

少学者从牛猪等新生物肝中提取 HGH, 从乳猪肝脏中提取的 pHGF, 治疗重症肝炎、慢性活动型肝炎和肝硬化有效^[2]。本研究为观察人与猪不同来源肝脏的 HGF 治疗重症肝病对疗效的影响, 应用从人胎肝和乳猪肝的提取物对照治疗重症肝炎及晚期肝硬化肝功能衰竭者。经临床观察分析, 两组选择的病例具有可比性, 实验室检查结果无差异 ($P > 0.05$), 经治疗后 pHGF 与肝生素组的总有效率分别为 63.33%, 66.67%, 无显著差异 ($P > 0.05$); ALT、TBIL 的改善亦无差别 ($P > 0.05$), 血浆 ALB、GLB 的改善 pHGF 优于肝生素组 ($P < 0.05$)。

(二) 用肝细胞治疗实验性急性肝功能衰竭发现, 输入同种或异种肝细胞可显著提高

动物的存活率^[3], Miyazawa 等从肝衰竭病人血中纯化 HGF, 并对其 12 个片断进行氨基酸序列分析及 Matsumoto 等分析研究人与鼠的 HGFcONA, 证实人与鼠的 HGF 的氨基酸结构 90% 以上同源, 无种族结构特异性, 表明不同种族来源的 HGF 为同一类物质, 本研究亦提示不同来源的 HGF 治疗重症肝病的临床疗效相同。

参考文献

- [1] 陈成伟, 等. 人肝细胞悬液治疗重症肝炎 7 例报告. 中华消化杂志, 1987; 7(2): 84
- [2] 张宜俊, 陈光明, 等. 促肝细胞生长素的研制及临床应用. 临床肝胆病杂志, 1991; 7(1): 15
- [3] Sommer B. G., et al. Hepatocellular transplantation for the treatment of D - galactosamine - induced acute liver failure in rats. Transplant Proc, 1979; 11: 578

浅谈抗菌素在围产期的应用

张英娜 李颖

(解放军第 262 医院药剂科 北京 100088)

摘要 本文阐述了围产期抗菌素的合理应用。包括围产期药代动力学特征, 围产期可选用的、慎用的和禁用的抗菌素, 旨在为临床提供围产期正确应用抗菌素的参考。

关键词 抗菌素; 围产期

围产期一般指妊娠 28wk 至产后 1wk 的时间, 也有人认为围产期应包括妊娠开始至新生儿出生 7d 以内。正是由于围产期母体、胎儿、新生儿有各自的生理特点, 且妊娠期母体受感染的机会较多, 故必须十分重视此期各阶段的用药问题。

一、围产期药代动力学特征^[1-3]

(一) 母体药代动力学特征

妊娠期母体药代动力学有如下特征: ①由于妊娠期胃动力减弱, 肠蠕动减慢, 因此口服给药吸收慢而且完全。②血浆容量增加三分之一, 体液总量也随妊娠月份的增长而增多, 这样不仅使药物浓度稀释, 而且在靶器官

也达不到有效浓度, 药物的半衰期往往因此延长。③妊娠前半期血浆白蛋白的浓度每降低 5 ~ 10g, 妊娠后期血浆白蛋白的浓度每降低 1g。相对而言, 血浆蛋白的结合力降低, 相对增加血浆游离药物浓度。④有人认为, 妊娠期黄体分泌增加, 肝药酶受到一定的抑制, 使药物代谢减慢。⑤妊娠期肾血流量增加 1 倍, 肾小球滤过率增加 70%, 凡经肾脏排泄的药物其消除也因此而加速, 如头孢氨苄片, 硫酸庆大霉素针剂、注射用氨苄青霉素等在体内一部分发挥抗菌作用, 另一部分以原药的形式由肾脏排出, 所以这些药物的消除均较快。

由此可见,妊娠期母体药物代谢动力学有吸收完全、药物半衰期长、血浆蛋白结合力低、排泄快等特点。

(二) 胎儿药代动力学特征^[1,2,5]

药物在胎儿体内的分布受血液循环布局的影响,脐静脉血经过门静脉、下腔静脉到达右心室是胎儿血液循环的主要通道,由此肝脏药物浓度相应高于其它器官,药物代谢也主要在肝内进行,但这种代谢较母体低,因此会出现若干药物的胎儿血药浓度高于母体的情况,这些升高的代谢物,经母体排泄。母体在妊娠中期时,药物在胎儿肝脏代谢减少,直接到达心脏和中枢神经系统,故提醒医护人员在母体直接快速静脉给药时,应注意药物对胎儿的影响。胎儿血浆白蛋白与药物的结合率低于母体血浆蛋白结合率,相应胎儿体内游离型药物比例较高,易于进入组织中,妊娠晚期,胎儿肾脏结构和机能虽基本成熟,但经肾脏排泄的药物或代谢物转入羊水里,羊水中的药物可经胎儿皮肤吸收或被胎儿吞饮,又重新回到胎儿体内。值得注意的是水溶性大的药物较难通过胎盘屏障,所以胎儿体内的水溶性药物向母体的转运也较困难。致使药物代谢后易在胎儿体内积蓄而损害胎儿。

(三) 新生儿药代动力学特征^[1,2,5]

刚刚出生的新生儿,由于胃中有碱性羊水,胃液呈中性。出生后胃蠕动无规律,一般的说,胃排空时间较长,口服给药胃肠道吸收情况因不同药物与机体机能状态差异很大,肌肉注射给药吸收不大可靠,如注射用氨苄青霉素吸收快而完全,吸收率比成人高1倍,而磺胺类药物吸收则远较成人慢。有人认为,皮下注射不适于新生儿。静脉给药分布较快。新生儿体液量大,足月儿体液总量占体重的77%,这样使水溶性药物的分布容积增大,降低血药浓度。新生儿脂肪含量低,脂溶性药物不能充分与之结合。新生儿蛋白结合率低,酶活性低,肾脏血流量仅是成人的

40%,肾小球滤过率为成人的30%,可见新生儿的药代动力学有代谢低、排泄慢、半衰期长等特点。

二、围产期可选用的抗菌素^[1-8]

呋喃妥因 用以治疗孕妇有症状或无症状的菌尿症,接近足月时不使用,因为在胎儿即将出生前,孕妇在低谷胱甘肽水平时用药,易使胎儿患溶血性贫血。建议用药剂量:治疗急性尿道感染 50~100mg,4次/d。治疗慢性尿路感染 50mg 睡前服。

头孢菌素类 妊娠期使用第一代、第二代头孢菌素是安全的,在接受相同剂量时,妊娠患者的平均血药浓度比非妊娠患者低。建议用药剂量:头孢氨苄片 6h 1次,口服,每次1g;头孢唑啉钠 8h 1次静脉滴注,每次0.75g。

克林霉素 妊娠期可疑有脆弱拟杆菌株引起的感染,并且发生在妊娠晚期,不能使用氯霉素时应用此药,克林霉素小量排泄入乳汁,易引起新生儿的伪膜性肠炎,哺乳期妇女应慎用。建议用量:口服 150mg~450mg,6h 1次。外用,每日2次。

红霉素类 是围产期能安全使用的药品,但应特别注意禁用无味红霉素制剂,无味红霉素是红霉素丙酸酯的十二烷基硫酸盐。有报道,孕妇接受无味红霉素治疗3wk有10~15%发生亚临床、可逆性肝中毒,因此妊娠期应禁用无味红霉素。红霉素常用于治疗青霉素过敏的感染性疾病。推荐剂量:口服 250~500mg,6h 1次。静脉注射 1~4g/d。

青霉素 对非过敏者,青霉素可安全用于围产期,也有报道说,妊娠末期用青霉素,可引起新生儿溶血性贫血。推荐剂量:肌肉注射 90~120万 μ ,静滴 100~150万 μ ,4~8h一次。青霉素可从乳汁中排泄,易引起婴儿腹泻和念珠菌病,乳妇慎用。

万古霉素 妊娠期应用万古霉素,只限于治疗对青霉素过敏的患者及危及生命的感染,或治疗由对抗耐青霉素酶和青霉素类、头

孢类的菌株引起的严重葡萄球菌感染,由于此药对胎儿有潜在的耳毒性,应只用于有特殊指征时。有报道说,万古霉素的毒副作用是其内含杂质所致,改进了制剂工艺后,毒副作用大大减轻。建议剂量:静脉注射 2g/d,6~12g/l 次,分次给药,口服药目前国内尚未上市。

洁霉素 多粘菌素 B,动物实验证明对胎畜无危害,但没有对人类是否有害的研究报道。

三、围产期慎用的抗菌素^[1,3,9]

根据美国药物与食品管理局(FDA)颁布的“药物可能对胎儿危险性的分类”以下药物对动物的胎畜有影响,但没有对人类影响的报道,应用时应权衡利弊:

甲硝唑,替硝唑,丁胺卡那霉素,庆大霉素,妥布霉素,杆菌肽,新霉素,竹桃霉素。

四、围产期禁用的抗菌素^[1-8]

卡那霉素、链霉素 已证实这两种药在妊娠期应用可致子代先天畸形。

氯霉素 已证实氯霉素在围产期应用可引起威胁生命的毒性和过敏反应,孕妇临产前一段时间使用本品,对新生儿可产生严重毒性,尤其是循环衰竭。新生儿和婴儿(特别是早产儿)氯霉素用量超过每日 100mg/kg 可发生“灰婴综合症”。其症状为:在开始应用氯霉素 2~9d 内出现呕吐、拒乳、呼吸抑制,24h 内迅速加重,肌肉松弛,皮肤发炎,体温下降、紫绀,以至循环衰竭并很快死亡。致死主要原因是由于肝脏内葡萄糖醛酸转移酶不足,加上肾排泄功能差,致使氯霉素在血中蓄积产生毒性。故围产期应禁用。

四环素 已证实抑制骨骼发育,妊娠中期用药可致胎儿手指畸形或先天性白内障,妊娠末期用药可发生溶血性贫血及牙黄染。

磺胺类药 磺胺类药物可迅速通过胎盘屏障,先出现在胎儿血液中与胆红素竞争性

的结合白蛋白,胎儿在母体内有清除游离胆红素的能力,但在新生儿期,这种清除能力便不存在了,新生儿体内游离胆红素水平升高,穿过血脑屏障,与基底神经节结合,然后发生核黄疸症,因此,围产期应不用磺胺类药。

醛诺酮类 为围产期禁用药^[8]。

随着医疗与社会条件的不断完善,围产期用药问题已日益受到人们的关注,以往孕期用药主要考虑药物对胎儿、婴儿的影响。60年代初,震惊世界的“反应停”事件,导致数千例胎儿、婴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,从而对围产期用药和新药的研究提出了更为严格的要求,围产期妇女容易受到感染,如烫伤、尿路感染、上呼吸道感染等,如何选用控制感染理想,对母体、胎儿无致畸作用的抗菌素,是医患之间共同关注的问题,围产期的用药是一个社会问题,在抗菌素广泛应用的今天,切记严格掌握适应症。

参考文献

- [1]徐淑云,张均田主编.现代实用临床药理学.华夏出版社,1995:221~53
- [2]徐淑云主编.临床药理学.人民卫生出版社,1988:44,243
- [3]高青云,冯克玉,张晓友主编.现代临床药理学.人民军医出版社,1997:159,161
- [4]王士凡,孙定人.药物不良反应.人民卫生出版社,1996:28~155
- [5]倪根珊,田凤英编著.孕妇用药忌慎.解放军出版社,1997:99~118
- [6]彭名炜,赵志刚.抗感染药的合理应用.北京科学技术出版社,1997:81~110
- [7]王秀敏编著.孕产妇用药.北京科学技术出版社,1987:1~37,102~23
- [8][美]理查德.L.贝科威茨著,何时译.妊娠期用药手册.山东科学技术出版社,1990:12,35,39,48,158,225,253
- [9]耿洪业,王少华主编.实用治疗药理学.人民卫生出版社,1997:25