·综 述·

糖皮质激素在妊娠期的应用

刘 媛
（简阳市妇幼保健院药剂科，四川简阳 641400）

摘要：糖皮质激素（glucocorticoid，GC）是一种类固醇激素，其过量或不足都可能影响妊娠状态和胎儿发育，故在避免胎儿接受不必要激素暴露同时获得最佳疗效尤为关键。现就近年来 GC 在妊娠期中的应用及相关不良反应作一综述，旨在为临床提供参考。

关键词：糖皮质激素；妊娠期；不良反应
中图分类号：R722.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)05-0454-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.05.002

The application of glucocorticoids in pregnancy

LIU Yuan
(*Department of Pharmacy, Jianyang Maternal and Child Health Hospital, Jianyang 641400, Sichuan Province, China*)

Abstract: Glucocorticoid (GC) is a type of steroid hormone, excessive or insufficient GC can affect pregnancy status and fetal development. Therefore, it is crucial to avoid unnecessary hormone exposure in the fetus while achieving the best therapeutic effect. This article reviewed the application and related adverse reactions of GC in pregnancy in recent years, aiming to provide reference for clinical practice.

Key words: glucocorticoid; pregnancy; adverse reaction

糖皮质激素（glucocorticoid，GC）是一类类固醇激素，可由肾上腺皮质在下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴控制下对压力或疾病作出反应，协调诸多功能，包括炎症和免疫反应、代谢稳态、认知功能、生殖及发育等。GC 过量或不足都可能影响妊娠状态和胎儿发育，故在避免胎儿接受不必要激素暴露同时获得最佳疗效尤为关键。现就近年来 GC 在妊娠期中的应用及相关不良反应作一综述，旨在为临床提供参考。

1 GC 在妊娠中的生理学效应

皮质醇是一种人体主要的循环 GC[1]。在妊娠早期（7 ～ 14 周），皮质醇负责胎儿肾上腺发育，抑制肾上腺雄激素合成，以及促进女性生殖器发育[2]。血浆游离皮质醇、尿液游离皮质醇水平在孕中期最后几周开始显著升高，此时胎盘向母体血液中分泌大量促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing hormone，CRH），进而刺激胎儿皮质醇产生，促进其器官发育成熟；同时，CRH 刺激母体促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）从垂体释放，致肾上腺肥大[3]。皮质醇的正反馈可刺激胎盘 CRH 释放，一直持续至分娩。

母体 GC 可穿过胎盘，若胎儿暴露于过量 GC 中，其生长会受影响，且可能增加胎儿葡萄糖不

收稿日期：2024-01-28
作者简介：刘媛，副主任药师，硕士研究生，研究方向：临床药学。

耐受、糖尿病（diabetes mellitus，DM）、高血压（hypertension）及脑血管疾病等的发生风险，而防止胎儿暴露于过量 GC 的生理机制则依赖胎盘内 11β-羟基类固醇脱氢酶（hydroxysteroid dehydrogenase，HSD）同工酶的表达。内源性 GC 储备不足可能威胁母亲和胎儿健康，充分、合适的替代疗法至关重要，涉及整个妊娠期，特别在积极分娩和产后应保证足够的 GC 覆盖。

2 GC 在妊娠期疾病治疗中的应用

2.1 GC 在产前治疗中的应用

早产（premature delivery）可增加胎儿疾病发生风险，包括呼吸系统疾病、脑室出血（ventricular hemorrhage）、坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis，NEC）及败血症（sepsis）等[4—6]。GC 有助于提升有早产风险孕妇所娩胎儿的存活率，以及胎儿肺部成熟。产前皮质类固醇（antenatal corticosteroid，ACS）可减少早产相关严重不良事件，包括围产期死亡（perinatal death）、新生儿死亡（neonatal mortality）、脑室内出血（intraventricular hemorrhage）、NEC 及出生后 48 h 内全身感染（systemic infection）等[7]。研究显示，出生前接受 GC 治疗以促进肺部成熟的胎儿，其呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome，RDS）发病率和严重程度较对照组总体降低 50%[6]。

常用 ACS 包括倍他米松（betamethasone）及地塞米松（dexamethasone，DXMS）。目前比较二者临床疗效的研究数据有限，普遍认为二者在降低 RDS 发生率、新生儿死亡率方面效果相似[8—9]。国际上 ACS 单疗程用药方案较统一：①倍他米松每次 12 mg，共 2 剂，间隔 24 h 肌内注射。② DXMS 每次 6 mg，共 4 剂，间隔 12 h 肌内注射。

