

药 物 对 胎 儿 的 影 响

药学系药理学教研室 方瑞英

为了有计划地控制人口增长,以适应国民经济发展的需要,提倡一对夫妇只生一个孩子,因此,采取措施保证胎儿优生是一项重要的工作。近几年来各国从临床调查与实验研究证明^(1,2),妊娠期应用某些药物可引起胎儿畸形,或影响胎儿发育以及造成死胎等。故应重视孕妇安全用药,本文简述药物对胎儿的损害。

一、药物通过胎盘的方式

胎儿和母体是两个独立的血液循环体系,隔有绒毛中的血管壁、绒毛间隙、基底膜及绒毛上皮细胞,称为胎盘屏障。双方血液在绒毛间隙进行物质交换,从母体动脉血送来的物质,经绒毛间隙到达胎儿的毛细血管,再进入脐静脉。胎儿的血循环与母体不同,约有1/9通过胎儿独特途径——静脉导管进入下腔静脉。其余大部分血液入肝,与门静脉系统来的血液汇同,进入下腔静脉。故在药物到达胎儿各脏器前,已有89%的血液中药物受到肝脏的第一关卡效应的影响。药物从母体进入胎儿,需通过胎盘屏障,通过的方式与体内其它内源性类脂质相似。多数药物是由简单扩散而通过,扩散的速率取决于理化因素,包括药物通过胎盘的浓度梯度及药物扩散常数。浓度梯度受给药途径的影响,当静脉注射进入母体循环,开始时母体血药浓度高,通过胎盘的药量较多,若以肌肉注射或口服投药则在到达胎盘前已被母体血流数倍稀释,进入胎儿体内血药浓度较静脉注射为低。当双方转运速率相等时(母体至胎儿与胎儿至母体)则达到平衡。倘若双方转运速率不等,则母体与胎儿之间的药浓度可不等,如某些药物浓集于胎儿,

则在母体内药量反而减少。药物的扩散常数取决于它们的分子大小、构型、解离度与脂溶性。分子量大于600的物质一般不易通过,而临床常用药物大多数分子量在200~400,故易于通过。一般解离度小、脂溶性高的药物较易通过,但在母体血药浓度很高时,则解离度较大,脂溶性小的药物亦可通过胎盘进入胎儿循环。药物的解离度与周围环境的pH有关,母体与胎儿体内各部分pH不同,故药物分布亦不同。其它方面因素,如分子稳定性,蛋白质结合率,胎盘血流量,胎盘膜的厚度,转运的有效表面积,胎盘组织的代谢活性以及胎盘的病理变化等均可影响药物的转运。在妊娠期间胎盘膜的厚度有较大的变化,如绒毛内毛细血管和子宫血窦的间距,妊娠早期为25 μm ,缩减到妊娠足月时仅2 μm 。因此妊娠末期,绝大多数药物都可通过胎盘进入胎儿循环。在妊娠不同阶段,药物与血浆蛋白结合率也有改变⁽³⁾,尤以妊娠后三个月,药物与血浆蛋白结合率显著降低,增加了未结合部分,通过胎盘屏障。药物转运的有效表面积则受血液动力学的影响,因此,影响血管口径的药物可间接干扰胎儿的营养。妊娠各期胎盘的代谢活性有所不同,并可受病理条件而改变胎盘的通透性,如孕妇患严重感染以及中毒、缺氧、接触放射性物质等均可改变胎盘的通透性。

药物通过胎盘的其他机制,还有易化扩散,主动转运等方式,仅在一些化学结构类似于内源性物质,如甲基多巴、嘌呤、嘧啶拮抗物等,它们的转运才通过这些方式。

二、妊娠初始三个月用药与畸胎的关系⁽⁴⁾

妊娠初始三个月,是受精卵分化最旺盛、胎儿的各种器官正在形成的关键阶段。在此期内孕妇应用某些药物,可能使胎儿的器官在结构、形态或功能上发生异常,甚至造成胎儿死亡,即使是非致死性的,亦将造成轻重不同的先天性畸形。

