

皮肤科常用药物在哺乳期的合理使用

杨滨宾, 邓丹琪[※]

(昆明医科大学第二附属医院皮肤性病科, 云南 昆明 650101)

【摘要】 皮肤科医生经常会面临哺乳期妇女提出的有关哺乳期局部用药和全身性用药安全性的问题。哺乳期的安全数据,特别是关于皮肤科特有药物的数据非常有限,查找困难。本文通过回顾有关哺乳期常见皮肤病治疗药物安全性的文献,对皮肤科常用的药物在哺乳期的合理使用进行归纳总结。

【关键词】 皮肤病药物;哺乳期;药物安全性

中图分类号: R711; R969.3 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.04.009

Rational use of common dermatologic medications in lactation

YANG Bin-bin, DENG Dan-qi[※]

(Department of Dermatology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

【Abstract】 Dermatologists are frequently faced with questions from women who are breastfeeding about the safety of commonly prescribed topical and systemic medications during lactation. Safety data in lactation, particularly regarding medications that are unique to dermatology, are limited and can be difficult to locate. We have consolidated the available safety data in a single reference guide for clinicians. We reviewed literature pertaining to the safety of common dermatologic therapies in lactation and summarized therapeutic use of common dermatologic medications in lactation.

【Key words】 Dermatologic drugs; Lactation; Medication safety

哺乳期是女性的特殊时期,由于涉及新生儿,哺乳期用药需要相当谨慎。众所周知,母乳喂养对婴儿和产妇的健康有许多益处,因此母乳喂养是婴儿的最佳喂养方法。哺乳期使用药物是停止母乳喂养中最常见的原因。目前大多数药物仍缺乏清晰、安全和可靠的数据。如何在合理用药和母乳喂养之间权衡,是临床医生面临的难题。皮肤科医生经常会面临哺乳期妇女提出的有关哺乳期局部用药和全身性用药的安全问题。哺乳期的安全数据,特别是关于皮肤科特有的药物的数据非常有限,查找困难。本文通过回顾有关哺乳期常见皮肤病治疗药物安全性的文献,对皮肤科常用药物在哺乳期的合理使用进行归纳总结。

1 皮肤科常见系统用药在哺乳期的合理使用

1.1 糖皮质激素 糖皮质激素是皮肤科中常用药物,

糖皮质激素可由乳汁中排泄。美国儿科学会(AAP)认为,系统性使用皮质类固醇激素的患者经评估后可以哺乳,建议选择醋酸泼尼松^[1]。生理剂量或低药理剂量[泼尼松(5~25)mg/d]时,乳汁中泼尼松的浓度很低,约80mg/L,相当于婴儿内源性皮质醇水平的10%^[2]。如母亲乳汁中含量为[(10~80)mg/L],婴儿的相对剂量在(0.002~0.059)mg/L之间,对新生儿一般无不良影响^[3]。如果母亲正接受大剂量的糖皮质激素治疗,应停止哺乳,否则会对婴儿造成不良影响,如生长受抑制、肾上腺皮质功能受抑制等。因此AAP认为哺乳期可以使用低剂量的泼尼松治疗,但接受大剂量糖皮质激素治疗的产妇不宜哺乳。虽然目前已有关于小剂量的母体剂量[(5~10)mg/d]的研究^[4],但已发表的文献未能显示哺乳期婴儿的不良反

(上接第485页)

[28] 田雅瑞,张道军,朱堂友,等. 盐酸米诺环素胶囊口服配合多功能激光光电平台治疗玫瑰痤疮疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2019, 41(6):850-852.

[29] 王子洋,杨希川. 女性玫瑰痤疮患者生活质量调查分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(8):473-476.

[30] 吴娟,段逸群,梅俊华. 盐酸度洛西汀对玫瑰痤疮疗效及焦虑抑郁的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(11):1274-1279.

[31] 林晓琼,李嫦嫦,朱文政,等. 如意金黄散联合盐酸米诺环素治疗丘疹脓疱期玫瑰痤疮临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(11):179-

181.