关于应用 ACS 的孕龄范围、重复剂量一直是争论焦点。2022 年 WHO 对关于 ACS 改善早产结局建议[10]：①若母亲开始治疗后 7 d 内早产可能性很高，应用 ACS 时间为妊娠 24 ～ 34 周。② ACS 不建议用于计划于 34 ～＜ 37 周行剖宫产者。③至少 7 d 前已接受 1 个单疗程 ACS、未来 7 d 内早产可能性很高者，应重复使用 ACS。2023 年世界围产医学协会在《早产临产的管理》[11] 中建议，至少 14 d 前已接受 ACS、未来 7 d 内早产高风险者，可在妊娠 33 周＋ 6 天周前重复给药。

2.2 GC 在妊娠期哮喘（asthma in pregnancy）中的应用

哮喘是妊娠期常见慢性疾病之一，妊娠期哮喘急性加重可显著增加低出生体质量儿的发生风险。妊娠期中重度哮喘者所娩新生儿中，小于胎龄儿发生率明显上升[7]。GC 可提高支气管 β 受体应答，故妊娠期哮喘孕妇在病情控制不佳，尤其是急性加重时，应适当使用 GC，其中吸入性皮质类固醇（inhaled corticosteroid，ICS）控制哮喘效果良好。研究表明，哮喘孕妇采用 ICS 并未增加新生儿畸形发生风险，亦未影响新生儿身长、体质量或孕周数[13]。虽然低中剂量的 ICS 不会影响妊娠结局，但应用高剂量时仍存在一定风险，需谨慎用药[14]。

2.3 GC 在原发免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia，ITP）中的应用

ITP 是一种获得性自身免疫性疾病，因血小板自身抗原免疫耐受性丢失导致体液、细胞免疫异常活化，共同介导血小板破坏加速，以及巨核细胞产生血小板不足。研究显示，妊娠合并 ITP 发病率为 0.1% ～ 0.2%，严重者可能发生多脏器出血、流产（abortion）及胎死宫内（fetal death）等不良事件发生[15]。

当妊娠期 ITP 患者血小板计数＜ 20×10^9/L 时，应予治疗；在围手术期或出现临床出血症状时，即使血小板计数＞ 30×10^9/L，亦应积极予升血小板治疗[16—17]。小剂量泼尼松（metacortandracin）为首选疗法，一般用法为一日 0.5 ～ 1.0 mg/kg，口服，3 ～ 14 d 起效。对重度 ITP、有严重出血倾向者，可考虑激素冲击治疗，可用甲基泼尼松龙（methylprednisolone），一日 1 g，持续 3 d，后调整

至有效避免出血的最小剂量。因围产期患者血小板可能会进一步减少，故减量不应过快，若用药 4 周仍无效，则应逐渐减量至停药 [18—19]。

2.4 GC 在肾上腺功能不全（adrenal insufficiency，AI）中的应用

AI 由 GC 产生或作用不足引发，在孕期相对罕见，发生率约为 1 ∶ 3 000。对于患有哮喘、类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis）和炎症性肠病（inflammatory bowel disease）等疾病的妊娠期女性，接受长期外源性 GC 治疗是其发生 AI 的最常见原因。然而，若未及时接受治疗或治疗不当，AI 可能导致妊娠、分娩或产后孕产妇和（或）胎儿发病率、死亡率升高。对该类患者，一般予 GC 进行替代治疗，包括氢化可的松（hydrocortisone）、醋酸可的松（cortisone acetate）、泼尼松及泼尼松龙（prednisolone）等。

在妊娠早中期，除存在并发症，否则无需调整 GC 替代剂量。在妊娠晚期，GC 替代剂量应增加约 20% ～ 40%[20]。在分娩开始时，建议肌肉或静脉注射氢化可的松，后改为连续静脉输注 [21]。分娩后 2 ～ 4 d，应予以双倍口服剂量，若无并发症可恢复孕前剂量。

2.5 GC 在先天性肾上腺增生症（congenital adrenal hyperplasia，CAH）中的应用

CAH 是一组常染色体隐性遗传疾病，可促进肾上腺雄激素合成增加。在妊娠 9 ～ 13 周，过量肾上腺雄激素可导致胎儿外生殖器男性化，包括泌尿生殖窦、阴蒂肥大及阴唇褶皱融合等。DXMS 可抑制肾上腺雄激素过多产生，且能通过胎盘进入胎儿循环，防止外生殖器男性化，推荐剂量为一日 20 μg/kg。为防止女性胎儿男性化，在妊娠 7 周前开始使用 DXMS 最有效，并持续至出生 [22]。

对可能携带 CAH 女性胎儿的孕妇，是否应使用 DXMS 治疗仍存争议。DXMS 相关不良反应包括母亲体质量增加、水肿及皱纹 [23]。美国内分泌学会强调预防胎儿和母亲产前不必要接触 DXMS 的重要性 [24]。新的产前诊断方法，包括基因检测、胎儿性别确定等，可能会最大程度减少 CAH 的影响，但尚需大规模前瞻性研究验证 [25]。

2.6 GC 在妊娠期库欣综合征（Cushing's syndrome，CS）中的应用

妊娠期 CS 是因下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴调控失常，肾上腺皮质分泌过多 GC，导致以向心性肥胖、满月脸、高血压、继发性 DM 和骨质疏松（osteoporosis）等症状为表现的一组临床综合征，可显著增加母子并发症发生风险，如高血压、子痫前期（preeclampsia）及流产等 [26—27]。妊娠期 CS 最佳疗法为手术治疗，且应在妊娠 24 周前进行，妊娠后期进行手术可能会引发早产和宫内生长受限 [28]。接受手术治疗者可能患 AI，需使用氢化可的松进行替代治疗，以达到适合的尿皮质醇水平，并在临产后予以冲击量氢化可的松 [29]。

2.7 GC 在系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）中的应用

SLE 是一种累及多系统、多器官的自身免疫性疾病，育龄女性为高发人群。SLE 可能引起妊娠高血压综合征（pregnancy induced hypertension syndrome）发生率增高及产后出血倾向，致病死率增高；并会对胎儿造成极大影响，致流产、早产及新生儿死亡。

GC 于 20 世纪 50 年代首次被用于治疗 SLE，能快速、有效地抑制炎症、缓解疾病，改善预后。对于妊娠期 SLE 非肾性发作，目前建议为使用尽可能低剂量的泼尼松进行治疗；在慢性维持治疗期，泼尼松剂量应尽量减少至一日 7.5 mg 以下；妊娠期病情活动，泼尼松剂量可调整至一日 30 mg 及以下。若病情加重，亦可根据情况适当增加剂量。

SLE 患者携带的抗干燥综合征（Sjogren's syndrome，SS）A 抗体、抗 SSB 抗体可能在妊娠中期穿过胎盘，致新生儿先天性完全性心脏传导阻滞

(congenital complete heart block，CCHB)[30—31]。当胎儿出现一级或二级 CCHB 时，ACR 生殖健康指南建议，母亲连续几周每日口服 DXMS 4 mg，并不建议在无心脏炎症证据的 3 度心脏传导阻滞情况下使用 DXMS，因其无法逆转传导异常[32]。

3 胎儿 GC 相关不良反应

动物试验提示，GC 对大鼠子代具有致畸作用[33]。临床研究显示，GC 与腭裂 (cleft palate) 有一定关联[34]。应用高剂量 GC 可能导致不同程度胎儿宫内发育迟缓、早产，以及新生儿短暂低血糖、低血压及电解质紊乱[35]。

研究显示，接受产前 DXMS 治疗的新生儿体质量平均较对照组轻 400 g，出生体质量减轻与成年后慢性疾病发生风险增加可能存在关联[24]。产前用于诱导妊娠晚期肺成熟的 DXMS 是胎儿 3 ～ 6 岁患哮喘的独立危险因素[36]。

4 结语

GC 对治疗妊娠期女性相关疾病、促进胎儿生长发育至关重要，GC 过量和不足均可引发不良事件。在临床工作中，GC 治疗的介入时间、最优剂量均对获得最佳疗效十分关键。

参考文献：

[1] Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K, Ellinger I. Physiology and pathophysiology of steroid biosynthesis, transport and metabolism in the human placenta[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1027.

[2] Busada JT, Cidlowski JA. Mechanisms of glucocorticoid action during development[J]. Curr Top Dev Biol, 2017, 125: 147-170.

[3] Suri D, Moran J, Hibbard JU, *et al*. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(10): 3866-3872.

