

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.17.021
网络首发 https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230525.1245.008(2023-05-26)

炎症性肠病与妊娠相互影响的研究进展*

邓敏娟¹, 孙 娜¹, 赖莘秀¹综述, 王 祥^{2△}审校
(1. 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院消化内科, 兰州 730030)

[摘要] 炎症性肠病(IBD) 是一种主要影响年轻人的慢性肠道疾病, 其发病高峰年龄与育龄期重合, 活动期 IBD 可导致不良妊娠结局的发生, 妊娠也可使 IBD 病情出现反复, 不利于妊娠及 IBD 的管理。该文主要从妊娠期 IBD 的流行病学特征、发病机制、疾病监测、药物治疗及并发症等方面进行综述, 以期为临床医生诊治、科学管理妊娠期 IBD 患者提供参考。

[关键词] 妊娠期; 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩; 生物制剂; 综述

[中图法分类号] R714.255 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)17-2672-04

Advances in the interaction between inflammatory bowel
disease and pregnancy*

DENG Minjuan¹, SUN Na¹, LAI Xinxiu¹, WANG Xiang^{2△}
(1. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China;
2. Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Lanzhou
University, Lanzhou, Gansu 730030, China)

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic bowel disease that mainly affects young people. Its peak age coincides with the age of childbearing. Active IBD can lead to adverse pregnancy outcomes, and pregnancy can also cause IBD's condition recur, which is not conducive to pregnancy and IBD management. This article mainly reviewed the epidemiological characteristics, pathogenesis, disease monitoring and treatment and complications of IBD during pregnancy, in order to provide reference for clinicians to diagnose and treat and scientifically manage IBD patients during pregnancy.

[Key words] pregnancy; inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn; biologics; review

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性复发性非特异性肠道炎性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。目前 IBD 已经成为一种全球性疾病, 同类风湿性关节炎、硬皮病、多发性硬化症和系统性红斑狼疮等其他免疫介导性疾病一样, IBD 的发病和患病率存在性别差异, 女性较男性高^[1]。受体内激素影响, 妊娠期 IBD 的病程及治疗与非妊娠期 IBD 患者有所不同。本文从妊娠期 IBD 的流行病学特征、发病机制、疾病监测、药物治疗及并发症等方面探讨临床管理和健康维护等问题, 以期为临床医生诊治妊娠期 IBD 提供一定证据, 并为育龄期 IBD 患者正确认识和管理疾病提供一定的帮助。

1 流行病学特征

IBD 的发病高峰在 15~30 岁, 50% 的患者在 35 岁之前被诊断, 其中超过 25% 的患者在诊断为 IBD 后需要生育^[2]。因担心生育能力、药物安全性、不良妊娠结局等问题, 很多育龄期 IBD 患者选择不生育。然而, 尚无证据表明, UC 和非活动性 CD 会影响生育能力; 并且大多药物在妊娠期间使用具有安全性, 如 5-氨基水杨酸制剂、维得利珠单抗、乌司奴单抗等。不良妊娠结局的发生是因为疾病活动本身^[3]。因此, 临床医生有责任为育龄期 IBD 患者消除误解, 正确认识、管理疾病, 提高 IBD 患者的生育率。

2 发病机制

IBD 的发病原因尚不明确, 近年研究表明, 其发

* 基金项目: 甘肃省社会发展重点研发计划基金项目(21YF5FA124)。 作者简介: 邓敏娟(1997—), 硕士研究生, 主要从事胃肠道疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: wangxiang@lzu.edu.cn。

病机制与遗传、免疫、肠道微生物群、环境、宿主易感性及心理因素等相关。除此之外,激素与人体免疫及肠道微生物群之间的关系也被提出^[3-4]。本文主要阐述妊娠期激素对肠道微生物群、人体免疫所产生的影响及与 IBD 发病的关系。

