

2016 年意大利肝病学会肝移植术后妊娠意见书

周明芳 译, 张丽菊 审校

(首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015)

关键词: 肝移植; 妊娠; 共识

中图分类号: R657.3; R617; R714.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2016)10-1853-05

AISF position paper on liver transplantation and pregnancy: Women in Hepatology Group, Italian Association for the Study of the Liver (AISF)

ZHOU Mingfang, ZHANG Liju. (Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Key words: liver transplantation; pregnancy; consensus

1 介绍

有关器官移植后妊娠的报告大多数来源于肾移植。虽然不同的器官移植存在相似之处,但是即使是未孕患者自身条件也存在很大的差异。1978 年第一例肝移植后妊娠,除了新生儿低体质量外,妊娠过程及结局非常完美。此后虽然开展了大量研究,包括个案、病例分析、调查研究、人群的基础研究、注册研究(如国家移植妊娠登记处和英国移植妊娠注册表),但是缺乏随机对照试验研究,所有的妊娠期用药安全性的论证均来自于动物实验。另外,志愿者的偏差和转诊中心所开展的研究中选择偏差都限制了研究数据的可靠性。因此,尽管大量研究在努力完善各项数据,但是到目前为止仍然没有一个有力的肝移植术后妊娠的指导指南。本文的主要目的是回顾大量的肝移植后的妊娠,提供一个治疗这些患者的规范。证据等级和推荐强度参考美国心脏病学会和美国心脏协会的指南。

2 肝移植术后妊娠

对于育龄期妇女,肝移植术后 97% 女性患者可恢复正常月经及生育能力。通常肝移植术后数月内影响部分或全部的激素水平和激素功能,其中育龄期妇女中 48% 有规律月经,26% 有不规则出血,文献报道大于 60% 围绝经期女性出现月经紊乱。目前,在肝移植患者中女性占 1/3,其中 1/3 为育龄期妇女(18~49 岁)。仅美国就有近 14 000 例育龄期女性进行了肝移植,且每年有 500 例女性在等待肝移植。有 15% 的女性肝移植患者为儿童,她们中有 70% 已达到生育年龄。肝移植的孕妇及胎儿妊娠结局一般都不错,但仍然存在风险。

2.1 背景 肝移植术后妊娠属于高危妊娠,孕妇及胎儿的并发症增加,包括:先兆子痫、妊娠期糖尿病、自然流产、剖宫产、早产、胎儿宫内生长受限等,先天畸形及分娩的安全性与普通孕妇相同。

2.2 建议 (1)肝移植后妊娠必须有产科医生和移植专家组成的团队(三级证据)。(2)药物的应用和孕期管理以及分娩必须在高等医院和移植中心进行(三级证据)。

3 孕前咨询和妊娠时间

肝移植成功的患者月经及性功能恢复正常,女性有了生育要求。如果移植脏器和免疫系统功能稳定,没有出现孕前高血压,孕妇可以成功妊娠。已经观察到肝移植术后时间与流产率呈负相关,但也有研究没发现这种现象。理想状态下,在移植前评估时就应该开始妊娠咨询,肝移植女性如果希望受孕,在移植前需要接受避孕的建议和适当的医学建议。患者必须接受高风险的潜在胎儿结局咨询,包括死产、早产和低体质量,同时要接受孕妇合并症高风险的咨询例如先兆子痫。

虽然肝移植不增加孕产妇的病死率,但是这些妇女需考虑生存及预后情况,还要考虑照顾孩子的能力。在 29 例成功分娩的肝移植患者中,5 例死于产后 10~54 个月内。虽然分娩的决定取决于患者,但是患者必须接受移植后妊娠风险的咨询,而不仅仅接受禁止妊娠的建议。如果患者有受孕的意愿,在怀孕前她的移植(避免疾病复发,建立所需的最小剂量的免疫抑制,避免排斥反应)及一般健康状态(肾功能、糖尿病、高血压)就必须是最佳的。

根据美国移植协会的共识,以下几种情况的妊娠可以被认可:(1)怀孕前 1 年没有出现排异反应;(2)移植器官功能正常而且稳定;(3)没有急性感染可以影响胎儿的生长发育;(4)免疫抑制维持在稳定的剂量。

