

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

郑丹, 陈琳* (重庆医科大学附属妇女儿童医院/重庆市妇幼保健院药学部, 重庆 401147)

摘要: 目的 通过分享 1 例类风湿关节炎患者妊娠 16 周内意外暴露甲氨蝶呤与来氟米特联合治疗的胎儿风险评估, 为妊娠期用药风险咨询与沟通提供参考。方法 药师充分查阅国内外文献资料, 借助妊娠期用药风险评估工具, 从甲氨蝶呤、来氟米特药物代谢特点、动物生殖毒性及人类妊娠期用药安全证据等方面分析药物可能对胎儿造成的影响, 与患者充分沟通, 并实施暴露登记及持续追踪随访。结果 药物致胎儿畸形及发育异常多来源于动物研究及个案报道, 部分较大队列研究结果较乐观。基于现有证据尚不能作出甲氨蝶呤、来氟米特妊娠期用药风险定论。药物风险不能排除, 但患者服药剂量低于文献报道常见致畸剂量, 需综合考虑, 谨慎权衡利弊。患者要求继续妊娠, 最终足月顺利分娩一小于胎龄儿女婴, 外观、骨骼、内脏无明显畸形。结论 该个案中低剂量甲氨蝶呤联合来氟米特治疗未增加出生缺陷风险。胎儿宫内生长受限可能与孕妇自身疾病及用药相关, 婴儿远期结局需进一步随访。

关键词: 妊娠; 类风湿性关节炎; 甲氨蝶呤; 来氟米特; 胎儿风险评估

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)09-1230-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222073

引用本文: 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.

Fetal Risk Assessment of an Unintended Pregnancy Exposed to Methotrexate and Leflunomide in a Patient with Rheumatoid Arthritis

ZHENG Dan, CHEN Lin* (Department of Pharmacy, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 401147, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for the risk assessment and consultation of medication use during pregnancy by sharing practice of fetal risk assessment of a patient with rheumatoid arthritis who was exposed to leflunomide and methotrexate within 16 weeks of unintended pregnancy. **METHODS** Pharmacists fully reviewed the relevant literatures at home and abroad, and analyzed the possible impacts of methotrexate and leflunomide on fetus from the aspects of drug metabolism characteristics, animal reproductive toxicity and human pregnancy evidence with the aid of pregnancy drug risk assessment tools. The patient was fully informed, then pregnancy registry and follow-up were performed. **RESULTS** Information about drug-induced fetal malformation and developmental abnormalities mostly came from animal studies and case reports, but some large cohort studies had optimistic data. On the evidence so far, no conclusion could be drawn on the risk of leflunomide and methotrexate use during pregnancy. The risk of drug exposure couldn't be excluded, but the dose taken by the patient was lower than the teratogenic dose reported in the literature, which need to be taken into consideration and the risks and benefits should be weighed carefully. The patient continued pregnancy, and successfully gave birth to a small-for-gestational-age baby at term without obvious deformities in appearance, skeleton, and internal organs. **CONCLUSION** The low-dose leflunomide and methotrexate exposure did not increase the risk of birth defects in this case. The fetal growth restriction may be related to both maternal conditions and medication exposure, and further follow-up for long-term outcome of the baby is required.

KEYWORDS: pregnancy; rheumatoid arthritis; methotrexate; leflunomide; fetal risk assessment

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以侵袭性关节炎为特征的自身免疫性疾病, 影响世

界约 1% 的人口, 育龄期女性是 RA 的好发人群^[1]。由于 RA 患者需长期用药维持疾病稳定, 通常 RA

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研面上项目(2021MSXM329); 重庆市临床药学专科建设项目(渝卫办发[2021]52 号)

