

## 炎症性肠病患者的妊娠相关问题

戴萌, 金雷, 熊毅敏, 徐维田, 郑国荣

### 背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 好发于育龄期, 许多IBD患者虽期望妊娠, 却因缺乏相关知识而选择不育; 因担心药物不良反应而拒绝用药, 却不知疾病活动期如无积极干预, 可能导致更为严重的妊娠结局。而且目前我国并没有对IBD妊娠患者的治疗指导意见及缺乏相关研究。

戴萌, 熊毅敏, 徐维田, 郑国荣, 广州军区武汉总医院消化内科 湖北省武汉市 430000

金雷, 湖北省第三人民医院消化内科 湖北省武汉市 430000

作者贡献分布: 本文综述由戴萌、金雷、徐维田及郑国荣完成; 熊毅敏审校。

通讯作者: 金雷, 主治医师, 430000, 湖北省武汉市中山大道26号, 湖北省第三人民医院消化内科. 15634619@qq.com  
电话: 027-83743302

收稿日期: 2015-11-16  
修回日期: 2015-11-29  
接受日期: 2015-12-15  
在线出版日期: 2016-01-28

### Pregnancy related problems in inflammatory bowel disease

Meng Dai, Lei Jin, Yi-Min Xiong, Wei-Tian Xu, Guo-Rong Zheng

Meng Dai, Yi-Min Xiong, Wei-Tian Xu, Guo-Rong Zheng, Department of Gastroenterology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Lei Jin, Department of Gastroenterology, the Third General Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Lei Jin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Third General Hospital of Hubei Province, 26 Zhongshan Road, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 15634619@qq.com

Received: 2015-11-16  
Revised: 2015-11-29  
Accepted: 2015-12-15  
Published online: 2016-01-28

### 同行评议者

张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

### Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) often

affects the young population and is prominent in the reproductive phase of their lives. Women with IBD often experience activation or flare during pregnancy and delivery, which complicates the patients' conditions. The important effects of IBD on pregnancy outcome and the potential need for medical or surgical interventions raise concerns about pregnancy issues. Questions about fertility, pregnancy and breast feeding are often asked by patients. The aim of this review is to discuss fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease and the safety of drugs during pregnancy and lactation. We recommend that clinicians guide patients to eliminate fear, plan conception during stable remission, and accept the individual treatment with the minimum risk, in order to obtain a good pregnancy outcome.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Fertility; Pregnancy; Breast feeding; Delivery

Dai M, Jin L, Xiong YM, Xu WT, Zheng GR. Pregnancy related problems in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 382-389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/382.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.382>

### 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)好发于育龄期, 女性患者在妊娠、分娩期可出现IBD活动或暴发加剧, 使患者病情复杂化。IBD对妊娠结局的影响及育龄患者对药物或手术治疗干预的潜在需求, 使得

IBD患者妊娠问题的关注度逐年提高, 患者也往往就生育、妊娠及母乳喂养问题进行咨询。本文就IBD患者的生育、妊娠及药物安全性进行探讨, 建议临床医生指导患者消除恐惧心理, 于静止期计划受孕, 接受风险最小的个体化治疗, 以获得良好的妊娠结局。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 炎症性肠病; 生育力; 妊娠; 哺乳; 分娩方式

**核心提示:** 炎症性肠病活动期虽然对妊娠结局产生影响, 但如选择于静止期受孕, 则可极大降低这种负面影响。妊娠期如疾病活动应使用药物控制病情发展, 首选5-氨基水杨酸或泼尼松, 重症患者可考虑英夫利昔单抗, 如病情稳定, 于第三孕期开始时停用英夫利昔单抗。

