

药源性消化系统疾病

李 健 王修齐 杨桂仙 徐 峰 主编

科学出版社

2001

内 容 简 介

本书共分5篇,概括性论述了药物不良反应及药源性消化系统疾病的发病机制、临床表现及诊治、预防,重点阐述了药物引起的消化系统症状及消化器官疾病,并详细叙述了老人与小儿用药特点及药物对老人与小儿消化系统的损害特点,简述了中药源性的消化系统疾病。附录中介绍了消化系统部分新药。全书对药物引起的消化系统疾病提出了防治措施及正确科学的用药方法,资料翔实,可读性强,反映了临床研究的最新进展,可供临床医师在实际工作中参考。

图书在版编目(CIP)数据

药源性消化系统疾病/李健等主编. —北京:科学出版社, 2001. 2

ISBN 7-03-008739-9

I. 药… II. 李… III. 药源性疾病:消化系统疾病 IV. R57

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 67538 号

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717

北 京 双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001年2月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2001年2月第一次印刷 印张:29 1/2

印数:1—3 000 字数:679 000

定价: 53.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈杨中〉)

目 录

序言

前言

第一篇 药物不良反应概论

第一章 药物不良反应的基本概念	李健, 李俊玲, 王麦连 (1)
第一节 药物不良反应的定义	(1)
第二节 药物不良反应的类型	(1)
第三节 药物不良反应的内容	(7)
第二章 药物不良反应的发病机制	李俊玲, 王麦连, 李健 (11)
第一节 A 型不良反应的发病机制	(11)
第二节 B 型不良反应的发病机制	(12)
第三章 药物不良反应的影响因素	王麦连, 李健, 李俊玲 (14)
第一节 药物因素	(14)
第二节 机体因素	(19)
第三节 环境因素	(23)
第四节 医疗技术因素	(23)
第四章 药物不良反应简史回顾	李俊玲, 李健, 王麦连 (24)
第一节 我国有关中药不良反应的记载	(24)
第二节 国外有关中药不良反应的报道	(25)
第三节 国外有关西药不良反应的记载	(27)
第五章 药物不良反应监察报告制度	李健, 王麦连, 李俊玲 (30)
第一节 药物不良反应监察机构的建立	(30)
第二节 药物不良反应的监测方法	(33)
第三节 药物不良反应监察报告的规定和要求	(36)
第四节 药物不良反应的评价	(38)
第五节 正确处理药物不良反应监察工作与医疗单位工作的关系	(39)

第二篇 药源性消化系统疾病概论

第一章 药源性消化系统疾病概述	李健, 管淑敏, 张广 (43)
第一节 药源性消化系统疾病的发病机制	(44)
第二节 药源性消化系统疾病的临床表现	(45)
第三节 药源性消化系统疾病的病理变化	(46)
第二章 药源性消化系统疾病的诊断与防治	张广, 管淑敏, 李健 (54)
第一节 药源性消化系统疾病的诊断	(54)
第二节 药源性消化系统疾病的治疗	(62)

第三节 药源性消化系统疾病的预防	(63)
------------------------	------

第三篇 药源性消化系统症状

第一章 药源性食欲不振、恶心呕吐	王桂林, 杜晓林, 曾晖 (67)
第一节 食欲不振、恶心呕吐的病因	(67)
第二节 药源性食欲不振、恶心呕吐的发病机制	(69)
第三节 引起食欲不振、恶心呕吐的药物	(70)
第四节 药源性食欲不振、恶心呕吐的诊断与防治	(73)
第二章 药源性腹痛	杜晓林, 曾晖, 王桂林 (78)
第一节 腹痛的病因	(78)
第二节 药源性腹痛的发病机制及致病药物	(79)
第三节 药源性腹痛的诊断与防治	(82)
第三章 药源性腹泻	曾晖, 王桂林, 杜晓林 (84)
第一节 腹泻的病因	(84)
第二节 药源性腹泻的发病机制	(87)
第三节 引起腹泻的药物	(88)
第四节 药源性腹泻的诊断与防治	(95)
第四章 药源性呕血与便血	徐峰, 高春献, 刘瑞芳 (99)
第一节 呕血与便血的病因	(99)
第二节 药源性呕血与便血的发病机制	(100)
第三节 引起呕血与便血的药物	(101)
第四节 药源性呕血与便血的诊断与防治	(105)
第五章 药源性便秘	高春献, 徐峰, 刘瑞芳 (109)
第一节 便秘的病因	(109)
第二节 药源性便秘的发病机制	(110)
第三节 引起便秘的药物	(110)
第四节 药源性便秘的诊断与防治	(114)
第六章 药源性黄疸	刘瑞芳, 高春献, 徐峰 (117)
第一节 黄疸的病因	(117)
第二节 药源性黄疸的发病机制	(118)
第三节 引起黄疸的药物	(122)
第四节 药源性黄疸的诊断与防治	(127)
第七章 药源性胃(肠)石	徐峰, 刘瑞芳, 高春献 (132)
第一节 胃(肠)石的病因及分类	(132)
第二节 药源性胃(肠)石的发病机制与致病药物	(133)
第三节 药源性胃(肠)石的诊断与鉴别	(136)
第四节 药源性胃(肠)石的治疗与预防	(138)