对于最佳受孕时间仍然有争议,但是建议在移植后 1~2

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2016.10.006

收稿日期:2016-08-09;修回日期:2016-08-17。

作者简介:周明芳(1971-),女,主治医师,主要从事妊娠合并乙型肝炎的临床诊治及母婴阻断研究。

通信作者:张丽菊,电子邮箱:bjdzlj@sina.com。

年,这段时间临床过程一般比较稳定,排异风险较低,免疫抑制剂的剂量一般维持在最低水平,感染的风险也比较低。在最近发布的肝移植指南中也建议肝移植术后至少12~24个月受孕。

3.1 背景 育龄期妇女在肝移植术后的几个月里生育功能即可恢复。受孕不仅成为可能,而且母亲及胎儿的结局也是可接受的,一般也不会有不良的排异反应。

3.2 建议 (1)有关妊娠的建议必须在肝移植前、成功肝移植后及受孕前进行(三级证据)。(2)在受孕前必须维持稳定的免疫排异和孕妇良好的健康状态(三级证据)。

4 避孕

定期禁欲和体外射精是无效的避孕方法,不被推荐。屏障避孕法的失败率虽然高达15%~32%,但因为无药物的相互作用及价格低廉,所以被广泛采用。屏障避孕法会增加尿路感染的风险,已经出现在移植者中。避孕套是唯一可以阻止性传播疾病而被推广用于没有固定性伴侣的人群。节育器虽然是非常有效的避孕装置,但亦能增加感染的几率,有报道在使用免疫抑制剂的患者中有可能减弱避孕的功效。药物的相互作用很小,但是对于使用免疫抑制剂患者,建议宫内节育器可能是最好的选择。关于口服避孕药或经皮的避孕药,禁忌证同普通人群,包括既往有心肌梗死、中风或深静脉血栓形成、偏头痛与焦光环、不受控制的系统性高血压、吸烟、年龄在35岁以上、原因不明的肝脏测试异常和肝腺瘤。因为药物要经过肝细胞色素P450A4系统代谢,要关注药物间的相互反应,特别是与环孢霉素和他克莫司的相互作用,肝移植后应该谨慎使用口服避孕药。如果使用口服避孕药应频繁监测肝功能,并且肝移植后肝功能需要稳定至少6~8个月且没有其他禁忌证。许多肝移植者选择手术绝育,避免了药物的相互作用,可以非常有效的防止意外妊娠。

4.1 背景 肝移植术后生育能力很快恢复,肝移植术后很快怀孕妊娠结局差,所以避孕非常重要。

4.2 建议 (1)肝移植术后至少12~24个月后考虑受孕(三级证据)。(2)屏障避孕法为推荐避孕方法,因为没有药物的相互作用。避孕套法避孕适合没有固定性伴侣的患者,可防止性疾病的传播(三级证据)。(3)特别要关注子宫内节育器的使用,由于更高的感染风险而减少了使用免疫抑制剂患者的避孕效果(三级证据)。(4)口服避孕药与免疫抑制剂有共同代谢途径,必须小心使用(三级证据)。(5)绝育术适合没有生育要求的患者。

5 肝移植术后状态与怀孕风险的关系

慢性高血压[标化患病率(SPR)=3.07,95%可信区间(95%CI):2.35~3.93]、糖尿病(SPR=5.99,95%CI:4.15~8.38)和慢性肾脏疾病(SPR=15.3±4.04)在肝移植者中出现更频繁,而这些是构成产科并发症的主要危险因素。产科并发症包括子痫前期、巨大儿、死产、早产和先天畸形。肝移植术后孕妇的高血压发生几率高于正常育龄期妊娠孕妇(<45岁),

差异有统计学意义。

肝移植术后妊娠中5.1%合并有糖尿病,以前的观点认为这和肝移植术后免疫抑制药物的应用有关,或者是妊娠期糖尿病所引起的。因为同种异体移植者妊娠糖尿病的风险增加,她们在妊娠16~18周应该接受50g口服葡萄糖负荷测试。有效的控制孕期血糖可以减少孕妇及新生儿的相关不良结局。