药物引起胎儿畸形的最关键阶段为胚胎发育的体节期(somite stage),即妊娠3~8周末。胎儿的一些重要器官,如中枢神经系统、心脏、肠管、骨骼、肌肉等皆发生于不同的体节期,某些药物在此期内与胚胎接触,可能影响这些系统某一器官组织的分化发育,如肢芽、指、趾出现在妊娠第二个月,致畸药物作用于此期,可能造成胎儿完全没有肢体,或指、趾增多或短缺。

1. 已确证有致畸作用的药物

根据对畸形婴儿的母亲在妊娠期用药的调查及动物致畸实验研究资料,已肯定的致畸药物有:

(一)反应停(Thalidomide) 妊娠5~10周应用反应停作为镇静剂及治疗妊娠呕吐等,发现出生的婴儿有较高的致畸率,可引起无肢、无耳、无眼、缺肾、肛门闭锁及心脏缺损等不同的先天性畸形。McCredie⁽⁵⁾分析了反应停的致畸机制,认为与胚胎感觉神经损害有关。

(二)抗肿瘤药 胚胎组织与赘生物相似,对抗肿瘤药特别敏感,如氮甲嘌呤、6-巯嘌呤、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等均可引起胎儿畸形,包括肢芽缺损,中枢神经系统缺损,无肾或无子宫等不同的畸形及流产率增加。抗癌抗生素放线菌素D、细胞分裂抑制剂秋水仙碱、免疫抑制剂硫唑嘌呤等经动物实验,亦证明有致畸作用⁽⁶⁾。在妊娠第16周后应用抗肿瘤药,除氮甲嘌呤外,对胎儿影响不大。

(三)激素类

可的松类皮质激素 动物实验及临床应用大剂量均证明它可引起胎儿腭裂等畸形。并可使出生婴儿体重下降或早产以及死胎。故

在妊娠早期应避免应用大剂量皮质激素⁽⁷⁾。

雄激素与孕激素 妊娠早期应用雄激素及睾丸酮类孕激素如18甲基炔诺酮与炔诺酮,处理习惯性流产,可使女胎男性化,但多局限于外阴,如阴蒂肥大、阴唇粘连等,内生殖器仍正常,其发生率可高达18.3%⁽⁸⁾。

雌性素 在妊娠期长时间应用雌性素,可引起男胎女性化及女胎男性化(反馈引起睾丸酮分泌所致)。据报道⁽⁹⁾,在妊娠早期应用大剂量乙芪酚治疗先兆流产,可能诱发子代成年期阴道腺癌,据调查7个年龄在15~22岁的阴道肿瘤患者,其母在妊娠期均用过乙芪酚。雌性素对男胎的影响还表现在成年时生殖器异常,如附睾囊肿、睾丸营养不良、阴囊硬化,精子形态与数量改变,存活率降低等⁽¹⁰⁾。故在妊娠期应避免大剂量、长疗程应用雌性素。

口服避孕药 孕激素与雌激素合并应用或孕激素单用于口服避孕,在中断服药的同时怀孕,可引起胎儿心血管缺陷,据统计55,280个出生婴儿,先天性心脏病发生率占18.2%,未用药者为7.8%⁽¹¹⁾。此外,胎儿肢体缺损及躯干大血管畸形的发生率亦较高⁽¹²⁾。故应在停止使用口服避孕药2~3月后受孕方为安全。妊娠早期应用这些激素处理流产,特别是在着床后14~60天胚胎椎体发育期应用,可能引起胎儿多种器官畸形,称VACTEL(椎体、肛门、心脏、气管、食道、肢体)畸形⁽¹³⁾。

2. 可能致畸或对胎儿有害的药物

(一)抗癫痫药 患癫痫病孕妇在妊娠早期应用苯妥英钠,或与苯巴比妥合用可引起畸胎⁽¹⁴⁾,包括唇裂、腭裂、心脏缺损、膈疝、腹股沟疝、神经系统及较小骨骼缺损等,其发生率可达24%,较不用该药者高2~3倍。畸胎的发生与母体血浆苯妥英钠浓度有关,故应对孕妇进行血药浓度检测。一般对育龄妇女应适当控制该药的使用。另有报道⁽¹⁵⁾。妊娠早期使用苯妥英钠及苯巴比

