

YAO WU
YU
REN SHEN

药物与妊娠

费 冲 易宁育 谢国斌 编著

上海科学技术出版社

前 言

为了优生优育，在妊娠期合理用药已日益受到重视。自1962年由于应用反应停(thalidomide)而造成多发性畸形后引起许多学者对孕期用药的重视和研究；现认为药物除了剂量大小外，尚与药物通过胎盘的性能，胎盘、胎儿对药物的代谢和用药时期均有关；因此某些药物可能造成不同程度的先天性损害，重则引起流产、死胎，轻则可致胎儿畸形；给个人、家庭及社会带来沉重的精神与经济负担。

近年来不少临床医师尚不熟悉妊娠期如何选择药物，有些孕妇一概拒用任何药物，这都是不妥当的。孕期有病不用药治疗可造成另一不良后果，只有医师按病情需要、严重程度和妊娠月份慎重地选择对胎儿没有影响或影响极少的药物，才能使孕妇安全渡过妊娠期和分娩期。妊娠的月份对各种药物的敏感程度也有差异，在妊娠60天以内为胚胎器官形成期，胎儿对药物更为敏感；也有少数药物如磺胺类不宜用于妊娠末期。因此妊娠期明智地选用药物是临床医师必不可少的知识。

本书收集了近十年内国内外有关资料，由上海第二医科大学附属瑞金医院妇产科与上海第二医科大学药理教研室，易宁育教授、谢国斌、费冲副教授通力协作汇编成册。供妇产科、内、外各科医师及妇幼保健医师参考，俾在妊娠期用药时有所遵循，有助于优生、优育工作在更广泛的基础上开展。

吴一鶚

1987.1.10

目 录

第一章 总论	1
一、妊娠用药概说	1
二、妊娠时母体药物代谢的特点	2
三、药物由母体到胎儿的转运	6
四、胎盘-胎儿的药物代谢	10
五、药物对胚胎的毒性	14
六、药物经母乳的转运	17
七、妊娠期合理应用药物	20
八、药物对胚胎及胎儿影响的流行病学研究	25
第二章 妊娠期抗生素选择	30
一、抗生素在母体、胎盘、胎儿的药物动力学	30
二、各种抗生素对胎儿影响	35
三、产科常见感染性疾病的抗生素应用	45
四、产科预防性使用抗生素问题	48
五、产后应用抗生素对乳汁的影响	50
附表 1. 产科常见感染性疾病的抗生素选择	51
附表 2. 不同致病菌的抗生素选择	53
附表 3. 厌氧菌及一些需氧菌对各种抗生素的敏感性	55
第三章 妊娠期抗高血压药物的选择	57
一、抗高血压药物对孕妇及胎儿的影响	57
二、妊娠期抗高血压药物应用	69
三、妊娠期抗高血压药物应用的注意点	72
第四章 性激素类药物对胎儿的影响	75
一、雌激素制剂	75

二、雌激素制剂对胎儿的影响	77
三、促排卵药	83
四、孕激素制剂	84
五、孕激素及其复合物	86
六、雌激素及孕激素类药物应用的指征与反指征	88
七、雄性素制剂	89
第五章 糖皮质类固醇对孕妇及胎儿的影响	92
一、血浆糖皮质类固醇(皮质醇)的生理变化	92
二、糖皮质类固醇的作用机制	93
三、糖皮质类固醇的药物作用	94
四、糖皮质类固醇预防新生儿呼吸困难综合征	96
五、产前应用糖皮质类固醇的反指征	98
六、糖皮质类固醇可能产生的副作用	99
七、糖皮质类固醇应用小结	102
八、除糖皮质类固醇以外影响肺表面物质的药物(动物实验)	103
九、在人类除糖皮质类固醇外预防 RDS 的药物	104
第六章 抗癫痫药物对胎儿的影响	106
一、妊娠对抗癫痫药物代谢的影响	106
二、抗癫痫药物和癫痫对子代的影响	107
三、抗癫痫药物在新生儿体内的分布	111
四、抗癫痫药物与哺乳	112
五、孕期、产后期应用抗癫痫药物的建议	113
第七章 麻醉药物在妊娠期应用	114
一、局部麻醉	114
二、全身麻醉	122
三、异常分娩的麻醉选择	124
第八章 治疗早产的宫缩抑制剂	126
一、选择宫缩抑制药物的标准	126
二、抑制宫缩药物的作用机制	126

