

炎症性肠病妊娠期管理的专家共识意见

中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组

通信作者:钱家鸣,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科
100730, Email: qianjiaming1957@126.com, 电话:010-69155017; 吴开春,空军军医大学
西京消化病医院,西安 710032, Email: kaicwu@fmmu.edu.cn, 电话:029-84771535

【摘要】 炎症性肠病大多于中青年发病,会面临生育问题,故加强妊娠前咨询、优化妊娠期管理可改善不良妊娠结局,提高患者生命质量。本共识基于循证医学依据和Delphi方法,在妊娠前指导和管理、妊娠期管理、分娩方式、哺乳期管理与婴儿疫苗接种共5个方面达成初步共识,为临床工作提供指导。

【关键词】 炎症性肠病; 妊娠; 共识

基金项目: 卫生部行业专项基金(201002020); 国家支撑项目基金(2015BA13B07); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-3-001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.04.003

Consensus on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy

Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Qian Jiaming, Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: qianjiaming1957@126.com, Tel: 0086-10-69155017; Wu Kaichun, Xijing Hospital of Digestive Disease, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China, Email: kaicwu@fmmu.edu.cn, Tel: 0086-29-84771535

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is more common in young and middle-aged people who are in their childbearing age. The management of IBD poses a particular challenge during pregnancy because the health of both the mother and the fetus must be considered. Therefore, pre-pregnancy counseling and optimizing management during pregnancy can improve pregnancy outcomes and quality of life of patients with IBD. Based on evidence-based medicine and Delphi methods, this consensus reached a preliminary consensus on pre-pregnancy guidance and management, management during pregnancy, delivery methods, lactation management and infant vaccination, to provide guidance for clinical practice.

【Key words】 Inflammatory bowel disease; Pregnancy; Consensus

Fund program: Ministry of Health Industry Special Fund (201002020); National Support Project Fund (2015BA13B07); CAMS Initiative for Innovative Medicine (2016-I2M-3-001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.04.003

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类慢性非特异性肠道炎性疾病,主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。IBD大多于中青年发病,患者会面临妊娠问题,故妊娠前指导并优化治疗、妊娠期管理对保障患者和胎儿安全具有重要意义。为此,中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组组织专家撰写、讨论并投票通过下述共识内容。

本共识意见制定采用Delphi程序,专家组由IBD学组及顾问组成员、产科专家与药剂科专家共同组成。根据共识内容模块分成4个研究小组,由各组专家分别进行文献检索、筛选、评价,以确定共识意见需阐明的的问题及推荐方案,再经专家讨论、修改,进行投票并由第3方计票。根据投票结果,专家再次讨论、修改后,进行第2轮投票。最终经各组专家审阅后定稿,达成本共识意见。投票等级分为:a完全赞成(必不可少);b部分赞成,但有一定保留;c赞成,但有较大保留;d不赞成,但有一定保留;e完全不赞成。本共识意见中的推荐等级根据投票结果分为A级指标(强烈推荐),即a得票数 $\geq 80\%$;B级指标(推荐),即a和b得票数相加 $\geq 80\%$;C级指标(建议),即a、b和c得票数相加 $\geq 80\%$;未达C级指标则删除。根据专家投票结果,本共识将推荐等级分为“强烈推荐”、“推荐”和“建议”3个等级。

一、妊娠前指导和管理

(一)妊娠前咨询

1. 有生育计划的女性育龄IBD患者,建议妊娠前咨询相关专家,以获取更好的妊娠结局。(强烈推荐)

(1)IBD患者的生育力:IBD疾病缓解期患者生育力及妊娠结局与普通人群相当^[1-2]。IBD患者生育率减低多与患者主动不生育有关^[3]。Meta分析显示,女性IBD患者主动不生育的比例为14%~18%,明显高于普通女性人群(6%)^[4]。但当IBD疾病活动时,尤其是活动期CD、穿透性疾病行为、有肠道及肛周手术史的患者,由于盆腔解剖结构改变、组织粘连、瘢痕形成等原因导致输卵管梗阻等,会对患者生育力造成较大的影响。其中回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal

anastomosis, IPAA)可使不孕风险增加 2~3 倍^[5-7]。此外,男性 IBD 患者的疾病活动也与受孕困难相关^[8]。

(2)IBD 疾病的遗传性:IBD 的遗传问题也是影响患者生育意愿的原因之一。研究报道 IBD 患者中约 5.5%~22.5% 有 IBD 家族史^[9-10]。阳性家族史是 IBD 发病风险的预测因素,国外资料显示,父母一方患 IBD,其后代 IBD 发病风险较普通人群增加 2~13 倍^[11-12]。如父母双方均患 IBD,其后代 IBD 发病风险 >30%^[13-14]。尽管 IBD 具有遗传倾向,但总体发病率仍很低,不应成为患者主动不育的充分理由。

(3)妊娠前咨询对改善妊娠结局具有重要意义:女性 IBD 患者更多担心治疗药物对胎儿的不良影响,却很少能认识到妊娠期间 IBD 疾病活动对孕妇及胎儿的影响。纳入 145 例 IBD 女性患者的调查发现,1/4 患者认为药物对胎儿的影响比疾病复发更需要关注;1/3 患者相信所有治疗 IBD 的药物均对胎儿有害;约一半患者担心不孕;3/4 患者担心 IBD 会遗传给后代^[15-16]。妊娠期患者治疗依从性常下降,研究报道 UC 和 CD 孕妇在妊娠期服药依从性分别为 59% 和 72%^[17-18]。妊娠前咨询可提高患者妊娠期服药依从性,减少疾病复发,督促患者更好地进行妊娠前管理(如服用叶酸、戒酒和戒烟等)^[19-20]。

妊娠前咨询可通过增加 IBD 患者对生育相关知识的了解,从而减少对生育的顾虑、提高服药依从性、减少疾病复发,有生育计划的 IBD 患者均应接受妊娠前咨询,以优化妊娠前管理。对初次确诊 IBD 的患者,需告知患者在有生育计划时向医生咨询妊娠相关问题。

(二)妊娠时机的选择

2. IBD 患者在疾病缓解期,尤其是在内镜下黏膜愈合状态时妊娠可获得更佳的妊娠结局。因此,对计划妊娠的患者应全面评估病情,尽量在妊娠前进行优化疾病管理。(强烈推荐)

在疾病缓解期受孕的女性 IBD 患者,近 80% 在妊娠期维持缓解状态,疾病复发风险与非妊娠患者相似;而在疾病活动期受孕,1/3 患者在妊娠期间维持原来的疾病活动状态,1/3 疾病活动有所改善,1/3 病情加重^[21-22]。在疾病活动期受孕,妊娠期疾病持续活动风险显著增加^[23]。Miller^[24]对超过 1300 例女性 UC 患者和 700 例 CD 患者的系统回顾研究显示,约 83%CD 和 85%UC 患者正常妊娠,畸形发生率、自然流产和死产的发生率均与健康人群相同。但若妊娠合并 IBD 疾病活动,妊娠不良结局发生率显著增加,如早产(妊娠 37 周之前)、低出生体重儿(low birth weight infant, LBW, <2500 g)、小于胎龄儿(smaller than gestational age, SGA)、新生儿 Apgar 评分低、入住重症监护室的风险、先天性畸形、孕妇血栓栓塞事件和急诊剖宫产等风险增加^[25-32]。来自瑞典的 47 110 例新生儿登记研究发现,IBD 女性患者早产和 LBW 的风险增加,孕期疾病活动的女性患者风险更高^[33]。女性 UC 患者活动期流产发生风险是缓解期患者的 4 倍^[34]。上述研究结果均提示,疾病缓解期是 IBD 女性患者妊娠的恰当时机,对计划妊娠的患者应进行全面客观的评估,在妊娠前取得疾病缓

解对改善妊娠结局有重要意义^[35]。目前较为一致的观点是,至少 3 个月的无糖皮质激素缓解应作为妊娠前的目标。此外,内镜下黏膜愈合是临床结局的重要预测因素^[36],妊娠前达到内镜下黏膜愈合有助于改善妊娠结局^[37]。

