

炎症性肠病与妊娠及生育力评估

朱 芮, 文韵玲, 缪应雷



昆明医科大学第一附属医院消化内科 (昆明 650032)

【摘要】 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。近年来我国 IBD 患病率呈现上升趋势, 且其发病高峰年龄段与育龄期重叠。因此, 对 IBD 患者妊娠及生育力进行安全、有效的评估是临床医师面临的难题之一。本文对 IBD 患者妊娠及生育力相关问题进行总结, 以为育龄期 IBD 患者的治疗提供参考。

【关键词】 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 妊娠; 生育力

Inflammatory bowel disease and evaluation of pregnancy and fertility

Rui ZHU, Yun-Ling WEN, Ying-Lei MIAO

Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Ying-Lei MIAO, Email: myldu@sina.com

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific inflammatory bowel disease of unknown etiology, mainly including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Recently, the incidence of IBD has been on the rise in China, and its peak age of onset overlaps with the reproductive age, so safe and effective evaluation of IBD patients' pregnancy and fertility is a challenge for clinicians. This paper summarizes the pregnancy and fertility related problems in IBD patients, in order to provide reference for the treatment of IBD patients of childbearing age.

【Keywords】 Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Pregnancy; Fertility

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症疾病, 可由遗传、环境、免疫及肠道微生物等多种因素相互作用引起, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。其主要临床表现为腹痛、腹泻、便血。在欧洲, IBD 患病率普遍呈上升趋势, 过去的三十年间, 丹麦 CD 患病率从 5.2/10 万增至

9.1/10 万, UC 从 10.7/10 万增至 18.6/10 万^[1]。在我国, 2005—2014 年间 IBD 患者约为 35 万, 至 2025 年, 预计患者人数将达到 150 万^[2]。有研究显示, IBD 患者中主动避孕的比例高达 17%, 是普通人群的 3 倍^[3]。对生育力的担忧及治疗方案存在的潜在风险均可成为患者主动放弃生育的原因。目前 IBD 患者生育率的下降, 将会进一步加剧我国人口老龄化的进程, 给家庭及社会带来巨

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202203037

基金项目: 国家自然科学基金项目 (U1802282, 81960108, 82170550, 82160107)

通信作者: 缪应雷, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: myldu@sina.com

<http://www.jnewmed.com>

大的压力。此外,在保证病情稳定的条件下,降低不良妊娠风险是临床工作者面临的挑战。本文主要总结 IBD 患者妊娠及生育力的评估要点,为临床工作者制定安全、有效的治疗方案提供依据。

1 炎症性肠病对生育力的影响

因 IBD 发病高峰年龄与生育年龄重叠,疾病可能对患者的生育力产生一定的影响。但研究显示,处于静止期且无盆腔手术史的 IBD 患者生育力与健康人群一致^[4]。IBD 患者生育率的降低可能与生育意愿降低有关^[3]。血清抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)作为评估卵巢储备的标志物,是评估育龄期女性生育力的指标之一。一项病例对照研究发现,活动期 CD 患者 AMH 平均水平(1.34 ± 1.39 ng/mL)明显低于缓解期 CD 组(3.52 ± 2.09 ng/mL)和对照组(3.87 ± 1.96 ng/mL)^[5]。另一项研究显示,缓解期和轻度活动 IBD 患者的活产率与未患 IBD 者相似,而中重度活动 IBD 患者的活产率较未患 IBD 者下降了 21%,表明处于活动期的 IBD 患者生育力降低^[6]。此外,抑郁、焦虑、肛周疾病、住院次数的增加同样与生育力下降有关^[4,7]。研究显示,疾病活动期与男性患者生育力下降相关,烟草、酒精在加重病情的同时也会使男性的精子质量降低^[8-9]。因此,欧洲克罗恩病与结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organization, ECCO)共识及我国专家共识均建议 IBD 患者在缓解期进行妊娠,尤其在内镜黏膜愈合状态下的妊娠可获得更佳的妊娠结局^[10-11]。

生物制剂的研发应用使得 IBD 患者的治疗方案不断革新,但仍有 60%~80% 的 CD 患者和 10%~30% 的 UC 患者最终需要手术治疗。全结肠切除回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)是目前 UC 患者手术治疗的标准方式^[12]。一项回顾性研究显示,UC 患者在 IPAA 术后生育率下降了 46.5%,这可能与术后造成的输卵管阻塞、输卵管与盆腔粘连等术后后遗症有关^[13]。虽然手术治疗后的 UC 患者接受辅助生殖技术的人数是未行手术治疗 UC 患者的 3 倍,但其婴儿出生率仍下降了 40% 以上^[14]。此外,在男性患者中,IPAA 术后可能会出现逆行射精或勃起功能障碍^[15]。柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)等药