三、抑制宫缩的药物	127
四、抑制宫缩药物对母婴的副作用及其反指征	129
五、抑制宫缩药物的临床应用范围	130
第九章 子宫收缩药物在产科应用及对胎儿的影响	132
一、催产素	132
二、麦角新碱	134
三、前列腺素	134
第十章 解热镇痛药对母婴的影响	137
第十一章 麻醉性镇痛药对母婴的影响	142
第十二章 镇静催眠药对母婴的影响	148
第十三章 咖啡因和乙醇对母婴的影响	153
第十四章 妊娠与抗甲状腺、抗糖尿病药物	156
一、甲状腺激素的胎盘通透性问题	156
二、甲状腺功能亢进常用药物对胎儿的影响	156
三、妊娠期抗甲状腺药物的合理应用	157
四、妊娠合并糖尿病及降糖药物的应用	157
第十五章 胃肠道药物对胎儿的影响	159
第十六章 维生素与胎儿生长发育的关系	164
第十七章 癌化疗药物对胎儿发育的影响	169
一、细胞动力学的基本概念	169
二、抗肿瘤药物的作用原理及其分类	170
三、抗肿瘤药物对胎儿及新生儿影响	171
四、细胞毒性药物对生育功能的影响	176
五、化疗药物的致癌性	179
六、妊娠期应用化疗药物的几种看法	179
第十八章 放射与妊娠	189
一、人类放射致畸	190
二、围产期放射的致癌作用	191

三、妊娠妇女对放射线暴露后可能造成危害的咨询	191
四、放射治疗影响	193
第十九章 吸烟饮酒对胎儿的危害	195
附表:对孕妇与胎儿危险的药物和安全的药物	198

第一章 总 论

一、妊娠用药概说

由于妊娠期产生的一系列生理变化,以及胎儿胎盘单位的形成,因此,当孕妇因患某些疾病而使用治疗量药物时,就有可能给胎儿带来损害。以往对妊娠期如何选用药物问题并未引起注意,但自 1962 年“反应停(thalidomide)事件”发生后,药物致畸问题受到医药学界以及生殖学家们很大重视,临床医师对孕妇用药采取了审慎态度,并进行广泛的产前咨询、产后调查及随访,严格执行病历登记、保管与整理制度,毒理和药理学者纷纷开展实验动物致畸研究,用科学分析方法寻找合理用药方案。

当然,致畸的原因是多方面的,文献记载有 25%来自遗传,10%来自环境因素,65%是未知因素,其中包括来自药物或其他化学物质的仅为 1~5%,更多的是由多种因素交互作用或共同作用而引起。孕妇本身所患的疾病就有可能致畸或导致死胎。文献报道风疹病毒在妊娠期首三个月经胎盘带给胚胎,可导致 40%胎儿心、眼、脑、骨及耳发育异常,出生后患有先天性白内障、耳聋、心脏动脉导管未闭、小头和智力低下。*Toxoplasma gondi* 为一种寄生虫,它所引起的先天性 *Toxoplasmosis*,其典型症状为中枢神经系统的损伤,导致视觉丧失、脑功能缺陷甚至死亡。

药物之所以能对胚胎造成伤害或致畸,是由于药物可经过胎盘转运到胎体。胎盘并不具有任何特殊性能足以保护胎

儿而只能延缓药物的通过。事实上，凡具有一般脂溶性以及分子量低于 1000 的药物都能通过胎盘。

在妊娠期，母体对药物的反应存在个体差异，胎体亦随着妊娠期的增长出现不同反应。一般说，快速生长的器官最易受毒物的影响。药物在胎体中的分布也与母体不同，其代谢及排泄也因胎体肝脏酶系统发育尚未完善，以及肾功能不完备而减慢。所有这些，都是导致对胎体引起胚胎死亡或致畸的因素。

最近二十年来，“先天性畸形”这个术语并不局限于出生时形态上的异常，而且也包括代谢上或生理上的功能不全，精神上或行为上的不正常。有些对胚胎有毒的药物甚至在受精前给予母亲或父亲，也能使胚胎受到影响。