[32] 万欣荣,林欢儿,李孜怡. 多功能激光光电平台联合中药治疗玫瑰痤疮临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(11):89-91.

[33] 王慧娟,付旭晖,顿耿,等. 火针联合米诺环素治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2020, 42(5):706-707.

[34] 刘盛秀,谢雄凤. 皮肤屏障修复剂对玫瑰痤疮辅助治疗的临床研究[J]. 皮肤科学通报, 2017, 34(4):473-477.

[35] 曹雅晶,仲少敏,苑辰,等. 外用水杨酸在玫瑰痤疮治疗中的应用效果研究[J]. 中国美容医学, 2019, 28(4):31-35.

应。在摄入后 1h 内激素达到最高水平,为了尽量减少接触,建议母亲在摄入后 4h 再进行母乳喂养,母乳中的浓度会随着母体血浆水平的下降而下降^[5]。

1.2 羟氯喹 羟氯喹是治疗活动性狼疮的一线药物,它在哺乳期间的使用存在争议。研究显示^[6],婴儿通过母乳接触剂量甚微,接触范围为 0.005% ~ 0.35%。理论的婴儿剂量估计为 0.16mg/(kg·d),相对婴儿剂量为 2.9%^[7]。与儿童抗疟药物使用相比较,儿童预防疟疾的剂量是 5mg/(kg·w)。婴儿药物的使用需关注其在体内的缓慢排泄率。因此,理论上存在婴儿体内累积有毒物质的风险。虽然 1988 年世界卫生组织的建议明确指出,使用结缔组织疾病药物的妇女应避免母乳喂养,但最近的指南认为服用羟氯喹的妇女母乳喂养是安全的^[8]。

1.3 氨苯砜 氨苯砜主要应用于各种类型的麻风和疱疹样皮炎的治疗,也用于脓疱性皮肤病、类天疱疮、坏死性脓皮病、聚合性痤疮、银屑病、环形肉芽肿和系统性红斑狼疮等疾病的治疗。若母亲口服氨苯砜,母乳中可以发现氨苯砜及其主要代谢产物——乙酰基氨苯砜,据报道母乳中氨苯砜及其代谢产物的最大剂量可达母体剂量的 14.3%^[9]。有 1 例婴儿因暴露于母乳而发展为溶血性贫血^[10]。氨苯砜的半衰期为 20h,可以导致婴儿处于药物持续作用的危险中。因此,世界卫生组织(WHO)得出结论:氨苯砜对母乳喂养是不安全的。特别是有高胆红素血症或葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏风险的婴儿应避免接触^[11]。

1.4 免疫抑制剂

1.4.1 环磷酰胺 环磷酰胺(CTX)作为免疫抑制剂,可应用于各种自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、天疱疮以及特发性血小板减少性紫癜等。CTX 可通过乳汁排出^[12],因此哺乳期妇女禁用。如哺乳期需要使用 CTX 治疗,必须中止哺乳。

1.4.2 麦考酚酸酯 吗替麦考酚酯(MMF)在皮肤科中主要应用于狼疮性肾炎、天疱疮和类天疱疮等多种自身免疫性疾病。动物研究表明^[13],由于 MMF 的分子量小,其在哺乳期的大鼠中可以通过乳汁分泌。虽然尚不清楚其是否会代谢到人类的母乳中,但这种潜在的接触可能会对新生儿发育产生不良的影响,增加感染和淋巴瘤的风险。所以在哺乳期禁用 MMF。应根据哺乳期妇女的病情作出决定,是停止哺乳,或是停药。

1.4.3 环孢素 A 已发表的文献表明,环孢素 A 可在母乳中以不同的水平存在。7 例病例中,从第 1 周到母乳喂养结束为止,均未观察到肌酐水平监测到的肾毒性作用。此外,之前的动物研究也未观察到胸腺受损的情况^[14]。虽然有报道称婴儿在哺乳期接触环孢素 A,生长发育正常,无其他不良反应,但 AAP 和其他临床组织认为环孢素 A 具有细胞毒性,建议在哺乳期