物的使用可能导致精子减少,因此,建议暴露于 SASP 的男性 IBD 患者在备孕期间用其他 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)进行替代治疗,暴露于 MTX 的男性患者在备孕前停药 3 个月^[16]。综上,IBD 患者的生育力与疾病活动度及治疗方案息息相关。

2 药物治疗

因妊娠期的特殊性,部分患者服用药物的依从性会因对药物的担忧而降低,不仅导致病情的加重,还增加了自发性流产、早产、低体重儿等不良妊娠事件发生的风险。事实上,除了 MTX 和沙利度胺外,大多数 IBD 药物在妊娠期服用的风险均相对较低。对于多数 IBD 患者来说,妊娠期服用药物以维持病情稳定所获得的益处远超药物带来的不良反应。

2.1 5-氨基水杨酸

5-ASA 是轻、中度 UC 患者诱导缓解和维持治疗的传统药物,包括 SASP、美沙拉嗪等。目前尚无证据证明 5-ASA 与不良妊娠结局相关^[17]。因此,妊娠期间病情复发时,5-ASA 可作为首选用药^[11,15]。由于 SASP 会干扰叶酸的吸收,因此需同时服用叶酸(2 mg/d),以减少神经管缺陷风险^[11]。此外,对于美沙拉嗪缓释片,因其含有在动物实验中证实对生殖系统发育有不良影响的邻苯二甲酸二丁酯,故建议妊娠期间改用不含邻苯二甲酸二丁酯的 5-ASA^[11,18]。

2.2 糖皮质激素

糖皮质激素常用于急性发作及对足量 5-ASA 治疗无效的 IBD 患者,其可通过胎盘转换成无活性的代谢产物。一项针对 1 490 名 IBD 患者的研究发现,妊娠期暴露于糖皮质激素增加新生儿早产、低出生体重的发生风险,但并未排除疾病活动度对妊娠结局的影响^[19]。另一项 Meta 分析则显示并未发现孕期暴露于糖皮质激素将增加唇腭裂的发生风险^[20]。对于中重度活动期 IBD 孕妇而言,服用糖皮质激素诱导缓解的益处远超其潜在风险^[10]。因此,在妊娠期病情复发时,糖皮质激素可作为首选用药,但不能用于长期维持治疗,且在使用糖皮质激素时,应密切监测孕妇血压、血糖等指标,以便及时发现不良反应,降低不良妊娠风险^[11]。

2.3 免疫调节剂

免疫调节剂已成为 IBD 治疗的重要组成部分。

常用的免疫调节剂包括硫嘌呤类、沙利度胺及 MTX 等,适用于对激素依赖或无效以及诱导缓解后维持治疗的患者。有研究发现,妊娠期服用硫嘌呤类药物增加患者早产发生风险,但也并未排除疾病活动造成早产的可能^[21-22]。另有研究表明,硫嘌呤类药物不会影响妊娠结局,且对后代的长期随访(5年)发现健康状况并未受到影响^[23-25]。综上,建议备孕期间及妊娠期可继续服用硫嘌呤类药物以维持病情稳定^[10]。现已明确沙利度胺及 MTX 的致畸性,因此,建议女性在怀孕前 6 个月停止服用 MTX^[16]。对于沙利度胺,则建议男性和女性在妊娠前都停用 6 个月以上^[10]。虽然环孢素和他克莫司无致畸性,但是其会增加妊娠期糖尿病和高血压的风险^[26-27]。此外,关于环孢素和他克莫司在 IBD 患者妊娠期的使用数据仍然稀缺,因此还需进一步的研究来证明其在 IBD 患者妊娠期的安全性。

2.4 生物制剂

生物制剂可用于 IBD 的诱导及维持缓解治疗。一项网状 Meta 分析结果显示,生物制剂组临床缓解率(17.7% vs. 10.0%)、内镜缓解率(40.4% vs. 30.0%)均显著高于对照组^[28]。目前常用于临床的生物制剂有英夫利昔单抗(Infliximab, IFX)、阿达木单抗(Adalimumab, ADA)、维得利珠单抗(Vedolizumab, VDZ)、乌司奴单抗(Ustekinumab, UST)等。

