



李世荫 主编

临床药物变态反应 诊断与处理

CLINICAL DRUG
ALLERGY
DIAGNOSIS
AND
MANAGEMENT



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

临床药物变态反应

诊断与处理

CLINICAL DRUG ALLERGY
DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

李世荫 主编



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

临床药物变态反应诊断与处理 / 李世荫主编. —北京:
人民军医出版社, 2004. 3
ISBN 7-80194-038-5

I. 临... II. 李... III. 药物—变态反应—研究
IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 079016 号

主 编:李世荫

出 版 人:齐学进

策划编辑:王 峰

加工编辑:焦健姿

责任审读:余满松

版式设计:赫英华

封面设计:吴朝洪

出版发行:人民军医出版社

地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号,邮编:100842

电话:(010)66882586,66882585,51927258

传真:(010)68222916,网址:www.pmmp.com.cn

印 刷:北京天宇星印刷厂

装 订:桃园装订厂

版 次:2004 年 3 月第 1 版,2004 年 3 月第 1 次印刷

开 本:850mm×1168mm / 32

印 张:20.5 彩页 10 面 字 数:533 千字

印 数:0001~4000 定 价:45.00 元

(凡属质量问题请与本社联系,电话:(010)51927289,51927290)

|| 序 ||

药物对人体的作用有两面性，它既可以治疗疾病，也可引发不良反应而危害人体。药物变态反应是药物不良反应的重要组成部分，轻者皮肤出现红斑或丘疹，重者发生剥脱性皮炎、大疱性表皮坏死性松解，甚至过敏性休克，可危及病人的生命，久已引起医务人员和病人的重视。随着各种新药不断出现及对药物的广泛应用，药物变态反应的发生日益频繁。加之反应的发生不可预知，乃成为医务人员和病人常可遇到并需谨慎处理的问题，从而使了解和掌握药物变态反应诊断和处理的原则与手段显得十分重要。

李世荫教授从事皮肤性病学的医疗、教学和科研工作 50 年，一直对药物变态反应给以最大的关注，在药物变态反应的临床与实验研究方面做了大量和细致的工作，发表了多篇高水平的学术论文，并于 20 世纪 70 年代编写和出版了我国第一部《药物变态反应》专著。他和他的助手及学生在我国率先建立了改良酶联免疫吸附法及 McAb-BA-ELISA 法检测病人血清内青霉素特异 IgE，并以此法对大量病人进行了青霉素变态反应的动态研究，取得有益结果。他在药物变态反应发生的危险因素研究中，从病人和药物两方面分析了有关的危险因素，给临床用药提供了有益的参考资料。他治学严谨并一直热衷于药物变态反应研究，并为我国培养了多位优秀的硕士和博士研究生，他们研究的主线多是李教授设计的药物变态反应机制与临床结合的课题，例如：异位性素质在青霉素速发型变态反应发生中的作用、青霉素变态反应特异 IgE 的动态研究、利福平特异抗体检测及其临床评价、发疹型药

疹有关机制的研究等，都取得出色的成绩。这些和其他的有关研究工作充分说明，李世荫教授对药物变态反应理论与临床的研究，几十年如一日，孜孜不倦。这种精神的动力正如他在前言中所述，来源于他在最初接触严重药物变态反应时的深刻感受和高度责任感。

这本书的编写是李世荫教授和他的几位学生共同完成的，全书共 28 章，分别介绍和论述了药物变态反应的发病机制、诊断和处理原则、方法及各种药物可能引发的常见反应等。这本专著内容十分新颖丰富，系统性强，它既概括了当前国内、外有关药物变态反应的最新进展，又反映了作者长期积累的丰富临床经验和研究结果，是理论与实践相结合的产物，具有很强的科学性和实用性。此书的出版将为临床各科医、护、药物工作者提供诊断、处理和预防药物变态反应的最新和实用的参考书，也是对药物变态反应进行监测管理及科研的实用参考书。

