产物的消除，清除后证实血液中检测不到该药方可备孕^[33]。

推荐意见 6.5：目前用于 SLE 治疗的生物制剂，包括贝利尤单抗和利妥昔单抗等，这些药物的妊娠期安全性数据有限，因此妊娠期间应尽量避免应用，仅当对患者的潜在益处大于风险时，在仔细权衡利弊后方可考虑应用。

经激素和/或免疫制剂治疗效果不佳、不耐受或复发的 SLE 患者，可考虑给予生物制剂治疗。但生物制剂在妊娠中使用的数据较少。18 项临床试验显示，与安慰剂相比，妊娠期使用贝利尤单抗的出生缺陷更常见(5.6% vs 0%)^[34]，然而，没有发现一致的出生缺陷，表明在妊娠早期使用贝利尤单抗不会增加胎儿畸形风险。美国风湿病学会 2020 年生殖健康指南建议，贝利尤单抗可以在备孕期继续使用，一旦发现怀孕则停药^[35]。利妥昔单抗是一种嵌合单克隆抗体，通过靶向浆细胞前体 B 淋巴细胞上存在的 CD20 抗原导致外周 B 细胞耗竭发挥作用，该药可控制顽固性狼疮肾炎和血液系统受累患者的病情，减少激素用量。一系列研究观察孕前或孕期使用利妥昔单抗对胎儿和新生儿结局的影响，在 153 例妊娠中，有 90 例活产，其中 22 例早产，11 例新生儿有血液学异常；1 例足部畸形、1 例心脏畸形，这两例畸形均与孕前母体用药有关^[36]。在 21 例给予利妥昔单抗治疗的孕妇中，有 2 名患者在孕早期接受了药物治疗，有 6 名接受了多药联合化疗，结果显示 7 名新生儿有细胞减少症，但没有先天畸形的报道。虽然有限的数据显示利妥昔单抗未增加先天畸形的风险，但在孕中期和孕晚期用药可能导致新生儿 B 细胞或全血细胞减少，建议在孕前 6 个月停药，仅当对患者的潜在益处大于风险时，在仔细权衡利弊后方可考虑应用，尤其在孕中期和孕晚期应尽量避免使用。

问题 7：如何确定 SLE 患者终止妊娠时机及分娩方式？

推荐意见 7: SLE 患者病情稳定、孕足月且胎儿发育成熟时建议终止妊娠；如无剖宫产指征，建议阴道试产，对于妊娠期出现疾病活动或产科并发症的患者可行剖宫产终止妊娠；SLE 患者因病情活动危及母亲或胎儿安全时，建议提前终止妊娠。

单纯 SLE 并非剖宫产指征，对于妊娠期病情稳定的患者，可采取自然分娩的方式终止妊娠，对于妊娠期出现疾病活动或产科并发症的患者可行剖宫产终止妊娠^[5]。

SLE 患者因病情活动危及胎儿及孕妇安全时，需考虑提前终止妊娠。妊娠前 3 个月即出现明显的 SLE 病情活动，包括狼疮病情复发、活动性狼疮肾炎，以及脑血管意外事件均会显著增加母胎不良结局^[37]，应考虑适时终止妊娠。SLE 病情活动可能诱发妊娠期高血压，尤其是合并狼疮肾炎者，当高血压控制欠佳，进展为重度妊娠期高血压、子痫前期/子痫或 HELLP 综合征时，需考虑及时终止妊娠。

接受阿司匹林治疗的患者在孕 36 周后可考虑停用，以降低阿司匹林相关围术期出血风险；接受低分子肝素治疗的患者建议在分娩前 12~24h 停用，分娩后如无明显出血，尽早恢复原剂量低分子肝素治疗。

问题 8: 围产期怎样使用糖皮质激素？

推荐意见 8: 根据产前糖皮质激素使用的时间和疗程确定是否存在糖皮质激素诱导的肾上腺皮质功能减退，当下丘脑-垂体-肾上腺轴被抑制时建议根据应激大小补充糖皮质激素。

SLE 和多器官受累的患者，多数长期使用糖皮质激素^[38]，长期糖皮质激素治疗可抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)引起肾上腺皮质功能减退，在手术等应激情况下，可出现肾上腺皮质危象^[39,40]。肾上腺皮质功能减退患者围手术期为避免危象发生，须在术前全面了解糖皮质激素的应用史、HPA 轴的抑制程度、手术类型和持续时间。HPA 未被抑制(包括使用任何剂量的糖皮质激素不足 3 周的患者、使用低于 5mg/d 泼尼松或等效剂量其他激素的患者)，在围术期不需要额外给予糖皮质激素；对于 HPA 轴抑制的患者(正在使用大于 20mg/d 泼尼松或等效剂量其他糖皮质激素、使用糖皮质激素且存在临床库欣综合征的患者)，建议在围手术期根据应激大小补充适量糖皮质激素^[41]。

对病情稳定且口服糖皮质激素剂量 \leq 泼尼松 5 mg/d(或等效剂量其他糖皮质激素)患者行剖宫产手术或自然分娩时, 建议继续使用原剂量糖皮质激素。对长期使用糖皮质激素 $>$ 泼尼松 20 mg/d(或等效剂量其他糖皮质激素)或使用糖皮质激素且存在临床库欣综合征的患者行剖宫产手术, 在手术当日停用口服激素, 麻醉前给予氢化可的松 50~75 mg, 术后第 1 天后每 8h 静脉给予 20mg 维持 24h, 术后第 2 天恢复术前的剂量。对自然分娩的患者, 在原使用激素的基础上, 在产程启动时静脉输注氢化可的松 25mg, 次日恢复原激素口服剂量。

问题 9: SLE 患者产后如何治疗?

推荐意见 9: SLE 患者分娩时病情稳定, 建议产后维持原治疗方案, 产后 4~6 周随访, 行 SLE 病情评估后酌情调整治疗方案。

有些女性在产后会出现 SLE 加重。与非活动性疾病女性相比, 受孕时有活动性疾病和终末器官明显损害的患者在产后期疾病发作的风险更高。因此, 需在产后定期评估疾病活动度, 根据疾病的活动度调整用药。如患者在分娩前服用糖皮质激素、羟氯喹、硫唑嘌呤、钙调磷酸酶抑制剂, 建议分娩后继续使用, 并根据 SLE 病情酌情调整用药。

问题 10: 母乳喂养注意事项有哪些?

推荐意见 10: 鼓励大多数 SLE 女性产后进行母乳喂养。哺乳期可以谨慎使用羟氯喹、泼尼松、环孢素、他克莫司和硫唑嘌呤。哺乳期禁止使用甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、环磷酰胺和来氟米特。注意雌激素可诱发 SLE 活动, 不能用以回乳。

羟氯喹可以分泌进入母乳, RID 约为 2%, 美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP)认为哺乳期可以使用羟氯喹。糖皮质激素在母乳中的浓度很低, 哺乳期可以使用糖皮质激素, 但摄入 \geq 20mg 的泼尼松后, 建议丢弃用药后 4h 内的母乳, 因为用药后 2h 母乳中的药物浓度达到峰值。环孢素通过母乳分泌, 但对婴儿的影响较小, 有证据表明哺乳期妇女可以服用^[42,43]。他克莫司的 RID 为 2.0%~5.1%, 该药在母乳喂养期可以继续服用^[44]。现有证据表明硫唑嘌呤在母乳中的含量非常低, 哺乳期可以酌情继续使用, 建议丢弃服药后 4h 内所产的乳汁。现认为, 哺乳期可以使用 TNF α 阻滞剂。这些药物的分子量大, 所以几乎不会进入母乳。

需注意环孢素、他克莫司和泼尼松(大剂量)哺乳期使用为超说明书用药, 这些药物说明书标明“停止哺乳或停止用药”, 需跟患者说明情况, 对哺乳意愿较强的患者服药期间可谨慎哺乳, 注意监测不良反应。

MTX 分泌进入母乳的浓度很低; 数据显示, 婴儿接受的剂量不到母亲剂量的 1%^[45], 由于该药的不良反应较大, 目前仍建议哺乳期母亲不得使用 MTX。目前没有关于吗替麦考酚酯在母乳中的数据, 因此, 哺乳期妇女应避免使用。环磷酰胺可随母乳排出^[46], 哺乳期应避免使用。

二、抗磷脂综合征(APS)