IFX、ADA 为较常见的抗 TNF- α 的生物制剂。IFX 为 IgG1 单克隆抗体,随着妊娠中期胎儿滋养细胞中 Fc 受体表达的增加,其穿过胎盘的数量也逐渐增加^[29]。此外,妊娠中晚期暴露于 IFX 的患者,其体内 IFX 的清除率明显低于妊娠早期和非妊娠期,在其孩子 6 个月大时的血液中仍能检测到 IFX 的存在^[30-31]。另有研究显示,母亲妊娠期暴露于 IFX 的儿童感染率较高^[32]。因此,建议对于达到临床缓解的 IBD 患者在妊娠 22~24 周暂停使用 IFX^[33]。研究显示,妊娠期暴露于 ADA 并不会增加孕妇的不良妊娠风险,且其孩子出生第一年发生严重或机会性感染的可能性较小^[34-35]。因此,妊娠期间可全程使用 ADA^[33]。

VDZ 是一种针对整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的人源化单克隆抗体,对于其在妊娠期使用的安全性,有研究显示妊娠期暴露于 VDZ 与不良妊娠风险增加无关^[36-37]。但是,一项 Meta 分析发现,妊娠期暴

露于 VDZ 的孕妇发生不良妊娠的风险显著高于暴露于抗 TNF- α 的孕妇^[38]。因此,建议 VDZ 治疗期间严格避孕,治疗结束后至少 18 周内仍继续采用避孕措施^[33]。但若病情需要在妊娠期间进行 VDZ 治疗时,建议在分娩前 6~8 周给药,在顺利分娩 48 h 后恢复给药^[27]。目前,VDZ 在我国临床上使用的时间并不长,因此其是否会导致后代发生严重感染、恶性肿瘤等不良事件仍需长期随访观察。

UST 是抗白细胞介素 12 和 23 的全人源化 IgG1 单克隆抗体。有研究显示 UST 治疗不会增加妊娠不良事件的风险^[31]。Geldhof 等研究发现,暴露于 UST 的孕妇其胎儿活产、自发性流产、先天性异常占比与一般人群一致,分别为 71.3%、18.4%、3.8%^[39]。目前关于妊娠期暴露于 UST 后发生不良妊娠结局的仅有个别病例报告^[40],因此,仍需收集更多关于 IBD 患者在妊娠期 UST 使用的数据,以便更加精确的评估其在妊娠期使用的安全性。综上,对于 UST 维持治疗的患者,可在妊娠期全程使用,因其在妊娠后期可通过胎盘,故最后一次使用应在预产期前 6~10 周^[33]。

2.5 小分子药物

最近,小分子药物用于 IBD 的治疗受到越来越多的关注。其中,托法替布是一种口服的小分子 Janus 激酶抑制剂,主要用于对常规治疗不耐受或无效的中重度 UC 患者^[41-42]。托法替布的无免疫原性和口服食用性,不仅大大提升了患者的依从性,而且还提高了治疗效果,使其具有较大的临床应用潜力^[43]。作为一种小分子物质,托法替布可能会跨越胎盘屏障,动物实验已证明了其具有致畸性^[41]。但是,一项针对 11 例女性和 14 例男性在孕前或孕中暴露于托法替布(剂量为 5 mg 或 10 mg,每日两次)的研究显示,妊娠结果包括 15 名健康新生儿、2 例自然流产、2 例药物终止妊娠,无胎儿死亡、新生儿死亡、先天性畸形等情况,与一般人群结果相似^[44]。目前关于 IBD 患者妊娠期使用托法替布的研究有限,因此,建议停用托法替布 4 周后再进行备孕,并避免在妊娠期间使用^[45-46]。

