

前 言

妇产科疾病直接关系到广大女性的生命健康与家庭福祉，其诊疗过程兼具高度的专业性与独特的生理复杂性。随着生育政策的调整、全民健康意识提升及辅助生殖等技术创新发展，妇产科药物治疗面临着新的机遇与挑战。妊娠期与哺乳期特殊的生理状态、内分泌系统的精密调控机制，以及肿瘤治疗与生育力保护之间的平衡需求，均对临床药学服务的精准化与个体化提出了前所未有的更高要求。基于循证药学的科学化、规范化、个体化治疗，已成为保障母婴安全、提升女性生存质量的核心要素，同时也是推进“健康中国”战略实施的重要实践环节。

为此，我们组织编写了本教材《妇产科疾病药物治疗学》。作为“临床药物治疗学系列教材”的重要组成部分，本书紧密围绕五年制临床药学专业本科生培养目标，系统构建从基础理论到临床实践的知识体系。全书以女性生殖系统生理特点及妊娠期药动学特征为基础，系统阐述妇产科合理用药原则，并分章深入探讨避孕管理、妊娠期特有疾病、分娩期急症、生殖内分泌疾病、妇科肿瘤及不孕症辅助生殖等领域的药物治疗策略与药学监护要点。为促进理论知识向实践能力的转化，各章节均设有“临床案例”板块，通过真实场景模拟，引导学生综合运用药物作用机制、临床治疗指南与患者病理生理及社会心理因素，培养其制定个体化治疗方案、评估疗效风险、实施全程药学监护的核心专业能力。

临床案例教学是本教材的特色创新设计。所选案例注重典型性与启发性，涵盖常见疾病、多发疾病及部分疑难复杂情境。通过案例分析与讨论，学生能够更直观地理解如何在妊娠期等特殊生理状态下权衡治疗获益与潜在风险，掌握疾病不同阶段的治疗方案调整策略，并学习在多学科协作团队中充分发挥药学的专业价值。我们期望通过这种以问题为导向的教学设计，有效培养学生面对复杂临床决策时的批判性思维与解决实际问题的实践能力。

妇产科药学领域发展迅速，新的循证证据、创新药物及先进理念不断涌现。尽管在编写过程中我们力求内容的科学性、前沿性与实用性，但仍可能存在疏漏与不足之处。我们真诚恳请使用本教材的师生、临床同仁及广大读者不吝赐教，提出宝贵意见与建议，以便在后续修订中不断完善教材内容。

最后，谨向所有参与本教材编写的专家学者、临床药师、教育工作者及编辑团队成员致以最诚挚的感谢！愿本书能够成为临床药学专业学生探索妇产科合理用药领域的重要学术工具，助力他们在未来守护女性健康的专业实践中，提供更加科学、精准、人性化的药学服务，共同为推动我国妇产科药物治疗水平提升贡献专业力量。

主 编
2026 年 1 月

目 录

第一章 概述	1
第一节 女性生殖系统生理	1
第二节 妊娠期和哺乳期患者的药动学特点	5
第三节 妇产科合理用药	8
第二章 避孕药	13
第一节 激素避孕药的研发历史及进展	13
第二节 避孕药的合理应用	14
第三章 妊娠期疾病的药物治疗	19
第一节 妊娠期高血糖	19
第二节 妊娠期高血压疾病	24
第三节 妊娠期肝内胆汁淤积症	36
第四节 妊娠合并缺铁性贫血	40
第五节 妊娠剧吐	43
第六节 妊娠合并甲状腺功能疾病	50
第四章 分娩期疾病的药物治疗	61
第一节 早产	61
第二节 子宫颈成熟与引产	69
第三节 分娩镇痛	74
第四节 产后出血	79
第五章 生殖内分泌疾病的药物治疗	90
第一节 痛经	90
第二节 闭经	98
第三节 异常子宫出血	104
第四节 多囊卵巢综合征	114
第五节 经前期综合征和经前期焦虑障碍	128
第六节 性早熟	138
第六章 子宫内膜异位症和子宫腺肌病的药物治疗	146
第一节 子宫内膜异位症	146
第二节 子宫腺肌病	154
第七章 妇科肿瘤的药物治疗	156
第一节 子宫颈癌	156
第二节 卵巢癌	167
第八章 不孕症和辅助生殖技术	179
第一节 不孕症	179
第二节 辅助生殖技术和促排卵药物的合理应用	187

第一章 概 述

第一节 女性生殖系统生理

一、月经及月经周期的调节

（一）月经的定义

1. 月经 (menstruation) 是指伴随卵巢周期性变化而出现的子宫内膜周期性脱落及出血，是生殖功能成熟的标志之一。第一次月经称作初潮，一般发生于 13~14 岁，也有见于 11 岁前或者是 16 岁后的情况。月经初潮的时间一般与遗传因素密切相关，同时，营养、体重、生活习惯等也是重要的影响因素。

2. 月经周期 月经出血的第 1 日为月经周期的开始，与次月月经出血第 1 日的间隔为月经周期 (menstrual cycle)，不同的女性月经周期的时间存在一定的差异，但是一般为 21~35 天，平均 28 天。月经的持续时间一般为 2~8 天，平均 4~6 天，月经量一般为 20~60mL，超过 80mL 为月经过多。

