

国外医药参考

GUOWAI YIYAO CANKAO

药源性疾病

1976 2

浙江省科学技术局情报研究所

毛主席语录

要搞马克思主义，不要搞修正主义；要团结，不要分裂；要光明正大，不要搞阴谋诡计。

我们这个党已经有五十年的历史了，大的路线斗争有十次。这十次路线斗争中，有人要分裂我们这个党，都没有分裂成。这个问题，值得研究，这么个大国，这样多人不分裂，只好讲人心党心，党员之心不赞成分裂。从历史上看，我们这个党是有希望的。

一切外国的东西，如同我们对于食物一样，必须经过自己的口腔咀嚼和胃肠运动，送进唾液胃液肠液，加以消化，分别糟粕两部分，然后排泄其糟粕，吸收其精华，才能对我们的身体有益，决不能生吞活剥地毫无批判地吸收。

前言

“事物都是一分为二的”。药物也是这样，它具有两重性：一方面是与疾病作斗争的必要措施，一方面若滥用药物又可能导致产生另一些疾病。这些由药物引起的疾病，叫做“药源性疾病”。随着医药工业的发展，如若忽视药物本身的两重性，药源性疾病亦会相应地增多，因此，如何辩证地看待药物在治疗上的价值，既要防止滥用，又要针对病原及时、足量和合理地选用药物是当前治疗学上的一个重要课题。

一九七二年在荷兰阿姆斯特丹出版的《药源性疾病》第四卷（《Drug-Induced Diseases》Volume 4），是由十多个国家的专业人员所综述的全世界近十多年来有关药源性疾病的文献，介绍了各种药源性疾病，对临床和药物研究都有一定的参考价值。

遵照毛主席关于“外国一切好的经验、好的技术，都要吸收过来，为我所用”的教导，我们组织有关医务工作者，将这本资料摘译出来，供广大医务人员和科研人员参考。

毛主席指出：“学习外国的东西，是为了研究和发展中国的东西。”“盲目搬用的方针也是错误的，应当以中国人民的实际需要为基础，批判地吸收外国文化。”在编译过程中，我们组织大家重温了毛主席的这些教导，狠批了刘少奇、林彪之流所竭力推行的洋奴哲学、“爬行主义”等修正主义货色。同时，对这本资料中宣扬资本主义的内容、冗长繁杂的废话，以及不适合我国情况的材料，均予以删去；不必要的图、表也作了省略。力求做到：“排泄其糟粕，吸收其精华”，“为我所用”。

由于我们水平不高，经验不足，译者又都是利用业余时间分散工作的，虽集中作了一些修改、校正，但终于受时间所限。因此，在译法上，修辞上，甚至译意上，都可能前后不一之处；其它方面的缺点错误也在所难免。恳切地希望读者批评指正。

在编译过程中，我们得到几十位译者和校者的密切配合和协助；浙江省中医院陈过医师，浙江医科大学附属一院邬锦文、刘水渠医师，浙江医科大学药理教研组卞如濂、耿宝琴老师，最后又作了全面审阅。在此，谨向这些同志和他们所在的单位，表示最深切的谢意！

目 录

一、药源性疾病的诊断问题	邬锦文译 卞如濂校	(1)
1. 适时性		(3)
2. 排除药物以外因素的鉴别诊断		(4)
3. 反应性药物的选择		(6)
4. 药物与组织反应两者关系的正确程度		(10)
二、药物不良反应的监护资料介绍	邬锦文译 耿宝琴校	(13)
1. 药物不良反应的登记		(14)
2. 加强医院对药物不良反应的监护工作		(14)
3. 记录联系		(14)
4. 药物在地区使用上的差异		(14)
三、遗传与药物反应的关系	邬锦文译 朱寿民校	(16)
1. 药物的遗传学问题		(17)
2. 与药物不良反应有关的药物反应的遗传性变异		(21)
3. 对新药物的遗传性特征的检出评价		(29)
四、药物与染色体畸变的关系	邬锦文译 王友赤校	(30)
1. 能造成遗传损害的药物和化学物		(30)
2. 染色体损害与药物关系的摘要		(31)
五、临床上药物与畸形的关系	邬锦文译 洪文澜校	(33)
1. 药物对子代的可能损害		(34)
2. 化学突变作用		(34)
3. 胚胎的脆弱性		(34)
4. 人类化学性致畸原的经验教训		(35)
5. 疑有致畸作用的一些近代药物		(36)
6. 药物致畸性的试验方法评论		(37)
六、药物的致癌作用	邬锦文译 俞德章校	(38)
1. 对人类有致癌作用的药物		(38)
2. 对动物有致癌作用的临床药物		(42)
七、药物不良反应的机制	耿宝琴 卞如濂译	(45)
1. 药物不良反应的分类		(46)
(1) 因药物的无作用引起的不良反应		(46)
(2) 具有高反应特性的不良反应		(49)
(3) 具有低反应特性的“不良反应”它取消了病人 所需要的治疗作用		(50)
2. 药物相互作用引起的不良反应		(51)
(1) 药物相互作用导致反应消失		(51)
(2) 药物相互作用导致反应增强		(52)