3 其他治疗

随着对疾病发病机制研究的不断深入,一些新型技术的出现,推动了 IBD 治疗的发展。选择

性吸附粒细胞和单核细胞疗法 (granulocytes and monocytes absorption, GMA) 为一种减少炎症性白细胞并抑制其在肠道浸润的非药物治疗方式, 适用于糖皮质激素依赖或难治型的中重度 UC 患者, 其治疗 IBD 的安全性及有效性已在日本及欧洲国家的临床试验中得到证实^[47]。但是关于 GMA 在 IBD 患者妊娠期的运用, 目前仅有较少的病例报告显示在治疗中并未增加不良妊娠事件发生风险^[48-49]。因 GMA 价格昂贵, 其在我国临床实践中并未得到广泛的应用, 导致 GMA 治疗 IBD 患者的数据非常有限, 尤其针对于 IBD 妊娠期的治疗。因此, GMA 在 IBD 患者妊娠期的安全性及有效性还有待研究。此外, 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 为目前 IBD 治疗的热点之一, 其已成功运用于一般人群复发性艰难梭菌的治疗中。研究显示, 临床缓解的 UC 患者维持 FMT 治疗有助于维持内镜、组织学及临床缓解^[50]。一项个案研究显示, 一名抗生素治疗后仍反复发生艰难梭菌感染的女性, 在妊娠 18 周时停用抗生素并进行了 FMT 治疗, 随后该患者未再发生艰难梭菌感染, 且在产后 4 个月的随访中, 产妇及婴儿无不良事件发生^[51]。FMT 作为新技术, 在 IBD 的治疗中仍处于起步阶段, 因此还需开展大量的前瞻性临床研究以证实其在妊娠期使用的安全性及有效性。

4 结语

IBD 的发病高峰年龄段与育龄期相重叠, 导致众多育龄期患者因对疾病认识不全面而不得不放弃生育。事实上, 静止期且无盆腔手术史的 IBD 患者生育力与健康人群相似, 而且通过治疗维持疾病稳定所获得的益处远超过治疗产生的不良反应。除 MTX、沙利度胺及小分子药物外, 大多数 IBD 药物在妊娠期服用的风险都相对较低。硫嘌呤类药物可用于妊娠维持治疗; 糖皮质激素及 5-ASA 可作为妊娠期疾病复发的首选用药; 抗 TNF- α 的生物制剂在妊娠期间可选用, 但是 IFX 应在妊娠 22~24 周暂停使用; VDA、GMA 等新型治疗方式仍需大量的临床数据以验证其在妊娠期的安全性及对后代的远期影响, 故在妊娠期应慎重使用。做好 IBD 患者的孕前宣教、孕中产检、产后随诊, 提高患者对疾病的认识至关重要。同时, 多学科团队合作必不可少, 应全面、科学地

评估患者的生育力, 根据患者孕周及病情变化不断优化治疗方案。最后, 面对不断推出的新型药物及技术, 其在妊娠期的运用经验尚不足, 还需进行大量临床研究验证其安全性及有效性。

参考文献

- 1 Mak WY, Zhao M, Ng SC, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: east meets west[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(3): 380-389. DOI: 10.1111/jgh.14872.
- 2 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(12): 720-727. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150.
- 3 Friedman S, Nielsen J, Nøhr EA, et al. Comparison of time to pregnancy in women with and without inflammatory bowel diseases[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(7): 1537-1544.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.031.
- 4 Ali MF, He H, Friedel D. Inflammatory bowel disease and pregnancy: fertility, complications and treatment[J]. *Ann Gastroenterol*, 2020, 33(6): 579-590. DOI: 10.20524/aog.2020.0536.
- 5 Zhao Y, Chen B, He Y, et al. Risk factors associated with impaired ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease[J]. *Intest Res*, 2020, 18(2): 200-209. DOI: 10.5217/ir.2019.00103.
- 6 Lee HH, Bae JM, Lee BI, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a 10-year nationwide population-based cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(9): 861-869. DOI: 10.1111/apt.15654.
- 7 Druvefors E, Landerholm K, Hammar U, et al. Impaired fertility in women with inflammatory bowel disease: a national cohort study from Sweden[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(3): 383-390. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa191.
- 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 Shin T, Okada H. Infertility in men with inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7(3): 361-369. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i3.361.
- 10 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性