(三)妊娠前药物调整

3. 计划妊娠的 IBD 患者如服用的是含有邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)的 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA),建议更换为不含 DBP 的 5-ASA 药物。(强烈推荐)

动物实验显示,DBP 和邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯能够抑制子宫发育,影响神经发育及生长发育^[38]。个案报道及小样本研究均显示,使用含 DBP 的 5-ASA 制剂的患者体内邻苯二甲酸盐代谢物显著升高^[39]。鉴于含 DBP 的 5-ASA 制剂理论上存在致畸可能,建议受孕前尽量使用不含 DBP 的 5-ASA。更换不同制剂时应保证有足够的调整药物及观察疗效的时间,以确保受孕前持续缓解。对在使用含 DBP 的 5-ASA 情况下怀孕的妇女,需个体化处理,是否更换 5-ASA 应考虑患者的意见、胎龄(如在妊娠前 3 个月已用药,更换药物可能已不影响发生畸形的风险)和疾病特点等。

4. 使用甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)维持治疗并有妊娠计划的 IBD 患者(包括男性),建议妊娠前至少停用 MTX 3~6 个月,以将致畸风险降至最低。(推荐)

药代动力学数据显示,MTX 的细胞内代谢物甲氨蝶呤多谷氨酸半衰期的中位数为 1.2~4.3 周,检测不到代谢物的中位数为 10 周^[40]。尽管有使用 MTX 妊娠结局正常的报道^[41],但暴露于 MTX,尤其是妊娠前 3 个月,可发生流产、生长迟缓、死胎和先天性畸形,包括颅面畸形、肢体缺损和中枢神经系统异常等^[42]。系统回顾研究显示,妊娠前 3 个月内有 MTX(5~25 mg/周)暴露史的女性类风湿性关节炎患者,23% 流产,5% 新生儿轻微畸形,66% 活产^[43]。女性和男性患者均应在计划怀孕前至少 3~6 个月停用 MTX。如在使用 MTX 期间意外怀孕并希望继续妊娠者,应立即停用 MTX 并补充大剂量叶酸以降低 MTX 相关不良反应的风险,并同时转诊产科进行咨询和随访^[44]。

5. 目前尚无关于受孕前沙利度胺洗脱所需时间的研究证据,根据该药的药代动力学特征,建议妊娠前至少停用沙利度胺 6 个月以上(包括男性)。(推荐)

沙利度胺对人与动物的一般毒性极低,服用 14 g 并不使人死亡,但对胎儿具有强烈的致畸作用,对人胚胎的致畸剂量为 1 mg/kg 体质量,与四肢、耳、眼和神经管缺陷等主要胎儿畸形有关,新生儿死亡率为 40%^[45]。近期有研究报道,沙利度胺是育龄女性 IBD 患者发生卵巢储备功能下降的独立危险因素,但停药后可逆转^[46]。

6. 男性 IBD 患者备孕期间建议避免使用柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)。备孕期间可继续使用 5-ASA、抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 单克隆抗体、硫唑嘌呤治疗。(强烈推荐)

SASP 可引起男性精子活力和计数的下降,该不良反应

不能通过补充叶酸得以纠正,但停药后可逆^[47]。英夫利西单抗克隆抗体(infliximab, IFX)治疗对男性 IBD 患者精液质量的影响报道不一, Mahadevan 等^[48]的研究显示 IFX 降低精子活力,而 Villiger 等^[49]则报道接受抗 TNF- α 治疗的强直性脊柱炎男性患者精子质量更好。小样本研究显示,接受 IFX 治疗的男性患者其配偶不良妊娠结局无增加^[50]。接受 AZA 治疗的男性 IBD 患者,精子质量和配偶妊娠结局均不受影响^[51-52]。近期研究显示,硫嘌呤类药物维持治疗的 40 例男性 IBD 患者的精液分析包括精液量、精子浓度、精子形态和精子 DNA 片段化水平与健康对照者均无显著差异,但精子的总活力和前进活力较低^[53]。该研究的结果进一步支持男性患者在备孕期间可继续服用硫嘌呤类药物。

二、妊娠期 IBD 的疾病管理

(一)妊娠期 IBD 的治疗

7. 采用 SASP 或 5-ASA 维持疾病缓解的女性患者,妊娠期可继续口服和(或)局部直肠用药。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)。(推荐)

病例报道、以人群为基础的队列研究和 Meta 分析均显示氨基水杨酸类药物不增加妊娠相关不良事件,如异位妊娠、流产等,且无胎儿致畸风险^[54-56]。Meta 分析显示,2200 例使用 5-ASA 的女性妊娠患者发生胎儿先天畸形、死产、自发流产和早产风险并未增高^[55]。UC 患者妊娠期停用 5-ASA 的疾病复发率为 56.3%,而持续用药的疾病复发率为 26.5%(OR = 3.6)^[54]。目前尚无明确直肠用药导致早产、流产的报道。

8. 采用硫嘌呤类药物维持缓解的 IBD 患者,妊娠期可继续口服硫嘌呤类药物。(推荐)

对照研究和 Meta 分析显示,妊娠期 IBD 患者继续服用硫嘌呤类药物与未用该类药物的患者比较, LBW、先天畸形风险没有增加,但早产风险可能增加^[57-59]。早期的研究显示,疾病的活动程度而非使用硫嘌呤类药物与妊娠相关不良事件如早产、LBW 和先天发育异常相关^[60]。近期报道的一项前瞻性队列研究纳入荷兰自 2008 年至 2016 年共 232 例 IBD 女性患者,期间共有 311 次妊娠,35%(108 次)的妊娠暴露于硫嘌呤类药物,研究结果显示,硫嘌呤类药物未增加自发流产、不良分娩以及出生后 1 年内婴儿的感染风险^[61]。硫嘌呤类药物可通过胎盘,一项纳入 30 例服用硫嘌呤类药物的妊娠患者的药代动力学研究显示,妊娠时 6-甲基巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MMP)的代谢途径增强,但未发现增加骨髓或肝脏毒性;代谢产物 6-巯鸟嘌呤(6-thioguanine, 6-TG)在婴儿出生时脐血中的浓度约是母体浓度的一半;该研究还发现 60% 的新生儿存在贫血,提示对于新生儿需常规检测外周血细胞计数^[62]。孕期暴露于硫嘌呤类的婴幼儿长期随访未发现感染风险增加^[63]。

9. 采用抗 TNF- α 单克隆抗体维持缓解的 IBD 患者,妊娠期可继续维持该药治疗。对于 IBD 复发风险较低的妊娠女性,建议妊娠 22 ~ 24 周应用最后一次抗 TNF- α 单克隆抗体治疗;对于停药后不能维持缓解的妊娠患者,必要时考虑在 30 ~ 32 周末次使用,并于产后重新开始使用。对于抗 TNF- α

单克隆抗体与免疫抑制剂联合治疗的患者,建议妊娠期根据患者的个体情况转换为单药治疗。(推荐)

抗 TNF- α 单克隆抗体包括 IFX 和阿达木单抗克隆抗体(adalimumab, ADA)等,抗 TNF- α 药物作为 IgG1 型抗体,在妊娠中晚期可通过胎盘^[64]。研究显示,宫内暴露于抗 TNF- α 药物的新生儿出生时血液中及脐血中的药物浓度明显高于母体药物浓度,抗 TNF- α 药物在婴儿出生后约 6 个月内均可被检测出^[65]。药物对于婴儿的免疫系统发育、疫苗接种效果的影响和感染风险等问题临床广泛关注。2010 年 1 例病例报道,宫内全程暴露于抗 TNF- α 药物的婴儿出生后 3 个月时接种卡介苗,4.5 个月时死于播散性卡介苗感染^[66]。由于孕晚期药物胎盘通过率增高,以及药物潜在的对于疫苗接种免疫反应的影响,多倾向于孕晚期避免使用抗 TNF- α 药物。较大样本量的 PIANO 登记研究的初步结果显示,使用免疫抑制如硫嘌呤类、抗 TNF- α 药物的患者与未使用上述药物的妊娠患者比较,婴儿先天畸形和其他短期不良妊娠结局均无显著差异。然而,宫内暴露于硫嘌呤类药物和抗 TNF- α 联合治疗的婴儿出生后 1 年内的感染风险增高^[67]。因此,妊娠期尽可能避免抗 TNF- α 药物与免疫抑制剂的联合使用。

