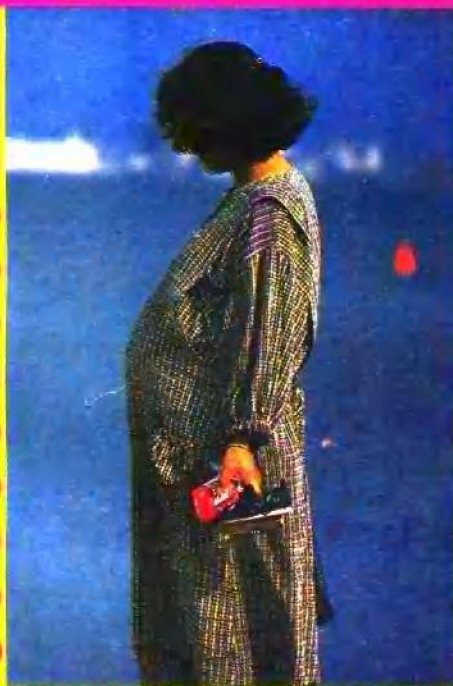


药物与妊娠

——人类畸形与有关问题

yaowuyurenshe



安徽科学技术出版社

药 物 与 妊 娠

——人类畸形与有关问题



安徽科学技术出版社

(皖)新登字02号

责任编辑: 田海明

胡世杰

封面设计: 王国亮

药物与妊娠
——人类畸形与有关问题
赵维中 编译

安徽科学技术出版社出版

(合肥市九州大厦八楼)

邮政编码: 230063

安徽省新华书店经销 蚌埠南空涂山印刷厂印刷

开本: 787×1092 1/32 印张: 8.25 字数: 190 000

1992年9月第一版 1992年9月第一次印刷 印数: 2000

ISBN 7-5337-0791-5/R·147 定价: 4.15元

序

60年代初发生的“反应停事件”提高了人们对药物致畸作用的警惕性，孕期慎用各类药物已受到广泛的重视。然而，如何审度利弊，谨防“药物乱投”，这里既有专业知识问题，也有职业道德问题。

目前国内对妊娠期合理用药的研究甚少，有关的报道也不多见。本书针对孕妇在用药中可能遇到的实际问题，系统地论证了药物与人类畸形的关系，并就妊娠期如何合理用药进行了颇为详尽的阐述和探讨。作者根据本国的国情及发展的趋势，对 Hawkins DF 原著中部分内容进行的调整和增删是必要的。编译后的《药物与妊娠》基本忠实于原文，文笔流畅，且重点突出，内容也更为新颖，适合于国内广大读者参阅。

相信，在国内同仁的共同努力下，我国的围产医学事业定会有更长足的发展，优生优育工作也必将达到更高的水平。

徐叔云

1992年2月

前 言

近年来,随着医疗卫生事业的发展,妊娠期的合理用药问题已日益受到人们的关注。在妊娠期,母体和胎儿具有特殊的生理机能,孕期用药中的大多数药物均可通过胎盘进入胎儿体内,从而对胎儿可能产生不同程度的影响。在妊娠早期,药物的主要危险是导致胎儿畸形和胎儿死亡;而对较成熟的胎儿和新生儿,药物的主要危险是引起各系统功能的变化,这不仅会影响到后代的生存和发育,甚至可能产生更长远的影响。因此,临床医生既要考虑药物对胎儿和新生儿可能造成的危害,又必须对因病确需用药的孕妇给予治疗。

本书以英国 Hawkins DF 主编的《Drug and Pregnancy——human teratogenesis and related problems》(1987年版)为蓝本编译而成。书中系统地介绍了药物的胎盘转运,论证了药物与畸胎发生之间的关系,并结合大量的临床研究资料详细论述了在妊娠期不同阶段的合理用药问题。本书的特点在于理论联系实际,对于药物的一般性药理学知识介绍较少,而重点突出了药物在孕妇、胎儿和新生儿体内的药动学和药效学内容,此外亦较详细地阐述了孕妇饮酒、吸烟和吸毒对后代的危害。这些对于指导孕期合理用药和孕期保健均有十分重要的意义。

本书可供妇产科、内科、外科医师以及妇幼保健、计划生育工作者在工作实践中参考,也可供药理学、药学工作者及医学院校师生参阅。

序

60年代初发生的“反应停事件”提高了人们对药物致畸作用的警惕性，孕期慎用各类药物已受到广泛的重视。然而，如何审度利弊，谨防“药物乱投”，这里既有专业知识问题，也有职业道德问题。

