

药源性疾病

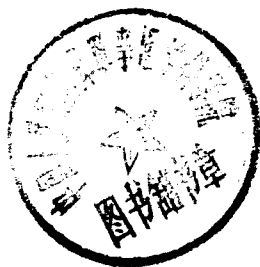
YAOYUANGXINGJIBING

67335

药 源 性 疾 病

主编 邬锦文 刘水渠

主审 卞如濂



C0145968



上海科学技术出版社

编辑：马嘉谋

2096/13

药源性疾病

邬锦文 刘永渠 主编

卞如濂 主审

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 松江科技印刷厂印刷

开本 850×1168 1/32 印张 11.625 字数 310,000

1982年6月第1版 1982年6月第1次印刷

印数 1—22,300

统一书号：14119·1535 定价：(科四)1.30元

前 言

本书命名为“药源性疾病”的依据为：①药物也可成为某一疾病的病因，应当将其作为多种病因之一来看待；②药物引起的损害，也和其他病因引起的损害一样，有其流行病学特点、潜伏期、发病机制、组织学改变、临床表现及不同预后；③在临床实践中，由药物引起的各种疾病，如心律失常、弥漫性肺炎、肺纤维化、暴发型肝炎、慢性活动性肝炎、肾病综合征或肾功能衰竭、皮炎、再生障碍性贫血、溶血性贫血、精神错乱、消化道出血和癌肿等，均为明确的疾病；④国外也有“Drug-induced Diseases”或“Disorder”等名称。

本书是参考“Drug-induced Diseases”(1972)、“Side Effects of Drugs”(1972、1978)、“Meyler's Side Effects of Drugs” Vol. VIII (1975)、“Clinical Chemistry”(1976)、“Side Effects of Drugs” Annual 1、2、(1978)、“Textbook of Adverse Drug Reactions”(1978)及近年来国内外有关资料而写成的。

本书按系统大体分为24章，以病为纲，分别扼要地介绍药物的致病作用。由于一种药物可引起数方面的临床表现，而某种疾病又可由数种药物所致，因此在叙述上很难避免药物与疾病的重复。在某一系统疾病或组织损害的标题下所述及的药物，只是依其对这一系统或组织的致病频率或程度而大体地划分，并非指这一药物只损害这一系统或组织。

由于药源性疾病涉及到较广泛的基础和临床医学知识，我们的水平有限，又是业余编写，虽尽力而为，也难免有错误和缺点，欢迎读者批评指正。

编者

于杭州

目 录

前言

1. 药源性疾病概论.....	郭锦文
1.1 药源性疾病的概念及其发展	1
1.2 不合理用药与药源性疾病	2
1.3 药源性疾病的主要发病机理	3
1.4 药源性疾病的基本类型	7
1.5 药源性疾病的流行病学	8
1.6 药源性疾病的诊断和处理原则.....	12
1.7 药源性疾病的监护.....	14
2. 遗传变异与药物反应.....	徐惟安
2.1 药物的遗传学问题.....	17
2.2 单基因遗传变异所致药物代谢异常.....	20
2.3 遗传变异对药理效应的影响.....	24
3. 药物的致突变作用.....	徐惟安
3.1 突变的含义.....	29
3.2 药物诱变剂的检出.....	30
3.3 有潜在致突变作用的药物.....	32
4. 药物的胚胎毒性.....	徐惟安
4.1 概述.....	38
4.2 确有胚胎毒性的药物.....	40
4.3 可疑有胚胎毒性的药物.....	41
4.4 在不常用剂量或伴有其他疾病时可能有胚胎毒性的药物.....	43
4.5 在使用条件下对人不产生胚胎毒性的药物.....	45
5. 药物的致癌作用.....	徐惟安
5.1 药物通过胎盘的致癌作用.....	47
5.2 对人类有或可能有致癌作用的药物.....	48
5.3 对动物有致癌作用的药物.....	54

