·综 述·

妊娠期常见肾损伤的临床研究

魏立新，何宏燕
（福建医科大学附属协和医院肾内科，福州 350001）

摘要：妊娠期间，孕妇多个系统均会发生特殊的生理变化，肾脏亦出现一系列生理性改变，部分孕妇肾脏可伴发病理性改变导致疾病发生。常见妊娠相关肾损伤主要包括妊娠期高血压相关肾损伤、妊娠期急性肾损伤和妊娠相关的特殊肾损伤等。慢性肾脏病的女性合并妊娠，可能加重原有肾脏疾病甚至导致肾衰竭出现。本文通过对妊娠期肾脏生理特点、常见妊娠相关肾损伤和妊娠合并慢性肾脏病进行总结和综述，以提高临床医生对妊娠期常见肾损伤的关注及认识。

关键词：妊娠期；肾损伤；慢性肾脏病
中图分类号：R714.25　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）02-0087-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.02.003

Clinical study of common renal injury during pregnancy

WEI Li-xin, HE Hong-yan
(*Department of Nephrology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China*)

Abstract: During pregnancy period, the body system of pregnant women has some special adaptive changes including in kidney. However, some pathological changes in kidney may cause diseases. The common pregnancy-related renal injury includes gestational hypertension related renal injury, acute renal injury during pregnancy, and gestational special renal injury. As long as the chronic kidney disease (CKD) combines with pregnancy, the CKD patient's condition might be aggravated and even renal failure. This review describes renal physiology characteristics, common pregnancy-ralated renal injury and CKD combined with pregnancy, to improve the clinical treatment of gestational common renal injury.

Key words: pregnancy; renal injury; chronic kidney disease

近年来妊娠期肾损伤的发病率呈下降趋势，但导致妊娠期肾损伤的因素很多，如妊娠剧吐、重症感染、子痫前期 / 子痫、溶血和妊娠期脂肪肝等，另外，慢性肾脏病（CKD）患者合并妊娠如狼疮性肾炎患者疾病活动期妊娠时，均可能出现肾功能受损甚至恶化[1]。因此，肾损伤仍然是孕妇或胎儿死亡的重要原因，仍应予以足够的关注及重视。本文回顾和总结妊娠期肾脏生理、妊娠期肾损伤的临床特点以及应对措施，为确保妊娠相关肾损伤早发现、早诊断及早治疗提出参考。

1　妊娠期肾脏生理特点

女性妊娠期随着肾脏血容量增加，肾脏血管和间质体积均增大，由于黄体酮的刺激，输尿管平滑肌松弛、卵巢静脉扩张及子宫增大后压迫输尿管等因素共同作用，发生肾盂、输尿管扩张的概率约为 43% ～ 100%，从而增加孕妇无症状性菌尿及逆行性尿路感染的发生风险[2]。此外，妊娠早期肾血浆流量（RPF）显著增加，妊娠中期达高峰，至妊娠晚期开始下降，产后 1 ～ 3 个月恢复正常水平，肾小球滤过率（GFR）也呈现类似升高模式，因妊娠期 GFR 升高以及胎儿发育过程中体内合成代谢大于分

收稿日期：2017-10-11；**修回日期：**2017-12-01
作者简介：魏立新，硕士生导师，副教授，主任医师，研究方向：慢性肾小球疾病的发病机制研究。

解代谢，孕妇血清肌酐可降至 0.4 mg/dl，如升高至 0.9 mg/dl 时，提示可能出现肾损伤 [3]。

妊娠状态下钠离子的肾小管重吸收量超过肾小球滤过量，因妊娠期孕妇体内血容量增加，血钠水平下降约 5 mmol/L，血浆渗透压也下降约 10 mOsm/(kg·H_2O)。此外，妊娠期孕妇出现体液量增加、血尿酸浓度下降、肾髓质前列腺素 E_2 水平增高以及集合管对抗利尿激素敏感性下降等特征性改变，导致集合管的尿液浓缩功能下降，可能引发孕妇多尿现象。妊娠期肾小球处于高滤过状态以及肾小管对葡萄糖吸收不充分，致使葡萄糖经尿排泄增加，增加量可达非孕期的 10 倍以上，因而易导致孕期尿路感染发生。此外，叶酸、烟酸和维生素 C 等排泄亦增加，因此孕妇需补充大量水溶性维生素。妊娠早期尿酸清除增加，导致血尿酸浓度较非妊娠期约下降 50%，但随着孕周增加，血尿酸浓度逐渐提高，整个妊娠期血尿酸波动范围为 2.0～3.0 mg/dl。由于 GFR 升高、肾小球滤过膜通透性增加、肾小管重吸收减少以及妊娠所致体位性蛋白尿等因素共同作用，孕 20 周后 24 h 尿总蛋白和尿白蛋白排泄量明显增加，尿蛋白最高可达 500 mg/24 h。