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是以反复血管性血栓事件、复发性自然流产、血小板减少等为主要临床特征, 伴有实验室检查为持续性抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPLs)中、高滴度阳性的一种系统性自身免疫性疾病^[47]。以血栓形成为主要临床表现时称为血栓性 APS(Thrombotic APS, TAPS), 以病理妊娠为主要临床特征时称为产科 APS(Obstetric APS, OAPS)^[48,49]。病理性妊娠: ①在孕 10 周及以后发生 1 次或 1 次以上不能解释的胎死宫内, 超声或外观检查未发现形态学结构异常; ②在孕 34 周之前因子痫或重度子痫前期或严重的胎盘功能不全(包括胎心监护提示胎儿低氧血症、脐动脉多普勒检测发现舒张末期血流缺失、羊水过少、出生体重在同胎龄平均体重的第 10 百分位数以下)所致 1 次或 1 次以上的胎儿形态学结构未见异常的早产; ③在孕 10 周以前发生连续 3 次或 3 次以上不能解释的自发性流产。必须排除遗传(无夫妻及胚胎染色体异常证据)、解剖结构和内分泌等因素异常。

APS 可以单独发生, 称为原发性 APS; 也可以与其他自身免疫疾病共同存在, 称为继发性 APS^[49], 多继发于系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征等结缔组织病。极少数情况下, 短时间内发生多部位血栓形成, 造成多脏器功能衰竭, 称为灾难性 APS。灾难性 APS 常病情严重, 病死率高。OAPS 是导致病理妊娠的原因之一, 积极管理 OAPS, 可以明显改善妊娠结局。

APS 的特征是存在抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPLs)持续表达, 且发生静脉或动脉血栓形成和/或妊娠丢失。APS 最常见的动脉血栓为脑卒中和短暂性脑缺血发作, 最常见的静脉血栓为下肢深静脉血栓形成及

肺栓塞。妊娠期应关注的几种主要 aPLs 包括：狼疮抗凝物 (Lupus Anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, aCL) 和抗 β 2 糖蛋白 I 抗体 (anti-beta-2-glycoprotein I antibody, β 2GPI)。妊娠期治疗 APS 可减少血栓形成发生率，还可能会降低出现不良妊娠结局的风险。

问题 1：患者如何做孕前管理？

推荐意见 1：对于计划妊娠的 OAPS 患者，建议每天应用低剂量阿司匹林 (low dose aspirin, LDA) 50~100mg 并维持整个妊娠期。对于常规治疗失败的 OAPS、合并 SLE 或其他全身性自身免疫性疾病的 APS、高风险 aPLs 谱和有血栓形成史的 OAPS 患者，建议妊娠前根据抗体滴度等情况，应用羟氯喹 200~400mg/d^[50]。

存在 APS 时需要使用 LDA 来降低子痫前期风险，另外，LDA 也可降低动脉血栓形成和妊娠丢失的风险。一项试验纳入既往妊娠丢失与 APS 无明确关联的患者，发现若在孕前开始应用阿司匹林并持续整个妊娠期，则 LDA 对妊娠丢失和活产的改善更明显^[51]。羟氯喹似乎可降低 aPLs 水平^[52]，这种效应可能对 APS 相关的复发性流产患者有益。尚无高质量数据，但回顾性人类和实验动物数据表明，羟氯喹可能对 APS 或系统性红斑狼疮患者有一定益处 (如，降低先兆子痫和早产的风险)^[53]。然而，羟氯喹大约需要三个月才能起作用，因此，抗血栓治疗后仍有不良妊娠结局的患者，建议在备孕期开始使用。

问题 2：APS 患者妊娠时机如何？

推荐意见 2：OAPS 治疗的最终目标是改善母胎并发症、提高新生儿活产率，以下实验室指标可作为妊娠时机的评估：(1) 孕前 aCL、抗 β 2GPI 转阴；(2) aCL、抗 β 2GPI 抗体难以转阴时，其滴度均控制在 3 倍以内；(3) 补体 C3、C4 水平在正常偏高值。

问题 3：患者需要做哪些孕前教育？

推荐意见 3：对于 APS 的患者，应做充分的孕前用药教育，备孕期的妇女可能需要服用阿司匹林或羟氯喹，告知患者这些药物在妊娠期的安全性，同时应告知他们服用控制病情的药物应注意监测不良反应，且不可随意停药。

妊娠期使用 LDA 未观察到胎儿或新生儿毒性作用，但妊娠期妇女使用

可增加出血并发症的风险^[54]。多数研究显示妊娠期使用羟氯喹不增加先天畸形发病率^[55]，但有研究发现妊娠早期使用剂量超过 400mg 的本药时小幅增加出生缺陷的风险^[56]。妊娠期使用本药未观察到自然流产、胚胎死亡、早产、存活胚胎数减少和宫内生长迟缓的风险增加^[57,58]；妊娠期使用本药未观察到对后代的视觉、听觉、心脏、生长和发育有不良影响。

问题 4：患者孕前需做哪些实验室检查？

推荐意见 4：除常规孕前实验室检查外，对可疑 APS 患者，建议同时检测 LAC、aCL 和抗 β 2GPI 抗体，以明确诊断并全面评估血栓事件或产科并发症的风险。

aPLs 是一组以磷脂和/或磷脂结合蛋白为靶抗原的自身抗体总称。aPLs 主要存在于 APS、SLE、干燥综合征等自身免疫病患者中，是 APS 最具特征的实验室标志物，亦是 APS 患者血栓事件和病理妊娠的主要风险预测因素。其中 LA、抗 aCL 及抗 β 2GPI 抗体作为 APS 分类标准中的实验室指标，已广泛应用于临床，亦成为临床实验室最为常见的自身抗体检测之一^[59]。已有多项临床研究及临床实践证实 APS 患者血栓事件发生风险较高，其中三阳(aCL、抗 β 2GPI 抗体、LAC 三种磷脂抗体均阳性)患者更为突出。

问题 5：产前如何监测胎儿情况？

推荐意见 5：目前没有高质量的数据作为母亲和胎儿监测推荐的基础。与所有并发症发生风险增加的妊娠一样，APS 患者产前保健的频率和内容需要酌情调整，从而能够对母体或妊娠并发症(如，子痫前期)事件进行及时干预。

评估基线血小板计数、血清肌酐浓度、尿蛋白/肌酐比值、血清 ALT 和 AST、促甲状腺素等水平，以便在新发或持续存在血栓形成性或产科 APS 临床表现时或妊娠后期出现其他并发症时进行前后比较^[50]。筛查抗 Ro/SSA 抗体和抗 La/SSB 抗体。如果存在一种狼疮相关自身抗体，则可能也存在另一种抗体，存在任何一种都会使胎儿/新生儿有发生新生儿狼疮和心脏传导阻滞的风险。从妊娠中期末或妊娠晚期初开始，约每 4 周进行 1 次超声检查，以评估胎儿生长和羊水量。由于产前胎儿死亡风险增加，从 32 周开始，每周进行 1 次或 2 次胎儿总体健康状况检查(无应激试验和/或生物物理评分)。评估及监测母亲 APS 的病情及血栓事件的风险。

问题 6：妊娠期可以使用哪些药物进行治疗？

推荐意见 6：妊娠期应使用阿司匹林和/或低分子肝素，必要的时候还应使用羟氯喹甚至激素等药物进行治疗。

推荐意见 6.1：对于 APS 的患者，推荐给予 LDA。

APS 为子痫前期的高危因素，存在 APS 时使用 LDA 降低子痫前期风险，另外，LDA 也可降低动脉血栓形成和妊娠丢失的风险。LDA 我国推荐的用量为 50~100mg/d，美国推荐的剂量为 75~180mg/d，建议根据患者的药物耐受、有无阴道出血及体重等情况选用合适的剂量。一项试验纳入既往妊娠丢失与 APS 无明确关联的患者，发现若在孕前开始应用阿司匹林并持续整个妊娠期，则 LDA 对妊娠丢失和活产的改善更明显^[60]。LDA 的使用时机，美国指南建议尽可能在孕前开始应用 LDA，如果不能，则在得知妊娠后就开始。