目前国内对妊娠期合理用药的研究甚少，有关的报道也不多见。本书针对孕妇在用药中可能遇到的实际问题，系统地论证了药物与人类畸形的关系，并就妊娠期如何合理用药进行了颇为详尽的阐述和探讨。作者根据本国的国情及发展的趋势，对 Hawkins DF 原著中部分内容进行的调整和增删是必要的。编译后的《药物与妊娠》基本忠实于原文，文笔流畅，且重点突出，内容也更为新颖，适合于国内广大读者参阅。

相信，在国内同仁的共同努力下，我国的围产医学事业定会有更长足的发展，优生优育工作也必将达到更高的水平。

徐叔云

1992年2月

目 录

概 述	(1)
第一章 药物的胎盘转运	(3)
第二章 动物致畸实验与临床的联系	(17)
第三章 药物对人类致畸作用的论证	(22)
第四章 妊娠期用药	(31)
第五章 正常妊娠的治疗学	(37)
第六章 妊娠中内科疾病的药物治疗	(53)
第七章 镇吐药在妊娠中的应用	(74)
第八章 镇静药和抗惊厥药在妊娠中的应用	(82)
第九章 抗菌药在妊娠中的应用	(98)
第十章 皮质类固醇类药物在妊娠中的应用	(119)
第十一章 妊娠期吸烟与饮酒	(132)
第十二章 妊娠期成瘾性药物的滥用	(149)
第十三章 早产	(157)
第十四章 分娩期用药	(183)
第十五章 妊娠期药物与新生儿黄疸	(214)
第十六章 母乳喂养与药物治疗	(233)

概 述

随着医疗与社会条件的改善，妊娠期用药问题已日益受到人们的重视。

以往，孕妇用药主要考虑的是对母体疾病的治疗，而较少考虑药物对胎、婴儿的影响。60年代初震惊全球的“反应停（thalidomide）事件”导致成万计胎儿出现短肢畸形的沉痛教训，唤起了人类对药物致畸作用的高度警惕。对在围产期*药物作用和药动学规律的研究，以及药物与致畸等作用关系的深入探讨，已成为当今临床药理学的一项重要内容，并发展为一门新型的分支学科——围产期药理学（Perinatal pharmacology），它的产生对指导围产期合理用药具有重要意义。

妊娠期母体和胎儿具有特殊的生理机能，若在此期间用药，药物可能通过胎盘转运进入胎儿体内，而影响胎儿的生长发育。由于导致胎儿畸形的因素是多方面的，因此目前还难以估计究竟有多少畸形与药物有关，究竟有多少药物有潜在性致畸作用。一般来说，生长迅速的器官最易受毒物的影响。快速分化的胚胎细胞对某些能影响细胞分裂、酶、蛋白质和DNA合成的药物（如细胞毒药、烷化剂和抗代谢药）十分敏感，因此如果在胚胎发育的关键阶段用药，可能会导致畸胎发生。有些药物（如苯巴比妥）在小剂量应用时可能

*围产期：通常是指分娩前28周左右至产后1周左右的时期，但也有人认为应包括从受孕、妊娠、分娩、及新生儿的整个时期。

无害，而在大剂量时就可能具有致畸的危险，但也有些药物（如反应停）即使剂量不大也会产生明显的致畸作用。此外，一些被认为可能是致畸剂的致癌和致突变物质，是经活性中间产物而发挥作用的，由于这些中间产物大多具有高度的亲电子性，极不稳定，也不能从母体循环中扩散到胎儿体内，因此这类物质的致畸作用依赖于胎儿自身的代谢能力。

来自小鼠的实验证据表明，致畸剂对遗传中介的药物代谢酶的诱导作用与先天性缺陷有关。由于烟草的烟雾成分是强烈的酶诱导剂，故可解释为什么在孕期母亲吸烟并服用精神治疗药可使后代中先天性异常的发生率增加（Bracken 与 Holford, 1981）。当然，由于种属间的差异，来自某些动物实验的结果也并非绝对适用于人类。例如，反应停在大鼠和小鼠的实验中，并未发现有致畸作用，但在人类却能导致明显的致畸后果。现已明确，反应停本身并无致畸作用，但若在体内转化为环氧化代谢产物后，就可产生致畸毒性，而此转化过程只有在对反应停致畸作用敏感的种属才能发生（Spielberg, 1984）。由此看来，应重视对药物代谢产物致畸作用的研究。相信在不久的将来，在致畸问题上，一些迄今仍然令人难以理解的种属差异现象可能会不断地被澄清。