妥,与日后儿童患恶性疾病有关(如恶性间质瘤、神经真性瘤),其发生机制可能由于这两药代谢经过环氧化二醇途径,而环氧化物与引起细胞毒及基因突变有关。

此外,在妊娠期应用三甲双酮等抗痫药可致死胎,胎儿心脏缺损,眼与脸形异常及胎儿发育迟缓等,故妊娠期应忌用该药。

(二)其他类药物 据对1,369例正常婴儿与先天性畸形婴儿的母亲在妊娠期用药情况调查,发现具有先天性畸形婴儿的母亲多数用过以下药物⁽¹⁶⁾:阿斯匹林、抗酸药、右旋苯异丙胺、巴比妥类、止咳药、铁制剂、磺胺类、烟酰胺等。

已有报道,妊娠早期口服抗血凝剂华法令(苡丙酮香豆素)可引起胎儿面部畸形、指缺损、眼异常(视力减退、白内障等)⁽¹⁷⁾。应用安定可使腭裂及唇裂的发生率增加四倍⁽¹⁸⁾,锂制剂可使先天性心脏病发生率提高,应用苯海拉明可能与婴儿腭裂有关⁽¹⁹⁾。此外,口服降糖药、酚噻嗪类三环类抗抑郁药及氯喹均可能致畸。复方新诺明在治疗量虽未证明对胎儿有害,但其中所含TMP为叶酸拮抗剂,在妊娠期应避免使用。孕妇长期与低浓度挥发性麻醉药接触(如手术室护士及麻醉师)易致流产与先天性畸形⁽²⁰⁾。

3. 致畸药物的作用机制⁽²¹⁾

药物引起先天性畸形的机制,包括对胎儿的直接毒性(如反应停)与间接损害。后者由于改变了胎儿的代谢(如氨甲喋呤)或内分泌平衡(如性激素);影响母体的营养、生化过程或内分泌和胎盘,如可的松引起腭裂是由于降低了羊水的容积,结果使胎头弯曲,舌头妨碍了腭的关闭;具有螯合作用的药物,如水杨酸类、苯妥英、可的松等可能通过螯合骨胶原合成与成熟有关的酶系所需的金属离子,如锌、铜、钴、铁等,可造成胎儿骨骼系统与血管畸形及腭裂、唇裂等。

引起畸胎的一般机制是药物与其它因素

损伤感觉神经通路或神经嵴,而感觉组织的功能是正常生长发育所必需的。不同药物的致畸作用并非简单机制,尚有待于阐明。

三、妊娠中、末期用药对胎儿的影响⁽²²⁾

妊娠三个月以后,胚胎分化发育完成,药物与胎儿畸形的关系较少,但仍可影响肢体、器官组织的正常发育。在妊娠末期应用某些药物,由于药物毒性,使胎儿中毒甚至造成死胎,或影响出生后存活,尤以早产儿。一般情况下宜少用药物,若病情需要,则应慎用。

1. 用于感染性疾病的药物

(一)四环素类 能进入并浓集在胎儿的骨骼与牙齿等处,并与该处Ca螯合成复合物,使牙齿珐琅质永久性黄染与发育不全,尚可引起骨骼生长可逆性损害,特别是早产儿。

(二)氨基甙类 能损害胎儿迷路及听神经,仅在母亲患了严重感染性疾病,而其他毒性小的药物无效时慎用这类抗菌素。

(三)氯霉素 在妊娠末期,接近分娩前使用该药,危险性较大,因胎儿代谢机能未臻完善,血中高浓度氯霉素可导致新生儿循环衰竭(灰婴综合征)。在妊娠早期应用虽未发现对胎儿有损害,但在细胞分裂中能抑制蛋白质合成,最好避免应用。

(四)磺胺类 在血浆中与蛋白质广泛结合,其中不少化合物排泄较慢,进入胎儿体内,它们可从蛋白结合部位置换胆红素,或与不完善的肝酶竞争胆红素的代谢。在妊娠晚期应用这类药可滞留到新生儿,并可导致严重黄疸与脑核黄疸,应避免使用。

(五)抗疟药 氯喹可能引起耳蜗前庭及视网膜损害,在妊娠期仅限于必要时使用。伯氨喹对6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏者易产生溶血等不良反应。妊娠后期应用奎宁可引起耳毒性与新生儿血小板减少。

