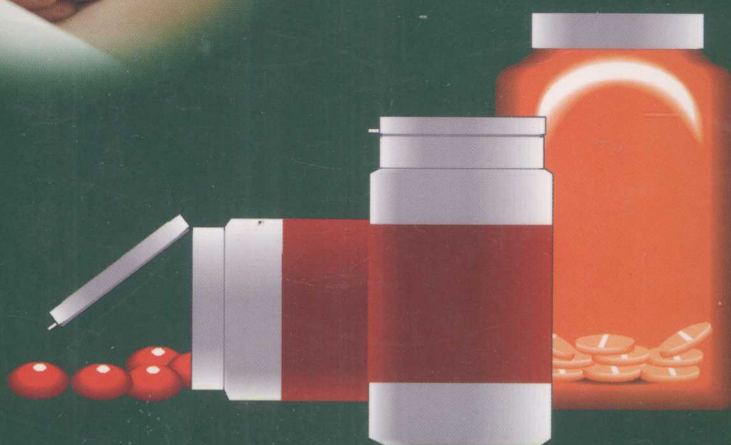
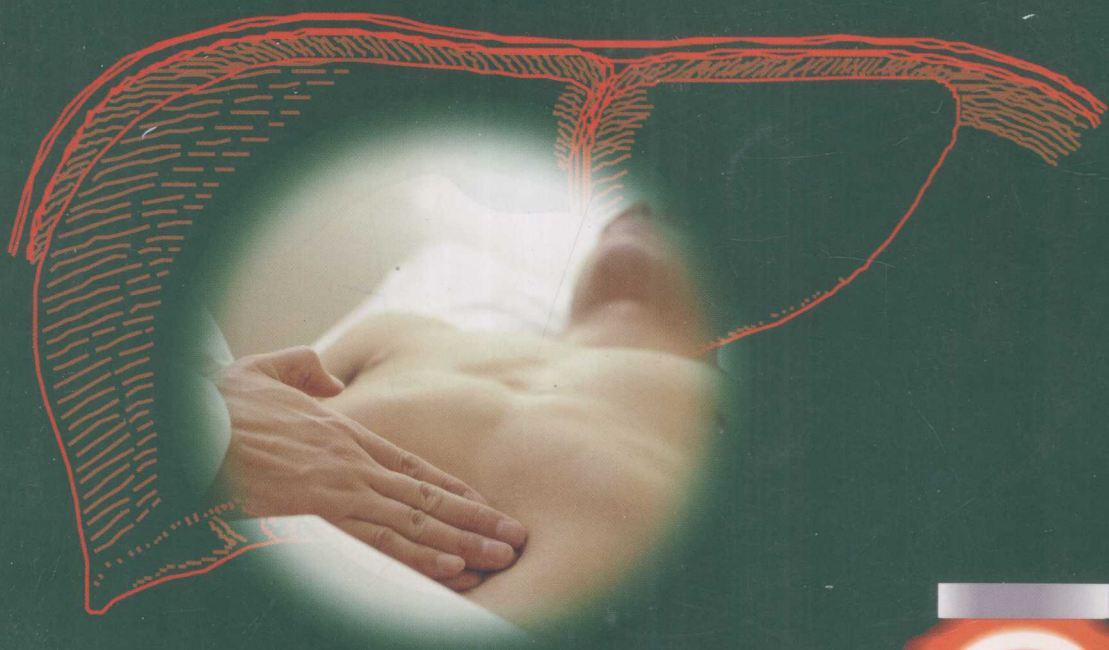


药物性肝病 基础与临床

苏少慧 杨 晶 杨川杰 主编



 中国科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物性肝病基础与临床/苏少慧,杨晶,杨川杰主编.北京:中国科学技术出版社,2003.5

ISBN 7-5046-3515-4

I.药... II.①苏...②杨...③杨... III.中毒性肝炎 IV.R575.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 033694 号

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:62179148 62173865

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

北京市卫顺印刷厂印刷

*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:16.375 字数:409 千字

2003 年 6 月第 1 版 2003 年 6 月第 1 次印刷

印数:1—3000 册 定价:20.50 元

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、
脱页者,本社发行部负责调换)

前 言

药物是一把双刃剑,它一方面可用于防病治病,另一方面也可危害机体,引发生理生化机能的紊乱和结构变化等不良反应。据有关部门报道,我国每年约有 19 万人死于药物不良反应;药源性死亡人数是主要传染病死亡人数的 10 倍以上。

肝脏是药物代谢的主要器官,在药物代谢中起着重要作用。据统计,药物性肝病的发生率仅次于皮肤黏膜损害和药物热。药物性肝病约占所有黄疸住院病人的 2% ~ 5% 或“急性肝炎”住院病人的 10%。而在老年肝病患者中,药物性肝病比例更高,甚至可达 20% 以上。在临床诊断的急性肝衰竭中,药物为仅次于各型病毒性肝炎的第二位病因,如患者原有慢性肝病基础,药物更易造成严重的肝功能衰竭。实际上,仅有组织学和/或生化改变而无明显临床表现的亚临床型药物性肝病的发生率更高。同时,由于药物性肝病的临床表现与其他病因引起的肝损害相似,极易发生误诊。