关于妊娠期母亲和胎儿安全的另一项前瞻性研究显示,对比 IBD 患者妊娠中期停用抗 TNF- α 药物(孕 25 周前)和妊娠晚期继续用药(孕 30 周后)的临床结局,两组患者的复发率、产后继续使用抗 TNF- α 药物治疗的过敏反应或继发失效率、分娩相关结局均无显著差异;婴儿在出生后 1 年内的生长发育、感染风险、过敏、疫苗的不良反应发生率均无显著差异。研究提示,为减少胎儿宫内的抗 TNF- α 药物暴露,妊娠女性 IBD 患者在妊娠中期停用药物是安全的;对于未能实现持续缓解的患者,妊娠期持续应用抗 TNF- α 药物未发现额外增加胎儿的风险^[68]。抗 TNF- α 的不同药物之间在妊娠期的药代动力学存在差异。2018 年一项单中心前瞻性队列研究显示,妊娠期 IBD 女性患者应用抗 TNF- α 药物治疗,包括 IFX 和 ADA,结果在 131 例次妊娠中脐血 IFX 的血药浓度增加幅度明显高于 ADA,提示妊娠晚期 IFX 的胎盘通过率高于 ADA,如 IBD 病情需要,妊娠期可考虑适当延长 ADA 的治疗时间^[69]。

10. 抗整合素 $\alpha 4\beta 7$ 单克隆抗体在妊娠期应用的证据尚不足,仅在充分权衡女性妊娠患者的获益高于风险的前提下考虑使用。(推荐)

维多珠单抗克隆抗体(vedolizumab, VDZ)是抗整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的 IgG1 型人源化单克隆抗体,理论上该药物可通过胎盘,目前 VDZ 对妊娠和胎儿影响的证据报道尚少,仅有小样本临床数据^[70-71],未提示 VDZ 对于妊娠和胎儿存在严重的安全性问题,但仍需更多证据支持。因此,妊娠期使用 VDZ 仅在充分权衡妊娠患者的获益高于风险的前提下使用。

11. 妊娠期 IBD 的药物治需综合患者病情活动程度、既往治疗经过及药物疗效进行调整。妊娠期 UC 患者如在 5-ASA 维持治疗期间出现轻中度疾病活动,可考虑口服 5-ASA 至足量,并联合直肠局部 5-ASA 治疗以诱导病情缓解。如在足量 5-ASA 或硫嘌呤类药物维持治疗期间出现病情中

重度活动,应考虑系统性糖皮质激素或抗 TNF- α 药物诱导病情缓解。(推荐)

不同形式给药(静脉、口服、局部)的糖皮质激素均可通过胎盘,但胎盘可迅速将其转化为活性较低的代谢产物,使胎儿血液中的药物浓度降低。其中,泼尼松、泼尼松龙和甲基泼尼松龙可以有效地被胎盘代谢,可作为糖皮质激素妊娠期用药的首选^[21,72]。有报道,妊娠早期接受糖皮质激素治疗,胎儿唇腭裂的风险增加^[73]。一项基于人群的大样本研究显示,妊娠早期暴露于糖皮质激素的 51 973 例次妊娠中未发现胎儿颌面部畸形的风险增加^[74]。但是,妊娠期间糖皮质激素的长期使用可能增加高血压、糖尿病和先兆子痫等并发症的发生风险^[75]。综合考虑,妊娠期病情中重度活动对妊娠结局的影响超出系统性糖皮质激素、抗 TNF- α 药物的潜在风险,应尽早稳定病情,需结合疾病活动程度、既往治疗经过和所处的妊娠阶段,个体化选择糖皮质激素或抗 TNF- α 药物治疗。糖皮质激素起效迅速,但不能用于长期维持治疗;抗 TNF- α 药物可诱导缓解也可维持缓解,但妊娠晚期胎盘通过率明显增高。

12. 妊娠期 IBD 病情中重度活动且糖皮质激素抵抗的患者,推荐采用抗 TNF- α 药物诱导病情缓解。糖皮质激素抵抗的重度活动性 UC 也可考虑环孢素治疗。(推荐)

如前所述,妊娠期病情活动的风险超出应用抗 TNF- α 药物的潜在风险。值得注意的是,妊娠期应用抗 TNF- α 药物可能出现起效慢、作用弱的表现,与妊娠期药物的分布容积、免疫耐受等机制可能有关。如妊娠超过 37 周出现病情活动且激素抵抗建议提早启动分娩,避免妊娠晚期胎儿暴露于抗 TNF- α 药物。一项 Meta 分析纳入 15 项研究共 410 例妊娠期应用环孢素的患者,结果显示环孢素不增加胎儿先天畸形的发生风险^[76]。IBD 妊娠期应用环孢素的报道仅限于重度活动性 UC,安全性同非妊娠患者。但 UC 病情的重度活动,仍存在早产、LBW 等风险^[77]。

13. 妊娠期 IBD 病情活动经糖皮质激素治疗诱导病情缓解后,对于 5-ASA 不能维持缓解的患者,不建议妊娠期初次使用硫嘌呤类药物,可考虑抗 TNF- α 药物维持缓解。抗 TNF- α 药物诱导 IBD 病情缓解后推荐继续该药物进行维持治疗。(推荐)

对于既往无硫嘌呤类药物服用史的患者,妊娠期初次使用硫嘌呤类药物存在潜在的不良反应的发生风险。尤其是一些具有个体特异性的不良反应如骨髓抑制、急性胰腺炎等,可能对妊娠带来严重的不良后果。对于既往曾服用硫嘌呤类药物有效且无不良反应的患者,妊娠期可根据患者具体情况考虑加用该药,同时还需考虑硫嘌呤类药物的起效时间。如 UC 患者妊娠早期病情中重度活动,在糖皮质激素诱导缓解后,可考虑采用美沙拉嗪维持,如美沙拉嗪不能维持病情缓解,可考虑予抗 TNF- α 药物维持缓解。不推荐在妊娠期初次使用硫嘌呤类药物。

14. 妊娠期 CD 合并肛周病变必须使用抗生素治疗的患者,建议与产科、药剂科共同协商,选择适当的抗生素治疗。(强烈推荐)

甲硝唑、喹诺酮类药物治疗非妊娠期 IBD 合并活动性肛

周病变有效。甲硝唑不增加自发流产、先天畸形风险,既往有妊娠第 2~3 个月暴露于甲硝唑的胎儿出现唇裂的报道^[78-79]。一项纳入 922 例妊娠女性在孕期不同阶段甲硝唑治疗的队列研究显示,不良妊娠结局如先天畸形等风险没有增加^[79]。孕早期使用新型喹诺酮类药物在小样本(35 例)回顾性研究中显示不增加自发流产、先天畸形等风险^[80]。动物实验显示,氟喹诺酮类药物增加骨骼肌肉系统异常的发生风险^[81],该类药物具有骨组织和软骨亲和性,可引起儿童的关节病变。对于妊娠期合并肛周病变的抗生素治疗选择,建议妊娠早期避免使用甲硝唑,尽量避免妊娠期使用喹诺酮类药物。与产科、药剂科医生共同协商,选择适当的抗生素治疗,并充分与患者沟通。

15. 妊娠期 IBD 住院患者需评估静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的发生风险。对于妊娠期出现因病情活动住院治疗、计划性剖宫产或存在其他发生血栓栓塞的高危因素患者,建议考虑采用低分子肝素进行预防性抗凝治疗。(推荐)