戴萌, 金雷, 熊毅敏, 徐维田, 郑国荣. 炎症性肠病患者的妊娠相关问题. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 382-389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/382.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.382>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 是一种病因和发病机制至今不明的慢性非特异性肠道疾病。近年来我国发病率呈逐年升高趋势。IBD发病年龄高峰为15-30岁, 大约有1/4的患者在诊断时尚未生育。因此妊娠是育龄IBD患者面临的一个重要问题, 包括受孕时机的选择、药物的安全性、分娩方式等。许多IBD患者因缺乏IBD相关知识, 担心流产、早产、胎儿先天畸形等妊娠不良结局而选择不育, 因此临床医生应对IBD的妊娠问题有全面地认识, 才能给患者提供科学、合理的指导, 使其有良好的妊娠结局。因此本文就此作一详细阐述。

## 1 IBD疾病对妊娠的影响

**1.1 IBD对患者生育力的影响** 目前观点认为大部分非活动期IBD患者的生育能力并未受损<sup>[1]</sup>, 但活动期患者的生育力有所下降, 其原因与疾病活动期的发热、腹痛、腹泻、营养不良、精神性交困难、性欲减退、精神抑郁及继

发性闭经等有关<sup>[1,2]</sup>, 尤其存在肛周病变或盆腔脓肿时。

研究<sup>[2,3]</sup>表明活动性CD会致输卵管受损、卵巢功能紊乱、肛周或盆腔疾病引起的性交痛等原因导致生育能力降低。UC的结直肠切除术后回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)明显降低生育率。部分男性患者接受IPAA术后会逆行射精和勃起功能障碍。一些Meta分析认为IPAA手术和药物治疗相比不孕风险增加2-3倍, 可能造成输卵管积水、堵塞、输卵管伞的破坏<sup>[4,5]</sup>。因腹腔镜IPAA手术降低黏连率, 不孕的几率较开放手术小<sup>[6]</sup>, 因而, 对于必须进行手术的育龄女性IBD患者, 应采用回直肠吻合术或采用腹腔镜IPAA手术以维持其生育力, 此外, 有研究<sup>[7]</sup>表明IPAA术后体外受精的成功率和未接受手术的成功一样。

**1.2 IBD疾病活动对妊娠安全的影响** IBD患者疾病活动的不良妊娠结局风险增高, 最常发生的是早产(孕37 wk前), 低出生体质量(low birth weight, LBW)( $<2500$  g)和小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)<sup>[8-12]</sup>, 特别是妊娠期孕妇体质量增加少于12 kg的患者<sup>[9]</sup>。Stephansson等<sup>[11,12]</sup>比较了2010-2011年共2377例CD患者与968202例健康对照者及2637例UC患者与868942例健康对照者。结果发现CD和UC患者都增加了中度早产(孕32-36 wk)、极早产(32 wk之前)、剖宫产、新生儿死亡率以及轻度增加SGA的出生率, 但不增加先天性畸形发生率。一例Meta分析<sup>[13]</sup>研究了5449例CD患者和6559例UC患者对比4614271例健康对照者。其中发现, 早产[患比值比(prevalence odds ratio, POR)] = 1.85, SGA(POR = 1.36), 死胎(POR = 1.57)和先天性畸形(POR = 1.29)的比例增高。但是此研究仍指出因发表偏倚先天性畸形比例增高的可靠性仍值得怀疑。另外在IBD妊娠不良结局的预测指标中, 除了疾病的活动, 还包括IBD家族史, 疾病部位和IBD手术。目前尚不明确什么程度的疾病活动影响妊娠结局, 即使是在疾病活动的患者中仍有正常的妊娠结局, 其原因可能是由于治疗改善了疾病活动对妊娠不良结局的影响, 强调疾病活动需要一个积极的治疗。

**1.3 IBD对分娩方式的影响** 欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)建议分娩方式必须以个人

## ■ 研究前沿

目前IBD活动对妊娠结局的影响尚无权威统计数据, 许多国外关于药物对IBD妊娠安全性的影响的研究, 因疾病活动程度不同的影响致结果差异。另外目前尚无我国IBD妊娠患者疾病对妊娠结局影响及药物治疗的相关研究。

## ■ 相关报道

许多IBD父母会咨询新生儿疫苗的选择, 有研究认为宫腔暴露于免疫抑制剂及生物制剂的新生儿应避免活菌疫苗。本文中同样建议如果母亲在孕晚期接受生物制剂治疗, 必须避免新生儿接种活菌疫苗。

