

主编 陈一岳

围生期药理

WEI SHENG QI YAO LI



中国医药科技出版社

围 生 期 药 理

主 编	陈一岳			
副主编	秦惠基	符 雄	吕竹芬	
编 者	陈一岳	秦惠基	符 雄	吕竹芬

中 国 医 药 科 技 出 版 社

登记证号:(京)075 号

内 容 提 要

本书全面系统阐述围生期药理学有关问题。全书共分六章。第一章绪论,阐述有关概念;第二章药物的胎盘转运;第三章胎儿药理学;第四章新生儿药理学;第五章分娩药理学;第六章围生期合理用药。可作为药学高等教育的教科书,亦是医药工作者案头常备的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

围生期药理/陈一岳主编. —北京:中国医药科技出版社,2002.4
ISBN 7-5067-2560-6

I.围… II.陈… III.围产期—药物—药理学 IV.R984

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 017790 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)
昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm $\frac{1}{16}$ 印张 12
字数 276 千字 印数 1—4000
2002 年 4 月第 1 版 2002 年 4 月第 1 次印刷

定价:18.00 元

本社图书如存在印装质量问题,请与本社联系调换(电话:62244206)

前 言

围生期系指妊娠、分娩和产褥期三个阶段。世界卫生组织(WHO)和国际妇产科协会(FIGO)具体规定是:从胎儿体重达 1000g(相当 28 周龄)到出生后足七日。目前我国采用类似规定。妇女在围生期有特殊生理功能,在此期间用药,对胎儿和新生儿会产生特殊影响。孕期合理用药是一个涉及人类优生优育的大事,应予高度重视。

20 世纪 90 年代 WHO 提出“生殖健康”新概念,其中特别强调母亲健康、婴儿健康。因为这涉及到人类下一代的健康,所以从某种意义上说,生殖健康是人类繁衍生息可持续发展的战略,值得我们高度重视。围生期药理就是要保证母亲、婴儿安全用药、合理用药,其意义是不言而喻的。

围生期用药比较复杂,既要考虑对疾病的治疗效果,又要考虑对母体和胎儿及新生儿的影响。决定用药时,须有明确指征,权衡利弊,做到用药合理、安全,切忌偏滥。特别对于缺乏足够临床药理学资料的新药,更应慎重。

妊娠期及哺乳期是妇女一生中的一段特殊时期,给孕妇用药必须了解药物的药代动力学、了解药物经胎盘到胎儿体内对胎儿及新生儿的药理作用,选择安全有效的药物,适时适量用药。本书就是围绕这些问题进行阐述,以达到围生期安全用药、合理用药的目的。

编者结合多年临床实践、医学科研、药学研究、医药信息,并参阅借鉴、引用了国内外近年来有关文献。不敢说已包含了围生期药理全部内容,但自认已较深入讨论。希望这本书的出版,能够推动我国围生期药理的发展。

编 者

2001 年 9 月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 围生期	(1)
第二节 围生期药理	(1)
第二章 药物的胎盘转运	(3)
第一节 胎盘的形态和生理	(3)
第二节 妊娠期药代动力学	(4)
第三节 药物的囊胎转运	(6)
第四节 药物的胎盘转运及代谢	(7)
第三章 胎儿药理	(9)
第一节 解剖与组织学基础	(9)
第二节 胎儿生长发育监测	(13)
第三节 胎儿对药物的反应	(14)
第四节 药物致畸性、致癌性、致突变性	(22)
第五节 药物致胎儿宫内生长迟缓	(46)
第四章 新生儿药理	(50)
第一节 泌乳的生理	(50)
第二节 药物经母乳转运	(51)
第三节 药物进入母乳的机制	(52)
第四节 新生儿对药物的反应	(53)
第五节 哺乳期用药	(56)
第五章 分娩药理	(61)
第一节 分娩生理	(61)
第二节 子宫平滑肌药理	(63)
第三节 分娩期用药	(69)
第六章 围生期合理用药	(72)
第一节 围生期用药基本原则	(72)
第二节 围生期用药策略	(73)
第三节 抗菌药物	(80)
第四节 心血管系统药物	(94)
第五节 抗癌药物	(108)
第六节 神经精神系统药物	(115)
第七节 哮喘用药	(130)
第八节 麻醉、镇痛药	(135)
第九节 影响凝血或止血过程的药物	(144)
第十节 降糖药物	(152)

第十一节	胃肠道疾病用药	(157)
第十二节	围生期营养问题	(160)
第十三节	吸烟、饮酒和咖啡因	(175)
参考文献		(186)

第一章 绪 论

第一节 围 生 期

一、概念

围生期是指围绕孕妇分娩前后的一段时期。目前国际上有三种提法：

- (1) 从妊娠 28 周起到新生儿出生后满 7 天为止，胎儿体重在 1000g 以上；
- (2) 从妊娠 28 周起到新生儿出生后 28 天止；
- (3) 从妊娠 20 周起到新生儿出生后 28 天止。