妊娠期静脉血栓栓塞风险增高 4~6 倍,且产后 6 周内的发生风险最高^[82-83]。病情活动入院也是 IBD 患者发生 VTE 的危险因素,IBD 患者剖宫产是 VTE 的独立危险因素。《中国住院炎症性肠病患者静脉血栓栓塞症防治的专家共识意见》推荐行剖宫产的妊娠 IBD 患者在住院期间使用抗凝药物预防 VTE,产后出血者慎用^[84]。低分子肝素抗凝治疗在妊娠人群是安全有效的^[85]。

16. 妊娠期 IBD 患者如需急诊手术控制 IBD 并发症,不应单纯考虑妊娠而延误手术。(强烈推荐)

妊娠期 IBD 患者的手术指征与非妊娠期相同。存在急诊手术指征的情况下,无论妊娠所处阶段,都需尽早手术。择期手术治疗的患者可考虑尽量避免妊娠早期和晚期,降低流产和早产风险。对于重度活动性 UC 药物治疗无效的患者,妊娠期可根据患者的具体情况选择临时回肠造口,并根据子宫的大小、结肠病变程度等具体情况选择适宜的方案处理结肠,避免一期吻合带来的术后并发症发生风险^[86]。

(二)妊娠期 IBD 的影像和内镜评估

17. 妊娠期疑诊 IBD 或 IBD 病情复发患者,病情评估的影像检查手段首选肠道超声或无钆造影剂的 MRI 检查。妊娠中晚期,由于胎儿影响肠道超声观察,可考虑行 MRI 检查;如妊娠期确实需行 CT 检查,建议充分权衡利弊后决定。(推荐)

女性妊娠 IBD 患者应尽可能减少放射线接触,仅在放射性检查给患者所带来获益明显高于接触射线、高磁场和对比剂对胎儿可能造成的风险时,才推荐行 CT 或 MRI^[87]。Meta 分析和系统综述指出,肠道超声、MRI、CT 对于诊断 IBD 有相同的准确性^[88-89]。与 CT 检查比较,肠道超声和 MRI 检查无放射线暴露,但对于难以评估的解剖结构,肠道超声准确性稍差^[89-90]。在妊娠 28~30 周后,由于胎儿影响肠道观察,不宜行肠道超声检查。病例对照研究中,无钆造影剂的 MRI 检查在 IBD 妊娠女性患者中具有较可靠的诊断准确性^[91-92]。尽管 MRI 与胎儿不良结局并不明确相关,但接触静电磁场、射

频脉冲的组织热效应和高噪声水平对胎儿的影响尚不完全确定^[87]。另使用钆作为对比造影剂在动物研究中,可能对妊娠产生不良预后^[93]。因此,建议在妊娠期尤其是妊娠早期尽量避免使用钆造影剂。如妊娠期间充分权衡利弊确实需要行 CT 检查,国外相关共识建议累积放射剂量低于 100 mGy,单次检查放射剂量不超过 50 mGy^[94]。

18. 妊娠期疑诊 IBD 或 IBD 病情复发患者,如病情评估确实需要,可在妊娠期行结肠镜检查,首选乙状结肠镜检查,必要时可考虑全结肠镜检查。如临床情况允许,建议尽可能在妊娠中期进行。(推荐)

借鉴欧洲克罗恩和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organization, ECCO)和美国消化内镜协会指南,如指征明确,妊娠期女性可以行消化道内镜检查,如临床情况允许,建议尽可能在妊娠中期进行^[95-96]。IBD 患者妊娠期进行结肠镜检查时,尽量避免仰卧,宜采取左侧卧位,以避免胎儿压迫主动脉和下腔静脉。同时应尽量缩短检查时间。研究表明,胃镜检查是安全有效的,不增加早产风险^[97]。一项前瞻性队列研究纳入 42 例 IBD 妊娠女性行结肠镜检查,内镜相关的母体及胎儿不良预后的风险无增加^[98]。近期女性妊娠期大宗队列研究显示,内镜检查可能增加早产、小于胎龄儿,不增加先天畸形、死产风险,且与所处妊娠阶段无明确相关性^[99]。全结肠镜检查较乙状结肠镜检查增加早产风险,但不增加小于胎龄儿和先天畸形风险^[99]。系统综述表明,妊娠早、中、晚期结肠镜检查是相对安全的^[100]。在病情评估需要的前提下,可考虑在妊娠期行结肠镜检查,不应因为妊娠而盲目拖延和拒绝结肠镜检查,延误诊断和治疗。

19. IBD 患者在妊娠期进行结肠镜检查时,如需麻醉镇静,建议尽量避免苯二氮草类药物,必要时可考虑使用咪达唑仑,并严密监测胎心。(强烈推荐)

IBD 妊娠女性行结肠镜如需要麻醉镇静,哌替啶和芬太尼在妊娠期可安全使用^[95-96]。一项 Meta 分析共包括超过 100 万例妊娠患者,显示苯二氮草类药物不增加致畸风险,但病例对照研究显示腭裂风险增高 2 倍^[101],因此建议尽量在妊娠早期避免使用苯二氮草类药物。如哌替啶及芬太尼不足以满足镇静要求,权衡利弊的情况下,可选择短效药物如咪达唑仑,优于其他苯二氮草类药物^[96]。应用上述镇静药物时需密切监测胎儿心率。

三、分娩方式的选择

20. 对于女性妊娠 IBD 患者,推荐基于产科考量,并由产科、消化内科及胃肠外科等组成的多学科团队讨论共同决定分娩方式(强烈推荐)。

影响妊娠 IBD 女性分娩方式的因素众多,包括疾病活动度、既往手术史、是否合并肛周病变、药物使用等病情评估,产科考量,以及患者意愿等。目前,多数基于人群的队列研究及系统综述发现,IBD 女性妊娠剖宫产的比例是非 IBD 患者的 1~2 倍^[26,29,102-103]。部分患者或医师因担心经阴道分娩可能导致肛周损害而主动选择剖宫产术,但目前尚无足够证据证明经阴道分娩导致肛周病变或影响疾病自然病

程^[104-106]。一项问卷调查发现,在对 IBD 女性患者妊娠特殊性的认识上,胃肠专科医生和妇产科医生之间亦存在差异^[107]。因此,参考国外相关共识推荐通过基于产科考量的多学科综合评估决定分娩方式^[94-95]。

21. 对于伴有活动性肛周疾病或直肠受累的妊娠女性 CD 患者,推荐剖宫产,以降低肛周损伤风险。对于接受回肠储袋肛管吻合术(IPAA)或回肠-直肠吻合术的妊娠女性 IBD 患者,建议在咨询产科和外科医生的情况下,考虑行剖宫产手术,以降低肛门括约肌损伤风险。(强烈推荐)

近期一项研究分析了 IBD 女性患者剖宫产的指征,其中 UC 合并 IPAA 史、CD 合并肛周病变是最常见的需剖宫产手术的危险因素^[108]。多项回顾性研究发现,与剖宫产相比,经阴道分娩并未增加肛周病变的发生^[105,109]。近期的一项系统综述也发现,经阴道分娩未明显增加肛周病变复发及复发率,但约 2/3 的活动性肛周病变患者阴道分娩后肛周病变加重^[103]。2 项小样本研究分析了肠道存在活动性病变更患者产后预后情况,发现产后疾病进展,但 2 年随访期内经阴道分娩及剖宫产患者之间无显著差异^[109-110]。

国外指南推荐 IPAA 是剖宫产的相对指征之一,建议在多学科讨论后慎重决定分娩方式。回肠-直肠吻合术可能导致直肠功能不全,且鉴于复发及再次手术风险较高,也推荐其作为剖宫产的相对指征,但目前尚无临床证据明确该类患者可从剖宫产获益。对于分娩后有较高 IPAA 手术风险的患者是否需行剖宫产术以避免可能的括约肌损伤尚无研究,建议基于临床实际情况慎重决定。以上推荐基于较低级别临床证据,需要进一步研究证实。

