



药物对孕产妇胎儿 及新生儿的影响

4

科学技术文献出版社重庆分社

内 容 提 要

围产期用药，是当前国际、国内医药卫生界人士和广大群众十分关注的问题。本书根据1980年在新奥尔良召开的“药物治疗与妊娠：从孕妇、胎儿和新生儿三方面考虑”讨论会的有关资料，结合我国国情编译而成。

本书可供妇产科、内科、儿科、药剂科、妇幼保健工作者，城乡、厂矿基层医疗单位的医务人员阅读和参考。

药物对孕产妇、胎儿及新生儿的影响

重 庆 市 科 学 技 术 协 会 编 辑
科学技术文献出版社重庆分社 出 版

重庆市市中区胜利路91号

四川省新华书店重庆发行所 发 行
重 庆 渝 计 印 刷 厂 印 刷

开本：787×1092 1/32 印张：6.5 字数：130千字

1984年4月第一版

1984年4月第一次印刷

科技新书目：71—252

印数：1—28,050

书号：14176·116

定价：0.70元

前言

六十年代以来，对妊娠期药物应用的看法有了明显的改变。在此以前，医生们只想到围产期，特别是分娩时用药给胎儿所带来的影响。对妊娠早期用药未作过特别的考虑。实际上，人们认为孕妇和胎儿是一个整体，而胎盘是保护性屏障。除了为促进胎儿肺成熟应用皮质类固醇以外，其他药物只有在孕妇紧急需要时才使用。

可是，六十年代初出现了许多悲剧，这些不幸事件进一步阐明胎盘并不能作为一个完美的屏障。无数事实证明，发育中的胎儿意外地受到那些原以为只对孕妇起作用的药物地影响。此外，人们还进一步发现，胎儿容易受到这些药物的损害。

六十年代初，反应停（thalidomide）造成的灾难是这类悲剧中的一种。此药在小白鼠、大白鼠和白兔的试验中是安全的，从而被认为实质上是无害的。但在那些孕妇受过反应停影响的后代中出现了类似海豹样的短肢畸形，这就说明药物可对胎儿造成严重的损害。随着反应停能引起严重的先天性畸形的病例报告以后，又出现了在妊娠期应用过己烯雌酚的产妇娩出的女孩在十余岁时发生透明细胞癌的报道。随后，通过对这些病例的研究，具有讽刺意味地证实了当初被用来保全生命的一种药物，却对这个生命有着潜在的杀伤作用。

从这些众多的不幸事件中取得的教训使医务界面临两个重要的现实问题：一，医务界应当采取措施，应用在最近的研究中所探索到的药物作用知识来治疗患病的孕妇，从而防止这种悲剧的再度发生；二，医务人员应进行不懈的努力来重新取得公众的信任，让群众相信我们有能力为未来的母亲选用最安全、最有效的药物治疗。

根据这些认识，1980年5月在新奥尔良召开了“药物治疗和妊娠：从孕妇、胎儿和新生儿三方面考虑”的讨论会。重庆市科协邀请重庆医学院、中国人民解放军第三军医大学的部分妇产科专家、教授和高年资讲师将会议中关于孕妇、胎儿和新生儿用药方面的最新论述，进行翻译。由司徒亮教授亲自审阅，刘中元医师将资料重新整理编纂成该书，奉献给广大读者。

本书旨在为临床医师提供药物治疗方面的最新知识、科研成果及思考方法。其次，亦对孕妇宣教药物知识。因而当医生建议应用特殊药物治疗时，她就会了解为何选择此种药物以及哪些是可替代的治疗方法。由于使病人参与了决定处理方案的过程，病人就能在对她的治疗时起到主动配合医生的作用。同时产科工作者将有机会改变那种盛行一时的观点，即认为在妊娠期所有的药物都是有害的。

对孕妇来说，同样重要的问题是对她传授自己服药以及一些常见物质如咖啡和酒精的知识。

在孕妇自服药物的问题中，医生应起两方面的作用：（1）医生在诊疗时，注意发现那些有习惯性应用某些药物或喜欢随使用药的患者，并且要告诉她们在缺乏监督下服用药物的潜在危险。（2）必须告诫患者，所摄入的任何物品，包括咖啡因、香烟的烟雾、酒、可可等都在某种程度上属于药物。后面这点是十分重要的，因为许多患者把“药物”仅仅理解为处方的药物，而不了解多数公开出售的药物和某些常用的物质也属于药物范畴。