2.1 妊娠期激素对肠道微生物群的影响

有研究表明,雌激素与其受体不仅调节多种生物学功能,还参与 IBD 的发展。肠道菌群雌激素受体 β (ER β) 的水平有助于维持正常的上皮功能和组织^[5],血液中的雌激素经过肝脏处理变为结合雌激素,具有 β -葡萄糖醛酸酶活性的肠道菌群结合以上经肝脏处理的结合雌激素,完成雌激素的再循环。雌激素在体内不仅作用于生殖器官,还通过与肠道中 ER β 结合发挥作用。若肠道菌群失调,雌激素的再循环会受到抑制,不能与 ER β 结合,不利于维持肠道上皮组织的正常功能^[4]。男性患者体内雌激素水平低于女性,而雌激素与其肠道中 ER β 结合可维持肠道上皮组织的正常功能,因此,这可能是男性患结肠炎风险高于女性的原因之一^[3]。

2.2 妊娠期激素对人体免疫的影响

活化的固有层细胞在局部组织中产生高水平的促炎细胞因子,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、 γ 干扰素(IFN- γ)和 IL-23/Th17 途径的细胞因子。有研究显示,雄激素(如睾丸激素)对自然杀伤(NK)细胞、TNF- α 的产生和 Toll 样受体 4 有下调作用,同时使 IL-10 的产生增多。雌激素对细胞介导、体液免疫反应、NK 细胞毒性及促炎细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的产生具有增强作用^[6]。

一些免疫系统性疾病,尤其是类风湿性关节炎和多发性硬化症,已被证实在妊娠期有所改善,其归因于雌激素和孕激素的作用。雌激素对人体肠道的作用具有不一致性^[4,7],一方面雌激素和孕激素对肠道炎症的发生具有促进作用, β -雌二醇影响树突状细胞,产生 IL-12 和 IFN- γ , β -雌二醇也激活 B 细胞,使肠道通透性改变;另一方面雌激素和孕激素对肠道炎症的发生又具有抑制作用,其缓解内质网应激,减少促炎细胞因子的产生,调节肠道上皮细胞之间的紧密连接蛋白,促进伤口的愈合。免疫系统的过度激活导致 IBD 的发生,而母体为耐受胎儿,妊娠期免疫状态相较于健康人群处于较低水平^[6]。因此,理论上妊娠期可改善炎症性疾病,但临床中发现当炎症性疾病处于活动期时妊娠,会增加后续整个妊娠期控制炎症性疾病的难度,甚至炎症性疾病会持续活动。人体是一个有机体,对 IBD 发病的直接影响在现有文献报道中尚不全面,妊娠期激素对 IBD 如何产生作用,还需要以后的试验进一步证实。

2.3 IBD 对肠道微生物群的影响

人类肠道中含有数千种细菌,分为有益菌和致病菌。健康人体中二者处于动态平衡,共同对肠道的稳态、健康及疾病产生作用。IBD 的发病机制中微生物群失调是一个重要因素,IBD 患者的菌群多样性减少,以厚壁菌门减少、类杆菌和兼性厌氧菌数量增加为特征。人类与肠道微生物是共存关系,共生微生物促进先天免疫系统的形成和肠道功能的稳定,如定植梭菌属通过促进调节性 T 细胞在结肠中的聚集来抑制结肠炎的发生^[7]。肠道微生物群失调、功能破坏、黏膜屏障发生变化,细菌容易侵入肠道上皮细胞,使机体产生免疫反应,从而引起炎症,形成恶性循环。

3 疾病监测

由于妊娠期 IBD 的疾病活动与不良妊娠结局相关,如早期流产、早产、低出生体重等,所以监测妊娠期 IBD 的疾病活动显得尤为重要。

3.1 实验室检查

实验室检查指标,如 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、白蛋白、粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin,FC)可作为监测 IBD 的常规指标。但 CRP、ESR 水平在妊娠期会生理性升高,白蛋白受血液稀释的影响在妊娠期有所降低;上述指标虽然是反映 IBD 活动的良好指标,但易受妊娠期生理变化的影响。FC 是一种由肠道中性粒细胞分泌的细胞溶质蛋白,受妊娠期生理变化的影响较小,因此 FC 可作为妊娠前和妊娠期监测疾病活动的可靠指标,也可作为预测妊娠期 IBD 疾病发生的指标^[8]。除此之外,全球医生评估(physician global assessment,PGA)是确定患者的疾病活动及指导治疗的一项评估手段,FC 联合 PGA 会提高妊娠期 IBD 患者疾病活动检测的准确率。

