

类风湿关节炎患者围妊娠期生物制剂的使用安全 及其对母婴疫苗接种的影响

欧阳志明,陈乐锋,戴 冽

(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科,广州 510120)

[摘要] 类风湿关节炎(RA)患者围妊娠期的治疗需兼顾母亲病情的控制和对胎儿生长发育及母婴疫苗接种的影响。目前治疗 RA 的生物制剂仅肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂有充足数据表明可在备孕期和哺乳期使用,妊娠晚期需停用含 Fc 结构域的 TNF- α 抑制剂,仅培塞利珠单抗可在整个妊娠期使用。其他种类的生物制剂研究数据尚不足以证明其妊娠期安全性。生物制剂母婴暴露需考虑对疫苗接种和疫苗应答的影响,尤其是会影响减毒活疫苗的接种。

[关键词] 类风湿关节炎;围妊娠期;生物制剂;疫苗接种

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2246-06

Safety of biological agents in patients with rheumatoid arthritis during the peri-conceptual period and their potential influence on maternal-fetal vaccination

OUYANG Zhi-ming, CHEN Le-feng, DAI Lie

(Department of Rheumatology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China)

[Abstract] The management of rheumatoid arthritis (RA) during the peri-conceptual period necessitates consideration of maternal disease control and its impact on fetal growth, as well as the administration of vaccinations to both mothers and infants. Currently, only tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors possess adequate empirical evidence supporting their safety during preconception and lactation periods. Discontinuation of Fc structural domain-containing TNF- α inhibitors is required in the third trimester, only certolizumab pegol stands out as a viable option throughout pregnancy. The available research data on other biological agents for RA remains insufficient to establish their safety in pregnancy. The impact of biological agents on vaccination and vaccine response, especially for live attenuated vaccines, should be considered in both mothers and infants.

[Key words] rheumatoid arthritis; peri-conceptual period; biological agents; vaccinations

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的以进行性关节破坏为特征的慢性炎症性自身

免疫性疾病,男女患病率约为1:4^[1],常好发于育龄期女性^[2]。随着社会经济的发展和生育政策的开放,以及女性因自我发展而选择推迟生育时间,越来越多的 RA 患者面临疾病本身及治疗药物对生育力及母婴妊娠结局的影响。近年来,欧洲抗风湿病联盟(EULAR)^[3]、美国风湿病学会(ACR)^[4]、英国风湿病学会(BSR)^[5]、中华医学会风湿病学分会^[6]等国内外专科学会相继发表了多个围妊娠期风湿病患者管理的相关指南、共识或规范,包括相关药物在围

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82171780,81971527);广东省基础与应用基础研究基金项目(2022A1515010524,2023A1515030253)

[作者简介] 欧阳志明,男,住院医师,医学硕士,主要从事风湿病学诊治与研究。E-mail:ouyzhm3@mail.sysu.edu.cn。

[通讯作者] 戴冽,女,博士生导师,教授,主任医师,主要从事风湿病学诊治与研究。联系电话:(020)81332572, E-mail:dailie@mail.sysu.edu.cn。

妊娠期的安全使用。其中生物制剂是治疗 RA 的里程碑,虽然国内外相关指南提及围妊娠期患者使用的相关建议,但仍存在许多不确定性,而这种不确定性会影响患者药物调整,进而影响病情稳定及妊娠结局^[5]。

另一方面,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的流行促使临床关注免疫抑制人群的疫苗接种问题,而在围妊娠期使用生物制剂的 RA 患者是否会影响母婴疫苗接种,尤其是分娩后婴儿的疫苗接种和疫苗应答值得临床关注。为此,本文结合相关临床研究数据和国内外指南共识,综述了围妊娠期 RA 患者生物制剂的使用安全及其对妊娠结局和母婴疫苗接种的影响,旨在为临床医生管理围妊娠期 RA 患者提供更全面的信息。