本书提出药物的作用与妊娠这个问题还有待于广大医务界人士进一步研究。美国当今先天性畸形的发病率提示了这种研究的必要性。Wilson JG报道只有2～3%的先天性畸形是能查明原因的。再者，以美国1970～1971年与1976～1977年的先天性畸形的发病率相互比较，提示发病率没有明显增加，但也没有降低。

显然，要明确70%未知原因的先天性畸形的来源，必须扩大对药物消费的流行病学研究。当前个例报告较多，有如轶事，临床医师有必要建立对照组，随时收集、分析、综合、整理这种病的流行病学资料。

要有效地处理妊娠期药物作用的问题，临床医师必需不断地丰富自己的知识，并且对一切具有潜在危险性的药物提高警惕，以便能够在孕妇需要治疗时给予恰当的药物，也能在不需要治疗时或禁忌用药时停止用药。只有这样，胎儿药物中毒的危险性才能减低到最小程度，母亲和胎儿的健康才有保证。

本书在编写过程中，承蒙重庆市科协领导的支持和重庆市医学科技情报所邬能灿、胡仁裕、贾河先、王嘉凌、吕刚等同志的帮助。在此，一并致谢！

本书可供妇产科、儿科、内科和妇幼保健工作者在临床、教学和科研工作中参考，亦可作为医学院校学生和孕妇乳母了解这方面知识的参考书。

鉴于编译成书较仓促，虽经修改整理，尚有不足之处，望读者不吝赐教，以便再版时修正。

编 译 者

1983年6月

目 录

前 言

一、胎儿和新生儿接触药物时的	
药物动力学	(1)
(一)母亲—胎儿系统的药物动力	
学	(3)
(二)母亲和胎儿体内药物与血浆	
蛋白和血清蛋白结合的差	
异	(9)
(三)对药物合理的评价和推断	
.....	(12)
(四)药物对新生儿的影响	(14)
(五)如何将胎儿和新生儿受到药	
物的影响减至最低限度	(17)
二、细胞毒性药物对胎儿和新生	
儿的影响	(19)
(一)当前恶性肿瘤的治疗情况	
.....	(20)
(二)当前恶性肿瘤治疗的理论基	
础：细胞动力学	(20)
(三)从动物研究窥视获得治愈的	
方法	(22)
(四)妊娠期全全性抗肿瘤药物治	
疗的有关问题	(22)
(五)抗癌治疗对胎儿和新生儿的	
影响	(23)
(六)抗癌药物在动物中的致畸和	
诱变作用	(25)
(七)抗肿瘤药物与人的畸胎学	
.....	(26)

(八)有关畸胎学的文献复习	(26)
(九)细胞毒性药物应用于早期妊娠	(27)
(十)婴儿的随访研究	(29)
(十一)抗肿瘤化疗对卵巢的影响	(29)
(十二)母乳喂养	(30)
(十三)小结	(31)
三、药物在孕期使用时其致畸潜能的估计	(32)
(一)人类畸形形成的模式	(32)
(二)畸形的临床意义	(36)
(三)环境与其他公害	(39)
四、妊娠期抗生素治疗的探讨	(43)
(一)母体的副反应	(43)
(二)母体的药物动力学	(45)
(三)胎儿的副反应	(45)
(四)胎儿的药物动力学	(49)
五、心血管药物对胎儿和新生儿的副作用	(51)
(一)利尿剂	(51)
(二)降压药	(52)
(三)抗心律不齐药	(55)
(四)心脏糖甙	(56)
(五)抗凝血药	(57)
(六)小结	(58)
六、长期服用胃肠药物对胎儿及	