6. 药物引起的变态反应.....	邬锦文
6.1 概述.....	58
6.2 常见药物的变态反应.....	62
7. 药源性神经系统疾病.....	邬锦文
7.1 脑部损害.....	75
7.2 锥体外系综合征.....	83
7.3 脊髓损害.....	85
7.4 周围神经损害.....	86
7.5 神经-肌肉病.....	89
7.6 植物神经综合征.....	92
7.7 脑电图变化.....	93
8. 药源性精神病.....	邬锦文
8.1 精神分裂症样反应或谵妄.....	98
8.2 抑郁反应.....	102
8.3 精神药物的停药反应.....	103
9. 药源性心血管疾病.....	刘水渠
9.1 心律失常与传导损害.....	105
9.2 心功能抑制.....	117
9.3 心肌病.....	121
9.4 心肌缺血与心肌梗塞.....	123
9.5 心瓣膜损害.....	124
9.6 心包炎.....	124
9.7 血管病变.....	125
9.8 高血压症.....	126
9.9 低血压症.....	129
10. 药源性肝病.....	刘水渠
10.1 药源性肝病的类型.....	130
10.2 药源性肝病的发病机制.....	133
10.3 药物引起的各种肝损害.....	135
10.4 药物诱发的肝肿瘤.....	148
10.5 药源性肝病的诊断与处理原则.....	149
11. 药源性泌尿系统疾病.....	刘水渠

11.1	输尿管梗阻与钙化性肾病	151
11.2	肾源性尿崩症与凡可尼综合征	154
11.3	肾小球肾炎与肾病综合征	155
11.4	肾乳头坏死与间质性肾炎	156
11.5	肾小管损害	157
11.6	渗透性肾病	159
11.7	肾小动脉痉挛	160
11.8	出血性膀胱炎	160
11.9	狼疮性肾炎	161
12.	药源性呼吸系统疾病	刘水渠
12.1	药物对支气管的影响	163
12.2	肺炎	165
12.3	播散性红斑狼疮样肺炎	169
12.4	肺血管损害	170
12.5	纵隔病变	172
12.6	氧的肺毒性作用	172
13.	药源性胃肠道疾病	邬锦文
13.1	胃肠道粘膜炎症	175
13.2	胃肠道溃疡与出血	176
13.3	吸收障碍	178
13.4	肠运动功能障碍	179
13.5	胰腺炎及对唾液腺的影响	180
13.6	对胃肠道血管和淋巴管的影响	183
13.7	其他	183
14.	药源性血液病	张君蕙
14.1	白细胞减少症	185
14.2	再生障碍性贫血	189
14.3	血小板减少症	194
14.4	血小板病	197
14.5	弥漫性血管内凝血	199
14.6	抗凝药物导致的出血	200
14.7	溶血栓药物导致的出血	202

14.8	过敏性紫癜	203
14.9	免疫性溶血性贫血	203
14.10	药物诱发的非免疫性溶血性贫血	206
14.11	铁粒幼细胞性贫血	207
14.12	药物诱发性巨幼细胞性贫血	208
14.13	高铁血红蛋白血症	211
14.14	纯红细胞性贫血	212
14.15	血色病	213
14.16	药物与白血病	213
14.17	类白血病反应	214
15.	药物对内分泌及代谢的影响	赵秀菊
15.1	水中毒及水肿	216
15.2	低血钾症与高血钾症	218
15.3	药物导致钙代谢紊乱	220
15.4	低血糖症及高血糖症	222
15.5	高尿酸血症	225
15.6	酸碱平衡紊乱	226
15.7	血卟啉病	228
15.8	肾上腺功能紊乱	230
15.9	甲状腺功能紊乱	231
15.10	性功能改变	233
16.	药源性骨、关节和结缔组织疾病	赵秀菊
16.1	药源性骨病	234
16.2	药源性关节病	240
16.3	药源性纤维织炎	245
16.4	胶原性疾病及有关综合征	248
17.	药源性耳、眼、口腔疾病	张君蕙
17.1	药源性耳病	251
17.2	药源性眼病	254
17.3	药物对口腔的影响	257
18.	药物对皮肤、粘膜的影响	邬锦文
18.1	药物性皮炎	259

18.2	光感性皮炎	269
18.3	接触性皮炎	270
18.4	粘膜损害	272
18.5	皮肤色素改变	273
18.6	药物对毛发的影响	277
19.	新生儿、婴儿的药物反应	张君蕙
19.1	生理生化功能的差异	279
19.2	药物动力学的差异	280
19.3	新生儿和婴儿的药物反应	285
20.	老年人的药物反应	邬锦文
20.1	老年人生理功能的衰退	288
20.2	老年性弱质与药物的不良反应	290
20.3	老年人选用药物的原则	292
20.4	引起老年性药物反应的药物	292
21.	药物依赖性问题	张君蕙
21.1	药物依赖性分型	301
21.2	临床药物依赖性分类	302
21.3	药物依赖性的诊断	307
21.4	药物依赖性的预防	307
22.	药物与猝死	邬锦文
23.	药物与感染	刘水渠
23.1	病毒性感染	313
23.2	细菌性感染	314
23.3	霉菌性感染	315
23.4	寄生虫性感染	316
24.	药物对临床实验诊断的干扰	吴果诚 邬锦文
24.1	物理学效应	318
24.2	化学效应	319
24.3	药理学效应	321
24.4	药-药相互作用	324
	中文药名索引	331
	外文药名索引	342