二、妊娠时母体药物代谢的特点

孕妇用药的安全性与有效性，取决于药物在母体和胎体内的浓度和维持时间，而浓度的高低和维持时间的长短又首先取决于药物在母体内的代谢和排泄的快慢。倘药物在母体很快被代谢、被排泄，则到达胎儿的浓度必然不高，对胎儿的安全性影响不大。当然，药物经代谢后并不一定都是解毒，可能有一些还会经过代谢变成毒性更大或由无毒变为有毒的物质而危及胎儿。

(一) 药物的吸收 妊娠时胃肠活动减弱，因此口服给药由于胃排空延迟，胃吸收时间延长；同样，肠吸收也因在肠内停留的时间长，吸收慢但更完全。如果需要药物快速发挥作用，当采用注射给药。但妊娠晚期由于血流动力学发生改变，特别是下肢循环不良，也会影响皮下或肌肉注射药物的吸收。此外妊娠时心输出量约增加 37%，这一变化对气体药物在肺部的吸收有利，加上妊娠时肺通气过度，肺容量增加，因而可

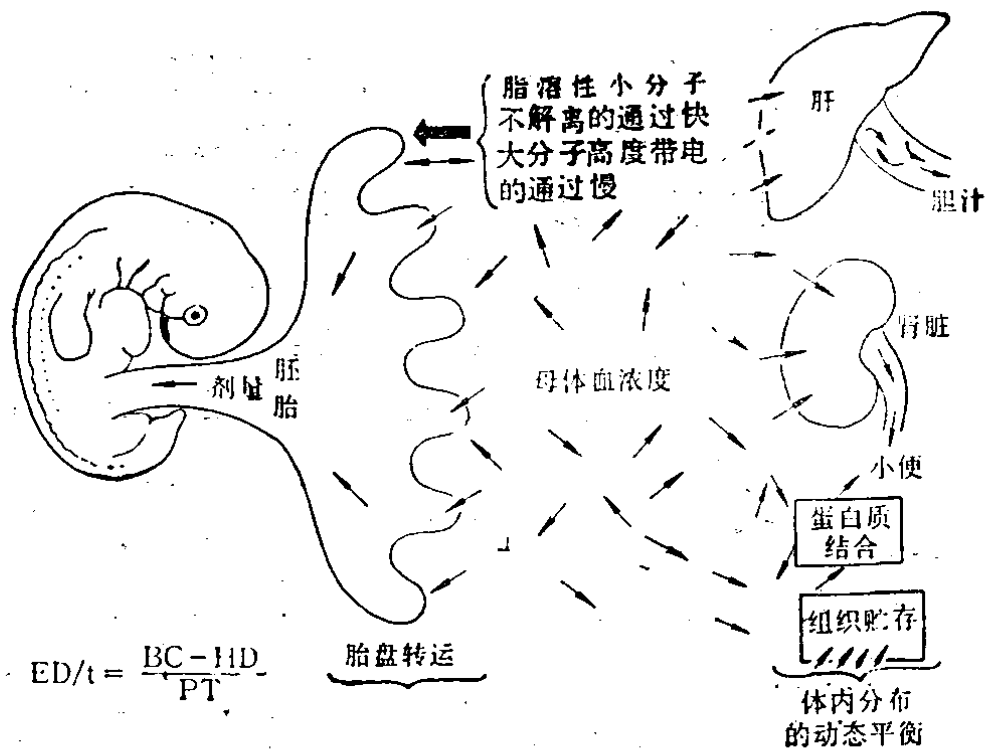


图 1-1 影响母体血液中药物进入胚胎内剂量的因素示意图

母体血液中药物的浓度取决于药物的吸收、代谢、排泄、蛋白质结合、组织贮存以及通过胎盘转运至胎儿的量，这些生物学过程都是时间的函数。因此胚胎所获得的剂量取决于药物在母体血液中的浓度及其维持的时间。不过这只限于那些能以简单扩散方式通过胎盘的药物，否则胎盘将根据不同性质的物质以不同速度转运。