然而，就同一个体或种属来说，进入胎儿体内药量的多少对畸形的发生具有更为重要的意义。因此，对于药物致畸作用研究的起点，可设在药物的胎盘转运及影响胎儿体内药物浓度的诸因素上。

第一章 药物的胎盘转运

(一) 胎盘膜

人类胎盘由羊膜、叶状绒毛膜和底蜕膜构成，呈绒毛状。随妊娠的发展，绒毛不断形成许多分支，从而使胎盘的表面积增大。开始，绒毛膜具有两个外胚层，内层为细胞滋养层，外层为合体滋养层。当胎盘的表面积增大时，细胞滋养层细胞不再形成连续层，但仍保留分裂的能力，以修复合体滋养层。从受孕的第13天起，绒毛开始形成血管。绒毛血管位于中胚层绒毛中心内，到第4—5周，胎盘循环开始建立并逐渐完善，此时，经母体给予的任何药物必须通过胎盘才能进入胎儿循环。妊娠后期绒毛血管直接位于合体滋养层的薄区下方，形成血管合体膜。该区为母、儿进行物质交换的部位，转运的主要方式为快速扩散，而非主动转运过程。合体滋养层厚区细胞含大量内质网，此区为胎盘合成激素的主要部位。临产时，胎盘仅有一单层绒毛膜组织分隔胎儿毛细血管与母体血液。这样，可供母、儿进行物质交换的表面积就随妊娠发展而不断增大，当然也有利于药物分子的扩散，故到妊娠后期绝大部分药物均可通过胎盘到达胎儿体内。

(二) 胎盘转运的方式

胎盘具有生物膜的一般特性，药物的转运方式主要有：

简单扩散 又称下山转运或被动扩散，是药物胎盘

转运的主要方式，它与药物分子大小、解离度及脂溶性有密切关系。分子量小于600—1000的脂溶性分子（如双香豆素）易于通过胎盘，分子量小于100的水溶性颗粒也可迅速扩散通过胎盘，而水溶性大分子物质（如肝素）只能非常缓慢地通过，当药物分子与蛋白质结合后则不能通过胎盘。

易化扩散 是内原性物质（如葡萄糖等）的一种转运方式，它们需要通过细胞膜上的载体进行转运，但不耗能，扩散的方向取决于浓度差，且比简单扩散的速度快。

主动转运 又称上山转运，细胞膜为转运提供载体，并消耗能量。此种转运可为胎儿提供维生素、氨基酸及必要的离子如 Ca^{2+} 。哇巴因、二硝基酚等可阻断能量的产生，从而显著抑制胎盘的主动转运过程。某些药物在此转运前要先经胎盘代谢，如核黄素先被代谢为黄素腺嘌呤二核苷酸才可通过胎盘，继之再转化为核黄素进入胎儿循环。

特殊方式 大分子物质如病毒、免疫球蛋白等可通过胞饮作用由母体转运至胎儿。

影响药物胎盘转运的因素甚多，除取决于药物的理化性质（包括分子量、解离度、脂溶性、蛋白结合力）外，还与母体对胎盘的血液供应，胎盘自身在发育过程中的结构变化及胎盘的药物代谢等因素有关。

（三）影响胎儿-母体浓度

比率的因素

胎盘的药物转运必须注意3点：①在浓度梯度为最大时，药物通过胎盘的速率；②胎儿-母体的平衡速率；③达到平衡需要的时间。其中③项依赖于①和②项，也依赖于药物对胎儿组织的亲和力，以及胎盘两侧的血流量。许

多测定胎盘药物转运速率的研究，仅仅报告在一次给药后胎儿和母体血液或血浆药物浓度的变化，并以胎儿-母体浓度比率作为药物通透性测定的指标，这是错误的。此比率不仅受到转运速率的影响，也依赖于胎儿和母体血样采取的部位，胎儿组织摄取以及胎儿和母体血浆对药物的相对亲和力。

