

• 综述 •

开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

原发性肾小球肾炎与妊娠的研究进展

王楠¹ 杨涛² 郝秋发¹ 江蓓¹ 胡昭¹¹山东大学齐鲁医院肾内科, 济南 250012; ²山东省卫生健康委员会医疗管理服务中心, 济南 250012

通信作者: 胡昭, Email: sduhuzhao@163.com

【摘要】 随着原发性肾小球肾炎发病率的增加和女性高龄妊娠, 妊娠期肾脏疾病的管理成为肾内科和妇产科医师共同的难题。因为妊娠期肾脏生理需求的增加, 患有原发性肾小球肾炎的妇女在妊娠期间面临若干挑战: 药物的潜在致畸性、先兆子痫和早产等并发症的风险增加、肾脏疾病的进展等。如何评估原发性肾小球肾炎患者的妊娠时机并对妊娠过程进行监测和管理是临床医生和患者共同关心的问题。本文总结了近年来有关原发性肾小球肾炎合并妊娠的最新研究进展: 原发性肾小球肾炎患者妊娠结局的危险因素、妊娠对原发性肾小球肾炎患者肾脏进展的影响、不同类型原发性肾小球肾炎合并妊娠的研究结果及肾脏病相关药物妊娠期的应用。

【关键词】 原发性肾小球肾炎; 妊娠; IgA 肾病; 膜性肾病; 局灶性节段性肾小球硬化症

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2017GSF21116)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.06.010

Research advances of primary glomerulonephritis and pregnancy

Wang Nan¹, Yang Tao², Hao Qiu-fa¹, Jiang Bei¹, Hu Zhao¹¹Department of Nephrology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China; ²Medical Management Service Center of Shandong Health Commission, Jinan 250012, China

Corresponding author: Hu Zhao, Email: sduhuzhao@163.com

【Abstract】 With a rising incidence of primary glomerulonephritis (PGN) and more women pursuing pregnancy at more advanced ages, management of kidney disease in pregnancy has become a common problem for both nephrologists and obstetricians. Women with PGN face several challenges during pregnancy due to their elevated physiologic demands on kidney, such as potential teratogenicity of medications, higher risks of preeclampsia and preterm delivery and progression of kidney disease. How to evaluate the timing of pregnancy in PGN women, monitor and manage the course of pregnancy have remained common concerns for both clinicians and patients. This review summarized the latest findings of PGN women during pregnancy. The topics included risk factors for pregnancy outcomes in PGN, effect of pregnancy on progression of renal disease, different subtypes and drug dosing during pregnancy.

【Key words】 Primary glomerulonephritis; Pregnancy; IgA nephropathy; Membranous nephropathy; Focal segmental glomerulosclerosis

Fund program: Key Research & Development Project of Shandong Province (2017GSF21116)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.06.010

原发性肾小球肾炎(primary glomerulonephritis, PGN)患者妊娠是临床面临的巨大挑战,近4%的育龄期妇女受到慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的影响^[1]。因此,了解PGN与妊娠之间的相互作用是很重要的。PGN女性可能与妊娠不良结局的风险增加有关,包括早产、先兆子痫、低出生体重儿等,而妊娠则可能会影响PGN的进展。

除育龄期妇女最常见的IgA肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)外,研究其他原发性肾小球疾病的妊娠与肾脏结局似乎相当困难。因此,在本综述中,我们总结了各类型PGN的妊娠结局及产后和长期随访期间肾脏疾病的演变数据。此外,我们还总结了最新的观察报告和和一些前瞻性研究中有关妊娠不良结局的主要危险因素和一些预测

因素,为预防或减少PGN妊娠不良结局提供更好的指导。

一、PGN与妊娠的相互影响

1. 妊娠期肾脏生理改变 妊娠期间,妇女为适应胎儿生长发育需要,血容量、血压、血液粘度等会发生显著变化,使肾脏负担加重,肾脏体积增大、血流量增加、血管通透性增强,呈现高滤过、高滤压、高灌注、高凝状态。体内代谢产物如血肌酐、尿酸和尿素氮等排泄增加,蛋白滤出亦增加。肾小球滤过增多而肾小管重吸收未相应增多,蛋白质、葡萄糖和氨基酸排泄增多,孕妇可有糖尿、氨基酸尿、少量蛋白尿(若尿蛋白定量 ≥ 500 mg/24 h,应注意病理状态)。妊娠期间高凝状态也使微血栓、血管内凝血、胎盘早剥、先兆子痫等风险明显升高。