$ED/t = \frac{BC - HD}{PT}$ 这一公式决不是一个精确的数学公式，这只是反映这一基本事实即胎儿剂量(ED)在某一特定时间(t)内取决于不断地因体内动态平衡(HD)和胎盘转运(PT)而减低的母体血药浓度(BC)。

自 Wilson JG (1973): Ann Rev Pharmacol. p212, 1974

• 在这一公式中，ED/t 与 BC - HD 的值成正比，而与通过胎盘的难易也就是快慢成反比，通过快或者容易通过则 ED 值大反之则小。

(编者注)

促进药物如麻醉气体的吸收。

(二) 药物的分布 妊娠时有两个重大的改变可影响药物分布，从而影响药物剂量和血浆浓度之间的关系。一是血浆容量的扩大导致血浆药物浓度的降低；二是血浆蛋白浓度

的减低也使血浆中药物总浓度降低。

血浆容量在妊娠时增加 1/3，从 2.5L 增至妊娠末期的 4L。体液总量也由于子宫、乳腺及胎体增大而增多。在有水肿的孕妇，细胞外液的增加就更多。这样不仅药物浓度稀释，在靶器官达不到有效浓度，而且药物的半衰期往往因此延长，因为排泄器官需要更长的时间以消除药物。

大多数药物在血液中有一部分与蛋白质(主要是白蛋白)结合，在妊娠的前半期血浆白蛋白的浓度每升约降低 5~10g，最后每升约降低 1g，这样就减低了一定血浆容量的结合能力。这对一些与蛋白质结合最多的药物如华法令，其影响就更明显，亦即结合的量减少而游离的量增多。我们知道只有未结合的游离药物是有药理效应的，毒物也是如此，而且也只有这一部分能经过代谢或排泄而消除。至于与蛋白质结合的部分可以看成是无活性部分的贮库，与具有活性的游离部分维持动态平衡。

(三) 药物的代谢 药物大多数在体内经过代谢而改变它们的药理活性，这种代谢通常是在肝脏内进行。可分为两相：第一相包括氧化、还原与水解反应；第二相为结合反应。多数药物进入肝细胞后常常先进行氧化，有些被还原，少数则被水解，而后与体内其他化合物或基团结合。通过结合将原药变成水溶性更大的代谢产物，而后自肾脏排出或直接排出于胆汁中。

妊娠时，黄体酮(progesterone)的分泌量增加，对肝脏的微粒体酶系的代谢活性起一定影响。但也有不同意见。Crawford 等(1966)在人以及 Davis (1978) 在猴分别观察到黄体酮水平增高对药酶活力的抑制，从而减慢药物的代谢，不论是脱甲基(如度冷丁)氧化或羟化反应(如氯丙嗪)均减弱。Neale

表 1-1 微粒体混合功能氧化酶催化的氧化反应类型*

类 型	反 应	举 例
芳香族羟化	$RC_6H_5 \xrightarrow{[O]} RC_6H_4OH$	苯, 苯胺, 3, 4-苯骈 芘, 黄曲霉毒素
脂肪族羟化	$RCH_3 \xrightarrow{[O]} RCH_2OH$	巴比妥, 八甲磷
N-脱烷基反应	$RNHCH_3 \xrightarrow{[O]} [RNHCH_2OH] \longrightarrow RNH_2 + HCHO$	二甲基亚硝胺, 氨基 比林
N-羟化反应	$C_6H_5NH_2 \xrightarrow{[O]} C_6H_5-NHOH$	苯胺, 磺胺药
O-脱烷基反应	$R-OCH_3 \xrightarrow{[O]} [RO-CH_2OH] \longrightarrow ROH + HCHO$	可待因, 黄曲霉毒素
S-脱烷基反应	$R-S-CH_3 \xrightarrow{[O]} [RS-CH_2OH] \longrightarrow R-SH + HCHO$	6-甲巯基嘌呤
S-氧化反应	$R-S-R \xrightarrow{[O]} R-SO-R$	氯丙嗪
脱氨反应	$RCH_2CH(NH_2) -CH_3 \xrightarrow{[O]} [RCH_2C(OH)(NH_2)-CH_3] \longrightarrow RCH_2COCH_3 + NH_3$	苯丙胺