备孕期间表现出终末器官的损害如糖尿病肾病患者,会导致更高的妊娠相关不良事件,包括子痫前期、妊娠高血压、早产、剖宫产、围产期死亡、死胎。

5.1 肝移植者怀孕的风险

一般来说,妊娠没有对肝移植术后患者肝功能产生负面影响,但与重大的产科风险有关。肝移植者怀孕属于高危妊娠,产妇和胎儿并发症增加,分娩应该由一个多学科小组包括高危产科医生和肝移植专家组成。产科的随诊和治疗应该在三级中心医院进行,最好拥有肝脏移植中心。移植者与普通人群孕产妇死亡及大多数不良妊娠结果的差别不是很明显。而胎儿死亡、分娩前孕产妇和胎儿并发症的发生率在肝移植者高出2~3倍。

5.1.1 背景 肝移植者孕期高血压和糖尿病发生风险比一般人群怀孕更加频繁复杂,而且存在怀孕期间进一步发展恶化的可能。存在妊娠期终末器官损害,子痫前期、早产、剖宫产、围产期死亡和死产的风险增加。

5.1.2 建议 (1)妊娠期糖尿病筛查在16周行50g口服葡萄糖负荷测试(三级证据)。(2)整个怀孕过程中适当的药物控制血压和血糖是必须的(三级证据)。

5.2 胎儿并发症 移植者中大多数胎儿并发症包括自然流产(5%)、早产(27.4%)、宫内生长受限(4.8%)和胎儿窘迫(10.3%),比一般人群发生率更高,但先天异常的发生率与非移植的人群相近(1.4%)。有学者认为更高的早产风险可能与移植排斥和子痫前期有关,但尚未得到证实。

5.3 孕产妇妊娠并发症 肝移植者孕产妇并发症包括死亡、产前出血和围产期感染,其发生率类似于普通人群,而产后出血、输血、妊娠高血压疾病(子痫前期,但不是子痫)的发生率肝移植者比普通人群更高。分析306例肝移植术后450次妊娠结果显示,虽然子痫前期(21.9%)、剖宫产(44.6%)和早产(39.4%)的发生率高于美国一般人群的发生率(3.8%、31.9%和3.8%),但是肝移植术后新生儿活产率(76.9%)高于美国一般人群的活产率(66.7%),肝移植术后的流产率(15.6%)低于一般人群的流产率(17.1%)。

高血压(肝移植术后妊娠发生率39%)和子痫前期(肝移植术后妊娠发生率18%)可能是移植者早产和胎儿生长受限患病率高的主要因素。妊娠高血压和先兆子痫综合征的发生率增高可能与免疫抑制治疗和肝移植术后肾功能紊乱有关。高血压的发病率与不同免疫抑制的类型有关,糖皮质激素为22%~29%,环孢霉素为68%~73%,他克莫司为47%~

54%。目前还不清楚对于此类患者,类固醇免疫抑制的成分是否是决定妊娠高血压发生率的关键因素。他克莫司免疫抑制治疗有较低的高血压发生率。总的来说,由于病例数少,证据不充分,所以无法得出明确的结论。

5.4 肝移植术后孕产妇并发症 有关报道显示移植排斥的发病率[平均年龄(26.8 ± 3.4)岁]差异很大(0~20%),而没有怀孕人群肝移植后排斥率约为2%~3%。报道自愿暂停免疫抑制剂的母亲排斥反应率更高,用类固醇药物可以使免疫系统可逆并重建免疫状态的平衡。国王学院最近发表的一项研究显示,肝移植术后12个月内怀孕的79例孕妇的117次妊娠中,急性细胞排斥反应更明显($P=0.001$)。

尽管有报道称,肝移植术后妊娠肾功能有恶化,但许多系列研究报道并未发现,怀孕似乎并没有引发体液排斥产生抗人类白细胞抗原Ⅰ类和Ⅱ类抗体。目前没有足够的证据证明肝移植术后妊娠经常出现肾功能恶化。

5.5 一般产科结局 对于肝移植术后产科结局,研究显示,自然流产率为11%~19%,剖腹产率为20%~63%,早产发生率为(<37周妊娠)14%~53%,移植排斥发生率为5%~17%,妊娠高血压疾病发生率(子痫前期/子痫)为5%~33%。回顾285例肝移植术后妊娠,发现高流产率与肝移植患者自身免疫性肝炎有关。目前没有足够的证据表明移植排斥的风险来源于肝移植。肝移植者剖腹产率高于一般人群,而胎膜早破、前置胎盘、胎盘早剥的发生率与一般人群相同。