（二）月经周期的调节机制

月经周期的调节机制十分复杂，主要涉及下丘脑、垂体和卵巢。下丘脑分泌促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH)，刺激垂体前叶分泌卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)，FSH 和 LH 调节卵巢性激素（雌激素和孕激素）的分泌，雌激素和孕激素又可反馈性调节下丘脑和垂体的激素分泌。下丘脑、垂体及卵巢三者相互协调，保证神经内分泌系统的稳定性。因此，这一调节系统也被称为下丘脑-垂体-卵巢轴 (hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPO 轴)。

下丘脑分泌 GnRH，使垂体 FSH 分泌增多，促使卵泡发育，分泌雌激素，子宫内膜发生增生期改变。雌激素逐渐增多，负反馈下丘脑，抑制 GnRH 分泌，使垂体 FSH 分泌减少。卵泡逐渐发育成熟，雌激素水平逐渐升高，并在排卵前达到第一个高峰，对下丘脑和垂体产生正反馈，形成 LH 和 FSH 高峰，两者协同促使排卵。排卵后 LH 和 FSH 急剧下降，在低水平 LH 和 FSH 的作用下，黄体形成并逐渐发育成熟。黄体主要分泌孕激素，促使子宫内膜发生分泌期改变。排卵后 7~8 天，黄体分泌的孕激素和雌激素达峰值，其负反馈使垂体 FSH 和 LH 分泌减少，黄体开始萎缩，雌孕激素分泌减少，子宫内膜剥脱，月经来潮。雌、孕激素的减少解除了对下丘脑、垂体的负反馈，GnRH、FSH 分泌增加，卵泡开始发育，下一个月经周期开始。

二、受精及妊娠

1. 受精 主要是指男性精子与女性卵子结合的过程，通常发生在排卵后的 24 小时内，整个过程大约需要 24 小时。受精过程包括精子的获能、顶体反应、透明带反应、卵子的激活和合子的形成。受精卵的形成标志着新生命的开始，随后受精卵在输卵管内移动，发育成囊胚，并在子宫内膜上着床，继续发育成胎儿。

2. 受精卵的发育、输送和着床 受精后约 30 小时，受精卵开始进行第一次有丝分裂，形成 2 个细胞。受精后 40~50 小时，受精卵继续分裂，形成 4 个细胞。受精后 50~60 小时，受精卵进一步分裂，形成 8 个细胞。受精后约 72 小时，受精卵分裂形成 16 个细胞，此时称为桑葚胚。受精后第 4 天，桑葚胚继续发育，细胞数量增加，形成早期囊胚。囊胚由内细胞团（将来发育成胎儿）和滋养层细胞（将来发育成胎盘）组成，中间充满囊胚腔。受精后第 5~6 天，早期囊胚进一步发

育,形成晚期囊胚,此时囊胚的滋养层细胞开始分化,形成合体滋养细胞和细胞滋养细胞。受精后第5~6天,晚期囊胚开始着床。这一过程需要满足多个条件,包括透明带的消失、滋养细胞的分化、子宫内膜的协同发育及足量的孕酮(progesterone, P)支持。这些条件共同作用,确保受精卵能够成功着床并继续发育成健康的胎儿。

孕周是指从末次月经(LMP)的第一天开始计算的,整个孕期约为40周(280天)。妊娠10周或受精后8周的人胚为胚胎,是形成器官分化的关键时期;妊娠11周或受精后9周,逐渐形成胎儿,并且步入成熟阶段。在妊娠12周后,胎盘形成。胎盘是母体与胎儿进行物质交换的重要场所,同时可以提升防御和免疫功能。这一过程需要孕妇在整个孕期注意营养摄入,避免不良因素的影响,以确保胎儿的健康发育。

三、妊娠期妇女的生理变化

妊娠后,母体为了适应胚胎和胎儿生长发育的需要,在胎盘产生激素的参与和神经内分泌的影响下,体内各系统发生了一系列适应性的生理变化。

(一) 循环系统及血液的变化

1. 心排血量 在妊娠循环系统当中,心排血量的改变是最为重要的特征,其可以为胎盘、子宫及乳房等提供足量的血流供应。在妊娠8~10周的时候,心排血量会逐渐增加。在妊娠32~34周的时候,逐渐达到顶峰,持续至分娩。在妊娠的过程中,心脏会出现向左、上、前移位的情况,其中,心尖搏动会出现左移的情况,通常左移1~2cm。此时,心浊音界稍扩大,心脏容量至妊娠末期约增加10%~15%。

2. 血压 在妊娠的早中期,血压会出现降低的情况,在妊娠的晚期,则会出现轻度升高。一般而言,在妊娠期,收缩压并无显著变化,舒张压主要受到周围血管扩张或血液稀释等方面的影响,出现一定程度的降低。此外,胎盘导致的动静脉短路,也会使血压出现一定程度的降低。孕妇体位的变化会对血压产生影响,其中,坐位的时候相较于仰卧位略高。在妊娠晚期,处于仰卧位的情况下,会导致下腔静脉受到子宫压迫,人体的回心血量及心排血量出现一定程度的减少,而使血压也降低,从而形成仰卧位低血压综合征。此时,如果采用侧卧位,可有效地解除子宫压迫,改善血液回流。