1 围妊娠期生物制剂的安全性

大多数生物制剂为 IgG 型抗体,抗体的 Fc 结构可与胎盘表达的胎儿 Fc 受体(FcRn)结合而将抗体转运至胎儿体内^[7],但由于胎儿的网状内皮系统发育尚不成熟,抗体的清除效率降低;另一方面,随着产后新生儿发育,Fc 受体在多种器官和细胞(如上皮细胞、内皮细胞等)的表达增加^[8],使转运至新生儿体内的 IgG 半衰期延长。有报道显示,暴露胎儿出生 1 年后血清中仍能检测到药物^[9],因此妊娠期间使用生物制剂应考虑可能对胎儿免疫系统的影响,在妊娠早期使用还应考虑致畸的可能性^[10]。

1.1 含 Fc 结构域的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂

含 Fc 结构域的 TNF- α 抑制剂包括依那西普(etanercept, ETN)、英夫利昔单抗(infliximab, IFX)、阿达木单抗(adalimumab, ADA)、戈利木单抗(golimumab, GOL)以及相应的生物类似物等。

研究显示,RA 患者在妊娠期按照 2016 年《EULAR 关于孕前、妊娠期及哺乳期抗风湿药使用要点》建议^[3](即妊娠期 ADA 和 IFX 使用不超过第 20 周,ETN 使用不超过第 30~32 周,不建议使用 GOL)停用相关 TNF- α 抑制剂治疗后,大多数孕期使用 TNF- α 抑制剂的 RA 患者分娩时脐带血中检测不到药物,这可能与融合蛋白半衰期较短相关;而使用 ADA 或 IFX 的 RA 患者,约半数脐带血可检测到药物^[11]。整个孕期暴露于 IFX 或 ADA 的婴儿表现出更多不成熟的 B 细胞和 T 细胞亚群,这些表型在产后 12 个月内正常化,且婴儿具有正常的免疫球蛋白产生和疫苗反应^[12]。尽管观察到宫内暴露导致婴儿出现部分血液免疫学变化,但 RA 患者子代与未

暴露的 RA 患者子代以及一般人群子代相比,未出现严重感染风险升高^[13]。

有关 RA 患者哺乳期使用 TNF- α 抑制剂的研究较少。一项多中心、前瞻性研究检测了炎症肠病患者哺乳期 TNF- α 抑制剂治疗后母乳中的药物浓度,其中 2 例使用 ADA、19 例使用 IFX 的患者乳汁中最高药物浓度分别为 0.71 和 0.74 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,1 例使用 GOL 的乳汁中未检测到药物^[14]。4 例每周使用 ETN 50 mg 的 RA 患者乳汁中药物浓度中位值为 12.9 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,婴儿暴露可能性较低^[15]。上述暴露 TNF- α 抑制剂的婴儿在长期随访中未出现严重的发育迟缓或感染率升高^[14-15]。

2020 年《ACR 风湿肌骨疾病患者生殖健康管理指南》^[4](以下简称“2020 年 ACR 指南”)条件性推荐 ETN,ADA,IFX,GOL 在妊娠早中期使用,妊娠晚期停用,哺乳期可以使用。2021 年中国《风湿性疾病患者围妊娠期药物使用规范》^[6](以下简称“2021 年中国规范”)建议 ETN,ADA,IFX,GOL 需在妊娠晚期停药,以减少药物进入胎儿循环对胎儿造成潜在风险,具体停药时间依据药物半衰期的不同而有所差异,哺乳期可以使用。2022 年《BSR 妊娠期和哺乳期处方药指南:免疫调节抗风湿药和糖皮质激素》^[5](以下简称“2022 年 BSR 指南”)提出,疾病复发风险较低的女性 RA 患者建议妊娠 20 周停用 IFX,28 周停用 ADA 或 GOL,32 周停用 ETN,上述 TNF- α 抑制剂均可以在哺乳期使用。

1.2 无 Fc 结构的 TNF- α 抑制剂

培塞利珠单抗(certolizumab pegol, CZP)是聚乙二醇偶联的重组人源化抗 TNF- α 抗体 Fab 片段,不含 Fc 结构。

一项多中心、前瞻性、上市后药理学临床研究评估了 16 例风湿病患者(包括 11 例 RA 患者)妊娠期全程使用 CZP 的胎盘转移率,结果显示,在妊娠晚期使用 CZP 无或极少发生胎盘转运,因而不会发生胎儿暴露^[16]。汇总 2001—2020 年优时比公司药物警戒全球安全数据库中 643 例妊娠结局已知的 RA 患者围妊娠期暴露数据,结果显示,围妊娠期使用 CZP 未增加不良妊娠结局的风险,自然流产、死产和先天性异常的发生率与普通人群无显著差异^[17]。