22. 目前尚无足够的证据表明剖宫产增加 IBD 患者产后并发症以及胎儿患 IBD 的风险。(强烈推荐)

关于剖宫产是否增加 IBD 女性产后并发症尚缺乏证据。一项基于人群的研究发现,CD 患者产后不良分娩结局发生率高于非 IBD 患者,包括早产、LBW 及产后出血。UC 患者早产及 LBW 发生率也有增加。但这些不良结局与剖宫产无明确相关性^[102]。一项基于人群的大样本研究探讨剖宫产是否增加胎儿患 IBD 的风险,结果发现剖宫产并非 IBD 的危险因素^[111]。

四、哺乳期药物治疗选择

23. 大部分 IBD 治疗药物在母乳中可少量检出,但影响甚微。推荐哺乳期 IBD 患者继续使用常规剂量 5-ASA,慎用 SASP。(强烈推荐)

氨基水杨酸类药物能够进入母乳,但是并不会引起严重不良反应,这类药物在哺乳期使用是安全的^[112],仅有个别案例报道婴儿出现暂时性腹泻^[113]。近期研究发现,接受药物治疗的哺乳期 IBD 患者,其母乳中含有低浓度的药物,未导致婴儿感染及发育迟缓风险增加^[114]。SASP 的代谢产物之一是磺胺嘧啶,磺胺可引起药物不良反应。如婴儿存在早产、高胆红素血症或患有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD)缺乏症等情况时,应避免在服用 SASP 期间母乳喂养。服用 SASP 期间需监测婴儿腹泻情况。

24. 糖皮质激素在母乳中亦可检出,常规剂量分泌到乳汁浓度低,对婴儿影响小,较安全。对于糖皮质激素服用剂量超过 40 mg/d 者,可在服用糖皮质激素 4 h 后哺乳。(推荐)

多项研究及共识指出,虽然糖皮质激素在母乳中可检出,但对婴儿影响小,哺乳期妇女应用糖皮质激素较为安全^[115-116]。泼尼松是哺乳期妇女可选择的最安全的口服糖皮质激素。对于摄入泼尼松剂量 40 mg/d 以上者,推荐服药 4 h 后哺乳,错开药物在乳汁的浓度高峰。另有研究发现,即使服用 80 mg 的泼尼松,分泌至乳汁中的药物量也仅约 0.1%,含量不及婴儿内源性激素的 10%,不会导致明显的不良反应^[117-118]。泼尼松的清除半衰期是 2~4 h,乳汁中药物的清除较血清中更快,且血清-乳汁药物浓度的平衡建立迅速^[119],故服药后 4 h 哺乳,乳汁中激素浓度将低于检测下限,随着时间的延长,乳汁中的药物浓度会进一步减少。

25. 哺乳期使用硫嘌呤类药物,建议结合患者的哺乳意愿,谨慎选择母乳喂养,倾向人工喂养。(推荐)

哺乳期应用 AZA 在风湿病、器官移植方面的研究较多,IBD 的研究较少。专家对哺乳期使用硫嘌呤类药物的安全性存在分歧。传统观点认为,AZA 可通过乳汁进入婴儿体内,可能增加新生儿骨髓抑制和感染的风险^[120-121]。检测乳汁及婴儿血清中 AZA 代谢产物(6-MMP、6-TGN)含量极低,几乎检测不到,而且婴儿血红蛋白、白细胞、血小板等多项指标均无变化。因此认为,哺乳期应用 AZA 是安全的^[122-123],但尚缺乏高级别循证医学证据的支持^[124]。鉴于上述原因综合考虑,越来越多的专家倾向于减少对服用 AZA 患者母乳喂养的限制^[125-126]。结合当前中国社会对于母乳喂养的认识,以及年轻母亲对于母乳喂养的强烈意愿,故推荐意见为“谨慎选择母乳喂养,倾向人工喂养”。如患者坚持母乳喂养,建议开始母乳喂养后 10~15 d 监测婴儿血细胞计数。

26. 甲硝唑、环丙沙星可经乳汁分泌,没有证据表明在哺乳期使用绝对安全,建议哺乳期尽量避免使用。如必需抗生素治疗,建议更改为人工喂养。(强烈推荐)

口服或静脉注射甲硝唑可进入母乳,长期接触甲硝唑对婴儿有潜在的毒性^[126],因此母乳喂养期间一般不推荐使用^[112,127]。如果病情需要,美国儿科学会推荐女性接受单剂量(2 g)的甲硝唑,在 12~24 h 后再母乳喂养。环丙沙星可经乳汁分泌,研究发现 10 例产妇口服环丙沙星 750 mg, q12h,第 3 次用药后的 24 h,血清浓度与乳汁浓度比例为 0.85^[128]。环丙沙星治疗期间母乳喂养的安全性证据有限,建议尽可能避免使用环丙沙星,如病情需要,可短期治疗^[95]。建议在单次剂量环丙沙星使用后,48 h 后再恢复母乳喂养。

27. 甲氨蝶呤和环孢素对婴儿免疫系统有抑制作用,并有致肿瘤发生风险,哺乳期禁用。(强烈推荐)

动物实验和自身免疫病患者长期应用甲氨蝶呤和环孢素的观察发现,两者均有致肿瘤发生风险^[129-130]。研究及共识认为,大剂量甲氨蝶呤抗肿瘤治疗期间,母乳喂养是禁忌的,建议甲氨蝶呤最后一次剂量治疗后至少停止哺乳 1 周^[131]。有病例报道,口服甲氨蝶呤治疗癌症的哺乳期妇女,可在母乳

中检测出低剂量甲氨蝶呤^[132]。甲氨蝶呤在婴儿组织中可能存在积累效应^[133]。甲氨蝶呤在哺乳期应用的数据很少,多伦多共识组建议哺乳期尽量避免选择该药。哺乳期妇女需服用环孢素时,因母乳中环孢素浓度较高,建议人工喂养^[134]。

28. IFX 分泌入乳汁量很少,且与其他大分子蛋白质一样会在消化道内被分解破坏,哺乳期应用 IFX 治疗对婴儿是安全的,但仍需研究证据支持。(推荐)

IFX 哺乳期用药的证据有限,是否能通过母乳对新生儿产生影响目前仍存在争议。研究报道 IFX 可以分泌入乳汁中,其浓度很低(低于其血清水平的 1/200)^[135]。使用对照母乳样本校准标准曲线的研究发现,母乳中 IFX 的检测水平明显低于血清中的阈值,影响母乳中微量 IFX 的检出。此外,这部分微量的 IFX 在摄食后还会在胃肠内发生蛋白水解,因此它对全身免疫系统的影响可能微乎其微。未发现母亲哺乳期继续采用 IFX 治疗造成婴儿发生不良事件的报道。目前,仍需要远期的研究来探讨接受 IFX 治疗的产妇母乳喂养是否对儿童的免疫系统产生影响。

五、婴儿疫苗接种

29. 妊娠期接受抗 TNF- α 药物治疗的 IBD 患者,建议其婴儿接种活疫苗应至少推迟至出生后 6 个月。(推荐)

TNF- α 对免疫系统的发育有重要作用。近期的研究显示,宫内暴露于抗 TNF- α 药物的婴儿存在部分 B 细胞亚群和 T 细胞亚群的减少趋势^[136-137]。抗 TNF- α 药物的宫内暴露在一定程度上会影响疫苗接种后的免疫应答,也与疫苗接种相关的不良反应有关。如前述案例报道宫内暴露于抗 TNF- α 药物的新生儿在 3 个月接种卡介苗后死于卡介苗播散性感染^[66]。宫内暴露于抗 TNF- α 的新生儿脐血药物浓度与妊娠期停药时间明显相关,停药时间越晚,脐血中药物浓度越高^[138]。有专家意见认为,推迟婴儿活疫苗接种至出生后 12 个月,或至婴儿体内药物浓度检测不到来指导疫苗接种时间^[139]。结合我国国情,对于婴儿出生后定期监测血药浓度不切实际。如妊娠中晚期已停用抗 TNF- α 药物,建议推迟活疫苗接种至出生后至少 6 个月。对于妊娠晚期持续用药的患者,婴儿活疫苗接种可酌情延长至出生后 12 个月,有条件者可考虑检测婴儿血药浓度以指导接种时间。婴儿接种灭活疫苗的时间不受限制,与其他婴儿的接种程序一致。消化科、产科医生需于妊娠期做好孕产妇的宣教工作,与儿科医生共同对患者和婴儿进行管理。