新生儿的影晌	(59)
(一)轻泻剂与止泻剂.....	(61)
(二)抗酸药与甲氰咪胍.....	(61)
(三)肠激惹综合征药物.....	(62)
(四)炎症性肠病用药.....	(64)
(五)小结.....	(66)
七、己烯雌酚和其他性激素对孕	
妇、胎儿和婴儿的影响.....	(67)
(一)己烯雌酚.....	(67)
(二)己烯雌酚以外的性激素.....	(75)
八、对乙酰氨基酚和水杨酸盐对	
孕妇及胎儿的影响	(77)
(一)妊娠时的对乙酰氨基酚.....	(78)
(二)妊娠中的水杨酸盐.....	(79)
九、孕期增加某些微量营养素的	
利弊	(88)
(一)微量元素.....	(88)
(二)维生素.....	(99)
(三)脂溶性维生素.....	(100)
(四)水溶性维生素.....	(103)
(五)小结.....	(108)
十、孕妇应用阿斯匹林与新生儿	
颅内出血	(110)
(一)资料与方法.....	(111)
(二)结果.....	(112)
(三)讨论.....	(116)
十一、非甾体抗炎剂对胎儿循环与	
肺功能的影响	(117)

(一)对动脉导管的作用.....	(118)
(二)对体循环及脐带—胎盘循环 的作用.....	(120)
(三)对胎儿呼吸运动的作用.....	(121)
(四)对肺循环的作用.....	(121)
十二、胎儿肺成熟度的加速	(125)
(一)呼吸窘迫综合征及透明膜病 的胎儿病理生理的变化.....	(125)
(二)应用药物以促进肺的成熟	(127)
(三)危险.....	(129)
(四)危险与好处的比较.....	(130)
十三、产程中和分娩时麻醉的选择	(133)
(一)生理变化.....	(134)
(二)麻醉对产程的影响.....	(141)
(三)阴道分娩的麻醉.....	(142)
(四)区域阻滞麻醉的并发症.....	(145)
(五)异常或复尖分娩中的麻醉	(150)
(六)小结.....	(153)
十四、抗生素治疗与新生儿.....	(154)
(一)青霉素.....	(159)
(二)头孢菌素类.....	(165)
(三)氨基甙类.....	(167)
(四)氯霉素.....	(171)
(五)四环素.....	(174)
(六)小结.....	(175)
十五、药物应用于乳母时之药理探	

讨.....	(176)
(一)乳汁的形成.....	(177)
(二)药物进入细胞的途径.....	(178)
(三)药物剂量的探讨.....	(181)
(四)药物代谢及其代谢物.....	(185)
(五)环境因素.....	(186)
(六)禁用药物.....	(188)
(七)哺乳母亲用药的指导原则	(189)
(八)小结.....	(189)

一、胎儿和新生儿

接触药物时的药物动力学

母亲服药后胎儿及/或新生儿病率的流行病学方面的调查，以及对母亲分娩前服用的药物对新生儿影响的直接观察，都间接地提示药物能从母体通过胎盘进入胎儿。有些药物给母亲注射一个剂量即能产生很大的影响，可是这些药物即使在分娩前数小时内注射对新生儿却很少或毫无作用。这个现象是很容易用药物动力学加以合理解释的。可是却使某些医生得出这样一个结论，认为某些药物可通过胎盘，而另一些则不能。现在已有了敏感的药物分析方法，能将许多药物的浓度从很少量的血浆中测定出来。而且已经肯定，几乎所有药物都能通过胎盘进入胎儿，也能从胎儿回到母体。因此，胎盘的转运具有绝对的选择性这一概念已被放弃。可是仍有不少学者抱有成见，认为胎盘转运药物或其他异生素（生物系统以外的化学物）的动力学有量的差别，这反映在许多论著上仍然采用各种标题，包括“胎盘转运”这一名称。

可以有理由推测，药物对胎儿的直接药理作用就是它们在胎儿血浆中的浓度-时间图形的一种功能。血浆内药物浓度与药物作用的强度的相互关系可能是简单、直接和可逆性的，或者是复杂、与时间有关和不可逆的，也很可能与年龄密切相关。

尽管有这些不同的可能性，药物作用于胎儿的时间长短和强度并不是单纯地与胎盘转运药物的动力学相关的。因为药物从母体进入胎儿血循环的速度常数仅仅是数种药物动力学参数之一。这些参数决定着胎儿血浆的药物浓度-时间图形。事实上，胎盘转运动力学在确定胎儿所受到的大多数药物的影响方面只起到了比较小的作用，特别是母亲长时期服用这些药物或其他异生素，或者长期受到外界的影响（例如环境污染或食物来源）。