需要特别强调的是,长期以来在人们头脑中形成一个误区,认为中药是“植物性”、“天然药物”,比西药安全,而长期大量滥用、误用,事实上许多经典、常用中药及制剂的肝损害发生率很高,有些甚至可导致中毒死亡。据报道,中药引起的肝损害占药物性肝病的 32.6%。

一般而言,急性药物性肝病如能及时诊断、及时停药,多数预后良好,但若延误诊治,病死率可达 10% 左右。随着新药的大量涌现,人们接触的药物越来越多,药物性肝病也随之逐年增多,而不少医药人员、患者及其家属对此缺乏基本的认识。有鉴于此,我们根据国内外的有关研究及临床报道编成此书。希望临床医师对药物性肝病这一十分常见但又未引起大家十分重视的医源性疾病有所了解,对合理用药、安全用药有所帮助。

本书从基础的角度阐述了药物性肝病的基本理论,也从临床的角度阐述了药物性肝病的表现和实验室特点,着重阐述了临床常用中西药物引起肝损害的症状、体征、实验室检查及有关治疗。此外本书还专题讨论了老年人、妊娠哺乳期妇女及小儿等特殊群体的药物不良反应。希望能对广大临床医务工作者有所帮助。

由于编著者水平有限,书中难免有疏漏、不足和错误,恳请广大读者批评指正。

编著者
2003 年 3 月

名誉主编 甄承恩

主 编 苏少慧 杨 晶 杨川杰

副 主 编 杨冬野 申丽旻 韩书芝 白少军

何学峰 王永中 任朝英

编 委(依姓氏笔画为序)

王永中 白少军 申丽旻 任朝英

苏少慧 宋娅红 何学峰 李秀芳

李清华 张瑞星 杨 晶 杨川杰

杨冬野 杨彦君 章冬梅 董 琦

韩书芝

责任编辑 金维克

目 录

第一章 药物不良反应的基本概念	(1)
第一节 药物不良反应的基本概念	(1)
第二节 药物不良反应的类型	(4)
第三节 药物不良反应的影响因素	(8)
第四节 药物不良反应的防治原则	(9)
第二章 肝损伤的相关基础知识	(11)
第一节 肝细胞坏死	(11)
第二节 肝细胞凋亡	(17)
第三节 肝脏基本病理学变化	(20)
第三章 药物性肝病	(28)
第一节 肝脏的大体解剖及组织结构	(28)
第二节 肝脏的生理功能及其调节	(38)
第三节 肝功能检查	(43)
第四节 药物代谢与肝脏	(50)
第五节 影响药物作用的因素	(54)
第六节 药物性肝病的发病机制	(62)
第七节 药物性肝病的临床病理分类	(68)
第四章 常用药物的肝损害	(75)
第一节 引起肝损害的常用药物分类	(75)
第二节 抗菌药物引起的肝损害	(80)
第三节 抗结核药物引起的肝损害	(92)
第四节 抗真菌药物引起的肝损害	(95)
第五节 抗病毒药物引起的肝损害	(97)
第六节 抗寄生虫病药物引起的肝损害	(98)
第七节 抗麻风病药物引起的肝损害	(100)
第八节 解热镇痛抗炎药及抗痛风药物引起的肝损害	(100)
第九节 中枢神经系统药物引起的肝损害	(107)
第十节 循环系统药物引起的肝损害	(115)
第十一节 消化系统药物引起的肝损害	(122)
第十二节 泌尿系统药物引起的肝损害	(128)
第十三节 抗凝血药物引起的肝损害	(129)
第十四节 血浆代用品与肝损害	(131)
第十五节 抗变态反应药物引起的肝损害	(131)
第十六节 激素及其有关药物引起的肝损害	(132)
第十七节 维生素类药物引起的肝损害	(137)

第十八节 胃肠外营养药物引起的肝胆损害	(138)
第十九节 抗肿瘤药物引起的肝损害	(141)
第二十节 影响免疫功能药物引起的肝损害	(145)
第二十一节 放射性肝损伤	(146)
第二十二节 中毒性肝损伤	(146)
第二十三节 药物性肝病的诊断、治疗与预防	(149)
第五章 中药、中成药引起的药物性肝病及其防治	(166)
第一节 中药引起肝损害的病因分类	(167)
第二节 中药引起的药物性肝病	(168)
第三节 中成药引起的药物性肝病	(173)
第四节 中药不良反应的发生因素	(174)
第五节 中药不良反应的预防	(177)
第六章 老年人用药及药物性肝病	(179)
第一节 老年人药物代谢动力学特点	(179)
第二节 老年人药物不良反应	(186)
第三节 老年人药物性肝病	(192)
第七章 妊娠期及授乳期用药及药物性肝病	(195)
第一节 药物与胎儿	(195)
第二节 妊娠期用药原则	(201)
第三节 妊娠期用药与先天性畸形	(202)
第四节 药物分类与妊娠期用药	(210)
第五节 围产期用药	(224)
第六节 授乳期妇女的用药	(226)
第七节 妊娠期药物性肝病	(230)
第八章 小儿用药及药物性肝病	(234)
第一节 小儿用药特点	(234)
第二节 新生儿用药及其不良反应	(235)
第三节 儿童用药及其不良反应	(239)
第四节 儿科合理用药	(242)
第五节 小儿药物性肝病	(243)
附录一 药物的制剂	(245)
附录二 药品的管理及贮存	(248)
附录三 老幼用药剂量计算法	(252)
附录四 处方制度	(254)