第四篇 药源性消化器官损害

第一章 药源性食管损害	管淑敏, 张广 (140)
--------------------------	---------------

第一节	食管的解剖与生理	(140)
第二节	药源性食管损害的发病机制	(142)
第三节	药源性食管损害的临床特点	(144)
第四节	引起食管损害的药物	(146)
第五节	药源性食管损害的诊断与鉴别诊断	(148)
第六节	药源性食管损害的治疗与预防	(150)
第二章	药源性胃十二指肠损害	王修齐, 赵锁慈, 吴春生 (152)
第一节	胃十二指肠的解剖与生理	(152)
第二节	非甾体类抗炎药致胃十二指肠损害	(160)
第三节	糖皮质激素致胃十二指肠损害	(180)
第四节	抗肿瘤药致胃十二指肠损害	(182)
第五节	抗生素致胃十二指肠损害	(185)
第六节	其他引起胃十二指肠损害的药物	(187)
第七节	胃病患者用药注意事项	(188)
第三章	药源性肠损害	王修齐, 王桂林, 席宏巍 (192)
第一节	肠道的解剖与生理	(192)
第二节	结、直肠黑变病	(196)
第三节	非甾体类抗炎药致肠道损害	(199)
第四节	抗肿瘤药物致肠损害	(204)
第五节	抗生素致肠损害	(207)
第六节	药源性肠梗阻	(213)
第七节	激素致肠损害	(220)
第八节	其他药物引起的肠损害	(220)
第四章	药源性肝病	程香普, 刘锦云, 史百川等 (223)
第一节	肝脏的解剖与功能	(223)
第二节	药物代谢与肝脏	(232)
第三节	药源性肝病的发病机制	(244)
第四节	药源性肝病的临床病理分类	(250)
第五节	各类药物引起的肝损害	(258)
第六节	药源性肝病的诊断、防治与预后	(295)
第五章	药源性胆石症	杨桂仙, 王道存, 张海峰 (305)
第一节	胆管系统的解剖与生理	(305)
第二节	胆石的形成机制	(307)
第三节	药源性胆石症的致病药物	(310)
第四节	药源性胆石症的诊断与防治	(313)
第五节	其他药源性胆囊疾病	(315)
第六章	药源性胰腺炎	王道存, 张海峰, 杨桂仙 (317)
第一节	胰腺的解剖与生理	(317)
第二节	急性胰腺炎的病因	(319)