推荐意见 6.2：根据病情需要，可以使用低分子肝素(Low Molecular Weight Heparin, LMWH)抗凝。

血栓形成是 APS 的特征，妊娠期 APS 患者的血栓风险尤其高，在确定是否对 APS 患者进行抗凝治疗时，需明确诊断是基于患者既往是否存在血栓形成，还是根据 APS 相关的病理妊娠及抗磷脂抗体(aPLs)的阳性表达情况。在选择妊娠期抗凝方案时，首选 LMWH 而非普通肝素，并避免给予口服抗凝药。LMWH 给药的起始时间可能是治疗有效性的决定性因素，应该在确定妊娠后尽早开始给药。LMWH 的给药剂量如下^[61]：(1)预防剂量：依诺肝素，4000U/d，皮下注射；达肝素，5000U/d，皮下注射；那屈肝素，2850U/d，皮下注射。(2)中等剂量：依诺肝素，4000U，q12h，皮下注射；达肝素，5000U，q12h，皮下注射。(3)调整剂量(治疗剂量)：依诺肝素，100U/kg/q12h，皮下注射；达肝素，200U/kg/d，皮下注射，或 100U/kg/q12h，皮下注射。

推荐意见 6.3：根据病情需要，必要时还应使用羟氯喹甚至激素等药物进行治疗。

羟氯喹具有抗炎、免疫调节和抗血小板等特性，可降低 LA 活性以及 aPLs 的抗体效应，因此可能有益于 APS 相关反复妊娠丢失的患者^[62]。然而，羟氯喹需要服用约 3 个月后才起效，因此应在尝试计划性受孕前就开始使

用。在妊娠前每日口服羟氯喹 200~400mg，对难治性 OAPS 患者可能是好的选择。

糖皮质激素可抑制补体途径并控制炎症，一项回顾性队列研究及 meta 分析显示在 LDA 及低分子肝素的基础上给予小剂量糖皮质激素显著提高了妊娠成功率^[63]。早孕期可使用小剂量泼尼松或泼尼松龙，每日 5~10mg 口服，可用于难治性 OAPS，但不作为一线用药。

问题 7：如何根据疾病的严重程度进行治疗？

推荐意见 7.1：对于 APS 患者，整个妊娠期在继续应用 LDA 的基础上，加用 LMWH，剂量和使用时间应根据患者的以下情况进行个体化处理^[64-66]。

(1) 患者诊断为 APS 的依据是符合 aPL 实验室标准，且发生过胚胎或胎儿死亡，一旦证实宫内妊娠则给予预防剂量 LMWH，在整个妊娠期维持应用；与单用 LDA 相比，妊娠期联合给予 LMWH 可显著降低妊娠丢失风险并增加新生儿活产率；(2) 既往血栓形成史和妊娠合并血栓栓塞性疾病者，使用治疗剂量 LMWH，在整个妊娠期维持应用；(3) 合并 SLE 或其他自身免疫性疾病的 APS 患者，在风湿免疫科治疗的基础上，综合评估患者风险分层，给予预防或治疗剂量 LMWH，在整个妊娠期维持应用。

推荐意见 7.2：对于常规治疗失败的 OAPS(又称难治性 OAPS, refractory OAPS)，目前尚缺乏高级别循证医学证据的二线治疗方案。

对于经过规范的 LDA 联合 LMWH 抗凝治疗后仍发生不良妊娠结局的 APS 患者，定义为难治性 OAPS。目前尚无高级别的循证医学证据支持明确的二线治疗方案。最常见治疗方案是 LMWH 增加到治疗量；在妊娠前开始使用 LDA 和羟氯喹的基础上，妊娠期可考虑加用小剂量泼尼松（孕早期 ≤10mg/d）或同等剂量的其他非含氟糖皮质激素。静脉注射免疫球蛋白仅可作为非一线药物^[67]。

一篇纳入随机试验的网状 meta 分析发现，阿司匹林+LMWH+免疫球蛋白及阿司匹林+LMWH+免疫球蛋白+泼尼松均可减少反复妊娠丢失^[68]，但该研究纳入的病例数较少，关于免疫球蛋白在 APS 中的使用仍需大型临床研究证实。对于灾难性 APS 可在使用一线及二线治疗的基础上联合使用免疫球蛋白 1~2g/kg/d 使用 3~5 天^[69]。一篇纳入随机试验的网状 meta 分析发现加用糖皮质激素治疗能够提高妊娠成功率，低剂量优于高剂量，因为两

种剂量同样有效，且低剂量可降低母胎并发症风险(子痫前期、妊娠期糖尿病、未足月胎膜早破/早产^[70])。

推荐意见 7.3: 对于既往无血栓史、无症状、aPLs 阳性的孕妇，发生不良妊娠结局的风险是不确定的。对于这一部分人群，是否需要针对性干预尚有争议^[71]。但推荐整个妊娠期给予 LDA 治疗^[72]。

问题 8: 如何确定 APS 患者终止妊娠时机及分娩方式?

推荐意见 8: 若没有需提前分娩的内科或产科指征(如，子痫前期、胎儿生长受限、羊水过少、宫内状态不良)，可以将分娩(引产或剖宫产)安排在孕 39+0 周，以控制停用抗血栓药物的时机。

APS 患者孕 36 周后可以停用阿司匹林，理想情况下需要在分娩前 7~10 d 停用。分娩前 24 h 停用 LMWH，分娩时尽可能减少分娩相关出血。产科 APS 并非剖宫产指征，如无其他并发症，通常推荐在孕 38~39 周进行分娩计划(催产或剖宫产)，从而便于控制抗栓药物的终止时间。麻醉相关指南推荐，最后 1 次应用治疗剂量的 LMWH 与放置硬膜外导管之间，至少间隔 24 小时(应用预防剂量时，至少间隔 12 小时)。

无血栓形成病史的患者可在 36 周后随时停用 LDA。围术期出血通常很少，但若继续使用 LDA 则会稍有增加，在分娩前 7~10 日停用可避免此情况^[73]。但如果患者有严重动脉血栓形成并发症(如，脑卒中或心肌梗死)既往史，则在临产和分娩期间继续使用 LDA，因为降低这些严重并发症风险的潜在益处大于切口出血过多的较小风险。

问题 9: 产后如何治疗?

推荐意见 9.1: 对于 APS 产后的治疗，应综合患者的分娩方式、现病史和既往史等情况来确定产后的药物治疗方案。

推荐意见 9.2: 如果患者被诊断 APS 是基于 aPL 实验室标准及既往动脉或静脉血栓形成病史，则其血栓形成复发风险高，通常应在产后恢复华法林抗凝并长期持续。只要未发生显著出血、也没有显著出血的风险，一般可在阴道分娩后 4~6 小时或剖宫产后 6~12 小时恢复抗凝。

推荐意见 9.3: 对于仅基于病理妊娠而诊断为 APS 的患者(没有静脉或动脉血栓形成事件)，若发生早期妊娠丢失(即，不到 20 周自然流产或引产)，在排出妊娠物后不给予抗凝。

推荐意见 9.4: 对于 OAPS 的女性, 分娩后使用预防剂量 LMWH 至少 6 周, 以预防血栓形成。

推荐意见 9.5: 既往有血栓形成史和妊娠期血栓者, 分娩后使用中等剂量或治疗剂量 LMWH 至少 6~12 周。妊娠前抗凝者, 应当恢复原长期抗凝方案^[74]。

推荐意见 9.6: 对于单纯 aPLs 阳性, 但没有 APS 的临床标准, 阴道分娩: 住院期间间歇充气加压或渐进式压力袜和 LDA 持续 6 周; 剖宫产: 预防性剂量 LMWH 和 LDA, 持续 6 周。

问题 10: 母乳喂养注意事项有哪些?