3. 血容量 妊娠期血容量会出现一定程度的增加,对于保证胎儿生长发育及适应子宫胎盘、组织器官具有重要意义。一般在妊娠的6~8周,血容量开始增加,在32~34周达到峰值,此时血容量增至正常量的140%~145%,平均增加约1450ml,维持此水平直至分娩。一般来说,血浆增加多于红细胞,从而导致血液稀释。

4. 血液 妊娠期静脉血液淤滞、血管壁损伤都可能导致出现血液高凝的现象,由此而致妊娠期出现较高的血管栓塞风险,与未妊娠相比,风险增加4~5倍。妊娠期,下肢静脉压显著升高,加之增大的子宫压迫下腔静脉,导致下肢出现一定程度的水肿,引起痔疮、静脉曲张等,此外,也会一定程度上使深部静脉发生血栓的风险增加。这些变化,会使得胎盘剥离面血管出现血栓,这也是能够有效预防产后出血的重要机制。在胎儿娩出2~4周后,凝血因子水平逐渐恢复到正常。

(二) 泌尿系统的变化

妊娠期肾脏略增大。肾血浆流量(renal plasma flow, RPF)及肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)于妊娠早期均增加,整个妊娠期维持高水平。与非孕时相比,RPF约增加35%,GFR约增加50%。这些变化导致代谢产物如尿素、肌酐的排泄增多,其血清浓度低于非孕期。经过肾脏排泄的药物,如 β -内酰胺类抗生素等,也会出现一定程度的排泄量增加。RPF与GFR均受体位影响,孕妇处于仰卧位时,尿量增加,尤其夜尿频繁。肾小球滤过率增加而肾小管对葡萄糖的重吸收能力未相应增加,约15%的孕妇会出现餐后糖尿。

（三）呼吸系统的变化

为了能够最大限度地保障孕妇及胎儿氧气供应，孕妇的耗氧量会显著增加（10%~20%）。为满足氧需求，肺通气量可代偿性增加约 40%，导致动脉血氧分压（ PO_2 ）轻度升高（约 92mmHg），同时动脉血二氧化碳分压（ PCO_2 ）出现代偿性降低（通常降至 32mmHg）。肺泡换气量也会增加，这对于胎儿血中的 CO_2 排出具有重要意义。在妊娠期，呼吸次数并不会出现明显的变化，一般在每分钟 20 次以内，但是呼吸程度会逐渐增加，残气量会逐渐减少约 20%；上呼吸道黏膜出现一定程度的增厚，轻度充血、水肿，易发生上呼吸道感染。

（四）消化系统的变化

妊娠期，在孕激素作用下，胃平滑肌张力减弱、排空延迟，胃液中游离盐酸及胃蛋白酶分泌减少。肠道蠕动亦减弱，但吸收功能基本不变，对铁、钙的吸收增加。肠蠕动减弱易导致便秘和痔疮加重。

妊娠期肝脏血流量绝对值保持稳定或轻度增加，但其占心输出量的比例相对减少。肝功能无明显变化，但药物代谢酶活性改变显著：CYP3A4、CYP2D6 活性增加，而 CYP1A2、CYP2C19 等活性降低，需据此调整用药剂量。

胆囊在孕激素作用下，胆囊平滑肌松弛，收缩功能减弱，导致排空延迟、残余量增加、胆汁淤积黏稠，从而易于形成胆结石。

（五）内分泌系统的变化

1. 垂体 妊娠期间垂体会逐渐增大，尤其是进入妊娠晚期，腺垂体增生肥大明显。孕期会出现雌激素及孕激素的增加，同时，下丘脑和垂体接收到反馈信号，导致垂体 FSH 和 LH 分泌减少，卵泡不再发育，不再出现排卵的情况。从妊娠 7 周开始，催乳素（prolactin, PRL）会逐渐增加，到达妊娠足月时，分娩后不哺乳者，于产后 2~3 周内降至非孕时水平；哺乳者多在胎儿娩出 3~6 个月以后降至非孕时水平。

2. 肾上腺皮质

（1）皮质醇：妊娠期皮质醇分泌明显增多。进入血液的皮质醇约 75% 与肝脏产生的皮质类固醇结合球蛋白（corticosteroid-binding globulin, CBG）结合，15% 与白蛋白结合，具有活性作用的游离皮质醇仅占 10%。故孕妇无肾上腺皮质功能亢进的表现。

（2）醛固酮：妊娠期醛固酮分泌明显增多，但具有活性作用的游离醛固酮仅占 30%~40%，不致引起过多的水钠潴留。

（3）睾酮（testosterone, T）：妊娠期睾酮分泌增加，孕妇阴毛、腋毛增多增粗。

3. 甲状腺 妊娠期间，甲状腺会因腺组织增生和血管增多而增大，甲状腺激素水平也会发生显著变化。妊娠期甲状腺素结合球蛋白（thyroxine-binding globulin, TBG）显著增加，TBG 的增加导致总甲状腺素（ TT_4 ）和总三碘甲状腺原氨酸（ TT_3 ）水平升高，但游离甲状腺素（ FT_4 ）变化不大。促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）在妊娠早期会因 hCG 的增加而下降，这些变化有助于满足母体和胎儿的代谢需求。孕妇与胎儿体内的促甲状腺激素均不能通过胎盘，而是各自负责自身甲状腺功能的调节。此外，妊娠期和哺乳期禁止使用放射性 ^{131}I 作甲状腺功能测定和治疗，以免对胎儿和婴儿的甲状腺造成损害。