第一章 药物不良反应的基本概念

第一节 药物不良反应的基本概念

药物不良反应(advers drug reactions, ADRs)是指人们为了预防、诊断或治疗人的疾病、改善人的生理功能而给予正常剂量的药物所出现的不期望的任何有害反应。此定义已被世界卫生组织(WHO)及英、美等国家药品不良反应监察研究中心所采纳。我国卫生部根据《中华人民共和国药品管理法》第24、25条等条款的规定制定的《药品不良反应监察报告制度》中提出的药品不良反应的概念为:“药品不良反应一般系指药品在正常用法用量情况下,出现对人体有害或意外的反应”,并明确指出其具体范围为:①所有危及生命、致残直至丧失劳动能力或死亡的不良反应;②新药投产使用后所发生的各种不良反应;③疑为药品所引致的畸形、突变、癌变;④各种类型的过敏反应;⑤非麻醉药品产生的药物依赖性;⑥疑为药品间互相作用导致的不良反应;⑦其他一切意外的不良反应。近来有些作者喜欢使用药物不良事件(adverse drug event, ADE)这一名称,它包括了药物应用错误,此点与WHO有关ADRs的定义不同。药物不良反应包括药物的副作用、毒性作用、后遗反应、过敏反应、特异质反应、继发反应、药物依赖性,以及药物的致癌、致畸、致突变作用等,它一般不包括药物过量导致的急性中毒。药物不良反应是医源性疾病的最主要的组成部分,有些是药物本身含有杂质所致,有些是用药不合理所致,有些是用药正确、用量正常情况下因个体对药物反应不同所致。药物不良反应的内容如下:

(1)过度作用(over effect) 药物在一般情况下产生治疗效应,即适度地调节机体功能,使其趋向正常。但药物有时候会出现过强的效应而致不良反应,如镇静药引起嗜睡,降压药引起血压过低,降糖药致低血糖等。

(2)副作用(side reactions) 指药物在正常用药情况下,伴随其治疗作用出现的不期望的反应。其产生原因主要是因为一种药物往往具有多种药理作用,利用其一、两种作用,而其他的作用就会成为副作用。它是药物的固有反应之一,在药物治疗时几乎必然出现,无选择性。如化疗药物在发挥抗肿瘤作用的同时,还可直接作用于第四脑室底部的后极区兴奋呕吐中枢,引起食欲不振、恶心、呕吐的副作用;阿托品用于解除消化道痉挛,常引起口干、心悸、排尿困难、视力模糊等副作用。副作用多为一过性,药物的治疗作用消失后,副作用也消退。但有时可造成较严重的后果。

(3)毒性作用(toxic reactions) 毒性与副作用较难区别,习惯按反应程度的不同而定。一般情况下,毒性是指可造成某种功能性或器质性损害的反应,如抗肿瘤药物所致的骨髓抑制。氨基糖苷类抗生素所致的耳毒性反应等。这些反应,有的停药后可逐渐恢复,但也常造成一些不可逆的损害,终身不愈。有的药物可使细胞染色体发生损害,引起细胞、组织不正常生长(包括癌变),也有的药物造成胚胎损害,这些都是药物毒性的表现。

(4)首剂效应(first-dose respons) 某些药物在开始应用时,由于机体对药物的作用尚未适应,而引起较强烈的反应。若一开始即按常规剂量,可导致过度作用,如哌唑嗪、可乐定等,

按常规治疗剂量开始给药可致血压骤降反应。对于这些药物,宜从小剂量开始,逐渐增加至正常剂量,以使机体适应。

(5)遗传药理学不良反应(pharmacogenetical ADR) 指由于遗传因素使机体某种酶不足,影响药物正常代谢,使之蓄积而致的不良反应。如人体对异烟肼的代谢能力不同,可分为快乙酰化型和慢乙酰化型。服用相同剂量的异烟肼时,前者体内代谢较快,生成较多量肝毒性代谢物乙酰肼,较易引起肝损害;后者因异烟肼在体内蓄积,较易引起周围神经炎。

(6)药物变态反应(allergic ADR) 即过敏反应,指机体受抗原物质刺激后产生了抗体,当药物再次进入人体后,可发生抗原抗体反应,引起生理功能紊乱或组织损伤。如过敏性休克、过敏性皮炎、皮疹、支气管哮喘、过敏性血小板减少症等。药物变态反应可波及全身各器官、组织,可分为全身性反应和皮肤反应两大类。

1)全身性反应:①血液病样反应:表现有粒细胞减少或缺乏、血小板减少症、再生障碍性贫血、巨幼细胞性贫血等;②血清病样反应:表现有发热、关节肿痛、全身淋巴结肿大、腹痛、嗜酸粒细胞增多、血沉加快、短暂性蛋白尿,并常伴有荨麻疹,严重者可因血管神经性水肿、喉头水肿或脑水肿而死亡;③心血管系统反应:小血管炎、间质性心肌炎或心包炎表现为各种形式的心电图异常,且常伴有其他系统的过敏症状;④肝炎样反应:黄疸、肝功能异常、有关酶类升高,重症可出现急性肝坏死并伴有发热、皮疹等症状;⑤红斑狼疮样反应:诱发或加重结缔组织病,使播散性狼疮复发或加重,或狼疮细胞检查阳性而无症状;⑥神经系统变化:惊厥、脑炎、小脑损害、锥体外系损害及其他部位的神经损害;⑦呼吸道反应:包括过敏性鼻炎、喉头水肿、支气管痉挛而致哮喘等;⑧肾脏损害:间质性肾炎、肾小管变性和坏死、膜性肾炎、肾病等;⑨过敏性休克。