2 妊娠相关肾损伤

2.1 妊娠期高血压相关的肾损伤

妊娠期高血压疾病可分为四种类型：①妊娠性高血压，妊娠 20 周后血压≥ 140/90 mmHg，无蛋白尿和其他先兆子痫症状，一般产后 12 周内恢复正常；②子痫前期，妊娠 20 周后血压≥ 140/90 mmHg，尿蛋白≥ 300 mg/24 h；重度子痫前期，血压≥ 160/110 mmHg，尿蛋白≥ 2 000 mg/24 h，血清肌酐≥ 106 μmol/L，严重时可出现溶血、肝酶升高和血小板减少（HELLP）综合征；子痫是指在先兆子痫基础上出现抽搐发作甚至昏迷；③慢性高血压，妊娠前有明确高血压病史或妊娠期出现高血压表现并持续至产后 12 周仍未恢复；④慢性高血压合并子痫前期，患者妊娠 20 周后出现子痫前期 / 子痫或妊娠 20 周后尿白蛋白突然增加 [4]。妊娠期间出现高血压的患者中，妊娠性高血压发生率为 43%，子痫前期 / 子痫发生率为 34%，慢性高血压发生率为 23%, 慢性高血压合并子痫前期发生率为 7%[1]。妊娠期高血压相关肾损伤的主要肾脏病理改变为肾小球扩张、内皮细胞肿胀以及纤维素沉积于内皮细胞。子痫前期为最易导致肾损伤的妊娠期高血压，其肾脏的基本病理改变除内皮细胞肿胀、增生外，严重者内皮细胞可堵塞毛细血管襻腔，也可见系膜细胞增生、膜增生、局灶性节段性肾小球硬化和新月体形成等非特异性病理改变；肾小管间质损害较轻，血管病变主要表现为小动脉透明样变性，严重者可出现血管壁纤维素样坏死；免疫病理改变主要以免疫球蛋白（Ig）M、IgG 和补体 C3 在肾小球系膜区及毛细血管襻沉积；电镜下可见毛细血管内皮明显肿胀，内皮空泡形成，足细胞肿胀、细胞核增大、空泡形成和电子致密物沉积。血压升高可引起肾小球性蛋白尿、肾小管性蛋白尿，其中肾小球性蛋白尿多为非选择性蛋白尿，尿蛋白含量可高于 3.5 g/24 h，尿蛋白含量与妊娠期高血压的严重程度具有相关性。肾功能严重受损时可致肾实质损害，血肌酐可达到正常妊娠时的数倍，若伴肾皮质坏死，肾功能损害将无法逆转 [5]。可通过血肌酐、尿素氮及尿酸的代谢水平评价肾功能，但只有在 GFR 下降至 30 ml/min 时这些指标才会逐渐出现异常，而此时患者已出现严重肾损伤或已出现严重并发症。研究显示，中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）、肾损伤分子 -1（KIM-1）、血清胱抑素 C、白介素 -6（IL-6）、IL-8、IL-18、*N*- 乙酰 -β-*D* 氨基葡萄糖苷酶（NAG）、谷胱甘肽转移酶（GST）和肝脏脂肪酸结合蛋白（LFABP）等均有望成为早期肾损伤敏感性标志物，但其可行性仍存在争议，仍缺乏大样本、多中心数据支持，因此还需进一步的研究及探索 [6]。

治疗妊娠期高血压的主要措施为降压，轻度高血压一般无需药物治疗，当收缩压≥ 150 mmHg 或舒张压≥ 90 mmHg 时，必须予以药物降压，常用的一线降压药物包括甲基多巴、拉贝洛尔和可乐定，

