

炎症性肠病与生育

刘 艳 综述 缪应雷 审校

(昆明医科大学第一附属医院消化科, 云南 昆明 650032)

[摘要] 炎症性肠病 (IBD) 患者发病年龄轻, 其发病年龄与生育年龄重叠, 因此患者对生育问题更加关注, 而随着目前炎症性肠病的发病率逐渐增加, 其对怀孕的过程、治疗药物的影响、分娩方式和哺乳等生育问题有着深远的影响. 阐述炎症性肠病与生育的关系, 使临床医师对这一问题充分认识, 能够给予炎症性肠病患者科学、合理的生育指导.

[关键词] 炎症性肠病; 生育; 治疗

[中图分类号] R574.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 01 - 0147 - 05

Inflammatory Bowel Disease and Fertility

LIU Yan, MIAO Ying - lei

(Dept. of Gastroenterology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD) patients have a young age incidence, which overlaps with the childbearing time. So, with the increasing morbidity of IBD, it will greatly influence the fertility process, treatment effect and reproductive problems like delivery mode and lactation. The purpose of this review is to explain the relationship between IBD and fertility, and enable clinicians to fully recognize the problem, and give scientific and reasonable birth guide to IBD patients.

[Key words] Inflammatory bowel disease; Fertility; Treatment

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组慢性肠道炎性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (crohn disease, CD). 患者起病年龄轻, 且女性高发, 约半数的患者初诊年龄 < 35 岁, 25% 的患者在诊断为 IBD 后面临生育的问题. 因此有关 IBD 人群的遗传风险、疾病和治疗对生育的影响、本病在妊娠过程中的作用及分娩方式、母乳喂养等一系列问题向患者及临床医生提出了挑战. 因患者对这些知识的匮乏, 而造成对生育和 IBD 疾病的不必要的担心和焦虑. 如何给予患者科学、合理的指导, 使患者有一个良好的妊娠结局, 是临床医师必须考虑的问题. 本文综合了近年欧洲的相关文献, 就 IBD 患者及其生育作一阐述.

1 IBD 疾病本身对生育的影响

影响 IBD 患者生育的主要因素包括疾病活动度、年龄、外科手术、遗传倾向及患者对疾病和药物的担心等. Bortoli A 等^[1]对欧洲 12 个国家在 2003 年 12 月至 2006 年 1 月之间诊断 IBD 的 332 名孕妇 (包括: 145 例 CD 患者和 187 例 UC 患者) 与同等数量的非 IBD 孕妇进行病例对照研究, 结果发现流产、早产、剖宫产、先天异常和低出生体重 (LBW) 的发生率比较差异并无统计学意义, 提示缓解期 IBD 患者的生育力与正常人大致相同, 但与患者的年龄有关, 对于 UC 患者, 年龄越大与 LBW 相关性越高, 在 CD 患者, 年龄较大时发生

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81260074 / H0310)

[作者简介] 刘艳 (1983 ~), 女, 云南曲靖市人, 在读硕士研究生, 主要从事消化系统临床工作.

[通讯作者] 缪应雷. E-mail: myldu@sina.com

先天异常和早产的机率越高, 吸烟增加早产风险。另有研究表明在疾病的活动期, 患者的生育力有所下降, 且早产儿和低出生体重患儿的风险增加, 尤其是存在肛周病变或盆腔脓肿、经历过外科手术, 特别是回肠贮袋肛管吻合术 (ileal pouch-anal anastomosis, IPAA) 的患者^[2]。Johnson P 等^[3]研究也证实该观点, 行 IPAA 手术的患者其生育率较术前降低 98%。

IBD 发病具有遗传倾向, 家族史是 IBD 的危险因素之一^[4,5]。研究显示 UC 和 CD 患者的后代患 IBD 的风险较普通人群升高 2~13 倍, 且女性后代患病率相对较高, 尤其是克罗恩病^[6]。Spehlmann ME 等^[9]关于双胞胎的 IBD 发病率的流行病学研究 (共 189 对双胞胎, 其中 68 对单卵双胞胎, 121 对双卵双胞胎), 结果显示单卵双胞胎中 2 人同患 UC 的是 16%, 2 人同患 CD 的是 35%, 均明显高于双卵双胞胎的发病率, 进一步提示遗传因素对 IBD 发病的重要作用, 且 CD 可能比 UC 更具有遗传倾向。