当前，国内外采用第一种提法作为围生期标准比较普遍。

二、意义

围生期的提出，是社会发展、医学发展的结果，是人类关注生殖健康的重要标志之一。因为在围生期这个阶段，胎婴儿的死亡率最高。据美国 1967 年统计，新生儿死于产后 7 天者占有新生儿死亡的 90.58%，其中死于产后 24h 内者占 64.51%。国内部分地区如苏州市 1979 年资料统计，新生儿死于产后 7 天者占全市新生儿死亡总数的 92.39%，其中产后 24h 内死亡者占 55.3%，此数字与美国的统计数相近似。

目前，国际上已把围生期死亡率作为反映一个国家或地区的文化教育、医疗卫生和经济水平的重要指标之一。

20 世纪 90 年代，联合国提出的“生殖健康”概念，内涵包括计划生育、母亲健康、婴儿健康、性健康。其实母亲健康和婴儿健康，就是指在围生期这一阶段，保护妊娠妇女和新生儿的健康，并包括了分娩健康。所以，围生期也是实施生殖健康的重要方面之一。

三、围生期医学

是 20 世纪 70 年代以来在国际上迅速发展的一门边缘科学，是由产科和儿科医护人员会同遗传、病理、生理、生化、物理诊断等十多个学科的科技人员共同协作建立的一门新兴医学学科，是研究胎儿发育、胎儿生理病理、新生儿和孕产妇疾病诊断与防治的科学。重点对高危产妇加强医疗监护，保证母子健康、降低围生期死亡率。

第二节 围 生 期 药 理

一、概念

围生期药理 (Perinatal Pharmacology) 是多学科交叉渗透的一门新兴学科，主要研究围

生期药物治疗对胎儿、新生儿和母亲的药理作用、临床效果、不良反应以及药物在母亲 - 胎盘 - 胎儿系统 (Maternal - placental - fetal unit) 和新生儿体内的生物转运过程。

二、发展

围生期药理是近 20 年发展起来的药理学的一个新的分支。由于围生期包括胎儿发育后期和新生儿发育早期两个阶段, 在这个时期的有关胎儿和新生儿的药理学研究完全可以看出是发育药理学 (Developmental Pharmacology) 的一部分, 而在产科和新生儿临床的有关研究也属于临床药理学范畴。学科之间的相互渗透和学术交流极大地促进了围生期药理的发展。

围生期药理较其他学科进步晚, 但近年来由于胎儿监护、围生期诊断学和药物微量测定技术的发展, 使妊娠期的临床药理学也有了惊人的进步。

三、意义

妊娠期及哺乳期是妇女一生中一段特殊时期, 妇女在妊娠前患有慢性疾病或在妊娠后患病, 均需要药物治疗。但是, 自从 20 世纪 60 年代孕妇为了治疗早孕反应在早孕期间用一种镇静安眠剂沙利度胺 (反应停, Thalidomide) 发生严重的致畸作用之后, 人们对孕妇用药产生恐惧, 甚至有些孕妇患病后, 不肯接受药物治疗, 延误病情, 使病情加重。国外在近 20 年孕妇用药率也较 1970 年以前有明显减低。美国达拉斯一所医院近年报道, 从以往的 90% 孕妇在孕期曾有用药 (不包括维生素及铁剂), 至近年已降为 46%, 英国 1986 年报道约 35% 的孕妇用药。

除极少数药物 (如胰岛素、肝素) 不通过胎盘到胎儿, 大多数药物均能通过胎盘到胎儿体内。因此, 给孕妇用药必须了解药物的药物动力学, 了解药物经胎盘到胎儿体内对胎儿及新生儿的药理作用, 选择安全有效的药物, 适时适量用药。围生期药理就是围绕这些问题进行研究, 以达到围生期安全用药、合理用药的目的。

随着人民医学常识的提高, 对产、儿科医师的要求也越来越高。同时, 关于母婴用药亦日益受到临床医师的重视和群众的关注。目前孕妇用药方面存在着两种不良倾向: 一种是不了解药物对孕妇及胎儿可能产生的特殊不良影响而滥用药物; 另一种倾向是知道了某些药物的致畸作用, 医生不敢开药, 孕妇拒绝用药, 这样一些必须用药物治疗的疾病得不到及时有效的治疗, 病情恶化, 殃及胎儿。因此, 学习围生期药理, 熟悉各种药物的性能及对孕产妇、胎儿的影响, 做到慎重而合理地用药, 显得特别重要和有意义。

第二章 药物的胎盘转运

第一节 胎盘的形态和生理

胎盘 (placenta) 是妊娠期间出现的, 具有多种功能的器官, 它不仅作为将胎儿与母体血液循环分隔开的膜组织, 也是母体与胎儿间营养物质、气体等的交换场所, 能完成重要的内分泌功能, 胎盘含有丰富的酶系统, 近几年胎盘在化学物质对发育胚胎的毒理学作用中的重要性逐渐引起了人们的关注。