1. 药源性疾病概论

1.1 药源性疾病的概念及其发展

人类在治疗用药或诊断用药过程中,因药物或药物相互作用所引起的与治疗目的无关的不良反应,致使机体某一(几)个器官或某一(几)个局部组织产生功能性或器质性损害而出现各种临床症状,称为“药源性疾病”。药源性疾病一般不包括药物极量所引起的急性中毒。

药源性疾病的发展与化学药物品种的日益增多有密切关系。自从磺胺类和青霉素问世以及化学药物大量生产以来,药源性疾病无论从数量上还是从性质上,或是从疾病的种类来看,均出现了前所未有的新情况。举例说,固定性药疹,本世纪 50 年代国内极为罕见,但以后随着磺胺类药物的品种和用量不断地增多,至 70 年代,此型药疹就很常见。1958 年我国首次发现大疱性表皮松解萎缩型皮炎。过敏反应发生率的上升与抗生素类特别是青霉素有密切关系。如过敏性休克在 50 年代我国很少见,而至 70 年代,则已成为临床上相当常见的危象。

近 10 多年来,药物品种日益增多。1961~1973 年,世界各国创制上市的新药约 1017 种,平均每年增加 78 种;1974~1976 年据美、英、法、西德、意、日等 6 个国家统计,创制新药 152 种,平均每年增加 51 种。目前世界上正式上市的原料药据不完全统计约 3600 多种。在我国,生产的化学原料药就有 26 类,累计达 1000 多个品种,此外尚有由医院自己配制与应用的制剂种类,所以实际应用的药物种类为数很多。在如此众多的制剂(包括成药)中,除了药物间的相互作用外,又包含着添加剂、增溶剂、稳定剂、防腐剂、着色剂和赋形剂等,而这些附加成分本身也都具有不同程度

的化学活性,有些本身还是致敏剂。这些因素使得药源性疾病变得更为复杂。

总之,药源性疾病已和其它主要疾病一样,应提到重要的日程上来考虑。药源性疾病发生率的不断增加,必须予以重视。

1.2 不合理用药与药源性疾病

临床上不合理用药有滥用、误用或其它多种情况,可简单概括如下:

1. 处方时,不注意了解病人的用药史、药物反应史、以及特异性体质(包括过敏体质和某些遗传缺陷的个人史和家族史),以致引起变态反应或其它不良反应。

2. 处方时,忽视药物之间的相互作用,以致显著地加强某一药物的作用,从而引起药源性疾病;由于不了解复方或合剂的配伍成分,对曾患过敏反应者再次给予致敏药物,以致引起变态反应。

3. 处方时,不注意患者原有疾病及机体重要脏器(如心血管系统、肝胆、肾脏、神经等)的病理基础,如对慢性肝病者,却给予有肝毒性的药物。

4. 误用药物,即把无明确治疗目的的药物任意引进处方;这样就容易造成病人误服,引起胃肠道不必要的药物反应,或发生药物之间不良的相互作用。

5. 滥用药物,如未经医生许可,擅自用药、决定用药方法、加大剂量和配伍药物等。

6. 该停用的药物没有及时停药,由于用药时间过久,造成药物蓄积,甚至中毒。

7. 对老年、体弱或幼年患者,给予与成年人无区别的剂量,造成药物过量或中毒。

8. 对不适当的用药方法可能引起的严重后果缺乏认识,如磺胺类和抗生素(特别是青霉素)的外用,极易引起过敏。

综上所述,如能合理使用,就能发挥药物的治疗作用,减少其不良反应。相对而言,药物引起药源性疾病总是少数,引起严重反

应,甚至死亡,则更少见。至于对药物具有特异性过敏体质或特殊遗传素质者仅占人口万分或十万分之几,其发生频率往往须待药物投入市场广泛使用若干年后才能逐步发现。所以总的说来,如能合理用药,则绝大部分药源性疾病是可以避免的。

1.3 药源性疾病的主要发病机理

药源性疾病就病因学而言,可分两大类:一类(或称A型药物不良反应)是由药物的药理作用增强所引起,其特点是:可预测性,与药物的剂量有关,发生率较高,但死亡率低。另一类(或称B型药物不良反应)是与药物正常药理作用完全无关的异常反应,其特点是:难预测性,常规药物毒理学筛选不能发现,发生率较低,但死亡率高。