另外, 患者对包括 IBD 遗传和天性异常的风险以及药物的致畸作用等的担心也是降低 IBD 患者生育率的关键因素。Toomey D^[7]对 IBD 患者的一项前瞻性调查研究显示 42% 的患者对生育决策出现顾虑, 要求与专科医师讨论是否生育问题。Sato A 等^[8]对 364 例男性 IBD 患者研究调查显示, 患者对生育问题存在顾虑, 并认为在实施计划生育过程中, 服药安全 (51%) 和维持疾病缓解 (41%) 比没有接受 IBD 治疗更重要 (19%)。Mountfield R 等^[9]对 365 例 IBD 患者进行问卷调查显示 42.7% 患者害怕不孕、恐惧不孕的妇女中最明显的是那些曾经有过盆腔手术史的 CD 患者。Selinger CP 等^[10]对 145 例 IBD 患者进行 cecpknow 评估, 有三分之一的患者认为 IBD 药物对胎儿有害, 尤其是那些知识贫乏的患者。因此临床医师对患者提供有关怀孕相关的问题教育和咨询显得尤为重要。

2 生育过程对 IBD 疾病的影响

女性 IBD 患者常担心怀孕、哺乳和分娩方式对疾病的影响。Riis L 等^[11]开展一项关于怀孕是否影响 IBD 病程和表型的调查, 对 173 位女性 UC, 93 位 CD 患者经过 10 a 研究, 结果显示: 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, 在随后的几年里反而降低了 IBD 的复发率, 具体机制不明, 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。就分娩方式而言, 处于疾病活动期的 IBD 患者, 在大多数情况下可以阴道分娩, 剖宫产通常推荐用于存在肛周疾病或 IPAA 手术后的女性^[12]。

3 治疗药物对生育的影响

IBD 为慢性复发性疾病, 患者需长期服用药物维持缓解, 减少复发, 因此, 孕药物的长期管理是必要的。怀孕期间药物治疗和哺乳的安全性是临床实践必须考虑的问题。IBD 患者及临床医师应关注治疗药物的相关风险。在此总结最近的资料用于妊娠期和哺乳期的治疗 IBD 药物的安全性。

3.1 氨基水杨酸制剂

氨基水杨酸制剂包括传统的柳氮磺吡啶 (SASP) 和各种不同类型的 5-氨基水杨酸 (5-ASA) 制剂。男性患者使用柳氮磺胺吡啶, 可导致精子发生暂时降低, 但不降低生育率本身^[13]。传统认为 5-氨基水杨酸制剂有毒性及致胎儿畸形的风险, 但 Moskovitz DN 等^[14]对 113 例服用常规剂量 5-ASA 的 IBD 妊娠患者的前瞻性研究显示没有证据表明 5-ASA 类药物影响妊娠结局。Rahimi R 等^[15]的一项涉及 642 例接受 5-ASA 药物 (美沙拉嗪或奥沙拉嗪) 和 1 158 例没有接受药物治疗的 Meta 分析发现, 二者不良妊娠结局 (先天性畸形、死胎、流产、早产、低出生体重) 无显著差异。以上结果均提示氨基水杨酸制剂在妊娠过程中的安全性是可靠的。

3.2 糖皮质激素

迄今为止, 激素仍是诱导中、重度 IBD 缓解的主要药物, 为最常用、疗效最为一致的药物。因此生育期内使用糖皮质激素的安全性亦是患者及临床医师关注的焦点。部分研究结果证实糖皮质激素在妊娠期使用是相对安全的。Gur C 等^[16]为探讨糖皮质激素在妊娠的安全性, 对比分析 311 例妊娠早期服用激素者与 790 例未服用者, 发现 2 组胎儿重大畸形的发生率无显著差异, 且无一例唇腭裂发生, 说明激素的使用并不会导致明显的畸形, 但流产、早产率较对照组高。Christensson C 等^[17]研究显示使用布地奈德的患者其妊娠结局 (先天性畸形, 心血管缺陷, 早产, 低出生体重) 与一般人群相比无显著差异。