关于胎儿接触药物时的药物动力学问题，从定义上讲，必须是定量的。例如，可能有人会问，胎儿体内的药物浓度有多高？当母亲停止服用药物后，胎儿药物浓度的下降有多快？这样的问题不可能从动物实验得到解答。因为不同种的动物有明显的差别，不仅在性质上（包括胎盘屏障的解剖），而且在数量上（包括药物分布和生物转化）都有差别。这些因素限制或阻碍了由动物实验应用到人作数量上的推断。另一方面，胎儿接触药物的临床研究也受到对道德和现实考虑的限制。人们通常不能仅仅为了测定某种药物在胎儿体内的浓度而给母亲服用这种药物，除非是在某种情况下，她要求进行选择性流产，而要求服一个剂量的某一种药物。有时也可能间接判定胎儿体内一时的药物浓度，而采用一系列的非损伤性的药理学方法来测定某一药物的浓度-依赖性作用，例如，胎儿心率或呼吸运动的改变。可是，必须记住，所得到的这些数据可能因母亲和胎儿生理上的变化而受到影响。

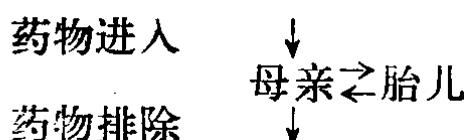
测定通过胎盘进入胎儿血浆内的药物浓度-时间图形，最常用的方法是在分娩时采取母亲和新生儿的血标本。此法只限于对母亲有正当医疗指徵的药物。其另一缺点是只能得到足月妊娠时的资料，并且也只能从一位母亲及其婴儿中取

得一对血标本。因此，新生儿药物的浓度-时间图形应该是从相当数量的单个血标本而绘制出来的。由于个体间的差别和平均数值的人为影响，对这样的合成图形而要作出药物动力学的判断是非常困难的。

由于这些测定方法的复杂性和局限性，较实用的办法是依赖药物动力学的首要原则，一般概念和良好的判断力以确定胎儿体内的药物浓度。应该记住，临床医师所需要的是掌握一般准则而不是大量的动物和人类体内、体外的实验资料加以详细列表，这些资料并不能让人们直接推断出临床情况。Levy G 等人用一系列的计算机模拟对这个问题进行了研究。这些模拟是根据母亲-胎儿系统的各种合理的药物动力学模型而进行的，将模拟所取得的结果与可用的临床资料加以检验，最后进行某些合乎道德和实际可行的临床研究，从而可以根据模拟以解答关于胎儿接触药物的药物动力学方面的关键性问题。这里将一些经验和结论，以及其他研究人员的有关资料概述如下。

(一) 母亲-胎儿系统的药物动力学

对母亲-胎儿系统最简单的药物动力学描述就是把母亲和胎儿作为单个而同质的隔室所具有的特征：



联系到这些隔室可以看到明显的一级过程(箭头所指)，任何一级过程的速度与这一过程的廓清常数和原来隔室内的药物浓度的乘积相等。这一非常简化的模型可以作为考虑一

般原则的良好开端。随着讨论的深入,其复杂性将逐步增加。

观察这个简单的模型即可发现,胎儿的药物浓度-时间图形是由药物动力学的4个过程所决定的。药物由母体通过胎盘进入胎儿只是过程之一。药物进出胎儿的机体可能较快或较慢,而这些情况可用胎儿各有一个浅或深隔室所具有的药物动力学特点来说明。这两种情形用计算机模拟在图1和图2内表示之。首先考虑给母亲快速静脉注射某一剂量药物后药物浓度的时间进程。当所用的药物授与胎儿具有深隔室