不同的哺乳动物, 卵黄囊、尿囊与绒毛膜融合而与子宫内膜形成不同的胎盘关系。根据胎盘屏障的微细结构, 插入在母体和胎儿血循环之间的母体组织层数不同, 可将胎盘分为不同的结构类型。上皮绒毛膜胎盘 (epithelio - chorial placenta): 母体的子宫内膜完整, 绒毛膜与子宫内膜之间只是接触关系。结缔组织绒毛膜胎盘 (syndesmo - chorial placenta): 这类胎盘中子宫内膜上皮被破坏, 绒毛膜滋养层直接与子宫内膜的结缔组织接触, 反刍类动物 (如羊) 的胎盘属于这一类。内皮绒毛膜胎盘 (endothelio - chorial placenta): 食肉动物 (如猫) 的胎盘属这类胎盘, 其子宫内膜毛细血管周围的结缔组织也被破坏, 绒毛膜滋养层包围着毛细血管并与毛细血管内皮接触。而啮齿类、灵长类等的胎盘属血绒毛膜胎盘 (hemo - chorial placenta)。在这类胎盘中, 子宫内膜转变为蜕膜, 内膜的上皮、结缔组织和毛细血管的内皮均被破坏, 绒毛的滋养层直接渗浴在母血中。可见, 随着胎盘屏障微细结构的层数减少, 母血与胎儿血之间的物质交换反而加快。这几种类型的胎盘反映了进化过程, 胎盘的胎儿部分与母体部分之间的功能联系愈来愈密切。

尽管不同种系的动物胎盘的结构有很大不同, 但所有的胎盘必有一个面接触到母体循环或环境, 通过滋养层组织经胎儿的毛细血管将营养物质带给胎儿。不同种系动物的胎盘形态有所区别: ①胎儿血管的排列方式; ②胎盘的形状; ③附着到母体的类型; ④与母体血液循环的关系; ⑤胎盘的细胞类型; ⑥细胞层数。图 2-1 为妊娠 11 天大鼠胎儿胎盘单位的示意图。

图中没有画出胚胎, 但画出了脐血管, 且连到绒毛膜尿囊胎盘, 后者是由迷路 (L) 和母体 - 胎儿连结 (MFJ) 组成的。迷路或母 - 胎交换部位有胎儿血管 (FV) 和母血腔 (MS)。包围胚胎的其他胎膜是羊膜 (AM), 脏层卵黄囊 (VYS), Reichert's 膜 (RM) 和壁层卵黄囊 (PYS), 包绕这些胎膜的是母体的蜕膜组织 (D)。脏层卵黄囊通过卵黄血管 (VV) 与胚胎相连, 且为营养胚胎而交替循环。Reichert's 膜的胎儿侧是壁层子宫内膜细胞 (PE), PE 维持 Reichert's 膜直到妊娠 17 ~ 18 天, Reichert's 膜和壁层卵黄囊破裂并缩回到绒毛膜尿囊胎盘的周围。

胎盘屏障对妊娠期间许多外源性化学物进入胎儿有保护作用是有限的, 大部分外源性物质不经转化就到达胎儿。但越来越多的证据表明, 胎盘能对化学物质进行代谢。如胎盘中有依赖细胞色素 P-450 的反应、谷胱甘肽结合反应及生物代谢酶, 其结果可产生有活

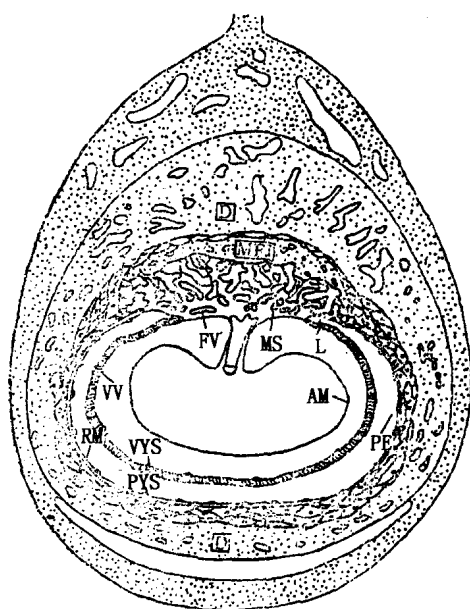


图 2-1 妊娠 11 日大鼠的胎儿 - 胎盘
单位横断面图示

性的代谢产物，引起细胞坏死、致突变、致畸或致癌。对苯并 (a) 芘在胎盘的生物转化研究得最多，目前有越来越多的证据表明胎盘对某些前致突变物或前致癌物有进行活化的可能。

近年来经胎盘致癌在人体已得到证实。母亲于孕期曾用或接触己烯雌酚，可引起子代发生少女时期阴道透明细胞腺癌 (clear cell adenocarcinoma)。随着工业的发展，恶性肿瘤已成为 15 岁以下儿童死亡的主要原因。

随着孕周的增加，胎盘逐渐成熟。B 超检查按胎盘的声像特点将其分为四级 (表 2-1)。

一般情况下，0 级胎盘多于妊娠 30 周以前，孕周 30 ± 1 为 I 级胎盘，孕周 36 ± 1 为 II 级胎盘，约 45% 妊娠 II 级胎盘直达足月分娩。孕周 38 ± 1 为 III 级胎盘，过期妊娠中 45% 为 III 级胎盘，55% 为 II 级胎盘。