2)皮肤反应 即药物疹,表现为各种各样的皮肤病变,轻者瘙痒、粟粒样疹,重者表现为表皮脱落(剥脱性皮炎、大疱表皮松解萎缩型药疹及重症多形药斑等)。

变态反应症状单独出现一种损害的几率较低,常常是同时存在多种症状。最常见的症状是皮疹、瘙痒、喷嚏、哮喘、淋巴结肿大、发热等,并往往伴随其他症状。

药物变态反应发生的一般规律:①一般不发生于首次用药,致敏状态的形成有一定的潜伏期;②机体处于过敏状态,再次接触到过敏原,则可立即在几分钟到24h内发病,也可延迟到几天后发生;③过敏反应发生后,停用致敏药物,轻者反应可较快消退,预后良好,重症者救治不及时,可导致死亡或遗留后遗症;④已致敏的患者对该药的过敏性可持续很久,甚至终身不退;再次用药可重现原来的症状且较原来更重、发生更迅速;⑤具有类似结构的药物,常可发生交叉或不完全交叉反应;⑥免疫反应与机体的状态有密切关系。某些疾病可使药物对人的致敏性增加。担当重病、创伤或大手术后某些原来的药物变态反应可减轻或消失;⑦某些药物的过敏反应可用皮肤试验法来测知,但有时也存在皮肤试验结果与临床实际反应不符合的情况;⑧抗组胺药和皮质激素类药物,可掩盖其他药物的皮试结果,使皮试结果不能正常表现,因而具有一定的危险性。如服用皮质激素的患者,可能使对青霉素过敏的患者出现青霉素皮试阴性的假象,一旦使用青霉素即发生严重后果;⑨对已致敏者,开始采用小剂量药物中合抗体,逐渐增量,使体内的抗体数量逐步减少到一定程度后,再用常规剂量的药物而不再发生过敏反应的过程,称为“脱敏”,虽然在理论上是可行的,但实际上不易掌握,且具有较大的风险,故一般不要轻易采用。

(7)后遗反应 也称后作用,指停止用药后遗留下来的对患者不利的生物学效应。遗留时

间有长有短。引起后遗反应的主要原因有：①残留药物的继续作用，如服用巴比妥类药物后，次晨出现的宿醉现象；②器官功能的丧失如氨基糖苷类抗生素对耳蜗神经损害造成永久性耳聋，持续时间长；③停药后的戒断现象，如高血压患者治疗过程中突然停药，会造成血压波动，甚至脑出血。

(8)继发反应(secondary reactions) 继发反应不是药物本身的效应而是指药物发挥治疗作用时所诱发的不良后果，如长期应用广谱抗生素时，体内对抗菌药物敏感的细菌被杀灭而耐药的菌株趁机大量繁殖，引起严重的感染，造成肠道正常菌群失调，如假膜性肠炎或真菌性肠炎、败血症和肺部感染。阿司匹林诱发 Reyes 综合征等。

(9)药物依赖性(drug dependence) WHO 专家委员会对药物依赖性所下的定义是“药物与机体相互作用所造成的一种精神状态，有时也包括身体状态，它表现出一种强迫要连续或定期使用药物的行为和其他反应，为了要感受它的精神效应，患者为了避免断药所引起的不舒适及可发生或不发生的耐受性。同一种人可以对一种以上药物产生依赖性。”这种长期用药形成依赖性后，断药后体内不能维持正常生理功能，产生戒断综合征，有时很严重，可发生惊厥，甚至死亡。

(10)停药综合征(withdrawal syndrom) 或称撤药反应。主要是由于药物较长期应用，致使机体对药物的作用已经适应，一旦停用该药就会使机体处于不适应状态，主要表现是症状反跳。如一些抗心律失常药、血管扩张药等的骤然停用，常导致症状的严重恶化。继发反应和撤药反应虽不是药物本身直接引起的作用，但也是属于已知的，即可预报的。因而，它们可算作与 A 类有关的不良反应。

(11)致畸作用(teratogenesis) 指药物经母体服用后，在不影响孕妇的情况下，影响胚胎的发育而形成死胎、畸形、发育迟缓、功能异常等。受精后 3 周至孕期前 3 个月是对致畸药物最敏感的时期。具有致畸作用的药物除沙利度胺外，还有己烯雌酚、丙咪嗪、苯丙胺、氯丙嗪、氨甲蝶呤、巯嘌呤、白消安、环磷酰胺、雄激素、孕酮、地西洋、苯巴比妥、苯妥因钠、氟哌啶醇、阿司匹林、奎宁、四环素、链霉素、乙胺嘧啶、华法林、双香豆素、甲苯磺丁脲、氯磺丁脲等。

(12)致突变作用(mutagenesis) 指引起生物体的遗传物质的损伤性变化，在短时间内产生可遗传的变异称突变。因药物引起的遗传物质的损伤称药物的致突变作用。突变可发生在体细胞或生殖细胞，体细胞的突变可诱发癌变，生殖细胞的突变显性时，下一代可出现疾病，或胎儿畸形、死亡；而突变隐性时，可隔代遗传而出现早衰、对肿瘤的敏感性增高。