推荐意见 10: 对于血栓复发风险高的患者, 产后一般需要继续抗凝治疗, 哺乳期可继续使用抗凝药物低分子肝素和华法林。

如果患者被诊断 APS 是基于 aPL 实验室标准及既往动脉或静脉血栓形成病史, 则其血栓形成复发风险高, 通常应在产后恢复华法林抗凝并长期维持使用。产后使用抗凝药时需考虑药物在乳汁中的浓度及抗凝药对乳儿的影响, 为了不影响哺乳可选择乳汁中药物浓度低及对乳儿影响小的抗凝药。华法林的蛋白结合率高, 较少经乳汁分泌, 肝素类药物口服不吸收, 因此哺乳期可继续使用华法林和肝素^[75]。

三、妊娠合并干燥综合征(SS)

干燥综合征(sicca syndrome, SS)是一种慢性自身免疫性炎性疾病, 其特点为泪腺和唾液腺炎症及其导致的眼干和口干, 此外还可出现多种累及多个系统的其他疾病表现, 其临床表现分为两大类: 外分泌腺表现和腺体外表现。SS 可分为原发性和继发性, 前者不伴有其他自身免疫性风湿病, 而后者常伴类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮或系统性硬化病, 有时伴有多发性肌炎或皮炎。应向女性提供关于妊娠和胎儿结局的信息。最严重的胎儿不良结局是先天性心脏传导阻滞, 可见于抗 SSA/Ro 和/或抗 SSB/La 抗体滴度较高的母亲分娩的婴儿。SS 女性更易出现自然流产、胎儿宫内发育迟缓和早产等妊娠结局^[76]。较年轻的 SS 女性常常伴有 SLE, 因此用于管理妊娠期 SLE 的治疗方案同样适用于有此类特征的 SS 患者。

若患者的抗 SSA/Ro 和/或抗 SSB/La 抗体为阳性, 建议妊娠期间密切进行胎儿超声心动图监测, 因为早期发现心脏传导阻滞可能会改善妊娠结局

[77]。

四、妊娠合并类风湿关节炎(RA)

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)好发于女性,且许多是育龄期女性^[78]。因此备孕期和妊娠期间的 RA 的处理是风湿科医生和产科医生常面临的一个难题。许多 RA 患者的疾病活动度在妊娠期有所改善或缓解。但对于妊娠期间 RA 发作或持续活跃的患者,调整治疗方案以尽量减少潜在的胎儿毒性反应、同时维持充分的疾病控制可能较困难。因此,孕前咨询、跨学科协作治疗,以及共同决策的药物管理对 RA 女性患者都很重要。治疗药物选择不仅取决于疾病活动度,还应考虑胎儿致畸性和毒性。因此,必须权衡抗风湿治疗对个体患者及其胎儿的利弊。

RA 是一种慢性、全身性、自身免疫性疾病,RA 患者的管理策略旨在控制滑膜炎和预防关节损伤,在疾病早期通过使用抗风湿药物(DMARD)来缓解或维持低疾病活动度,通常使用甲氨蝶呤。传统的 DMARD 包括甲氨蝶呤(MTX)、羟氯喹、柳氮磺吡啶(SSZ)和来氟米特(LEF),其中甲氨蝶呤在妊娠期、哺乳期禁用,停用 3 个月以上可备孕;来氟米特在妊娠期、哺乳期禁用,血中未检测到该药浓度时可备孕。

根据欧洲、美国和中国 RA 专家诊治指南,当患者病情处于持续缓解(一般至少持续缓解 6 个月以上),并已停用或减量糖皮质激素至小剂量(一般为泼尼松 $<7.5\text{mg/d}$;甲泼尼龙 $<6\text{mg/d}$),继续维持传统 DMARD 治疗的前提下,可考虑生物性 DMARD 减量或停药^[79]。

对于活动性 RA 患者,根据疾病活动度开始使用非甾体抗炎药(NSAID)或糖皮质激素进行抗炎治疗,并且通常开始使用 MTX 进行 DMARD 治疗。非甾体抗炎药和全身和关节内糖皮质激素可以迅速起作用以降低疾病活动度,而 DMARD 可能需要数周至数月才能达到最佳效果。

问题 1: RA 患者如何做孕前管理?

推荐意见 1: 计划妊娠前,建议行孕前咨询和风险评估,包括妊娠风险,不良妊娠影响因素及在用药物对胎儿的影响,尽可能调整为对胎儿危害较小的药物后妊娠。

若 RA 女性计划妊娠,风湿科医生、产科医生和患者应共同讨论潜在的

生育力问题、妊娠结局、妊娠期和产褥期的疾病活动度，以及孕前、孕期和哺乳期的用药问题。保持良好的疾病控制的获益必须与所使用的任何药物的风险相权衡。患者尽可能在采用对胎儿危害较小的药物充分控制疾病后计划妊娠，如柳氮磺吡啶、羟氯喹、TNF- α 抑制剂。若正在使用的 RA 治疗药物对胎儿有中至高度危害风险，如甲氨蝶呤、来氟米特，则应采用高效的避孕措施，停用这些药物后方可妊娠，停用时间参考妊娠合并 SLE 患者孕前用药管理。对于复发性(即两次或更多次)妊娠早期丢失的女性和受孕困难的女性，可以考虑停用非甾体抗炎药。

问题 2：RA 患者孕前需做哪些实验室检查？

推荐意见 2：对于存在新生儿狼疮风险的妊娠女性，建议进行一次抗 Ro/SSA 抗体和抗 La/SSB 抗体的产前筛查。

RA 患者可能存在抗 Ro/SSA 抗体和抗 La/SSB 抗体阳性，而这些抗体阳性与新生儿狼疮风险升高相关，因此低于 RA 患者或既往妊娠有过新生儿狼疮伴皮肤和/或心脏表现的患者，建议在妊娠前进行一次产前筛查。这些抗体如果阳性，一般在相当一段时间内会持续阳性，无需在孕期重复检测。

问题 3：RA 患者需做哪些孕前用药教育？

推荐意见 3.1：RA 女性一旦计划妊娠，建议补充叶酸(0.4~0.8mg)。

研究表明，补充叶酸可有效减少神经管畸形的发生和再发^[80,81]。因此和其他大多数女性一样，RA 患者应接受一日一次的叶酸补充。由于神经管闭合发生在妊娠的及早阶段，而此时往往很多女性还不知自己已怀孕，因此一旦计划妊娠，应每日补充叶酸 0.4~0.8mg。

推荐意见 3.2：对于复发性早期妊娠期丢失(≥ 2 次)及受孕困难的 RA 女性，可考虑停用非甾体抗炎药。

病例报告和一些小型研究发现，使用非甾体抗炎药治疗的一些 RA 患者有暂时性不孕，可能是由于药物抑制成熟卵泡破裂介导的^[82]。动物实验研究数据也表明，非甾体抗炎药可能影响排卵和着床。

推荐意见 3.3：应尽量使用最低剂量的糖皮质激素，如泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙。

氟化糖皮质激素，如地塞米松和倍他米松，通过胎盘的浓度较高，且不会代谢为无活性代谢物，可用于早产儿促胎肺成熟，不会常规用于治疗

活动性 RA，尤其是在妊娠期。而非氟化糖皮质激素，如泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙，大多可被胎盘代谢为无活性代谢物，因此通过胎盘的浓度较低，因此在妊娠期用于治疗母体疾病，胎儿暴露量较少，使用相对安全。另外，妊娠期使用糖皮质激素治疗可能增加胎膜早破和胎儿宫内生长受限的风险，还会增加妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、骨质疏松和感染风险^[10-12]。为了避免这些风险，应尽可能使用最低剂量的糖皮质激素来控制疾病。

推荐意见 3.4：羟氯喹在妊娠前和妊娠期使用较安全。

羟氯喹可穿过胎盘，但大部分 SLE 或其他风湿性疾病的研究并未报道治疗剂量的羟氯喹的胎儿毒性^[83]。

推荐意见 3.5：RA 女性患者至少在孕前 3 个月停用有致畸风险的 MTX。

在人类中，MTX 具有致畸性，可导致流产。MTX 代谢缓慢并广泛分布于组织中，暴露后可在肝脏中持续存在达 4 个月^[84]。

推荐意见 3.6：如果正在使用 MTX 的 RA 女性怀孕，应立即停药，且在整个妊娠期使用叶酸 5mg/d。

动物研究表明，早期妊娠使用 MTX 具有胚胎毒性，后期使用引起骨骼畸形和腭裂，在人类中，妊娠期间暴露于 MTX 可导致多种先天畸形，如腭裂、脑积水、无脑畸形、先天性管状长骨下截，异常面容和骨化延迟^[85]。有研究估计，在妊娠极早期暴露中，先天性异常的风险可能低于 9%。如在使用 MTX 期间意外怀孕，应立即停药。

推荐意见 3.7：使用来氟米特的 RA 女性患者应避免孕，直至确认血清不能检出药物(<0.02mg/L)。

动物研究表明来氟米特具有胚胎毒性和明显的致畸性，其主要代谢产物会大量进入肠肝循环，长达 2 年内均可在血清中检测到该药，病例报告也提示了该药的妊娠期使用风险^[86]。可通过使用考来烯胺加速该药及其代谢产物的消除，如果相隔两周的 2 次血药浓度监测 <0.02mg/L，则确认药物已消除完全。如果血药浓度仍大于 0.02mg/L，则需要继续使用考来烯胺洗脱药物。