3.2 胃肠超声检查(gastrointestinal ultrasonography,GIUS)

肠镜检查是评估疾病活动的金标准,因操作程序及安全性,往往不作为妊娠期 IBD 患者的常规检查,但是当患者处于严重的疾病活动时,限制性内窥镜检查(如乙状结肠镜、结肠镜)也可进行,为提高检查的安全性,侵入性更小的乙状结肠镜可作为首选。如有必要,不含钆的磁共振成像也可作为检查手段。GI-US 的优势在于无辐射,与磁共振成像和 CT 相比,不仅可用于识别小肠和大肠的疾病活动,准确评估靠近直肠的 CD 和 UC,而且在诊断二者发生并发症方面也具有相似的准确性^[9],目前已成为妊娠期检查的常用手段。有 meta 分析显示,在肠道壁厚度一致时,相比与直肠,超声检查结肠的准确率更高^[10]。尤其是在妊娠后期,不能行乙状结肠镜检查结肠病变时更具有

优势,且肠道管壁厚度与 FC 呈正相关^[9]。所以 FC、PGA 与 GIUS 联合有望进一步提高妊娠期 IBD 患者疾病活动检测的准确率。

4 药物治疗

IBD 患者妊娠糖尿病和早产胎膜破裂的不良妊娠结局风险会增加^[2],且复发的 CD、妊娠期疾病活动、妊娠和产后生物制剂的降级治疗都与产后疾病活动相关。大多数患者若采取标准治疗,在短期和长期内能够避免结肠切除术,并且绝大多数患者都会产出健康胎儿,胎儿的严重并发症很少见^[11]。因此,为避免相关不良妊娠结局的发生,应控制病情稳定,及早持续药物治疗。

4.1 免疫抑制剂

免疫抑制剂包括硫唑嘌呤(azathioprine,AZA)和 6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine,6-MP),虽有报道在妊娠期使用可能会增加早产的风险^[12],但其发生早产风险较低,且其对于炎症性疾病的益处远远大于不良反应,因此仍建议在整个妊娠期间继续使用^[13]。为优化 AZA 的使用,有学者对基因组学进行相关研究。研究发现,核苷二磷酸连接部分 X-型基序 15(NUDT15 p. Arg139Cys)的遗传变异与 AZA 诱导的骨髓毒性

之间存在明显的关联性。所以,为减少药物毒性,计划妊娠的患者或者伴侣需进行 NUDT15 基因分型检测^[14]。

4.2 生物制剂

生物制剂包括抗 TNF- α 、抗黏附分子、抗 IL-12/23、Janus 激酶(JAK)拮抗剂等。有研究显示,生物制剂的使用会增加早产和感染风险,与新生儿入重症监护病房和低出生体重相关^[15],但不影响新生儿的疫苗接种^[16]。大量研究证实,抗 TNF- α 在妊娠期和哺乳期使用是安全的^[17-18]。在动物实验中托伐菌素有致畸作用,妊娠期应避免使用^[18]。戈利木单抗仅通过胎盘进行被动转运,脐带血中药物浓度较低,因此被认为是为对婴儿最安全的生物制剂。但仍有一些药物对妊娠期 IBD 患者有一定影响,见表 1。结合以上研究,妊娠期 IBD 患者使用生物制剂的不良妊娠结局与一般人群相当。因 IBD 的复杂性通常会联合用药,有研究证实,抗 TNF- α 和 AZA 的联合治疗会增加 9~12 个月儿童的感染风险,说明联合药物需谨慎^[22],因此,推荐在妊娠期应单药治疗 IBD。妊娠期 IBD 药物的使用应尽量简单化并谨慎选择。

表 1 妊娠期 IBD 的治疗药物选择

药物	不良妊娠结局	疫苗接种	药物清除率	妊娠期安全性	哺乳期安全性
5-氨基水杨酸 ^[19]	低风险	—	—	安全	低风险
糖皮质激素 ^[19]	低风险	—	快速代谢	低风险	低风险
AZA ^[19-20]	—	—	—	低风险	低风险
英夫利昔单抗 ^[17,21]	无	避免出生后 12 个月内接种	妊娠中晚期降低	—	低风险
维多珠单抗 ^[18,22-23]	低风险	—	—	安全	安全
阿达木单抗 ^[24]	低风险	避免出生后 12 个月内接种	—	低风险	低风险
乌司奴 ^[18]	—	—	—	安全	安全
托伐菌素 ^[18,25]	—	—	—	避免使用	避免使用
戈利木单抗 ^[18]	—	—	—	安全	安全