3.3 免疫抑制剂

免疫抑制剂 (6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤), 作为 IBD 常用的诱导和维持缓解治疗药物, 是 FDA 妊娠 D 类药品, 因此其对胎儿的风险使用引起了医

师及患者的关注。部分免疫调节剂, 可能对胎儿有害, 应谨慎使用。而对于大多数治疗 IBD 的免疫抑制剂类药物, 其有关对妊娠结局的致畸风险缺乏长期的随访数据, 需要进一步研究确定这些药物在妊娠过程中安全^[18]。Coelho J 等^[19]分析了 2004 年至 2007 年之间 215 例 IBD 孕妇的资料, 其平均妊娠年龄为 28.3 岁, 75.7% 的妇女患有 CD, 21.8% 患有 UC, 平均病程 6.8 a, 比较服用巯基嘌呤的 A 组 (86 例) IBD 患者、服用其他药物的 B 组 (84 例) IBD 患者, 以及未服用药物的 C 组 (45 例) IBD 患者, 发现 3 组间妊娠不良事件 (早产、低出生体重儿、先天性畸形、妊娠和分娩后并发症等) 发生率均无显著性差异。且 Akbari M 等^[20]进行了系统回顾和荟萃分析亦提示 IBD 妇女使用巯基嘌呤与发生低出生体重和先天性异常无关, 但与早产有关。而对于男性患者使用巯基嘌呤是否会降低生育力, 研究表明服用巯基嘌呤的男性患者的生育能力较正常男性无明显差异^[21, 22]。氨甲喋呤由于其严重的致畸作用, 是严格的禁忌^[22]。然而在妊娠过程中大多数免疫调节剂治疗 IBD 的利益大于风险。

3.4 生物制剂

肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 抑制剂已经极大地丰富了 IBD 的治疗和其他免疫介导性疾病, 被列为妊娠 B 类药物, 目前经美国 FDA 批准上市的 TNF- α 抑制剂类药物共有 3 种, 它们是依那西普 (Etanercept), 英夫利西单抗 (Infliximab) 和阿达木单抗 (Ad-alimumab)^[23]。目前 TNF- α 抑制剂的使用仍然是有争议的, 特别是在妊娠第 3 期, 可能是孕中期及妊娠后期肿瘤坏死因子 α 抑制剂可穿过胎盘, 但缺乏长期的安全性数据资料^[13]。Schnitzler F 等^[24]对 35 例服用英夫利西单抗和 7 例服用阿达木单抗的 IBD 妇女进行研究, 与没有服用者相比, 妊娠不良事件的发生率无显著差异。而 Gisbert JP 等^[25]为探讨药物的安全性, 亦对妊娠期使用抗 TNF 药物进行研究, 其对患有 IBD 的 462 例妇女怀孕期间使用抗 TNF 药物进行研究发现, 孕中期以后继续使用抗 TNF 药物可增加宫内感染几率, 从而提高了对免疫系统发展后果的担忧, 因此, 此项研究表明, 抗 TNF 药物应在妊娠第 2 季度停止。

5-氨基水杨酸制剂, 糖皮质激素和 TNF 抑制剂, 巯嘌呤类药物在妊娠期的安全性是可以接受的, 但沙立度胺和氨甲喋呤在怀孕和哺乳期间是绝对禁忌的, 环丙沙星, 珠单抗和磷酸钠用于怀孕的妇女其安全性也应考虑^[26]。

4 关于分娩方式与哺乳

在大多数情况下患有 IBD 的患者可以阴道分娩。剖宫产通常推荐用于患有肛周疾病或 IPAA 术后的女性^[27]。但 Manosa M 等^[28]对 503 例患者问卷调查显示, 诊断 IBD 的患者其剖腹产几率更高, 可能患者为避免不良生殖结局不太愿意选择阴道分娩。Naganuma M 等^[29]对来自日本 IBD 的妇女怀孕和妊娠结局的一项多中心研究显示 UC 患者剖腹产率明显高于 CD 患者, 对于 UC 患者, 存在肛周病变比那些没有肛周病变的患者剖腹产率高, 剖宫产 CD 患者多有手术史。剖腹产术的独立危险因素为存在肛周病变肠切除术历史的 IBD 患者。