2. PGN对妊娠的影响 不同类型肾小球肾炎妊娠结局不同,文献报道也不同。研究表明,除了母体原发病、肾功能外,蛋白尿、高血压、尿酸水平等因素,皆可预示母体及胎儿的预后。Madej等^[2]对活检证实肾小球肾炎患者的72例妊娠和315例正常妊娠的分析发现,即使CKD 1期患者妊娠,早产率也比一般人群高约3倍。随CKD分期发展,发生妊娠不良结局(先兆子痫、早产、低出生体重儿和低于第10百分位的营养不良)风险有显著升高趋势。He等^[3]研究发现CKD 3~4期患者妊娠不良结局发生率显著高于CKD 1期患者($P<0.01$),但CKD 1期和2期患者妊娠结局区别不明显。多元回归分析显示,即使是CKD 3~4期患者,CKD分期也不一定是妊娠不良结局最重要的危险因素。相反,妊娠早期较高的尿蛋白(≥ 1.0 g/d)对妊娠预后的影响更大。大量蛋白尿易使患者发生低蛋白血症,导致子宫、胎盘灌注不良,胎儿氧和营养物质缺乏,使胎儿长期处于慢性缺氧状态,从而引发胎儿生长受限、新生儿窒息甚至胎死宫内等^[4]。De Castro等^[5]对26例活检证实PGN、平均蛋白尿为8.33 g/d的妊娠患者进行分析,结果显示在肾功能正常和轻度损害的妊娠患者中,尿蛋白 ≥ 3.5 g/d与妊娠不良结局密切相关。除此之外,Li等^[6]发现妊娠期尿酸 ≥ 363 $\mu\text{mol/L}$ 和血压 $\geq 160/110$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)是患者早产和胎儿不良结局(宫内生长受限、小于胎龄儿、胎儿死亡)的独立危险因素。以上结果显示,稳定妊娠前肾功能,减少妊娠期蛋白尿的产生,严密控制血压、尿酸,对改善妊娠结局具有重要意义。

3. 妊娠对PGN的影响 目前研究显示,血肌酐升高、蛋白尿和高血压是肾脏不良预后的主要危险因素,而妊娠本身对肾功能没有显著的负面影响^[3]。既往研究认为,妊娠是PGN进展的危险因素^[7]。然而,最近的一些研究数据显示,PGN患者妊娠对肾脏疾病进程的影响,主要取决于基线肾功能^[3,8-9]。Wang等^[9]Meta分析系统回顾了543例IgAN妊娠,研究显示CKD 1~2期患者妊娠肾功能恶化的风险与非妊娠患者无差异。He等^[3]对300例CKD妊娠患者进行平均49个月的随访,近30%的CKD 3~4期患者肾功能恶化发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),而CKD 1~2期患者中,肾功能恶化进展为ESRD的例数为0。Imbasciati等^[10]纳入了49例CKD 3~5期妊娠患者,研究显示估算肾小

球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) <40 mL \cdot min $^{-1}\cdot(1.73$ m $^2)^{-1}$ 且尿蛋白 >1.0 g/d与妊娠后肾功能恶化有关,而高血压则使所有分期CKD妊娠患者肾功能恶化的风险增加。