2. 抗甲状腺药与碘剂

在妊娠第14周,胎儿甲状腺内碘浓集,

第15~19周有可能合成有机碘化合物,此妊娠期应用抗甲状腺药,由于代偿机制可引起胎儿出生时甲状腺肿,致使气管受压造成胎儿出生时呼吸窘迫而死亡。放射性碘可引起胎儿甲状腺永久性损伤。在咳嗽药中常含碘化钾,孕妇应用这类制剂,能引起胎儿先天性甲状腺肿大与低甲状腺素综合征。

3. 抗凝血药与其它引起出血的药物

胎儿对华法令等香豆素类抗凝药物特别敏感,低于母体有效剂量时,已能干扰胎儿凝血酶元的合成,引起胎儿或新生儿出血甚至死亡。孕妇选用肝素较为安全,因不易透过胎盘。

在妊娠末期应用大剂量水杨酸类、异丙嗪、苯妥英钠、苯巴比妥、噻嗪类利尿药可使新生儿血小板减少及其他凝血因子缺乏,导致新生儿出血,通常出血部位在颅内、胸腔,给予Vit K可以预防。

4. 心血管系统药物

妊娠末期应用神经节阻断类抗高血压药,可引起新生儿低血压及麻痹性肠梗阻等。在分娩前几天应用利血平可使胎儿心动过缓,体温过低及鼻塞,继而发生新生儿呼吸困难。在妊娠期应用心得安等 β -受体阻滞剂,可引起胎儿一系列不良反应,包括心肌抑制、心动过缓、低血糖、宫内发育迟缓、胎盘减小等,在近分娩期应用尚可延长产程及使新生儿呼吸抑制。降压药氯苯甲噻二嗪(diazoxide)将影响胎儿头发的生长,这一作用可延续到婴儿出生12个月以上。患先兆子痫的孕妇,以氯甲噻唑(Chlormethiagole)与氯苯甲噻二嗪合用,可引起新生儿低血压及呼吸抑制,并可能由于换气不足而死亡⁽²³⁾。

5. 降糖药

口服降糖药可引起持久的新生儿低血糖,妊娠末期不应使用。

6. 皮质激素

妊娠期应用强的松龙可使横位产及难产

发生率增加,可能由于糖皮质激素使胎盘发育不全所致,减少该药用量,也不能减少其危害。

四、分娩过程用药对胎儿的影响⁽¹⁾

分娩过程用药常使胎儿生命功能受到抑制,特别是呼吸抑制,需要在出生后立即抢救。所有的麻醉剂、镇静催眠剂、镇痛药、安定剂均易进入胎儿体内,产生与母体同样的影响,而且胎儿和新生儿对中枢神经系统药物比成人更敏感,这是由于髓磷脂的缺乏,血脑屏障对药物的通透性比成人高。

局部麻醉药中,利多卡因、丙胺卡因、卡波卡因等属于酰胺类结构,分娩时作区域麻醉,可通过胎盘进入胎儿体内,且不易被胎儿肝脏所代谢,滞留时间较长(超过100分钟)常可引起胎儿心动过缓等不良反应。其中卡波卡因尚可引起新生儿呼吸衰竭、震颤、胎粪滞留,代谢性酸中毒等征候。普鲁卡因等酯类结构的局部麻醉药易于水解,很少穿透胎盘进入胎儿体内。如在蛛网膜与硬膜外麻醉时,也常发生胎儿心动过缓,其发生率、程度及持续时间与所用麻醉药的浓度有关。

骨骼肌松弛药脂溶性低且带极性,一般不易通过胎盘,若大剂量亦能进入胎儿体内,可致出生时呼吸麻痹。

五、孕妇吸烟、饮酒对胎儿的危害

据报道⁽²⁴⁾,吸烟母亲的后代先天性心脏病的发生率为7.3%,较不吸烟者增加近一倍。如果将母亲的年龄、经产情况、种族、社会情况加以控制,每日吸烟量与婴儿出生死亡率有关。吸烟每日少于1包,婴儿出生死亡率为20%;多于1包者,则婴儿出生死亡率为35%。孕妇吸烟与自然流产、早产、胎盘早剥、死胎,前置胎盘,胎膜早破裂,胎儿呼吸频率低等均有关。