二线降压药物肼屈嗪、硝苯地平和哌唑嗪；快速降压可采取静脉滴注拉贝洛尔和肼屈嗪，慎用利尿剂，禁用血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）类降压药物；同时需动态监测尿常规和肾功能，定期产检[5]。子痫前期治疗原则为降压、解痉、镇静、扩容和利尿，必要时可结合抗凝治疗，适时终止妊娠，防止子痫及严重并发症出现。

2.2 妊娠期急性肾损伤（AKI）

妊娠期 AKI 是妊娠期严重并发症之一。妊娠早期 AKI 多见于感染性流产导致的败血症、脱水型妊娠剧吐；妊娠中晚期则多见于各种子宫出血引起的肾脏灌注不足、宫内感染造成的败血症、子痫前期 / 子痫以及 CKD 肾功能恶化等[7]。肾小管坏死为妊娠期肾损伤最常见病理改变，严重时可发展为肾皮质坏死，部分病理表现为血栓性微血管病变。肾活检为诊断妊娠期 AKI 的金标准，必要时可于孕 28 周前谨慎操作。对于妊娠期 AKI，关键在于早诊断、积极控制原发病和危险因素，对症处理，必要时可行肾脏替代治疗。患者在分娩后大部分可完全或部分恢复。

2.3 妊娠相关的特殊急性肾损伤

HELLP 综合征以溶血、肝酶升高和血小板减少为特点，常危及母亲和胎儿生命。其发病机制尚不清楚，可能与其他非典型溶血尿毒综合征（HUS）相同，为补体因子异常及基因突变，引起补体旁路途径过度激活，从而导致血管内皮损伤、小动脉痉挛和微血栓形成[8]。患者常表现为上腹部疼痛、恶心、呕吐，可伴黄疸和牙龈出血，多数患者有重度子痫前期基本特征。国外报道 HELLP 综合征在全部妊娠病例中的发病率为 0.5% ～ 0.9%，在严重子痫前期 / 子痫中的发病率为 10% ～ 20%，而 HELLP 综合征肾损伤的发病率为 81.8%[9]。少数 HELLP 综合征导致的 AKI 患者需要进行透析治疗，大部分 HELLP 综合征相关 AKI 患者后期肾功能可完全逆转。治疗主要为解痉、降压、糖皮质激素治疗、血浆置换和肾脏替代治疗等，其中控制血压、尽早终止妊娠为关键。

妊娠期急性脂肪肝（AFLP）是指由于妊娠晚期脂肪代谢异常，大量游离脂肪酸堆积在肝脏、肾脏和脑组织等脏器，造成一系列器官功能不全，此为妊娠晚期严重并发症，孕妇发生率为 1/7 000 ～ 1/20 000[10]。AFLP 发生时常无明显诱因，孕妇突发恶心、呕吐、上腹部疼痛和头痛，数日内即出现黄疸，并且合并高血压、蛋白尿和水肿，有些可迅速进展为弥散性血管内凝血、低血糖和急性肾衰竭阶段[11]。AFLP 导致 AKI 病因较多，常见有血容量不足、先兆子痫、凝血、肝衰竭和腹腔内出血等。肝脏活检为诊断金标准，肝脏病理表现为肝细胞呈气球样变，AFLP 患者发生 AKI 时多为轻度且无需透析支持，确诊后应终止妊娠。

3 妊娠合并慢性肾脏病（CKD）

随着 CKD 发病率的上升及女性妊娠年龄的推迟，育龄期女性发生 CKD 的概率约为 0.03% ～ 3%，合并 CKD 的孕妇亦逐年增多[12-13]。孕妇合并 CKD 发生妊娠性高血压、子痫前期、子痫和孕产妇死亡等不良事件概率明显增加，且其胎儿早产、胎儿宫内发育迟缓、小胎龄儿、新生儿死亡、死胎以及低体重出生儿等不良事件的发生率较正常孕妇升高，同时其妊娠成功率与 CKD 分级呈负相关[14]。