4. 甲状旁腺 随着妊娠的进展，肾小球滤过率和血容量的增加，以及胎儿对钙的需求，会导致孕妇的钙浓度逐渐降低，甲状旁腺素（PTH）浓度逐渐增加，以满足胎儿对钙的需求并维持母体血钙水平的稳定。

（六）新陈代谢的变化

1. 基础代谢率（basal metabolic rate, BMR） 妊娠早期稍下降，于妊娠中期渐增高，至妊娠晚期可增高 15%~20%。

2. 体重 在妊娠期, 12 周内并不会出现体重的变化, 从 13 周开始, 体重逐渐增加, 每周约增加 350g, 在达到妊娠期足月的时候, 体重的增加量会达到 12.5kg。其中乳房增加 0.6~1.3kg, 子宫增加约 1.1kg, 胎盘、羊水和胎儿共增加约 4.8kg, 体液增加约 3.6kg, 血容量增加约 1.5kg。

3. 碳水化合物 在妊娠期, 体内的胰岛功能会出现逐渐活跃的情况, 此时, 分泌胰岛素的量增加, 胰岛素会影响孕妇空腹血糖值, 使其数值存在一定程度的降低。在糖耐量试验中, 血糖增高幅度大并且恢复延迟。在妊娠期注射胰岛素, 其所带来的降血糖效果与非妊娠期妇女相比较差。此时, 胎盘产生的胰岛素酶及靶细胞有拮抗胰岛素的功能, 直接导致在妊娠期间, 对胰岛素的需求进一步增加。

4. 脂肪 妊娠期肠道吸收脂肪的能力增强, 血脂的含量增加, 体内的脂肪出现堆积。同时, 雌激素、孕激素等也会对脂肪代谢产生影响, 使孕妇出现高脂血症。在妊娠期, 孕妇的糖原储备减少, 如遇能量消耗过多时, 则会使大量脂肪被动员出来, 从而导致酮体增加发生酮血症。

5. 蛋白质 孕妇对蛋白质的需要增加, 呈正氮平衡状态。

6. 矿物质 胎儿生长发育及胎盘的形需要大量钙、磷, 应于妊娠 16 周开始进行钙及维生素 D 的补充, 适当地提升血钙值。另外, 胎儿造血及酶合成需要消耗大量的铁, 所以, 孕妇会出现储存铁量不足的问题, 应当补充一定的铁, 否则会导致缺铁性贫血。

四、哺乳期妇女的生理变化

胎盘一旦娩出, 产妇便进入了以自身乳汁哺育婴儿的哺乳期。从胎盘娩出一直到产妇全身各器官(乳腺除外)恢复需要一定的时间, 一般这一时间为 42 天, 称为产褥期。在产褥期, 妇女的生理系统功能同样会出现一定程度的变化。

(一) 乳房的变化

随着婴儿的娩出, 胎盘剥离, 产妇体内的孕激素、雌激素及胎盘生乳素等急剧下降, 催乳素水平显著增高, 刺激产生乳汁。由于周身血液循环, 药物会渗透到乳汁中, 因此, 在服用药物的时候, 应当考虑是否会对婴儿产生影响。

(二) 循环系统及血液的变化

1. 循环系统 当胎盘娩出后, 孕妇子宫-胎盘之间的血液循环会停止, 子宫缩复, 使得大量的血液开始从子宫回流, 参与到体循环当中。组织液由此也开始回收, 在产后的 72 小时内, 血容量会出现大幅度的增加, 一般增加 15%~25%, 在产后的 2~3 周后, 血容量会逐渐恢复正常。

2. 血液 在产褥早期, 血液处于高凝状态, 一直到产后 2~4 周, 凝血酶、纤维蛋白原及凝血酶原会恢复到正常水平。

(三) 消化系统的变化

产后胃肠肌张力及蠕动减弱, 消化能力减弱, 易发生便秘, 约需 2 周恢复。

(四) 泌尿系统的变化

在妊娠期, 孕妇体内水分主要是通过肾脏排出的, 所以, 在产后 1 周, 会出现尿量增加的情况。子宫复旧的代谢产物经尿排出, 故尿中氨基酸、肌酐、肌酸增加, 约 1 周后恢复。

(五) 内分泌系统的变化

在产后, 雌激素及孕激素的水平急剧下降, 一直到产后 1~2 周, 恢复到未孕的水平, 此时, 维持泌乳、排乳的催乳素会显著增加。催乳素会因为是否哺乳而存在一定的差异, 在不哺乳的情况下, 2 周会恢复到正常的水平。哺乳时虽然会出现一定的下降, 但是与非妊娠水平相比, 仍然略高, 在吮吸乳汁的情况下, 催乳素会出现一定程度的增高。

第二节 妊娠期和哺乳期患者的药动学特点

妊娠期和哺乳期妇女各系统发生了一系列生理变化，导致药物在体内的药动学过程亦发生了改变。胎儿及新生儿处于不同的发育阶段，各器官发育尚未完善，妊娠期或哺乳期妇女用药可能影响胎儿及新生儿。由于使用药物制剂存在差异，妇女体质也存在差异，故了解不同阶段妊娠期及哺乳期的药物代谢特点，选择安全、有效的药物，适时适量调整用药，对于保证母婴健康非常重要。