1. 取样部位

母体的血样通常取自臂静脉。由于母体前臂的血液动力学与胎儿的血液动力学有差异，故前者的药物浓度不能反映子宫静脉血中的药物浓度。虽然母体动脉血样的获得会受到某些限制，但这种血样更为均匀。脐静脉血虽不能反映胎儿组织水平，但却直接来自于胎盘，通常可以采用。胎儿的动脉血是不均匀的，可是自脐动脉和脐静脉取样能够反映胎盘转运的方向以及达到平衡的程度。

2. 胎盘转运速率

影响转运速率的因素为：（a）胎盘：膜面积、厚度和两侧的血流；（b）药物特性：扩散的浓度梯度和脂溶性。

胎盘因素 可供母体-胎儿物质交换和胎盘灌注的有效膜面积随胎儿生长而迅速增大，但在胎盘梗塞或早期剥离时减少。当然在某些生理情况下也可能导致胎盘血流减少（Reynolds, 1982）。值得注意的是，在仰卧位及子宫收缩时，母体血流会减少，此时可伴有脐带血流减少。胎盘对非脂溶性药物的通透性差，转运速率不依赖于血流，受膜厚度的影响较大。妊娠早期胎盘膜较厚，通常认为这是减少胎盘药物转运的原因。此时通过的时间会延长，但进入胎儿体内脂溶性药物的量并不减少。曾经认为安定在临产期的胎儿-母体血清比率高于妊娠早期，是由于胎盘增大、血流增加和

滋养层变薄的缘故，但现在看来这种比率的改变以蛋白结合力的变化来解释更为合适和简便。在成人血浆中安定与白蛋白的结合约为95%，如果胎儿体内的这种结合稍有增加，就能解释为什么胎儿-母体比率会超过1。Krauer等（1984）指出，胎儿体内的白蛋白水平在妊娠早期低于母体水体，但到了临产期却可超过母体水平。这就可能使得胎儿的蛋白结合力在妊娠末期高于妊娠早期。这样看来，若以mg/kg剂量给药，胎盘的生理性变化对胎儿体内药物水平的影响是相对次要的。

药物因素 更为重要。药物扩散的浓度梯度即为可自由扩散通过脂膜的游离部分药物的浓度梯度；换言之，这部分药物既不电离也不与血浆蛋白结合。若药物在母体血浆中高度离子化或与蛋白高度结合时，均会降低有效浓度梯度。

改变胎盘膜两边药物绝对浓度会影响扩散梯度。给母体一次大剂量静脉注射后，可产生高而短暂的扩散梯度。按此途径给予大剂量的脂溶性药物，将比相同剂量的药物经缓慢给予或肌肉注射产生更多的胎盘转运，因为按后两种方式给药，母体内药物分布与消除更易与吸收保持同步。脂溶性药物哌替啶和氨苄青霉素的应用就是如此。

静注给药后，母体血浆浓度会很快下降，因为母体组织的摄取较胎儿更为广泛，且浓度梯度可被逆转（见图1-1）。但由于这种逆转的程度较小，因此从胎儿向母体的转移可能较为缓慢。

通常新生儿对药物的消除比母体缓慢，胎儿体内的药物消除依赖于胎盘转运。吸入性麻醉药如氧化亚氮可迅速由母体呼出，但胎儿在子宫内却没有这样的排泄途径。非挥发性的脂溶性药物必须转化为亲水性的代谢产物才能从肾脏排