作者简介: 郑丹, 女, 硕士, 主管药师

E-mail: cqfyzhengdan@sina.com

*通信作者: 陈琳, 女, 博士, 主任药师

E-mail: clfxmm@

163.com

女性患者需在病情稳定的前提下计划妊娠,并与专科医师充分沟通,共同决定治疗方案。围妊娠期药物的使用需兼顾维持母亲病情稳定及保证胎儿安全两方面问题^[2]。

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、来氟米特(leflunomide, LEF)为经典的抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs),亦是国内外指南公认的 RA 治疗一线药物^[3]。然而,这 2 种药物在原 FDA 妊娠安全分级中均为 X 级药物,动物研究及部分人类病例报道显示两者可致胎儿畸形和流产,故备孕期及妊娠期妇女应避免使用^[4]。尽管药品说明书明确警示 MTX、LEF 禁用于妊娠妇女及未采取可靠避孕措施的育龄妇女,仍有不少患者在治疗过程中意外妊娠^[5-6]。此类患者往往会转诊至高危产科医师,评估先天性畸形发生风险并制定妊娠期管理方案。就临床医师而言,由于缺乏人类妊娠期用药证据,胎儿风险评估及临床决策亦十分棘手。本研究报道 1 例因 RA 意外暴露于低剂量 MTX 联合 LEF 治疗至孕 16 周成功妊娠的特殊病例,对药师参与多学科团队的胎儿风险评估进行分析讨论,以期为此类患者的妊娠期用药咨询提供参考。

1 病例资料

患者,女,33 岁,2021 年 5 月 7 日因“停经 17 周,自觉胎动 2 d”就诊于重庆医科大学附属妇女儿童医院妇科及产科门诊。门诊 B 超显示:胎儿双顶径 39.2 mm,股骨长 24.8 mm,胎心率 156 次·min⁻¹,羊水最大深度 36.9 mm,胎盘厚度 19 mm,附着于子宫后壁,胎盘下缘距宫颈内口 24 mm,检查提示中孕单活胎(超声孕周 17W5D)。患者平素月经规律,6/27 d,末次月经时间为 2021 年 1 月 1 日,曾于停经 1 月余、2 月余时 2 次就诊于外院,未行妊娠相关检测。孕 17 周因自觉胎动感,腹部明显膨隆就诊。孕妇合并 RA,患病 7 年,表现为关节疼痛。先后予口服羟氯喹、LEF、MTX 缓解症状。2016 年因备孕及妊娠停药 1 年余,2017 年 11 月再次启动药物治疗,持续服用 MTX 和 LEF 至 2021 年 4 月 30 日。患者未行优生,未补充叶酸。生育史:1-0-1-1,2017 年因“胎头下降停滞”行剖宫产分娩一足月女婴,新生儿体质量 2 900 g,体健;2019 年因“胎停”行人工流产 1 次。否认家族遗传病史及胎儿畸形史,孕前及孕期无放射性物质、化学毒物、染发剂等接触史,无吸烟、饮酒史。因持续服用 MTX、LEF 至妊娠中期,产科医师建议由临床药师会诊评估胎儿风险,遂就诊于笔者所在医

院妊娠期/哺乳期药学门诊。

2 诊疗经过及分析

2.1 诊疗经过

患者就诊后,药师按照妊娠期用药风险评估规范诊疗流程,采用结构化问卷详细采集病史,包括患者年龄、联系方式、工作、学历、月经史、同房受孕史、孕产史、现病史(暴露药物名称、暴露时机、用法用量、疗程)、男方用药史、个人史(基础疾病及用药史、家族史、环境、放射、化学毒物接触史、过敏史等),追问患者服用 MTX 与 LEF 具体情况。患者诉 2017 年 11 月起开始口服 MTX 10 mg 每周 1 次联合 LEF 10 mg 每日 1 次治疗。未定期随访病情,半年前自行调整 MTX 剂量为 10 mg 每 2~3 周 1 次,LEF 10 mg 每 2 d 1 次,并于 2021 年 4 月 30 日停药。