一、药物在妊娠期患者体内的代谢

（一）药物的吸收

妊娠期由于胃肠蠕动减慢，口服药物吸收可能延迟，药物血浆峰浓度可能出现延迟和降低。但由于胃排空时间延长或肠蠕动减少，药物在胃肠道停留时间延长，吸收的总量可能增加。如果出现早期孕吐的情况，还会影响药物吸收，降低药效。另外，妊娠晚期由于子宫压迫，可能出现下肢血液回流不畅，影响药物经皮下或肌肉注射的吸收效率，必要时可采用静脉注射。

在妊娠期，孕激素增加而致胃蛋白酶及胃酸分泌量减少，从而使患者对酸类药物的吸收量降低，吸收周期增长。同时，也会在一定程度上增加肠腔内 pH，使弱碱性药物如镇痛药、催眠药等的吸收增多。但对在肠壁被代谢的药物（如氯丙嗪等），在小肠停留时间越长，进入体循环的药物越少，药效越低。

（二）药物的分布

随着母体血浆容量的增加，妊娠期药物的血浆分布容积也会出现一定程度的增加，药物稀释量增大，因此，对于药物的需求，与非孕期相比，会出现增大。此外，在妊娠期，单位体积内，由于血液稀释，血清蛋白数量降低，尤其是白蛋白数量降低较为明显，加之妊娠期新陈代谢增加，孕妇所需要的能够与白蛋白结合的内源性物质增多，白蛋白与药物结合的能力出现下降。由此，血液当中的游离药物浓度在一定情况下显著增加。组织间或者是通过胎盘的相关药物量同样处于增加状态，妊娠期用药效率提升。妊娠期间母体脂肪含量明显增加，主要分布于脂肪组织的药物分布容积大大增加，而血浆浓度降低。

（三）药物的代谢

在妊娠期，妇女的肝微粒体酶活性会发生较大的变化，如妊娠期 CYP2C9 活性增加，苯妥英钠羟化加快。妊娠期高雌激素水平可致肝内胆汁淤积，经胆汁排泄的药物（如部分抗生素、地高辛等）的清除速度降低。

（四）药物的排泄

药物主要经肾脏排出，妊娠期 RBF 和 GFR 从孕早期开始增加，至孕中期达峰，在整个孕期都会维持在较高水平。对于能够通过肾脏排出的药物，如注射用硫酸镁等，患者宜采用左侧卧位，以增加肾血流量促进药物的排出。若在孕早期出现轻度的肾功能不全情况，会影响药物的排泄，增加体内药物蓄积，也会导致药物浓度进一步增加，所以，需要根据实际情况调整用量。

二、药物在胎盘的转运

胎盘的转运作用主要是将母体血中的物质通过胎盘屏障转运到胎儿血中。

（一）胎盘的药物转运方式

胎儿经胎盘从母体对药物进行吸收。因此，妊娠期用药会影响婴儿的发育。胎盘对于药物的转运，与生物膜等对于药物的转运情况具有相似性，药物转运的速度与药物的脂溶性、理化特征

及解离度等密切相关，同时也与母体内药动学、胎盘的功能状态及血流情况有关。胎盘的药物转运方式有以下几种。

1. 被动转运 大部分药物以被动扩散形式透过胎盘。被动扩散不需要能量，药物从高浓度一侧通过细胞膜扩散至低浓度一侧，脂溶性高，分子量小于 500 Da，离子化程度低的药物如 O_2 、 CO_2 、乙醇、安替比林等易透过胎盘转运。

2. 易化扩散 是一个通过载体介导但不消耗能量的转运过程，此过程有饱和性，也有竞争性抑制。易化扩散是内源性化合物如葡萄糖的重要转运方式，是药物透过胎盘的次要方式，如头孢氨苄等药物通过此方式转运。

3. 主动转运 是耗能的过程，可以完成对药物的逆浓度梯度转运，一般是对胚胎生长有促进作用的药物，如氨基酸等。

4. 胞饮作用 是胎盘物质转运的另一种重要方式。合体滋养层细胞会对大分子物质进行吞并，使其进入细胞内，然后再直接输送到胎儿血中，如免疫球蛋白等。

（二）影响胎盘药物转运的因素

1. 胎盘因素 胎盘膜的有效面积、膜厚度和胎盘血流量对药物的转运会产生一定的影响。随着胎儿的发育，可供母体-胎儿物质交换的有效膜面积迅速增大，胎盘灌注也会相应增加。胎盘对非脂溶性药物的通透性差，转运速率不依赖于血流量，而受膜厚度的影响较大。妊娠早期胎盘膜很厚，药物通过的时间会延长，但脂溶性药物进入胎儿体内的量并不减少。

大多数药物的胎盘转运是通过子宫-胎盘循环和胎盘-胎儿循环来完成的，影响这两种循环血流量的因素可相应改变药物的转运。影响子宫血流和药物转运率的因素包括母体血流压力和脐带。母体低血压会减少胎盘血供，减少药物进入胎盘的转运率；脐带受压会减少进入胎儿的药物转运率。