妊娠期如孕妇血清肌酐≥ 1.4 mg/dl，随着孕周增加，其肾功能恶化的概率增加，至妊娠末期，高血压和蛋白尿发生概率为正常孕妇的一倍，这可能与妊娠期肾脏处于高灌注、高滤过状态以及肾脏负担加重相关。Imbasciati 等[15] 研究表明，CKD 患者轻度肾功能异常可安全妊娠，如 GFR ＜ 40 ml/min 并且尿蛋白含量＞ 1 g/24 h 者发生妊娠，其肾功能恶化的风险明显增加。CKD 合并高血压者如需备孕，需在妊娠前 6 个月停用 ACEI 或 ARB 类降压药并改用其他降压药，调节血压过程中需结合妊娠期生理性血压变化，密切监测血压，使用利尿剂时需兼顾胎盘灌注，使舒张压维持在 80 ～ 90 mmHg 以

减少胎儿不良事件发生率。CKD 为孕妇发生先兆子痫的重要危险因素，两者均有高血压、蛋白尿等表现，早期鉴别困难。研究发现，可溶性酪氨酸激酶 1（FLt1）和胎盘生长因子（PIGF）在子痫前期患者血清中升高，对鉴别 CKD 和子痫前期有一定意义[16]。

3.1 慢性肾脏病与妊娠

原发性 CKD 患者如果血压、肾功能正常，或仅为轻度肾功能异常，成功妊娠概率可达 90%，且妊娠结束后大多数患者肾功能稳定。Su 等[17]研究表明，妊娠可加速 CKD 3 期 IgA 肾病患者的疾病进展，但对 CKD 1、CKD 2 期患者无明显影响。已经存在高血压及血压控制不理想、肾功能中度损害的 CKD 患者，此时妊娠不仅胎儿预后差，发生妊娠并发症及肾功能下降的可能性均增加。因此建议原发性 CKD 患者在血压和肾功能正常、无大量蛋白尿以及肾脏病变较轻的情况下妊娠；受孕前应替换 ACEI 类降压药物为钙拮抗剂、β 受体阻断剂等降压药物，停用特殊类型免疫抑制剂（如麦考酚酸酯）改为硫唑嘌呤、他克莫司等，补充叶酸、维生素和钙等，适当活动，营养咨询。该类孕妇应在妊娠早期每月 1 次孕检，包括血压、尿常规、肾功能、肝功能、胎儿及胎盘情况；妊娠中晚期每周 1 次孕检。如病情发生恶化需权衡利弊，必要时及时终止妊娠[14]。

继发性 CKD 是全身系统疾病导致的慢性肾脏损伤，指疾病发展过程中肾小球毛细血管滤过膜的通透性受损而发生的一组疾病群，包括狼疮性肾炎、糖尿病肾病、高血压肾病、紫癜性肾炎及肝源性肾损伤等疾病，系统性红斑狼疮（SLE）是临床最常见的导致继发性 CKD 的原因之一，发病人群以育龄期女性多见。SLE 疾病本身对生育能力无明显影响，然而长期服用环磷酰胺可能造成卵巢功能减退，SLE 特别是狼疮性肾炎（LN）的患者妊娠后易导致疾病再次进入活动期，降低新生儿存活率。Wei 等[18]研究表明，LN 活动期孕妇较静止期孕妇早产发生率高，有 LN 史的孕妇较无 LN 病史的孕妇早产发生率高。故建议妊娠前确保 LN 患者病情控制至少半年，泼尼松用量＜ 10 mg/d，尿蛋白含量尽量在 1 g/d 以下，并维持肾功能正常；另也需警惕药物导致胎儿畸形，注意合理选用免疫抑制剂，如妊娠前停止使用环磷酰胺。妊娠期糖皮质激素用量应根据病情调整，但需警惕孕妇发生水钠潴留、骨质疏松和妊娠期糖尿病风险。对于合并抗磷脂抗体阳性的孕妇，可根据病情选用阿司匹林或低分子肝素。Gianfreda 等[19]对 LN 患者的回顾性队列研究显示，通过产前咨询及多学科严密监督，可减少 LN 病情活动及肾脏功能恶化的风险。另一方面，原发性干燥综合征，也为妊娠期妇女常见的自身免疫性疾病，病变主要累及肾间质和小管，表现为慢性小管间质病变，妊娠期除常规检查外，也需密切观察肾功能的变化。