结合患者情况,药师充分查阅国内外文献资料,并借助妊娠期用药风险评估工具如 Reprotox、UpToDate、Lexicomp、MotherToBaby 网站等对研究证据进行循证分析。给予回复如下:①在每一次妊娠中,每个孕妇将面临 3%~5%的胎儿背景致畸风险^[7]。②动物研究及部分人类病例报告显示 MTX 与 LEF 具有致畸和致胎儿发育异常风险,可能对眼、颅骨、中枢神经系统、心脏、面部发育等造成影响,还可增加胎儿宫内生长受限及功能异常风险。但近年来部分人类研究也观察到了良好结局。病例对照研究显示,小剂量 MTX 及 LEF 暴露与对照组相比,未明显增加主要出生缺陷发生率,但缺乏高质量证据,仍无法作出定论^[8-9]。该患者持续暴露 MTX、LEF 至妊娠 16 周,致畸及发育异常风险不能除外,但用药剂量相比文献报道常见致畸剂量低。目前已达妊娠 17 周,胎儿器官已基本形成,须充分权衡利弊,综合自身年龄、夫妻生育力、不良结局承受力及家庭成员意见后慎重决定。③若继续妊娠意愿强烈,建议进一步行产前排畸筛查,按期产检,B 超下密切随访胎儿生长发育。④为加速 LEF 清除,建议服用考来烯胺 8 g,1 d 3 次,持续 11 d,结束后监测血药浓度情况。⑤因长期服用 MTX、LEF 治疗,需关注肝功能情况。⑥每 3 个月于风湿免疫科监测疾病活动度情况。以上内容充分告知患者,患者表示知晓并接受风险,要求继续妊娠。医师接受药师建议,遵从患者意愿,给予进一步行羊水穿刺和系统超声检查。

药师持续追踪该病例,分别于妊娠 24 周、分娩后 2 周电话随访患者。患者诉因未购买到药物而未服用考来烯胺,孕期补充钙剂、铁剂、含叶酸复合维生素制剂直至分娩。妊娠 18 周行羊水穿刺检测未见明显异常;孕 23 周行系统彩超提示胎儿体质量位于相应孕周第 11.4 百分位,腹围位于第 4.5 百分位,警惕胎儿生长受限,余无明显异常;心脏超声未见明显异常。回当地医院定期孕产检,分娩前 1 月余 B 超提示胎儿偏小,随后多次 B 超均显示偏小。自诉分娩前 1 月关节疼痛加重,未就治疗。孕 38⁺₆ 周因“妊娠合并瘢痕子宫,先兆临产”行剖宫产终止妊娠,分娩一女活婴。体质量约 2 300 g,头围 32 cm,身长 48 cm,无窒息,外观无畸形,生后 1, 5, 10 min Apgar 评分为 10-10-10 分,诊断胎儿生长发育迟缓、足月低出生体质量儿。新生儿因“出生后 15 min 气促发绀”入住新生儿病房,入院诊断“新生儿湿肺、新生儿低血糖、小于胎龄儿”。查体足月儿貌,反应好,哭声响亮,呼吸急促,肢端微绀,四肢、外观无畸形,肌张力正常,原始反射稍减弱,颅脑超声、腹部彩超未见明显异常,心脏彩超示动脉导管未闭,卵圆孔未闭。给予箱内吸氧、蓝光光疗、补液等治疗,5 d 后病情平稳出院。

分娩后 6 月再次电话随访婴儿母亲,诉纯母乳喂养,未定期监测生长发育,自诉婴儿视听、抓握、反应好,可翻身、坐立。身高 63 cm,体质量 5.8 kg,分别位于对应月龄儿童生长曲线的第 15 和第 3 百分位。