- 肠病妊娠期管理的专家共识意见 [J]. 协和医学杂志, 2019, 10(5): 465–475. [Inflammatory Bowel Disease Group, Digestive Disease Branch, Chinese Medical Association. Expert consensus on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2019, 10(5): 465–475.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-9081.2019.05.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-9081.2019.05.008).
- 11 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](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju006).
- 12 刘威, 周伟. 生物制剂时代炎症性肠病的外科治疗 [J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(22): 1311–1315. [Liu W, Zhou W. Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologics[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2021, 29(22): 1311–1315.] DOI: [10.11569/wcjd.v28.i22.1311](https://doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1311).
- 13 Rottoli M, Pezzuto P, Fallani G, et al. P199 Ileal pouch-anal anastomosis in women of childbearing age affected by ulcerative colitis: a single-centre study on the risk factors for infertility and outcomes of pregnancy over 17 years[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i259–i261. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjab232.326](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.326).
- 14 Pachler FR, Toft G, Bisgaard T, et al. Use and success of in vitro fertilisation following restorative proctocolectomy and Ileal pouch-anal anastomosis. A nationwide 17-year cohort study[J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(10): 1283–1286. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjz055](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz055).
- 15 Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and Ileo-anal pouch disorders[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 11(6): 649–670. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjx008](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008).
- 16 Bell SJ, Flanagan EK. Updates in the management of inflammatory bowel disease during pregnancy[J]. Med J Aust, 2019, 210(6): 276–280. DOI: [10.5694/mja2.50062](https://doi.org/10.5694/mja2.50062).
- 17 Selinger CP, Nelson-Piercy C, Fraser A, et al. IBD in pregnancy: recent advances, practical management[J]. Frontline Gastroenterol, 2020, 12(3): 214–224. DOI: [10.1136/flgastro-2019-101371](https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101371).
- 18 Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(13): 3495–3506. DOI: [10.3748/wjg.v20.i13.3495](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i13.3495).
- 19 Odufalu FD, Long M, Lin K, et al. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry[J]. Gut, 2021, gutjnl-2021-325317. DOI: [10.1136/gutjnl-2021-325317](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325317).
- 20 Xiao WL, Liu XY, Liu YS, et al. The relationship between maternal corticosteroid use and orofacial clefts: a meta-analysis[J]. Reprod Toxicol, 2017, 69: 99–105. DOI: [10.1016/j.reprotox.2017.02.006](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.02.006).
- 21 Zhang Y, Li D, Guo H, et al. Association between thiopurines use and pregnancy outcomes in female patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis[J]. Curr Pharm Des, 2021, 27(19): 2317–2324. DOI: [10.2174/1381612826666200916144249](https://doi.org/10.2174/1381612826666200916144249).
- 22 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](https://doi.org/10.1002/ibd.22948).
- 23 Chaparro M, García Donday M, Calviño Suarez C, et al. DOP52 safety of inflammatory bowel disease drugs during pregnancy and breastfeeding: mothers and babies' outcomes (DUMBO registry)[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 15(Supplement_1): S086–S088. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjab073.091](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab073.091).
- 24 Gonzalez-Suarez B, Sengupta S, Moss AC. Impact of inflammatory bowel disease activity and thiopurine therapy on birth weight: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(45): 8082–8089. DOI: [10.3748/wjg.v23.i45.8082](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i45.8082).
- 25 Kanis SL, Modderman S, Escher JC, et al. Health outcomes of 1000 children born to mothers with inflammatory bowel disease in their first 5 years of life[J]. Gut, 2021, 70(7): 1266–1274. DOI: [10.1136/gutjnl-2019-319129](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319129).
- 26 Leroy C, Rigot JM, Leroy M, et al. Immunosuppressive drugs and fertility[J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10: 136. DOI: [10.1186/s13023-015-0332-8](https://doi.org/10.1186/s13023-015-0332-8).
- 27 Laube R, Paramsothy S, Leong RW. Use of medications during pregnancy and breastfeeding for Crohn's disease