婴儿活疫苗或减毒活疫苗包括卡介苗、麻疹-腮腺炎-风疹疫苗(measles, mumps and rubella vaccine, MMR)、口服脊髓灰质炎疫苗、轮状病毒疫苗。卡介苗为减毒活疫苗,建议由出生时接种推迟至出生后 6~12 个月后接种,或检测婴儿体内的药物清除之后。延迟接种卡介苗的婴儿接种前需行结核菌素试验(purified protein derivative, PPD),结果阴性者予接种卡介苗。口服脊髓灰质炎疫苗为减毒活疫苗,建议改为注射灭活脊髓灰质炎疫苗(inactivated poliovirus vaccine, IVP)或灭活五联(百白破-灭活脊髓灰质炎-b 型流感嗜血杆菌)疫苗,我国主要使用的是五联疫苗。推荐 IBD 患者的婴

儿使用 IVP 以及包括 IVP 的联合灭活疫苗。麻疹疫苗的首次计划免疫时间是 8 个月,MMR 的首次计划免疫时间是 18 个月。轮状病毒为减毒活疫苗,目前为非计划内免疫,面向 6 个月至 3 岁以内儿童,需避免出生后 6 个月内接种。

附件 1 炎症性肠病妊娠患者常用药物的风险评估

| 药物 | 妊娠期用药风险 | 哺乳期用药风险 |
|---------------|---------|---------|
| 美沙拉嗪 | 低风险 | 低风险 |
| 柳氮磺吡啶 | 低风险 | 慎用 |
| 糖皮质激素 | 低风险 | 低风险 |
| 硫唑嘌呤 | 低风险 | 慎用(有争议) |
| 抗 TNF-α 单克隆抗体 | 低风险 | 低风险 |
| 维多珠单抗抗体 | 未知 | 未知 |
| 甲氨蝶呤 | 禁用 | 禁用 |
| 沙利度胺 | 禁用 | 禁用 |
| 环孢素 | 慎用 | 禁用 |

注:TNF 为肿瘤坏死因子

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔者:“妊娠前指导和管理”由何瑶(中山大学附属第一医院消化科)执笔,“妊娠期 IBD 的疾病管理”由李玥(北京协和医院消化科)执笔,“妊娠期 IBD 的影像和内镜评估”由谭蓓(北京协和医院消化科)执笔,“分娩方式的选择”由高翔(中山大学附属第六医院消化科)执笔,“哺乳期药物治疗选择、婴儿疫苗接种”由梁洁(空军军医大学西京医院消化科)执笔

参与共识投票专家(按姓氏汉语拼音排序):曹倩(浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科),陈旻湖(中山大学附属第一医院消化科),陈宁(北京大学人民医院消化科),陈焰(浙江大学医学院附属第二医院消化科),董卫国(武汉大学人民医院消化科),窦艳(中国人民解放军总医院消化科),杜奕奇(海军军医大学第一附属医院消化科),韩玮(安徽医科大学附属第一医院消化科),高翔(中山大学附属第六医院消化科),何瑶(中山大学附属第一医院消化科),胡品津(中山大学附属第六医院消化科),胡益群(厦门大学附属中山医院消化科),黄梅芳(武汉大学中南医院消化科),李瑾(武汉大学中南医院消化科),李俊霞(北京大学第一医院消化科),李延青(山东大学齐鲁医院消化科),李毅(东部战区总医院普通外科),李玥(北京协和医院消化科),梁洁(空军军医大学西京医院消化科),刘小伟(中南大学湘雅医院消化科),刘玉兰(北京大学人民医院消化科),刘占举(同济大学附属上海市第十人民医院消化科),牛俊坤(昆明医科大学第一附属医院消化科),缪应雷(昆明医科大学第一附属医院消化科),欧阳钦(四川大学华西医院消化科),钱家鸣(北京协和医院消化科),冉志华(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科),施嫣红(同济大学附属上海市第十人民医院消化科),孙菁(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化科),田德安(华中科技大学同济医学院附属同济医院消化科),汪芳裕(东部战区总医院消化科),王化虹(北京大学第一医院消化科),王晓

艳(中南大学湘雅三医院消化科),王英德(大连医科大学附属第一医院消化科),王玉芳(四川大学华西医院消化科),魏艳玲(陆军军医大学陆军特色医学中心消化科),吴开春(空军军医大学西京医院消化科),吴小平(中南大学湘雅二医院消化科),杨红(北京协和医院消化科),张红杰(江苏省人民医院消化科),张虎(四川大学华西医院消化科),张晓岚(河北医科大学第二医院消化科),张晓琦(南京大学医学院附属鼓楼医院消化科),张亚历(南方医科大学南方医院消化科),郑长青(中国医科大学附属盛京医院消化科),郑鹏远(郑州大学第五附属医院消化科),郑青(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科),郑敏(中山大学附属第六医院消化科),钟捷(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化科),朱维铭(东部战区总医院普通外科),朱良如(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科)

妇产科专业审阅者:高劲松(北京协和医院妇产科)

药剂科专业审阅者:胡扬(北京协和医院药剂科)

儿科专业审阅者:李正红(北京协和医院儿科)

参 考 文 献

- [1] Martin L, Peche W, Peterson K, et al. Population based paternity rate and partner birth outcomes among Utah men with inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112 (11): 1722-1727. DOI: 10.1038/ajg.2017.279.
- [2] Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review: fertility in non - surgically treated inflammatory bowel disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38 (8) : 847-853. DOI: 10.1111/apt.12478.d
- [3] Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group [J]. Gut, 1986, 27 (7) : 821-825. DOI: 10.1136/gut.27.7.821.
- [4] Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13 (5) : 591-599. DOI: 10.1002/ibd.20082.
- [5] Ørding Olsen K, Juul S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample [J]. Gastroenterology, 2002, 122(1) : 15-19. DOI: 10.1053/gast.2002.30345.
- [6] Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis [J]. Gut, 2006, 55 (11) : 1575-1580. DOI: 10.1136/gut.2005.090316.
- [7] Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review [J]. Int J Colorectal Dis, 2011, 26(11): 1365-1374. DOI: 10.1007/s00384-011-1274-9.
- [8] Ananthakrishnan AN, Martin C, Kane S, et al. Paternal disease activity is associated with difficulty in conception among men with inflammatory bowel diseases [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(1): 203-204. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.001.

