

医疗卫生系辅导材料

药理学与处方学

医疗卫生系辅导材料

药理学与处方学

目 录

药物诱发的疾病.....黄大谦

抗菌药物的合理使用.....黄大谦

医疗卫生系辅导材料

药理学与处方学

目 录

药物诱发的疾病·····	黄大谦
抗菌药物的合理使用·····	黄大谦

药物诱发的疾病

黄大谦

药物诱发的疾病也可以看作为一类医源性疾病。除少数由病人自用药物引起者之外。主要是由给药而引起；也是由于医药科学水平不断提高，才能被发现和认识。例如青霉素产生许多反应，只是在临床应用了十几年以后才发现，其主要原因是药品中含有杂质引起。水杨酸盐制剂引起胃肠溃疡，出血的原因是在应用了五十年后才知道。

近年根据国外报导，大约有18~30%的住院病人发生过药物反应。有2.9~3.7%甚至高达5%的病人是由于药物反应而住院。曾估计医院全部死亡者中有3%以上是由药物引起，而实际数字可能还要超过，因为有的病例并未作准确统计和报导。国内报导的发病情况亦有逐渐增多的趋势，仅就皮肤科的两次统计，在1949~1954年的20万病人中占0.5%，在1955~1958年的28万病人中则占1.2%，有的报导甚至达到2%以上。由此可知，药物诱发疾病的发现，无论在国内外都日趋增多，作为医药工作者如何熟悉有关药物诱发疾病的知识，了解影响药物诱发疾病的因素，以便更好地合理用药，监护用药，使药物反应尽量得到控制。

药物诱发的疾病可以分为两大类：一类为超剂量或药理作用的延伸，副作用，毒性及药物相互作用引起的疾病，约占药物反应的70~80%。例如服用肾上腺素能神经阻滞剂胍乙啶、苄甲胍等后出现体位性和运动性低血压，或服用戊巴比妥后出现嗜睡现象。这些不良反应往往是可以预见和防止的，在人群中的发生率虽然较高，但其死亡率一般较低。另一类为过敏性或变态反应（由病人的免疫反应引起）及特异反应（正常剂量的药物产生过度的反应），约占反应的20~30%。例如注射青霉素后出现的皮疹、过敏性休克等。这类反应大量是难以预料的，常规的毒理学筛选也不能发现。虽然其发生率较低，但反应较严重，有较高的死亡率。

一、影响药物诱发疾病的因素

药物的种类繁多，来源亦多种多样。其中大量化学合成品、动植物提取物、未经提纯的制品（药材）以及经过研制加工而成的各种制剂。药物进入人体的渠道有经过口服、注射、吸入、灌肠、栓塞、漱口、口含及涂搽、贴敷等等，每个人对药物的个体反应性也极复杂，因此影响药物诱发疾病的因素也是多方面的。

（一）病人方面 接受药物的对象有性别、年龄、体质情况与精神状态的不同，用药后是否发生不良反应或疾病，以及反应的轻重程度也有很大差异。例如临床上经常见到的药物性皮炎发病者往往男性多于女性，其比率约为3:2。洋地黄、灰黄霉素、异烟肼等可引起男性乳房发育。睾酮等雄性激素或某些蛋白同化激素可引起妇女声音低沉、阴蒂肥大等男性化现象。又如妇女经期应避免应用腹泻药或抗凝药以免月经过多，出血不止，孕妇应避免使用致畸胎及流产的药物。如果用药时忽略这些问题，往往会带来一些不应有的反应或疾病。