第三节	药源性胰腺炎的发病机制	(319)
第四节	药源性胰腺炎的致病药物	(321)
第五节	药源性胰腺炎的诊断与鉴别	(327)
第六节	药源性胰腺炎的治疗与预防	(329)
第七章	药源性腹膜疾病	张海峰, 杨桂仙, 王道存 (333)
第一节	腹膜、肠系膜、网膜及腹膜后的解剖与生理	(333)
第二节	药源性腹茧症	(334)
第三节	药源性腹膜炎	(337)
第四节	药源性腹膜后纤维化	(338)
第五节	药源性肠系膜血管缺血性疾病	(341)
第五篇 老年人与小儿药源性消化系统疾病		
第一章	老年人药源性消化系统疾病	徐峰, 杜晓林, 席宏巍 (344)
第一节	老年人药物不良反应	(345)
第二节	老年人消化系统解剖和生理改变	(349)
第三节	老年人药物代谢特点	(355)
第四节	老年人药源性消化系统疾病	(357)
第二章	小儿药源性消化系统疾病	王道存, 杨桂仙, 曾晖 (373)
第一节	小儿药物不良反应	(373)
第二节	小儿的药物代谢	(376)
第三节	小儿药源性消化系统疾病	(379)
第六篇 中药源性消化系统疾病		
第一章	中药不良反应概论	程香普, 史百川, 孙玉明等 (392)
第一节	中药不良反应概述	(392)
第二节	中药不良反应的发病机制	(394)
第三节	中药不良反应的病因	(395)
第四节	中西药不良相互作用	(397)
第二章	中药源性胃肠道疾病	史百川, 孙玉明, 刘锦云等 (400)
第一节	中药源性胃肠道症状	(400)
第二节	中药源性胃肠道疾病	(401)
第三节	中药源性胃肠道疾病的治疗和预防原则	(403)
第三章	中药源性肝损害	刘锦云, 史百川, 程香普等 (404)
第一节	中药源性肝损害的病因分类	(404)
第二节	中药源性肝损害的发病机制	(407)
第三节	中药源性肝损害的病理变化	(408)
第四节	中药源性肝损害的相关因素	(409)
第五节	中药源性肝损害的诊断与预防	(410)

附 录

附录 1	药源性消化系统疾病总览表	王麦连, 席宏巍, 张海峰等 (415)
附录 2	消化系统部分新药简介	杜晓林, 赵锁慈, 郑全理等 (447)

第一篇

药物不良反应概论

第一章 药物不良反应的基本概念

第一节 药物不良反应的定义

药物不良反应是指人们在防治疾病过程中由于用药而发生的与治疗目的无关的有害的反应。药物不良反应包括药物的副作用、毒性作用(毒性反应)、后遗反应(后作用)、过敏反应(变态反应)、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。上述不良反应有些是药物本身含有杂质所致,有些是用药不合理所致,还有些是在质量检验合格、临床上用法正确、用量正常情况下所出现的反应。由于药物质量问题或用药不当造成的有害反应称之为广义的药物不良反应。

世界卫生组织(WHO)国际药品监察合作中心(简称 WHO 国际药监中心)对药物不良反应的定义是:为了预防、诊断、治疗疾病或改变人体的生理功能,人在正常用法用量情况下服用药物所出现的不期望的有害反应。这样的不良反应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 国际药品监察合作中心主要是针对药物的活性成分本身的不良反应,不包括由于药物质量问题或用药不当所引起的有害反应。

据大量临床观察和研究资料证实,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、磺胺药、解热镇痛药、激素等临床常用药物引发药物不良反应的概率较高。

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、根据发病快慢分类

1. 急性药物不良反应

急性药物不良反应是指在第1次服药或几次用药后即出现的严重药物反应,如抗肿瘤药或抗生素等引起的恶心、出血、穿孔等。

2. 慢性药物不良反应

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,药物在体内逐渐蓄积至中毒水平而致的蓄积中毒,或药物的致癌、致突变作用等。

二、根据药理学分类

(一) A 型不良反应

A 型不良反应是由于药物本身或(和)其代谢物所引起的不良反应,是药物固有作用的增强和持续发展的结果。其特点是呈剂量依赖性,具有可预测性,人群发生率较高,但死亡率低。A 型不良反应发生与下列因素有关:

1. 药物制剂的差异

不同厂家的药物,因附加剂不同所致生物利用度改变而引起不良反应。

2. 药代动力学的差异

重要脏器心、肝、肾、甲状腺等的病理变化及药物遗传学差异的影响可引起药物代谢的差异。

3. 药效学差异

肝功能不全、肾功能衰竭、电解质紊乱及酸碱失衡的影响可导致药效学的不同。

(二) B 型不良反应

B 型不良反应是指与药物正常药理无关的异常反应,其特点是与剂量不相关,具有不可预测性,常规的药理学筛选难以发现,其发生率低(据国外统计,占药物不良反应的20%~30%),而死亡率高。B 型不良反应的发生有以下因素:

1. 患者体质因素

患者体质因素可引起 B 型药物不良反应,例如过敏体质引起的过敏反应和遗传缺陷所引起的特异质反应。

2. 药物遗传学的影响

药物的致畸、致癌、致突变作用等药物遗传学的影响可引起 B 型药物不良反应。

三、根据病理学分类

(1) 炎症型 如药物引起的药源性胰腺炎、假膜性肠炎等。

(2) 增生型 如保泰松引起的肝肉芽肿、苯妥英钠引起的牙龈增生、奥美拉唑引起的胃嗜铬细胞增生等。

(3) 萎缩型 如局部应用皮质激素类药物可引起皮肤萎缩性变化、表皮变薄和乳突消失等。

(4) 发育不全型 如四环素类抗生素可引起儿童牙齿釉质和骨骼发育不全等。

(5) 赘生型 雄激素和口服避孕药导致的肝肿瘤、化疗药物引起的第 2 肿瘤等。

(6) 血管栓塞型 如血管对比剂引起的血管栓塞、口服避孕药引起的布-加综合征等。

(7) 充血和水肿型 多见于药物所致变态反应时发生的血管神经性水肿。

(8) 变性和浸润型 药物所致脂肪变性引起的脂肪肝、呋喃妥因引起的肺部嗜酸粒细胞浸润等。

(9) 功能型 如抗胆碱药和神经节阻断药引起的便秘和迟缓性肠梗阻等。

四、根据因果关系分类

1. 明确的(definite)药物不良反应

用药后反应在时间上是合理的,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的反应形式,在停药后反应消失,再给药时反应再现,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反应不能作出解释,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合理,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。

五、根据轻重程度分类

1. 轻度(mild/minor)药物不良反应

轻度药物不良反应不需要治疗,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。

2. 中度(moderate)药物不良反应

中度药物不良反应的临床症状明显,但对重要器官或系统只有中度损害,需要治疗或住院或延迟出院 1 天以上。

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,使患者预期寿命缩短,有严重的生命器官或系统损害(即使是一过性的),反应持续存在 1 个月以上。

六、根据严重性(seriousness)分类

1. 症状性(symptomatic)药物不良反应

仅有症状出现,患者不安而自动停药,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. 过敏性药物不良反应

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 长期影响正常生活的慢性效应,但不是致命或缩短寿命的效应。
- 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,其不良反应的定义为: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 类反应即为扩大的反应,是药物对人体呈剂量相关的反应,它可根据药物(或)赋形剂的药理学和作用模式来预知。这些反应仅在人体接受该制剂时发生,停药或剂量减少时则可部分或完全改善。A 类反应是不良反应中最常见的类型,常由各种药代动力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。该类反应在药理学上是可预测的,但与 A 类反应不同。因为其直接的和主要的药理作用是针对微生物体而不是人体。如含糖药物引起的龋齿,抗生素引起的肠道内耐药菌群的过度生长,广谱抗生素引起的鹅口疮,过度使用某些可产生耐药菌的药物而使之再次使用时无效。应注意,药物致免疫抑制而产生的感染不属于 B 类反应。

3. C类(chemical)反应

C类反应即为化学的反应,许多不良反应取决于药物或赋形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,这就使得在使用某些制剂时,大多数患者会出现相似的反应。C类反应的严重程度主要与起因药物的浓度而不是剂量相关。此类典型的不良反应包括外渗物反应、静脉炎、药物或赋形剂刺激而致的注射部位疼痛、酸碱灼烧,接触性(“刺激物”)皮炎,以及局部刺激引起的胃肠黏膜损伤。这些不良反应不是药理学上可预知的,但了解起因药物的生理化学特性还是可以预测的。

4. D类(delivery)反应

D类反应为给药反应,许多不良反应是药物特定的给药方式而引起的。这些反应不依赖于制剂成分的化学或药理性质,而是因剂型的物理性质和(或)给药方式而发生。这些反应不是单一的,给药方式不同,不良反应的特性也必将不同。其共同的特点是,如果改变给药方式,不良反应即可停止发生。如植入药物周围的炎症或纤维化,注射液中微粒引起的血栓形成或血管栓塞,片剂停留在咽喉部,用干粉吸入剂后的咳嗽,注射液经微生物污染引起的感染。应注意,与注射相关的感染属于D类,不是B类。这些感染的发生与给药方式等有关,与所用药物无关。B类反应则为药物与微生物之间的直接相互反应。

5. E类(exit)反应

E类反应为撤药反应,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。与其他继续用药会加重反应的所有不良反应不同,该药再次使用时,可使症状得到改善。反应的可能性更多与给药时程而不是剂量有关。此外,虽然这些反应一定程度上是药理学可预知的,但撤药反应的发生也不是普遍的,许多患者虽然持续大剂量使用也不一定会发生此类反应。常见的可引起撤药反应的药物有阿片类,苯二氮草类、三环类抗抑郁药、 β 受体阻滞剂、可乐定和尼古丁等。