母新和胎儿体内药物浓度时间过程模拟示意图

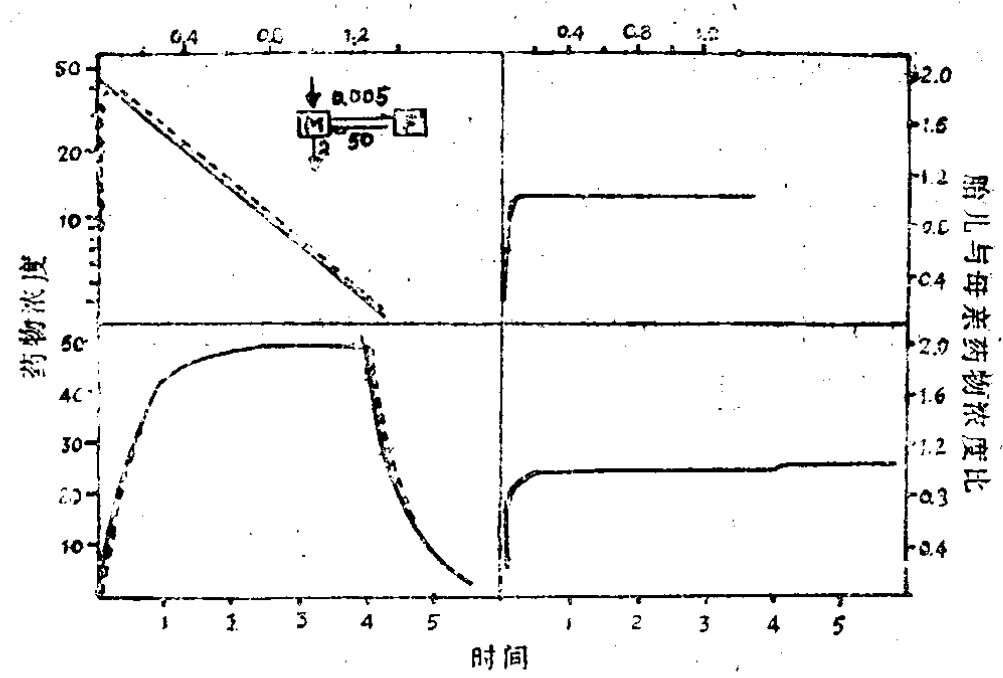


图1 显示模拟中的母亲(M)与胎儿(F)体内药物浓度的时间过程,有单隔室的药物动力学特点。左上图示:当快速静脉注射药物后,母亲(实线)和胎儿(虚线)药物浓度的时间过程;右上图示:快速注射药物后,母亲与胎儿药物浓度之比;左下图示:恒速静脉滴注药物4个时间单位后,母亲和胎儿的药物浓度之时间过程;右下图示:静脉滴注时和滴注后胎儿与母亲药物浓度之比。

注:图中数字是一级速度常数,以时间单位的倒数表示。

的药物动力学特点时，那末（1）胎儿体内药物最大浓度较低；（2）药物分布后，胎儿与母亲的药物浓度之比要比胎儿作为一个浅隔室时为高。由于上述的第一点，在分娩时给产妇一种药物，对母亲可产生显著的药物作用，但对其新生儿却无甚影响。因而，这一现象可能被认为药物不能通过胎盘。当反复或连续应用药物时，情况就有所不同（图1和图2的下半部）。如果胎儿作为深隔室，则胎儿体内药物浓度的升高是缓慢的，但药物浓度也可能像胎儿作为浅隔室那样升得相当高。如果给母亲快速静脉注射药物，而胎儿作为深隔室时（图2），为防止新生儿产生不良的药物高浓度，就得在分娩前很短的时间内（在模拟中少于0.2时间单位）或者在分娩前一定时间（超过0.8时间单位）给母亲注射药物。