年龄对影响发病也有重要关系。儿童在生长发育时期有许多生理情况就和成人不同，生化反应过程也时有变化。某些药物如吗啡等麻醉剂对儿童特别敏感，较成人容易引起呼吸抑

制。氯霉素用于早产儿及新生儿由于生化转化缓慢，按照一般用量折算给药则容易中毒而诱发灰婴综合征等疾病。巴比妥、氯苄青霉素对小儿由于排泄缓慢，血浆半衰期延长而会引起不良反应。相反，儿童对一般药物往往可耐受较大剂量。同样，老年人代偿适应能力较差，生理机能减退，用药也应特别注意。如老年人脑肾功能减退者，应用巴比妥类药物可引起头昏、共济失调甚至夜卧不安，但青年人就没有这些问题。吩噻嗪这类药物可使老年人便秘加重，可引起肠梗阻、粪积性溃疡、尿潴留甚至肠坏疽等疾患。老年人过度应用利尿药也可引起血容量和血压下降而发生危险。而且口服利尿药如噻嗪类、氯噻酮、利尿酸、速尿等急剧利尿后，均能引起尿潴留，可促使急性痛风发作。这些都说明年龄与药物诱发疾病有着密切关系。

营养状况与精神状态亦与药物反应有重要影响。一般来说，营养不良或贫血的患者，不仅体重较轻，对药物作用也较敏感。可能由于患者血浆蛋白结合药物较少，肝脏药酶活性较低，脂肪组织储存药量较少，对药物毒性反应的耐受性较差等原因所致。尤其对于一些细胞抑制和免疫抑制药物产生不良反应。精神状态紧张的人容易发生药物反应；反之，出现不良作用的则较少。临床上往往见到由于病人精神紧张、忧郁、悲观不能配合治疗，对某些抑制性的药物反应也较严重，例如氯丙嗪、肾上腺皮质激素在忧郁病人中可能加重病情，甚至出现自杀倾向。

此外，还有一些个体差异，如药物在体内吸收及生物转化差异可以引起严重不良反应。例如有报告43例空腹者服用醋氨酚1.5克，因吸收差异血药浓度相差竟达80倍之多。又如双香豆素的半衰期有的相差达10倍之多。遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏的病人服用醋酞苯胺类药(如醋氨酚等)容易产生变性血红蛋白症和血溶性黄疸。肝脏缺乏乙酰化酶及血浆缺乏胆碱酯酶的病人分别对异烟肼及司可林特别敏感，用药后常发生不良反应。这些都是由于遗传而形成。近年来国内对此引起了重视。

接受药物的病人，其病理状态如何也是影响药物是否诱发疾病的一个因素，退热药只对发热的病人有退热作用。心得安用于交感神经过度兴奋引起的心动过速，但对心力衰竭交感神经代偿性兴奋导致的心动过速，则能诱发心力衰竭并危及病人的生命。肝功能严重受损的病人对某些肝脏解毒药物的作用则加强，作用时间延长；在肝脏活化药物的作用则减弱；前者如氯霉素，后者如可的松等。肾功能不足的病人药物排泄减慢，半衰期延长，如果仍然按照一般常规剂量与时间间隔用药则会引起蓄积中毒，例如庆大霉素在功能正常时体内半衰还期约2.3小时，而内源性肌肝清除率为8毫升/分的病人，其半衰期则延长至24小时。另外。应注意病人有无潜在性或其他疾病，对于这样的病人用药后也可出现一般病人不会发生的反应，例如利血平可激发溃疡病，阿司匹林可引起哮喘复发等，所以在用药前均应了解或检查清楚。

(二) 给药方面 影响药物诱发疾病的原因除上述种种外，医护药工人员工作中带来的问题也是一个重要方面。主要可分为如下几点：

1. 用药剂量与时间 用药剂量过大可引起药物中毒，甚至死亡等严重反应，这是很显然的。一般来说，剂量增大，药理作用增强。但是由于药物对不同器官的选择性不同。不同剂量也先后出现性质不同的药理作用。有些并不是临床治疗上所希望的反应，例如阿托品剂量增加可依次出现心悸、散瞳、腹胀、面红、兴奋不安、神志错乱等作用。还要注意有的药物加大剂量可以出现新情况，如应用过量抗凝剂及引起出血等。另一方面也要考虑，如果用药剂量过小，特别对危险病人在生死关头需要某种药物及时抢救，剂量不足则起不到治疗作