避免用药^[15]。在母亲选择应用环孢素仍坚持母乳喂养的情况下,需要监测婴儿是否有环孢素 A 的中毒症状,包括水肿、震颤、多毛、高血压和癫痫等,并密切关注婴儿的血浆水平。

1.4.4 他克莫司 临床上主要用于器官移植以及免疫介导性疾病的治疗。他克莫司可分泌入乳汁^[16]。目前关于人体哺乳期使用该药物的研究有限。建议正在接受该药物治疗的哺乳期妇女应停止哺乳。

1.4.5 甲氨蝶呤(MTX) MTX 可分泌到乳汁中。文献显示^[17]服药 10h 后乳汁中的血浆浓度最高。尽管与母体血清相比,母乳中的 MTX 浓度显著降低,但 MTX 可以在人体组织中保留数月,尤其是新生儿胃肠道细胞和卵巢细胞,并且 MTX 会引发婴儿未成熟的肾功能出现继发的毒性积聚。因此哺乳期应禁止使用 MTX。

1.4.6 硫唑嘌呤 硫唑嘌呤可分泌入乳汁,其在哺乳期的使用一直存在争议。一些研究表明,在母乳中无法检测到硫唑嘌呤及其代谢产物或其浓度非常低^[18]。其他病例研究显示^[19],在哺乳期间使用该药物,其母体剂量高达 175mg/d。该研究监测了 8 名患有炎症肠病的哺乳期妇女,每天接受(75 ~ 200)mg 硫唑嘌呤的维持治疗,结果显示婴儿摄入 < 0.008mg/(kg·24h)。在研究中只有一名婴儿由于白细胞数量减少而止了母乳喂养,其他婴儿均未出现不良反应。尽管较早的研究建议哺乳期避免使用该药物,但近 25 年的数据表明,硫唑嘌呤可能与母乳喂养兼容。如果病情需要必须使用硫唑嘌呤,建议摄入药物后等待 4h 再进行哺乳,并定期检查婴儿的血常规^[20]。

1.5 生物制剂

1.5.1 利妥昔单抗 是一种于 B 淋巴细胞上发现的与 CD₂₀ 抗原结合 IgG 抗体^[21]。尽管婴儿通过乳汁口服的生物利用度微不足道,但其可能会对婴儿的胃肠道发育产生负面影响。哺乳期间应避免使用利妥昔单抗,但如果使用利妥昔单抗,则必须定期监测婴儿的 B 细胞计数^[22]。

1.5.2 奥马珠单抗 奥马珠单抗是一种人源化的抗 IgE 单克隆抗体,它对慢性荨麻疹患者治疗有效且患者耐受性好。2014 年被欧盟和美国 FDA 批准用于治疗慢性荨麻疹。奥马珠单抗是一种大分子蛋白,较少通过乳汁排泄,且容易在婴儿的消化道内被分解,故对婴儿的伤害性较小,可以作为荨麻疹哺乳期用药的选择之一。研究表明,母亲使用奥马珠单抗治疗后母乳喂养的婴儿发生感染的概率并未比非母乳喂养的婴儿有所增加^[23]。

1.5.3 肿瘤坏死因子抑制剂 母乳中主要的免疫球蛋白是 IgA。免疫球蛋白通过抑制 IgG 类产物转移特殊的载体蛋白到乳汁中。由于肿瘤坏死因子抑制剂分子量巨大(例如依那西普为 150 000 道尔顿),因此转移

到乳汁中的剂量极低^[24]。使用依那西普的哺乳期妇女,其喂养的婴儿血清中检测不到依那西普,并且由于婴儿的胃酸和消化酶会破坏药物的蛋白质结构,因此婴儿吸收的药物剂量甚微^[25]。在目前所有报道的哺乳期使用依那西普的病例中,婴儿未出现生长发育异常^[26]。因此,哺乳期间使用依那西普可能是安全的,但仍然需要大量临床数据进一步证实。