八、药物的拮抗、协同作用与微粒体酶诱导的机制.....王震熙译 朱寿民校	(80)
1.酶诱导与药物作用.....	(80)
2.药物代谢的抑制.....	(86)
3.微粒体酶和化学致癌作用.....	(88)
九、药物的掩蔽作用.....陈 过译	(96)
1.抗菌素.....	(97)
(1) 颅脑感染.....	(97)
(2) 胸部.....	(97)
(3) 腹部.....	(97)
(4) 腹膜后间隙.....	(98)
(5) 骨与关节.....	(98)
(6) 手术后并发症.....	(98)
2.糖皮质激素类.....	(99)
3.抗淋巴细胞血清.....	(99)
4.抗炎性非甾体药物.....	(100)
5.其它药物.....	(100)
6.脏器移植中药物的掩蔽作用.....	(100)
十、药物过敏.....陈 过译	(101)
1.依据症状及脏器的分类.....	(102)
(1) 过敏性休克、药物热与血清病.....	(102)
(2) 特殊的脏器病变表现.....	(102)
(3) 血液病学综合征.....	(104)
(4) 侵犯血管及结缔组织的特殊疾病.....	(105)
2.药物过敏的机制.....	(106)
3.药物过敏的试验方法.....	(106)
4.预防措施.....	(107)
5.治疗方法.....	(107)
十一、药源性肝病.....刘水渠译 焦登鳌校	(108)
1.药物导致的胆红质代谢障碍.....	(108)
2.直接肝中毒.....	(111)
3.难预料的“过敏”型肝药物反应.....	(113)
4.其他致敏性肝炎性反应.....	(116)
5.胆汁郁滞性致敏性药物反应.....	(117)
6.个体的差异性.....	(118)
十二、药源性肾病.....史时芳 黄学斌译 陈 过校	(119)
1.止痛剂.....	(120)
2.维生素.....	(125)
3.抗菌素和化学治疗剂.....	(126)
4.麻醉剂.....	(139)
5.抗癫痫药.....	(141)

6.利尿剂	(142)
7.口服抗糖尿病药物	(145)
8.螯合剂	(146)
十三、药源性血液病	邬锦文译 林修基校 (148)
1.发病机理	(148)
2.血小板减少性紫癜	(152)
3.再生障碍性贫血	(155)
4.粒细胞缺乏症	(157)
5.溶血性贫血	(158)
6.药物与恶性血液病	(159)
十四、药源性心血管疾病	刘水渠 郑 恬译 孙长麟 陈瑞琛校 (160)
1.洋地黄	(161)
2.奎尼丁	(173)
3.普鲁卡因酰胺	(174)
4.利多卡因	(175)
5.苯妥英钠	(175)
6.β-肾上腺素能阻滞剂	(176)
7.抗菌素	(177)
8.祛脂乙酯(安妥明)	(178)
9.抗凝药	(178)
10.交感胺	(178)
11.气雾药	(179)
12.阿米诺勒斯	(180)
13.酒精	(180)
14.亲精神性药物	(181)
15.鸦片类药物	(181)
16.药瘾者的心内膜炎	(181)
17.依米丁(吐根素)	(182)
18.氯喹	(182)
19.甲基麦角酸丁醇酰胺	(182)
20.治疗高血压病的药物	(182)
21.利尿药	(182)
十五、药物的不良皮肤反应	姚继昌 孙国钧译 鲁铁民校 (183) 郑福兆
1.药物的不良反应问题	(183)
2.皮试	(183)
3.再激发试验及脱敏	(184)
4.时间顺序	(186)
5.药疹的形态学	(186)