- [9] Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(2): 84-88. DOI: 10.1056/NEJM199101103240203.
- [10] Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics[J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(3): 597-603. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780562.
- [11] Jølvig LR, Nielsen J, Beck-Nielsen SS, et al. The association between maternal chronic inflammatory bowel disease and long-term health outcomes in children - a nationwide cohort study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(8): 1440-1446. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001146.
- [12] Orholm M, Fonager K, Sørensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(11): 3236-3238. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01526.x.
- [13] Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 1991, 100(6): 1638-1643. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90663-6.
- [14] Laharie D, Debeugny S, Peeters M. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(4): 816-819. DOI: 10.1053/gast.2001.22574.
- [15] Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(6): e206-213. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.010.
- [16] Mountfield R, Bampton P, Prosser R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(5): 720-725. DOI: 10.1002/ibd.20839.
- [17] Julsgaard M, Nørgaard M, Hvas CL. Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(7): 1573-1580. DOI: 10.1002/ibd.21522.
- [18] Nielsen MJ, Nørgaard M, Holland-Fisher P, et al. Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(1): 49-58. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04318.x.
- [19] de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AG, et al. Preconception care reduces relapse of inflammatory bowel disease during pregnancy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(9): 1285-1292. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.018.
- [20] Mountfield R, Andrews JM, Bampton P. It is worth the effort: patient knowledge of reproductive aspects of inflammatory bowel disease improves dramatically after a single group education session [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(8): 796-801. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.12.019.
- [21] Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, et al. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(5): 1203-1209. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01756.x.
- [22] Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO - EpiCom Study of 209 pregnant women [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(5): 501-512. DOI: 10.1111/apt.12412.
- [23] Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(5): 460-466. DOI: 10.1111/apt.12417.
- [24] Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review [J]. *J R Soc Med*, 1986, 79(4): 221-225. DOI: 10.1177/014107688607900410.
- [25] Bengtson MB, Solberg IC, Aamodt G, et al. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(5): 847-855. DOI: 10.1002/ibd.21120.
- [26] Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(4): 1106-1112. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.019.
- [27] Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: a multicentre study from Japan [J]. *J Crohns Colitis*, 2011, 5(4): 317-323. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.02.003.
- [28] Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(3): 795-801. DOI: 10.1002/ibd.21369.
- [29] Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy [J]. *Gut*, 2007, 56(6): 830-837. DOI: 10.1136/gut.2006.108324.
- [30] Lin HC, Chiu CC, Chen SF, et al. Ulcerative colitis and pregnancy outcomes in an Asian population [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(2): 387-394. DOI: 10.1038/ajg.2009.562.
- [31] Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006 [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(7): 724-734. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04794.x.
- [32] Ito A, Iizuka B, Omori T, et al. Relationship between the clinical course of ulcerative colitis during pregnancy and the outcomes of pregnancy: a retrospective evaluation [J]. *Intern Med*, 2018, 57(2): 159-164. DOI: 10.2169/internalmedicine.8550-16.
- [33] Bröms G, Granath F, Linder M, et al. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(6): 1091-1098. DOI: 10.1097/MIB.000000000000060.
- [34] Ujihara M, Ando T, Ishiguro K, et al. Importance of appropriate pharmaceutical management in pregnant women with ulcerative colitis [J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6: 210. DOI: 10.1186/1756-

- 0500-6-210.
- [35] Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(5): 1035-1058. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001.
- [36] Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review [J]. *Gut*, 2012, 61(11): 1619-1635. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302830.
- [37] Hanan IM. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman [J]. *Compr Ther*, 1998, 24(9): 409-414.
- [38] Kelley KE, Hernández-Díaz S, Chaplin EL. Identification of phthalates in medications and dietary supplement formulations in the United States and Canada [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(3): 379-384. DOI: 10.1289/ehp.1103998.
- [39] Hernández-Díaz S, Su YC, Mitchell AA, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age [J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 37: 1-5. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.01.001.
- [40] Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(11): 3299-3308. DOI: 10.1002/art.24034.
- [41] Dara P, Slater LM, Armentrout SA. Successful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia [J]. *Cancer*, 1981, 47(5): 845-846. DOI: 10.1002/1097-0142(19810301)47:5<845::aid-cncr2820470504>3.0.co;2-4.
- [42] Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease [J]. *Am J Med*, 1990, 88(6): 589-592. DOI: 10.1016/0002-9343(90)90522-f.
- [43] 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) [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(4): 678-684.
- [44] Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(22): 1608-1614. DOI: 10.1056/NEJM200011303432204.
- [45] Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects [J]. *J Med Genet*, 1992, 29(10): 716-723. DOI: 10.1136/jmg.29.10.716.
- [46] Peng X, Zhi M, Wei M, et al. Thalidomide results in diminished ovarian reserve in reproductive age female IBD patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21): e6540. DOI: 10.1097/MD.00000000000006540.
- [47] O'Morain C, Smethurst P, Doré CJ, et al. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat [J]. *Gut*, 1984, 25(10): 1078-1084. DOI: 10.1136/gut.25.10.1078.
- [48] Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11(4): 395-399. DOI: 10.1097/01.mib.0000164023.10848.c4.
- [49] Villiger PM, 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. DOI: 10.1136/ard.2009.127423.
- [50] Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(12): 2385-2392. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30186.x.
- [51] Teruel C, López-San Román A, Bermejo F, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9): 2003-2008. DOI: 10.1038/ajg.2010.138.
- [52] Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(5): 1048-1053. DOI: 10.1053/gast.2001.28692.
- [53] 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. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy086.
- [54] Nørgård B, Czeizel AE, 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. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00962.x.
- [55] 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. DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.11.010.
- [56] Nørgård 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. DOI: 10.1136/gut.52.2.243.
- [57] Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(1): 15-22. DOI: 10.1002/ibd.22948.
- [58] Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study [J]. *Gut*, 2011, 60(2): 198-203. DOI: 10.1136/gut.2010.222893.
- [59] Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(3): 433-440. DOI: 10.1038/ajg.2012.430.
- [60] Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(1): 73-81. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03162.x.
- [61] Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, de Boer NKH, et al. Use of thiopurines during conception and pregnancy is not associated with adverse pregnancy outcomes or health of infants at one year

- in a prospective study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(8):1232-1241.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2017.02.041.
- [62] Jharap B, de Boer NK, 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. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303615.
- [63] Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding[J]. *J Crohns Colitis*, 2011, 5(2):95-100. DOI:10.1016/j.crohns.2010.10.005.
- [64] Kane SV, Acquah LA. 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. DOI:10.1038/ajg.2008.71.
- [65] Mahadevan U, Wolf DC, 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. DOI:10.1016/j.cgh.2012.11.011.
- [66] Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(5):603-605. DOI:10.1016/j.crohns.2010.05.001
- [67] Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with ibd exposed to immunomodulators and biologic therapy[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142: S149. DOI:10.1016/S0016-5085(12)60561-7.
- [68] de Lima A, Zelinkova Z, van der Ent C, et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety[J]. *Gut*, 2016, 65(8):1261-1268. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309321.
- [69] Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, van der Ent C, et al. Anti-TNF levels in cord blood at birth are associated with anti-TNF type[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(8):939-947. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy058.
- [70] Julsgaard M, Kjeldsen J, Baumgart DC. Vedolizumab safety in pregnancy and newborn outcomes[J]. *Gut*, 2017, 66(10):1866-1867. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313444.
- [71] Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(7):941-950. DOI:10.1111/apt.13960.
- [72] Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome[J]. *Gastroenterology*, 1981, 80(1):72-76.
- [73] 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. DOI:10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z.
- [74] Hviid A, Mølgaard - Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts[J]. *CMAJ*, 2011, 183(7):796-804. DOI:10.1503/cmaj.101063.
- [75] Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study[J]. *BMJ*, 2005, 330(7485):230. DOI:10.1136/bmj.38313.624352.8F.
- [76] 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. DOI:10.1097/00007890-200104270-00006.
- [77] 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. DOI:10.1002/ibd.20858.
- [78] Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association[J]. *Obstet Gynecol*, 1993, 82(3):348-352.
- [79] Koss CA, Baras DC, Lane SD, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(9):4800-4805. DOI:10.1128/AAC.06477-11.
- [80] Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, et al. Safety of the new quinolones in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 1994, 84(4):535-538.
- [81] Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse. Morphological analysis of articular lesions produced by pipemidic acid and ciprofloxacin[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1995, 28(1):59-64.
- [82] Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 85(3):430-434.
- [83] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(4):632-637. DOI:10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x.
- [84] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国住院炎症性肠病患者静脉血栓栓塞症防治的专家共识意见[J]. *中华炎症肠病杂志(中英文)*, 2018, 2(2):75-82. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.02.002.
- Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the prevention and cure of venous thromboembolism of inflammatory bowel disease patients in hospital[J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2018, 2(2):75-82. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.02.002.
- [85] Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy[J]. *Blood*, 2005, 106(2):401-407. DOI:10.1182/blood-2005-02-0626.
- [86] Killeen S, Gunn J, Hartley J. Surgical management of complicated and medically refractory inflammatory bowel disease during pregnancy[J]. *Colorectal Dis*, 2017, 19(2):123-138.