为基础, 坚持产科原则<sup>[14]</sup>。在某些情况下, 如活动性的肛周、会阴或直肠疾病推荐剖宫产。另外IPAA术后患者高度依赖于完整的肛门括约肌, 可考虑剖宫产。重症UC和或需要生物治疗的IBD患者, 有IPAA手术高风险, 应谨慎考虑分娩方式, 但并不是剖宫产的绝对指征。女性CD患者如无肛周及直肠疾病, 从产科的角度可以考虑阴道分娩, 但应避免会阴侧切, 这种干预可能引起肛周感染。

## 2 IBD治疗药物对患者生育力、妊娠安全及哺乳的影响

妊娠期IBD的药物治疗要比普通患者复杂困难得多。由于患者对于药物不良反应的恐惧, 影响了服药的依从性, 治疗前需与患者充分沟通, 现已有足够地证据支持IBD妊娠患者的最大危险因素为疾病活动, 而不是积极的药物治疗可能带来的不良妊娠结局。临床上应根据IBD孕妇的实际病情, 参照美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)关于孕妇药物安全等级划分, 进行药物的个体化治疗。一般来说, 除了甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)和沙利度胺强烈禁止用于妊娠, 大多数IBD治疗药物, 被视为低风险, 目前5-氨基水杨酸(5-amino-2-hydroxybenzoic acid, 5-ASA)或泼尼松是首选治疗。

**2.1 氨基水杨酸类** 氨基水杨酸类药物适用于治疗轻中度UC和维持缓解, 在治疗CD的疗效是有限的。5-ASA, 柳氮磺胺吡啶(salazosulfapyridine, SASP)对女性IBD患者的生育力的负面影响尚未见报道<sup>[15]</sup>。一项包括了642例服用5-ASA妊娠IBD患者的Meta分析<sup>[16]</sup>, 显示先天性畸形、死胎、流产、早产或低出生体质量率与对照组相比没有统计学差异。SASP作为叶酸拮抗剂, 服药同时每天需补充2 mg叶酸, 以减少不良反应。在男性中, SASP治疗可导致精子活力和数量可逆性降低, 转换为5-ASA后可改善, 因此建议男性患者生育前3-4 mo更换药物为5-ASA<sup>[17]</sup>。大多数氨基水杨酸类药物属于FDA B级, 可少量通过胎盘, 目前普遍认为常规剂量的氨基水杨酸制剂包括柳氮磺胺吡啶在孕期使用是安全的, 动物和人类实验数据和近期Meta分析均没有说明有致畸作用<sup>[16]</sup>。对于服用较大剂量5-ASA的妊娠安全性仍需进一步研究。

美沙拉嗪制剂中的安莎科(ASACOL)是覆盖有特殊肠溶包衣, 当pH>7时该包衣崩解。ASACOL的肠溶包衣原料中含有邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)。使用ASACOL患者尿中DBP的平均浓度是非使用者的50倍, 动物试验中有男性泌尿系畸形的风险<sup>[18]</sup>。有研究发现高水平的DBP可能与人类性早熟相关<sup>[19]</sup>。因此, 近期ASACOL从FDA B降至C级, 不宜在妊娠期使用, 而其他美沙拉嗪控释制剂未见有DBP报道。

氨基水杨酸制剂可微量存在于乳汁中, 但仍可用于哺乳期<sup>[20]</sup>。曾有报道母亲使用美沙拉嗪致婴儿出现腹泻<sup>[21]</sup>, 故如发现新生儿腹泻应停止母乳喂养。