6. 过敏性药物	(186)
7. 过敏性反应的机制	(186)
8. 多形性红斑	(187)
9. 中毒性表皮坏死溶解症	(188)
10. 四环素族	(188)
11. 苯妥因钠	(188)
12. 灰黄霉素	(189)
13. 苯并噻二嗪	(189)
14. 阿斯匹林	(189)
15. 抗凝血药	(189)
16. 抗结核病药	(190)
17. 青霉素	(190)
十六、药源性胃肠道疾病	郭锦文译 邵斌杰校 (192)
1. 药物改变肠腔内壁上皮细胞引起的胃肠道疾病	(193)
2. 细胞功能受损	(198)
3. 改变肠壁运动药物所引起的胃肠道疾病	(201)
4. 影响肠上皮细胞的药物	(203)
5. 消化道腺体分泌的改变	(203)
6. 药物影响消化道的血流和/或淋巴流	(206)
十七、药源性骨、关节和结缔组织疾病	袁中兴译 陈过校 (207)
1. 药源性骨病	(207)
2. 药源性关节病	(213)
3. 药源性纤维织炎	(218)
4. 药源性胶原病及有关综合征	(221)
十八、药物对内分泌及代谢的影响	夏惕勤译 李正之校 (224)
1. 水中毒及水肿	(224)
2. 低钾血症及高钾血症	(225)
3. 药物引起的钙代谢紊乱	(225)
4. 低血糖及高血糖	(226)
5. 高尿酸血症	(228)
6. 酸碱平衡紊乱	(229)
7. 血卟啉病	(231)
8. 甲状腺机能亢进	(232)
9. 甲状腺机能减低	(232)
10. 男性化及女性化作用	(232)
十九、药源性呼吸道疾病	沈翰彬译 陈过校 (233)
1. 发生在呼吸道的副作用	(233)
2. 主要发生于肺实质、血管结构或胸膜的副作用	(237)
3. 主要来自肺以外的副作用	(245)
二十、药源性眼部病变	王竞译 吴奕灿校 (246)

1. 皮质激素类药物	(246)
2. 化学合成的抗疟药物	(247)
3. 硫二苯胺衍生物	(248)
4. 抗菌素	(248)
5. Amidarone	(249)
6. 洋地黄	(249)
7. 影响自主神经系统的药物	(250)
廿一、药物的耳毒性反应	王辉萼译 蔡钺候校 (251)
1. 链霉素及双氢链霉素	(252)
2. 新霉素	(253)
3. 卡那霉素	(253)
4. 万古霉素	(253)
5. 紫霉素	(254)
6. 卷须霉素	(254)
7. 瑞斯脱西汀	(254)
8. 夫拉霉西汀	(254)
9. 庆大霉素	(254)
10. 其他抗菌素	(254)
11. 组织病理学	(254)
12. 水杨酸盐	(255)
13. 奎宁与奎尼丁	(255)
14. 利尿酸	(255)
15. 多白林	(255)
16. 氮芥	(255)
17. 反应停	(255)
18. 避免耳毒性反应的建议	(256)
廿二、药物引起的发音改变	王辉萼译 蔡钺候校 (256)
1. 控制发音机制	(256)
2. 药物的作用	(257)
廿三、药源性神经系统疾病	丁德云译 程源深 张扬达校 (259)
1. 脑病和其他脑综合征	(259)
2. 脊髓病变	(260)
3. 脑血管性(“中风”样)综合征	(261)
4. 小脑综合征	(261)
5. 惊厥状态	(262)
6. 锥体外系综合征	(262)
7. 周围神经病变	(233)
8. 神经肌肉综合征	(264)
廿四、药源性精神病	郭公宜译 张扬达校 (265)

1. 精神分裂症反应.....	(265)
2. 抑郁反应.....	(266)
3. 躁狂反应.....	(267)
4. 谵妄.....	(267)
5. 停药反应.....	(268)
6. 精神运动功能的损害.....	(268)
7. 意外的过度镇静.....	(268)
廿五、临床治疗引起的药物依赖性.....	吴 祥译 陈 过校 (269)
1. 咖啡类药物的依赖性.....	(270)
2. 巴比妥酸盐类药物的依赖性.....	(271)
3. 安非他明类药物的依赖性.....	(272)
4. 其它药物的依赖性.....	(273)
5. 药方分析.....	(273)
6. 药物依赖性的预防措施.....	(273)
廿六、新生儿、未成熟儿及幼儿的药物副作.....	钟同玺译 (274)
1. 药物的进入途径.....	(274)
2. 药物的吸收部位.....	(277)
3. 药物在体内的分布.....	(278)
4. 药物的排泄.....	(282)
廿七、老年人的药物反应	徐庆诚译 谢 襄校 (283)
1. 镇静药和安眠药.....	(283)
2. 安定药.....	(284)
3. 抗癫痫药.....	(284)
4. 抗抑郁药.....	(285)
5. 强心甙.....	(285)
6. 利尿药.....	(286)
7. 降压药.....	(286)
8. 治糖尿病药.....	(286)
9. 镇痛药与抗风湿药.....	(287)
10. 生胃酮.....	(288)

一、药源性疾病的诊断问题

郭锦文译 卞如濂校

由于过去几十年许多新药物和新诊断制剂的发展，药物反应——这个新的诊断问题已被提到医学领域中来。又因这类医源性（iatrogenic）疾病的增加，药物反应问题已与恶性病、炎症性病以及其它主要疾病一样地重要。

药物反应的诊断是一个困难问题，要对病例作出正确分析，必须集中临床和病理两方面资料；由于药物反应所致的形态变化通常无特异性，所以尚需综合病史、临床表现以及化验，然后加以证明。