王光超 杨雪琴

2003 年 5 月于北京

内 容 提 要

本书是一本系统论述药物变态反应的基础理论与临床应用的著作。

本书共分三篇。第一篇总论共 8 章，分别阐述药物变态反应的性质、发生机制、发生的危险因素、诊断、处理、预防及抗变态反应药物等。第二篇临床各论，共 12 章，分别讨论药物变态反应所致各种病变的发生机制、临床表现、诊断与处理。第三篇药物各论，共 6 章，分别讨论各种常用和较常用药的变态反应。本书的特点为科学性与实用性并重，既有现代国内外研究新进展的介绍，又有临床经验的总结，理论与临床密切结合，实用性强。

本书的读者对象为临床各科医师、药师、护师、药品不良反应监测工作者和有关的防治研究工作者，也可供医药院校师生及青年医师参考学习。

责任编辑 王 峰 焦健姿

编著者名单

- | | | |
|-----|-----|---|
| 主 编 | 李世荫 | |
| 编 委 | 李世荫 | 北京大学医学部第三临床医学院
皮肤性病科教授，主任医师，博
士研究生导师 |
| | 刘永生 | 医学博士，北京友谊医院皮肤性
病科，教授，主任医师 |
| | 李林峰 | 医学博士，北京大学医学部第三
临床医学院皮肤性病科主任，副
教授，主任医师 |
| | 周劲松 | 北京大学医学部第三临床医学院
皮肤性病科，副主任医师 |
| | 陆 洁 | 医学硕士，承德医学院附属医院
皮肤性病科主任，教授，主任医
师 |
| | 段昕所 | 医学硕士，承德医学院附属医院
皮肤性病科副主任，教授，主任
医师 |

|| 前 言 ||

首先要说明一个问题——为什么我对药物变态反应产生兴趣？那是在 1955 年初的一个中午，我在病房值班，护士通知我来了一位患青霉素过敏性休克的新病人。我立刻赶往病人床边进行诊查，不幸的是，这时病人已停止了呼吸和心跳，抢救无效。这件事给了我很大的刺激，使我终生难忘。过敏性休克病人需要即刻抢救，但用担架抬着病人从当时的急诊室到病房至少要走 10min。10min 的耽搁虽然很短，但对一位过敏性休克病人的抢救而言则显然是太长了，这无疑使病人失去了抢救时机。这位病人的死亡深深地刺痛了我，使我感到万分遗憾，于是我下定决心要努力从事药物变态反应的防治与研究。其后，我又经历了剥脱性皮炎、重症多型性红斑等一些重症药疹病人的抢救与治疗，成功与失败的经验更促进了我进一步深入钻研药物变态反应的决心。还有一些病人的诊治过程扩大了我的视野，一位小儿病人因很轻的紫癜型药疹不幸死亡，死后尸检见回肠和结肠有多数出血点；一些重症药疹病人，同时伴有肝、肾或血液病变，这些都说明药物变态反应的多系统性和多器官性，不容忽视。以上都发生在我做皮肤科助教和住院医师的工作期间，它使我下定决心努力从事药物变态反应的防治工作，一直坚持至今。简而言之，与病人的接触促使我对药物变态反应产生了责任感与兴趣，坚定了我为之努力的决心。

变态反应的原文“allergy”一词，源于希腊文“allas”与“ergon”，意为改变了的反应性（altered reactivity），“变态反应”

为其中文译名。变态反应是一种不正常的免疫学反应，是一种异乎寻常的反应。以药物为变应原所致的变态反应即药物变态反应。

药物变态反应可致人体多种细胞、组织与器官的病变，导致多种疾病，轻症则影响病人的身体健康，或妨碍原有疾病的治疗；重者可危及生命，甚而致死。随着药物的种类不断增多、应用范围的不断扩大和用药频度的不断增加，药物变态反应的发生也日益增多。对这种危害人民健康的常见多发病，必须引起重视，要在病人与医务人员中大力普及、提高有关的预防和治疗知识，积极开展有关基本理论和临床诊断与治疗的研究。

自 20 世纪 60 年代以来，对药物变态反应的理论研究和诊疗技术的探讨有了长足的进步。最为突出的是对青霉素变态反应的研究，它不但使医务工作者基本上摸清了青霉素半抗原的形成机制，进一步掌握了青霉素在体内引发的免疫反应过程，丰富了有关的诊断、治疗和预防的理论与技术，并且为研究其他多种药物引发的变态反应开辟了解决问题的途径。但也应该承认，对药物变态反应的认识，目前还很不够，有许多问题还待进一步研究。