**2.2 糖皮质激素** 目前没有发现糖皮质激素对女性的生育力有不良影响, 对男性的尚不明确。所有的糖皮质激素(全身、口服和外用)都可以通过胎盘进入胎儿体内, 但胎盘内有11- $\alpha$ 脱氢酶, 可将泼尼松等短效制剂转化为无活性代谢产物, 该类剂型属B类妊娠用药。地塞米松及倍他米松等长效制剂, 不被代谢可通过胎盘进入胎儿体内, 属C类妊娠用药。因此, 泼尼松更有效地经过胎盘代谢, 使得胎儿体内的量最少而被推荐为首选。动物研究表明妊娠期间口服糖皮质激素增加唇裂风险<sup>[22]</sup>, 但是在人类中没有得到证实。最近的一次大规模的研究包括51973例孕妇在孕早期暴露于糖皮质激素也没有发现颜面部畸形的风险增加<sup>[23]</sup>。但最近的一项在丹麦进行的包括了1996-2002年的超过85000例IBD女性妊娠患者的调查中<sup>[24]</sup>, 孕期全身性使用皮质类固醇的女性中, 严重子痫前期, 未足月胎膜早破及早产的风险增加[危险比(HRs)>7], 但不能排除其为严重疾病活动所致。另外也有在孕晚期使用糖皮质激素致新生儿肾上腺皮质抑制和肾上腺皮质激素的不足的报道<sup>[25]</sup>。因此受孕前1 mo及妊娠早期仍应避免大剂量使用, 并需考虑妊娠期应用糖皮质激素引起妊娠妇女出现高血压、糖尿病、骨质疏松及感染等。因急性发作的影响比药物不良反应更大, 需与患者讨论使用糖皮质激素。对于布地奈德, 仅有1个包括了8例CD患者的回顾性分析, 口服布地奈德6-9 mg/d, 没有发现不良妊娠结局<sup>[26]</sup>。泼尼松和布地奈德经母乳排泄量少, 但为减少胎儿的药物浓度, 建议服药后4 h



哺乳<sup>[27]</sup>.

**2.3 硫唑嘌呤/6-巯基嘌呤 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)/6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)**用于在UC和CD激素依赖性或非难治性患者的维持治疗. 有研究<sup>[28,29]</sup>表明受孕前男性患者口服AZA 3 mo并没有影响精子质量, 与受孕失败和生育力受损无明显相关. 该药物能通过胎盘, 属D类妊娠用药, 且他的代谢物可在胎儿红细胞中检测出. 有研究<sup>[30,31]</sup>表明妊娠期用AZA/6-MP增加早产、LBW和SGA的风险. 然而这些研究并没有排除疾病活动的因素. 最近的对照研究<sup>[29,32-34]</sup>和Meta分析<sup>[35]</sup>认为在孕期中使用AZA和未治疗组对比不良妊娠结局没有增加. 一项前瞻性多中心随访研究的数据<sup>[36]</sup>显示妊娠期使用硫嘌呤类药物未发现对儿童长期发育或免疫功能不利的影响. 对于先天性畸形, 在妊娠过程中AZA安全性仍有争论, 虽然一些研究表明宫内巯基嘌呤暴露和先天畸形之间的关联<sup>[30,37]</sup>, 但尚未在几个较大的研究里复制<sup>[29,31]</sup>. 现已普遍认为IBD疾病活动度对胎儿的影响大于药物本身的影响, 若停药可能会造成疾病复发, 以致产下不良新生儿, 而且有效的临床资料提示妊娠期间使用AZA不会增加妊娠不良反应的发生风险. 当有使用指征时, 妊娠期硫唑嘌呤用量每天不应超过2 mg/kg. 相关研究<sup>[38]</sup>表明, 母乳中有活性成分的6-巯基嘌呤含量很低, 婴儿通过母乳摄入量低.

**2.4 其他免疫抑制剂 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, 引起以中枢神经系统为主的先天畸形, 属X类妊娠用药. 甲氨蝶呤的细胞内的代谢物, 有很长的半衰期, 约需6 wk达到稳定状态或完全清除. 为避免暴露于MTX, 男性和女性患者必须在计划怀孕之前停止MTX至少3 mo, 最好停用6-9 mo<sup>[39]</sup>, 并开始大剂量的叶酸补充. 沙利度胺同样具有胎儿致畸作用, 应禁忌使用, 目前没有数据建议孕前多久停用沙利度胺.