药源性反应是指一个药物的存在，它是引起反应的原因。因而强调反应性药物鉴定的重要性是必要的。药物反应与先天性代谢缺陷，过敏状态，或与伴有内脏疾患，扰乱了吸收、代谢、贮藏、排泄等功能有关。它可以是直接的中毒作用，或是治疗效果的增强，不管其发生的情况和机理，鉴定药物参与反应中的作用是首要的。

确定致病因子是侧重于一般病理学方法。诊断依据通常主要是来自显微镜观察。特殊病理状态的原因鉴定，通常不是诊断问题的完整部分。这种方法藉“分型”加以诊断。但药物反应的组织学类型通常是非特异性的，与任何一个致病因子不是“一对一”地符合的，它是机体对所有致病因子发生反应引起的有限的反应类型，仅能提示一类或一族药物。

解释药物反应问题资料内容必须扩大，除显微镜发现外，应包括药物与疾病形成的时间相关的序贯性记录。

在讨论药物反应问题的特殊方法前，先讨论“组织分型”。损伤引起的有限的反应构成了对大多数致病因子反应的最后的普遍途径。它们列于图1。药物可引起这些反应类型的任何一种（图2）。这些反应类型是与其它致病因子（机械性、热、放射、病毒、细菌等）引起的反应相同。当药物被列入其它一大类致病因子中，这最后的普遍途径十分重要（图3）。

临床和病理工作者发现药源性病例是一个追溯性问题。

图1 损伤引起基本反应类型

- 中毒性（酶系等）
- 炎症性
- 发育性（先天性）
- 增生性，发育不全，萎缩性
- 癌变
- 变性和浸润
- 血管性（水肿、充血、栓塞）
- 功能性（没有形态学的改变）

药物反应可与任何其它致病因子共同作用于机体，从而引起机体的基本损害。有时，这种共同作用的结果，会改变药物反应固有的典型症状。

n 药物

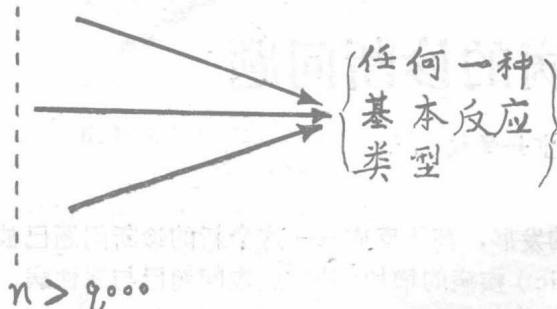


图2 药物的组织反应（现用的大量药物及其引起的有限反应类型图解说明）

物理性：

机械性、热原性、
射线等
化学性 **药物**
生物性：
病毒、细菌等
精神性

相同的
基本反
应类型

图3 药物和其它致病因子引起的组织反应的共同途径

多种药物均可引起任何一种基本组织反应类型。现在应用的9000种以上的药物，引起的组织反应类型却是很有有限的。

由于药物反应诊断往往是追溯性的，而每个病例的发生又是意外的，没有经历过的，是医疗上的不幸事件，因此必须做好病历的一切原始记录，如：病人症状、体征、表现症状以及使用过的多种药物，上述各点均须作详细描述。因为追溯性病人往往很少（或没有）实验报告，对病人情况部分了解（或完全不了解），有些报告不完全，或可靠性很差。

任何一种药物，从其最初的研究到最后用于临床，一般均经历了下面的一些过程：

	第一阶段	第二阶段	第三阶段	第四阶段
体外的及动物实验	初步人类药理学和毒理学研究	少量的临床试用	安全性和功效的评定	市场供应

当某种药物成功地进入了第四阶段，其危险性也就开始增加了，于是很少见的高度敏感性、特异反应性以及药物遗传性反应就出现了。除了中毒反应外，而高敏和特异性反应是少见的。

表1 药物反应的相对发生率

毒性 (超剂量)	治疗作用的增大。继发性药理作用 (治疗剂量)	高敏性。特异质。药物遗传性 (治疗剂量)
$\frac{95+}{100}$	5%或更少	$\frac{\text{很少}}{10000 \sim 150000}$

分子：出现药物反应的病例数

分母：服用同种药物的人数

药物研究早期，即第一、二阶段，将排除药物的纯粹毒性反应。市场供应后，临床和病理工作者应注意的大多数药物反应是高敏性、特异质以及药物遗传性。亦可发生另外三种类型的药物反应，即治疗作用的增强；与第二种药物作用突出表现有关；以及一种药物与另一种药物的协同作用。

药物在市场供应后必须强调三点：（1）药物的供应数量。发生的药物反应人数将随供

应数量而大大增加，甚至可超过过去几十年的发生数。据估计，因药物反应而入院或入院后发展为药物反应者，其发生率可从1%~2%到高达15%；（2）临床和病理的判断较之理论判断更重要；（3）对这些追溯性病例所分析的问题的复杂性。