* 自上海第一医学院主编:《医用生物化学》,1979

表 1-2 结合作用的主要类型*

结合物	底物类型
葡萄糖醛酸	酚、醇、羧酸、胺、羟胺、磺胺、巯基化合物
硫酸	酚、醇、芳香胺
乙酰基	芳香胺、胺、氨基酸
甲基	酚、胺
甘氨酸	酰基辅酶 A
谷胱甘肽	环氧化物、卤化物、羟胺、硝基化合物

* 自上海第一医学院主编:《医用生物化学》,1979

等(1973)亦提示妊娠时肝葡萄糖醛酸基转移酶的活性因受到雌激素的(estrogenic)和促孕的(progestational) 竞争性抑制

而活性减低。尚有不同的报道,如 Kuhnert 等(1980)根据他们的研究,认为度冷丁的脱甲基反应在妊娠时与未孕时并无不同。Khandekar 等(1973)认为肝脏药酶活性因妊娠时血浆中的黄体酮水平增高而受到诱导,活性提高。Peres 等(1971)则报道孕妇肝细胞的滑面内质网(smooth endoplasmic reticulum, SER)增生,间接反映药酶活性的增加。Davis 等(1973)报道 D-glucaric 酸及 6- β -hydroxy cortisol 在妊娠时的排泄均增加。这些都间接说明药物代谢的活跃。因为前者是葡萄糖醛酸的代谢产物,后者为 Cortisol 的代谢产物。而且 Dam 等(1974)观察到妊娠时抗惊厥药酰胺咪嗪(carbamazepine)的血浆浓度降低,而其代谢产物的血浆浓度不变。Macgillivray 等则认为妊娠时血浆中脂溶性药物浓度的降低,其主要原因是由于血容量的增加使药物稀释,浓度下降,而不是由于肝脏中药酶代谢活性的增加。

总之,妊娠时由于性激素分泌的改变,药物的代谢无疑会受到影响,各家研究结果之所以有出入,可能与所用实验方法、实验模型以及动物种属的不同有关。

(四) 药物的排泄 妊娠时,肾血流几乎增加一倍,肾小球滤过率增加 70%。因而凡是由肾排泄的药物,其消除将因此而加速。如先锋霉素 IV、庆大霉素、狄高辛及氨苄青霉素(ampicillin)在体内一部分经过代谢而另一部分以原药(不变)的形式由肾排出。这些药物的消除均较快,肾功能的好坏对其半衰期有明显影响。

三、药物由母体到胎儿的转运

(一) 胎盘的功能 胎盘是胎膜(胎膜自外向内由蜕膜、绒毛膜和羊膜三层构成)的一部分,自外向内由基蜕膜、叶状

绒毛膜和羊膜组成。其主要功能有三：

1. 为母体与胎儿进行物质交换的重要器官,对维持胎儿呼吸、供给胎儿营养、排出胎儿代谢物以及防护胎儿起了重大的作用。这种交换有两条通道可以进行,最直接的是通过胎盘绒毛的绒毛膜,经脐静脉进入胎儿血液;另一是间接的,由母体血液透过绒毛膜和羊膜到达羊水,胎儿再从羊水中经皮肤或吞咽以吸收营养物质、药物或代谢物。胎儿肾脏的排泄物也进入羊水中以维持胎儿组织与羊水间的平衡。

2. 产生维持妊娠具有重要作用的几种内分泌物质。

3. 药物代谢。胎盘至少含有 85 种酶,其中有些能影响妊娠时药物的作用。

(二) 药物通过胎盘的方式 和其他生物膜相似,物质通过胎盘的转运有四种方式,即简单扩散、易化扩散、主动转运和特殊方式。

1. 简单扩散: 又称下山或顺流转运。与药物在母体及胎儿血液中的浓度有关(母体→胎儿或胎儿→母体)。药物总是由浓度高的一侧向浓度低的一侧转运,直到两侧达到平衡。这种转运方式不需要能量,也不存在与其他分子竞争的问题。但是胎盘的厚度,可供转运的面积大小以及被转运物质的扩散常数,可影响其扩散速度。扩散常数又与药物的分子大小、空间构型、离子的解离以及脂溶性有关。后者对药物通过胎盘转运尤为重要,因为胎盘的性质与血脑屏障特别相似,为类脂结构。凡脂溶性大、分子量低于 600 的均很易通过,反之则不易。 O_2 和 CO_2 、药物和其他外源性化合物主要以此种方式转运。