表 2-1 胎盘成熟度分级

胎盘部位	0 级	I 级	II 级	III 级
绒毛膜板	界限清楚呈光滑线	界限清楚，轻微波形起伏	出现切迹伸入胎盘实质未达基底层	切迹深达基底层
胎盘实质	微细光点分部均匀	散在回声增强光点	线性连状回声增强光点	中心出现无回声的光环及不规则增强光点
基底层	无增强光点	无增强光点	线性排列回声增强光点	大片融合的回声增强区产生声影
孕周	< 30	30 ± 1	36 ± 1	38 ± 1
胎成熟	0	65%	87.5%	100%

第二节 妊娠期药代动力学

一、妊娠期药物的体内分布

药物吸收入血，即由血液循环运送到体内各脏器组织，并对靶器官发生作用，此过程称分布。但若药物在组织内蓄积很多，则易导致不良反应加大和维持时间延长。由此可见，药物的分布与疗效、维持时间、不良反应均有一定关系。

房室模型又称隔室模型，这是设想将机体分成几室以便于数学上做计算。一室模型是假设药物进入机体后能够立即均匀地分布于可达到的体液与组织中，在血浆与组织器官间的药量能瞬间达到平衡。二室模型是假设药物进入机体后并非立即均匀分布，并将机体划

分为两个室：中央室和周边室。中央室是指循环内的血液和血流丰富的组织（如心、肝、肾等），药物可在短时间内分布到整个中央室；周边室是指血流灌注较少的组织（如皮肤、脂肪、肌肉等），药物进入这些组织的速度比较慢。妊娠时，药物的分布模型比上述假设要复杂得多，因为药物进入胎儿的速度有快有慢，其量有多有少，而且胎儿及其附属器官本身也可能还有中央室和周边室的区分。为便于理解，可先假定将胎儿仅看作一个单元或一个室来解释，则这一室与母体药物分布的关系在药动学上还有深浅之分，或称“深室”和“浅室”。深室表示药物进出胎儿慢，因而胎儿体内药物浓度增加慢、消除也慢；浅室表示药物进出胎儿快，因而胎儿体内药物浓度增加快、消除也快。但胎儿室的深或浅同二室模型的中央室和周边室在概念上又有不同，表现为前两者之间可互变，其相对性更大。当子宫收缩和胎盘血流量下降时，可使胎儿室在短时间内由浅变深。分娩期当子宫收缩时，经静脉一次迅速推注药物，可使进入胎儿的药量明显减少，此时可将胎儿看作为深室，但这种情况在持续给药时就不会出现。此外，药物与血浆蛋白结合率愈大，结合得愈牢固，或与母体组织结合得愈多，则胎儿室相对来说就较深，即药物进入胎儿的速度慢，进入后离开胎儿的速度也慢；反之就愈浅，即药物可以很快进入胎儿，又能很快经胎盘返回母体。从这一点上说，单次（或短程）用药，特别在宫缩高峰期快速静注给药，能进入胎儿的药量是极少或较少的，而连续用药（特别是脂溶性高、分子量小的药物）就可使药物源源不断地进入胎儿，使胎儿血药浓度和母血浓度逐渐达到动态平衡，因而也就容易对胎儿造成不良影响。

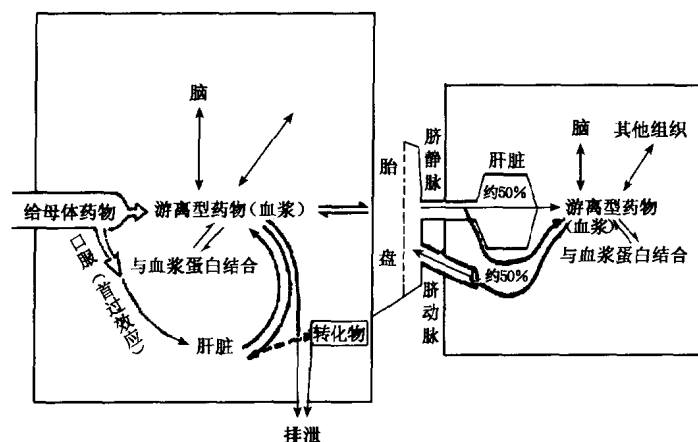


图 2-2 孕妇用药后药物在母体和胎儿体内的处置过程示意图

二、妊娠对血药浓度的影响

药物吸收后，在血中便能测出药物。血药浓度通常是指在血浆中所测出的药物浓度，如采用血清作样本应注明血清药物浓度。药物在血浆中可以与血浆蛋白结合而呈结合型，未结合的为游离型。游离型药物浓度具有重要意义。但鉴于技术上有困难，目前一般血药浓度是指血浆中结合型和游离型药物的总浓度。一般地说，血药浓度的高低能反映出药物在体内吸收、分布、消除等速度变化。许多药物的血药浓度高低常与其疗效、不良反应相