A型药物不良反应,以药物动力学为基础。在单位时间内药物浓度的异常升高,均可引起有关器官的不良反应。

多数药物口服后,自口腔至直肠均可吸收,以小肠吸收最多,巨大的粘膜表面积和丰富的血液供应促进药物分子的弥散和透过小肠细胞的脂蛋白膜。非脂溶性药物的吸收常不完全,个体差异很大,如胍乙啶的吸收自3%至27%不等,说明治疗高血压所需剂量不一。虽然药物服用剂量对到达体循环的药物总量有决定意义,但摄入的配伍药物的络合倾向、胃肠道运动、胃肠道粘膜吸收能力以及肠壁和肝脏在药物到达体循环前破坏药物的能力,这些因素对口服给药的药物效应有重要影响。

“第一关卡效应”(‘First-pass’ elimination)即肝脏对药物的灭活作用,这对经胃肠道吸收后的药物效应有重要影响,如氯丙嗪、异丙肾上腺素、去甲替林、利多卡因和心得安等,由于通过肝脏时已被部分代谢,使药物不能充分到达全身循环,因而生物利用度降低。异丙肾上腺素和氯丙嗪由于在肠壁经受磺化氧化反应后,前者到达体循环小于口服剂量的1%。“第一关卡效应”的减效作用有很大个体差异,是药物生物利用度的个体差异原因之一。

药物的吸收速度决定单次给药的血浆浓度-时间曲线。对单

次给药,其药理作用的开始出现,往往取决于吸收速度,而吸收的程度又同时间有关。口服药的吸收速度受胃排空时间的影响。乙醇或抗胆碱活性药物(如阿托品、三环抗抑郁药等)减慢胃排空,可延迟药物的吸收;灭吐灵则促进胃蠕动,加快胃内容物排空,加快进入小肠,吸收可加速。

局部血流和药物透过细胞膜的难易,对药物在体循环中的分布程度和分布范围有决定意义。心排出量对药物的区域分布和组织灌注速率起决定作用。如经肝脏代谢的药物,其代谢率将受肝血流量的影响,心力衰竭、出血较多或滴注去甲肾上腺素时,因肝血流量减少,使利多卡因消除率降低,从而增加药物反应。

循环中药物与血浆蛋白的结合状况,对药效有重要影响,与蛋白呈疏松结合的药物无生物活性,但可被转运并与游离药物起平衡作用。由于只有游离状态的药物才能进行组织分布,并具有药物的生物效应及可被消除,因此当药物结合蛋白减少,就会相对地增加药物游离浓度,增强药物效应。机体如果缺乏蛋白质(特别白蛋白),或蛋白结合位点被其它药物占据,也能增加药物游离浓度,加重药物不良反应。

药物的组织结合是引起药物不良反应的原因之一。如扑热息痛等芳香族碳氢化合物的代谢物与肝脏中的大分子物质以共价键结合,这些大分子物质可能是谷胱甘肽及微粒体蛋白质,由谷胱甘肽转移酶作为触酶,形成谷胱甘肽与有毒代谢物的结合物,而引起肝损害,这是形成肝毒性的作用基础。氯喹和吩噻嗪由于对黑色素有很高亲和力,因此含黑色素的眼组织中药物高浓度的蓄积,可引起视网膜的病变。

虽然多数药物通过扩散而分布,但少数类似生理化合物的药物通过细胞膜进行转运。如胍乙啶、苄甲胍、异喹胍的抗高血压性能是由于其在肾上腺素能神经末梢内达到高浓度,这种神经内的药物梯度使药物透过突触前神经原的膜而实现转运。三环类抗抑郁剂及吩噻嗪类,因抑制上述胍乙啶等肾上腺素神经原阻滞剂的转运,发生拮抗降压作用。

