

妊娠中抗生素的应用

K. A. Hamod和V. A. Khouzami

抗生素在妊娠期内使用广泛。但在妊娠变动状态下，有关抗生素的药物动力学变化的知识却是有限的，而可能使胎儿致畸的情报资料也较少。

1、妊娠期内的抗生素动力学

妊娠期内药物动力学的变化由几种因素造成(表1)。由于肾血流量和肾小球过滤率增高的母体肾功能亢进，结果在尿中药物通过肾脏排泄的也较快。在妊娠后期，母体血管内容量增大也是影响抗生素治疗的药效学的另一因素。如对怀孕妇女和非怀孕妇女给予同一剂量抗生素，则怀孕期由于药物分布

在一个较大的血管容量内，血药浓度即较低。

胎儿—胎盘单元对母体抗生素血清浓度也有影响。多数抗生素的游离循环部分可透过胎盘，致使母体内药物未结合部分的血药浓度降低。出现胎盘转运通路的机理为单纯性弥散，而它本身也受到药物分子的大小、脂溶性、离解度与蛋白结合率以及妊娠期内胎盘出现的代谢和功能变化的影响。凡抗生素分子量小、脂溶性高及蛋白结合率低者，就容易通过胎盘而弥散。随着妊娠过程的进展，沟通母体与胎儿间的微血管的组织层愈来愈薄，也就有可能使胎盘转运药物的速率大大加快。

表1 妊娠期生理改变对抗生素动力学的影响

生理性变化	对抗生素动力学的影响
母体肾功能亢进	肾清除率增高
母体血管内容量增大	母体血药浓度降低
药物经胎盘转运	母体血药浓度降低
	药物输注胎儿组织
随妊娠进程胎心—母体屏障变薄	胎盘转运弥散增大
胎儿肝功能减退及血脑屏障渗透度增高	胎儿药物毒性增大

抗生素在胎儿体内的峰浓度通常较母体达到的低些。这是因为母体内抗生素只有游离部份才能通过胎盘而弥散。胎儿软组织内药物的分布也是有差别的。血流进入胎儿的脑、肾比肺部丰富得多，所以在这些部位内的组织药物浓度就较高。整个妊娠过程，胎儿的血流循环模式也有变化。例如胎儿脑部在妊娠初期比之临产期时有更多的心输出量供应。在妊娠不同阶段，一种给定的药物在

组织内的浓度就会造成差异。

抗生素最终自胎儿的尿中排出，而在羊水中呈现有效浓度，不同种类的抗生素在羊水内出现的快慢，主要视胎盘转运弥散的速率、胎儿血清蛋白结合量和胎儿的酶与肾功能的适度情形而定。一般需经过几个小时羊水中抗生素方达到有效水平。抗生素在剖腹产时预防给药之所以有时失效和所谓“胎内”治疗之所以有时失灵，这一延迟可以解

释部份原因。

2、对胎儿的不良反应

任何临床医师想要了解妊娠期内使用抗生素可能发生危害的资料，则“妊娠安全用药尚未确立”很值得铭记。给孕妇开写抗生素，相当大一部份给胎儿分享，这就发生一个合理用药的问题。着床前期（受孕后的头14天），胚胎对外源性毒物具有相当的抗拒性。此期内若遭损伤，结果常致死亡，随后引起流产。

致畸性是指一种外界物质可引起胎儿生下就有明显可见先天性畸型的性能。通常由于受孕后15至55天的胚胎期内服用某一药物所引起。妊娠期应用抗生素后是否会发生先天性畸型，则与Eriksson氏等所列举的四项致畸原则的相互影响有关。此即：抗生素

的性质及其对胎儿的可接近性、作用的时间、服用剂量的大小和持续时限及胎儿的遗传组成。在妊娠第二和第三期内，药物对胎儿毒性的主要后果是胎儿生长和发育异常。胎儿的肝脏酶结合功能不良，再伴随血—脑渗透性增高，此期内就容易受到抗生素的毒害（表2）。虽然许多器官先于此期业已形成，但应记住中枢神经系统、生殖器官及牙齿等组织尚待继续成熟，因此对药物的毒性作用特别敏感。

由于所述复杂的技术性和合理用药的问题，有关妊娠期药物动力学可用的数据是有限的。多数研究都在流产及剖腹产时进行的，而且限于对某一特定抗生素进行胎盘转运通路的研究。当对这些研究成果进行评价时，务须切记所获数据并不能真正代表妊娠过程的各个阶段。