(13)致癌作用(carcinogenesis) 能引起癌症的物质称致癌因子，可分为遗传因子和环境因子。环境因子如放射线、病毒及某些化学物质(包括药物)。有些药物长期服用后，可导致机体某些器官、组织及细胞的过度增生，形成良性或恶性肿瘤，致癌作用一般需要数年或数十年的较长的潜伏期，且与药物剂量和用药时间有关。国际癌症研究所曾组织 21 个国家的 34 名专家鉴定了可能对人类有致癌危险的化学物质 368 种，其中，氯霉素、砷化合物、环磷酰胺、己烯雌酚、苯丙氨酸氮芥、康复龙、非那西丁、苯妥因钠等 8 种药物被确定为有致癌作用的药物。

世界卫生组织(WHO)国际药品监察合作中心(间称 WHO 国际药监中心)对药物不良反应下的定义与药物质量事故和医疗事故有本质的区别。目前大多数国家的药物不良反应监察报告制度和 WHO 国际药监中心主要是针对药物的活性或本身的不良反应，不包括由于药物质量问题或用药不当所引起的有害反应。

大量临床研究表明，药物不良反应随化学药物种类迅速增加亦有明显增多的趋势。20 世

纪 50 至 60 年代住院病人药物不良反应发生率约为 1%，到 70 年代高达 10%~20%。引起药物不良反应的药物很多，按其来源分类，包括植物药、动物药、矿物药、抗生素、生物制品、人工合成药、中成药等，其中抗生素、解热镇痛药、激素等临床常用药物所引起的不良反应发生率较高，近年中药引起不良反的报道也逐渐增多，应给予重视。

药物不良反应的历史和医药学一样长久，但是一直未得到足够的重视，直到 19 世纪末和 20 世纪初才有关于药物不良反应的调查报告，WHO 在 20 世纪 60 年代建立了专门机构，以搜集和整理来自各国药物监测组织的信息，加强药物有效性和安全性的情报交换，还在 1963 年发布了第一号药物情报，1968 年制定了药物监控研究计划，1970 年国际药品监督制度开始实施，我国卫生部于 1989 年也建立了药品不良反应监测中心，指定和推行药物不良反应监测和报告制度，并与 WHO 国际药监中心计算机联网，为开展此项工作打下了良好的基础。

第二节 药物不良反应的类型

药物不良反应的分类方法很多，比较常见的分类方法包括以下几种。

一、根据不良反应发生快慢分类

(1) 急性药物不良反应是指在第一次或几次服药后即出现的不良反应，如抗肿瘤药引起的恶心、呕吐等。

(2) 慢性药物不良反应是指长期用药后对机体产生的不良反应，包括药物蓄积中毒、致癌、致突变等作用。

二、根据药理学分类

1. A 型(augmented)不良反应

是药物固有作用的增强和发展的结果，它是由于药物本身或/和其代谢物所引起的不良反应，其特点是呈剂量依赖性，有可预测性，发生率高但死亡率低，是一种药物在通常剂量下已知药理作用的表现，如 β 肾上腺素能受体阻断剂引起的心动过缓、抗凝血药引起的出血。A 型不良反应的原因和机理主要包括三个方面，药剂学方面的原因，包含药物的含量和活性药物从制剂中释放的量以及附加剂不同所致生物利用度改变而引起不良反应。药动学方面的原因包括药物的吸收、分布和消除。心、肝、肾的病理变化可引起药物代谢的差异。药效学方面的原因包括靶器官或组织的敏感性的变化，如肝功能不全、肾功能不全可导致药效学的不同。

2. B 型(bugs)不良反应

是与药物固有作用无关的不良反应，主要是与人体的特异体质有关，其特点是与剂量不相关，具有不可预测性，其发生率低但死亡率高，常规药理学筛选难以发现。如缺乏红细胞葡萄糖 6-磷酸脱氢酶的患者，肝细胞内缺乏乙酰化酶服用异烟肼易导致多发性神经炎。B 型不良反应的发生有以下因素，其一是活性成分的分解；其二是添加剂等在制剂中的结合；其三是化学活性成分的副产物；其四是患者的体质因素，如过敏体质引起的过敏反应。

三、根据病理学分类

(1) 炎症型如炎症性胰腺炎。

- (2)增生型如奥美拉唑引起的嗜铬细胞瘤、苯妥英钠引起的牙龈增生。
- (3)萎缩型如长期使用肾上腺皮质激素导致皮肤萎缩。
- (4)发育不全型如儿童使用四环素引起牙釉质发育不全。
- (5)赘生型如口服避孕药导致的肝肿瘤。
- (6)血管栓塞型如口服避孕药引起的布加氏综合征。
- (7)充血水肿型如药物性变态反应引起的血管神经水肿。
- (8)功能型如阿托品引起的尿潴留。