- and ulcerative colitis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(3): 275–292. DOI: [10.1080/14740338.2021.1873948](https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1873948).
- 28 Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network Meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(10): 2179–2191.e6. DOI: [10.1016/j.cgh.2020.01.008](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008).
- 29 Soh MC, Moretto M. The use of biologics for autoimmune rheumatic diseases in fertility and pregnancy[J]. *Obstet Med*, 2020, 13(1): 5–13. DOI: [10.1177/1753495X19841799](https://doi.org/10.1177/1753495X19841799).
- 30 Grišić AM, Dorn-Rasmussen M, Ungar B, et al. Infliximab clearance decreases in the second and third trimesters of pregnancy in inflammatory bowel disease[J]. *United European Gastroenterol J*, 2021, 9(1): 91–101. DOI: [10.1177/2050640620964619](https://doi.org/10.1177/2050640620964619).
- 31 Sako M, Yoshimura N, Sonoda A, et al. Safety prediction of infants born to mothers with Crohn's disease treated with biological agents in the late gestation period[J]. *J Anus Rectum Colon*, 2021, 5(4): 426–432. DOI: [10.23922/jarc.2021-021](https://doi.org/10.23922/jarc.2021-021).
- 32 Ghalandari N, Dolhain RJ, Hazes JM, et al. Intrauterine exposure to biologics in inflammatory autoimmune diseases: a systematic review[J]. *Drugs*, 2020, 80(16): 1699–1722. DOI: [10.1007/s40265-020-01376-y](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01376-y).
- 33 中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会. 中国炎症性肠病生物制剂治疗专家建议(试行)[J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2021, 11(6): 244–256. [Inflammatory Bowel Disease Professional Committee of China Medical Education Association. Consensus on biological agents in treating patients with inflammatory bowel disease in China[J]. *Chinese Journal of Digestion And Medical Imageology (Electronic Edition)*, 2021, 11(6): 244–256.] DOI: [10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2021.06.002](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2021.06.002).
- 34 Chambers CD, Johnson DL, Xu R, et al. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: a prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223603. DOI: [10.1371/journal.pone.0223603](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223603).
- 35 Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2): 414–417. DOI: [10.1136/annrheumdis-2016-209322](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209322).
- 36 Moens A, Van Der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(1): 129–138. DOI: [10.1111/apt.15539](https://doi.org/10.1111/apt.15539).
- 37 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](https://doi.org/10.1111/apt.13960).
- 38 Wang H, Chen F, Hu Y, et al. Adverse pregnancy outcomes following exposure to biologics in women with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 753088. DOI: [10.3389/fmed.2021.753088](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.753088).
- 39 Geldhof A, Volger S, Lin CB, et al. P538 pregnancy outcomes in women with psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis treated with ustekinumab[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020, 14(Supplement_1): S460–S460. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjz203.666](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz203.666).
- 40 Venturin C, Nancey S, Danion P, et al. Fetal death in utero and miscarriage in a patient with Crohn's disease under therapy with ustekinumab: case-report and review of the literature[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 80. DOI: [10.1186/s12876-017-0633-6](https://doi.org/10.1186/s12876-017-0633-6).
- 41 Restellini S, Biedermann L, Hruz P, et al. Update on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding[J]. *Digestion*, 2020, 101 Suppl 1: 27–42. DOI: [10.1159/000502886](https://doi.org/10.1159/000502886).
- 42 Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2021, 16(1): 2–17. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjab178](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178).
- 43 Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(2): 161–170. DOI: [10.1016/S2468-1253\(21\)00377-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00377-0).
- 44 Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, et al. Outcomes of pregnancies with maternal/paternal exposure in the

- tofacitinib safety databases for ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(12): 2494–2500. DOI: [10.1093/ibd/izy160](https://doi.org/10.1093/ibd/izy160).
- 45 Gisbert JP, Chaparro M. Safety of new biologics (vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: a review[J]. *Drugs*, 2020, 80(11): 1085–1100. DOI: [10.1007/s40265-020-01346-4](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01346-4).
- 46 Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(1): 71–87. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-218398](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218398).
- 47 Chen XL, Mao JW, Wang YD. Selective granulocyte and monocyte apheresis in inflammatory bowel disease: Its past, present and future[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2020, 11(3): 43–56. DOI: [10.4291/wjgp.v11.i3.43](https://doi.org/10.4291/wjgp.v11.i3.43).
- 48 D'ovidio V, Meo D, Gozer M, et al. Ulcerative colitis and granulocyte-monocyte-apheresis: safety and efficacy of maintenance therapy during pregnancy[J]. *J Clin Apher*, 2015, 30(1): 55–57. DOI: [10.1002/jca.21349](https://doi.org/10.1002/jca.21349).
- 49 Takahashi H, Sugawara K, Sugimura M, et al. Flare up of ulcerative colitis during pregnancy treated by adsorptive granulocyte and monocyte apheresis: therapeutic outcomes in three pregnant patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(2): 341–347. DOI: [10.1007/s00404-013-2748-5](https://doi.org/10.1007/s00404-013-2748-5).
- 50 Tan P, Li X, Shen J, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease: an update[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574533. DOI: [10.3389/fphar.2020.574533](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.574533).
- 51 Saeedi BJ, Morison DG, Kraft CS, et al. Fecal microbiota transplant for clostridium difficile infection in a pregnant patient[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(3): 507–509. DOI: [10.1097/AOG.0000000000001911](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001911).

收稿日期: 2022 年 03 月 20 日 修回日期: 2022 年 04 月 25 日
本文编辑: 李 阳 曹 越

引用本文: 朱芮, 文韵玲, 缪应雷. 炎症性肠病与妊娠及生育力评估[J]. 医学新知, 2022, 32(4): 289–295. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202203037](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202203037)
Zhu R, Wen YL, Miao YL. Inflammatory bowel disease and evaluation of pregnancy and fertility[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2022, 32(4): 289–295. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202203037](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202203037)