由于药物反应诊断主要是回溯性的，实际工作上将遇到许多困难，择要列举于下：

（1）药物与致病没有完全的时间关系。

（2）多数病人用药多样化。甚至个别病人可用多达32种药，要确定一种药物的反应通常是比较困难的。

（3）药物与反应之间的因果关系，往往缺乏客观证明。

（4）机体对于物理的、化学的、生物的、精神性等致病因子的反应类型是有限的。

对可能是药源性病例进行分析时，下列四点必须考虑：

1. 药物是否有适时性？

2. 药物以外的因素能否准确地加以排除（鉴别诊断）？

3. 一个病人往往服用了各种药物，能否从中选出反应性药物，并肯定其与反应有关？

4. 分析和诊断的正确程度如何？

确定药物反应病例是很复杂的，要求用各种方法排除假象。形态学上的发现必须用与时间有关的病史、临症和化验资料加以补充。“用药时间表”和“发病日程表”是分析一个药物反应病例所必需的基本资料。

上述的四方面，分别叙述于下：

1. 适时性（temporal eligibility）

药物的适时性必须确定。开始用药与出现反应的间距范围很大，如：氰化物可在几秒钟内致人死亡；青霉素过敏反应致死可自数分钟至数小时；与吩噻嗪类有关的黄疸可在数天至数周内出现；氯霉素可在1~3或4个月内引起致死性再生障碍性贫血；氧化钍可在十年后引起肝恶性变。所以必须注意开始用药时间与出现反应的间隔时间，这是很重要的，但往往不为人们所重视。

例：一例血栓性血小板减少性紫癜（TTP）患者，由于服用消炎痛而发病。病人50岁，长期有类风湿性关节炎，还可能有红斑性狼疮引起的胸骨痛、疲倦及乏力。这些症状进行性加重，并出现定向障碍，眼花及发热。最后（服药后5周）发生轻昏迷，伴阵发性抽搐。死前一周，作两次血小板计数，第一次30000，第二次16000。尸体解剖揭示是血管损害，形态学上符合TTP诊断，在心脏、脑、肺、肝、胰、肾以及肾上腺等脏器都有血管损害。从消炎痛与TTP间的时间关系看，病人不是在死前的五周中的第四周开始服用本药的第一个剂量，而是TTP发生后的三周中均服用的。推测他的最后的急性病程是其原发病的发展，消炎痛不能引起TTP。

相反，适时性亦非确定药源性疾病所必需的。一例男性70岁病人因下腹部动脉瘤切除，在术后第10天发展为少尿，进行性加重，以至于无尿，氮血症，两周后死亡。根据尸体解剖记录，分析认为四环素可能与死因有关。最初得到的临床报告，缺乏“治疗进程图”供诊断之用。当修正了病历后，绘制了一个“治疗进程图”，可看出术后第3~8天使用过四环素。由于肾功能不全，一直到术后的第10天才使用了“适当的”药物。进一步的临床和病理报告表明，病人的血管病变对肾功能障碍起了主要作用。死前第9天进行同位素肾扫描，报告：“两测肾脏无功能”，扫描同一天作腰动脉造影，结果：“左肾无血流，右肾很少或无血流”。（图4）

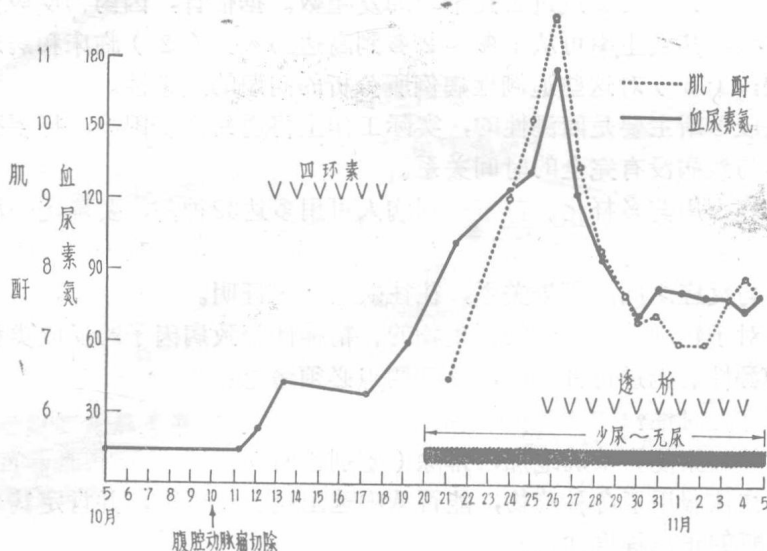


图4 “治疗进程图”示四环素与肾功能衰竭间的时相关系。

尸体解剖发现，在截除的动脉瘤水平之上发生了第二个动脉瘤，有广泛的血管壁血栓，由于动脉壁瘤内血栓造成两侧肾动脉部分的梗塞。

四环素对两侧肾功能影响是不能否认的。但肾血管的临床和形态证明，四环素与之关系甚小，实际上这仅是巧合。

2. 排除药物以外因素的鉴别诊断

下面所列六点鉴别诊断，有助于肯定或排除药物以外的因素。

- (1) 其他药物一开始没有记载。
- (2) 几种药物的联合使用或协同作用。
- (3) 病人的基础疾病。
- (4) 原先手术或诊断的结果。
- (5) 采用过的其他治疗方法。
- (6) 安慰剂反应。
- (7) 上述因素中的某几个因素的综合结果。