平行，如地高辛、苯妥英钠、庆大霉素、阿司匹林等。但也有一些药物的疗效与血药浓度并不平行，例如，利血平能耗竭肾上腺素能神经囊泡内的递质，停药后血药浓度虽降低，其降压作用仍能维持一段时间，直至囊泡内的递质恢复到用药前水平。某些抑酶药被消除后，如果酶仍处于抑制状态，则虽然血药浓度很低，作用仍可能存在。妊娠期由于药物在体内的分布和消除过程发生变化，可对血药浓度产生影响：①母体血容量增加和药物分布至胎儿及其附属器官可使分布容积增大；②母体肾血流量及肾小球滤过率增加可能导致药物在尿中排泄加快。有报道孕妇氨苄西林的平均血药浓度低于使用同量氨苄西林的非孕妇。③血药总浓度下降，此可能与血浆白蛋白浓度和结合能力均有降低有关，但游离型药物浓度变化甚小。由于妊娠期药酶的转化能力有可能减弱，因此，对于具有一定不良反应，并必须经肝脏转化后始能排泄的脂溶性药物，如苯妥英钠等，切不可单凭血药总浓度降低而加大用量，以防引起中毒。

三、妊娠对药物消除的影响

(1) 如上所述，妊娠期母体肾血流量及肾小球滤过率均增加，肾脏对某些水溶性药物清除率可能增加。例如，青霉素、氨苄西林、庆大霉素等的半衰期均有缩短。但若孕妇患先兆子痫合并重度水肿和（或）肾功能减退，则又可由于经肾排泄减少而导致消除缓慢，使药物的半衰期延长。(2) 肝药酶功能受抑：妊娠时，肝脏对某些外来药物的转化功能可能减弱。大鼠实验发现，孕鼠肝脏的混合功能氧化酶活力在孕后期下降最为显著，且与肝脏微粒体的细胞色素 P-450 下降相平行，可使主要依靠肝脏转化的药物如安替比林、苯妥英钠等的消除率减慢、半衰期延长。妊娠时肝脏对药物转化功能减弱的机制不明，但推测至少有两种可能：即①妊娠期性激素含量增加可对肝脏的药物转化产生抑制；②肝脏微粒体细胞色素 P-450 含量下降。安替比林在体内全部需经肝药酶转化而消除，故从安替比林在体内的消除快慢常能反映出人类肝药酶的转化功能。据 Chiba 等（1982）报道，在正常健康妇女受试者，安替比林半衰期为 $15.3 \pm 1.6\text{h}$ ，而在长期服用苯巴比妥等抗癫痫药的癫痫病患者，在分娩前 4~5 周安替比林半衰期仅稍有缩短（为 $13.6 \pm 1.2\text{h}$ ），而比未孕服药病人则明显延长，提示孕后期肝药酶的酶诱导反应也明显减弱。在产后 2~9 天，安替比林半衰期缩短到 $10.5 \pm 1.3\text{天}$ ，至产后 3 月才再次缩短为 $6.8 \pm 1.5\text{h}$ 。由于性激素含量在分娩后即已降低，因而推测妊娠对药物转化的持久性影响可能与肝微粒体 P-450 含量下降以及恢复相当缓慢有关。又如，咖啡因的脂溶性很高，并能在肝内迅速转化成 1-甲基尿酸等而得以消除，从尿中排出的原形仅 10% 左右，但在孕妇体内的转化时间明显延长，是造成孕妇喝咖啡后易致失眠的原因之一。

第三节 药物的囊胎转运

在胎盘形成前，药物多半是通过简单扩散渗入输卵管或宫腔分泌物内，其转运速度与药物分子量、解离度、脂溶性及血浆内解离型药物浓度有关。

输卵管和腔分泌物内的药物也仍然可能是通过扩散进入受精卵，但其确切机制尚不完全清楚。

囊胚偏于碱性，为腔内分泌物之间的 pH 常能促使酸性药物原形在囊胚内聚积，并使

消除减慢，可带入胚胎期的稍后阶段。

多数情况下，药物对囊胚的影响是“全”或“无”的，即不能存活的囊胚常在接触药物后很快死亡，而能存活的囊胚在发育成胚胎时不一定会出现异常，但这一规律也并非绝对，特别对人类尚有待做更多研究。

第四节 药物的胎盘转运及代谢

一、概述

药物胎盘转运 (placental transfer): 成熟的胎盘包含一个母体的血窦网状组织以及伸入其中的胎儿体毛细血管绒毛，是药物由母体进入胎儿的必经通路。药物通过胎盘转运的速度和程度，决定于药物的理化性质、药物在母体内的分布特征、孕妇用药时胎儿的构造及功能状态等因素，即与母体—胎盘—胎儿单位 (maternal - placenta - fetal unit) 的生理状态密切相关。在药物理化特性与胎盘转运关系上，药物分子量大小、药物与蛋白质结合程度、药物脂溶性与解离度等均有直接影响。一般认为高脂溶性、低解离度、分子量小的药物容易经胎盘转运。如分子量低于 600 ~ 1000、不离解的脂溶性药物，则能自由穿过胎盘。胎盘转运作用类似血脑屏障和胃肠道衬，具有一般生物膜转运特点。药物在胎盘转运中，尚受到胎盘血流量、胎盘成熟程度等影响。实验证明，妊娠初期及末期 3 个月内，药物通过胎盘屏障的速率，均比妊娠中期为高。具体例证如巴比妥类、抗生素、维生素、阿托品及吗啡等在母体注射后，1 ~ 8min 则可经胎盘屏障到达胎儿体，并能很快与母体血药浓度相平衡及呈现药物效应。例如孕妇注射 1mg 阿托品后 6min，胎心即可搏动过速。