[4] Patel RM. Short and long-term outcomes for extremely preterm infants[J]. Am J Perinatol, 2016, 33(3): 318-328.

[5] Islam JY, Keller RL, Aschner JL, *et al*. Understanding the short and longterm respiratory outcomes of prematurity and bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(2): 134-156.

[6] Wallenstein MB, Bhutani VK. Jaundice and kernicterus in the moderately preterm infant[J]. Clin Perinatol, 2013, 40(4): 679-688.

[7] Bartholomew J, Kovacs L, Papageorgiou A. Review of the antenatal and postnatal use of steroids[J]. Indian J Pediatr, 2014, 81(5): 466-472.

[8] Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, *et al*. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 29(8): CD006764.

[9] World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.

[10] World Health Organization. WHO recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes[M]. Geneva: World Health Organization, 2022.

[11] Dagklis T, Akolekar R, Villalain C, *et al*. Management of preterm labor: clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-world association of perinatal medicine and the PMF-perinatal medicine foundation[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2023, 291: 196-205.

[12] Namazy JA, Murphy VE, Powell H, *et al*. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes[J]. Eur Respir J, 2013, 41(5): 1082-1090.

[13] Garne E, Hansen AV, Morris J, *et al*. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European case-malformed control study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(6): 1496-1502.

[14] Blais L, Beauchesne MF, Lemière C, *et al*. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(6): 1229-1234.

[15] 高月华, 李洁, 苏婧, 等. 妊娠期原发免疫性血小板减少症[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(1): 60-66.

[16] Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 568-575.

[17] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, *et al*. American society of hematology 2019 guidelines for immune

thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2020, 4(2): 252.

[18] Liu Y, Wang R, Han P, *et al*. Effect of recombinant human thrombopoietin on immune thrombocytopenia inpregnancy in a murine model[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 67: 287-293.

[19] 黎静, 钟梅. 妊娠合并重度特发性血小板减少性紫癜的诊治[J]. 中华产科急救电子杂志, 2019, 8(2): 72-75.

[20] Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, *et al*. Therapy of endocrine disease: perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 169(6): R165-R175.

[21] Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, *et al*. Diagnosis and management of adrenal insufficiency[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(3): 216-226.

[22] McCann-Crosby B, Placencia FX, Adeyemi-Fowode O, *et al*. Challenges in prenatal treatment with dexamethasone[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2018, 16(1): 186-193.

[23] Mercè Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, *et al*. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase(CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses[J]. Clin Endocrinol, 2010, 73(4): 436-444.

[24] Pofi R, Tomlinson JW. Glucocorticoids in pregnancy[J]. Obstet Med, 2020, 13(2): 62-69.

[25] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, *et al*. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11): 4043-4088.

[26] Caimari F, Valassi E, Garbayo P, *et al*. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases[J]. Endocrine, 2017, 55(2): 555-563.

[27] Machado MC, Fragoso MCBV, Bronstein MD, *et al*. Pregnancy inpatients with Cushing's syndrome[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(2): 441-449.

[28] Langlois F, Lim DST, Fleseriu M, *et al*. Update on adrenal insufficiency: diagnosis and management in pregnancy[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017, 24(3): 184-192.

[29] Jung C, Ho JT, Torpy DJ, *et al*. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum[J]. J clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): 1533-1540.

[30] Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus[J]. Curr Rheumatol Rep, 2007, 9(2): 101-108.

[31] Hon KL, Leung AK. Neonatal lupus erythematosus[J]. Autoimmune Dis, 2012, 2012: 301274.

[32] Davidov D, Sheiner E, Wainstock T, *et al*. Maternal systemic lupus erythematosus(SLE) high risk for preterm delivery and not for long-term neurological morbidity of the offspring[J]. J Clin Med, 2021, 10(13): 2952.

[33] Ma L, Shi B, Zheng Q. Cell polarity and PAR complex likely to be involved in dexamethasone-induced cleft palate[J]. J Craniofac Surg, 2018, 29(2): 260-263.

[34] Marazita ML. Gene×environment associations in orofacial clefting[J]. Curr Top Dev Biol, 2023, 152: 169-192.

[35] 吴效科, 黄志超. 孕期与哺乳期用药[M]. 北京: 科学出版社, 2021: 302.

[36] Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, *et al*. Management of endocrine disease: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(4): R167-R181.

（编辑：虞 瑛）