二、常见的PGN类型与妊娠

1. IgAN IgAN是全球最常见的PGN,其发病率在育龄期达到高峰。与中国普通人群相比,即使是肾功能正常的IgAN患者,发生妊娠不良结局的风险仍高^[9]。肾功能正常或轻度肾功能不全IgAN患者,未合并蛋白尿、难以控制的高血压,大多数孕妇可顺利分娩,且母体肾功能不受影响。若合并妊娠期蛋白尿、高血压($\geq 140/90$ mmHg),低出生体重儿发生率和胎儿病死率显著升高。在中、重度肾功能不全患者中,发生死产、早产、先兆子痫、低出生体重儿风险明显增加,母体肾功能恶化速度加快。Wang等^[9]Meta分析显示妊娠前肾功能恶化是IgAN患者妊娠不良结局的显著危险因素。Su等^[11]对104例IgAN妊娠患者的研究发现,CKD 3~4期的IgAN患者活产率仅为55%。此外,研究还发现妊娠期蛋白尿是妊娠不良结局的独立危险因素。Liu等^[12]也发现IgAN患者妊娠期尿蛋白是预测妊娠不良结局的重要因素,且与新生儿出生体重呈线性相关。Abe^[13]研究发现,IgAN患者妊娠前血压 $\geq 140/90$ mmHg较正常血压者围产期胎儿病死率明显升高(33%比1%, $P<0.001$),揭示了妊娠前高血压($\geq 140/90$ mmHg)是围产儿死亡的独立危险因素。同样,一项关于中国62例IgAN患者妊娠结局的20年回顾性分析显示,妊娠前肾性高血压及eGFR降低是胎儿死亡的独立危险因素^[14]。Suetsugu等^[15]的一项回顾性研究显示,CKD分期、尿蛋白和肾活检的组织学严重程度与IgAN患者的先兆子痫重叠相关。肾小球的球性硬化和间质损伤都可能是先兆子痫的潜在预测因子,而新生儿出生体重与肾小球硬化率呈负相关。

Su等^[11]对104例IgAN妊娠患者平均66个月的随访中(分娩后至少12个月)发现CKD 1~2期妊娠不会增加IgAN患者肾脏疾病进展的风险,而CKD 3~4期妊娠则显著加速肾功能恶化,分娩后进展到ESRD或eGFR下降30%的风险增加了5倍以上。Park等^[16]进行的回顾性匹配队列研究里,纳入59对IgAN妊娠和未妊娠患者,其中CKD 3~4期患者占到15%以上,结果发现上述患者中尽管妊娠本身并没有使肾功能恶化,但合并妊娠并发症(如叠加先兆子痫)的患者的肾脏预后较差。因此,国内外一些学者提出,对于CKD 1~2期且肾病相对稳定、24 h尿蛋白定量 <1.0 g/d、血压 $\leq 140/90$ mmHg且无需要抗高血压治疗的IgAN患者,可以考虑开始妊娠,且可能获得较好的妊娠及肾脏结局^[13,17-18]。

综上所述,对于CKD 1~2期IgAN患者计划妊娠,应提前2年准备,将妊娠前24 h尿蛋白定量控制在低于1.0 g/d、血压低于140/90 mmHg、稳定病情、密切随访,以减少妊娠和肾脏不良结局,而CKD 3期及以上IgAN患者发生妊娠及肾脏不良结局风险较高,应酌情考虑。

2. 膜性肾病(membranous nephropathy, MN) MN是成人肾病综合征的常见病因,而在育龄期女性中相对

较少。在没有妊娠期蛋白尿等危险因素的情况下, MN能很好地耐受妊娠, 对胎儿病死率的影响较少^[19], 但合并大量蛋白尿(≥ 3.5 g/d)或抗M型磷脂酶A2受体(M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体阳性患者妊娠不良事件发生率显著升高。Liu等^[20]进行的回顾性研究, 纳入了2008至2018年活检证实的原发性MN患者的27例妊娠, 其中所纳入的患者肾功能均正常。在尿蛋白 <3.5 g/d的16例患者中, 只有1例早产, 无其他妊娠不良事件。而在11例尿蛋白 ≥ 3.5 g/d的患者中, 胎儿死亡3例、早产6例、新生儿重症监护病房5例、先兆子痫4例, 共9例妊娠不良事件($P<0.001$)。与de Castro等^[5]的观察结果一致, 蛋白尿(≥ 3.5 g/d)与妊娠不良结局(先兆子痫、低出生体重、早产)密切相关。Liu等^[20]也证实了妊娠20周前大量蛋白尿(>3.5 g/d)、低白蛋白血症(<30 g/d)、抗PLA2R抗体阳性和蛋白尿无缓解是妊娠不良结局的危险因素。时间平均蛋白尿、白蛋白与出生体重百分位数呈线性相关, 而抗PLA2R抗体阳性则是原发性MN妊娠患者的特异性危险因素。但上述研究中大多数患者肾功能正常, 这限制了我们对评估CKD分期对原发性MN患者妊娠结局的影响。

当前的研究鲜有关注抗PLA2R抗体作为原发性MN患者的血清学特异性标记物在妊娠期及产后的价值。Al-Rabadi等^[21]报道过1例在妊娠前接受利妥昔单抗治疗的抗PLA2R抗体阳性的原发性MN患者, 仅在新生儿脐血中发现微量抗PLA2R抗体。尽管抗PLA2R IgG可以跨胎盘转运并影响胎儿, 但胎盘组织和发育中的胎儿肾脏可能作为免疫吸附剂将抗体隔离。Sachdeva等^[22]在1份新的病例报告中证实了这一结论, 并且发现母乳喂养期间抗PLA2R抗体可以传给新生儿。总之, 监测抗PLA2R抗体阳性原发性MN患者围产期、新生儿的抗PLA2R抗体以及血清白蛋白和尿蛋白是非常重要的, 并且应根据具体情况, 在咨询儿科医生后决定抗PLA2R抗体阳性的母亲是否母乳喂养。

妊娠是否会影响原发性MN的进展尚不清楚。Liu等^[20]研究中发现, 尽管妊娠期间7.4%的MN患者肾病综合征复发、25.9%的蛋白尿加倍, 但大多数患者(91.7%)分娩后缓解且没有患者发生肾功能恶化。但所纳入的患者妊娠前肾功能均正常。

3. 局灶性节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) O'Shaughnessy等^[8]进行的1项包括了从1996年至2015年经活检确诊为PGN且无ESRD的患者的研究中, FSGS妊娠患者早产人数超过一半, 高达58.8%, 先兆子痫的风险同样是最高的。除此之外, FSGS妊娠患者在肾功能下降中最为常见。在FSGS妊娠患者产后平均4年的随访中, 49.0%的患者伴有CKD进展, 3例患者(15.0%)进展到ESRD, 需要肾脏替代治疗^[19]。以上结果显示, 相较其他类型肾小球肾炎, FSGS患者妊娠更有可能发生妊娠不良结局和肾功能恶化。因此, FSGS患者妊娠前需仔细评估肾功能及恶化风险, 密切监测和管理妊娠过程。

4. 微小病变肾病(minimal change disease, MCD) MCD妊娠患者肾功能预后较好, 但对于评估MCD对妊娠结局的

影响以及妊娠对MCD远期预后的研究较少, 缺乏大样本临床研究数据。Abe等^[23]分析了10例MCD患者的17次妊娠, 其中27%的患者发生胎儿丢失, 12%合并妊娠并发症(小于胎龄儿、早产、羊水过多、胎盘早剥和分娩后严重出血)。研究发现, 妊娠不良结局的主要危险因素是妊娠前高血压和 $eGFR<70$ mL \cdot min $^{-1}\cdot(1.73$ m $^2)^{-1}$ 。O'Shaughnessy等^[8]研究纳入了7例MCD妊娠, 但除1例患者产后蛋白尿增加外, 其余患者妊娠及产后尿蛋白水平稳定。所有MCD患者妊娠期间均无须透析治疗, 产后随访1年无肾功能恶化。

5. 膜增生性肾小球肾炎(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) 关于MPGN的研究非常少, 仅有的回顾性研究显示MPGN患者妊娠结局较其他类型肾小球肾炎差。Barcelo等^[24]对48例PGN患者的66次妊娠研究显示, MPGN患者妊娠不良结局发生率比同组FSGS、IgAN、MN高, 尿蛋白 >2.5 g/d与早产和低出生体重显著相关, 但其所纳入的大部分患者肾功能正常。

三、药物治疗

妊娠期间应用治疗肾脏疾病的药物必须结合患者的病情、孕期等做出适当调整, 因为许多药物具有潜在致畸作用。

妊娠期间应用糖皮质激素如泼尼松、泼尼松龙相对安全, 但不建议使用含氟的激素如地塞米松或倍他米松^[4]。胎盘产生11 β -羟基类固醇脱氢酶可以将从母体循环中进入胎盘的泼尼松代谢为无活性的可的松, 故胎儿暴露剂量仅为母体的10%。因此, 泼尼松可用于维持或治疗妊娠期肾小球肾炎复发, 以能控制病情稳定的最低剂量为佳。此外, 病情严重时可使用大剂量甲泼尼龙进行冲击治疗。含氟的激素如地塞米松或倍他米松未被11 β -羟基类固醇脱氢酶灭活, 胎儿暴露剂量约为母体的30%^[25]。因此, 只有在妊娠晚期促胎肺成熟时才使用地塞米松或倍他米松, 分娩与应激反应有关。因此, 建议妊娠期间应用糖皮质激素5~7.5 mg/d的患者围产期静脉应用应激剂量的糖皮质激素(通常为氢化可的松)^[26]。分娩与应激反应有关, 因此, 建议妊娠期间应用糖皮质激素 >7.5 mg/d持续2周以上的患者, 分娩时静脉应用糖皮质激素(通常为氢化可的松)应对分娩的应激压力^[26]。