钙调磷酸酶抑制剂用于重度UC的诱导和维持缓解, 大多数数据对他克莫司和环孢素在孕期的使用数据来自移植医学. 环孢素的FDA分级为C级, 一个包括了15项研究共410例孕妇的Meta分析<sup>[40]</sup>没有发现先天性畸形增加的风险, 由于通过哺乳婴儿的血药浓度已达到治疗浓度, 因此哺乳期不推荐使用. 他克莫司为T淋

巴细胞抑制剂, 属C类妊娠用药, 其在妊娠期的安全性尚无达成共识.

**2.5 生物制剂** 生物制剂是用于诱导和维持缓解中度至重度CD和UC. IBD治疗的生物制品包括英夫利昔单抗(IgG1), 阿达木单抗(IgG1), 戈利木单抗(IgG1)和赛妥珠单抗(Fab)等. 胎盘的主动运输转运G类免疫球蛋白, 4个亚类中IgG1具有最高的经胎盘转运率, 这种主动运输从孕13 wk开始显著增高, 第三孕期最高. 目前使用英夫利昔单抗(infliximab, IFX)在IBD治疗中最有经验, 属B类妊娠用药. 小部分男性患者中IFX显示出对精子运动力的影响, 但是精液浓度却增加<sup>[41]</sup>. 有越来越多地证据表明, IFX暴露于妊娠期是低风险的. 一项多中心前瞻性的初步研究中<sup>[42]</sup>, 患者分组暴露于硫嘌呤类药物单药治疗, 抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)药物单药治疗及联合治疗, 研究发现暴露于硫嘌呤或抗TNF治疗组先天性畸形和短期不良妊娠结局无差异. 但是联合治疗组的胎儿第一年感染风险增加. 在IBD妊娠期使用阿达木单抗(ADA)的数据目前仅限于低病例数报道<sup>[42]</sup>, 并未发现不良反应. 赛妥珠单抗(certolizumab pegol, CZP)目前仅在瑞士和美国批准用于治疗IBD, 并划为FDA B级, 有一个包括10例CD患者的小研究<sup>[43]</sup>, 在孕期接受CZP治疗, 未发现先天畸形和不良反应.

IFX和ADA的胎盘主动转运在孕晚期达到峰值, 如果患者处于稳定的缓解期, 考虑在第三孕期的开始时结束生物制剂治疗. 因为新生儿的持续的药物浓度可能导致新生儿潜在免疫抑制或影响儿童免疫系统的发展. 一项包括29例患者的前瞻性研究<sup>[44]</sup>显示第二孕期停用IFX, 并未加重母亲的疾病, 且脐带血中IFX的水平明显降低. 另外, 如果母亲在孕晚期接受IFX治疗, 新生儿必须避免接种活菌疫苗.

### 3 妊娠对IBD疾病活动及自然病程的影响

妊娠期IBD疾病活动主要取决于受孕期的疾病活动, 有研究表明, 患者在缓解期及轻度活动期受孕, 则大多数患者在妊娠期没有复发及出现并发症. Bortoli等<sup>[45]</sup>回顾性对照研究发现, 若受孕时病情处于缓解期, 约70%-80%的UC患者和70%的CD患者在妊娠期间将处于缓解状态, 这与IBD未妊娠患者相同, 即使病情复发也仅为轻度, 而且药物的控制效果良好. 但

#### ■创新盘点

本文综合国内外研究报道, 总结了IBD受孕时机和分娩方式的选择, 活动期是否需要药物干预, 选择何种药物干预, 药物安全性和注意事项, 生物制剂停药时间等问题, 并对其进行阐述及建议.

## ■应用要点

临床医生应对IBD的妊娠问题有全面地认识, 才能给患者进行正确的指导, 使其有良好的妊娠结局. 本文对IBD患者的妊娠相关问题总结及建议, 在临床中较实用.