2. 药物因素

（1）药物的脂溶性和解离度：对于药物而言，如果其脂溶性较高，则容易通过胎盘进行扩散以进入到胎儿的血液当中，如在孕妇剖宫产中经常使用的硫喷妥钠，脂溶性高，几乎能立即透过胎盘屏障，对新生儿可能产生镇静或呼吸抑制作用，不能重复多次注射。

由于多数药物为弱电解质，当药物分子处于非解离状态时，脂溶性较高，易于通过胎盘，而解离后则脂溶性降低，不易通过胎盘。所以，能对药物解离产生影响的因素，都可以在一定程度上对药物通过胎盘产生影响。

（2）分子量：药物能否通过胎盘，与其分子量的大小也存在密切关系，与大分子药物相比，小分子药物通过胎盘的几率更高。若分子量小于 500Da，通过率较高，超过 1000Da，则不容易通过。

（3）血浆蛋白结合率：在妊娠期，药物血浆蛋白结合率与药物在胎盘中的通过量之间存在负相关关系。药物与血浆蛋白结合形成大分子物质，妨碍药物通过胎盘。

（三）胎盘的药物代谢

研究证实除药物转运外，胎盘还具有药物代谢功能。胎盘中存在细胞色素 P450，具有氧化、还原、水解和结合等代谢形式。目前已知多种内源性物质和外源性物质可被胎盘代谢，如肾上腺素、去甲肾上腺素、组胺、雌激素、5-羟色胺、乙酰胆碱和多肽类激素，如胰岛素、缩宫素、加压素和血管紧张素等。

三、药物在胎儿体内的代谢

（一）药物的吸收

药物进入胎儿体内的途径主要是胎盘，同时，也可以通过对羊水吞咽摄取少量的药物。相关研究指出，胎儿对于羊水的吞咽量为每日 200~500mL。除这两种途径外，也可以通过皮肤吸收一定量的药物。

（二）药物的分布

药物吸收后在胎儿体内的分布与胎儿血液循环一致，在脑及肝脏等部位药物的分布相对较多，当胎儿缺氧时，需要提升脑供血，故药物大量聚集在脑组织当中。不同胎龄胎儿的供血存在较大差异，不同组织的药物浓度与胎儿的胎龄存在密切关系。在妊娠期，胎龄的不同也会导致胎儿含水量存在差异，一些水溶性药物会出现增加的情况。

（三）药物的代谢

胎儿代谢药物的能力主要依赖于肝脏微粒体酶系统，由于发育不完善，因此，代谢水平较低。其中，葡萄糖醛酸转移酶活性也相对较低，仅有成人的 1%，无法及时解毒。药物代谢主要通过胎盘完成，母体排出。

（四）药物的排泄

与成年人相比，胎儿的肾脏发育相对滞缓，排泄也较慢，因此，药物在血液及组织中的半衰期（ $t_{1/2}$ ）长，长此以往，容易导致蓄积中毒，造成器官损害。在妊娠晚期，虽然胎儿的肾脏结构逐渐成熟，但是排泄能力仍然较差，在进入羊水后，相关药物会被二次吸收。

（五）受体的作用

药物是否起作用与组织有无与药物结合的受体有关。不同的胎龄，胎儿器官会存在不同的受体。所以，药物对胎儿的影响与胎龄密切相关。

（六）胎儿宫内治疗

胎儿宫内治疗即在妊娠期用药，其目的不是给孕妇治疗，而是治疗胎儿疾病。已经证实有效的胎儿宫内药物治疗，如地塞米松或倍他米松会促进胎儿肺成熟，减少新生儿呼吸窘迫综合征，有效地降低胎儿死亡率。在治疗胎儿心律不齐、生长受限等方面亦具有一定的作用。

四、用药时的胎龄

在用药的过程中，药物的损害需要根据胎龄进行判断。在受精后的 2 周内，并未完成受精卵的着床，此时与母体组织仍未完成接触，所以，药物对胚胎的影响存在“全”或“无”的情况，“全”表现为胚胎早期死亡导致流产；“无”则为胚胎未受影响而继续发育。在受精后 3~8 周，胚胎逐渐发育分化，受到药物侵害，容易导致畸形。如受精后的 15~25 天、20~24 天及 24~46 天用药分别影响胎儿神经组织、心脏及肢体。在受精 9 周以后，胎儿的各项身体功能逐渐完善，药物的作用会减弱，但是对于尚未完全分化出的器官，如牙齿、生殖系统等仍然会产生影响。

五、药物对胎儿的影响

药物对胎儿产生不良影响的主要因素如下：

- 1. 药物的性质** 药物的脂溶性越高、非离子化程度越高、分子量越小，越容易透过胎盘。
- 2. 药物的剂量** 在使用药物的过程中，尽量选择小剂量，其对于身体功能的损害是暂时的，要避免大剂量使用药物，有可能对胎儿造成不可逆性危害。
- 3. 药物的亲和性** 药物对机体的损害，也与遗传因素密切相关。同样的药物，在不同的个体之间所带来的伤害也具有差异性。

六、药物在乳腺的分泌

大部分的药物会在转运的过程中，通过被动扩散，进入到乳汁当中。进入量与药物的分子量、解离度、血浆 pH、脂溶性、浓度梯度等密切相关。乳汁的脂肪含量、婴儿的吮吸量等，也会影响药物量。一般规律如下：