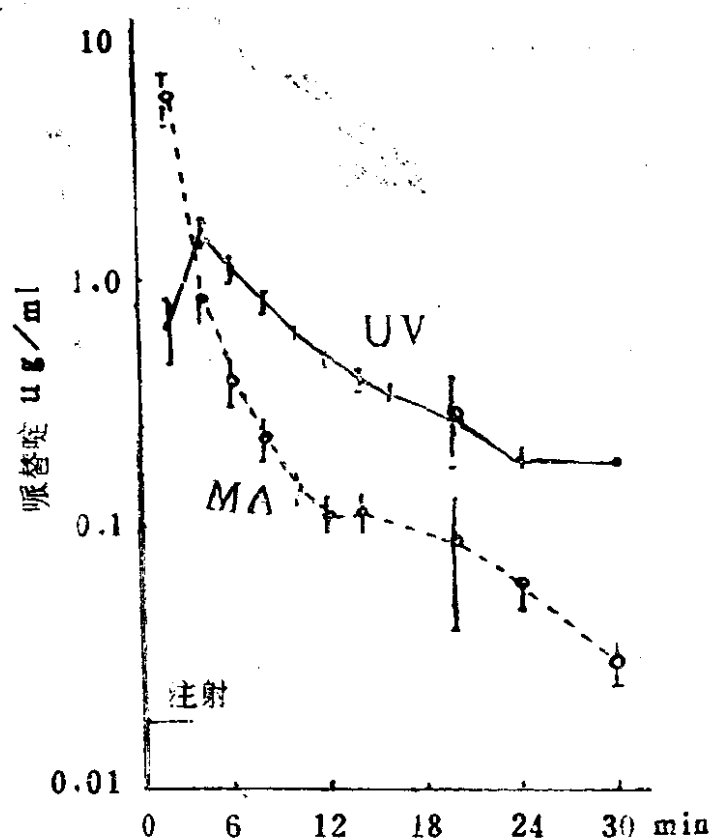


图1-1 给11只母羊静注哌替啶(Pethidine)1.5mg/kg后，哌替啶在母体动脉(MA)和羔羊脐静脉(UV)血中的浓度($\bar{X} \pm s.e.$)变化 (Shier R W, Sprague A D, Dilits PV. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1973; 115: 556—559)

泄。胎儿肝脏形成水溶性代谢产物(如结合反应)的能力有限,但这对胎儿实际上是有利的,因为水溶性化合物难以通过胎盘,如若有大量水溶性代谢产物形成,就可能在胎儿体内蓄积。而且,当药物(如醋氨酚)的活性代谢产物有毒性时,胎儿代谢能力的缺乏可能就更具有保护意义(Robert等,1984)。新生儿对药物的消除一般比母体慢(Christensen等,1981; Cummings等,1981)。氯霉素为一经结合而代谢失活的抗生素,在新生儿体内可以原型蓄积,故是有毒的。对于能通过胎盘将其消除的成熟胎儿,可能不会比对成人更具毒性,但在妊娠早期它肯定会影响胎儿。

(四) 药物的脂溶性

生物体内绝对不通透的组织是没有的。然而，尽管非脂溶性药物也能通过胎盘，但毕竟程度很低，事实上只有脂溶性药物容易通过胎盘。

弱碱性药物哌替啶并非是高脂溶性的麻醉性镇痛药，由于在分娩中广泛应用，对它的胎盘转运已有了较广泛的研究。图1-1显示，给雌羊静脉注射哌替啶后，由于雌羊的胎盘比人的厚，注射后1分钟脐静脉血中哌替啶的浓度可超过母体动脉血中的浓度。而后在雌羊和羔羊体内呈双相下降，母体血浆中的消除速率稍快于胎儿。此外，对一系列弱碱性药物的研究发现，脂溶性高于哌替啶的药物在正常胎盘血流速度下，通透性也不会再有增加（Hamshaw-Thomas等，1984），这样看来这些药物似乎在单次循环后即可通过胎盘达到平衡。它们的转运速率主要取决于胎盘两边的血流，这时任何扩散屏障的临床意义都可忽略不计，即使对中度脂溶性药物也是如此。

巴比妥类药物的转运速率能随脂溶性的不同而发生变化。高脂溶性的麻醉诱导剂硫喷妥，是一能在单次循环中跨越血脑屏障而达到平衡的弱酸，它通过胎盘的能力也可能与此相同（Christensen, 1981）。但由于硫喷妥的分布容积大，胎盘组织的摄取可能会延长。苯巴比妥虽也是弱酸，由于脂溶度较低，通过胎盘的速度也如同通过血脑屏障那样较为缓慢。

1. 非脂溶性与羊水

高度非脂溶性药物通过胎盘的速度极慢，其转运速率完全取决于胎盘的通透性，而与血流无关。完全解离的药物如

季铵类化合物是高亲水性的，其中神经-肌肉阻滞药常用于临床麻醉。若母亲在分娩前应用，对新生儿不会产生任何影响。虽然灵敏的分析技术能检测出脐静脉血中有微量药物存在（Abouleish 等,1980;Berbrand 等,1980),但在麻醉过程中给予母亲正常剂量时，在婴儿体内不可能达到有效浓度（图1-2）。