排除上述因素必须基于病史、临床及病理特征的分析，切忌以某些病例所获得的不充分的资料为依据。

当临床和病理的阳性发现一致时，这种排除阳性结果的方法成为补充方法，有助于减少诊断的错误。如这些药物以外的因素中一个或几个都不存在时，药物作用仍须排除。药物性的与非药物性在同一个病例的形态学上相似疾病类型可同时存在着。这进一步指出这一问题诊断的困难性。

- (1) 其他药物一开始即无记载。

由于现在临床上采用各种药物治疗，起初得到的病史常常不包括病人用过的所有药物，因此必须扩大对用过药物的考虑范围。

例：一例3岁儿童吃了30克阿斯匹林（水杨酸），无水杨酸血液浓度记录。病孩于48小时后死亡，以水杨酸中毒进行诊断登记。尸体解剖无特殊发现。病史曾提到服用吐根引起呕

吐。后来经过追查和核实，发现病孩确实用过吐根：10毫升吐根糖浆，以后又服用10毫升吐根浸出液。而成人吐根浸出液治疗剂量仅0.5~1.0毫升，而此儿童却服用了10~20倍的成人药量。最后修正的诊断是水杨酸和吐根中毒。如是水杨酸中毒，推测该儿童仍能存活。

(2) 几种药物的联合使用或协同作用。

数种中毒型药物的联合使用可造成死亡，即使它们各个的血和组织浓度未达到致死水平。

例：一例39岁男性，自杀。尸体解剖无特殊发现。肺水肿和充血是唯一的阳性病理发现。毒理检验发现下列脏器司可巴比妥浓度：血0.25毫克/100毫升，肝1.34毫克/100克。乙醇血浓度2.5毫克/100毫升。上述这两种药物的水平都在致死量以下。但是两药一起使用则发生致死反应。

药物的协同作用或相互作用还有不少例子，如香豆素类抗凝血药可加重磺酰脲类的降血糖作用。

(3) 病人的基础疾病问题。

组织反应可由原发或并发的疾病所造成，并不一定是接受了药物的关系，这对鉴别诊断是重要的。

例：一例64岁男性髂动脉血栓病患者，作了动脉手术，建立了侧枝循环，并开始了苧丙酮香豆素的抗凝治疗。由于抗凝治疗，出现几次血尿和黑便。停止了抗凝治疗，出血也停止了。尸体解剖意外地发现膀胱有原发性癌，以及直肠有腺瘤性息肉，这些情况死前却毫无发现。

血尿和黑便是与抗凝治疗有关，这是不能否认的。但临床上却单纯地认为是药物关系，对其它可能引起出血的原因不加研究。

(4) 原先手术或诊断方法的结果。

外伤、异物、出血等反应可能是原先手术或诊断方法引起的，对判定的药物反应的病例，应加考虑。

例：一例男性慢性十二指肠溃疡患者已行胃部分切除术，他在术后以林可霉素静滴作预防性用药。一个月后出现肠梗阻症状。在作第二次手术时，发现腹腔有许多水肿和硬块的小病灶。病理切片见纤维性和慢性炎症组织，并有多核巨细胞。

病理工作者认为此病例的腹膜反应与林可霉素明显有关，以后也发现其他数例林可霉素静滴后发生类似腹膜反应情况。该例组织进行组织化学的观察，发现有滑石和硅。由于这种发现，认为多发性腹膜肉芽肿是滑石（手套粉）引起的继发性病变，与林可霉素无关。

(5) 采用过其它治疗方法。

这里举一个23岁患“急腹症”妇女为例。入院时白细胞总数20500/立方毫米，中性90%，体温101.6°F。入院后7小时以甲氧氟烷为麻醉剂行探腹手术。开始时，脉搏120次/分，皮肤切开后不久，脉搏增至160次/分，脸色变灰。准备进入腹腔时，体温升至109°F。此时手术被迫停止。术后7小时病人死亡。

尸体解剖为急性化脓性输卵管炎。死亡原因可能是甲氧氟烷。

经过对手术和麻醉记录详细研究后，认为患者死亡与麻醉无关，却与手术过程的几个因素有关，与病人输卵管炎症的系统反应有关。起初脉搏快和体温高，与手术过程物理因素有关（如术前使用阿托品减少了出汗，及外科手术复盖物的限制），导致了氧耗增加，继发性缺氧和体温过高，降低了体温中枢的控制。这一恶性循环是物理和化学因素与她基础疾病的