孕妇饮酒与畸胎有关,据报道⁽²⁵⁾重度饮酒者(平均每日纯酒精164ml),所生婴儿32%先天性畸形,中度饮酒者畸胎发生率

为14%，有节制饮酒者畸胎占9%。主要的畸形为唇裂、颅、肢、心脏、内脏缺损，脑发育不全等。母亲有慢性酒精中毒症者出生的新生儿，可能出现戒断症状，包括震颤、自发动作、角弓反张、腹胀，过敏等酒精综合征。

结 语

虽然到目前为止已累积了不少有关药物对胎儿影响的知识，但这方面的资料还很不完善，多数是临床调查所得，尚有待于系统的研究，并从致畸机理上予以阐明。为了保证胎儿的优生，尽力减少和避免药物致畸给下一代带来种种严重危害，现有的有关药物对胎儿影响的资料，可作为临床用药的参考。一般说来，在整个妊娠期，尤以妊娠的初始三个月内，最好不用药或尽量少用药，若因病情需要亦须权衡利弊予以慎用。对于使用口服避孕药的妇女，在需计划生育时，需在停止使用避孕药后三个月怀孕，对胎儿较为安全。

参考文献

1. Ashton C H : Disorders of the Foetus and Infant, In Textbook of Adverse Drug Reactions, p 64~78, Oxford, 1977
2. Hill R M: Drug 17 : 182~197, 1979
3. Perucca E. et al: Clinical Pharmacokinetics

(紧接第15页)心、肝、肾等夹杂症的各期血吸虫病。

此次我们在常山县试用此药治疗297例少年及儿童慢性血吸虫病，药物总剂量为70mg/kg，比成人总剂量增大10mg/kg。在治疗过程中，有6例系4岁以下的儿童，由于不愿吞服药片，而采用嚼碎药片后吞服，亦未见发生不良反应。在治疗过程中，药物的副反应很轻微，仅有9例(3.1%)有轻度的消化道反应，对心、肝、肾等主要脏器，均未出现异常的变化。

- 7 : 336~352, 1982
4. Forfar J O; Prescribers J 13 : 130, 1973
5. McCredie J; Lancet 2 : 1058, 1973
6. Sokal J E, et al; J Am Med Ass 172 : 151, 1960
7. Karnofsky D A; Ann Rev Pharmacol 5 : 447, 1965
8. Singh S, et al; Newethic Med Progr 10 : 150, 1973
9. Herbst A L, et al; New Eng J Med 284 : 878, 1971
10. Henderson B E, et al; Pediatrics 58 : 505, 1976
11. Heinonen O P, et al; New Eng J Med 296 : 67, 1977
12. Janerich D T, et al; Ibid 291 : 697, 1974
13. Nosa J J, et al; Lancet 1 : 941, 1973
14. Loughnan P M, et al; Ibid 1 : 70, 1973
15. Blattner W A, et al; J Am Med Ass 238 : 334, 1977
16. Nelson M M, et al; Brit Med J 1 : 523, 1971
17. Shaul W L, et al; Am J Obstetrics and Gynecology 127 : 191, 1977
18. Safra M J, et al; Lancet 2 : 478, 1975
19. Saxen I; Ibid 1 : 407, 1974
20. Kyegombe P; Ibid 11 : 109, (1975b)
21. Sullivan F M; Proc Roy Soc Med 63 : 1252, 1970
22. Stirrat G M, et al; Prescriber J 13 : 135, 1973
23. Johnson R D, et al; Brit Med J 1 : 943, 1976
24. Fedrick J, et al; Nature 231 : 529, 1971
25. Ouellene E M, et al; New Eng J Med 297 : 528, 1977

至于粪孵考核结果亦很满意, 3个月后的粪孵阴转率为99.3%, 6个月后为94.9%, 1年后为96.9%。与各地报道的结果相一致^(2,3)。因此, 此药对儿童期血吸虫病亦可适用, 值得今后推广使用。

参考文献

1. 肖树华：国外医学参考资料（寄生虫病分册）
6：241，1978
2. 南方十三省、市、自治区血吸虫病研究委员会吡喹酮协作组：中华医学杂志 60（3）：129，1980
3. 徐肇明等：中华内科杂志 20（7）：385，1981