用,反而延误病情,甚至有导致死亡的严重后果。病人用药物的时间的久暂与出现反应的机率及严重性也有关。一般来说,急性病的病程往往较短,即使所用药物毒性较强,剂量较大,由于时间不长,危害性可不甚大。但是,如是慢性病,特别象癌症之类,所用的药物大都是毒性较大,而且需要用药时间持久则毒性反应较多。因此,病人不得不被迫中断用药或引起严重疾病而致死亡者亦常有报导。

2.给药途径与方法 给药途径的不同可以影响药物吸收的数量与速度。不仅对药物作用的强度与治疗有关,在某些药物中还可影响其作用性质。例如硫酸镁口服不吸收,在胃肠道内发挥排泄大便的作用,如注射给药则可降血压、抗惊厥直至全身麻醉。同一种药物口服、肌肉注射、静脉注射、皮下注射或椎管注射,引起的反应是有差别的,其严重性从口服往后依次递增。例如磺胺类和一些抗生素类,特别是青霉素局部外用产生的反应,可比内服给药高得多。不同的用药方法亦与产生不良反应有关,例如治疗血吸虫的锑剂,在短程疗法(3~7日)发病率高而病情轻;长程疗法发病率低而病情重。多种药物同用往往因彼此发生协同作用、相互作用、禁忌作用等而引起反应,出现过敏反应的机会亦较多。

另一些药物服用后,在减药或停药时可出现不良反应,甚至是严重的疾病。例如系统性红斑狼疮患者在停用皮质激素过快时能产生反跳现象出现严重反应。又如巴比妥类药物患者久服可产生依赖性,一旦骤停可出现戒断综合征,焦虑、肌肉颤搐、手指震颤、头昏眼花、惊厥等,甚至有类似精神分裂症的妄想和幻觉等出现,至于象吗啡类药物用之不当,停药后出现一系列戒断反应如流涎、流泪、呵欠思睡、周身不适、严重者可引致休克。

3.其它因素 由于医药工作人员的疏忽。责任心不强、业务水平不够而错发药物、滥发药物,保管不好药物污染变质,病人用后引起严重疾病等亦有发生。当然,药物本身混有杂质,药物不稳定含有分解产物,制剂中的某些赋形剂、矫味剂以及着色的染料等也会使病人用后发生不良反应。如近年报导氟化类固醇激素外用可引起多种不良反应。除激素本身外,软膏中的牛毛脂、乳化剂亦可为主要的过敏原物质。

二、药物诱发疾病的方式与机制

药物诱发疾病的方式有多种,发病的机制也很复杂。如何评价药物诱发疾病,医药界也有多种不同的看法。药物或生物活性物质的治疗作用和出现的不良反应(或毒性反应)之间一般并没有本质的区别。例如阿托品的散瞳作用,用于眼科可以认为是治疗作用。但小儿服用颠茄合剂过量所引起散瞳则认为是药物中毒反应。因此,首先要在明确用药意图的前提下,才能正确评价治疗作用或不良反应,

现将目前公认的一动药物诱发疾病的方式与机制阐述如下:

(一)超剂量 药物的用量与药物的治疗效果有密切关系。药物量剂的规定只是相对的。药典规定的常用量对大多数人可以适用,但对一个具体的人来说并不一定合适而需要增减。处方用药的剂量过大或病人服用药物过多都能引起不良反应或疾病。一般来说,坚持正常剂量是安全的。然而从药物动力学的角度来看,对正常剂量的概念应该有新的含义。也就是从药物的吸收、分布、蛋白质结合、代谢、排泄等等,即从血浆药物的浓度是否适宜来考虑剂量。只有血药浓度维持在治疗水平,才能保证药物有效而无害;药物在体内的吸收、分布、蛋白结合率、代谢、排泄以及制剂的生物利用度等等的不同,都能影响血浆药物的浓度,改变药物的正常剂量为低剂量或超剂量而产生种种不良反应,例如苯妥英钠常用量为4~5毫克/公斤,为了方便,一般处方量为300毫克,这样的剂量对某些人建立的血药浓度变化可高达4~7倍。该药的治疗指数甚小,有效血浆浓度范围是10~15微克/毫升,15微克/毫升