四、根据轻重程度分类

1. 轻度(mild/minor)药物不良反应

对组织器官没有明显损害,不需要治疗,不会使原有疾病复杂化,引起反应的药物可能要(或不必要)停用,停用药物后大多可恢复正常。

2. 中度(moderate)药物不良反应

重度药物不良反应的临床症状明显,对重要组织器官有一定程度损害,需要停药后正规治疗。

3. 重度(severe)药物不良反应

重度药物不良反应可危及生命或导致死亡,对组织器官有严重损害(即使是一过性的),反应持续存在一个月以上,使患者预期寿命缩短,需要积极抢救治疗,观察预后。

五、根据因果关系分类

1. 明确的(definite)药物不良反应

用药后不良反应的发生在时间上是合理的,或者已测出体液或组织中相应血药浓度,该反应涉及药物的已知反应形式,在停药后反应消失,在给药时反应再现,这类反应称为明确的药物不良反应。

2. 很可能的(probable)药物不良反应

用药后反应在时间上是合理的,反应与药物已知作用相符,停药后反应消失,且患者的临床已知特征对此种反应不能做出解释,这类反应称为很可能的药物不良反应。

3. 可能的(possible)药物不良反应

用药后反应出现的时间是合理的,反应与该药已知作用相符,但原有临床情况及其他疗法的关系也能导致此种反应,这类反应称为可能的药物不良反应。

4. 有条件的(conditional)药物不良反应

用药后反应出现时间合乎道理,但反应的表现与该药已知作用不同,而且有理由解释为患者原有疾病的表现,这类反应称为有条件的药物不良反应。

5. 可疑的(doubtful)药物不良反应

不符合上述4种情况的其他反应均属于可疑的药物不良反应。

六、根据严重性分类

1. 症状性(symptomatic)药物不良反应

仅有症状出现,患者感到不安而自动停药,医生认为问题不大。

2. 严重(serious)药物不良反应

医生对反应感到不安而停药,患者不一定知道出了什么问题。

3. 临床重大不良事件(clinical important adverse event, CIAE)

国际医药工业联合会建议,临床重大不良事件可定义为药物引起的确实有致命危险的、任何等级的永久性残废、严重致残的须住院或延长住院天数的事件。如过敏、血质不调、致癌、致畸、内分泌紊乱、生育能力受影响、出血、黄疸、眼病、严重的中枢神经效应、严重的皮肤病损、对胎儿的不良影响等。

七、按机制分类

1. 特异质药物不良反应

对药物的非特征性、不常见的反应,如恶性高热。

2. 过敏药物不良反应

不能以用药者对药物的药理效应有改变解释,通常认为是一种变态反应。

3. 不耐受药物不良反应

异常小的剂量就引起特征性药理效应。

4. 不良的药物相互作用

5. 药物的副作用

药理学效应与剂量有关的、已知的、固有的药理作用,包括过量及不可避免的副作用。

八、药物不良反应的分级

1级 轻微的非进展性反应,如轻微头痛。

2级 较重的非进展性反应,如严重头痛。

3级 可能影响正常生活的慢性效应,或一段时间间歇地影响日常生活,如支气管哮喘、癫痫。

4级 长期影响日常生活的慢性效应,但不是致命或缩短寿命的反应。

5级 可缩短预期寿命,但不会直接危及生命(如高血压)。

6级 1~2年内可致死,但不是急症。

7级 危急的致命性反应,可在1年内致死,如严重的心律失常、全身性急性过敏性反应。

九、药物不良反应的新分类

该分类法以机制为基础,其不良反应定义为:单一药物在临床剂量给药时产生的不需要的、有害的或潜在有害的反应,包含了给药方法和赋形剂继发的反应。

1. A类(augmented)反应

A类反应即扩大的反应,是药物对人体呈剂量相关的反应,有可预知性,这些反应仅在人体接受该制剂时发生,停药或减少剂量时可部分或完全缓解。A类反应是不良反应中最常见常由药动学和药效学因素决定。

2. B类(bugs)反应

B类反应即由促进某些微生物生长引起的不良反应,也有可预知性,但与A类反应不同,其直接和主要的药理作用是针对微生物体而不是人体,如广谱抗生素引起的鹅口疮,含糖药物

引起的龋齿。

3. C类(chemical)反应

C类反应即化学反应,许多不良反应取决于药物或赋型剂的化学性质而不是药理学性质,它们以化学刺激为基本形式,故大多数人在使用某制剂时会出现相似的反应。C类反应的严重程度取决于药物的浓度而与剂量无关。如药物外渗引起的静脉炎、酸碱烧灼、接触性皮炎。

4. D类(deliver)反应

D类反应即给药反应,是因剂型的物理性质和(或)给药方式而发生,给药方式不同,不良反应的特性也不同,改变给药方式,不良反应可停止发生。如植入药物周围的炎症或纤维化,用干粉吸入剂后的咳嗽。

5. E类(exit)反应

E类反应即撤药反应,通常所说的撤药反应是生理依赖的表现,它们只发生在停止给药或剂量突然减小后。与继续用药会加重反应的其他不良反应不同,该药再次使用时,可使症状得到缓解。E类反应更多与给药时程而不是剂量有关。常见的引起撤药反应的药物有阿片类、苯二氮类、三环类抗抑郁药、 β -阻滞剂、可乐定和尼古丁等。

6. F类(familial)反应

F类反应即家族性反应,有些不良反应发生在那些由遗传因子决定的代谢障碍的敏感个体中。如葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺陷的病人,使用奎宁时可能会出现溶血,而其他个体即使奎宁用量很大也决不会发生。