5.6 肝移植术后妊娠的管理

5.6.1 代谢并发症 长期使用强的松可能引起妊娠期糖尿病,因此这些患者应该于妊娠16~18周进行糖尿病筛查。必须充分控制高血压,避免使用怀孕期间禁忌的血管紧张素受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂;据美国妇产科学院的建议,甲基多巴是一线用药。

5.6.2 感染性并发症 移植者常发生感染,肾移植者尿路感染和肾盂肾炎更加频繁和严重,肝移植者同样需要严密监测、及时诊断和治疗可能的感染。

移植器官是巨细胞病毒(CMV)的来源,器官移植是CMV感染的高风险因素,术后可预防性治疗1~3个月。胎儿先天性感染的最大风险是怀孕期间的原发性CMV感染,但是据报道在使用免疫抑制剂的患者中,CMV复发感染也可引起胎儿先天性CMV感染。监测CMV复发感染及免疫抑制剂引起的其他不良反应是非常重要的,若不及时治疗会导致严重的胎儿畸形。对于肝移植术后孕妇,CMV可通过胎盘、分娩及母乳喂养传染给胎儿,可以导致胎儿严重的并发症,包括胎儿水肿、死产、精神发育迟滞、视觉或听力损失、早产和新生儿死亡。尽管母亲免疫力的存在可以减少传播的可能性,但不能绝对保护胎儿。然而并不推荐抗病毒治疗预防孕期感染。

使用免疫抑制剂的母亲其他感染风险也增加,包括弓形虫病、原发性单纯疱疹感染、水痘感染、HIV感染、HBV或HCV

感染。尽管在很多情况下母亲合并感染后可有临床表现并且产前检查也可以明确诊断,但是临床无法预防母亲感染。

5.6.3 综合管理 以下是肝移植术后孕期指南:

(1)对所有高危妊娠,需每月通过监测血压、包括尿培养的常规实验室检测进行临床检查,评估移植肾功能和孕产妇健康。

(2)此外,应该每月重复监测乙型肝炎和丙型肝炎的病毒血清学、弓形虫、血常规检查、肝和肾功能、CMV以及微生物培养的阴道涂片B-溶血性链球菌、沙眼衣原体、支原体、解脲支原体、念珠菌、大肠杆菌。

(3)应行早期妊娠超声确定胎龄,在20周重复监测,评估胎儿形态。此后开始在妊娠24~26周,每4周行超声检查评价胎儿生长发育情况。

(4)从妊娠28周开始每周评估胎儿心率。

(5)如果诊断了胎儿宫内生长迟缓,应行超声生物物理评分,多普勒评价和电子胎儿心率监测来严格监控胎儿健康状态。

6 怀孕期间免疫抑制

一般移植后免疫抑制治疗的好处大于略增加的不良妊娠结局的风险,大多数女性服用这些药物也会生出健康宝宝。随访到童年,没有证据表明增加神经损伤的风险。为了避免对母亲和胎儿产生潜在的不利影响,以及预防排斥反应,使用药物为最低剂量。免疫抑制剂除霉酚酸产品和硫唑嘌呤外均应在怀孕前停止,以其他药物取代(表1)。

研究显示孕期免疫抑制剂的血浆浓度相对稳定,其他研究也发现孕期需要大量的他克莫司,且他克莫司的需求量与红细胞压积成反比。应该严密监测免疫抑制剂的血浆水平,维持怀孕的生理变化和正常的移植功能,避免过低或过高破坏孕期的生理变化。

6.1 钙调磷酸酶抑制剂 钙调磷酸酶抑制剂(包括环孢霉素和他克莫司)与致畸性没有明确关系。暴露胎儿的主要畸形发生率与无暴露的婴儿相似,也没有具体的畸形模式的报道。最初报道钙调磷酸酶抑制剂导致的胎儿宫内生长受限、自然流产及早产和过高的他克莫司浓度有关(他克莫司浓度8.5~9.9 ng/ml),但没有被后来的研究证实。