胎盘除药物转运作用外，尚具有氧化、还原、水解及结合等四种代谢反应的催化系统 (以水解及还原反应最为活跃)，可使药物发生代谢变化。例如当中断妊娠 (妊娠 4 ~ 5 月者) 前数分钟，由脐带静脉注入雌三醇 - ^{14}C ，结果发现胎儿血中雌激素约有 85% 为结合型。在正常情况下，胎盘有水解雌激素硫酸结合物的作用，以利雌激素通过胎盘转运到母体，故胎盘中的雌激素 85% 皆为非结合型，而胎儿血中雌激素约 85% 为硫酸结合物。另外如可的松、胰岛素等药物及缺氧却可影响人体胎盘代谢功能而致畸。

二、药物在胎盘内的转运方式

胎盘是胎儿与母体之间进行物质交换的场所。母血流入绒毛间隙后与胎儿的血液仅有绒毛的两层细胞和其中的毛细血管壁所间隔，故母血与胎血不直接相通。双方血液在绒毛间隙不是单纯的渗透作用，而有复杂的转运方式。

1. 简单弥散 是药物通过胎盘进入胎体最简单，也是最重要的一种方式。根据理化作用，在胎盘膜两侧的药物由高浓度一侧向低浓度一侧移动，待两侧达到平衡状态后弥散即停止，如水、电解质、氧、二氧化碳等就是通过简单弥散由母体进入胎体。当然有许多因素如分子量、解离度、脂溶性等均能影响弥散速度。

2. 易化弥散 (又称加速弥散) 类似简单弥散，按两侧浓度差进行，但速度较简单弥散要快得多，主要借细胞膜中专一性载体 (即镶嵌在细胞上的多肽、蛋白质等所谓离子导体) 来进行。某离子与某离子导体有特殊的亲和力，并有适合该离子通过的通道，如糖

类、氨基酸即与膜载体结合，从膜的一侧以极快的速度转运到另一侧。

3. 主动转运 尽管药物在母血中浓度不高，也能从母体转运给胎儿，甚至出现由低浓度向高浓度一侧做逆向转运，如铁、碘、钙及大部分水溶性维生素等。主动转运可能与酶系统的参与有关，目前认为主要是借助钠泵（或称钠钾泵）进行，钠泵是一种镶嵌在细胞质双层上的四聚体的嵌入蛋白质。钠泵蛋白质本质是一种分解三磷酸腺苷的酶，它能使药物构形和亲合力发生变化，而产生主动转运。

4. 特殊转运 一般有两种方式，一种是细胞吞饮作用，另一种是渗漏作用，但这不是药物通过胎盘的重要方式，而是免疫物质通过胎盘进入胎体的主要转运方式。

三、药物通过胎盘转运的原理

1. 单纯性渗透（或被动转运） 药物从高浓度向低浓度处转运。

2. 促进性渗透（或特殊转运） 药物脂溶性低、分子大、不易穿透细胞膜，需依靠酶的作用才能运送到细胞内。

3. 主动性转运 药物自低浓度至高浓度逆浓度差进行转运，需在能量作用下才能完成。

四、影响胎盘转运的因素

1. 药物的理化性质 脂溶性低的药物解离度高，不易穿过胎盘；脂溶性高的药物，则易穿过。分子量低于 600 碳单位的易通过胎盘，超过 1000 碳单位则难渗透，不可通过胎盘，如肝素等。分子量愈小愈易转运，多数药物分子量在 250~400 碳单位之间，故易通过胎盘。离子化程度愈高，渗透性愈低；反之渗透性高。高脂溶性、不带电荷的分子运转较快，如安替比林。反之，低脂溶性、高度离子化的化合物经胎盘运转困难，如乙酰胆碱。

2. 胎盘结构与血流量的关系 药物经胎盘、绒毛间隙渗入胎儿，其扩散速率和渗透性与胎盘的厚度及其组织的厚薄有关；胎盘药物转运的部位是在胎盘的血管合体膜（VSM），VSM 的厚度与绒毛面积与药物交换速度和程度直接相关。与前者呈反相关系，与后者呈反相关系。晚期妊娠时 VSM 厚度仅为早期妊娠时的 1/10，而绒毛面积却为中期妊娠时的 12 倍，绒毛表面合体细胞微绒毛密度亦增大，据估计胎盘绒毛膜为母体直接接触约有 10m²。以上改变有利于物质交换亦使药物转运增加。胎盘血流量与高度脂溶性药物的胎盘转运成正比。随着妊娠月份增加，胎盘面积加大，绒毛上皮高度变薄，故胎儿毛细血管和母体血流间的组织间隙缩小，有利于药物扩散。血流量低，绒毛间隙血流速度慢，势必减少药物转运；反之，则加速药物转运。