7. G类(genetotoxicity)反应

G类反应为基因毒性反应,许多药物能引起人类的基因损伤。值得注意的是,有些是潜在的致癌物质或遗传毒物,有些(并非全部)致畸物在胎儿期已使遗传物质受损。

8. H类(hypersensitivity)反应

H类反应即过敏反应,可能是继 A 类反应后最常见的不良反应。类别很多,均涉及免疫应答的活化。它们不是药理学上可预测,也不是剂量相关的,必须停药才能改善症状。如过敏反应、过敏性皮疹。

9. U类(unclassified)反应

U类反应即未分类反应,为机制不明的反应,如药源性味觉障碍,辛伐他汀的肌肉不良反应,气体全麻药物的恶心呕吐。

药物不良反应的新分类方法以机制为基础,许多不良反应涉及一种易被识别、易治疗或易避免的简单机制,但有些不良反应涉及一种以上机制。不仅两种不同机制可产生相似的不良反应,而且一种药物可同时通过两种不同机制产生可观察到的反应。如非甾体类抗炎药引起的胃肠刺激和溃疡。以机制为根据的不良反应分类方法,使人们能找到共同的预防措施。任何分类方法的准确性和实用性都会受到所涉及的机制的认识程度的限制。随着知识的进步,分类方法将吸收新的信息,进行修正或淘汰。

第三节 药物不良反应的影响因素

一、药物因素

1. 药物安全评价的片面性

由于动物在遗传、代谢、体内酶系等方面与人类有着巨大的差异,人体对药物的反应与动物不完全一致,许多药物不良反应在动物体中难以发现,因此用动物实验的方法验证药物的安全性有一定的片面性。

2. 药物临床实验的局限性

药物临床实验一般不包括老人、儿童、孕妇、哺乳期妇女及重症患者,同时也不合并用药,但药物上市后上述群体均可服用,而且常常联合用药,容易出现药物不良反应。另外药物临床实验例数少、时间短,有些药物不良反应难以发现。

3. 药物的理化性质

化学结构相似的药物可能引起交叉过敏反应,如多种磺胺药之间都有可能发生交叉过敏反应。药物的剂量、给药途径、用药时间等都影响不良反应的发生。

4. 药物相互作用

是指两种或两种以上药物同时或间隔一定时间内使用所产生的药理效应。由于药物与药物之间或药物与机体之间的相互作用,改变了一种药物原来的理化性质、体内过程(吸收、分布、生物转化、排泄)和组织对药物的敏感性,从而改变了药理效应或产生毒性。统计资料表明,服药种类越多,发生不良反应的机率越高。合并用药还掩盖不良反应的发生,如使用激素致皮试阴性。笔者曾遇到2例近期内大量使用皮质激素造成青霉素皮试假阴性的表现,肌注青霉素后发生过过敏性休克。

5. 药物质量的影响

药物质量不仅影响疗效,还可影响不良反应的发生。如注射剂若被致热源污染,注入机体后会引起发冷、发热,甚至败血症。

二、机体的因素

1. 种族和遗传多态性

研究表明,一些药物的不良反应在不同种族、民族、群体之间存在差异,造成这种差异的最重要的因素是遗传多态性。遗传多态性指不同基因型导致的病人个体间药物生物转化的差异。其代谢药物的能力明显不同,可分为快代谢型和慢代谢型。已发现药物遗传多态性主要在药物代谢的氧化和乙酰化过程方面。氧化多态性的代表药物是异喹胍,它是胍乙啶的类似物,在不同人体内,其氧化代谢速率相差很大。在慢代谢型的人体内,血浆药物浓度很高,表现的降压作用很强,可导致体位性低血压。相反在快代谢型的人体内,常规剂量达不到标准降压作用。乙酰化多态性是遗传多态性的另一种表现,特别容易受影响的药物有普鲁卡因、异烟肼、胍屈嗪和苯乙胍。慢乙酰化型者使用异烟肼易发生周围神经炎,使用普鲁卡因、异烟肼或胍屈嗪可能发生红斑狼疮样反应。快乙酰化型者易使异烟肼转化为对肝脏有毒性乙酰肼,因此这类病人长期使用异烟肼容易引起肝损害。

2. 性别因素

不少报告显示,女性的药物不良反应发生率高于男性,使用保泰松和氯霉素引起的粒细胞缺乏症,女性的发生率为男性的3倍,氯霉素引起的再生障性贫血,女性比男性高1倍。与药物相关的红斑狼疮样反应如同自发性红斑狼疮一样,女性亦较男性多见。

3. 年龄因素

药物不良反应的发生率与患者的年龄有关,研究表明,药代动力学的四个过程——吸收、分布、代谢和排泄,除了吸收外,都与病人的年龄有着十分密切的关系。如老年人使用地高辛、哌替啶后血药浓度高,半衰期长,使用利尿剂后易发生低血钾。新生儿,特别是早产儿,由于与药物代谢和消除有关的肝药酶尚未成熟,药物不良反应发生率显著增加。如使用氯霉素易引起灰婴综合征,磺胺类、新生霉素、维生素K等可引起或加重黄疸。