服用环孢霉素或他克莫司的患者,需要频繁监测肾功能和药物的水平,特别是在怀孕期间肝细胞色素P450可能被抑制,从而导致血浆中他克莫司的水平增加(有时达60%),必须显著降低剂量以防止药物毒性。在怀孕期间由于肝脏清除率的增加,加强环孢霉素血浆浓度监测也是必要的。

6.2 类固醇 泼尼松、泼尼松龙和甲强龙可以穿过胎盘由胎盘11-脱氢酶代谢,母亲血与脐带血血浆药物浓度比约为10:1,导致胎儿暴露对应大约10%的孕产妇剂量。除了作为移植后免疫抑制剂外,还可以用于早产时促进胎儿肺成熟及常规治疗产妇功能障碍。

虽然在动物模型中怀孕期间使用皮质类固醇与唇裂和(或)腭裂有关,在人类最初也有相同的报道,但这个数据是基

表 1 肝移植术后妊娠常用的免疫抑制药物

药物	妊娠期 药物分级	风险及观察到的相关疾病
糖皮质激素(强的松、强的松龙和甲基强的松龙)	B	宫内生长迟缓、孕产妇高血压、妊娠糖尿病、胎儿肾上腺机能不全
钙调磷酸酶抑制剂	C	宫内生长迟缓、孕产妇高血压、妊娠糖尿病、肾功能障碍、胎儿围产期血钾过高
霉酚酸酯	D	自然流产、畸形(包括小耳症、指甲发育不良和第五指短小、唇腭裂、外耳道缺失、新生儿多发畸形死亡)
mTOR 抑制剂	C	动物研究显示,胎儿体质量降低,骨骼骨化延迟,但没有致畸性。在人类中的风险不能排除
硫唑嘌呤	D	胎儿宫内发育迟缓、胎儿贫血、血小板减少、白细胞减少、免疫球蛋白水平下降,新生儿感染和败血症、早产、低出生体质量

注:据美国食品药品监督管理局(FDA)建议,以下是怀孕期间药品安全类别。A类:充分严格的对照研究证明在怀孕的前3个月对胎儿没有致畸作用(在以后的3个月也未证明有风险)。B类:动物繁殖研究未能证明对胎儿有任何风险,在孕妇缺乏严谨的研究报告。C类:动物繁殖研究显示对胎儿产生不利影响,在人体缺乏足够的对照研究,尽管有潜在风险,但孕妇使用该药物的益处大于风险。D类:根据调查或市场营销或对人类的研究得到的不良反应数据,有肯定的证据证明对人类胎儿有风险,但孕妇使用这种药物的益处大于潜在风险。X类:对动物或人类的研究表明有致胎儿畸形和(或)根据调查或市场营销或对人类的研究得到的不良反应数据显示对人类胎儿有风险,孕妇使用这种药物导致的风险明显大于在孕期和哺乳期使用FDA推荐的免疫抑制药物所带来的潜在益处

于使用高剂量的类固醇(27 ± 29 mg/d)、孕产妇有潜在疾病和(或)使用了致畸剂如卡马西平等陈旧研究。更新的和更大规模的研究已经证明没有这样的关系,并确定了怀孕期间皮质类固醇使用的安全性。因此FDA表示,目前没有证据表明泼尼松或甲基强的松龙会在人类产生致畸作用(FDA分类B)。

除了在没有怀孕患者中可以观察到,比如免疫抑制、股骨头缺血性坏死、骨量减少、高血压、高血糖、白内障和皮肤红纹等类固醇相关的并发症,还可以在产妇中观察到孕期特有的并发症,如发展或恶化的妊娠期糖尿病和高血压。

正在使用类固醇的患者,常规使用口服钙和维生素D可以预防骨质疏松症。

使用糖皮质激素治疗的患者,在怀孕期间做任何紧急手术,如剖腹产或者长时间分娩应该给予“冲击剂量”氢化可的松。应监测新生儿有无肾上腺机能不全和感染。服用高剂量糖皮质激素的产妇,可以等待4h后再继续母乳喂养,这一措