1. 根据被动扩散的原理，药物分子量越小，越容易渗透和扩散到乳汁中。一般<200Da 的药物均可以扩散到乳汁中。
2. 细胞膜具有磷脂-蛋白质结构，非解离的药物更易通过细胞膜进入乳汁。
3. 乳汁中含有大量的脂肪，因此，脂溶性药物的扩散度较高。
4. 母乳 pH 存在波动性且相对血浆较低，一般为 6.8~7.12。因而药物在此两种环境中的解离有差异。弱酸性药物不易扩散。
5. 蛋白结合率低的药物，更容易扩散到乳汁。

第三节 妇产科合理用药

一、妊娠期和哺乳期患者安全用药分类

（一）妊娠期患者安全用药分类

在妊娠期，如果用药不合理，容易导致意外情况的发生。为了保证妊娠期用药安全，1978 年，瑞典颁布了全球首个妊娠期用药风险分级系统，随后，美国、澳大利亚等也陆续颁布了分级系统。瑞典、美国及澳大利亚妊娠期用药危险性分级系统的具体比较见表 1-1。

表 1-1 瑞典、美国及澳大利亚妊娠期用药危险性分级系统比较

分级	美国分级系统	澳大利亚分级系统	瑞典分级系统
A	对照研究显示无害，已证实此类药物对人类胎儿无不良影响，是最安全的	在妊娠期及生育年龄妇女大量使用，没有观察到对胎儿有危害	在妊娠期及生育年龄妇女大量使用，没有观察到对胎儿有危害，包含被妊娠期及生育年龄妇女使用多年的药物或在妊娠期妇女中有足够的研究
B	对人类无危害证据，动物实验证实对胎畜无害，但在人类尚无充分研究。多种临床常用药均属于此类	在部分妊娠期及生育年龄妇女中使用，没有观察到对胎儿有重大危害。因此，此类药物在相关研究中具有局限性，慎重使用。一般根据动物研究主要分为三种情况： B1：相关动物实验显示对胎儿没有危害 B2：相关动物实验资料不足，但是目前相关研究中无法证明对胎儿有危害 B3：相关动物研究显示对于胎儿有害	在部分妊娠期及生育年龄妇女使用，没有观察到对胎儿有重大危害。因这类药物在人类的研究经验有局限性，根据动物研究，分为以下 3 种情况： B1：动物研究显示对胎儿没有危害 B2：动物研究不足或缺乏，现有证据不能证明对胎儿有危害 B3：动物研究显示对胎儿有危害
C	不能排除危险性，动物实验可能对胎畜有害或缺乏研究，在人类尚无有关研究。本类药物只有在权衡了解对妊娠妇女的好处大于对胎儿的危害之后，方可应用。此类药物临床选用困难，但妊娠期很多常用药属于此类	动物研究显示对胎儿有一定的危害，但并不致畸，并且这种危害是可逆的，应权衡利弊使用	动物研究显示对胎儿有一定的危害，但并不致畸
D	有对胎儿危险的明确证据。尽管有危险性，但妊娠妇女用药后有绝对的好处，如妊娠妇女有严重疾病或受到死亡威胁急需用药时，可考虑应用	增加胎儿畸形风险或者会对胎儿造成不可逆的伤害。可通过药理学解释这种危害。使用前应详细咨询	增加胎儿畸形风险或对妊娠妇女造成伤害

续表

分级	美国分级系统	澳大利亚分级系统	瑞典分级系统
X	在动物或人类的研究均表明可使胎儿异常，或根据经验认为对人及动物都有危害	对胎儿造成永久性伤害，禁用于妊娠及准备妊娠的妇女	

然而，妊娠期药物分级系统存在以下问题。

- 1. 更新较慢。研究者调研发现 1980～2000 年，美国食品药品监督管理局（FDA）仅对 468 个药物中的 23 个药物调整过分级，一个药物在妊娠期的安全性从不确定更改为稍确定用了 27 年。
- 2. 对药物进行简单分级，无法确定药物对于胎儿的具体影响程度、频率和类型等。一些药物在妊娠早期和晚期对于胎儿的影响是不同的。
- 3. 较多的药物安全性方面仍然不是十分明确，对于药物使用的指导意义较小。在三种分级当中，能真正指导临床用药的 A 级及 X 级的相关药物比例较低，在美国、澳大利亚及瑞典分级系统中，占比分别为 8.3%、12.3%、25.2%。
- 4. 大约 60% 的 X 级药物没有任何人类数据。

2015 年 6 月，美国 FDA 发布了妊娠期与哺乳期标签规定（pregnancy and lactation labeling rule, PLLR），新规定中废除了传统用于评估妊娠药物暴露风险的 ABCDX 风险分类，要求在说明书中详细描述妊娠期风险的基本内容、注意事项及相关数据情况。虽然美国 FDA 不再使用 ABCDX 五分类法标注妊娠期用药的安全性，但目前仍是妊娠期合理用药的重要参考。