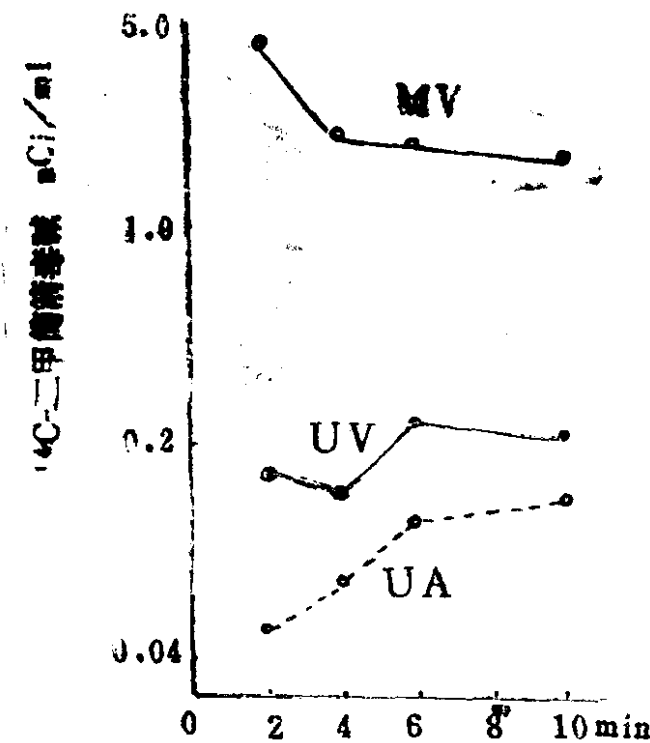


图1-2 微量¹⁴C-二甲筒箭毒碱(¹⁴C-dimethyl tubocurarine)在18例剖宫产病人体内的胎盘转运

MV=母体静脉, UV=脐静脉, UA=脐动脉 (KivaloI, Saarikoski S.British Journal of Anaesthesia 1976; 48:239—242)

对比图1-1与图1-2，可以清楚地表明，对于非脂溶性外原性化合物确实存在胎盘屏障。任何非脂溶性物质均不可能在胎盘和母体血浆之间达到平衡，然而一旦胎儿的肾功能成熟，这些物质即可在羊水中蓄积。

临产前每半小时给予母体静脉注射季铵类神经节阻滞药——六甲双胺（hexamethonium），并在不同的时间测定

母体和胎儿血浆及羊水药物浓度，直至12小时。结果可见血浆浓度十分稳定，胎儿-母体比率约为0.3，羊水浓度高于前两者，并在停药后缓慢下降。对于在母体给药前已结扎脐带的胎儿，在他们的羊膜囊内只能测得少量的六烃季铵，从而说明羊水药物来源于胎儿，而不是母体。

现已明确，羊水内非脂溶性药物来自胎尿。给绵羊和人母体一次注射渗透性利尿药甘露醇，胎仔和胎儿血浆药物浓度是低的，而羊水浓度可逐渐升高直至超过母体和胎儿的血浆浓度，但是，死胎或胎羊尿被放出者例外。

同样，青霉素类药物特别是青霉素G也可在妊娠后期的羊水内蓄积(死胎除外)。亲水性化合物倾向于在羊水中蓄积的原因是由于胎儿良好的肾脏分泌功能和药物本身的低扩散能力。因此青霉素类能用于防止子宫内感染，但胎儿的肾功能必须良好。有一点需指出，非脂溶性药物在羊水内的蓄积对胎儿未必会产生不良作用。虽然胎儿可以吞饮羊水，但药物不会被小肠吸收。另一方面，六甲双胺用于治疗妊娠高血压时，可能导致胎儿麻痹性肠梗阻。这当然并不奇怪，因为肠腔内药物浓度是高的。

扩散对于胎儿-母体比率的影响还可进一步用抗生素来说明。虽然口服氨苄青霉素后脐带浓度很低，但若在妊娠早期和分娩时口服有效剂量的氨苄青霉素能产生比青霉素较高的胚胎浓度。总的说来，青霉素类都是亲水性的，与具有高度扩散能力的褐霉素(fusidin)、四环素类和氯霉素等比较，它们均不易通过胎盘。易扩散类抗生素抑制细胞内蛋白质合成的胚胎毒作用已被实验所证实。青霉素在正常剂量下对成人的影响以及与剂量相关的毒性均