病理生理状况在手术的影响下相互作用的结果。她的死亡不是直接由于甲氧氟烷。

放射治疗和化学治疗是另外两种治疗方法，它们的作用可扰乱药物反应的解释，特别是对评论血液恶病质问题上。

(6) 安慰剂反应。

(7) 上述因素中的某几个因素的综合结果。

例：一例61岁患白血病死于尿毒症病人。行马利兰治疗，来函询问：“是否抗白血病药物发生尿毒症？”

根据“治疗进程图”(图5)，患者入院前 NPN 可高于正常人2倍，且在马利兰首次给药前 NPN 已继续在升高了，而用马利兰后的 NPN 曲线的上升坡度无明显改变。

从这个例子可看出，马利兰并非造成最初 NPN 升高的原因。从尸体解剖见到肾脏有三个大的病理改变：严重的白细胞浸润；严重的动脉和肾动脉硬化；慢性肾盂肾炎。如果针对这三个原来就存在的基础疾病，马利兰治疗没有改变已经斜坡上升的 NPN 曲线，因此排除了马利兰与肾功能衰竭的关系。

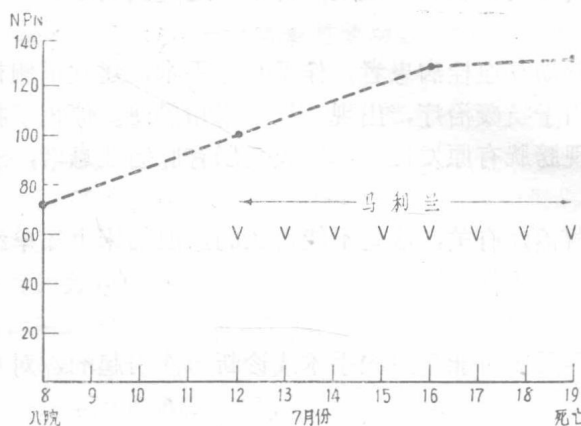


图5 “治疗进程图”示患者在入院时 NPN 即已增高，与马利兰治疗时相不相适合。

3. 反应性药物的选择

不仅一种药物可发生药物反应，而且药物反应也可以多种药物为基础。依靠下列方法，可选出并证实药物与反应的关系。

(1) 药物的鉴定

甲 (I) 定性鉴定；(II) 定量鉴定。

乙、病理机理的证明 (酶的缺乏；体外凝集素和溶解素的证明等；免疫荧光试验)

(2) 类型

甲、病理学的：形态 (初步显微镜检查)。

乙、临床病理学：病人各方面的特征。

(3) 排除法

(4) 药物单一化

(5) 再激发 (re-challenge)

(6) 除激发 (de-challenge)

(1) 药物的鉴定

这个方法主要用于因药物过量的中毒病例。除非证明有特殊药物参与, 对其他药物反应(高敏性, 特异性, 及药物遗传性)则价值很小。即使在应用多种药物的病例测定了血及组织中药物浓度, 但由于这些药物水平往往不是在中毒范围, 因此选出反应性药物仍然是一个问题。

以药物鉴定为分析方法前, 必须指出, 对用药史仅能参考, 如下例所指出的。

例: 一例49岁男性, 主诉极度疲劳, 其血尿素氮42毫克%, 肌酐4.1毫克%, 肌酐廓清25毫升/分钟。肾病理活检发现多发非干酪性细肉芽肿。肉芽组织中有散在的嗜酸细胞。由于磺酰脲类可引起肝、心、肾等肉芽肿, 因此调查了他使用过的药物。这病人患糖尿病, 多年服用D860(甲糖宁), 其肾脏损害可能是由于甲糖宁高敏性所引起。我们下一步拟对肾功能作随访研究, 特别是当甲糖宁治疗停止后。而负责这个病人的内科医生恰恰告诉我们: 这个病人从未使用过甲糖宁, 该内科医生却认为他正在服用甲糖宁, 我们为此而感到抱歉。

(I) 定性鉴定。一例62岁子宫内膜癌患者, 要求作淋巴血管造影以证明有无转移问题。碘油注入足背淋巴管造影, 病人于当天由原有的对侧腿血栓性静脉炎引起肺梗塞致死。

在肾小球和肺泡毛细血管均证明有脂肪栓子。这些栓子卤化脂肪阳性(Felton染色)及“油红O”(oil red O)阳性。对肾切片采用脂肪染色及显微同位素显影法证实肾小球中有阳性脂肪与碘油。