4. 用药者的病理状况

用药者的肝肾功能,消化道情况也影响用药者药物不良反应的发生率。如肝脏在药物代谢中起重要作用,肝功能减退时影响药物在体内的代谢,使药效学发生改变,甚至加剧其毒性反应。肾脏是许多药物及代谢产物的主要排泄器官,对药物的体内过程有多方面的影响。如水杨酸类、儿茶酚胺类、5-羟色胺、胰岛素、吗啡等在肾小管内代谢,肾脏疾病对上述药物作用的强度及维持时间均有明显影响。又如临床发现地高辛中毒病例中约70%伴有肾功能不全。

第四节 药物不良反应的防治原则

一、药物不良反应的预防

对药物不良反应的及时发现很大程度上取决于医生的临床经验和药理知识。

(1)每个病人在药物治疗期间,特别是用新药治疗时,要注意监视各种毒副反应,定期测定血象、尿液、肝功。

(2)对以往有过敏史或过敏体质的患者用药时应特别注意。

(3)对肝、肾病患者、老年人、新生儿和营养障碍者药物的使用剂量应慎重考虑。

(4)对有药物不良反应史的患者应避免再度给予相同或化学结构相类似的药物。

(5)临床观察表明,许多药物不良反应是由于误用和滥用药物引起的,如果能做到合理用药,这些不良反应是可以避免的。如何做到合理用药,以下几点必须考虑:①选药要有明确的指征,选药不仅要针对适应证,还要排除禁忌证。反对使用疗效不明确的药物。②联合用药要有目的,可用可不用的药物尽量不用,争取能用最少品种的药物达到治疗目的。在必须联合用药时,要排除药物之间因相互作用可能引起的不良反应。③在用药过程中严密观察药物的疗效和反应,发现异常时,应尽快查明原因,及时调整剂量或调换治疗药物,使药物不良反应的发生减少到最低限度。

二、药物不良反应的及时发现

药物不良反应是由于使用药物引起的,其发病在用药之后,可根据患者用药种类、时间、有无药物过敏史、药物质量、使用药物时选择的溶媒等及时做出判断。

三、药物不良反应的处理原则

(1)在临床治疗过程中,若怀疑出现的病症是由药物所引起的而又不能确定为某种药物时,如果治疗允许的话,立即停用可疑药物甚至全部药物。停药后,临床症状减轻或消失有助于诊断。

(2)根据药物性质给予对症治疗或解毒剂,加强支持治疗。

(杨 晶 王永中 董 琦)

第二章 肝损伤的相关基础知识

第一节 肝细胞坏死

一、肝细胞坏死的类型

人体细胞的死亡有两种基本类型,一种是细胞坏死(cell necrosis 或 accidented cell death),是指细胞在外伤、缺血、持续高温、毒素及免疫细胞攻击时发生的细胞崩解。另一种死亡是由细胞基因控制的、维持内环境稳定的一种自主性死亡,由于是基因控制的细胞死亡过程,可称为程序化细胞死亡(programmed cell death, PCD)或细胞凋亡(apoptosis, APO)。既往病理学研究将细胞的死亡统称为坏死,随着生物化学及分子生物学在这一领域深入广泛的应用,逐渐阐明凋亡与坏死是两种截然不同的细胞死亡现象。研究表明,凝固性坏死的实质就是细胞凋亡,只有液化性坏死才真正属于细胞坏死范畴。因此肝细胞坏死的定义为各种损伤因素导致的肝细胞代谢功能丧失及胞质膜结构完整性破坏。

细胞坏死过程中的可复性改变与不可复性改变之间并无截然的界限,只有在损伤后期出现明显的形态学改变时,才能在电镜下辨认;而细胞死亡了若干小时,自溶性改变相当明显时在光镜下才能辨认。

细胞核的改变是细胞坏死的主要形态学标志,表现为核固缩、核碎裂、核溶解。坏死细胞的胞浆红染(即嗜酸性),这是由于胞浆嗜碱性物质核蛋白体减少或消失,使胞浆与碱性染料苏木素的结合减少而与酸性染料的结合增多的缘故。同时由于胞浆结构崩解,使胞浆呈颗粒状。有时实质细胞坏死后,整个细胞迅速溶解、吸收、消失。有时单个实质细胞(如肝细胞)坏死后,胞浆水分逐渐丧失,核浓缩后消失,胞体固缩,胞浆呈强酸性染色,形成所谓嗜酸性小体。实质细胞坏死后一段时间内,间质常无改变,以后在各种溶解酶的作用下,基质崩解,胶原纤维崩解断裂或液化,坏死的细胞和崩解的间质融合成一片模糊的颗粒状、无结构的红染物质。

二、细胞坏死的机制

一般情况下,细胞从损伤到坏死的发生发展过程可分为几个阶段,其形态学特征为单个或一组细胞首先出现细胞肿胀、细胞核固缩、细胞膜受损、胞质膜的完整性丧失、细胞器异常改变、DNA 水解、溶酶体破裂后各种酶类释放导致细胞自溶。在坏死早期即丧失细胞膜的完整性。最后,细胞崩解成碎片并释放生物活性物质,引起炎症细胞、细胞因子、细胞毒性颗粒、毒性氧自由基等参与炎症反应,并导致坏死周围组织细胞的进一步炎症反应。在坏死晚期才出现细胞核染色质的异常改变及 DNA 裂解成片段。坏死细胞碎片被专职吞噬细胞吞噬。当细胞膜受损后,有细胞内转氨酶漏出。

虽然肝细胞坏死的机制十分复杂,而且许多方面都不十分清楚,但多数学者将其分为以下几类: