

药物、化学物质、感染暴露相关的人类畸胎学准则

SOGC

【摘要】 目的 该指南旨在为孕期感染使用处方药、非处方药提供最新的畸胎学信息。涉及方面 仅限于畸胎学原则及孕期可能常见的暴露。证据 基于从 Medline 及教科书上所搜索到的在 2006 年 7 月之前有关畸胎学暴露风险的全部资料,并归纳其梗概成文。利弊与成本 综述孕期药物、化学物品及感染暴露相关的畸胎学风险,并为临床医师提供指南。

【关键词】 致畸物; 孕妇; 出生缺陷; 中断; 药物治疗; 药物; 病毒感染; 风险

该指南由基因学委员会及母胎医学委员会综述,并由 SOGC(加拿大妇产科协会)批准。

1 引言

畸胎学是研究胎儿异常发育的学科,孕期致畸暴露的种类包括药物和化学制剂、感染源、物理因子(如电离辐射、机械因素和热)、母体因素和代谢因素(如糖尿病、苯丙酮尿症),该指南总结了孕期与常见药物、化学试剂(表 1)及感染源(表 2)相关的母胎因素,它旨在为临床工作和教学提供快速的资源支持,并非为了面面俱到。

在北美,大约 50% 的孕妇是意外妊娠^[1],这些意外妊娠的孕妇有可能存在更广泛的潜在畸形^[2,3]。最近一项调查显示:与非意外妊娠的孕妇相比,意外

主要作者:

R. Douglas Wilson, MD, Philadelphia PA

SOGC 基因学委员会成员:

R. Douglas Wilson (chair) MD, Philadelphia PA

Jr Ann Johnson, MD, Calgary AB

Anne Summers, MD, North York ON

Phil Wyatt, MD, PhD, North York ON

Victoira Allen, MD, Halifax NS

Alain Gagnon, MD, Vancouver BC

Sylvie Langlois, MD, Vancouver BC

Claire Blight, RN, Halifax NS

SOGC 感染性疾病委员会成员:

Deborah M. Money (chair) MD, Vancouver BC

Marc Boucher, MD, Montreal QC

Andree Gruslin, MD, Ottawa ON

Catherine Jane Mackinnon, MD, Brantford ON

Caroline Paquet, RM, Trois Rivieres QC

Julie van Schalkwyk, MD, Vancouver BC

Howard Ronald Cohen, MD, Toronto ON

Marc Steben, MD, Montreal QC

Thomas Wong, MD, Ottawa ON

Mark Harris Yudin, MD, Toronto ON

本刊的中文翻译获得了 SOGC 的许可,特此感谢加拿大妇产科协会的大力协助!

妊娠者接触致畸物质的风险更高(酒精相对危险度 1.9, 95% 置信区间 1.5~ 2.5; 药物治疗相对危险度 3.0, 95% 置信区间 2.0~ 4.5; 吸烟相对危险度 1.5, 95% 置信区间 1.0~ 2.3; X-射线相对危险度 2.9, 95% 置信区间 1.1~ 7.2; 任意种类的暴露相对危险度 2.0, 95% 置信区间 1.6~ 2.4)^[4]。

风疹、麻疹、腮腺炎在孕妇中的易感率分别为 9.4%、16.5% 和 16.3%, 有 32.6% 的孕妇会至少感染其中一种病毒,不过仅 1.7% 的孕妇感染全部三种病毒^[5], 据估计约 3% 的先天畸形可在出生时发现, 而到 5 岁时约 4.5% 的先天畸形显现出来,半数以上的畸形缺乏明确的致畸原因, 而一个孕妇同时存在多种致畸因素也并非罕见, 因此精确的风险评估变得复杂。该指南的讨论重点是导致胎儿结构异常或畸形的各种因素。这里暂不讨论感染因素、胎膜早破或早产等产科因素造成的畸形。

2 人类畸胎学准则

(1) 致畸暴露的表现与特定的致畸因素及该因素的量、孕龄及其他因素如遗传易感性有关(表 3)^[6]。

(2) 致畸效应的特征包括: 一般效应如形态学改变、中枢神经系统功能改变、死亡、产前的早期生长缺陷; 特殊效应如致癌作用、认知综合征及危险分级(绝对的、相对的)及产前诊断(侵入性技术和非侵入性技术)(表 4)^[6]。

(3) 美国药物和食品管理局根据药物对母体的益处和胎儿的风险将其分为 5 类(A, B, C, D, X)^[7], 部分药品说明书有关胎儿危险性的警示, 这在表 1 中都用 m 后缀标注。

A 类: 经临床对照研究, 无法证实药物在早期妊娠对胎儿的危害作用, 所以对胎儿的伤害性最小。

B 类: 经动物实验研究未见对胎儿的危害, 无临床对照实验, 没有得到对孕早期有害的证据。

C 类: 动物实验表明对胎儿有不良影响, 由于没有临床对照实验或研究, 只能在充分权衡药物对孕妇的好处、胎儿潜在的风险情况下谨慎使用。

D 类: 足够证据表明对胎儿有危害性, 只有在孕妇有生命威胁或者其他药物均无效的严重情况下使用。

E 类: 各类实验均证实会导致胎儿异常, 除了对胎儿造成的危害外, 几乎无任何益处。

(4) 任何给孕妇使用的药物都能在一定程度上通过胎盘屏障, 除非在通过胎盘屏障时它可以被破坏、转化或自身分子量及脂溶性限制了胎盘转运功能。胎盘转运开始于胚胎发育的第 5 周或孕 7 周

时, 对于小分子量的药物和化学物质而言, 其浓度梯度促成了胎盘向胎儿的转运^[8]。

(5) 当胎儿的明显身体特征改变被发现时, 胎儿解剖学异常可能表现为发育畸形或者发育中止, 但是胎儿机体功能和行为的改变则较难与致畸风险联系起来^[6]。

(6) 孕期滥用处方药及非处方药的情况很普遍, 世界卫生组织的一项调查显示: 86% 的孕妇在妊娠期间有药物治疗史, 平均使用 2.9 种处方药(调查结果使用处方药种类为 1~15 种)^[9]。Andrade 等^[10]发现在孕 270 天中, 64% 的孕妇服用除维生素和矿物质之外的处方药, 而其中约 50% 为 C 类、D 类甚至 X 类药物(A: 2.4%, B: 50%, C: 37.8%, D: 4.8%, X: 4.6%), 孕妇常使用的非处方药有对乙酰氨基酚(65%), 布洛芬(10%), 伪麻黄碱(15%)^[11]。

表 1 药物/化学制剂

药剂/药物/化学制剂	风险等级	胎儿影响	胎儿风险	孕妇风险
处方或非处方药物				
酒精 ^[6, 8, 18-20]	D/X	胎儿酒精综合征: 胎儿宫内生长迟缓(IUGR); 智力障碍(MR); 小头畸形; 特殊面容; 先天性心脏病(CHD); 关节、骨骼、皮肤缺陷	每天 6 瓶酒精型饮料有 40% 的风险发生胎儿酒精综合征	-
可卡因 ^[6, 8, 18]	C/X	胎儿宫内生长迟缓(IUGR); 脑梗死; 肠闭锁; 心脏、四肢、面部、生殖、泌尿系统、血管损害	胎儿死亡	胎盘早剥
甲苯 ^[6]	X	甲苯所引起的胚胎病与胎儿酒精综合征相似	孕妇摄入量常规接触量的 10~100 倍时发生风险	-
抗生素				
四环素类 ^[6, 8, 18]	D	牙釉质发育不全; 乳牙着色	风险发生于妊娠中晚期	-
氨基糖苷类 ^[6, 8, 18]				
链霉素	D _m	听力丧失——在少数病例中存在长时期高剂量的接触	风险主要发生于妊娠中晚期	-
卡那霉素	D			
庆大霉素	C			
万古霉素	B _m			
氟康唑 ^[6, 8, 21]	C _m	短头畸形; 腭裂; 关节僵硬; 先天性心脏病(CHD)	风险发生于妊娠早期	大剂量治疗 球孢子菌病
依法韦仑 ^[6, 8]	C _m /D	无脑畸形; 脊柱裂;	风险发生于妊娠早期	-
甲硝唑 ^[8]		没有证据证实使用后存在异常情况		-
氟喹诺酮类 ^[8]		在动物研究中出现了软骨形成的损伤	风险发生于整个妊娠期	-
复方磺胺异恶唑(SMZ) ^[8]		破坏胆红素结合	风险发生于妊娠晚期	-
抗癌药物				
叶酸拮抗剂 ^[6, 7, 18]	X _m		妊娠早期的接触(甲氨蝶呤)导致 30% 的风险发生	-
甲氨蝶呤	X	增加自然流产; 颅面部异常; 骨骼异常; 四肢残缺; 缺指(趾)畸形; 胎儿宫内生长迟缓(IUGR); 死胎; 新生儿死亡	妊娠早期的接触有可能增加风险	-
氨基蝶呤	D _m			

续表 1

药剂/ 药物/ 化学制剂	风险等级	胎儿影响	胎儿风险	孕妇风险
烷化剂 ^[6,8]	Dm	胎儿宫内生长迟缓(IUGR); 小眼畸形; 腭裂; 生殖、泌尿系统异常; 四肢残缺		
白消安(二甲磺酸丁酯)	Dm			
苯丁酸氮芥				
环磷酰胺				
抗惊厥药物				
苯妥英钠 ^[6,8, 18, 22]	D	胎儿宫内生长迟缓(IUGR); 智力障碍; 小头畸形; 脸部、心脏、指甲/ 末段指(趾)发育不全; 神经母细胞瘤(附加风险)	30% 的接触量导致 10% 的患者发生症状	基因的易感性影响新陈代谢
卡马西平 ^[6,8, 18, 22]	Dm	腰骶部神经管缺陷(1%); 面部、指甲发育不全; 小头畸形; 胎儿宫内生长迟缓(IUGR); 智力发育延迟	妊娠早期的接触导致风险发生	-
丙戊酸 ^[6,8, 18, 22]	Dm	腰骶部神经管缺陷(1%), 可能发生胎儿丙戊酸盐综合征	妊娠早期的接触导致风险发生	发生风险与孕妇对药物的代谢能力有关
三甲戊唑烷二酮 ^[6, 8, 18]	D	胎儿宫内生长迟缓(IUGR); 唇腭裂; 小头畸形; 面部缺陷; 智力障碍; 眼部缺陷; 四肢、泌尿、生殖系统缺陷	妊娠早期的接触导致 60-80% 的风险发生	-
帕腊美萨酮	Dm			
抗高血压药物				
ACE 抑制剂(依那普利、卡托普利、赖诺普利)	Cm/Dm	胎儿宫内生长迟缓(IUGR), 肾小管发育不良; 羊水过少; 胎儿病态; 30% 发生关节挛缩; 肺发育不全	妊娠中晚期的接触会增加风险的发生	-
内分泌药物				
达那唑 ^[6,8, 18]	Xm	女性男性化	剂量及妊娠年龄相关性	-
乙烯雌酚 ^[6,8, 18]	Xm	女性阴道、宫颈、子宫发生透明细胞腺癌		-
来曲唑 ^[24]	Xm	骨骼、心脏和胃肠道的畸形(根据有限资料的摘要)		-
抗甲状腺药物(丙硫咪唑、甲巯咪唑、甲亢平) ^[6, 8]	D	甲状腺功能减退; 皮肤发育不全, 甲巯咪唑引起的胚胎病(后鼻孔闭锁; 食管闭锁; 乳头发育不全; 头皮缺损; 发育延迟)		-
口服避孕药 ^[6,8]	Xm	女性雄性化; 新生儿高胆红素血症	风险 0.3%	-
精神病药物				
锂剂 ^[6, 8, 18, 25]	D	先天性心脏病(埃布斯坦综合征); 新生儿中枢神经系统(CNS)缺陷; 神经肌肉病变风险增加		-
选择性 5-HT 再吸收剂(SSRI) ^[6, 8, 18, 26-31]	Cm	没有报道指出与出生异常有关联	严格按照药物说明使用是有益的, 否则则存在风险	-
(帕罗西汀)	D	(帕罗西汀: 2% 发生心脏畸形)与一些小型研究该药物无致畸风险的结论不一致	严格按照药物说明使用是有益的, 否则则存在风险	-
三环类 ^[8,32]	D	少量研究未指出对胎儿存在风险		-
抗抑郁药物				
丁氨苯丙酮(安非他酮) ^[8,22]	Bm			
重金属/ 环境因素				
铅 ^[6, 8, 18, 33]	-	减缓胎儿生长		增加自然流产和死胎
有机汞 ^[6,8, 18]	-	脑萎缩; 小脑畸形; 智力障碍; 癫痫发作; 失明; 痉挛	整个妊娠期的接触都存在风险	鱼类和谷物的污染导致孕妇神经毒性
多氯联苯化合物 ^[6]		宫内生长受限; 皮肤色素沉着; 发育延迟		-