6. F类(familial)反应

F类反应为家族性反应,某些不良反应仅发生在那些由遗传因子决定的代谢障碍的敏感个体中。有些较常见的家族性障碍有苯丙酮酸尿、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷、C酯酶抑制剂缺陷、卟啉症和镰状细胞性贫血。此类反应不可混淆于人体对某种药物代谢能力的正常差异而发生的反应。例如,西方人群10%以上缺乏细胞色素P450 II D₅,与其他人群相比,他们更易发生受P450 II D₅代谢的药物的已知的A类反应,因为他们对这些药物的消除能力较低。有上述代谢障碍的人群易发生的不良反应,在无此障碍的其他人群中,不管剂量多大也不会发生。例如,有G6PD缺陷的患者,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的,亦不是剂量相关的。因此,减少剂量通常不会改善症状,必须停药。如过敏反应、过敏性皮疹、斯-约综合征、光变应性、急性血管性水肿、过敏性胆汁淤积、过敏介导的血质不调。

9. U类(unclassified)反应

U类反应为未分类反应,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等。

第三节 药物不良反应的内容

一、副作用

大多数药物都同时具有多种药理作用,在用药中除了重要治疗效应外,还会出现其他效应。药物在治疗剂量内引起的、伴随其治疗作用而出现的与防治目的无关的反应称为副作用。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(即化学感受器触发区,CTZ)兴奋呕吐中枢而引起食欲不振、恶心、呕吐的副作用。

二、毒性作用

药物在超过治疗剂量时能引起人体生理、生化方面的变化和脏器、器官的功能或形态方面的损害,这就是药物的毒性作用,亦称毒性反应。不同药物毒性反应的表现各有不同,但多为药物作用的延续,引起的原因主要是剂量过大(超过最小中毒量)或用药时间过长。另外,高敏性患者或肝、肾功能不全患者致使药物代谢或排除障碍者,在给予常用量时亦可出现毒性反应。如洋地黄类药治疗安全范围狭窄,治疗量已达中毒量的60%,加之多用于年老、心衰史较长、病情严重且并发症多者,故极易发生毒性作用,如恶心呕吐、心律失常、黄绿视等。

三、继发反应

继发反应是指药物发挥治疗作用时所诱发的不良后果,亦称治疗矛盾。如长期应用广谱抗生素时,造成肠道正常菌群失调,引起严重的感染,如假膜性肠炎或真菌性肠炎。

四、后遗反应

后遗反应是指停药后遗留下来的对患者不利的生物学效应,亦称后反应。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日的宿醉现象,持续时间较短。
- (2) 器官功能的丧失,如氨基糖苷类药物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。

五、过敏反应

过敏反应是指机体被药物致敏后,当药物再次进入机体所发生的抗原抗体结合反应,亦称变态反应,其本质是一类病理性免疫反应,可引起机体组织结构或生理功能的紊乱。

药物过敏反应是临床常见的一类不良反应,约占各种药物反应的 1/4,而且其发生率有不断增加的趋势。

(一) 药物过敏反应特点

- (1) 仅见于用药者的少数人群,与用药剂量无关,且潜伏期长短不一。
- (2) 一般不发生于首次给药。
- (3) 用药不同,临床症状可以相同,一般不严重,但少数可发生过敏性休克。
- (4) 某些药物的过敏反应可用皮肤实验方法来测知,但若剂量过小或服用过抗过敏药物,亦会有假阴性结果。
- (5) 化学结构相似的药物易发生交叉或不完全交叉的过敏反应。

交叉过敏反应是指对一种药物发生过敏,以后对其同类药或结构相似的药物亦发生过敏反应,临床上以抗生素(青霉素、头孢菌素类)、磺胺类药物的交叉过敏为常见。

(二) 过敏反应的分类

1963年, Gell 和 Coombs 根据发生机制和临床病理特点,把过敏反应分为速发型、迟发型反应。速发型反应又分为 I、II、III 型。

- (1) I 型过敏反应,如过敏性鼻炎、过敏性哮喘、过敏性休克等。
- (2) II 型过敏反应,亦称细胞毒性变态反应,如溶血性贫血、粒细胞缺乏症、血小板减少性紫癜等。
- (3) III 型过敏反应,亦称免疫复合物过敏反应,如药物热、过敏性脉管炎等。
- (4) IV 型过敏反应,亦称迟发型过敏反应,如过敏性皮炎等。