—:未显示。

5 并发症

为保障患者的健康,其妊娠相关并发症也值得注意,如静脉血栓、异位妊娠(ectopic pregnancy,EP)、妊娠期高血压、高血糖等。因 IBD 是静脉血栓、EP 发生的独立危险因素,以下做主要介绍。

5.1 静脉血栓

静脉血栓是一项危及生命的严重并发症,也是导致妊娠患者死亡的主要原因之一,并且可对 IBD 患者的预后产生不良影响。IBD 患者发生静脉血栓的风险明显高于普通人群,且在疾病处于活动期时促凝能力进一步提高^[26],妊娠期本身是一种高凝状态,因此

妊娠期 IBD 患者发生血栓的风险明显高于单种疾病患者。有研究证实^[27],IBD 是妊娠期和产后静脉血栓发生的危险因素之一。因此,控制疾病活动是降低静脉血栓发生风险,改善 IBD 患者整体情况的有效措施。

5.2 EP

任何可以引起盆腔粘连的情况都会成为 EP 发生的危险因素,如盆腔炎、子宫内膜异位症、输卵管和盆腔手术、辅助生殖技术、吸烟、年龄等因素。有研究发现,CD 妊娠患者发生 EP 的风险明显增高,而 UC 妊娠患者风险并无改变,IBD 相关的手术会增加 EP 发

生的风险^[26]。因此,减少 IBD 相关的手术是预防 EP 发生的有效措施。

综上所述,妊娠期 IBD 是影响育龄期女性的一种慢性疾病,其复杂的病理生理学机制和临床特征,使得对该病的监测和治疗存在较大困难。以后的相关研究有必要进一步探讨群体中的发病机制及用药指南,为临床管理提供更有安全性的治疗方案和监测手段。

参考文献

- [1] ARMUZZI A, BORTOLI A, CASTIGLIONE F, et al. Female reproductive health and inflammatory bowel disease: a practice-based review[J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(1): 19-29.
- [2] TANDON P, GOVARDHANAM V, LEUNG K, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse pregnancy-related outcomes in inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(3): 320-333.
- [3] GARCIA-VILLATORO E L, ALLRED C D. Estrogen receptor actions in colitis[J]. Essays Biochem, 2021, 65(6): 1003-1013.
- [4] YOON K, KIM N. Roles of Sex hormones and gender in the gut microbiota[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2021, 27(3): 314-325.
- [5] LAHAT A, FALACH-MALIK A, HAJ O, et al. Change in bowel habits during menstruation: are IBD patients different? [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2020, 13: 1756284820929806.
- [6] VAN DER GIESSEN J, HUANG V W, VAN DER WOUDE C J, et al. Modulatory effects of pregnancy on inflammatory bowel disease[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2019, 10(3): e00009.
- [7] GUAN Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 7247238.
- [8] ROTTENSTREICH A, MISHAEL T, GRANOVSKY S G, et al. Clinical utility of fecal calprotectin in monitoring disease activity and predicting relapse in pregnant patients with inflammatory bowel diseases[J]. Eur J Intern Med, 2020, 77: 105-110.
- [9] FLANAGAN E, WRIGHT E K, BEGUN J, et al. Monitoring inflammatory bowel disease in pregnancy using gastrointestinal ultrasonography[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(10): 1405-1412.
- [10] SAGAMI S, KOBAYASHI T, MIYATANI Y, et al. Accuracy of ultrasound for evaluation of colorectal segments in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(5): 908-921.
- [11] OLLECH J E, AVNI-BIRON I, GLICK L, et al. Effective treatment of acute severe ulcerative colitis in pregnancy is associated with good maternal and fetal outcomes[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(11): 2444-2446.
- [12] 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.
- [13] 谭蓓, 钱家鸣. 炎症性肠病妊娠期管理与治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(3): 200-203.
- [14] ANDOH A, KAWAHARA M, IMAI T, et al. Thiopurine pharmacogenomics and pregnancy in inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(10): 881-890.
- [15] LEUNG K K, TANDON P, GOVARDHANAM V, et al. The risk of adverse neonatal outcomes with maternal inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2021, 27(4): 550-562.
- [16] BARENBRUG L, GROEN M T, HOENTJEN F, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with immune mediated inflammatory diseases exposed to anti-tumor necrosis factor- α during pregnancy: a systemic review and meta-analysis[J]. J Autoimmun, 2021, 122: 102676.
- [17] DE FELICE K M, KANE S. Safety of anti-TNF agents in pregnancy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 148(3): 661-667.
- [18] LAUBE R, PARAMSOTHY S, LEONG R W. Use of medications during pregnancy and breastfeeding for Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(3): 275-292.
- [19] SHANNAHAN S E, ERLICH J M, PEPPERORN M A. Insights into the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy[J]. Therap Adv Gastroenterol, (下转第 2681 页)