经肾脏消除的药物,如消除率降低,必将导致药物蓄积,使血浆和组织中药物浓度升高而产生毒性反应。

药物经肾小球过滤而进入肾脏近曲小管,某些有机酸通过近曲小管上皮呈主动转运。只有未结合的药物才能经肾小球滤过,减少药物与蛋白结合,可增加药物从肾脏排泄。肾小管分泌虽也只转运从肾小管周围毛细血管来的未结合药物,但与肾小球过滤相反,它能使结合的药物分子从蛋白结合部位游离出来,变为可供转运和排泄,以减少血浆中药物浓度。婴儿、老人或低血容量性休克均使肾小球滤过减少,此时主要经肾消除的药物则易发生中毒反应,常见的有地高辛、氨基糖甙类抗生素、粘菌素等药物。当两种药物合用时,因两药相互竞争肾小管主动分泌系统,表现为甲药物抑制乙药物自肾小管分泌,使乙药的血液浓度和药理效应增加。如丙磺舒和青霉素合用,可使青霉素血液浓度增高。此外,尿液的pH对药物的消除有一定影响,当pH增加时,弱酸类药物易解离,当肾小管液为碱性时,肾小管重吸收减少。弱碱性类药物的肾脏消除率随着尿的pH降低而增加。

药物的代谢主要是在肝脏进行,因此,患肝病时可因药物解毒作用减弱,引起A型药物不良反应。人体药物代谢的第一阶段是氧化、还原或水解作用,代谢的第二阶段是在第一阶段作用基础上进行葡萄糖醛酸化、硫酸化、甲基化、乙酰化。药物氧化主要在肝细胞内质网中经微粒体氧化酶进行。口服抗凝药、吩噻嗪类、三环类抗抑郁剂、保泰松、巴比妥类及抗惊厥药物均经氧化途径代谢。但是,正常个体间药物的氧化速率有很大差异,这种差异取决于多基因遗传。如每天接受300mg苯妥英钠,血浆药物浓度的幅度可在4~40 $\mu\text{g/ml}$,而当血浆苯妥英钠浓度超过20 $\mu\text{g/ml}$ 时,即可发生运动失调和眼球震颤等A型不良反应;去甲替林每天接受75mg,血浆药物浓度变化在10~300 $\mu\text{g/ml}$,当超过140~160 ng/ml 时,即可发生A型不良反应;保泰松每天接受800mg,血浆药物浓度变化在60~150 $\mu\text{g/ml}$,但当血浆药物水平在90~100 $\mu\text{g/ml}$ 时,毒性反应发生率明显增高。

许多药物有诱导另一种药物氧化的作用,从而增加药物消除速率。具有诱导氧化作用的药物有如镇静剂(巴比妥类、导眠能等),抗惊厥药(丙酰奋乃静、苯巴比妥、苯妥英钠),镇痛剂(安替比林、保泰松),抗生素类(强力霉素、灰黄霉素、利福平),安体舒通等,上述这些诱导剂的作用机理可能与肝细胞内质网增生以及药物氧化酶数量增加有关。当接受经氧化代谢的药物治疗时,上述诱导剂可使治疗药物的血浆浓度减低和治疗效应丧失,如催眠剂和抗凝剂同用,可引起抗凝作用消失。此外,药物抑制微粒体氧化作用是比诱导氧化作用更危险,因可明显引起被氧化药物的蓄积作用,从而加重病人发生药物不良反应。能抑制人体微粒体氧化作用的药物有:双香豆素、戒酒硫(Antabuse)、异烟肼等可抑制苯妥英钠;去氧保泰松抑制保泰松;乙醇抑制华法令;氯霉素、保泰松、磺胺苯吡唑等药可分别抑制甲磺丁脲;氯霉素抑制氯磺丙脲;吩噻嗪类、氟哌丁醇分别抑制去甲替林;别嘌呤醇抑制安替比林。

由于去甲肾上腺素、酪胺、苯乙胺等单胺类药物和乙醇均经肝线粒体氧化,而单胺氧化酶抑制剂(如苯乙肼、异丙烟肼等)可抑制上述药物的氧化,使经“第一关卡效应”代谢的药物(如酪胺)发生严重药物不良反应。

肌松剂琥珀酰胆碱的神经肌肉阻滞作用是通过药物的水解而失效,由遗传基因所决定的血浆假性胆碱酯酶的缺乏,使琥珀酰胆碱的灭活大大减弱,从而使神经肌肉阻滞作用延长。肝脏或肾脏疾病因伴有血浆假性胆碱酯酶活力减退,因此亦可继发本药的不良反应。

乙酰化是许多药物的灭活代谢途径,如磺胺药、氨苯砜、异烟肼、肼苯吡嗪、苯乙肼、及普鲁卡因胺等药均经乙酰化而代谢。乙酰化异常决定于遗传因子,并有多形性(Polymorphism)表现,快型乙酰化属常染色体显性遗传。异烟肼的肝损害及普鲁卡因胺引起的红斑狼疮,均易在快型乙酰化者中发生。慢型乙酰化因代谢缓慢,可引起A型药物不良反应,如与肼苯吡嗪治疗相关的系统性红斑狼疮。最近认为药物毒性与乙酰化代谢物有关,而非其母体。