1.6 抗组胺药物

1.6.1 第一代抗组胺药 第一代抗组胺药能穿过血脑屏障。从理论上讲,镇静作用可能会增加婴儿猝死综合征的风险,但已发表的文献未能证实这种关联。一项大型研究观察了服用氯苯那敏和苯海拉明的母乳喂养的孩子,发现他们有短暂的易怒和嗜睡,但没有其他的不良反应^[27]。另一项研究观察了服用抗组胺药物治疗季节性过敏的哺乳期妇女,显示22.6%的新生儿出现易怒、嗜睡或睡眠减少等症状,但这些症状都不需要进一步治疗^[28]。第一代抗组胺药应谨慎使用,并实时监测孩子是否有易怒或嗜睡的迹象。

1.6.2 第二代抗组胺药 第二代抗组胺药不容易通过血脑屏障,因此可以最大限度地降低中枢镇静作用。氯雷他定、地氯雷他定、西替利嗪、左西替利嗪、卢帕他定、特非那定、依巴斯汀均可以通过乳汁排泄,其分泌量与药剂量相关^[29]。尽管乳汁中的药物浓度均远低于血浆,但其对婴儿的危害目前仍不清楚。氯雷他定、西替利嗪、依巴斯汀、特非那定、非索非那定等常用抗组胺药物说明书都写明哺乳期不推荐使用。因此,如必须使用,需要和患者做好充分沟通。

1.7 抗细菌、真菌和病毒药物

1.7.1 抗生素 哺乳期时,患者所服用的抗生素均可通过血浆乳汁屏障转运至乳汁。但由于患者机体存在生理滤过系统,药物被转移到母乳的比例较低,因此乳汁中药物浓度较低,经婴儿消化吸收后,婴儿机体内的血药浓度低,难以对婴儿产生影响。虽然乳汁的药物浓度不高,但有些抗生素在临床上发现有一定的毒副作用,因此,哺乳期应用抗生素时,必须考虑药物对婴儿的毒副作用。哺乳期应用抗生素必须有明确的指征,避免滥用抗生素。青霉素和头孢类的抗生素对母乳喂养的潜在的毒副作用已得到充分研究。它们在乳汁中的浓度低于母体体重调整剂量的1%^[30]。青霉素和头孢类的抗生素均可在哺乳期安全使用。哺乳期母亲服用抗生素时应注意观察婴儿有无过敏反应及肠道菌群变化的迹象,如腹泻、腹胀或念珠菌病等不良反应。

1.7.2 磺胺类药物 磺胺类药物通常以非常低的水平转移到母乳中,临床影响甚微。AAP将磺胺类药物归类为怀孕期间使用的安全药物,但在高胆红素血症或葡萄糖6-磷酸脱氢酶缺乏症的早产儿或新生儿中应避免使用^[31]。这些药物可以取代白蛋白中的胆红素,从而加重高胆红素血症的发生。

1.7.3 抗真菌药物 儿科医生在使用氟康唑的哺乳期妇女的乳汁中发现高浓度的氟康唑,约为母体剂量的16%,但暴露量仍远低于给予新生儿的安全标准静脉注射的剂量^[32]。给予早产儿6周无不良反应。因此,认为氟康唑在母乳中暴露是安全的。酮康唑和伊曲康唑需要在酸性条件下吸收,由于母乳是碱性的,因此它们在母乳中的吸收均很差。测得的酮康唑暴露量为母体剂量的1.4%^[33]。AAP认为酮康唑在哺乳期间可以安全使用^[34]。伊曲康唑也是抗真菌的常用药物,研究发现伊曲康唑可能会在哺乳期婴儿中积聚^[33]。因此,虽然没有关于母乳暴露引起不良影响的报道,但最好使用替代的咪唑衍生物。特比萘芬也可以转移到母乳中,儿童接受母体剂量约4%。尽管没有详细的婴儿毒性数据,鉴于长期服用这种药物存在风险高,建议在哺乳期间避免服用。