续表 1

药剂/ 药物/ 化学制剂	风险等级	胎儿影响	胎儿风险	孕妇风险
其他类				
抑制剂(HMG-CoA 还原酶抑制剂) ^[6,34]	X _m	目前尚未发现与出生异常有关(假想性风险)	-	-
甲基蓝 ^[6]	C _m /D	羊膜腔内的接触可能与肠闭锁有关联	剂量相关性	-
米索前列醇 ^[6,8,35]	X _m	莫比乌斯综合征; 终末肢体缺损; 关节僵硬症; 中枢神经系统(CNS) 缺陷	-	-
青霉素 ^[6,8]	D	皮肤松弛症/ 结缔组织异常	-	-
沙利度胺(反应停) ^[6,8]	X	双侧肢体缺失; 无耳畸形; 小耳畸形; 胃肠畸形	妊娠 35~ 50 天的接触存在 20% 的风险	-
维生素 A(视黄醇, 维生素 A1) ^[6,8,18]	C _m	小耳畸形; 颅面部畸形; 小眼畸形, 唇腭裂	使用维生素 A 发生风险需要每天的摄入量大于 3000IU	-
反式维 A 酸(异维 A 酸) ^[6,8,18,36]	X _m	小耳畸形; 小眼畸形; 颅面部畸形; 心脏畸形; 唇腭裂	局部使用未证实存在风险	-
华法林 ^[6,8,18,37,38]	D/X	鼻部发育不全; 斑点状骨髓; 胎儿宫内生长迟缓(IUGR); 眼部缺陷; 中枢神经系统(CNS) 缺陷; 发育延迟	妊娠头 3 个月的接触存在 5%~ 25% 的风险	-
可嘧啶(香豆定)				

(7) Lo 等^[12]发现,美国从 1980 年到 2000 年间 91.2% 的药物致畸危险性是不确定的。尚无充分的依据证实过去的 20 年内大多数药物治疗的正面效用是否大于其致畸风险的负面影响。据 Marcus 和 Snodgrass^[13]报道,产科医生建议孕妇不要接受中医药治疗,由于药物质量控制的多变性,尚无足够的致畸数据。Friedman^[14]指出,不能认为食品添加剂对胚胎或胎儿是安全的,只有经过标准的科学方法验证后,才可用于妊娠期。

(8) 现已证实,感染会对胚胎产生多种不良影响,包括死亡、宫内生长受限、先天性缺陷及智力发育迟缓。一般来说,发生这些异常现象的病理机制就在于胚胎感染后引起组织炎症反应及细胞死亡。

(9) 对孕妇及胎儿的血清学研究提示,仅仅在

新生儿中进行 TORCH 检查往往是不够的,因为对宫内感染的诊断需要快速、敏感的血清学试验和血清转化技术评估以及对潜在病原体的识别方法,还可能存在其他尚未被发现的先天性感染,需要一些感染性疾病研究专家在围产期给予相关的信息咨询。