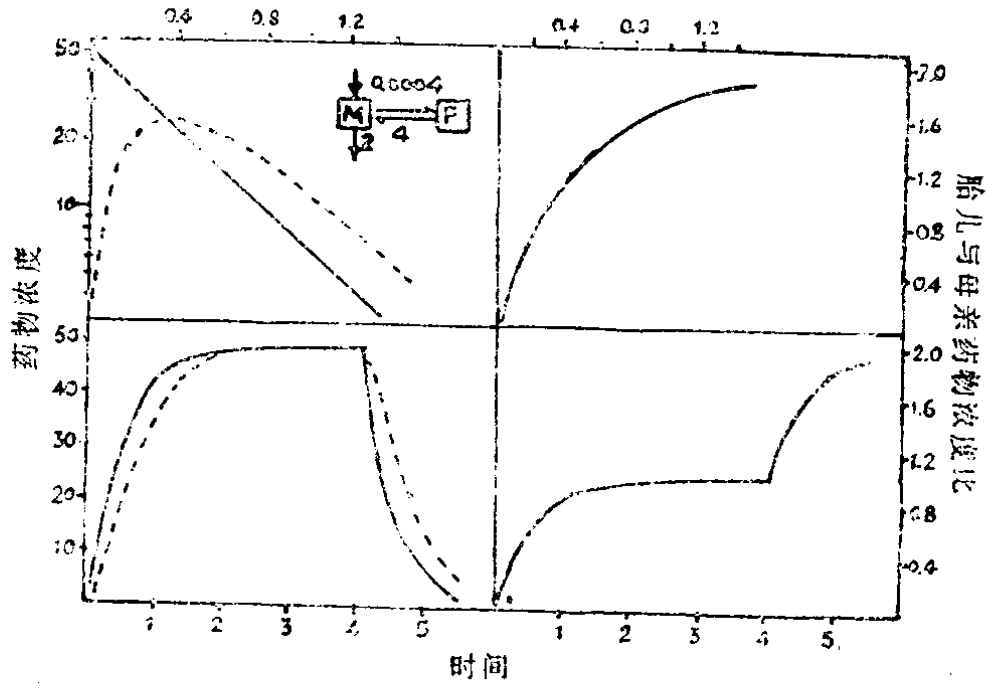


图2 显示模拟中的母亲（M）与胎儿（F）体内药物浓度的时间过程。该图除胎儿隔室相对地深以外，与图1的解释相同。

临床研究发现，某些药物显示出如图 2 左上角展出的浓度-时间图形，其胎儿-母亲的药物浓度之比大大地高于整体。这些药物有苯甲二氮草（安定），头孢菌素 I 号和水杨酸盐，上述药物中，至少有二种以上的药物其胎儿—母亲之血浆浓度高，将在下文解释。

将母亲和胎儿作为单一的隔室来表示，意味着各自的（不是在他们之间）药物分布基本上是短暂的。事实上，多数药物从循环系统进入各种组织是如此之慢，以致有可能识别药物在血浆中的分布阶段，这是指在快速静脉注射药物后

母亲和胎儿体内药物浓度时间过程模拟示意图

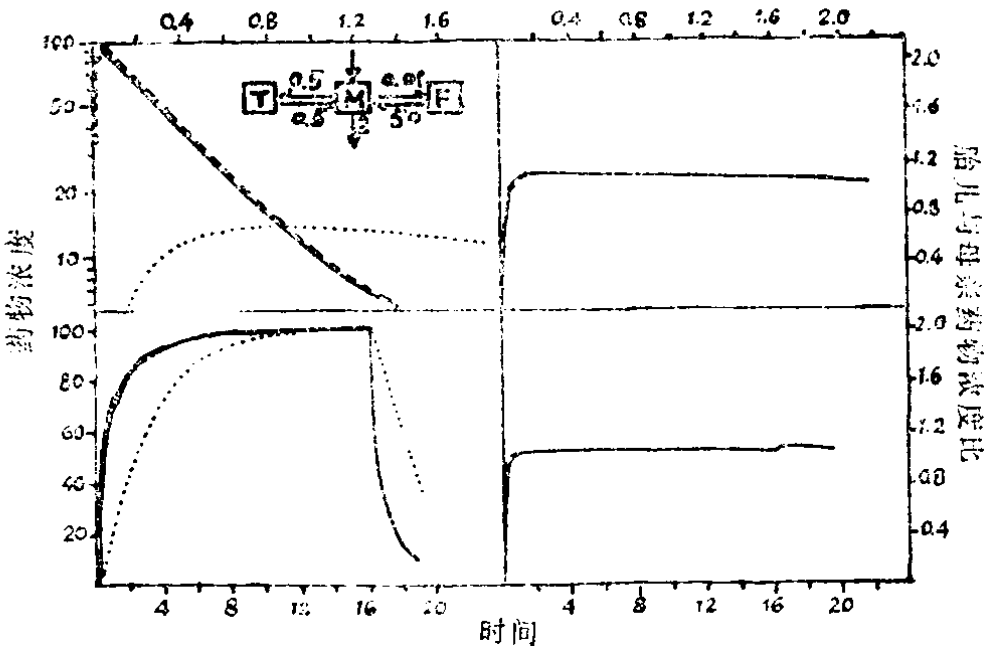


图 3 显示母亲的中心隔室（M 为实线）和“组织”隔室（T 为点线）之药物浓度的时间过程及胎儿（F 为虚线）的药物浓度之时间过程。上图为快速注射16个时间单位；下图为恒速静脉滴注16个时间单位；组织隔室是深的，胎儿隔室是浅的。由于静脉滴注时和滴注后胎儿隔室中的药物浓度基本上与中隔室相符，故未另显示。