如果受孕时病情处于活动期, 约50%-70%的UC患者和67%的CD患者在妊娠期间会出现病情加重或呈慢性活动状态, 在头2个孕期观察到更高的再发率<sup>[46,47]</sup>. 故建议患者于静止期受孕.

从长远来看, 妊娠可能对IBD自然病程产生积极作用, 可降低疾病复发率, 减少患者对手术的需求. Riis等<sup>[48]</sup>开展的一项欧洲为期10年针对173例UC和93例CD患者的队列研究显示, 妊娠不仅未影响病变纤维化和狭窄等疾病表型以及手术率, 反而降低了IBD的复发率. 推测这可能与妊娠前后激素水平的变化对纤维化和狭窄形成抑制作用有关. 另有研究<sup>[49]</sup>表明有生育史的CD患者较未生育患者有更少的切除手术要求或二次手术之间时间更长, 并且怀孕后较孕前有更低的复发率, 但是一些特殊因素如吸烟没有被研究及剔除出多变量分析之外<sup>[50]</sup>. 另外一个小的回顾性研究<sup>[51]</sup>分析表明50%的妊娠患者在孕期生活质量提高, 这些结果可能归结为妊娠影响了免疫系统<sup>[52]</sup>.

## 4 结论

IBD患者在孕前、妊娠及哺乳期间治疗的基本原则是: (1)治疗方案个体化; (2)如果无禁忌, 一个有效地治疗不应终止; (3)急性发作必须处理及时、有效; (4)维持期的药物治疗必须充分告知患者治疗的价值与可能出现的风险; (5)尽可能选择对母亲和胎儿的风险最小的药物; (6)疾病稳定期为受孕最佳时间点.

## 5 参考文献

- Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 229-237 [PMID: 9252260 DOI: 10.1016/S0020-7292(97)00088-X]
- van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, Mahadevan U, Mackillop L, Dignass A. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 493-510 [PMID: 21122553 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.07.004]
- Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-19 [PMID: 11781275 DOI: 10.1053/gast.2002.30345]
- Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead

- NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1365-1374 [PMID: 21766164 DOI: 10.1007/s00384-011-1274-9]
- Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-1580 [PMID: 16772310 DOI: 10.1136/gut.2005.090316]
- Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013; 258: 275-282 [PMID: 23360923 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182813741]
- Pabby V, Oza SS, Dodge LE, Hacker MR, Moragianni VA, Correia K, Missmer SA, Fox JH, Ibrahim Y, Penzias A, Burakoff R, Cheifetz A, Friedman S. In Vitro Fertilization Is Successful in Women With Ulcerative Colitis and Ileal Pouch Anal Anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 792-797 [PMID: 25512339 DOI: 10.1038/ajg.2014.400]
- Lin HC, Chiu CC, Chen SF, Lou HY, Chiu WT, Chen YH. Ulcerative colitis and pregnancy outcomes in an Asian population. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 387-394 [PMID: 19809415 DOI: 10.1038/ajg.2009.562]
- Oron G, Yogev Y, Shcolnick S, Hod M, Fraser G, Wiznitzer A, Melamed N. Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2256-2260 [PMID: 22524421 DOI: 10.3109/14767058.2012.684176]
- Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Nagahori M, Yamamoto H, Kimura H, Sako M, Kawaguchi T, Takazoe M, Yamamoto S, Matsui T, Hibi T, Watanabe M. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre study from Japan. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 317-323 [PMID: 21683301 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.02.003]
- Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falconer H, Ekblom A, Sørensen HT, Nørgaard M. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 509-515 [PMID: 20202483 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.02.014]
- Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falconer H, Ekblom A, Sørensen HT, Nørgaard M. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 795-801 [PMID: 20564537 DOI: 10.1002/ibd.21369]
- O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory bowel disease increases risk of adverse pregnancy outcomes: A Meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2750-2761 [PMID: 26070523 DOI: 10.1007/s10620-015-3677-x]
- van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger

- C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107-124 [PMID: 25602023 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju006]
- 15 Di Paolo MC, Paoluzi OA, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M, Spera G, Paoluzi P. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 563-569 [PMID: 11816545 DOI: 10.1016/S1590-8658(01)80108-0]
  - 16 Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271-275 [PMID: 18242053 DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.11.010]
  - 17 Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; 22: 452-455 [PMID: 6114898 DOI: 10.1136/gut.22.6.452]
  - 18 Lyche JL, Gutleb AC, Bergman A, Eriksen GS, Murk AJ, Ropstad E, Saunders M, Skaare JU. Reproductive and developmental toxicity of phthalates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009; 12: 225-249 [PMID: 20183522 DOI: 10.1080/10937400903094091]
  - 19 Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 2011; 24: 115-141 [PMID: 21594692 DOI: 10.2478/s13382-011-0022-2]
  - 20 Silverman DA, Ford J, Shaw I, Probert CS. Is mesalazine really safe for use in breastfeeding mothers? *Gut* 2005; 54: 170-171 [PMID: 15591526 DOI: 10.1136/gut.2004.048058]
  - 21 Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1393-1399 [PMID: 8498418 DOI: 10.1016/S0002-9378(11)90771-6]
  - 22 Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 968-970 [PMID: 14745915 DOI: 10.1002/bdra.10134]
  - 23 Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011; 183: 796-804 [PMID: 21482652 DOI: 10.1503/cmaj.101063]
  - 24 Boyd HA, Basit S, Harpsøe MC, Wohlfahrt J, Jess T. Inflammatory bowel disease and risk of adverse pregnancy outcomes. *PLoS One* 2015; 10: e0129567 [PMID: 26083614 DOI: 10.1371/journal.pone.0129567]
  - 25 Homar V, Grosek S, Battelino T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008; 94: 306-309 [PMID: 18784429 DOI: 10.1159/000151652]
  - 26 Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, Rosenbaum L, Skaros S, Newcomer JR, Kuhlmann RS, Otterson MF, Emmons J, Knox J, Binion DG. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 25-28 [PMID: 18680195 DOI: 10.1002/ibd.20640]
  - 27 Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985; 106: 1008-1011 [PMID: 3998938]
  - 28 Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 15-22 [PMID: 22434610 DOI: 10.1002/ibd.22948]
  - 29 Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M, Baumer P, Cosnes J, Bourreille A, Gendre JP, Seksik P, Blain A, Metman EH, Nisard A, Cadiot G, Veyrac M, Coffin B, Dray X, Carrat F, Marteau P. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198-203 [PMID: 21115547 DOI: 10.1136/gut.2010.222893]
  - 30 Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 647-654 [PMID: 19343728 DOI: 10.1002/bdra.20583]
  - 31 Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O, Malm H, Reuvers-Lodewijks ME, Rost van Tonningen-van Driel MM, Arnon J, Ornoy A, Clementi M, Di Gianantonio E, Koren G, Braunstein R, Berkovitch M. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 696-701 [PMID: 17847119 DOI: 10.1002/bdra.20399]
  - 32 Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, Gomollón F, Rodrigo L, Calvet X, Esteve M, García-Planella E, García-López S, Taxonera C, Calvo M, López M, Ginard D, Gómez-García M, Garrido E, Pérez-Calle JL, Beltrán B, Piqueras M, Saro C, Botella B, Dueñas C, Ponferrada A, Mañosa M, García-Sánchez V, Maté J, Gisbert JP. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 433-440 [PMID: 23318480 DOI: 10.1038/aig.2012.430]
  - 33 Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, Dejaco C. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 95-100 [PMID: 21453877 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.10.005]
  - 34 Shim L, Eslick GD, Simring AA, Murray H, Weltman MD. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2011; 5: 234-238 [PMID: 21575887 DOI: 10.1016/j.crohn.2011.01.009]
  - 35 Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment

# ■ 名词解释

小于胎龄儿: 又称小样儿或宫内生长迟缓。是指出生体质量低于同胎龄正常值的第10百分位数, 或低于同胎龄平均值的2个标准差的新生儿。



## ■同行评价

文章观点明确, 条理清晰, 对于IBD相关的是否可以怀孕及新生儿有无影响等的阐述非常清晰准确, 对于临床医生的指导价值较大, 具有较好的可读性.