1.7.4 抗病毒药物 已发表的文献显示,阿昔洛韦转移至母乳中的婴儿暴露约为母体剂量的1%~8.5%,这些暴露水平被认为是亚毒性的和亚治疗性的^[35]。伐昔洛韦是阿昔洛韦的前体,在体内可转化为阿昔洛韦,并以小剂量转移到母乳中,婴儿的相对剂量为2.4%^[36]。新生儿暴露病例未显示出不良反应,AAP将阿昔洛韦和伐昔洛韦分类为安全^[37]。

2 皮肤科常用外用药物在哺乳期的合理使用

2.1 糖皮质激素 皮质类固醇是母乳的正常成分,平均浓度为7g/L^[38]。局部皮质类固醇可以安全地用于哺乳期,婴儿通过乳汁暴露吸收的极少^[39]。但若局部皮质类固醇直接应用到乳头上,婴儿可因高能效而发生医源性高血压^[40]。因此,强效类固醇不应直接用于乳头上。

2.2 钙调磷酸酶抑制剂 当局部使用钙调磷酸酶抑制剂时,由于这些药物的分子大小会阻止其渗透,因此它们在全身的吸收较差。已发表的文献显示^[41],接触该药物的婴儿没有不良反应或感染增加,并且达到了标准的发育过程。哺乳期接触他克莫司的量远少于用于婴儿器官排斥反应的治疗剂量,但是通过乳汁暴露的潜在影响尚不得而知^[42]。制药机构建议哺乳期间禁用他克莫司,且该建议未指定局部或全身使用。因此他克莫司和吡美莫司应谨慎使用,不要直接在乳头上使用,婴儿通过口腔吸收的不良影响可能是显著的。

2.3 煤焦油制剂 动物研究表明,在子宫内暴露于高剂量的煤炭制品会导致围产期死亡率和唇腭裂风险增加,但有关人类暴露的文献未能揭示任何发育影响^[43]。一份病例详细分析了一位哺乳期妇女局部使用煤焦油产品的情况,并检测使用煤焦油后煤焦油的乳汁浓度和婴儿尿液浓度。有趣的是,在婴儿的尿液中检测到了煤焦油的活性分子,而在母乳中却没有检测到。研究结论^[44]:煤焦油的大部分暴露是通过母婴之间的皮肤接触或皮肤-口接触而来的。使用煤焦

油时通常涉及患者体表的大部分区域,很难完全避免胎儿不直接接触煤焦油,因此建议母亲在哺乳时避免使用煤焦油类制剂。

2.4 卡泊三醇 卡泊三醇是一种维生素 D₃ 衍生物,具有抑制角质形成细胞增殖和促进角质形成细胞分化成熟及抑制炎症反应等药理作用。临床用于治疗银屑病效果显著。由于维生素 D 是母乳的正常组成部分,潜在的过量维生素 D 暴露可能导致高维生素 D 血症。然而,如果仅在局部使用,系统吸收的风险很小。维生素 D 以有限的浓度分泌到乳汁中,并与母体血清水平成正比^[45]。婴儿过量使用会增加钙水平,因此建议每天 10 000IU 以下的剂量,少量涂抹避开乳头、乳房等部位。

2.5 杀虫药物 苄氯菊酯是哺乳期虱子和疥疮的首选治疗方法。当局部给药时,苄氯菊酯和除虫菊酯的全身暴露量极小,据《疾病控制与预防中心 1998 年指南》认为在哺乳期间两者都是安全的。苄氯菊酯可直接安全地用于 2 个月以下的婴儿^[46]。当局部治疗无效时, AAP 认为伊维菌素可酌情使用。婴儿的相对剂量低至 0.98%^[34]。在欧洲,苯甲酸苄酯通常用于疥疮,但在美国则不可用。林旦和马拉硫磷是哺乳期间避免使用的 2 种药物。林旦的全身吸收性较强,可以在乳汁中检测到,在母乳喂养的婴儿中暴露于林旦会导致癫痫发作和肝功能指标异常,因此无法使用^[47]。据报道马拉硫磷在暴露的新生儿中与呼吸抑制有关。婴儿不应直接接触,如果母亲使用后出现流泪,流涎或呼吸急促等症状,则停止哺乳^[48]。

皮肤科常见药物的正确选择不仅有助于缓解哺乳期妇女的临床症状、控制疾病,而且能最大程度防止对新生儿的损伤,更好的保障母婴健康。尽管世界卫生组织及相关药物监管部门已经为临床医生提供了一些指导意见,但关于药物进入母乳的数据仍然缺乏。目前关于泌乳的研究已经发展到从纯乳汁研究到乳汁-血浆研究再到母婴配对研究等一系列可能的研究设计,以便能更好地指导哺乳期妇女的药物使用。希望将来有更好的方法评估药物经乳汁暴露的精准范围及对婴儿的影响,为广大临床医生提供更多可靠、精确的数据,为患者用药提供指导和帮助。

参考文献:

[1] Lee S, Kelleher S L. Biological underpinnings of breastfeeding challenges: the role of genetics, diet, and environment on lactation physiology[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311(2): E405-422.
 [2] Elliott A B, Chakravarty E F. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases[J]. *Womens Health (Lond)*, 2010, 6(3): 431-440.
 [3] Casey T M, Plaut K. The role of glucocorticoids in secretory activation and milk secretion, a historical perspective[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2007, 12(4): 293-304.

[4] Hollanders J J, Heijboer A C, Finken M J J. Nutritional programming by glucocorticoids in breast milk: Targets, mechanisms and possible implications[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(4): 397-408.
 [5] Ogburn T, Philipp B L, Espindola D. Assessment of breastfeeding information in general obstetrics and gynecology textbooks[J]. *J Hum Lact*, 2011, 27(1): 58-62.
 [6] Gomez-Lobo V, Landy H J, Fishbein T M. Pregnancy in an intestinal transplant recipient[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(2Pt2): 497-500.
 [7] American Academy of Pediatrics Committee on D. Transfer of drugs and other chemicals into human milk[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(3): 776-789.
 [8] Temprano K K, Bandlamudi R, Moore T L. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 35(2): 112-121.
 [9] Edstein M D, Veenendaal J R, Hyslop R. Excretion of chloroquine, dapsone and pyrimethamine in human milk[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1986, 22(6): 733-735.
 [10] Sanders S W, Zone J J, Rollins D E. Hemolytic anemia induced by dapsone transmitted through breast milk[J]. *Ann Intern Med*, 1982, 96(4): 465-466.
 [11] Bertino E, Valda A, Di N P, et al. Drugs and breastfeeding: instructions for use Medications in pregnancy and lactation: Part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25 Suppl 4(2Pt1): 78-80.
 [12] Cozzani E, Cioni M, Parodi A. The management of autoimmune diseases in preconception, pregnancy and lactation[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2019, 154(3): 299-304.
 [13] Carina G S, Maria H, Angela T, 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.
 [14] Moretti M E, Sgro M, Johnson D W, et al. Cyclosporine excretion into breast milk[J]. *Transplantation*, 2003, 75(12): 2144-2156.
 [15] Gisbert J P. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(5): 881-895.
 [16] Zheng S, Easterling T R, Hays K, et al. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(6): 988-996.
 [17] Gromnica-Ihle E, Krüger K. Use of methotrexate in young patients with respect to the reproductive system[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28(5 Suppl 61): 80-84.
 [18] Moretti M E, Verjee Z, Ito S, et al. Breast-feeding during maternal use of azathioprine[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(12): 2269-2272.
 [19] Gardiner S J, Geary R B, Begg E J. Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62(4): 453-456.
 [20] Christensen L A, Dahlerup J F, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(10): 1209-1213.
 [21] Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015, 13(4): 277-289.
 [22] Fritzsche J, Pilch A, Weber-Schoendorfer C. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(8): 718-719.
 [23] Kane S, Ford J, Cohen R, et al. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's dis-