2. 易化扩散: 也受浓度梯度的影响,但比简单扩散的速度要快。它们需要载体转运但不耗能。所谓载体即特殊的细

胞系统，具有特殊的空间构型。凡外源性物质的结构与某一特定内源性物质相似者，即可与之竞争同一运载系统。葡萄糖与其他糖类即以此种方式转运。

3. 主动转运：能逆浓度梯度(上山转运)以通过胎盘。细胞膜为其提供载体及酶，需要消耗能量。为胎儿提供维生素、氨基酸及必要的离子如 Ca^{++} 。有的物质在转运之前先要经过代谢，如核黄素亦属于主动转运这一类型。

4. 特殊方式：这一方式包括胞饮作用和通过胎盘膜细胞之间的裂隙的转运。前者是细胞凹陷时附着在细胞膜上的高分子物质随凹陷裹入细胞，形成小泡而后转运到胎儿。如病毒及抗体由母体到胎儿的转运即有赖于这一方式。胎盘膜细胞之间的裂隙则有利于红细胞在母体与胎儿之间的转运。这一类方式与药物的转运很少关系。

(三) 影响药物通过胎盘的因素 药物通过胎盘的难易，除取决于药物的理化性状如化学结构、分子量、脂溶性以及解离程度外，还与药物对母体血浆及胎儿血浆中的蛋白质的亲和力、母体对胎盘-胎儿的血液供应、药物的浓度梯度、胎盘本身厚度的变化以及药物在通过胎盘时的代谢等因素有关。

药物分子的稍微改变即可影响其扩散速度。分子量低(<600)的药物很易通过，而分子量高的(>1000)则不易通过。如肝素因其分子量为 12,000，根本不能通过，因而妊娠时如有必需应用不至影响胎儿。相反，双香豆素类分子量远比肝素为低(<500)，很易通过，必需禁用。

脂溶性不易分解或解离的物质易于通过胎盘，而水溶性易分解或解离的则不易通过。因此，右旋糖酐及青霉素通过胎盘均相当慢，相反，硫贲妥则很快。

药物由母体经胎盘转运到胎儿后，在胎儿体内维持时间

的长短取决于药物在母体内的半衰期，半衰期长的持续时间长，反之则短。除此之外，有些药物在母体血液或胎盘中迅速分解，不进入胎儿体内。如前列腺素类通过母体脱氢酶的作用，很快自母体血液中消失；催产素被催产素酶(oxytocinase)完全破坏；生物活性胺类被胎盘的氨氧化酶(amino-oxidase)所破坏。这些都是很明显的例子。

如前所述，大多数药物以扩散的方式通过多层胎膜进入胎体。其扩散速度有赖于母体与胎体血浆之间游离药物的水平。按 Fick 氏法则，药物与血浆蛋白(主要是白蛋白)的结合可妨碍其在胎盘的转运。在怀孕第一个月内，母体血浆白蛋白浓度降低，最后大约每 100ml 降低 1g，相反，胎儿发育过程，血浆白蛋白浓度逐渐增加。结果，母体与胎儿血浆白蛋白的比值随妊娠期的进展而有不同，这也就改变两者血浆中药物的游离浓度。胎儿血浆白蛋白的药物结合量对不同药物有所不同，如与苄青霉素、氨苄青霉素及苯巴比妥的结合量比母体的少，而水杨酸盐类的结合量则比母体的高，至于硫贲妥则此种差别不明显。

对亲脂性药物来说，胎盘转运首先有赖于血流量。心输出量在妊娠时约增加 37%，供给子宫的部分提高 16 倍。在妊娠 10~18 周时，胎盘血流量为每分钟 9.4~12.7ml/100g 组织，在妊娠最后一个月胎盘血流量为每分钟 12.2~18.5ml/100g。子宫收缩时则从心输出量的 4.5% 降至 2.9%，而在子宫舒张时回升到 7.9%。因此，当子宫收缩时药物经胎盘的转运受到干扰，特别是在临产前或分娩时如果给母体用药，胎儿不一定会受到药物的作用。相反，子宫肌的血流在收缩时由心输出量的 0.48% 提高到 0.64%，在舒张时则增加到 0.95%。分娩时，心输出量在子宫收缩的第一期增加 15~