一项多中心、前瞻性、上市后的药理学临床研究评估了 17 例风湿病患者(包括 7 例 RA 患者)哺乳期使用 CZP 的乳汁转运率,采集了用药后 28 d 内的 137 份乳汁样本,结果显示,乳汁转运率极低或不转运,CZP 不会对婴儿产生影响^[18]。另一项临床研究

显示,在 13 例哺乳期使用 CZP 的患者中,仅 3 例患者在用药后的 12 ~ 48 h 内检测到药物,最高浓度为 $0.29 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,其他样本中均未检测到药物^[14]。

2020 年 ACR 指南^[4]、2021 年中国规范^[6]以及 2022 年 BSR 指南^[5]均强烈推荐 CZP 可在备孕、妊娠期和哺乳期全程使用,且妊娠期首选 CZP。

1.3 白细胞介素-6 (IL-6) 受体抑制剂 目前全球已上市的靶向 IL-6 治疗 RA 的生物制剂包括重组人源化靶向 IL-6 受体的托珠单抗 (tocilizumab, TCZ) 和 sarilumab,其中 TCZ 在国内已上市。

病例研究显示,1 例妊娠早期使用 TCZ 的 RA 患者,分娩时脐带血和婴儿血清均未检测到药物^[19]。1 例妊娠期全程使用 TCZ 的 RA 患者,分娩时脐带血和婴儿血清均可检测到较低浓度的 TCZ,提示存在胎盘转移^[20]。妊娠早期 TCZ 暴露病例的自然流产风险约 20%^[21],高于一般人群自然流产率。目前 TCZ 在妊娠期的安全性尚无明确的结论,多数研究建议计划怀孕的妇女应该停用。TCZ 的半衰期约为 14 d,有生育能力的女性患者应在最后一次治疗结束至少 70 d 内采取有效的避孕措施^[21]。

病例报道显示,1 例 RA 患者哺乳期使用 TCZ 后,其母乳中的药物浓度为血清中的 0.57%^[19]。另一项 RA 患者病例研究显示,母乳中 TCZ 浓度在每次注射后约 3 d 达到峰值,最高药物浓度为 $148.2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,此后逐渐下降,28 d 后最低药物浓度为 $9.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[22],未发现对婴儿存在明显风险^[19,22],但仍需更多数据证明哺乳期使用的安全性。

2020 年 ACR 指南建议在确认怀孕后应停用 TCZ,不建议孕期使用;哺乳期数据有限,条件性推荐使用^[4]。2021 年中国规范建议备孕期患者停用 TCZ 达 3 个月后再妊娠;哺乳期安全性尚不明确^[6]。2022 年 BSR 指南提出,有限的证据并未表明 TCZ 在围妊娠期使用具有致畸作用,但仍然没有足够的证据可确认其安全性;基于有限的证据,TCZ 可以在哺乳期使用^[5]。

1.4 靶向 T 细胞的选择性 T 细胞共刺激调节剂

阿巴西普 (abatacept, ABA) 是细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA4)-IgG 融合蛋白,由 CTLA-4 细胞外结构域和修饰后的人 IgG1 的 Fc 区组成。

临床应用中,151 例围妊娠期 ABA 暴露的女性 RA 患者自然流产率为 26.5%,86 例活产中 7 例婴儿存在先天性畸形,但不能确认与 ABA 暴露有关,不能排除甲氨蝶呤或其他胚胎毒性药物的伴随作

用^[21]。病例报道显示,1 例 RA 患者妊娠早期暴露于 ABA,未引起婴儿发育迟缓或免疫功能障碍^[23]。由于妊娠期用药安全性数据较少,妊娠期应谨慎考虑使用 ABA^[21]。ABA 的半衰期为 20 d,有生育能力的女性患者应在最后一次治疗后至少 14 周内采取有效的避孕措施。