2.2 分析与讨论

2.2.1 MTX 与 LEF 的体内代谢特点 MTX 最初应用于临床是以大剂量(≥ 1 g)治疗急性白血病等恶性疾病,1985 年开始以低剂量(每周 5~25 mg)应用于 RA 的治疗^[10]。查阅 Lexicomp 药品信息^[11],MTX 口服呈剂量依赖性, ≤ 30 mg·m⁻²或更低剂量,通常吸收良好。吸收后,MTX 经肝和细胞内代谢为多谷氨酸形式,可通过水解酶转化回 MTX。少量的 MTX 多谷氨酸盐可能会长时间保留在组织中,暴露后在肝脏中可持续存在达 4 个月。对治疗 RA 时使用的小剂量 MTX,其终末半衰期约为 3~10 h^[11]。

LEF 为前体药物,口服吸收良好,其活性代谢产物为特立氟胺。虽然 LEF 的半衰期大约只有 15 d,但其主要代谢产物特立氟胺会大量进入肠肝

循环,服用后长达 2 年仍可在血清中检测到^[12]。考来烯胺可与胆盐结合而阻断 LEF 的肠肝循环,加速其消除速率。妊娠期不恰当使用 LEF 或应用 LEF 时意外妊娠,可使用考来烯胺(口服 8 g, 3 次·d⁻¹,持续 11 d)加速 LEF 及其代谢产物的消除。若相隔 2 周的 2 次血药浓度均 <0.02 mg·L⁻¹,则确认已经消除;若血药浓度仍 >0.02 mg·L⁻¹,则需要继续服用考来烯胺^[13]。

该患者服用 LEF 10 mg 每 2 d 1 次,于 1 周前停药,应服用考来烯胺加速药物清除。MTX 剂量为 10 mg 每 2~3 周 1 次,剂量较低,根据 MTX 半衰期,此时血浆内已基本清除,但组织中仍可长时间少量保留。鉴于此时胚胎发育已进入胎儿期,可酌情补充叶酸。MTX 与 LEF 长期联合治疗可增加肝脏毒性,应检测肝功能情况。

2.2.2 MTX 与 LEF 的妊娠期用药安全研究证据 MTX 为叶酸拮抗剂,叶酸在核酸复制中起着重要作用,叶酸拮抗或缺乏可能导致发育异常。MTX 暴露在部分动物生殖毒性研究中被证实可引起发育异常,常累及中枢神经系统、面部、骨骼等,其中在家兔母体剂量为 19.2 mg·kg⁻¹时产生的结构畸形最为一致^[5]。

随着 MTX 被广泛应用于育龄女性的多种疾病治疗中,如自身免疫性疾病、异位妊娠、肿瘤性疾病等,孕妇及其胎儿暴露机会增加。早期病例报道证实妊娠期 MTX 暴露与“胚胎病”相关,如发育受限、小头畸形、颅缝早闭、腭裂、脑积水、无脑畸形、脑膜脑膨出、颅骨畸形、异常面容(低位耳、小颌畸形、突眼、宽鼻)和骨骼异常等^[14]。1993 年 Feldkamp 和 Carey 首次提出与“MTX 胚胎病”相关的母体剂量为每周 ≥ 10 mg,暴露关键期为妊娠 6~8 周^[15]。大多数病例报道与该假设相符,但近年因异位妊娠误诊所致妊娠 6 周前 MTX 暴露的妊娠结局却显示了独特的“早期暴露综合征”,典型表现如法洛四联症、神经嵴细胞相关异常等^[5,16]。故近年有学者提出 MTX 致畸窗口期可能比最初假设的更宽。Verberne 等^[14]回顾 MTX 致畸病例报道指出,MTX 致畸的窗口期可能扩展到妊娠 3~8 周内,致畸剂量可低至每周 7.5 mg。

目前关于低剂量 MTX 暴露的胎儿风险数据有限。Ostensen 等^[17]报道了 4 例风湿性疾病患者每周服用 MTX 5~15 mg 维持治疗期间意外妊娠的结局,1 例在 6 周时自然流产,另 3 例分娩健康孩

子。法国 1 项小型协作研究结果显示, 28 例早孕期暴露于低剂量 MTX 的病例中, 19 例活产, 无重大出生缺陷^[18]。1 项较大型的畸胎学信息服务研究纳入 324 例服用 MTX 的患有风湿性疾病的孕妇, 其中 136 例暴露于孕前, 188 例暴露于妊娠后。MTX 剂量 $\leq$ 每周 30 mg, 中位剂量为每周 10 mg。将未服用 MTX 的患有风湿性疾病的孕妇和正常孕妇作为疾病对照组和正常组。研究结果显示, 妊娠后接受 MTX 暴露的妇女中自然流产率为 42.5%, 高于疾病对照组 22.5%(校正 HR 2.1, 95% CI 1.3~3.2)和正常组 17.3%(HR 2.5, 95% CI 1.4~4.3); 畸形率为 6.6%, 高于正常组孕妇(2.9%)与疾病对照组(3.6%), 但与疾病对照组的差异无统计学意义^[8]。该研究指出, 低剂量 MTX 未显示增加胚胎病发生风险, MTX 不太可能为强致畸剂, 但仍有胚胎毒性^[8]。

综上, 由于缺乏高质量人类妊娠证据, MTX 致畸风险尚不能作出定论。尽管部分研究显示低剂量 MTX 不是一种强致畸剂, 但仍可致胎儿毒性, 与自然流产、胎儿多种畸形及生长迟缓有关, 故应谨慎对待。在妊娠早期发生意外暴露时, 应立即停止治疗, 并咨询母胎医学及风湿免疫科专家。

LEF 为抗代谢药, 能抑制二氢乳清酸脱氢酶, 该酶是催化嘧啶生物合成的限速酶。LEF 在母体毒性剂量水平下可干扰实验动物胚胎发育和生存能力, 人类妊娠期使用该药物有正常和异常结局的报道^[19]。基于 1 项动物实验研究, LEF 药品说明书警示其妊娠期禁用。该研究表明, 妊娠大鼠服用 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ LEF 可增加后代先天性畸形发生率, 最显著的畸形为无眼/小眼症和脑积水。而当给予大鼠或兔子母体 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ LEF 时, 未增加后代先天性畸形发生率^[20]。

关于人类应用 LEF 的妊娠结局数据有限。药品厂家报道了 85 例母亲孕早期暴露 LEF 结局, 其中 7 例胎儿畸形(8%), 但用药原因、时机、先天性异常类型等具体细节未公布^[19]。在随后 1 项报道中, 前瞻性报道了 337 例母亲产前暴露 LEF 情况, 发生 3 例新生儿先天性畸形(0.8%)^[21]。另有 2 例病例报道了 LEF 所致异常妊娠结局^[22-23], 第 1 例为用 LEF 12 周后孕双胎, 第 2 例为产前暴露($20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)持续至妊娠 16 周。不良结局涉及眼、脑、骨骼、心脏等发育异常以及宫内生长受限。而这 2 例孕妇均有孕期并发症或既往胎儿畸形

史, 故不能得出药物暴露与出生缺陷之间的因果关系。

1 项病例系列研究显示, 65 例患者孕前或妊娠 3 个月内暴露 LEF, 仅 1 例新生儿出现气管食管瘘(1.5%)^[6]。其他系列报道中, 80 多名妇女在妊娠前 2 年至妊娠 3 个月内服用 LEF 妊娠结局良好^[19]。另一项较大病例对照研究, 将 64 例服用 LEF 期间妊娠的 RA 患者与 108 例未服用 LEF 妊娠的 RA 患者以及 78 名健康孕妇的妊娠结局进行了比较。所有暴露者均停用 LEF, 95% 的患者服用了考来烯胺加速消除。结果显示, 暴露组与任一对照组相比, 重要结构缺陷发生率差异无统计学意义(分别为 5.4%, 4.2%和 4.2%), 未见特定的重大或轻微畸形类型, 自然流产率也未增加^[9]。加拿大 1 项纳入 51 例孕早期和 21 例孕中、晚期暴露 LEF 病例的注册登记研究结果显示, LEF 与严重先天性畸形、早产、低出生体质量或自然流产率的增加无关^[24]。2019 年发表的 1 篇关于 LEF 生殖安全性综述亦得出 LEF 暴露与出生缺陷风险增加无关^[25]。

综上, 基于动物研究及部分人类病例报道, LEF 可能造成胎儿如眼、脑、骨骼、心脏等发育异常, 故应禁用于妊娠期。尽管有致畸顾虑, 但近年有限的病例对照研究结果令人宽慰, 未显示 LEF 暴露增加自然流产或胎儿先天性畸形风险。表明 LEF 可能不是一个主要的人类致畸剂, 但仍需要长期、大样本的人类妊娠研究证实。

2.2.3 RA 对妊娠结局的影响 已知大多数 RA 女性患者孕期的关节炎症会好转或缓解, 但仍有小部分患者症状会保持不变或加重^[26]。研究表明, 患有 RA 的孕妇妊娠期间的病情活动可增加胎儿宫内生长受限、早产和低出生体质量风险^[1]。2019 年日本 1 家医院对产妇调查研究显示, 患有 RA 的孕妇的早产率(27.5% vs 5.6%, $P<0.01$)、婴儿低出生体质量发生率(51.6% vs 9.5%, $P<0.01$)以及胎儿生长受限(28.6% vs 4.1%, $P<0.01$)风险更高^[27]。RA 孕妇血液循环细胞因子浓度可影响胎儿生长, 即使孕早期矫正疾病活动度后, 高 IL-6 水平仍与较低出生体质量相关。RA 女性在妊娠期疾病活动度越高, 婴儿出生体质量越低^[28]。

本例患者孕期 RA 病情控制欠佳, 亦未定期专科随访, 妊娠后期出现疾病活动度增加, 故考虑新生儿低出生体质量与其妊娠期间病情活动度相关, 其胎儿生长受限也不能排除产前宫内药物暴

露的影响。

3 总结与体会

妊娠期/哺乳期药理学门诊理想的状态是基于充分的循证依据作出风险评估和倾向性建议。但大部分药物缺乏妊娠用药安全证据, 药物风险总结有时可能仅来源于个案报道, 或是药品上市前的动物生殖毒性研究数据, 缺少大样本、高质量证据支持。且随着时间推移, 新的研究证据出现, 结论可能发生迁移。因而, 进行风险评估和临床决策时应尽可能广泛查阅、收集文献证据。除了药物风险外, 孕妇自身疾病对妊娠结局的影响在咨询时也应纳入考虑。暴露中高风险药物的意外妊娠还需围产多学科团队(如产科医师、临床药师、新生儿科医师、专科医师、超声科医师)联合诊治, 以及孕妇自身的高度参与、理解与配合。此外, 实施妊娠期药物暴露登记研究, 为妊娠期 RA 患者用药安全提供证据十分必要。