- 36 of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 1-8 [PMID: 23259868 DOI: 10.3109/01443615.2012.716106]
- 37 de Meij TG, Jharap B, Kneepkens CM, van Bodegraven AA, de Boer NK. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 38-43 [PMID: 23675854 DOI: 10.1111/apt.12334]
- 38 Nørgård BM. Birth outcome in women with ulcerative colitis and Crohn's disease, and pharmacoepidemiological aspects of anti-inflammatory drug therapy. *Dan Med Bull* 2011; 58: B4360 [PMID: 22142578]
- 39 Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1209-1213 [PMID: 18761704 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x]
- 40 Martínez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 678-684 [PMID: 19772806]
- 41 Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-1055 [PMID: 11374400]
- 42 Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 395-399 [PMID: 15803031 DOI: 10.1097/01.MIB.0000164023.10848.c4]
- 43 A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Highlights in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Digestive Disease Week 2012 May 19-22, 2012 • San Diego, California Special Reporting on: • Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab Induction Therapy in Patients with Moderately to Severely Active UC: PURSUIT-SC • The Future of IBD Therapy: Individualized and Optimized Therapy and Novel Mechanisms • Infliximab Concentration and Clinical Outcome in Patients with UC • Vedolizumab Induction Therapy for UC: Results of GEMINI I, A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter, Phase III Trial • Novel Infliximab and Antibody-to-Infliximab Assays Are Predictive of Disease Activity in Patients with CD • Accelerated Step-Care Therapy with Early Azathioprine Versus Conventional Step-Care Therapy in CD • PIANO: A 1,000-Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women with IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy PLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: William J. Sandborn, MD Chief of the Division of Gastroenterology Director of the UCSD IBD Center UC San Diego Health System La Jolla, California. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2012; 8: 1-24 [PMID: 24847182]
- 44 Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 286-292; quiz e24 [PMID: 23200982 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.011]
- 45 Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, van Baalen O, Vermeulen HG, Smalbraak HJ, Ouwendijk RJ, Hoek AC, van der Werf SD, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 318-321 [PMID: 23103819 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.024]
- 46 Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, Politi P, Ravelli P, Imperiali G, Colombo E, Pera A, Daperno M, Carnovali M, de Franchis R, Vecchi M. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 542-549 [PMID: 17376049 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04754.x]
- 47 Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133: 1106-1112 [PMID: 17764676 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.019]
- 48 Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, D Inca R, Panelli MR, Gisbert JP, Zoli G, López-Sanromán A, Castiglione F, Riegler G, Annese V, Gionchetti P, Prada A, Pont ED, Timmer A, Felley C, Shuhaibar M, Tsianos EV, Dejaco C, Baert FJ, Jess T, Lebech M, Hommes DW, Munkholm P. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 501-512 [PMID: 23855425 DOI: 10.1111/apt.12412]
- 49 Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, Freitas J, Mouzas I, Ruiz Ochoa V, O'Morain C, Odes S, Binder V, Moum B, Stockbrügger R, Langholz E, Munkholm P. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1539-1545 [PMID: 16863558 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00602.x]
- 50 Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekkis PP. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-837 [PMID: 17185356 DOI: 10.1136/gut.2006.108324]
- 51 Agret F, Cosnes J, Hassani Z, Gornet JM, Gendre JP, Lémann M, Beaugier L. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 509-513 [PMID: 15740532 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02384.x]
- 52 Ananthakrishnan AN, Zadvornova Y, Naik AS, Issa M, Perera LP. Impact of pregnancy on health-related quality of life of patients with

inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2012; 13: 472-477 [PMID: 22908973 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00618X]

52 Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani

S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 30-33 [PMID: 10969178 DOI: 10.1016/S0165-5728(00)299-X]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## •消息•

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm))等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》. (郭鹏)





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