- DOI:10.1111/codi.13413.
- [87] Tremblay E, Thérèse E, Thomassin-Naggara I, et al. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation[J]. *Radiographics*, 2012, 32(3):897-911. DOI:10.1148/rg.323115120.
- [88] Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies[J]. *Radiology*, 2008, 247(1):64-79. DOI:10.1148/radiol.2471070611.
- [89] Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(2):125-145. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x.
- [90] Schreyer AG, Menzel C, Friedrich C, et al. Comparison of high-resolution ultrasound and MR - enterography in patients with inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(8):1018-1025. DOI:10.3748/wjg.v17.i8.1018.
- [91] Stern MD, Kopylov U, Ben-Horin S, et al. Magnetic resonance enterography in pregnant women with Crohn's disease: case series and literature review [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14:146. DOI:10.1186/1471-230X-14-146.
- [92] Birchard KR, Brown MA, Hyslop WB, et al. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients [J]. *Am J Roentgenol*, 2005, 184(2):452-458. DOI:10.2214/ajr.184.2.01840452.
- [93] Schulze H, Esters P, Dignass A. Dignass, Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(9):991-1008. DOI:10.1111/apt.12949.
- [94] Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(3):734-757. e1. DOI:10.1053/j.gastro.2015.12.003.
- [95] van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced - based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(2):107-124. DOI:10.1093/ecco-jcc/jju006.
- [96] ASGE Standard of Practice Committee, Shergill AK, Ben-Menachem T, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(1):18-24. DOI:10.1016/j.gie.2012.02.029.
- [97] Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study of eight medical centers of the safety and clinical efficacy of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome with comparison control groups [J]. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91(2):348-354.
- [98] de Lima A, Zelinkova Z, van der Woude CJ. A prospective study of the safety of lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(7):519-524. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv079.
- [99] Ludvigsson JF, Leibold B, Ekblom A, et al. Outcomes of pregnancies for women undergoing endoscopy while they were pregnant: a nationwide cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(3):554-563. e9. DOI:10.1053/j.gastro.2016.10.016.
- [100] de Lima A, Galjart B, Wisse PH, et al. Does lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy pose a risk for mother and child? - a systematic review [J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15:15. DOI:10.1186/s12876-015-0244-z.
- [101] Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011, 33(1):46-48. DOI:10.1016/S1701-2163(16)34772-7.
- [102] Abdul - Sultan A, West J, Ban L, et al. Adverse pregnancy outcomes among women with inflammatory bowel disease: a population-based study from England [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(7):1621-1630. DOI:10.1097/MIB.0000000000000802.
- [103] Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, et al. Defining the most appropriate delivery mode in women with inflammatory bowel disease: a systematic review [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(5):712-720. DOI:10.1097/MIB.0000000000001112.
- [104] Ananthakrishnan AN, Cheng A, Cagan A, et al. Mode of childbirth and long-term outcomes in women with inflammatory bowel diseases [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(2):471-477. DOI:10.1007/s10620-014-3353-6.
- [105] Grouin A, Brochard C, Siproudhis L, et al. Perianal Crohn's disease results in fewer pregnancies but is not exacerbated by vaginal delivery [J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(12):1021-1026. DOI:10.1016/j.dld.2015.08.001.
- [106] McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the patient with inflammatory bowel disease: fertility, treatment, delivery, and complications [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016, 45(2):285-301. DOI:10.1016/j.gtc.2016.02.006.
- [107] Kashkooli SB, Andrews JM, Roberts MB, et al. Inflammatory bowel disease - specific pregnancy knowledge of gastroenterologists against general practitioners and obstetricians [J]. *United European Gastroenterol J*, 2015, 3(5):462-470. DOI:10.1177/2050640615580893.
- [108] Burke KE, Haviland MJ, Hacker MR, et al. Indications for mode of delivery in pregnant women with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(5):721-726. DOI:10.1097/MIB.0000000000001113.
- [109] Smink M, Lotgering FK, Albers L, et al. Effect of childbirth on the course of Crohn's disease; results from a retrospective cohort study in the Netherlands [J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11:6. DOI:10.1186/1471-230X-11-6.
- [110] Brandt LJ, Estabrook SG, Reinius JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90(11):1918-1922.
- [111] Bernstein CN, Banerjee A, Targownik LE, et al. Cesarean section delivery is not a risk factor for development of inflammatory bowel disease: a population-based analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(1):50-57. DOI:10.1016/j.cgh.2015.08.005.
- [112] Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug safety and

- risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(2): 451-462.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.013.
- [113] Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, et al. Bloody diarrhea -- a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1986, 5(2): 316-317.
- [114] Matro R, Martin CF, 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.040.
- [115] van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence - based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations [J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(1): 63-101. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.09.009.
- [116] Ng SW, Mahadevan U. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9(2): 161-173; quiz 174. DOI: 10.1586/eci.12.103.
- [117] Ost L, Wettrell G, Björkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk [J]. *J Pediatr*, 1985, 106(6): 1008-1011. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80259-6.
- [118] Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, et al. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1993, 53(3): 324-328. DOI: 10.1038/clpt.1993.28.
- [119] Gambertoglio JG, Amend WJ Jr, Benet LZ. Pharmacokinetics and bioavailability of prednisone and prednisolone in healthy volunteers and patients: a review [J]. *J Pharmacokin Biopharm*, 1980, 8(1): 1-52.
- [120] Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(10): 1209-1213. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x.
- [121] Sau A, Clarke S, Bass J, et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? [J]. *Br J Obstet Gynecol*, 2007, 114(4): 498-501. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01232.x.
- [122] Sammaritano LR, Bermas BL. Rheumatoid arthritis medications and lactation [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(3): 354-360. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000055.
- [123] Moretti ME, Verjee Z, Ito S, et al. Breast - feeding during maternal use of azathioprine [J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(12): 2269-2272. DOI: 10.1345/aph.1H152.
- [124] 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.
- [125] Zelinkova Z, de Boer IP, van Dijke MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(1): 90-91; author reply 91. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03996.x.
- [126] Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(2): 116-127. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.135.
- [127] Niebyl JR. Antibiotics and other anti - infective agents in pregnancy and lactation [J]. *Am J Perinatol*, 2003, 20(8): 405-414. DOI: 10.1055/s-2003-45391.
- [128] Gardner DK, Gabbe SG, Harter C. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant [J]. *Clin Pharm*, 1992, 11(4): 352-354.
- [129] IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans [M]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 1990: 77-114.
- [130] Yamada T, Mogi M, Kage T, et al. Enhancement by cyclosporin A of metastasis from hamster cheek pouch carcinoma [J]. *Arch Oral Biol*, 1992, 37(7): 593-596.
- [131] Pistilli B, Bellettini G, Giovannetti E, et al. Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: how should we counsel cancer patients about breastfeeding? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(3): 207-211. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.10.002.
- [132] Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, et al. Secretion of methotrexate into human milk [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1972, 112(7): 978-980. DOI: 10.1016/0002-9378(72)90824-1.
- [133] Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(5): 881-895. DOI: 10.1002/ibd.21154.
- [134] Morton A. Cyclosporine and lactation [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16(2): 249. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2010.01395.x.
- [135] Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2011, 5(6): 555-558. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.006.
- [136] Kattah MG, Milush JM, Burt T, et al. Anti-TNF and thiopurine therapy in pregnant IBD patients does not significantly alter a panel of B-cell and T-cell subsets in 1-year-old infants [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(4): 143. DOI: 10.1038/s41424-018-0018-3.
- [137] Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I, et al. Immunological changes in blood of newborns exposed to anti-TNF-alpha during Pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1123. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01123.
- [138] Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 110-119. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.002.
- [139] Wieringa JW, Driessen GJ, van der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologics on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(8): 811-818. DOI: 10.1080/17474124.2018.1496820.

(收稿日期: 2019-07-16)

(本文编辑: 张敏 古敏怡)