吗啡、扑热息痛、水杨酸盐和水杨酰胺的消除,至少部分是通过葡萄糖醛酸结合物进行代谢,这些结合物呈弱酸性,为非脂溶性,能经转运进入肾小管。水杨酰胺可抑制水杨酸盐和扑热息痛的葡萄糖醛酸化。

上述诸种因素的复杂关系和相互作用,构成了许多药物的A型药物不良反应的药理基础。但另有些A型不良反应是由于药物的靶器官敏感性增强而引起的,有些则是由于两种原因的综合而引起的。许多药物发挥其药效必须通过其特异受体,而这些受体可能位于细胞膜上,或在细胞质或核中。神经递质(如去甲肾上腺素、多巴胺和乙酰胆碱)、激素(如皮质激素、促肾上腺皮质激素和性激素)、维生素D和K等均有其特殊受体。而受体对有关的药物敏感强度也有个体差异,个体间的受体数量可能不同,以及对药物作用的复杂生理控制存在个体差异。这些因素均能影响靶器官的敏感性。

B型药物不良反应主要由药物的异常性及病人的异常性所引起。前者包括药物的有效成分的分解,药物的添加剂、增溶剂、稳定剂、着色剂及药物制备中掺加的赋形剂以及化学合成中产生的杂质所引起。有些药物的分解产物是有毒的,如副醛在贮藏过程可分解成乙醛,再氧化成乙酸,此物毒性很强,可引起死亡,因此贮藏6个月以上的副醛应丢弃。副醛使用前应以石蕊试纸检验。又如降解的四环素可引起类凡可尼氏综合征。

病人的异常性主要与病人的特异性遗传素质有关,如红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏、遗传性高铁血红蛋白血症、血卟啉症、氯霉素诱发的再生障碍性贫血、恶性高热、皮质激素类引起的青光眼、周期性麻痹以及女性口服避孕药诱发的胆汁郁积性黄疸等。关于上述各种疾病,见本书“药物与遗传”、“药源性血液病”、“药源性肝病”等各有关章节。

1.4 药源性疾病的基本类型

药源性疾病的致病药物种类虽然很多,然而所引起的疾病的

基本类型却有限。由于一种药物可引起数种基本类型的疾病，因而造成药源性疾病临床表现的复杂性。药源性疾病的基本类型有：

1. 中毒型 细胞生长抑制剂有严重细胞毒作用，有些药物对酶有毒性，如抗代谢药氮甲喋呤抑制二氢叶酸还原酶，使叶酸形成发生障碍；秋水仙碱有纺锤体毒性，抑制细胞分裂。

2. 炎症型 特别见于药物引起的各型药物性皮炎。

3. 发育型(胚胎性) 妊娠三个月内孕妇使用致胚胎损害的药物，可引起胎儿畸形发育，如反应停引起胎儿的四肢、面肌、骨骼的畸形发育。

4. 增生型 苯妥英钠可引起牙龈增生(尤见于儿童)，有大量浆细胞浸润；苯妥英钠引起的血清病反应，在肿大的淋巴结中有淋巴细胞增殖表现。

5. 发育不全型 四环素引起牙齿釉质发育不全。

6. 萎缩型 皮质激素注射后，可引起注射局部皮肤发生萎缩性变化，表皮变薄，表皮乳突消失。

7. 赘生型和癌变 如萘氮芥治疗引起膀胱癌；长期使用脾剂，掌、趾部可产生疣状损害，可演变成鳞癌或基底细胞癌。

8. 变性和浸润型 D-青霉胺治疗可引起天疱疮样皮炎，组织学显示表皮有嗜酸性白细胞坏死及多形核细胞浸润。

9. 血管型(水肿、充血) 多见于药物性变态反应时发生的血管神经性水肿。

10. 血管栓塞型 血管造影剂可引起血管栓塞。

11. 功能型 药物能引起功能性改变的例子很多，如抗胆碱药物和神经节阻断剂，可引起无力性肠梗阻。

药源性疾病的基本类型无特异性，一般说与非药源性无病理性质上差异，因此鉴别诊断主要根据药源性疾病诊断要点。

1.5 药源性疾病的流行病学

1.5.1 药源性疾病的发生率

医院是发生药源性疾病的主要场所，住院病人中药源性疾