这个卤化脂肪栓塞不是致死的原因, 而在某些组织中虽得到证明, 仅是理论上的兴趣, 而必须采用特殊方法以证明一种物质的存在。

(II) 定量鉴定。测定血液和组织中药物浓度是诊断过量中毒病例的基础, 并可从高敏反应中将中毒区别开来。

例: 一例21岁青年因急性呼吸困难而入院, 有应用氯喹—伯氨喹于防疟疾的过敏史。他诉仅服用这药片1片, 2小时后即发生呕吐和呼吸困难, 接着心跳停止。经用人工呼吸器抢救, 4天后死亡。根据病史及尸体解剖无特殊发现, 这个病例起始表现现象高敏反应。

毒物检验如下:

氯喹——血6.5毫克/100毫升

脑2.5毫克/100克

肾24.0毫克/100克

肝23.0毫克/100克

肺23.0毫克/100克

胃内容物 12.5毫克/240毫升(全量)

氯喹在该病例的血及组织中的分布与13例氯喹自杀致死病例的体内药物分布相似。根据毒理研究, 认为药物过量中毒致死。

(2) 类型

根据临床分型进行诊断是病理学和临床常用的方法。

药物病理方面, 已证明的病例的经历表示了一种关系, 即某种(或某类)药剂与特殊的病理和临床病理类型有一定关系, 可评价病人转归, 提示病因药物, 对预后作出合理的判断。根据类型诊断的弱点是非特异性的, 对提示特异性药物是无用的。

临床与病理两者型的诊断对药物反应有一定价值, 但也有一定的局限性。

下面是一个利用“类型”进行诊断的例子:

36岁男人，酒精中毒者。由于成瘾，他在一个密闭的小室中使用四氯化碳，接着出现黄疸，因肝损害而入院。在痊愈期，肝活检证明有中心性肝小叶坏死，中心窦状隙扩张，充血，肝细胞是空泡形，中心纤维组织崩解和凝聚，枯否氏细胞高度萎缩，并含有脂褐质和含铁血黄素。这些中心性肝小叶改变，可由很多肝毒素（包括碳氢化合物）所引起，但对于它们之中任何一种特殊药物无特异性。

此病例诊断为四氯化碳中毒是根据其接触单一的和特殊的药物，加上形态改变，符合于以往这个药物的经验。

（3）排除法

此法主要是使用“治疗进程图”进行分析。药物在疾病表现后给予，不能作为反应的惹起者。必须指出，从某些例子看，与最先使用的药物相互影响的，因此不能排除它与随后所发生的问题之间的关系。

必须强调的，适合时相的确定不是病因证明。在假定药物致病前，对药物以外的因素必须使用排除法加以排除。

例：一例15岁男人患肺芽生病（经培养证明）。原先没有肾功能障碍的任何证明。他的血尿素氮升高（图6）。肾活检有急性和慢性肾间质性肾炎，嗜酸性白细胞呈辐射状浸润，组织中细菌未得证明。病人在肾活检前已用四种药物治疗，即睪肱、新青Ⅰ、新青Ⅱ及先锋霉素。最先使用的药物是睪肱，当时血尿素氮即已升高。睪肱停用后，血尿素氮即恢复正常，并给予二性霉素滴注治疗。由于肾病理形态改变与睪肱没有特殊的判定，从时间看，血尿素氮升高与睪肱有关，所以推测睪肱与肾功能和肾结构改变有连系。当时其它药物作用是不足取的。但睪肱开始用药前，肾功能障碍缺少证明，而睪肱除去后，血尿素氮又恢复正常，所以仍认为睪肱与血尿素氮升高有关。

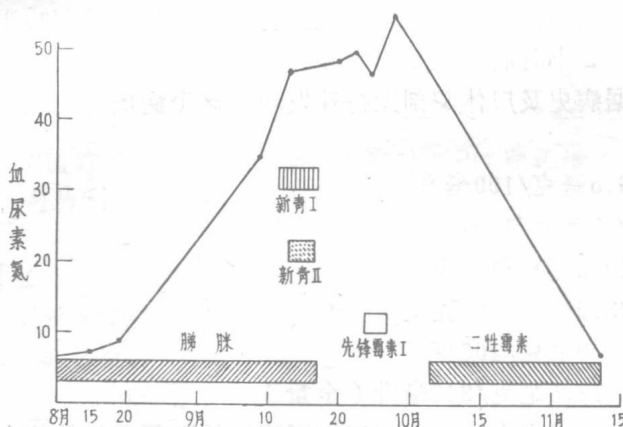


图6 “治疗进程图”示引起血尿素氮增高的睪肱与间质性肾炎的适合时相。

（4）纯粹单一化用药

下面例子指出病史和详细的资料与形态发现明显不同，形态发现对本病例没有帮助。

例：一例34岁女性癫痫患者服用苯妥因钠。8天后，她的体温上升至103°F，同时伴发神经和精神失常（运动失调，眼球震颤，说话含糊，精神错乱，幻觉，嗜眠等）

她早先以癫痫治疗，并反复使用各种抗惊药。这时，所有用药均停止。

12小时内临床明显改善，第13天她完全复原了。当她 SGOT 恢复为180单位/毫升时，作