自 20 世纪 80 年代以来，改革开放为我国科学技术的发展创造了空前良好的机遇，我国药物变态反应的研究也得到了迅速发展，在理论与临床方面都有不少新的成果。1989 年我国成立了“国家药品不良反应监测中心”（当时称卫生部药品不良反应监测中心），积极和富有成效地开展了大量监测工作，药物变态反应成为重要监测内容之一。在这空前繁荣的新形势下，大力监测药物变态反应已成为控制与预防药物不良反应的重要内容之一。因而出版一本新的实用的专著已成为当前控制与预防药物变态反应的迫切需要。

本书内容力求反映 20 世纪 90 年代以来国内、外最新进展，理论与临床密切结合，务求科学性、实用性并举，使读者从本书中既能获得药物变态反应的基本理论知识，又能在临床工作中得

以实用。

本书共分三篇 28 章，第一篇总论，共 8 章，分别阐述药物变态反应的性质、发生机制、发生的危险因素、诊断、处理、预防及抗变态反应药物等。第二篇临床各论，共 13 章，分别讨论药物变态反应所致各种病变的发生机制、临床表现、诊断与处理。第三篇药物各论，共 7 章，分别讨论各种常用和较常用药物的变态反应。本书作者共 6 人，其中有 5 人为较年轻的医师，他们都曾参加过作者本人的药物变态反应理论或临床研究，都是富有成就的中、青年医师，他们的参加是对我的有力支持与鼓励。

本书的读者对象为临床各科医师、药师、护师、药品不良反应监测工作者及与此相关的防治研究工作者。本书也可作为医药院校的教学参考书及青年医师的自学参考书。

本书承恩师、中华皮肤科学会荣誉主任委员王光超教授和全军皮肤科学会主任委员杨雪琴教授作序，承我的学生李金福院长和张莉教授的大力支持，特此一一致谢。最后，还要真诚地感谢几十年来全力支持我工作的妻子高树英，这本书的问世与她的辛勤劳动和关怀是密不可分的。



2004 年 1 月于北京

目 录

第一篇	总论	(1)
第 1 章	概述	(2)
第 2 章	药物变态反应与药物不良反应	(11)
第 3 章	药物变态反应的发生机制与反应类型	(28)
第 4 章	引发药物变态反应的危险因素	(50)
第 5 章	药物变态反应的诊断	(66)
第 6 章	药物变态反应的治疗	(92)
第 7 章	药物变态反应的预防	(109)
第 8 章	抗变态反应药	(128)
第二篇	临床各论	(149)
第 9 章	过敏症、类过敏性反应、荨麻疹及血管性水肿	(150)
第 10 章	药物性接触性皮炎	(180)
第 11 章	药物光敏感性皮炎	(202)
第 12 章	发疹型药疹反应	(217)
第 13 章	发疹型药疹反应的鉴别诊断	(242)
第 14 章	固定性药疹、水疱性发疹及湿疹样反应	(270)
第 15 章	红斑性狼疮样综合征、血清病样综合征、变应性血管炎及结节性红斑	(289)
第 16 章	重症药疹——剥脱性皮炎、大疱性表皮坏死性松解症、多形性红斑及斯-约二氏综合征型	(313)

第 17 章	急性泛发性发疹性脓疱疹、玫瑰糠疹样反应、 苔藓样药疹、银屑病样反应、红人综合征	(341)
第 18 章	药热与瘙痒	(358)
第 19 章	非变态反应性皮肤表现	(375)
第 20 章	内脏器官病变	(401)
第 21 章	血液学反应	(434)
第三篇	药物各论	(451)
第 22 章	β -内酰胺类抗生素的变态反应及其处理	(452)
第 23 章	非 β -内酰胺类抗生素的变态反应	(482)
第 24 章	喹诺酮类、磺胺类及其他化学抗生素的变态反应	(511)
第 25 章	抗分枝杆菌药变态反应	(530)
第 26 章	麻醉剂、胰岛素及放射性造影剂的不良反应	(550)
第 27 章	中药的变态反应	(563)
第 28 章	常用药物的常见变态反应表现	(585)
索引		(620)