3.2 维持性透析与妊娠

患有终末期肾脏病（ESRD）的育龄女性，通常出现闭经或不规则排卵，受孕概率小；且透析患者妊娠时发生并发症概率高，新生儿存活率低。近年 Hladunewich 等[20]研究显示，ESRD 孕妇分娩的胎儿其存活率和透析剂量呈正相关；每周透析持续时间少于 20 h 时，娩出的胎儿存活率为 48%，每周透析持续时间大于 37 h 时则为 85%；与此同时，随着透析时间的延长，胎儿平均孕周与出生体重亦相应提高。因此强化透析对于 ESRD 孕妇是非常重要的。另外日本的一项关于接受透析治疗的孕妇其血清尿素氮水平与新生儿状况的相关性的研究表明，孕妇体内血清尿素氮水平下降则新生儿的存活率及体重均明显上升[21]。由此推测，孕妇体内毒素水平与妊娠结局具有相关性，因此妊娠期间透析方案的选择尤为重要，然而确切的透析时间和透析方式选择，还需更多的多中心、大样本研究。为确保妊娠安全，目前临床多建议妊娠期一周透析时间大于 20 h，尽可能保持血中毒素维持在较低水平，维持血尿素氮＜ 21.4 ～ 28.5 mmol/L；并适当外源性补充或纠正黄体酮水平以预防早产；增加促红素剂量，必要时输血；控制血压；加强营养摄入如叶酸、水溶性维生素等。由于肾脏本身基础疾病存在，当患者合并子痫前期 /

子痫时，其相关的高血压和蛋白尿常易被误认为肾脏基础疾病导致，亦被忽视或漏诊，需提高警惕。Leduc 等[22]指出，妊娠期接受每日短时低流量家庭透析治疗，可较好地清除体内毒素和控制血压，同时提高妊娠成功率。

3.3 肾移植与妊娠

肾移植是 ESRD 重要的替代疗法，ESRD 育龄期女性患者接受肾移植后月经状况及生育概率明显改善。妊娠不会增加宿主对移植物（肾脏）的排斥反应，另外钙调神经磷酸酶抑制剂（他克莫司 / 环孢素）、硫唑嘌呤和低剂量泼尼松对胎儿也是安全的。然而，肾移植孕妇妊娠期易合并产科并发症，特别是子痫前期，同时移植后妊娠也存在肾功能恶化风险[24]。Mohammadi 等[23]研究显示，肾移植后合并妊娠的孕妇在妊娠期间，三分之一的孕妇出现肾功能恶化，其中 63.2% 孕妇发生的肾功能恶化呈不可逆性。故妊娠需有计划进行，重视产前咨询，建议在移植 6 个月后、且停用麦考酚酸酯 6 周以上、肾功能正常或稳定（肌酐＜ 1.4 mg/dl）、无高血压、尿蛋白阴性或≤ 500 mg/24 h、免疫移植药物用量很少等条件下妊娠[1, 24-25]。孕中密切随访、定期产检。对于移植后妊娠的患者如长期使用糖皮质激素，需警惕使用糖皮质激素导致的妊娠期糖尿病及胎膜早破，同时注意移植相关机会感染的发生，加强监测也非常重要。

4 结语

妊娠期间各器官、系统均发生系列变化，大部分均呈现生理性，少部分亦可出现病理性改变，甚至危及母婴生命。肾脏作为人体重要的调节水钠代谢、维持酸碱平衡、排出毒素的内分泌器官，妊娠期如发生肾损伤可影响妊娠结局，其中妊娠期特发疾病（子痫前期 / 子痫、HELLP、AFLP）、CKD 合并妊娠等均可导致妊娠期肾损伤或肾功能恶化，早期发现、早期诊断和治疗甚至适时终止妊娠，必要时使用肾脏替代治疗极其关键。提高临床工作者对妊娠期肾损伤的关注和认识非常重要，同时更多早期肾损伤的特异性、敏感性检查指标亦有待进一步探索和发现。

参考文献：

[1] 陈香美. 肾脏病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014: 294-303.