- 床应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(9): 942-943.
- [34] NARVAEZ J. Systemic lupus erythematosus 2020[J]. Med Clin, 2020, 155(11): 494-501.
- [35] LIU Y, KAPLAN M J. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update [J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(5): 441-448.
- [36] 刘春秋, 陈洁, 柳红, 等. 伴与不伴肾炎的系统性红斑狼疮患者血管内皮功能研究[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(8): 1336-1339.
- [37] BELLO N, MEYERS K J, WORKMAN J, et al. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: systematic literature review and meta-analysis[J]. Lupus, 2023, 32(3): 325-341.
- [38] COIT P, DOZMOROV M G, MERRILL J T, et al. Epigenetic reprogramming in naive CD4⁺ T cells favoring t cell activation and non-Th1 effector T cell immune response as an early event in lupus flares[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(9): 2200-2209.
- [39] RONDA N, FAVARI E, BORCHI M O, et al. (上接第 2675 页)
2019, 12: 1756284819852231.
- [20] LAMB C A, KENNEDY N A, RAINE T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2019, 68(Suppl. 3): 1-106.
- [21] TRUTA B, LEEDS I L, CANNER J K, et al. Early discontinuation of infliximab in pregnant women with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2020, 26(7): 1110-1117.
- [22] CHAPARRO M, DONDAY M G, ABAD-SANTOS F, et al. The safety of drugs for inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding: the DUMBO registry study protocol of GETECCU [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2021, 14: 17562848211018097.
- [23] TERJUNG B, SCHMELZ R, EHEHALT R, et al. Safety of vedolizumab in the treatment of pregnant women with inflammatory bowel disease: a targeted literature review[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2020, 13: 1756284820952592.
- Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(3): 609-615.
- [40] QUEVEDO-ABELED J C, SANCHEZ-PEREZ H, TEJERA-SEGURA B, et al. Differences in capacity of high-density lipoprotein cholesterol efflux between patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Care Res, 2021, 73(11): 1590-1596.
- [41] RAMEZANKHANI R, MINAEI N, HADDADI M, et al. The impact of sex on susceptibility to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a bioinformatics point of view [J]. Cell Signal, 2021, 88: 110171.
- [42] 张晓娜. ABCA1 表达水平在 SLE 患者动脉粥样硬化形成中的作用[D]. 郑州: 郑州大学, 2016: 6-16.
- (收稿日期: 2022-12-04 修回日期: 2023-04-11)
(编辑: 张芃捷)
- [24] PICARDO S, SEOW C H. A pharmacological approach to managing inflammatory bowel disease during conception, pregnancy and breastfeeding: biologic and oral small molecule therapy[J]. Drugs, 2019, 79(10): 1053-1063.
- [25] GISBERT J P, CHAPARRO M. Safety of New Biologics (Vedolizumab and Ustekinumab) and Small Molecules (Tofacitinib) during pregnancy: a review [J]. Drugs, 2020, 80(11): 1085-1100.
- [26] CHENG K, FAYE A S. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(12): 1231-1241.
- [27] HANSEN A T, ERICHSEN R, HORVÁTH-PUHÓ E, et al. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(4): 702-708.
- (收稿日期: 2023-01-18 修回日期: 2023-05-22)
(编辑: 唐 璞)