- ease before and after delivery[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(7): 613–616.
- [24] Murashima A, Watanabe N, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(11): 1793–1804.
- [25] Berthelsen B G, Nielsen C T, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(11): 2225–2237.
- [26] Yarur A, Kane S V. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics[J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(10): 787–794.
- [27] Ito S, Blajchman A, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168(5): 1393–1399.
- [28] Chow C K, Koren G. Sedating drugs and breastfeeding[J]. *Can Fam Physician*, 2015, 61(3): 241–253.
- [29] Saito J, Yakuwa N, Suzuki T, et al. Ebastine during pregnancy and lactation in a patient with chronic urticaria: ebastine and carebastine levels in maternal serum, cord blood, breast milk, and the infant's serum[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 150(4): 156–166.
- [30] Benyamini L, Merlob P, Bulkowstein M, et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation[J]. *Ther Drug Monit*, 2005, 27(4): 499–502.
- [31] Van W J J, Leferink T M, Ter H P G J. Antibiotics and lactation: An overview of relative infant doses and a systematic assessment of clinical studies[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(1): 5–17.
- [32] Force R W. Fluconazole concentrations in breast milk[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14(3): 235–246.
- [33] Chen S, Sun K Y, Ran Y P. Efficacy and safety of itraconazole use in infants[J]. *World J Pediatr*, 2016, 12(4): 399–407.
- [34] Brown S M, Aljefri K, Hampton P. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid[J]. *Dermatol Treat J*, 2019, 30(1): 2–18.
- [35] Drake A L, Roxby A C, John-Stewart G, et al. Infant safety during and after maternal valganciclovir therapy in conjunction with antiretroviral HIV-1 prophylaxis in a randomized clinical trial[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): 228–234.
- [36] Bork K, Benes P. Concentration and kinetic studies of intravenous acyclovir in serum and breast milk of a patient with eczema herpeticum[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1995, 32(6): 1053–1055.
- [37] Fujimori K, Kyojuka H. Drugs in pregnancy and lactation[J]. *Nihon Rinsho*, 2012(70): 330–340.
- [38] Kulski J K, Hartmann P E. Changes in the concentration of cortisol in milk during different stages of human lactation[J]. *Aust J Exp Biol Med Sci*, 1981, 59(Pt 6): 769–778.
- [39] Westermann L, Weichenthal M, Glaser R, et al. Glucocorticosteroid-resistant pemphigoid gestationis: successful treatment with adjuvant immunoadsorption[J]. *J Dermatol*, 2012, 39(2): 168–171.
- [40] De S P, Bongo I G, Severi F. Factitious hypertension with mineralocorticoid excess in an infant[J]. *Helv Paediatr Acta*, 1983, 38(2): 185–193.
- [41] Gouraud A, Bernard N, Descotes J, et al. Follow-up of tacrolimus breastfed babies[J]. *Transplantation*, 2012, 94(6): 38–40.
- [42] Coscia L A, Constantinescu S, Moritz M J. The 25th Anniversary of the National Transplantation Pregnancy Registry[J]. *Clin Transp*, 2015(31): 57–68.
- [43] Franssen M E, van d W G J, Arnold W P. A retrospective study of the teratogenicity of dermatological coal tar products[J]. *Acta Derm Venereol*, 1999, 79(5): 390–391.
- [44] Scheepers P T, van H J L, van d V P G. Uptake of pyrene in a breast-fed child of a mother treated with coal tar[J]. *Pediatr Dermatol*, 2009, 26(2): 184–187.
- [45] Nguyen M, Boutignon H, Jehan F, et al. Infantile hypercalcemia and hypercalciuria: new insights into a vitamin D-dependent mechanism and response to ketoconazole treatment[J]. *J Pediatr*, 2010, 157(2): 296–302.
- [46] Roos T C, Alam M, Bickers D R. Pharmacotherapy of ectoparasitic infections[J]. *Drugs*, 2001, 61(8): 1067–1088.
- [47] Du J, Gridneva Z, Hartmann P E, et al. Longitudinal study of pesticide residue levels in human milk from Western Australia during 12 months of lactation: Exposure assessment for infants[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(3): 48–55.
- [48] Wananukul S, Chatproedprai S, Wananukul W. Clinical response and safety of malathion shampoo for treatment of head lice in a primary school[J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94(4): 465–469.