（二）哺乳期用药风险分级

一般来说，药物都会或多或少地进入乳汁中，但大部分药物的转运量相对较低，仅有少量药物转运到乳汁后可达到对婴儿有临床意义的剂量。

目前，常用的哺乳期药物风险分类为 Hale 博士总结的哺乳期风险分类法（表 1-2）。

表 1-2 哺乳期用药风险分级

分级	风险	循证资料
L1	安全	已被大量母乳喂养妇女服用，没有观察到对婴儿的不良反应。对母乳喂养妇女的对照研究未能证明对婴儿有风险，对婴儿造成伤害的可能性很小，或者该药物在婴儿体内口服生物利用度可以忽略
L2	较安全	已在有限数量的母乳喂养妇女中进行了研究，但未观察到对婴儿的不良影响和（或）证明母乳喂养妇女使用该药物后可能存在风险的证据
L3	可能安全	没有母乳喂养妇女的对照研究。然而，母乳喂养的婴儿可能有不良反应的风险，或者对照研究仅显示轻微的非致命性不良反应。只有在潜在的益处被证明大于危害的情况下，才应该给予药物（注：完全没有公布数据的新药被自动归入这一类，不管它们有多安全）
L4	潜在风险	有确凿证据表明母乳喂养的婴儿存在风险，尽管对婴儿有风险，但哺乳期母亲用药后的获益大于对婴儿的危害（如在危及生命的情况下或对于无法使用更安全的药物或药物无效的严重疾病需要使用该药物）
L5	有风险	母乳喂养妇女的危险研究表明，对婴儿有显著的风险，或者这是一种对婴儿可能造成重大损害的高风险药物。在哺乳期妇女中使用这种药物的风险显然超过了母乳喂养可能带来的任何益处。这种药物对哺乳期妇女禁用

2015 年 6 月美国 FDA 发布 PLLR 的同时也要求药物对哺乳期妇女的影响应以文字形式提供详细的循证资料。资料内容如下：①风险概要：存在于母乳中的药物，药物对婴儿的影响，药物对乳汁分泌的影响，风险利弊描述。②临床考虑：尽可能减少暴露的方法，监测不良反应。③支持性数据：临床哺乳研究或动物哺乳数据（没有人体数据时）。

二、妊娠期用药原则

1. 明确诊断和适应证，权衡用药风险与获益后用药。由于妊娠期使用药物的限制性，许多药物的安全性尚未得到确认，药物对妊娠期胚胎（胎儿）及出生后的远期影响不可得知。因此，在排除了疾病控制不佳而导致孕妇及胎儿风险增加的情况后，应尽量避免在妊娠期使用药物；若因疾病治疗需要，可根据明确诊断和相应药物适应证选择使用对胎儿而言安全的药物，能用非药物方式治疗的尽量不使用药物，以减少药物对胎儿的不良影响。

2. 选择疗效确切、安全性高的药物。首选疗效和安全性已经明确，循证证据及流行病学研究相对充分的药物，避免选用新药或对胎儿安全性尚未明确的药物。

3. 结合妊娠情况分析用药。根据孕周大小及发育时期评估，受精后 2 周内误服药物需要考虑是否适用“全或无”。受精后 3~8 周为胎儿器官发育的重要时期，如若孕妇疾病的治疗可以推迟，尽量避免用药。待至妊娠中晚期根据疾病及药物安全性选择相对适宜的药物。

4. 若病情允许，尽量选择单一药物、最小剂量、局部用药等，以减少药物过度暴露。一般来说，能单独用药，尽量避免联合使用多种药物，对于使用剂量及时间，也需要严格掌控，出现身体症状时，及时停药。

5. 在妊娠期，如果误用存在致畸风险的药物后，需要根据患者的月经周期长短、末次月经、用药时间、用药剂量及药物的药代动力学特点等综合判断，评估是否需要停止妊娠。药物可能引起的致畸作用见表 1-3。

6. 尽量避免“忽略用药”。任何专科医师询问病史时勿忘询问患者末次月经及受孕情况。

表 1-3 怀疑或证实对人类有致畸作用的药物

药物	怀疑或证实的致畸作用
雄激素（睾酮）	女性胎儿男性化
血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂	肺发育不全；颅骨变形；羊水过少；胎儿肾衰竭；新生儿肾衰竭
抗甲状腺药	碘致胎儿和新生儿甲状腺肿；甲巯咪唑有致皮肤发育不全的低风险
β 受体阻滞剂	β 受体阻滞剂有内在拟交感活性，在妊娠中、晚期使用会出现宫内发育迟缓（IUGR）和胎盘重量减轻
卡马西平	神经管缺陷；小部分颅面缺陷；指甲发育不全
可卡因	肠闭锁；心、四肢、面部和泌尿生殖系统畸形；脑梗死；生长受限
类固醇（系统性）	器官形成期间使用会出现口唇腭裂
环磷酰胺	颅面、眼睛和肢体缺陷；IUGR；神经行为缺陷
己烯雌酚	阴道癌和其他泌尿生殖器缺陷
拉莫三嗪	口唇裂和腭裂
锂	三尖瓣畸形
甲氨蝶呤	中枢神经系统（CNS）缺陷和肢体畸形
非甾体抗炎药	动脉血管收缩、唇腭裂、心脏缺陷和自然流产
帕罗西汀	心血管缺陷
苯妥英	胎儿乙内酰胺综合征、生长迟缓、CNS 缺陷
链霉素、卡那霉素	听力损失，第Ⅷ对脑神经损伤；未见庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星耳毒性的报道
系统性类维生素 A（异维 A 酸和阿维 A 酸）	CNS、颅面、心血管缺陷