3. 母体因素

（1）血浆蛋白结合率：孕期机体生理性改变，其血清白蛋白减少，体内内源物质与白蛋白结合较非妊娠增加。因此，药物与白蛋白结合能力相对下降，游离的药物相对增多，利于通过胎盘到达胎体。

（2）血浆浓度半衰期：表示药物在血浆内浓度从最高点降低到一半所需的时间。肝肾功能不良的孕妇血浆浓度半衰期长，说明药物在体内大量蓄积、浓度高，有害于母体。

（3）妊娠期血容量及全身水分的增加可影响药物分布。

第三章 胎 儿 药 理

第一节 解剖与组织学基础

一、胚胎形成

人和哺乳动物的生殖系统，在出生前即开始发育并完成。而生殖系统的成熟和下丘脑、垂体、卵巢、子宫和附属的性器官功能的完善，则要在出生后实现。

从青春期开始，卵巢中即可有卵泡发育成熟。静止的原始卵泡开始生长发育，经生长卵泡发育为成熟卵泡。在此期间卵泡在结构上有很大变化，在卵巢中初级卵母细胞的周围逐渐形成一个与周围细胞相分开的透明带（zona pellucida），卵泡细胞由单层变为多层，并分泌液体。充满液体的细胞间隙合并而形成囊腔。卵泡液把卵细胞及其周围的颗粒细胞推向一侧形成卵丘（cumulus oophorus），并逐渐移向卵巢表面。到青春期，在下丘脑（hypothalamus）和垂体（pituitary）促性腺激素的影响下，每月约有8~10个卵泡向成熟卵泡发育，但一般只有一个卵泡中的卵子能发育成熟并由卵泡排出（图3-1）。

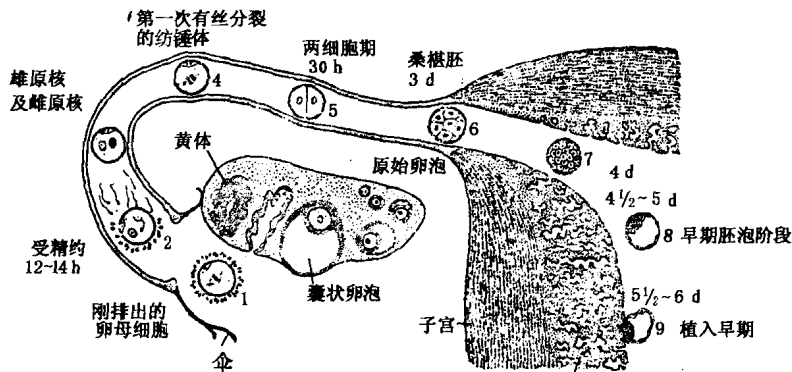


图3-1 人卵发生、排卵、受精和合子至着床的胚泡发育

一个妇女一生中只有300~400个卵细胞成熟，其余的则闭锁。疾病（如激素异常，自动免疫缺陷）或接触到能改变卵泡生长和发育的外环境因素均可影响卵母细胞的寿命，对生殖功能产生深远的影响。严重摧毁正在发育的卵泡或增大的排卵前卵泡的外环境因素能很快被识别，因为它们对卵巢功能特别是激素的生成能立即产生影响。而只对正在发育的卵泡或排卵前卵泡有些影响的外源性环境因素就较难识别，还需要进行早期自然流产的流行病学观察，测定分娩的间隔时间或不育的时间间隔。

排卵后，在黄体酮（progesterone）的影响下，子宫内膜的基质细胞（endometrial stromal cells）增生，子宫内膜血管供应增加，同时子宫内膜细胞排出分泌物到子宫内膜腺腔（the

lumen of the endometrial glands)。这些激素调节的改变对维持植入前后胚胎的发育是很需要的。引起子宫内膜发育不良的疾病或环境因素可引起不育或异常胎盘形成。

大量的精子到达输卵管与卵子相遇而受精，受精后的孕卵很快埋入到由雌激素准备好的子宫，分化成胚泡。小鼠受精卵第一次卵裂发生在受精后 20~24h，在受精后第 4 天桑椹胚 (morula) 进入到子宫 (uterus)，不久分裂成为 32~64 个细胞的早期胚或称胚泡 (blastocyst)，第 4~5 天时，透明带溶解消失，并附着于子宫内膜。于妊娠 5 天末，滋养层细胞浸入子宫内膜与母血接触，第 6 天胚泡完全嵌入，周围被母血窦 (maternal blood sinus) 包围，内细胞团分化成外胚层 (ectoderm) 和内胚层 (endoderm)，第 7 天原条 (primitive streak) 中胚层形成 (mesoderm formation)，第 8 天体节 (somite) 形成。

人卵受精后细胞不断分裂，在排卵后第 4 天进入子宫腔时已形成胚泡，胚泡在人的宫腔内游离存在几天后，约在排卵后 8~13 天时植入子宫内膜，称为着床或植入 (implantation)。着床是在激素控制下的胚泡与子宫内膜相互作用的过程。