施会降低母乳中的糖皮质激素水平。

6.3 硫唑嘌呤 硫唑嘌呤虽然对人类不产生致畸作用,但在怀孕期和母乳喂养中使用有引发癌症的风险。硫唑嘌呤可穿过胎盘,但胎儿缺乏将硫唑嘌呤转化为其他活性代谢物的酶活性,这似乎保护了胎儿在怀孕早期免受硫唑嘌呤致畸的影响。虽然这些药与增加宫内生长迟缓的风险有关,但实际上在已有的病例报告中证实可能基础条件(如肾移植后高血压)起决定因素。另一方面,有报道使用强的松的患者可以正常怀孕和生育新生儿。

怀孕早期胎儿暴露在硫唑嘌呤(包括器官移植者怀孕)可能会增加先天畸形的风险,特别是心室心房中隔缺损;还有胎儿生长受限和早产的风险增加,但目前尚不确定这些并发症是不是和孕产妇疾病的严重程度有关。硫唑嘌呤可引起胎儿骨髓抑制,与剂量相关,如果产妇白细胞计数维持在 7500 mm^3 以上,新生儿通常不会出现白细胞减少症。由于潜在的致癌作用和免疫抑制对胎儿未知的长期影响,尽可能不使用硫唑嘌呤;在妊娠32周减少用药剂量可以预防严重的新生儿白细胞减少和血小板减少,应同时严密监测胎儿生长情况和长期产后随访。

6.4 霉酚酸酯 霉酚酸酯在T淋巴细胞和B淋巴细胞中阻止嘌呤全程合成,即使按体表面积推荐的剂量用药,也会增加畸形发生风险,包括发育毒性、宫内死亡和畸形。妊娠早期接触霉酚酸酯与胎儿畸形的发病率有关。Sifontis等研究显示,在33例不同的器官移植孕妇中(包括26例肾脏、1例肾脏/胰腺、3例肝脏和3例心脏移植受者),怀孕早期接触霉酚酸酯(与他克莫司),15例导致自然流产,4/15肾移植者活产儿发生畸形,包括指甲发育不良和第五手指缩短、小耳症伴有唇腭裂、孤立的小耳症以及存在多种畸形的新生儿死亡。由于存在这一明显的畸形风险,FDA发出关于妊娠前3个月胎儿流产和先天畸形的风险和警告,这种药物目前列为怀孕期间禁止使用的药物(FDA分类D)。

6.5 mTOR 抑制剂

肝移植术后怀孕期间使用西罗莫司和依维莫司的证据仍缺乏,在怀孕之后这两种药物禁止使用。在准备受孕前12周也应该停止使用,怀孕期间改用钙调磷酸酶抑制剂。西罗莫司是否导致婴儿畸形仍不清楚,因此禁忌使用(FDA分类C)。不利影响的实证仍然缺乏,反而有大量在怀孕期间使用西罗莫司或依维莫司孕妇和胎儿都取得了良好妊娠结局的报道。

尽管按照更为严格的证据,对妊娠免疫抑制药物的使用规范正在不断修改,并考虑到器官移植者使用免疫抑制药物除了直接产生畸形以外,还存在许多其他问题,如血管问题,母亲的身体状况的直接影响,还有与其他药物的相互作用。目前孕期免疫抑制剂应用的规范如下。

6.5.1 背景 使用免疫抑制剂维持足够的移植功能的好处大于胎儿受药剂影响的风险,目标是使用最小剂量抗排斥药物,

同时使胎儿暴露最小化。怀孕可能改变免疫抑制药物的药代动力和药效,因此孕期需要调整药物的剂量。

6.5.2 建议 (1)必须继续使用糖皮质激素和(或)钙调磷酸酶抑制剂(二级证据)。(2)霉酚酸酯、硫唑嘌呤在怀孕期间禁用,计划怀孕前至少12周暂停使用,用FDA分类B或C免疫抑制药物(二级证据)。(3)严密监测免疫抑制药物的血浆水平(三级证据)。(4)在没有明确的用药安全证据前,mTOR抑制剂应停用(三级证据)。

7 产后和哺乳

产后母体药物毒性更大,因为红细胞压积、全身水分含量和分布等生理变化回到了孕前状态,而且胎儿肝脏代谢作用不再影响药效和药代动力。为保证产妇血容量和肾小球滤过率恢复正常,必须严密监测免疫抑制药物,尤其是他克莫司和环孢霉素的水平。