问题 4：妊娠期 RA 患者的药物治疗包括哪些？

推荐意见 4.1：对于妊娠期病情加重的 RA 患者，在孕 20 周以前可安全使用 NSAIDs(推荐选用非选择性的 NSAIDs),但从孕 20 周开始应避免使

用 NSAIDs，因为羊水过少的风险略微升高。从孕 30 周起，建议完全不用 NSAIDs，因存在动脉导管早关闭和抑制临产的风险。

2002 年一篇 meta 分析和之后的两项人群研究共纳入了 20 万例妊娠，1.1 万余例发生 NSAID 暴露的早期妊娠^[87]，与未暴露组相比，暴露组婴儿发生肌肉骨骼或心脏畸形的风险并无显著增加，暴露对婴儿的生存情况也没有影响。此外，早期妊娠使用 NSAID 的自然流产风险没有明显升高。一项大型队列研究分析了 65457 例妊娠，其中 6508 例孕妇有自然流产史，4495 例有 NSAID 暴露。在校正孕产妇年龄、糖尿病、甲状腺疾病、高凝状态、吸烟状况、炎症性疾病、反复流产史、体外受精和其他因素后发现，非选择性 NSAID 和 COX-2 选择性 NSAID 暴露后自然流产的风险均未显著增加。选择性 COX-2 抑制剂亚组的暴露病例(71)和事件数量(11)都较少，所以结果并不准确，还需要进一步研究这些药物的安全性^[88]。孕 20 周后，应避免使用 NSAIDs，因为羊水过少的风险较前升高，对于部分患者，如没有其他药物替代，可继续在孕 20~30 周继续使用 NSAIDs，但应尽可能采用最低有效剂量和最短疗程，且用药期间需注意通过超声检测羊水量，从孕 30 周起，禁止使用 NSAIDs，因可能会导致胎儿动脉导管早闭。

推荐意见 4.2: 糖皮质激素可快速减轻 RA 患者炎症性滑膜炎引起的症状。对于不建议使用 NSAID 或疗效欠佳的患者，可使用控制疾病所需的最低剂量糖皮质激素(如泼尼松龙、泼尼松龙和甲泼尼龙)，通常将泼尼松用量限制在不超过 10mg/d。

口服糖皮质激素 >10mg 泼尼松当量与早产风险升高相关，在妊娠期使用糖皮质激素，建议采用最低有效剂量，避免发生糖皮质激素相关不良反应。高剂量糖皮质激素仅限于病情危及器官且治疗很可能利大于弊的女性。

推荐意见 4.3: 可继续使用羟氯喹、柳氮磺吡啶和硫唑嘌呤，NSAID 或泼尼松治疗效果欠佳的患者也可启用这些药物。甲氨蝶呤和来氟米特均避免在妊娠期使用。

对于大多数风湿性疾病患者，在妊娠期使用羟氯喹的益处超过其潜在风险，无特殊情况，在妊娠期期间应持续使用羟氯喹。数项研究都表明，妊娠期使用羟氯喹安全性较高^[89]。在妊娠期间如需要治疗活动性炎性疾病，可以继续使用柳氮磺吡啶，该药是二氢叶酸合成酶抑制剂，可导致叶酸缺乏，服用该药期间应同时服用 0.4mg 以上的叶酸，从而避免增加胎儿不良结局的风险。而对于免疫抑制剂，在妊娠期通常会选择硫唑嘌呤^[90]，该药

虽然不会增加致畸风险，但可能增加妊娠并发症的风险，包括低出生体重儿、早产和黄疸。

推荐意见 4.4：妊娠期可继续使用TNF- α 抑制剂，使用持续时间取决于具体药物和对个体患者的利弊权衡。

培塞利珠单抗分子结构不含Fc段，从而几乎不通过胎盘主动转运，因此妊娠期全程可继续使用^[91]；妊娠晚期应停用英夫利西单抗、阿达木单抗和依那西普^[92]，但是如果个体患者的疾病控制获益超过潜在风险，必要时可延长使用到更大孕龄。持续使用TNF- α 阻滞剂可能增加新生儿感染风险；但现有资料显示，宫内暴露后，新生儿感染风险并未出现有统计学意义的明显升高。宫内暴露于TNF- α 抑制剂的婴儿在6月龄内不可接种活疫苗，其中包括轮状病毒活疫苗和卡介苗。但可以按标准程序接种灭活疫苗。

问题 5：RA 患者产后如何管理？

推荐意见 5：对于产褥期病情未活动的患者，可继续使用妊娠期的用药方案。对于产褥期发作或极可能发作的患者，可恢复孕前的治疗方案，哺乳患者需要进行药物调整。

问题 6：产后药物治疗可否哺乳？

推荐意见 6.1：哺乳期间可启用或继续使用TNF- α 抑制剂、阿巴西普、利妥昔单抗和托珠单抗等生物制剂。这些生物制剂是大分子，因此进入母乳的量很少，且它们不太可能被新生儿口服吸收。

推荐意见 6.2：非选择性的NSAIDs布洛芬优先在哺乳期使用，选择性的COX-2抑制剂哺乳期禁用。

推荐意见 6.3：哺乳期患者使用柳氮磺吡啶，对健康的足月新生儿可正常哺乳，但对早产儿、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患儿以及高胆红素血症患儿哺乳需谨慎。

柳氮磺吡啶及其代谢物可排泄至乳汁，可能会影响乳儿。服用大剂量柳氮磺吡啶(3.0g/d)并母乳喂养，婴儿可能出现出血性腹泻。当母乳喂养的婴儿出现顽固性腹泻或出血性腹泻时，患者应暂停哺乳或停用柳氮磺吡啶。

五、妊娠合并风湿性疾病的药学监护要点

观察疾病活动，评估药物疗效，根据疾病活动度及并发症调整治疗方案；动态监测胎儿发育情况；监测药物不良反应。

围妊娠期药物的使用需兼顾维持母亲病情稳定及保证胎儿安全两方面

问题，根据妊娠不同阶段、母亲病情、药物安全性及药物是否通过胎盘屏障等多方面因素，及时调整治疗方案。根据《风湿性疾病患者围妊娠期药物使用规范》^[93]，备孕期和妊娠期避免使用吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、沙利度胺、雷公藤、环磷酰胺等药物，在计划妊娠前建议停药 3~6 个月，使用来氟米特的女性需停药 2 年以上或使用螯合剂将血药浓度降至 0.02mg/L 以下方可妊娠。

监测药物的不良反应：

1. 使用糖皮质激素时监测血糖、血压及血电解质水平，定期评估骨质疏松的风险，必要时补充钙剂及维生素 D。
2. 使用羟氯喹时，进行眼科检查，评估眼科相关风险。
3. 使用他克莫司用药期间应监测肾毒性、血糖和血压。
4. 使用环孢素需监测肾功能、血压及感染相关指标。
5. 在孕 20~30 周间使用 NSAIDs，注意监测羊水量，胎儿肾功能。
6. 肝素类药物不良反应包括出血、血小板减少、肝功能损害、骨质疏松等不良反应，其中最常见的不良反应为出血，较严重的不良反应为肝素诱导的血小板减少。在使用抗凝药时需密切注意观察与出血相关的临床症状的变化，观察可疑出血迹象，如手术切口出血、阴道出血、皮肤黏膜出血、牙龈出血、咯血或呕血、黑便及尿色变红等。

六、风湿性疾病患者围产期应避免使用的药物

围产期药物的使用需兼顾维持母亲病情稳定及保证胎儿安全两方面问题，根据妊娠不同阶段、母亲病情、药物安全性及药物是否通过胎盘屏障等多方面因素，及时调整治疗方案。根据《风湿性疾病患者围妊娠期药物使用规范》^[93]，备孕期和妊娠期避免使用吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、沙利度胺、雷公藤、环磷酰胺等药物，在计划妊娠前建议停药 3~6 个月，使用来氟米特的女性需停药 2 年以上或使用螯合剂将血药浓度降至 0.02mg/L 以下方可妊娠。