第一篇 总 论

药物变态反应是药物不良反应的重要内容之一，其反应性质与其他可预期的不良反应大为不同，它的发生与剂量、药理性质等无关，它仅发生于极少数人，对其发病机制要首先加以介绍。药物变态反应常与其他不良反应同时出现，有些不良反应如特异质反应又很易与变态反应相混淆，了解各种不良反应与药物变态反应的区别对相互鉴别很重要。为什么有些人易发生，有些药易引起药物变态反应？对药物变态反应如何诊断、治疗和预防？临床上表现为典型的即发型变态反应是否都是过敏，怎样区别？本篇的任务就是要回答这些问题。

本篇共 8 章，从药物不良反应与药物变态反应的区别入手，阐明药物变态反应的特点，进一步涉及其发生机制和反应类型，并讨论导致药物变态反应的危险因素，以期对药物变态反应的发生与发展有进一步了解。基于对药物变态反应的发生机制和发病有关的危险因素的认识，讨论了其诊断、治疗及预防原则与方法，以期有助于临床诊疗工作。为了临床工作实用，还介绍了抗变态反应药物。

第 1 章 概述

内容纲要

- 一、药物不良反应的产生及其危害…………… (2)
- 二、世界及我国药品不良反应监测管理工作的开展…………… (3)
- 三、实施药品不良反应报告制度的意义…………… (5)
- 四、药物变态反应监测的重要性…………… (5)
- 五、我国药物变态反应研究工作概况及今后的任务…………… (6)

一、药物不良反应的产生及其危害

在漫长的历史过程中，人类为了生存和繁衍，在与自然和疾病的斗争中，发现与发明了许多治疗疾病的物质，即所谓药物。在积累治疗和预防疾病用药知识的同时，也积累了药物对人体的各种不良反应的知识。我国古代药学著作《神农本草经》是世界上最早的一部药学巨著，书中总结了我国西汉以前治病用药经验，推动了其后我国医药科学的发展。该书中把药物初步分为上、中、下三品，并记述“上药无毒，多服久服不伤人；中药无毒有毒，斟酌其宜；下药多毒，不可久服”，这就对药物不良反应提出了清楚的概念。其后的隋、唐时期孙思邈的《备急千金要方》、巢元方的《诸病源候论》和明朝李时珍的《本草纲目》等药学著作中都有关于药物不良反应的记载。药物不良反应在我国是一个被知之已久的问题，但有关研究一直很少，更缺乏有效的管理。

国际上也是如此，虽然早就有许多令人吃惊的记载，例如，

用汞制剂治疗慢性皮肤病、麻风、梅毒等，曾引起许多不良反应如皮炎、汞中毒等，后来又发现汞是肢端疼痛症的原因（我国也早已发现汞剂的许多不良反应）；人们在氨基比林应用 40 余年之后（1931）发现它与粒性白细胞缺乏症的关系，非那西丁也可引发血细胞减少；减肥药二硝基酚可引起皮炎、粒细胞减少、剥脱性皮炎及白内障等。更为突出的是自 1956 年应用沙利度胺（反应停，thalidomide）后仅 6 年时间，联邦德国就有 6 000~8 000 名海豹肢畸形的婴儿出现，这些婴儿没有臂和腿，手和脚直接连在身体上，犹如一只海豹的肢体。这些患儿的母亲在妊娠期间服用过沙利度胺，通过研究与动物实验证实了沙利度胺是致畸的原因，沙利度胺还可致多发性神经炎。此类药物不良反应事件不胜枚举，其所带给人类的危害比比皆是。

20 世纪是治疗医学时代，20 世纪后半叶进入了临床医学时代（1950）和公共卫生学时代（1975），几十年来医药科学的迅速发展，尤其是 30 年代磺胺类药物的出现，20 世纪 40 年代抗生素的问世，使许许多多患者都受到这些预防和治疗药物的恩惠，但令人苦恼的是这些新药同时也带来了不良反应¹。磺胺和青霉素用于临床之后不久，就发现了这两种药物的种种不良反应，尤其是药物变态反应。仅以青霉素所致的过敏性休克而论，其可迅速使人致死早已引人注目，至于这两种药物所致的各种皮肤反应与内脏反应，则为害更广^{2,3}。在 20 世纪 50 年代以前，这方面虽有日益增多的倾向，但专门的研究较少。20 世纪 50 年代以来，由于反应出现频繁和严重才被列入议事日程。