因为免疫抑制药物,尤其是环孢霉素和他克莫司通过母乳传给婴儿,通常不建议母乳喂养。然而,美国移植协会的共识是,只要监测婴儿的血药水平,母乳喂养不需要绝对禁忌,而且越来越多的证据显示这种做法是安全的。一份报告揭示1例肾移植者在服用环孢霉素免疫抑制剂2h后母乳环孢霉素剂量为49 $\mu\text{g/L}$,刚刚母乳喂养后婴儿的血药浓度检测不到($< 10 \mu\text{g/L}$)。另一项研究显示环孢霉素治疗肾/胰腺移植者母乳浓度在50~227 ng/ml,母乳喂养的婴儿血药浓度低于检出上限30 ng/ml,并且没有观察到不良事件。如果母乳中达到可测量出的药物水平,也许应该停止母乳喂养。总之,报道显示母乳喂养的好处可能超过婴儿暴露于免疫抑制剂的潜在风险。

接收类固醇治疗的母乳中可检测到少量的糖皮质激素,但目前没有负面影响的报告,而且美国儿科学会宣布了孕期用强的松龙和氢化泼尼松的安全性。长期使用类固醇可增加抑郁症的发生,所以应该重视产后抑郁症的诊断和治疗。

在母乳中检测到低浓度的硫唑嘌呤,由于其长期潜在的免疫抑制和致癌作用,不推荐母乳喂养。目前尚没有显示霉酚酸酯和mTOR在母乳喂养期间使用是否安全的数据。

7.1 背景 虽然由于免疫抑制药物可通过乳汁传递给新生儿,一般不鼓励母乳喂养,但是当母亲接受皮质类固醇和(或)钙调磷酸酶抑制剂治疗,并且乳汁中药物浓度微不足道时可以母乳喂养。

7.2 建议 (1)不推荐母乳喂养(三级证据)。(2)mTOR、硫唑嘌呤或霉酚酸酯治疗期间,禁忌母乳喂养(三级证据)。

强烈建议建立一个意大利国家移植妊娠登记处,该登记处将有助于对妊娠过程中免疫抑制疗法的使用及肝移植患者的结果进行积极的和持续完整的报道(三级证据)。

[本文首次发表于Dig Liver Dis, 2016, 48(8): 860-868]

引证本文:ZHOU MF, ZHANG LJ. AISF position paper on liver transplantation and pregnancy: Women in Hepatology Group, Italian Association for the Study of the Liver (AISF) [J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(10): 1853-1857. (in Chinese)
周明芳, 张丽菊. 2016年意大利肝病学会肝移植术后妊娠意见书[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10): 1853-1857.

(本文编辑:朱晶)

· 国外期刊精品文章简介 ·

PEG-IFN 治疗慢性乙型肝炎应答的预测因素:一项基于真实医院的分析

【据《Sci Rep》2016年7月报道】题:PEG-IFN治疗慢性乙型肝炎应答的预测因素:一项基于真实医院的分析(作者Wang YC等)

PEG-IFN治疗慢性乙型肝炎(CHB)的效果和基于现实数据的应答预测因素的信息有限。Wang YC等评估了201例连续经PEG-IFN治疗的CHB患者。病毒学应答定义为血HBV DNA $< 2000 \text{ IU/ml}$,联合应答定义为病毒学应答连同HBeAg阳性的CHB的血清学应答。HBeAg阳性的CHB患者,治疗结束后48周,血清HBeAg阳性转换率和联合应答率分别为30.5%和21.2%。基线ALT水平与HBeAg血清学转换相关,而基线HBsAg $< 250 \text{ IU/ml}$ 和HBV DNA载量 $< 2.5 \times 10^7 \text{ IU/ml}$ 与维持治疗后的联合应答强相关。HBeAg阴性的CHB患者,病毒学应答率在治疗结束后和治疗结束后48周分别为85.5%和27.7%;基线HBsAg $< 1250 \text{ IU/ml}$ 与维持治疗后病毒学应答相关。PEG-IFN治疗在HBeAg阳性的CHB患者中有持久的HBeAg转换,但在HBeAg阴性的CHB患者中有高再发风险。经PEG-IFN治疗的CHB患者,预先治疗的HBsAg水平是病毒学应答的重要预测因素。

(吉林大学第一医院肝病科 张滢玉 温晓玉 报道)