七、风湿性疾病患者妊娠期哺乳期治疗药物推荐

风湿性疾病患者使用的药物包括免疫抑制剂、非甾体类抗炎药、抗凝药及 TNF- α 抑制剂等生物制剂，关于这些药物在孕前、妊娠期间、母乳暴

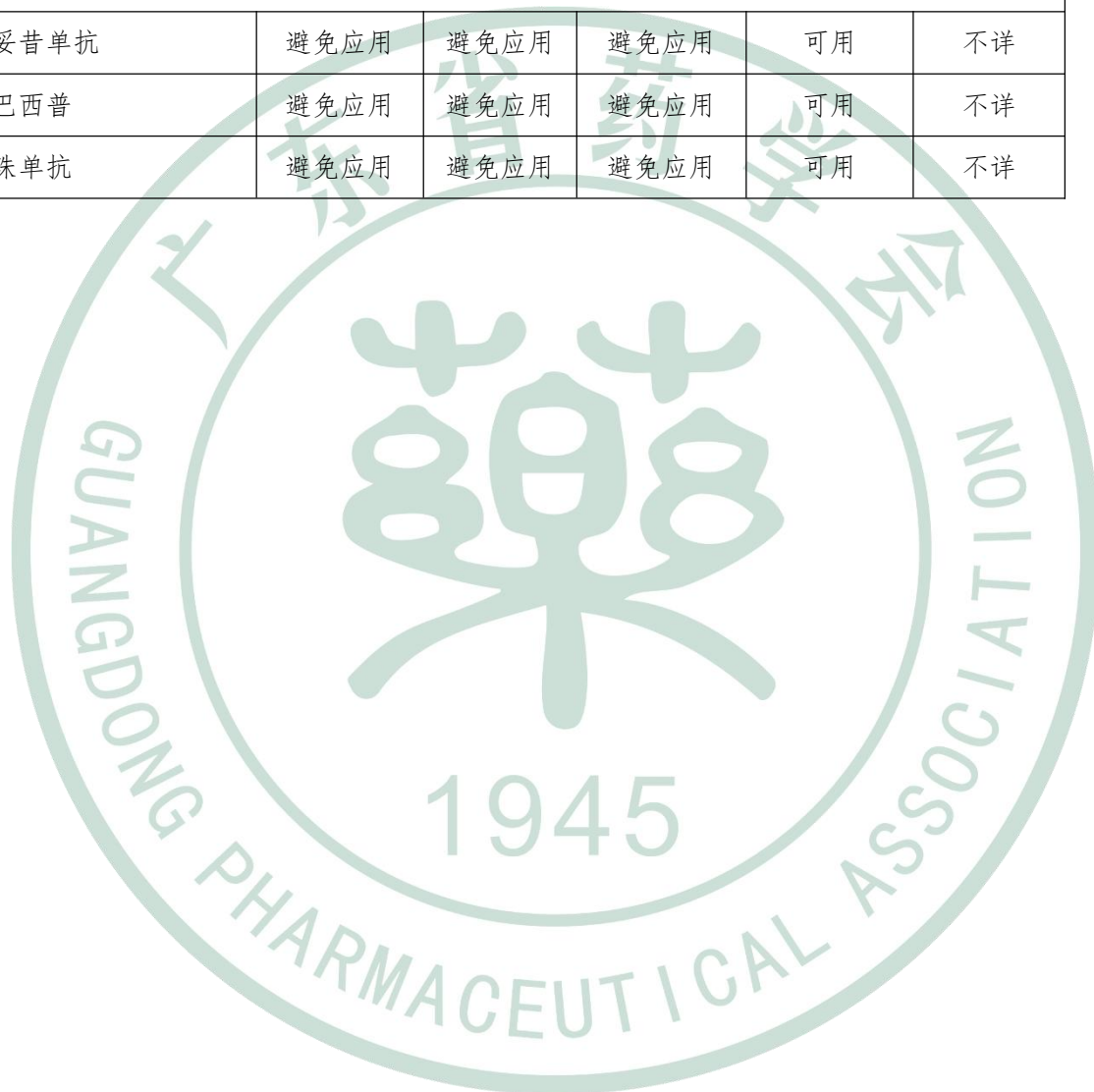
露和父亲暴露的相容性的建议参考 2023 年英国风湿病学会指南《妊娠期和哺乳期用药指南：风湿病学实践中使用的合并症药物》^[94]推荐意见，具体见表 1。

本专家共识基于目前已有的循证医学证据为妊娠合并风湿性疾病患者围生期包括备孕期、妊娠期及围产期药物治疗管理提供了一般性建议，其中关于妊娠期及哺乳期抗风湿性疾病药物的使用大多数涉及到超说明书用药，临床医生应根据疾病、孕周、母亲和胎儿安全性等综合考虑收益和风险选择合适的治疗方案并向患者说明情况，在患者充分理解后，签署书面的知情同意，参照所在医疗机构超说明书用药途径管理。

表 1. 妊娠期和哺乳期药物使用总结

药物	孕前	孕早期	孕中/晚期	哺乳期	父亲
非甾体抗炎药(NSAIDs)					
非选择性 NSAIDs	可用	可用	可用 (30 周前)	可用	可用
选择性 COX-2 抑制剂	避免应用	避免应用	避免应用	避免应用	可用
糖皮质激素					
泼尼松龙	可用	可用	可用	可用	可用
甲泼尼龙	可用	可用	可用	可用	可用
止痛药					
对乙酰氨基酚	可用	可用	可用	可用	可用
曲马多	避免应用	避免应用	可用	可用	可用
抗血小板药					
低剂量阿司匹林	可用	可用	可用	可用	可用
氯吡格雷	可用	可用	可用	可用	可用
抗凝药					
低分子肝素	可用	可用	可用	可用	可用
华法林	避免应用	避免应用	仅限特殊情况使用	可用	可用

磺达肝癸钠	可用	可用	可用	可用	可用
免疫抑制剂					
硫唑嘌呤	可用	可用	可用	可用	可用
环孢素	可用	可用	可用	可用	可用
他克莫司	可用	可用	可用	可用	可用
TNF- α 抑制剂					
利妥昔单抗	避免应用	避免应用	避免应用	可用	不详
阿巴西普	避免应用	避免应用	避免应用	可用	不详
托珠单抗	避免应用	避免应用	避免应用	可用	不详



参考文献

- [1] Wang Z Q, Li M T, Zhao J L, *et al.* 220 Clinical characteristics and remission of patients with systemic lupus erythematosus in China: Results from SLE treatment and research group (CSTAR) registry with a real-time collecting system[C]//Abstracts. Lupus Foundation of America, 2019: A164.1-A164.
- [2] Castro-Gutierrez A, Young K, Bermas B L. Pregnancy and management in women with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Med Clin North Am*, 2021,105(2):341-353.
- [3] Rees F, Doherty M, Grainge M J, *et al.* The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies[J]. *Rheumatology*, 2017,56(11):1945-1961.
- [4] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2020,59(3):172-185.
- [5] 刘俊涛, 曾小峰. 2022 中国系统性红斑狼疮患者生殖与妊娠管理指南[J]. *中华内科杂志*, 2022,61(11):1184-1205.
- [6] Lateef A, Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy[J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2017,43(2):215-226.
- [7] Davis-Porada J, Kim M Y, Guerra M M, *et al.* Low frequency of flares during pregnancy and post-partum in stable lupus patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020,22(1):52.

- [8] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, *et al.* Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies[J]. *Teratology*, 2000,62(6):385-392.
- [9] Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts[J]. *CMAJ*, 2011,183(7):796-804.
- [10] Guller S, Kong L, Wozniak R, *et al.* Reduction of extracellular matrix protein expression in human amnion epithelial cells by glucocorticoids: A potential role in preterm rupture of the fetal membranes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995,80(7):2244-2250.
- [11] Lockwood C J, Radunovic N, Nastic D, *et al.* Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy[J]. *J Perinat Med*, 1996,24(3):243-251.
- [12] Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, *et al.* Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006,8(3):209.
- [13] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024,83(1):15-29.
- [14] Saarikoski S, Seppälä M. Immunosuppression during pregnancy: Transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1973,115(8):1100-1106.
- [15] Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, *et al.* Pregnancy outcome after cyclosporine therapy

during pregnancy: A meta-analysis[J]. *Transplantation*, 2001,71(8):1051-1055.

[16] Jain A, Venkataramanan R, Fung J J, *et al.* Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus[J]. *Transplantation*, 1997,64(4):559-565.

[17] Jain A B, Shapiro R, Scantlebury V P, *et al.* Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: A single center's experience[J]. *Transplantation*, 2004,77(6):897-902.

[18] Kitada A, Nakai T, Fukui S, *et al.* Safety of tacrolimus use during pregnancy and related pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective single-center analysis in Japan[J]. *Lupus*, 2023,32(3):352-362.

[19] Levy R A, Vilela V S, Cataldo M J, *et al.* Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: Double-blind and placebo-controlled study[J]. *Lupus*, 2001,10(6):401-404.

[20] Clowse M E B, Magder L, Witter F, *et al.* Hydroxychloroquine in lupus pregnancy[J]. *Arthritis Rheum*, 2006,54(11):3640-3647.

[21] Izmirly P, Saxena A, Buyon J P. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017,29(5):467-472.

[22] Klinger G, Morad Y, Westall C A, *et al.* Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases[J]. *Lancet*, 2001,358(9284):813-814.

[23] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, *et al.* Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: A study of one hundred thirty-three cases

compared with a control group[J]. *Arthritis Rheum*, 2003,48(11):3207-3211.

[24] Chambers C D, Johnson D L, Xu R H, *et al*. Birth outcomes in women who have taken hydroxychloroquine during pregnancy: A prospective cohort study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022,74(4):711-724.

[25] Paskulin G A, Gazzola Zen P R, de Camargo Pinto L L, *et al*. Combined chemotherapy and teratogenicity[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2005,73(9):634-637.

[26] Murthy R K, Theriault R L, Barnett C M, *et al*. Outcomes of children exposed *in utero* to chemotherapy for breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2014,16(6):500.

[27] Skalko R G, Gold M P. Teratogenicity of methotrexate in mice[J]. *Teratology*, 1974,9(2):159-163.

[28] Buckley L M, Bullaboy C A, Leichtman L, *et al*. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother[J]. *Arthritis Rheum*, 1997,40(5):971-973.

[29] Chakravarty E F, Sanchez-Yamamoto D, Bush T M. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: A survey of practice patterns and pregnancy outcomes[J]. *J Rheumatol*, 2003,30(2):241-246.

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

[31] Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, *et al*. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services[J]. *Am J Med*

Genet A, 2012,158A(3):588-596.

[32] Fukushima R, Kanamori S, Hirashiba M, *et al.* Teratogenicity study of the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor and protein tyrosine kinase inhibitor Leflunomide in mice[J]. *Reprod Toxicol*, 2007,24(3-4):310-316.

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

[34] Petri M, Landy H, Clowse M E B, *et al.* Belimumab use during pregnancy: A summary of birth defects and pregnancy loss from belimumab clinical trials, a pregnancy registry and postmarketing reports[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023,82(2):217-225.

[35] Sammaritano L R, Bermas B L, Chakravarty E E, *et al.* 2020 American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis Care Res*, 2020,72(4):461-488.

[36] Chakravarty E F, Murray E R, Kelman A, *et al.* Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab[J]. *Blood*, 2011,117(5):1499-1506.

[37] Nahal S K, Selmi C, Gershwin M E. Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus[J]. *J Autoimmun*, 2018,93:16-23.

[38] George J M, Reier C E, Lanese R R, *et al.* Morphine anesthesia blocks Cortisol and growth hormone response to surgical stress in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974,38(5):736-741.

[39] Lamberts S W, Bruining H A, de Jong F H. Corticosteroid therapy in severe illness[J]. *N*

Engl J Med, 1997,337(18):1285-1292.

[40] Yong S L, Coulthard P, Wrzosek A. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012,12:CD005367.

[41] 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023,39(4):289-296.

[42] 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, 2016,55(9):1693-1697.

[43] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, *et al.* The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. Ann Rheum Dis, 2016,75(5):795-810.

[44] Gardiner S J, Begg E J. Breastfeeding during tacrolimus therapy[J]. Obstet Gynecol, 2006,107(2 Pt 2):453-455.

[45] Thorne J C, Nadarajah T, Moretti M, *et al.* Methotrexate use in a breastfeeding patient with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2014,41(11):2332.

[46] Wiernik P H, Duncan J H. Cyclophosphamide in human milk[J]. Lancet, 1971,1(7705):912.

[47] Tektonidou M G, Andreoli L, Limper M, *et al.* EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults[J]. Ann Rheum Dis, 2019,78(10):1296-1304.

[48] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. N Engl J Med, 2018,378(21):2010-2021.

[49] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2020,23(8):517-522.

[50] Naimi A I, Perkins N J, Sjaarda L A, *et al.* The effect of preconception-initiated low-dose aspirin on human chorionic gonadotropin-detected pregnancy, pregnancy loss, and live birth: Per protocol analysis of a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2021,174(5):595-601.

[51] Sciascia S, Hunt B J, Talavera-Garcia E, *et al.* The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016,214(2):273.e1-273.e8.

[52] Lewden B, Vial T, Elefant E, *et al.* Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: Results of a French collaborative study[J]. J Rheumatol, 2004,31(12):2360-2365.

[53] Duan J N, Ma D, Wen X T, *et al.* Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis[J]. Lupus, 2021,30(7):1163-1174.

[54] Jiang Y, Chen Z R, Chen Y T, *et al.* Low-dose aspirin use during pregnancy may be a potential risk for postpartum hemorrhage and increased blood loss: A systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2023,5(4):100878.

[55] Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, *et al.* Pregnancy outcome following *in utero* exposure to hydroxychloroquine: A prospective comparative observational study[J]. Reprod

Toxicol, 2013,39:58-62.

[56] 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.

[57] Sperber K, Hom C, Chao C P, *et al.* Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2009,7:9.

[58] Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, *et al.* Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: A descriptive cohort study[J]. Lupus, 2015,24(13):1384-1391.

[59] 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022,61(9):1000-1007.

[60] Naimi A I, Perkins N J, Sjaarda L A, *et al.* The effect of preconception-initiated low-dose aspirin on human chorionic gonadotropin-detected pregnancy, pregnancy loss, and live birth: Per protocol analysis of a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2021,174(5):595-601.

[61] Bistervels I M, Buchmüller A, Wiegers H M G, *et al.* Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): An open-label, multicentre, randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2022,400(10365):1777-1787.

[62] Toubi E, Kessel A, Rosner I, *et al.* Quinacrine added to ongoing therapeutic regimens attenuates anticardiolipin antibody production in SLE[J]. Lupus, 2003,12(4):297-301.

[63] Riancho-Zarrabeitia L, Lopez-Marin L, Cacho P M, *et al.* Treatment with low-dose

prednisone in refractory obstetric antiphospholipid syndrome: A retrospective cohort study and meta-analysis[J]. *Lupus*, 2022,31(7):808-819.

[64] Arachchillage D R J, Machin S J, Mackie I J, *et al.* Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2015,113(1):13-19.

[65] Sammaritano L R, Bermas B L, Chakravarty E E, *et al.* 2020 American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020,72(4):529-556.

[66] van Hoorn M E, Hague W M, van Pampus M G, *et al.* Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: The FRUIT-RCT[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016,197:168-173.

[67] Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2012,120(6):1514-1521.

[68] Yang Z Y, Shen X L, Zhou C Q, *et al.* Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Lupus*, 2021,30(1):70-79.

[69] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(21):2010-2021.

[70] Riancho-Zarrabeitia L, Lopez-Marin L, Cacho P M, *et al.* Treatment with low-dose prednisone in refractory obstetric antiphospholipid syndrome: A retrospective cohort study

and meta-analysis[J]. *Lupus*, 2022,31(7):808-819.

[71] Andreoli L, Bertias G K, Agmon-Levin N, *et al.* EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017,76(3):476-485.

[72] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(21):2010-2021.

[73] Hirsh J, Guyatt G, Albers G W, *et al.* Executive summary: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)[J]. *Chest*, 2008,133(6 Suppl):71S-109S.

[74] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. *中华围产医学杂志*, 2020,23(8):517-522.

[75] Yelnik C M, Lambert M, Drumez E, *et al.* Bleeding complications and antithrombotic treatment in 264 pregnancies in antiphospholipid syndrome[J]. *Lupus*, 2018,27(10):1679-1686.

[76] De Carolis S, Salvi S, Botta A, *et al.* The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: Our series and review of the literature[J]. *Autoimmun Rev*, 2014,13(2):103-107.

[77] Donofrio M T, Moon-Grady A J, Hornberger L K, *et al.* Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*,

2014,129(21):2183-2242.

[78] 方霖楷, 黄彩鸿, 谢雅, 等. 类风湿关节炎患者实践指南[J]. 中华内科杂志, 2020,59(10):772-780.

[79] Smolen J S, Landewé R B M, Bergstra S A, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023,82(1):3-18.

[80] Viswanathan M, Treiman K A, Kish-Doto J, *et al.* Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: An updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. *JAMA*, 2017,317(2):190-203.

[81] De-Regil L M, Peña-Rosas J P, Fernández-Gaxiola A C, *et al.* Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015,2015(12):CD007950.

[82] Stone S, Khamashta M A, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: Is there a link?[J]. *Drug Saf*, 2002,25(8):545-551.