二、世界及我国药品不良反应监测 管理工作的开展

1950 年以前的医学文献中药物不良反应所占的篇幅很少，药物流行病学的研究也很贫乏，至于对药物不良反应的监测管理则还未被提起。至 1952 年世界上才有第一本论述药物不良反应

的书出现⁴。1960年FDA才开始收集ADRs报告并开始对医院的药物进行监测。1968年世界卫生组织(WHO)为了收集各种药物不良反应有关情况,开始实行政府间的国际药品监察合作计划,设立相应的合作中心,主要收集药品在正常用法、用量情况下的不良反应,目的是避免同样药品、同样药物不良反应的重复发生。到1981年有美、英、加、德、捷克等20多个国家参加了这个国际组织。我国于1998年被批准加入WHO国际药品监察合作计划,此时已有美、英、俄、法、中、德、加等58个国家参加这个合作计划。我国于1989年成立了卫生部药品不良反应监察中心;1998年成立国家药品监督管理局;1999年成立国家药品监督管理局药品评价中心,原卫生部药品不良反应监察中心更名为国家药品不良反应监测中心。这些机构的成立,有力地推动了我国的药品不良反应监测工作。现在已有多个省、市及部队成立了ADRs监测中心,一个全国性的ADRs监测工作正在日益深入地开展。

1999年国家药品监督管理局和卫生部颁布《药品不良反应监测管理办法》(试行),规定了在全国范围内对药品不良反应实行逐级、定期报告制度。严重或罕见的药品不良反应须随时报告,必要时可以越级报告。并对报告有关问题做了详细规定,为在全国范围普遍开展此项工作打下了基础。根据世界卫生组织对药物不良反应的定义:“在疾病的预防、诊断、治疗或人体的功能恢复期,药物在常用量时发现的有害的非预期的反应,称为药物不良反应”,报告工作逐步得到开展并日益提高水平,取得了良好的成绩。

1995年以后,进行了面向医疗机构的教育培训工作,在全国各地举办了多次培训学习班,利用新闻媒体广泛宣传药品不良反应的危害、药品不良反应监测工作的意义,同时利用这些形式和途径进行药品不良反应病例分析的交流活动,使医疗机构的医、药、护人员初步树立了药品不良反应意识,也补充了药品不良反应专业知识,为开展药品不良反应监测工作培养了一大批业务骨干。1996~1998年我国有意识地加强了国际交流与合作。

药物不良反应监测工作已在全国蓬勃开展起来⁵。

三、实施药品不良反应报告制度的意义

2001 年公布的《中华人民共和国药品管理法》⁵ 在药品的含义中明确提出“药品，是指用于预防、诊断、治疗人的疾病，有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或功能主治、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等”，这一含义突出了药品在保证人民健康上的意义及药品所包含的全面内容。国家药品监督管理局承担了保证 12 亿人民身体健康和用药安全有效的两个职能，其性质和职能很特殊，特殊在关系到千家万户、男女老少，关系到生产力质量和生产力的水平。药品不良反应监测工作是药品监督管理的一个重要组成部分，也是一项非常有意义、却容易被忽视的重要工作⁶。人们固有的习惯意识和许多认识上的偏见在一定程度上妨碍了工作的更好开展。例如药品不良反应必然与药品质量有关的偏见；药品不良反应就是医疗事故的偏见；药品不良反应是个体差异，与医疗行为无关的偏见。由于这些偏见的存在，导致对药物不良反应的认识不一致或处理不妥当，使正常的药物不良反应发展成为医疗纠纷，甚至诉至公堂。因而正确认识、客观对待是解决药品不良反应报告制度能否正常实施的关键所在。因此，在推动药品不良反应监测工作中，除大力开展有关专业知识教育外，还要通过宣传教育纠正一些错误观念与偏见。

四、药物变态反应监测的重要性

药物变态反应是由于免疫机制引发的药物反应，它可表现为过敏症（过敏性休克）、中毒性表皮坏死性松解、剥脱性皮炎、重症多形性红斑、各种药疹、血细胞减少及内脏器官病变，轻者影响疾病的继续治疗或病人的健康，重者可危及生命。药物变态