病例报道显示,1 例 RA 患者哺乳期使用 ABA,母乳中药物浓度在每次注射后约 3 d 达到峰值,最高药物浓度为 $256.2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,此后逐渐下降,最低药物浓度为 $169.5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。每日婴儿摄入的 ABA 剂量(根据婴儿一个给药间隔内每日摄入母乳量和母乳中 ABA 浓度估算)约为 $0.025 \sim 0.038 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,未发现对婴儿存在明显风险^[23]。哺乳期 ABA 暴露的数据有限,仍需进一步研究来阐明 ABA 暴露对母乳喂养婴儿的影响。

2020 年 ACR 指南建议在妊娠前可以用 ABA,在确认怀孕后应停用,不建议孕期使用;哺乳期数据有限,条件性推荐使用^[4]。2021 年中国规范不推荐女性备孕期及妊娠期使用 ABA,自最后一次给药结束后 14 周内应当采取有效避孕措施;不推荐哺乳期使用,如需哺乳,应与末次给药间隔至少 14 周^[6]。2022 年 BSR 指南建议女性怀孕后停用 ABA;基于有限的证据,可以在哺乳期使用^[5]。

1.5 靶向 B 细胞的 CD20 抑制剂

利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是抗 B 细胞表面抗原 CD20 的人鼠嵌合单克隆抗体。2009 年 RTX 全球药物安全数据库中 153 例(包括 41 例 RA 患者)已知结局的妊娠相关数据显示,妊娠早期使用的患者未发现产妇死亡、新生儿死亡或先天性畸形,7 例妊娠期使用 RTX 的患者出现血细胞减少症,但新生儿未出现相关感染^[24]。随后多项妊娠期 RTX 治疗的病例报告显示,治疗后母亲疾病活动明显减少,未增加不良妊娠结局,新生儿未发现重大先天性异常^[25-30],部分病例出现新生儿淋巴细胞减少症,但可在产后 6 个月正常化^[31-32]。因此多数研究建议在开始怀孕前至少 6 个月停用 RTX,特殊情况下使用须权衡药物治疗对胎儿造成的风险与未经治疗的疾病对母胎造成的风险^[33],并且尽量在妊娠早期使用,避免在孕中晚期使用造成的新生儿 B 细胞耗竭和其他血细胞减少症的风险^[34]。

有关 RA 患者哺乳期使用 RTX 的临床研究较少,其他疾病的病例报道研究显示,母乳中的 RTX 平均浓度较低,大多数患者在输注 RTX 后 1 ~ 7 d 达

最高浓度($0.063 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 24 h 婴儿摄入量约为 $9.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 用药后 90 d 母乳中几乎无法检测到 RTX^[35]。另外 2 项研究中母乳 RTX 最高浓度分别为 $0.6^{[41]}$ 和 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[36], 7 例婴儿血清中 RTX 浓度均低于 $0.01 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 或未检测到 RTX^[36-37]。哺乳期母亲接受 RTX 治疗后进行母乳喂养的婴儿在随访中发育正常, 未出现严重感染或过敏^[35-37], 但是否可哺乳仍存在争议。

2020 年 ACR 指南建议妊娠前可以使用 RTX, 妊娠期如有严重危及生命的母体疾病可以条件性推荐使用, 需注意妊娠晚期使用有新生儿 B 细胞耗竭的风险; 推荐哺乳期使用^[4]。2021 年中国规范建议在计划受孕前 6 个月停止使用 RTX, 仅当其对妊娠期风湿病患者的潜在益处大于风险时考虑使用该药物, 但在孕中期和孕晚期尽量避免使用; 可酌情考虑用药期间母乳喂养^[6]。2022 年 BSR 指南提出仍然没有足够的证据可以确认其在围妊娠期的安全性, 建议怀孕后停药; 基于有限的证据, 可以在哺乳期使用^[5]。

2 围妊娠期母婴疫苗接种

2.1 生物制剂治疗对 RA 孕妇疫苗接种的影响

孕妇接种疫苗不仅能为母亲提供有效保护, 产生的抗体也能有效转移给胎儿, 为胎儿和未到免疫月龄的婴儿提供被动免疫保护^[38]。目前国际上常规推荐孕妇接种的疫苗有流感疫苗和白喉-百日咳-破伤风(百白破)疫苗。与流感疫苗接种不同, 建议孕产妇接种百日咳疫苗主要是为了婴儿获益。美国妇产科医师学会建议^[39], 在每次妊娠的 27~36 周时尽早接种百白破疫苗, 以增强孕产妇的免疫反应并使新生儿获得最大的抗体量; 对于妊娠期未接种百白破疫苗以及从未接种过百白破疫苗者, 应当在产后立即接种 1 次。我国目前尚无国产成人剂型百白破疫苗。此外, 我国还相继发表了《围妊娠期女性新型冠状病毒肺炎疫苗接种的专家共识》^[40]、《免疫缺陷人群新型冠状病毒感染诊治策略专家共识》^[41], 建议孕妇和哺乳期妇女可按需接种 SARS-CoV-2 疫苗。一般认为, 灭活病毒、类毒素和免疫球蛋白制剂均可在孕期安全应用, 但不建议接种减毒活疫苗。高危孕妇可依据疾病情况接种乙型病毒性肝炎(以下简称乙肝)、肺炎球菌和脑膜炎疫苗, 但免疫接种的前提是首先要评估疾病的危险性, 若疾病的危险远大于接种的风险, 则选择接种^[38]。

现有的治疗 RA 生物制剂中, 仅 TNF- α 抑制剂

可在整个围妊娠期使用, 其对流感疫苗、破伤风疫苗、SARS-CoV-2 疫苗、肺炎球菌疫苗、带状疱疹疫苗、人乳头瘤病毒疫苗接种后的疫苗免疫原性均无显著影响^[42]。对于 RA 患者妊娠期有特殊需求接种减毒活疫苗者, 使用 TNF- α 抑制剂建议至少停药超过 1 个给药间隔后方可接种减毒活疫苗, 并且接种减毒活疫苗后至少停药 4 周^[43]。在备孕期, 正在接受 TCZ 和 ABA 治疗的患者在接种减毒活疫苗前停药时间应大于 1 个给药间隔, 接种后停药 4 周^[43]; 正在接受 RTX 治疗的患者应在最后一剂给药后和下一剂给药前 2~4 周接种流感疫苗, 尽可能在最后一次给药后(最好 ≥ 6 个月)和下一次给药前 4 周接种带状疱疹疫苗、乙肝疫苗、人乳头状瘤病毒疫苗, 最好在最后一次 RTX 给药后尽可能长的时间, 或在下次给药前 2~4 周接种 SARS-CoV-2 疫苗^[42]。值得注意的是, ABA 和 RTX 可能会降低疫苗的免疫原性。

2.2 宫内生物制剂暴露对婴儿疫苗接种的影响

我国新生儿期疫苗接种主要包括乙肝疫苗和卡介苗, 婴儿出生后至 18 个月内常规接种的疫苗包括脊髓灰质炎灭活疫苗、百白破疫苗、A 群流脑多糖疫苗、麻疹-风疹-腮腺炎疫苗、乙脑疫苗、甲肝疫苗^[44]。此外, WHO 建议在出生后第 1 年还可接种肺炎球菌结合疫苗、乙型流感嗜血杆菌疫苗、轮状病毒疫苗等^[45]。

2021 年中国规范^[6]和 2022 年 BSR 指南^[5]均建议, 若 RA 患者在妊娠中晚期使用生物制剂, 应避免在婴儿出生后 6 个月内接种活疫苗, 受此影响的疫苗主要包括卡介苗、口服脊髓灰质炎疫苗和轮状病毒疫苗。卡介苗为减毒活疫苗, 建议由出生时接种推迟至出生后 6~12 个月后接种。口服脊髓灰质炎疫苗为减毒活疫苗, 建议改为注射灭活脊髓灰质炎疫苗或我国主要使用的灭活五联(百白破-灭活脊髓灰质炎-乙型流感嗜血杆菌)疫苗。轮状病毒为减毒活疫苗, 目前在儿童中为非计划内免疫, 也需避免在出生后 6 个月内接种。其他疫苗接种计划不变。2022 年 BSR 指南建议, 与其他 TNF- α 抑制剂相比, 培塞利珠单抗可用于整个妊娠期, 没有或极少发生胎盘转运, 因此无需改变婴儿疫苗接种计划^[5]。

总之, 与 TNF- α 抑制剂相比, 其他治疗 RA 的生物制剂围妊娠期使用的安全性数据尚不充分。尽管目前研究未发现其他种类的生物制剂在妊娠期使用存在不良安全信号, 但鉴于数据的局限性(暴露妊

娠次数少、存在混杂/偏倚因素、信息不完整等), 未来仍需更多数据证明其妊娠期使用的安全性。为了减少药物在妊娠中晚期使用导致胎儿暴露, 多数指南建议在妊娠期尤其是妊娠晚期停用除 CZP 以外的 TNF- α 抑制剂, 并且只有在使用 CZP 的情况下婴儿出生后才可按计划正常疫苗接种。此外, 生物制剂的大分子结构导致母乳转移率较低, 且在婴儿胃肠道内很少吸收^[6], 因此可以条件性推荐 RA 患者哺乳期使用生物制剂, 但在获得更多数据之前仍应根据指南建议谨慎使用。未来可通过提高生物制剂围妊娠期使用研究的患者登记率和数据收集的质量, 获得更多的真实世界信息, 以更好地评估围妊娠期生物制剂治疗对妊娠结局和子代健康的影响, 为临床实践提供更完善的循证医学证据。

【参 考 文 献】

[1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.

[2] SMEELE HTW, DOLHAIN RJEM. Current perspectives on fertility, pregnancy and childbirth in patients with Rheumatoid Arthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3S): S32-S35.

[3] GÖTESTAM SKORPEN C, HOELTZENBEIN M, TINCANI A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(5): 795-810.

[4] SAMMARITANO LR, BERMAS BL, CHAKRAVARTY EE, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(4): 461-488.

[5] RUSSELL MD, DEY M, FLINT J, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(4): e48-e88.

[6] 张文, 李懿莎, 刘冬舟, 等. 风湿性疾病患者围妊娠期药物使用规范[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(11): 946-953.

[7] PATEL DD, BUSSEL JB. Neonatal Fc receptor in human immunity: function and role in therapeutic intervention[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3): 467-478.

[8] PYZIK M, KOZICKY LK, GANDHI AK, et al. The therapeutic age of the neonatal Fc receptor[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(7): 415-432.

[9] DE FELICE KM, KANE S. Safety of anti-TNF agents in pregnancy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(3): 661-667.

[10] RADEMAKER M, AGNEW K, ANDREWS M, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration [J]. *Australas J Dermatol*, 2018, 59(2): 86-100.

[11] GHALANDARI N, KEMPER E, CRIJNS IH, et al. Analysing cord blood levels of TNF inhibitors to validate the EULAR points to consider for TNF inhibitor use during pregnancy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(3): 402-405.

[12] ESTEVE-SOLÉ A, DEYÀ-MARTÍNEZ À, TEIXIDÓ I, et al. Immunological changes in blood of newborns exposed to anti-TNF- α during pregnancy[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1123.

[13] VINET É, DE MOURA C, PINEAU CA, et al. Serious infections in rheumatoid arthritis offspring exposed to tumor necrosis

factor inhibitors: a cohort study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(10): 1565-1571.

[14] MATRO R, MARTIN CF, WOLF D, et al. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 696-704.

[15] BERTRAND K, ROSSI S, WELLS A, et al. The concentration of etanercept in human milk and infant outcomes[J]. *J Rheumatol*, 2023, 50(5): 712-714.

[16] MARIETTE X, FÖRGER F, ABRAHAM B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(2): 228-233.

[17] CLOWSE M, FISCHER-BETZ R, NELSON-PIERCY C, et al. Pharmacovigilance pregnancy data in a large population of patients with chronic inflammatory disease exposed to certolizumab pegol [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022, 14: 1759720X221087650.

[18] CLOWSE ME, FÖRGER F, HWANG C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(11): 1890-1896.

[19] SAITO J, YAKUWA N, KANEKO K, et al. Tocilizumab drug levels during pregnancy and lactation: a woman who discontinued tocilizumab therapy until the end of the first trimester and resumed it after birth[J]. *Obstet Med*, 2021, 14(4): 260-262.

[20] TADA Y, SAKAI M, NAKAO Y, et al. Placental transfer of tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(9): 1694-1695.

[21] GEROSA M, ARGOLINI LM, ARTUSI C, et al. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(10): 987-998.

[22] SAITO J, YAKUWA N, TAKAI C, et al. Tocilizumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and a safety assessment in infants: a case study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(8): 1499-1501.

[23] SAITO J, YAKUWA N, TAKAI C, et al. Abatacept concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and an infant safety assessment: a case study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(9): 1692-1694.

[24] CHAKRAVARTY EF, MURRAY ER, KELMAN A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab[J]. *Blood*, 2011, 117(5): 1499-1506.

[25] PERROTTA K, KIERNAN E, BANDOLI G, et al. Pregnancy outcomes following maternal treatment with rituximab prior to or during pregnancy: a case series [J]. *Rheumatol Adv Pract*, 2021, 5(1): rkaa074.

[26] WINTHROP KL, SAAG K, CASCINO MD, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: analysis from the SUNSTONE registry [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 71(8): 993-1003.

[27] MUNGER KC, SAMKOFF LM. Initiation of rituximab therapy for new onset neuromyelitis optica spectrum disorder during pregnancy[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 37: 101442.

[28] SEYED AHADI M, SAHRAIAN MA, BAGHBIANIAN SM, et al. Pregnancy outcome in patients with multiple sclerosis treated with Rituximab: a case-series study [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 47: 102667.

[29] MIRANDA-ACUÑA J, RIVAS-RODRÍGUEZ E, LEVY M, et al. Rituximab during pregnancy in neuromyelitis optica: a case report [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(2): e542.

[30] SMITH JB, HELLOWIG K, FINK K, et al. Rituximab, MS, and pregnancy [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(4): e734.

[31] HARRIS C, MARIN J, BEAULIEU MC. Rituximab induction therapy for de novo ANCA associated vasculitis in pregnancy: a

- case report[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 152.
- [32] KÜMPFEL T, THIEL S, MEINL I, *et al*. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: a cohort study from Germany[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(1): e913.
- [33] MEHTA P, DORSEY-CAMPBELL R, DASSAN P, *et al*. Difficult case: rituximab in anti-SRP antibody myositis in pregnancy[J]. *Pract Neurol*, 2019, 19(5): 444–446.
- [34] TAVAKOLPOUR S, ALESAEIDI S, DARVISHI M, *et al*. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(11): 2977–2994.
- [35] 郑丹,陈琳. 1例类风湿关节炎患者暴露甲氨蝶呤与来氟米特意外妊娠的胎儿风险评估[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(9): 1230–1234.
- [36] RØD BE, TORKILDSEN Ø, MYHR KM, *et al*. Safety of breast feeding during rituximab treatment in multiple sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 94(1): 38–41.
- [37] BOSSHARD N, ZBINDEN A, ERIKSSON KK, *et al*. Rituximab and canakinumab use during lactation: No detectable serum levels in breastfed infants[J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8(2): 1043–1048.
- [38] 张大卫, 李靖欣, 胡建利, 等. 孕妇免疫接种研究进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(5): 534–539.
- [39] American college of obstetricians and gynecologists. Maternal immunization. American college of obstetricians and gynecologists [EB/OL]. (2021) [2023–08–16]. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/06/maternal-immunization>.
- [40] 李艳辉, 梁静, 况燕, 等. 围妊娠期女性新型冠状病毒肺炎疫苗接种的专家共识[J]. *中国病毒病杂志*, 2021, 11(5): 330–333.
- [41] 广州医科大学附属第一医院广州呼吸健康研究院, 国家呼吸医学中心, 国家呼吸疾病临床研究中心, 等. 免疫缺陷人群新型冠状病毒感染诊治策略中国专家共识(2023版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(6): 367–377.
- [42] FRIEDMAN MA, CURTIS JR, WINTHROP KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(10): 1255–1265.
- [43] BASS AR, CHAKRAVARTY E, AKL EA, *et al*. 2022 American college of rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2023, 75(3): 449–464.
- [44] 国家卫生健康委员会. 国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021年版)[J]. *中国病毒病杂志*, 2021, 11(4): 241–245.
- [45] MUHOZA P, DANOVARO-HOLLIDAY MC, DIALLO MS, *et al*. Routine vaccination coverage-worldwide, 2020[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(43): 1495–1500.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2023–10–09