[83] Chambers C D, Johnson D L, Xu R H, *et al.* Birth outcomes in women who have taken hydroxychloroquine during pregnancy: A prospective cohort study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022,74(4):711-724.

[84] Grim J, Chládek J, Martínková J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003,42(2):139-151.

[85] Buckley L M, Bullaboy C A, Leichtman L, *et al.* Multiple congenital anomalies

associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother[J]. *Arthritis Rheum*, 1997,40(5):971-973.

[86] Neville C E, McNally J. Maternal exposure to leflunomide associated with blindness and cerebral palsy[J]. *Rheumatology*, 2007,46(9):1506.

[87] Kozer E, Nikfar S, Costei A, *et al.* Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002,187(6):1623-1630.

[88] Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, *et al.* Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions[J]. *CMAJ*, 2014,186(5):E177-E182.

[89] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, *et al.* Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: A study of one hundred thirty-three cases compared with a control group[J]. *Arthritis Rheum*, 2003,48(11):3207-3211.

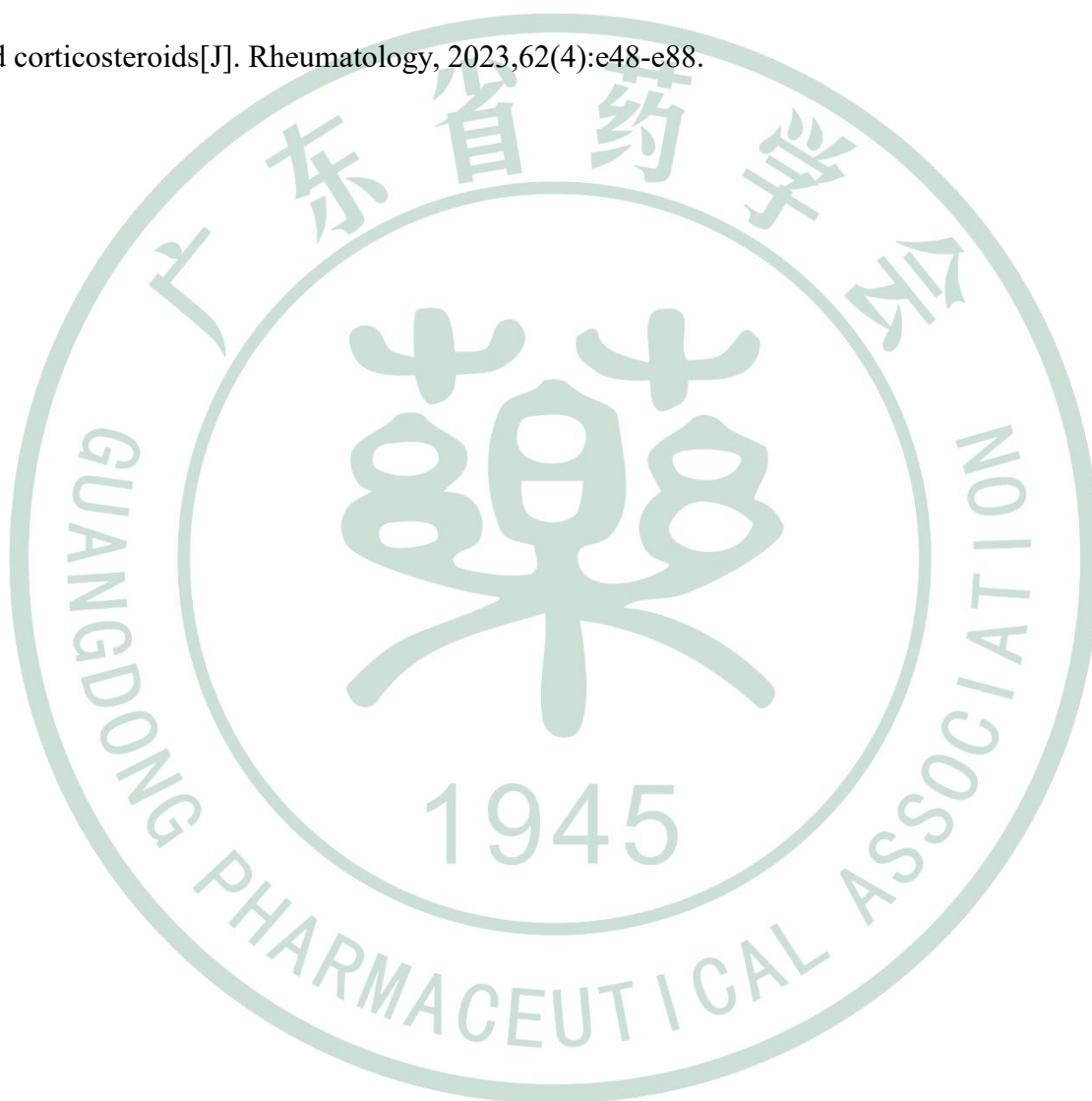
[90] Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, *et al.* Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006,8(3):209.

[91] R egg L, Pluma A, Hamroun S, *et al.* EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2025,84(6):910-926.

[92] 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*, 2016,55(9):1693-1697.

[93] 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.

[94] 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, 2023,62(4):e48-e88.



起草专家组

顾问:

陈敦金	广州医科大学附属第三医院	主任医师
陈晞明	广州医科大学附属第三医院	主任医师
陈孝	中山大学附属第一医院	主任药师
侯连兵	南方医科大学南方医院	主任药师
刘世霆	南方医科大学南方医院	主任药师
严鹏科	广州医科大学附属第三医院	主任药师
郑志华	广东省药学会	主任药师
张建瑜	广州医科大学附属第三医院	主任医师

执笔:

袁中文	广州医科大学附属第三医院	副主任中药师
梅峥嵘	广州医科大学附属第三医院	主任药师

成员(以姓氏拼音为序):

陈杰	中山大学附属第一医院	主任药师
陈文瑛	南方医科大学第三附属医院	主任药师
陈艳芳	广州医科大学附属市八医院	主任药师
郭丹	南方医科大学第五附属医院	主任药师
郭惠娟	深圳市宝安区妇幼保健院	主任药师
郭洁文	广州医科大学附属中医医院	主任药师
何艳玲	广州医科大学附属妇女儿童医疗中心	主任药师
何玉文	广州医科大学附属第一医院	主任药师
何志晖	和祐医院	主任医师
黄汉辉	广州医科大学附属第三医院	副主任药师
黄莉萍	南方医科大学南方医院	主任医师
黄素然	东莞市人民医院	主任医师
黄泳华	江门市中心医院	主任医师
简晓顺	广州医科大学附属肿瘤医院	主任药师
蒋绍艳	深圳市妇幼保健院	主任药师

靳瑾	南方医科大学珠江医院	主任医师
李筠	广东药科大学附属第一医院	主任医师
李丽明	广州医科大学附属中医医院	主任中医师
林广庆	广州医科大学附属第三医院	副主任药师
林卓慧	广州市荔湾中心医院	副主任药师
刘斌峰	深圳市龙岗区妇幼保健院	副主任药师
刘春霞	中山大学孙逸仙纪念医院深汕中心医院	主任药师
莫小兰	广州医科大学附属妇女儿童医疗中心	主任药师
丘峻朝	广州医科大学附属第五医院	副主任药师
孙银香	珠海市人民医院	主任药师
谭湘萍	广州医科大学附属第三医院	主任药师
王茜	广州市番禺区何贤纪念医院	主任药师
王勇	南方医科大学珠江医院	主任药师
王勇	广东省药学会	副主任药师
王志坚	广州医科大学附属第三医院	主任医师
吴良芝	广东省第二人民医院	主任医师
肖大立	广东省妇幼保健院	副主任药师
严鹏科	广州医科大学附属第三医院	主任药师
杨晨	中国人民解放军南部战区总医院	主任药师
杨小红	珠海市妇幼保健院	主任医师
杨威	中山大学附属第一医院	副主任药师
余琳	广州医科大学附属第三医院	主任医师
于红宇	广州市番禺区何贤纪念医院	主任药师
赵颖	广州中医药大学第一附属医院	主任医师
曾泗宇	南方医科大学第八附属医院	主任药师
张志东	暨南大学附属第一医院	主任药师
钟超	深圳市光明区人民医院	主任药师
周晓虹	广州市第一人民医院	主任药师
周永恒	广州医科大学附属第四医院	副主任药师

秘书：

黄汉辉	广州医科大学附属第三医院	副主任药师
刘少志	广州医科大学附属第三医院	主管药师
殷锦锦	广州医科大学附属第三医院	主管药师