二、胚胎发育

人和动物胚胎发育时间是不一样的 (图 3-2)。器官发生阶段也不同 (表 3-1)。

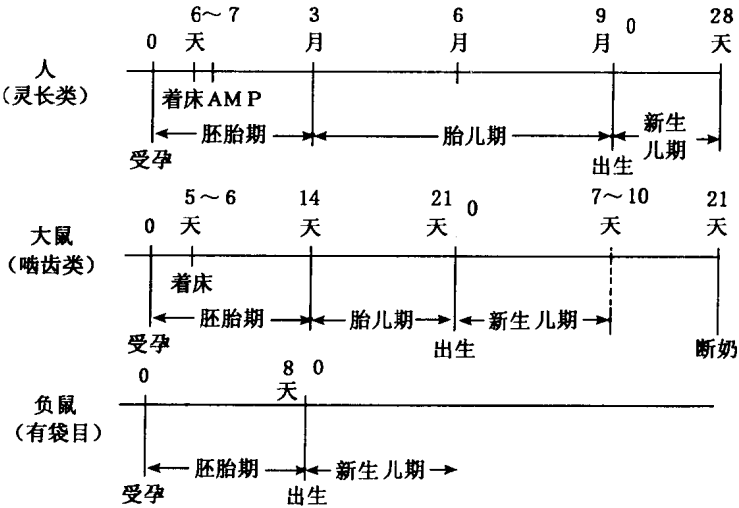


图 3-2 人、大鼠、负鼠出生前的发育比较

表 3-1 人和实验动物的器官发生阶段的比较

	人	猴	大鼠	小鼠	兔	地鼠
妊娠期	267	166	21~22	18~20	31~34	15.5~16
胚泡	4~6	4~9	3~5	3~6	2.6~6	3~4.5
着床	6~7	9	5~6	7	6	4.5~5
原条	16~18	18~20	9	8	6.5	7
神经板	18~20	19~21	9.3	6.5		7.5
第一体节	20~21	20~21	10	8.3~		7.7~
第一鳃弓	20		10	8.3		7.75*
心跳开始	22		10.2			8~

续表

	人	猴	大鼠	小鼠	兔	地鼠
前肾	22		10			
口咽膜穿孔	24		10	9.1		8.5
前神经孔闭合	24 ~ 25	23 ~ 247	10.5	9	9.5	8.25
中肾	25		11 ~ 12	9.5		9
耳泡	25		11.3	9		8.5
体节数 10	25 ~ 26	23 ~ 24	10.5	8.6	9 ⁻	8
鳃弓数 3	26		11.5	9.6		8.25
中肾管通入泄殖腔	26		12	11		8.25
甲状腺出现	27		10	8.5		
前肢芽	27 ~ 28	25 ~ 26	10.5	9.3	10.5	8.5
后神经孔闭合	26 ~ 27		11.3	9.5		8.5
体节数 20	27 ~ 28	26	11.3	9.2	10 ⁻	9
后肾芽出现	28		12.3			
肺芽出现	28		12.1	9.6		
顶臀长 5mm	29 ~ 30	26	13	10.5	11	9.75
后肢芽出现	29 ~ 30	26 ~ 27	11.27	10.3	11	10
支脉球形成开始	34		11.5			
肠疝形成	34		12.5	12.3	14.5	
眼色素	34 ~ 35			11.3	14	
前肢指辐射状沟	35	34	13.4	12.3	14.5	10.25
顶臀长 10mm	37	33	15	13.5	14	
骨化开始	40 ~ 43		17 ~ 18	12.5		12.5
mullerian 管出现	40		13.5			11
直肠和尿生殖孔形成	43		17			
睾丸的组织分化	43		14.5		20	12
指裂分离	43 ~ 47			15.3		
心分隔形成	46 ~ 47		15.5	13		11
眼睑闭锁	56 ~ 58	53 ⁻	18	16.3 ⁺	20 ⁻	13.5
口盖闭锁	56 ~ 58	44 ~ 45	16 ~ 17	15	19 ~ 20	12.25
肠疝缩回	60		18	16.3 ⁻		
雌性尿道形成	90					
产仔数	1	1	8 ~ 10	12 ~ 13	6 ~ 9	10 ~ 14

注：表中的数值为受精后的天数。+ 表示发生开始的天数；- 表示发生终了的天数。空白为无资料。

对女性生殖系统有毒性作用的药物有：

固醇类：天然或合成的雌激素、雄激素、孕激素、己烯雌酚

化学药物：生物碱、烷化剂 - 环磷酰胺、叶酸拮抗剂、麻醉气体

对男性生殖系统有毒性作用的药物有：

固醇类：天然或合成的雌激素、雄激素、孕激素

化学药物：烷化剂、抗代谢、抗肿瘤药物

其他：治疗精神病的药物、抗感染剂、麻醉剂（挥发性）、氟烷、甲氧氟烷、慢性酒精（乙醇）中毒

对下丘脑—垂体—卵巢—子宫轴有毒性作用的化合物、机制和作用位置（表 3-2）。