(10) 胎儿或新生儿感染后缺乏特异性的症状和体征。由于感染时间长短不一、病原体与宿主之间的相互作用存在差异,每一种病原体感染机体后可能引起多种不同的临床表现。

(11) 目前,在有致畸危险的感染性因素中,常规的筛查项目仅限于风疹病毒、梅毒、乙肝病毒、人类免疫缺陷病毒及水痘病毒(以病史或血清学检查为筛查手段),尚待进一步研究个体化的筛查措施。

表 2 感染因素

致病原	对胎儿的影响	胎儿风险	母体风险
细菌 ^[6, 18, 39] 梅毒螺旋体	重度: 水肿、死胎; 轻度: 皮肤、牙齿或骨骼异常; 新生儿异常: 鼻炎、皮疹、肝 功能障碍、血小板减少、肺炎	在孕早期予青霉素治 疗能防止先天性感染。	综合诊治措施源于 正确的临床资料分 析以及专家建议。
寄生虫 ^[6, 18, 40-44] 弓形体	小头畸形, 脑室扩大, 大脑钙化, 脉络膜视网膜炎	早期诊断和治疗能使 9% 的原发感染在早孕 期、60% 的原发感染 在中孕期被预防。	-
病毒		原发感染中 50% 发生在孕早期, 6% 发生在孕中期; 先天性感染中 40% 为初次暴露, 20% 为二次暴露; 后天性感染中, 20% 为初次暴露, 8% 为二次暴露。	-
风疹病毒 ^[6, 18, 45-47]	小头畸形, 白内障, 耳聋, 智力缺陷, 先心病, 部 分缺陷在新生儿期可能表现不明显。		-
巨细胞病毒 ^[6, 18, 48-51]	小头畸形, 脑室扩大, 大脑钙化, 智力缺陷, 胎儿 宫内生长迟缓, 耳聋, 视觉障碍, 肝炎, 血小板减 少, 胎儿受感染后 90% 在出生时无明显症状, 仅 10% ~ 15% 在后期被诊断出来。	1% ~ 2% 的暴露时间 < 20 周	-
细小病毒 B19 ^[6, 52-58]	重度贫血, 致死性水肿, 心肌病。		-
水痘病毒 ^[6, 18, 59, 60]	小头畸形, 白内障, 脉络膜视网膜炎, 皮肤瘢痕化, 手足发育不全, 肌肉萎缩, 胎儿宫内生长迟缓。		-
单纯疱疹病毒 ^[6, 61-65]	经胎盘传播较少, 中枢神经系统, 眼科疾病, 胎 儿宫内生长迟缓, 皮肤病变。		-

表 3 致畸暴露因素的特征*

致畸原	具有化学、物理或病原体特性 具有内在的发育毒性 能使母体产生其他类型的毒性物质
胚胎或胎儿的致畸量	单一的, 反复的或慢性暴露 持续性暴露 母体暴露量 母体暴露途径 母体吸收 母体代谢清除率 胎盘转移
妊娠阶段	受精至胚胎形成初期 胚胎期 胎儿期
其他因素	母体的遗传易感性 胎儿的遗传易感性 其他合并存在的暴露因素 母体处于疾病状态或其他暴露状态下 对母体暴露强度的定量试验的有效性

* 资料源于 Friedman and Hanson^[6]

表 4 致畸作用的特征*

一般作用	外观形态异常 中枢神经系统功能异常 其他功能障碍 孕卵、胚胎或胎儿死亡 出生前生长缺陷 致癌作用
特殊作用	可识别的症状群 其他显著特征
风险系数	绝对风险 相对风险
产前诊断	详细的超声检查 羊水穿刺或其他侵入性检查 可行性 可信度 Utility

* 资料源于 Friedman and Hanson^[6]

参 考 文 献(略)

(韩欢、董晓超、何源莹译 孟梦校)