妊娠期免疫抑制剂可选择硫唑嘌呤、钙调磷酸酶抑制剂(环孢素、他克莫司)、羟氯喹。钙调磷酸酶抑制剂在妊娠期间代谢增强, 可能需要增加20%~25%剂量以维持妊娠期间药物浓度^[27]。然而, 钙调磷酸酶抑制剂可能与妊娠期高血压、糖尿病的发病率增加有关。因此, 妊娠期应用有必要监测药物浓度和并发症。羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)能通过胎盘, 但无明显致畸作用。在系统性红斑狼疮肾炎妊娠患者的研究中, HCQ可降低患者疾病活动、降低抗Ro/SSA抗体或抗La/SSB抗体患者胎儿心脏传导阻滞发生率, 停用HCQ会导致妊娠期狼疮复发的风险增加^[28]。近年来, 有研究显示HCQ能有效减轻IgAN患者的持续性蛋白尿^[29], 但目前尚未有临床试验研究HCQ在IgAN妊娠患者中的作用及安全性, 而环磷酰胺、甲氨喋呤、霉酚酸酯、来氟米特等致畸风险已知, 应在妊娠前更换。妊娠期间应用利妥

昔单抗仍具有争议,需要进一步评估。利妥昔单抗在妊娠后期会经胎盘转运进入胎儿循环, Das等^[30]系统回顾了102例在接触利妥昔单抗后6个月内妊娠或在妊娠期间接受利妥昔单抗治疗的患者,39%的新生儿B淋巴细胞计数低,但在6个月内恢复正常。Holden等^[31]最新的研究报告了1例2次妊娠期间均使用利妥昔单抗维持缓解的复发性MCD患者,其2次妊娠中的新生儿B淋巴细胞滴度均在正常范围内,且均未出现感染相关并发症。目前,尚未有暴露于利妥昔单抗的胎儿的长期随访研究,其对发育中的免疫系统的潜在有害影响仍然未知。

对于包括CKD在内的具有终末器官损害的妇女,美国妇产科医师学会建议妊娠期目标血压 $\leq 140/90$ mmHg。在所有情况下,妊娠前和妊娠期间使用妊娠安全药物优化血压至关重要。妊娠期可选用的安全降压药物包括了拉贝洛尔、甲基多巴、钙通道拮抗剂(硝苯地平、氨氯地平等)、胍嗪、利尿剂等。尽管拉贝洛尔经常被认为是一线药物,但有研究显示,应用拉贝洛尔的慢性高血压患者比甲基多巴组发生新生儿呼吸窘迫综合征、败血症和癫痫的风险更高^[32]。近年来,氨氯地平等的使用有所增加,但迄今为止公布的安全性数据有限。妊娠期间通常避免使用利尿剂,以避免血浆容量减少引起妊娠并发症的风险增加,但目前尚未有证据表明应用利尿剂对围产期病死率有显著影响。对于免疫抑制治疗无效的难治性肾病综合征,可以在严格控制下使用。既往研究显示,妊娠中晚期应用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂可导致胎儿畸形^[33],但妊娠早期暴露于此类药物的致畸性证据较弱^[34]。除此之外,来自糖尿病肾病患者的一个小样本研究显示,妊娠前应用血管紧张素转换酶抑制剂强化治疗,可以优化血糖控制、稳定妊娠期间的蛋白尿^[35],延长妊娠期并改善出生体重^[36]。

PGN可引起肾病综合征,除尽可能应用针对原发疾病的治疗方法,在等待治疗反应或明确诊断时,通常需要支持性治疗。对于有严重蛋白尿且血清白蛋白 $< 20\sim 25$ g/L的患者在整个妊娠期间都应预防血栓形成。低分子肝素是妊娠期首选的抗凝剂,应在引产或计划剖宫产前停用,但在分娩后恢复,并应持续至少6周^[37]。关于低蛋白血症中白蛋白的输注,没有研究确定其潜在益处。相反,必须考虑超滤风险。