关于母乳喂养, 经证明, 5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素类药物和巯嘌呤类药物在母乳中含量极低, 因此母乳喂养是安全的^[26, 30]。小剂量的抗 TNF 药物在乳汁中可检测到, 虽然量少, 但其危害性不能被排除在外^[25]。而沙立度胺和氨甲喋呤在哺乳期间是绝对禁忌, 在环孢素、甲硝唑和环丙沙星治疗期间不提倡母乳喂养^[26, 27]。有关 IBD 使用药物的 FDA 分级及妊娠和哺乳期用药建议见表 1、表 2。

5 结语

IBD 是影响以生殖年龄为高峰的慢性病, 达到和维持疾病缓解是成功妊娠的一个关键因素, 是整个 IBD 患者妊娠成功管理的基石。治疗药物中 5-ASA 制剂, 巯嘌呤类药物和糖皮质激素的安全性已有很多证明, 柳氮磺胺吡啶, 可导致男性患者精子发生暂时降低, 肿瘤坏死因子可能在妊娠第三期通过胎盘对婴儿有风险, 其他药物如氨甲喋呤和沙立度胺在生育过程中是强烈的禁忌。IBD 患者除患有肛周病变及 IPAA 手术外, 大多都能行阴道分娩。除沙立度胺和氨甲喋呤在哺乳期间是绝对禁忌外, 其他药物于哺乳期相对安全。临床医师应对这些问题有充分认识, 给予患者科学指导, 能够减轻 IBD 患者的生育心理负担, 使其获得良好的妊娠结局。

[参考文献]

- [1] BORTOLI A, PEDERSEN N, DURICOVA D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006

表 1 妊娠期药物使用安全的 FDA 分级标准

Tab. 1 The grading system for medications used during pregnancy of FDA

| FDA 分级 | 标准 |
|--------|---|
| A | 大量设计良好的动物和临床对照研究均未提示存在胎儿致畸的风险 |
| B | 无胎儿致畸风险的临床证据。该证据可以是动物实验提示风险，但临床试验未证实亦可以是动物实验未发现风险，但临床对照研究相对缺乏 |
| C | 风险不能排除。缺乏来自设计良好的临床对照试验的证据，但动物实验已显示有胎儿致畸风险的发生或动物实验亦缺乏。然而药物潜在的收益可能远远高于其风险 |
| D | 风险证据存在。临床调查提示有风险，然而药物潜在的收益可能高于其风险 |
| X | 动物和临床试验已证实胎儿致畸作用，其风险远高于可能的收益，药物属禁忌 |

表 2 妊娠和哺乳期用药建议

Tab. 2 The medication advises in pregnancy and lactation

| 药物分类 | 药物 | FDA 分级 | 妊娠建议 | 母乳检测 |
|--------|-----------------|--------|------------------|---------|
| 氨基水杨酸类 | SASP, 巴柳氮, 美沙拉嗪 | B | 安全 | 低水平检出 |
| 氨基水杨酸类 | 奥沙拉嗪 | C | 安全 | |
| 抗菌药物 | 甲硝唑 | B | 安全 | |
| 抗菌药物 | 环丙沙星 | C | 有限的数据提示安全 | |
| 糖皮质激素 | 泼尼松龙, 布地奈德 | C | 安全 | 可检出 |
| 免疫抑制剂 | 硫唑嘌呤, 6-巯基嘌呤 | D | 安全 | 非常低水平检出 |
| 叶酸拮抗剂 | 氨甲喋呤 | X | 绝对禁忌 | |
| 生物制剂 | 英夫利昔单抗 | B | 可能安全 (避免在第三孕期使用) | 不能检出 |
| 生物制剂 | 阿达木单抗 | B | 可能安全 (避免在第三孕期使用) | 非常低水平检出 |