30%，以后增至 100%。这种血流供应的改变无疑会明显影响药物在胎儿体内的浓度。

胎盘的厚度在妊娠各个阶段发生变化。妊娠开始及末期均较薄，中期最厚，因此药物转运在中期最慢，而在妊娠开始或结尾时则较快。

四、胎盘-胎儿的药物代谢

(一) 胎儿药物代谢功能的发育 滑面内质网(SER) 已被认为是成年肝组织中药物代谢酶(简称药酶)的所在部位。药酶因其特异性差,能催化各种类型的氧化作用(如羟化、S. N 氧化、脱氨氧化等),故又称混合功能氧化酶、加一氧酶类或羟化酶。药酶的作用主要是通过滑面内质网上的细胞色素 P-450 来进行的。后者的命名是因其与 CO 结合后,最大吸收光谱的高峰在 450nm 处。细胞色素 P-450 在肾上腺存在于微粒体和线粒体中;在肝脏及其他组织则存在于微粒体膜上。它的辅基是血红素,属于 b 族细胞色素,能进行氧化还原(参阅表 2-1、2)。

大约自妊娠第三个月开始直至胚胎发生期末, SER 出现于胎儿的肝细胞中。与动物实验的结果相类似,在围产期, SER 的增殖与大多数药酶出现的时间相吻合。值得注意的是,胎儿肝脏缺乏代谢多环碳氢类化合物的活性,但这一活性存在于胎儿体内其他部位。一般说,胎儿肝组织的葡萄糖醛酸化反应未很好发达,而环氧化(epoxide)与谷胱甘肽的反应则发达得很好。总的来说,由于胎儿的酶系统未充分发育,因此大多数药物在新生儿体内的半衰期延长。

(二) 胎儿体内的药物代谢

1. 肝脏: 其代谢范围相当广泛,可与成人肝脏相比拟。

代谢反应可分为两个时相，第一时相几乎所有反应受到 P-450 单氧合酶(mono-oxygenase)或加一氧酶的催化，大多数作者测得的酶水平为成年人的 30~50%。考虑到胎儿肝脏在全身所占比重比成年肝脏大 2 倍，因而其代谢能量按每公斤体重计算可与成年人相比。对内源性甾体激素的羟基化能力是明显的，从胎儿周围环境中除去甾体激素是胎儿单氧合酶最重要的功能。羟基化所产生的代谢物的类别和分布情况与成年肝脏所产生者有所不同。第二时相为胎儿肝脏中的结合反应。葡萄糖醛酸结合反应在胎儿肝脏未很好发达，但其他结合反应如通过辅酶 A-依赖性反应与甘氨酸及谷氨酸的结合，显示其活性与成年组织者相近似，同样环氧化物与谷胱甘肽的反应看来在胎儿组织中发达得不错。不过葡萄糖醛酸化反应是由一组葡萄糖醛酸基转移酶所催化的，这些转移酶的底物各自不同，而且受不同遗传信息的控制，因此对不同底物的结合能力不同，表现出对某些底物有活性，而对另一些底物则葡萄糖醛酸化程度很低，例如甾体激素与葡萄糖醛酸及硫酸的结合反应很活跃，从而使羊水中甾体激素代谢产物的浓度相当高(表 1-3)。

2. 胎儿肝外的药物代谢：与成年人相比肝外代谢所起的作用在胎儿要大些，主要发生在肾上腺和胎盘。肝脏、肾上腺和胎盘三者的药物代谢系统有几个方面不同，即总能量、底物特异性和诱导性。尽管与 NADPH-依存的细胞色素 P-450 还原酶的典型活性在这些部位是相似的，但细胞色素 P-450 同功酶的含量则很不相同。胎儿的肾上腺比成年人的大得多，在胎儿发育期，对甾体激素的生物合成与生物转化起极为重要的作用，其 P-450 酶具有最高的活性，而胎儿肝中的浓度约为成人肝中的一半，但又为胎儿肾上腺中的 1/3。胎盘 P-