六、特异质反应

特异质反应是指在患者先天性遗传因素背景下,服用某些药物出现一些与药物本身药理作用无关、与一般人群不同的不良反应。它是患者具有先天性代谢紊乱表现的特殊形式,即只有在给予药物后才表现出来的先天性代谢异常。例如,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症(G6PD)患者,在服用某些磺胺类药物、阿司匹林、伯氨喹等能产生高铁血红蛋白的药物后,可出现急性溶血并形成黄疸。其原因是上述氧化剂药物可在红细胞内形成过氧化氢,导致还原型谷胱甘肽(GSH)的减少,使血红蛋白发生氧化和变性而被破坏。

七、药物依赖性

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,或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。

八、致癌作用

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,这就是药物的致癌作用。

致癌作用的出现往往有数年或数十年的较长潜伏期,且与药物剂量和用药时间有关。有人认为只有当一次服用过量药物或连续积累药物在体内达到阈浓度以上才致癌。但还有学者认为即使接受极小量的致癌药物,也可引起机体细胞突变诱发肿瘤。致癌的机制可能是药物引起癌前病变,在辅助的致癌因子作用下形成癌变。

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、苯妥英钠等 8 种药物被确定为有效致癌的药物。

九、致畸作用

致畸作用是指药物经母体服用后,在不影响孕妇的情况下,引起胚胎和胎儿的发育障碍。包括死胎、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,可因药物种类、剂量及受损器官不同而出现不同临床症状。

药物致畸作用的重要致病机制有:①药物对胚胎的直接毒性;②药物对胎儿代谢及内分泌平衡的影响;③药物对母体营养、生化或内分泌的影响;④药物对胎盘功能的影响。

具有致畸作用的药物除沙利度胺(反应停)之外,还有己烯雌酚、丙咪嗪、苯丙胺、氯丙嗪、甲氨蝶呤、巯嘌呤、白消安、环磷酰胺、雄激素、孕酮、地西洋、苯巴比妥、苯妥英钠、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。

十、致突变作用

生物体的遗传物质受到不同因素的影响,在短时间内产生可遗传的变异称突变,因药物引起的遗传性损伤(从点突变到染色体畸变)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,胚胎期的体细胞可致胚胎细胞死亡或流产。生殖细胞突变,当突变显性时,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等异常情况。

(李 健 李俊玲 王麦连)

第二章 药物不良反应的发病机制

第一节 A 型不良反应的发病机制

一、药物代谢动力学改变

(一) 药物的吸收

口服给药是临床用药的常用途径,口服药主要在小肠吸收,其中药物吸收的量和速度对于某些不良反应的发生至关重要。脂溶性药物肠道内吸收快,可在短时间内达到较高血浓度,易引起 A 型不良反应。非脂溶性药物肠道内吸收不完全,且吸收不规则,个体差异颇大。另外,药物的吸收还受膳食、药物剂型、吸收部位药物的相互作用、小肠黏膜的吸收功能及药物的首过现象等诸多因素影响。

(二) 药物的分布

药物被吸收后,药物通过细胞膜的能力、心排出量及局部组织血流量最终将影响药物在血循环中的分布区域及数量。例如在肝脏血流减少时,经肝代谢的利多卡因,其消除率则降低,可延长该药的血浆半衰期,引起 A 型不良反应。

(三) 药物与血浆蛋白的结合

人体内血浆蛋白可与循环系统中的许多药物结合。药物与血浆蛋白结合多,则游离药物浓度就低,不易发挥药物疗效;药物与血浆蛋白结合少,则药物血浓度就高,易引起 A 型不良反应。例如,老年人、尿毒症或长期营养不良的患者,血中血浆蛋白水平低,与其结合的药物量减少,致使药物作用增强,可增加某些 A 型不良反应的发生率。

(四) 药物与组织的亲合

人体不同器官、组织、细胞与不同药物的亲和力是不均一的,因此可导致不同的不良反应。氯喹和吩噻嗪类药物对黑色素有高度亲和力,可大量沉积在眼部含黑色素的组织中,引起视网膜变性。