妊娠期间推荐的所有药物在哺乳期都被认为是安全的。研究显示,在母乳中只检测到少量药物^[38]。对于母乳中利妥昔单抗的存在,尚未有研究证实药物浓度及安全性。

四、总结

各类型PGN中,MCD患者妊娠及肾脏结局较好,MN患者妊娠及肾脏结局与抗PLA2R抗体密切相关,而FSGS和MPGN患者发生妊娠不良事件的可能性较大。不同类型肾小球肾炎对妊娠的影响可能存在一定的差异,而针对性治疗药物对妊娠及肾脏结局可能存在某些潜在影响。因此,PGN患者妊娠前应给予充分咨询和教育,以提高患者计划妊娠的意识,管理潜在的致畸风险,并尽量减少妊娠不良结局和肾脏疾病进展的风险。对于各类型PGN患者的妊娠,需要针对原发

病、全身状况、不同危险因素,在肾内科、妇产科、儿科等多学科医师的密切监测下,给予相应干预及治疗,以最大限度减少妊娠及肾脏不良结局发生的风险。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy[J]. *BMJ*, 2008, 336(7637): 211-215. DOI: 10.1136/bmj.39406.652986.be.
- [2] Madej A, Mazanowska N, Cyganek A, et al. Neonatal and maternal outcomes among women with glomerulonephritis[J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51(7): 534-541. DOI: 10.1159/000508600.
- [3] He YD, Liu J, Cai QQ, et al. The pregnancy outcomes in patients with stage 3-4 chronic kidney disease and the effects of pregnancy in the long-term kidney function[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(6): 953-960. DOI: 10.1007/s40620-018-0509-z.
- [4] 南京总医院, 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 慢性肾脏病患者妊娠管理指南[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(46): 3604-3611. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.46.002. Nanjing General Hospital, National Clinical Research Center for Kidney diseases. The Management Guidelines on Pregnancy and Chronic Kidney Disease [J]. *Natl Med J China*, 2017, 97(46): 3604-3611. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.46.002.
- [5] De Castro I, Easterling TR, Bansal N, et al. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(6): 1464-1472. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.019.
- [6] Li YH, Wang W, Wang YJ, et al. Fetal risks and maternal renal complications in pregnancy with preexisting chronic glomerulonephritis[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1008-1016. DOI: 10.12659/msm.905494.
- [7] Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2007, 14(2): 132-145. DOI: 10.1053/j.ackd.2007.01.004.
- [8] O'Shaughnessy MM, Jobson MA, Sims K, et al. Pregnancy outcomes in patients with glomerular disease attending a single academic center in north Carolina[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(5): 442-451. DOI: 10.1159/000471894.
- [9] Wang F, Lu JD, Zhu Y, et al. Renal outcomes of pregnant patients with immunoglobulin A nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Nephrol*, 2019, 49(3): 214-224. DOI: 10.1159/000496410.
- [10] 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. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.03.022.
- [11] Su XL, Lv JC, Liu YX, et al. Pregnancy and kidney outcomes in patients with IgA nephropathy: a cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(2): 262-269. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.043.
- [12] Liu YX, Ma XX, Lv JC, et al. Risk factors for pregnancy outcomes in patients with IgA nephropathy: a matched cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(5): 730-736. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.06.021.
- [13] Abe S. Pregnancy in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 1991, 40(6): 1098-1102. DOI: 10.1038/ki.1991.320.
- [14] 叶文玲, 史亚男, 文煜斌, 等. IgA肾病患者妊娠: 20年回顾性