表 2 妊娠期使用抗生素对胎儿的主要不良反应

药 物	对胎儿及新生儿的不良反应
磺 胺 类	骨质畸型(动物实验)
青 霉 素 类	脑 核 性 黄 疸
四 环 素 类	无 报 导
氨基糖甙类	骨 骼 生 长 迟 缓
头 孢 菌 素 类	牙 齿 呈 色 及 牙 釉 质 发 育 不 全
氯 霉 素	耳 毒 性 (仅 链 霉 素)
红霉素及林可霉素	未 有 报 导
	灰 婴 综 合 症
	未 有 报 导

3、妊娠期常用的抗菌剂

(1) 磺胺类 为治疗妊娠早期尿路感染的第一线药物易通过胎盘，胎儿血浆浓度可高达母体血浆的50—90%。Ylikorkala等对10名流产妇女作了TMP~SMZ药物动力学的研究，发现母体的血药浓度与非怀孕女不相上下。然而在孕妇血清内此复方药物消除半寿期较短，而且TMP从母体血清的消除比SMZ快得多。

TMP - SMZ及长效磺胺类药物可引起先天性异常在动物实验已有报道。例如给孕鼠大剂量服用，其后代会出现腭裂及其它骨骼异常情形。但在妊娠头三月期内使用磺胺类后，人类1,455例婴儿却无一例发现有畸型。患有6 - 磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏症的妇女也应禁用磺胺类。对这些人仅服一剂的毒性也足以发生红细胞溶血。

磺胺类药物纵对宫腔内的胎儿无明显损害，但在新生儿血液中存在却能产生有害的

作用。磺胺类跟蛋白结合部位胆红素发生竞争，使血清内的游离胆红素浓度增高，而致新生儿增加脑核性黄疸的危险。有鉴于此，一旦胎儿获得生机，建议在妊娠第三期宜选用合适的抗生素取代。

(2) 青霉素类 青霉素类可能是妊娠期内使用最广泛的一类抗生素，对孕妇及胎儿安全范围大，又无毒性。青霉素也是治疗许多细菌性感染如淋症和梅毒等的首选药物。氨苄青霉素则为治疗孕妇上、下段尿路感染最常用药物之一，对临产妇女应用磺胺类药物禁忌时尤为适宜。“围产科研协作规划”调查了3,546名母亲在妊娠头三个月应用青霉素类衍生物，结果无致畸效应发现。青霉素相当安全，故对该类抗生素药物动力学的研究也比较彻底。有些研究表明，整个妊娠期间与非孕期相比，此类药物的血清浓度都偏低，而肾清除率则偏高。

对本类药物的胎盘转运通路亦作了详尽的研究。从有些研究获得的数据表明，母亲应用蛋白结合率高的青霉素类如苯唑青霉素、邻氯青霉素、双氯青霉素、乙氧萘青霉素，较之选用低蛋白结合率的青霉素类如氨苄青霉素与甲氧苄青霉素，结果是胎儿组织及羊水中的药物浓度皆偏低。

(3) 四环素类 四环素类对淋病、梅毒及肾盂肾炎等多种感染可能具有临床疗效，但在妊娠期不宜推荐使用，因对胎儿及母体均有不良反应。“围产科研协作规划”对341名妇女头三个月应用过四环素并未发现致畸危险。四环素类极易通过胎盘，由于同钙螯合而牢固地同正在生长的骨骼及牙齿结合，这会使胎儿的骨骼发生异常、牙齿着色和釉质可能发育不全。使牙齿产生黄棕斑渍常发生在怀孕第二个三月24周后，而骨质结合早在妊娠头三个月即能发生，用过四环素治疗的早产儿抑制骨骼生长特别常见。

(1) 氨基糖甙类 本类药物亦属

常用，常单独使用或与青霉素和/或氯洁霉素合并应用以治疗产后子宫内膜炎、脓毒性流产或羊膜炎。本类药物经动物试验表明无致畸作用。在妊娠第一期应用链霉素生下的135个婴儿皆未发现有致畸情况。本品确定为胎盘转运，据报道胎儿的血清浓度仅为母体浓度的20~35%。本类药物在母体内的血药浓度，妊娠期总比非妊娠期为低。该项数值系从不同年令的孕妇正常生产或剖腹产及子宫切除等病例取得的。

Conway氏等证实母亲妊娠时长期应用链霉素治疗结核病，则对儿童发生明显的耳毒作用。听觉功能丧失虽与剂量有关，且其他氨基糖甙类尚无报道，但这些药物尽可能在妊娠期禁用。若严重感染因细菌对低毒药物有抗药性而需采用时，应尽可能限制在短期使用，并须密切监测母体的血药浓度。

(5) 头孢菌素类 产科应用头孢菌素类也很广泛，例如在剖腹产用作预防药物及治疗脓毒性流产、肾盂肾炎及羊膜炎等。由于本类药物相当新，“围产科研协作规划”尚无可能致畸的资料提供。

母体孕期时的血药浓度仅能达到非孕时的部份水平。这一情况不仅在一些有确效的头孢菌素类药物，如头孢力新(Cephalexin)、噻孢霉素(Cephalothin)、唑啉头孢菌素(Cepazolin)是如此，而更新的如噻吩甲氧头孢菌素(Cephoxitin)、头孢雷定(Cephradin)、呋肟孢菌素(Cefuroxime)也属如此。

本类药物胎盘转运相当迅速，胎儿的软组织及羊水内都可达到足够的杀菌浓度，大剂量多次快速给药，业已证实比之静脉连续滴注同剂量药物，在胎儿血清和羊水中更可获得较高的药物水平。

噻吩甲氧头孢菌素为耐 β -内酰胺酶的化合物，治疗单纯性淋球菌宫颈炎及能产生青霉素酶的淋病奈瑟氏菌等症具有良效。噻孢霉素用以治疗妊娠肾盂肾炎经证明与氨苄

青霉素和氯霉素同效。

(6) 红霉素类 红霉素可代替青霉素作为首选药物用以治疗孕期淋症或梅毒。除无味红霉素外,余者相对无毒。无味红霉素在孕期内使用曾发生临床症状不显的逆转肝毒性。如能使尿液充分碱化,红霉素也可用作妊娠期尿路感染的优良代替药物。红霉素硷及其盐类在孕妇胃肠道吸收并不恒定,它的胎盘转运也无法预言。孕期用药后,母体及胎儿的药物浓度皆属偏低,而且也随个体而异。基于这种原因,建议母体应用红霉素治疗梅毒者,其新生儿则应用青霉素。

(7) 氯霉素 本品特别适用于治疗厌氧菌感染,不过氯霉素可引起药源性再生障碍性贫血,故任何时候应用本品必须密切监测血象。新生儿应用氯霉素会发生“灰婴综合症”,这一毒性据信与剂量及新生儿酶系统尚未相当成熟有关。

Plomp 等人发现本药在孕妇体内的血清浓度与未怀孕者无何不同。而且胎盘转运也有报道,胎儿血药浓度为母体的30~80%。鉴于氯霉素对新生儿特别是早产儿具有毒性,一旦胎儿获得生机,宜择合适的抗生素取代而不用氯霉素。

(8) 林可霉素 林可霉素对许多需氧的革兰氏阳性球菌有特效,对脆弱杆菌及其他厌氧菌感染也有极好的疗效。应用本品最大缺点为常伴有腹泻,高达治疗病人的20%。其中半数是由于肠内菌丛失调而继发腹泻,其余半数则是由于患假膜性小肠结肠炎。该肠炎可致命,故一旦发现腹泻,必须

迅速诊断并立即停药。由于这一严重副作用,故本药应严格控制,只限于治疗临产时认为是由于厌氧菌所致的产科感染才用。

本品在孕妇体内的血清浓度与未怀孕妇女相等,而药物血清半寿期在孕妇较短。本品容易通过胎盘转运,胎儿组织可达适当的水平。不过动物实验表明,本品用以治疗妊娠梅毒不及青霉素有效。

(9) 甲硝唑(灭滴灵) 妇产科用以治疗阴道滴虫及产后子宫内膜炎。美国自本品供应以来对孕期使用一直存在争论。实验室研究表明,大剂量长期使用,在小白鼠患肺腺瘤和大白鼠患乳房癌、肝癌的发生率都有增长,与动物致癌相关连的Ames氏试验表明,本品可致细菌突变。因此如在孕期内应用,可能会有胎盘转运致癌的潜在危险。但从许多前瞻性和回顾性研究表明,无论母亲怀孕早期或后期施用本品,其新生儿中发生先天性缺陷的事件并无明显增加。当然要搞清楚本品潜在在不良反应的一切疑问,尚需进一步做好更多数量病人的对照试验。在未取得最终结论前,除非绝对必需,本品妊娠期内避免使用为宜。

抗生素在妊娠期内是广泛使用的。由于孕妇特别容易患阴道酵母菌感染,故在治疗期间,建议宜应用抗真菌药物,以事预防。

(参考文献56篇,略)

[Drug use in Pregnancy 《妊娠中药物的应用》, P·31—38, 1982 (英文)]

孙琴娟译 张紫洞校

维生素C的大量摄取

岩尾裕之 (日本,营养指导研究所所长)

编者按:

维生素C缺乏症是人类已知的最古老疾病之一,这在13世纪就有明确的记载。虽说应用水果、果汁和蔬菜预防坏血病在几百年前就已知道,但真正的进展和理解却是最近的事。从其活性物质分离以来,也不过50多年,然后迅速完成了结构验证和实验室合成,及至1934年才有第一批50公斤的工业产品。为了满足