REFERENCES

- [1] LI R, MA D, ZHANG L Y. Research progress of pregnancy in female patients with rheumatoid arthritis[J]. Chin J Rheumatol(中华风湿病学杂志), 2021, 25(3): 202-206.
- [2] ZHANG W, LI Y S, LIU D Z, et al. Recommendations for the medication of rheumatic diseases in periconceptional period[J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2021, 60(11): 946-953.
- [3] 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.
- [4] BRIGGS G. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk[M]. 11th Ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins(LWW), 2017.
- [5] HYOUN S C, OBIČAN S G, SCIALLI A R. Teratogen update: Methotrexate[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2012, 94(4): 187-207.
- [6] WEBER-SCHOENDORFER C, BECK E, TISSEN-DIABATÉ T, et al. Leflunomide-A human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the German Embryotox pharmacovigilance database[J]. Reproductive Toxicol, 2017(71): 101-107.
- [7] OTIS. Critical Periods of Development[EB/OL]. MotherToBaby, (2021-05-01)[2022-03-15]. <https://mothertobaby.org/fact-sheets/critical-periods-development/pdf/>.
- [8] WEBER-SCHOENDORFER C, CHAMBERS C, WACKER E, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: A prospective multicenter cohort study[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(5): 1101-1110.
- [9] CHAMBERS C D, JOHNSON D L, ROBINSON L K, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(5): 1494-1503.
- [10] DU S Y, OUYANG H. Research progress in low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis[J]. Central South Pharm(中南药学), 2021, 19(7): 1382-1387.
- [11] Lexicomp Editorial Advisory Panel. Methotrexate: Drug information[DB/OL]. Lexicomp. Inc. [2022-03-15]. <http://www.uptodate.cn/contents/methotrexate-drug-information>.
- [12] ROZMAN B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide[J]. Clin Pharmacokinet, 2002, 41(6): 421-430.
- [13] WEN A P, SHI L M. Evaluation on rationality in the use of leflunomide in population of childbearing age[J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2010, 10(12): 1060-1061.
- [14] VERBERNE E A, DE HAAN E, VAN TINTELEN J P, et al. Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports[J]. Reprod Toxicol, 2019(87): 125-139.
- [15] FELDKAMP M, CAREY J C. Clinical teratology counseling and consultation case report: Low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy[J]. Teratology, 1993, 47(6): 533-539.
- [16] DAWSON A L, RIEHLE-COLARUSSO T, REEFHUIS J, et al. Maternal exposure to methotrexate and birth defects: A population-based study[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(9): 2212-2216.
- [17] OSTENSEN M, HARTMANN H, SALVESEN K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature[J]. J Rheumatol, 2000, 27(8): 1872-1875.
- [18] LEWDEN B, VIAL T, ELEFANT E, et al. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: Results of a French collaborative study[J]. J Rheumatol, 2004, 31(12): 2360-2365.
- [19] Reproductive Toxicology Center. Agent detail LEFLUNOMIDE[DB/OL]. REPROTOX, 2022[2023-03-15]. <https://www.reprotox.org/member/agents/24968>.
- [20] Heritage Pharmaceuticals. Leflunomide product labeling [EB/OL]. Avet Pharmaceuticals Inc, 2021[2022-03-15]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=40dd071a-d07f-452f-bf1a-2a23b9d22ca4&type=display>.
- [21] HENSON L J, AFSAR S, DAVENPORT L, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with leflunomide, the parent compound of the multiple sclerosis drug teriflunomide[J]. Reprod Toxicol, 2020(95): 45-50.
- [22] HEINE K, POETS C F. A pair of twins born after maternal exposure to leflunomide[J]. J Perinatol, 2008, 28(12): 841-842.
- [23] NEVILLE C E, MCNALLY J. Maternal exposure to leflunomide associated with blindness and cerebral palsy[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(9): 1506.
- [24] BÉRARD A, ZHAO J P, SHUI I, et al. Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(4): 500-509.
- [25] PFALLER B, PUPCO A, LEIBSON T, et al. A critical review of the reproductive safety of Leflunomide[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(2): 607-612.
- [26] DE MAN Y A, DOLHAIN R J, VAN DE GEIJN F E, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a nationwide prospective study[J]. Arthritis Rheum, 2008, 59(9): 1241-1248.
- [27] TSUDA S, SAMESHIMA A, SEKINE M, et al. Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study[J]. Mod Rheumatol, 2020, 30(5): 852-861.
- [28] DE STEENWINKEL F D, HOKKEN-KOELEGA A C, DE MAN Y A, et al. Circulating maternal cytokines influence fetal growth in pregnant women with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(12): 1995-2001.

收稿日期: 2022-06-08
(本文责编: 李艳芳)