- 分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(9): 641-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2016.09.001.
- Ye WL, Shi YN, Wen YB, et al. Pregnancy in patients with IgA nephropathy: a retrospective study for 20 years[J]. Chin J Nephrol, 2016, 32(9): 641-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2016.09.001.
- [15] Suetsugu Y, Tokudome G, Sugano N, et al. Study on the predictors for superimposed preeclampsia in patients with IgA nephropathy[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2011, 53(8): 1139-1149.
- [16] Park S, Yoo KD, Park JS, et al. Pregnancy in women with immunoglobulin A nephropathy: are obstetrical complications associated with renal prognosis? [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 33(3): 459-465. DOI: 10.1093/ndt/gfx061.
- [17] 陈洪, 周春华. 慢性肾脏病与妊娠[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7(6): 255-259. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2018.06.004.
- Chen H, Zhou CH. Chronic kidney disease and pregnancy[J]. Chin J Kidney Dis Investig Electron Ed, 2018, 7(6): 255-259. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2018.06.004.
- [18] 史亚男, 叶文玲. IgA 肾病与妊娠相关的研究进展[J]. 国外医学(医学地理分册), 2016, 37(3): 276-279. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8883.2016.03.019.
- Shi YN, Ye WL. Pregnancy in patients with IgA nephropathy [J]. Foreign Med Sci Sect Medgeography, 2016, 37(3): 276-279. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8883.2016.03.019.
- [19] Siligato R, Gembillo G, Cernaro V, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy in nephrotic syndrome due to primary glomerulonephritis[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 563094. DOI: 10.3389/fmed.2020.563094.
- [20] Liu ZN, Cui Z, He YD, et al. Membranous nephropathy in pregnancy[J]. Am J Nephrol, 2020, 51(4): 304-317. DOI: 10.1159/000505175.
- [21] Al-Rabadi L, Ayalon R, Bonegio RG, et al. Pregnancy in a patient with primary membranous nephropathy and circulating anti-PLA2R antibodies: a case report[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(5): 775-778. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.10.031.
- [22] Sachdeva M, Beck LH Jr, Miller I, et al. Phospholipase A₂ receptor antibody-positive pregnancy: a case report[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(4): 586-589. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.11.011.
- [23] Abe S, Amagasaki Y, Konishi K, et al. The influence of antecedent renal disease on pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 1985, 153(5): 508-514. DOI: 10.1016/0002-9378(85)90463-6.
- [24] Barceló P, López-Lillo J, Cabero L, et al. Successful pregnancy in primary glomerular disease[J]. Kidney Int, 1986, 30(6): 914-919. DOI: 10.1038/ki.1986.272.
- [25] Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9656): 2143-2151. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61929-7.
- [26] Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(3): 165-184. DOI: 10.1038/nrneph.2017.187.
- [27] Kim H, Jeong JC, Yang J, et al. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation[J]. Clin Transplant, 2015, 29(2): 142-148. DOI: 10.1111/ctr.12494.
- [28] 段培, 宋霞, 吕桂兰. 狼疮肾炎患者妊娠时机的评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(6): 471-475. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.06.014.
- Duan P, Song X, Lyu GL. Evaluation of pregnancy timing in patients with lupus nephritis[J]. Chin J Nephrol, 2019, 35(6): 471-475. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.06.014.
- [29] 肖永真, 杨晓. 羟氯喹在 IgA 肾病中的应用[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(3): 253-257. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.y20-007.
- Xiao YZ, Yang X. Application of hydroxychloroquine for IgA nephropathy[J]. J Clin Nephrol, 2021, 21(3): 253-257. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.y20-007.
- [30] Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al. Rituximab before and during pregnancy: a systematic review, and a case series in MS and NMOSD[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018, 5(3): e453. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000453.
- [31] Holden F, Bramham K, Clark K. Rituximab for the maintenance of minimal change nephropathy - A report of two pregnancies[J]. Obstet Med, 2020, 13(3): 145-147. DOI: 10.1177/1753495X18813739.
- [32] Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): CD002863. DOI: 10.1002/14651858.CD002863.
- [33] Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists[J]. Hypertension, 2012, 60(2): 444-450. DOI: 10.1161/hypertensionaha.112.196352.
- [34] Bateman BT, Patomo E, Desai RJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of congenital malformations[J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(1): 174-184. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001775.
- [35] Bar J, Chen R, Schoenfeld A, et al. Pregnancy outcome in patients with insulin dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy treated with ACE inhibitors before pregnancy[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 1999, 12(5): 659-665. DOI: 10.1515/jpem.1999.12.5.659.
- [36] Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER. Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy: effect of intensified antihypertensive therapy? [J]. Diabetes Care, 2009, 32(1): 38-44. DOI: 10.2337/dc08-1526.
- [37] Grandone E, Villani M, Tiscia GL. Aspirin and heparin in pregnancy[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(12): 1793-1803. DOI: 10.1517/14656566.2015.1066335.
- [38] Noviani M, Wasserman S, Clowse MEB. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2016, 25(9): 973-979. DOI: 10.1177/0961203316629555.

(收稿日期: 2021-07-01)