- [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(7):724 - 734.
- [2] VERMEIRE S, CARBONNEL F, COULIE P G, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy[J]. J Crohns Colitis, 2012, 6(8):811-823.
- [3] JOHNSON P, RICHARD C, RAVID A, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis[J]. Dis Colon Rectum, 2004, 47(7):1 119 - 1 126.
- [4] WANG YUFANG, OUYANG QIN, HU RENWEI, et al. Advances in study on epidemiology of inflammatory bowel disease[J]. Chin J Gastroenterol, 2013, 18(7):48 - 51.
- [5] GEARRY R B, RICHARDSON A K, FRAMPTON C M, et al. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(2):325 - 333.
- [6] SPEHLMANN M E, BEGUN A Z, BURGHARDT J, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a german twin cohort: results of a nationwide study [J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(7):968-976.
- [7] TOOMEY D, WALDRON B. Family planning and inflammatory bowel disease: the patient and the practitioner[J]. Fam Pract, 2013, 30(1):64 - 68.
- [8] SATO A, NAGANUMA M, ASAKURA K, et al. Conception outcomes and opinions about pregnancy for men with inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2010, 4(2):183 - 188.
- [9] MOUNTIFIELD 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.
- [10] SELINGER C P, EADEN J, SELBY W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views [J]. Crohns Colitis, 2013, 7(6):e206 - 213.
- [11] RIIS L, VIND I, POLITI P, et al. Does pregnancy change the disease course A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(7):1 539 - 1 545.
- [12] SELINGER C P, LEONG R W, LAL S. Pregnancy related issues in inflammatory bowel disease: evidence base and patients' perspective [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(21):2 600 - 2 608.
- [13] KIERKUIJ, SZYMASKA E, SZYMASKA S, et al. Influence of inflammatory bowel disease on pregnancy and fertility - optimal treatment and management [J]. Med Wieku Rozwoj, 2013, 17(1):77 - 84.
- [14] MOSKOVITZ D N, BODIAN C, CHAPMAN M L, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients [J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(4):656 - 661.
- [15] RAHIMI R, NIKFAR S, REZAIE A, et al. Pregnancy out-

- come in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis [J]. *Reprod Toxicol*, 2008, 25(2):271 - 275.
- [16] GUR C, DIAV-CITRIN O, SHECHTMAN S, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study [J]. *Reprod Toxicol*, 2004, 18(1):93 - 101.
- [17] CHRISTENSSON C, THORN A, LINDBERG B. Safety of inhaled budesonide: clinical manifestations of systemic corticosteroid-related adverse effects [J]. *Drug Saf*, 2008, 31(11):965 - 988.
- [18] SAHA S, WALD A. Safety and efficacy of immunomodulators and biologics during pregnancy and lactation for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(6):947 - 957.
- [19] COELHO J, BEAUGERIE L, COLOMBEL J F, 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.
- [20] AKBARI M, SHAH S, VELAYOS F S, 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.
- [21] DEJACO C, MITTERMAIER C, REINISCH W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(5):1 048 - 1 053.
- [22] TERUEL C, LPEZ-SAN ROMN A, BERMEJO F, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9):2 003 - 2 008.
- [23] KHANNA D, MCMAHON M, FURST D E. Safety of tumour necrosis factor- α antagonists [J]. *Drug safety*, 2004, 27(5):307 - 324.
- [24] SCHNITZLER F, FIDDER H, FERRANTE M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(9):1 846 - 1 854.
- [25] GISBERT J P, CHAPARRO M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9):1 426 - 1 438.
- [26] KIERKU J, SZYMASKA E, SZYMASKA S, et al. Influence of inflammatory bowel disease on pregnancy and fertility-optimal treatment and management [J]. *Med Wieku Rozwoj*, 2013, 17(1):77 - 84.
- [27] HABAL F M, HUANG V W. A decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(5):501 - 515.
- [28] MAOSA M, NAVARRO-LLAVAT M, MARN L, et al. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(4):427 - 432.
- [29] 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.
- [30] ANTONUCCI R, ZAFFANELLO M, PUXEDDU E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn [J]. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(4):474 - 490.
- (2013 - 12 - 07 收稿)