[2] Müllerdeile J, Schiffer M. Preeclampsia from a renal point of view: insides into disease models, biomarkers and therapy[J]. World J Nephrol, 2014, 3(4): 169-181.

[3] Smyth A, Radovic M, Garovic VD. Women, kidney disease, and pregnancy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2013, 20(5): 402-410.

[4] Webster P, Lightstone L, Mckay DB, *et al*. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation[J]. Kidney Int, 2017, 91(5): 1047-1056.

[5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版, 北京: 人民卫生出版社, 2013: 65-69.

[6] Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, *et al.* Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(2): 254-273.

[7] Prakash J, Ganiger VC. Acute kidney injury in pregnancy-specific disorders[J]. Indian J Nephrol, 2017, 27(4): 258-270.

[8] Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, *et al*. Factor H, membrane cofactor protein, and factor Ⅰ mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low plateletcount syndrome[J]. Blood, 2008, 112(12): 4542-4545.

[9] Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, *et al*. Preeclampsia: a renal perspective[J]. Kidney Int, 2005, 67(6): 2101-2113.

[10] Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, *et al*. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK[J]. Gut, 2008, 57(7) : 951-956.

[11] Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(6): 838-846.

[12] Hladunewich M, Hercz AE, Keunen J, *et al*. Pregnancy in end stage renal disease[J]. Semin Dial, 2011, 24(6): 634-639.

[13] Koratala A, Bhattacharya D, Kazory A. Chronic kidney disease in pregnancy[J]. South Med J, 2017, 110(9): 578-585.

[14] Hladunewich MA, Melamad N, Bramham K. Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease[J]. Kidney International, 2016, 89(5): 995-1007.

[15] Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, *et al*. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(6): 753-762.

[16] Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, *et al*. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers[J]. Kidney Int, 2013, 83(1): 177-181.

[17] Su X, Lv J, Liu Y, *et al*. Pregnancy and kidney outcomes in patients with IgA nephropathy: a cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(2): 262-269.

[18] Wei S, Lai K, Yang Z, *et al*. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Lupus, 2017, 26(6): 563-571.

[19] Gianfreda D, Quaglini S, Frontini G, *et al*. Does pregnancy have any impact on long term damage accrual and on the outcome of lupus nephritis?[J]. J Autoimmun, 2017, 84(1): 46-54.

[20] Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, *et al*. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(5): 1103-1109.

[21] Asamiya Y, Otsubo S, Matsuda Y, *et al*. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age[J]. Kidney Int, 2009, 75(11): 1217-1222.

[22] LeducV, Ficheux M, Bechade C, *et al*. Pregnancy on short-daily home hemodialysis using low dialysate flow rate: a new hope for the end-stage renal disease patients[J]. Hemodial Int, 2017, doi: 10.1111/hdi.12590.

[24] Bramham K. Pregnancy in renal transplant recipients and donors[J]. Semin Nephrol, 2017, 37(4): 370-377.

[23] Mohammadi F, Borg M, Gulyani A, *et al*. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation[J]. Clin Transplant, 2017, 31(10): e13089- e13089.

[24] Østensen M, Lockshin M, Doria A, *et al*. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs[J]. Rheumatology, 2008, 47(Suppl 3): iii28- iii31.

[25] Shah S, Verma P. Overview of pregnancy in renal transplant patients[J]. Int J Nephrol, 2016, 2016: 4539342. doi: 10.1155/2016/4539342.

（责任编辑：雷 玲）

总局关于修订注射用赖氨匹林说明书的公告

（2018-01-31）[2018-02-01] http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0050/223721.html

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家食品药品监督管理总局决定对注射用赖氨匹林说明书增加警示语，并对【适应症】【不良反应】【注意事项】【儿童用药】等项进行修订。现将有关事项公告如下：

一、所有注射用赖氨匹林生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照注射用赖氨匹林说明书修订要求（见附件），提出修订说明书的补充申请，于 2018 年 3 月 31 日前报省级食品药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在补充申请备案后 6 个月内对所有已出厂的药品说明书及标签予以更换。

各注射用赖氨匹林生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训，指导医师合理用药。

二、临床医师应当仔细阅读注射用赖氨匹林说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的效益 / 风险分析。

三、患者应严格遵医嘱用药，用药前应当仔细阅读说明书。