以上就可能出现毒性反应，事实上，有25%的服药病人出现副反应，其血药浓度在25微克/毫升以上。血药浓度出现这样巨大变化的原因有多种。例如，苯妥英钠在肝脏内进行羟基化作用而代谢，有的人体内缺乏进行羟基作用酶，故在正常剂量下容易产生毒性。与此相反，有的人能迅速地将该药代谢，则引起血药浓度过低而达不到治疗目的。此外，有肝脏疾病的人也可以干扰苯妥英钠的代谢。其它药物如双羟基香豆素、异烟肼、氨基水杨酸和双硫醒等亦能抑制苯妥英钠的代谢，使服用正常剂量的药物变为超剂量而产生不良反应。相反，苯巴比妥则能促进苯妥英钠的代谢，使正常剂量的药物变为低剂量，从而达不到治疗要求。

以上例子说明我们应该从药物代谢动力学的角度来看问题，看到超剂量带来的危害，但也应该认识到一般公认的正常剂量也可以出现达不到治疗效果的“低剂量”的危害性。

(二) 变态反应 药物诱发疾病的主要原因，很大部分是由于变态反应或称过敏反应。变态反应即抗体-抗原反应。一般药物系小分子化合物，其分子量大多小于1,000，在体内起半抗原作用。这些化合物在体内必须首先与某些作为载体的高分子物质如蛋白质、多糖或氨基酸等相结合，形成半抗原-载体结合物。这些才能引起机体对该药物的特异性变态反应。具有变态反应的化合物，通常是由共价键结合，多为不可逆的，在机体代谢过程中不易裂解，故容易发生抗原作用。从药物的化学结构来看，具有苯核和嘧啶核的药物抗原性较强，有的药物也可通过其降解产物，或在体内的代谢产物与蛋白载体结合成为完全抗原。完全抗原性药物为蛋白质、多肽类与多糖类。它们是异种血清，疫苗、内分泌制剂，酶类、右旋糖酐等。具有半抗原性的药物最主要的是抗生素类、化学治疗剂、麻醉剂、镇痛与镇静药等。严格来说，几乎每种化学物质，尤其是化学结构上含有生化反应基团并人体能够紧密结合的，都能引起变态反应。

(三) 继发作用 继发作用是由于药物治疗作用之后产生的反应。严格来说，没有一种药物仅有单一的药理作用，而那些不可避免使人不适的作用，一般看作副作用。其实这种作用应称之为继发作用。有些药物的不良反应就是通过这种方式而出现的。例如：感冒病人用抗组织胺类药物进行治疗时出现镇静现象。用噻嗪类利尿药治疗高血压引起失钾或细胞外液的浓缩。用抗精神病药二苯肼对噻嗪时引起类帕金森震颤，以及用利血平引起明显的中枢神经系统抑制等都是属于这种类型。又如：麻醉性止痛剂，用量过小则不能引作睡眠或干扰意识，而继发恶心、呕吐等反应。这些现象并非由于病人过敏，而是因为药物对化学受体激发区的直接兴奋和对前庭器官传递作用的敏感所致，在相等止痛的剂量条件下，所有麻醉性止痛剂均可引起恶心和呕吐。

有的病人应用噻嗪类利尿剂治疗可引起尿酸过多和碱水化合物代谢的变化。静脉给药产生尿酸尿。长期口服给药产生尿酸滞留和血中尿酸过多症。出现这种现象的真实机制目前还不完全清楚，但这些利尿剂能造成细胞外液的浓缩，以致继发产生肾小管减水对尿酸的排泄。

人们通常并不知道治疗剂量的水杨酸盐，在降低糖尿病和患者非糖尿病的血糖浓度方面有如磺胺尿素和苯乙双胍那样强烈的作用。水杨酸盐对成人或小儿产生的降低血糖的作用仅次于乙醇和抗糖尿病药物。这种作用并不是由于增加胰岛素的释放或增加胰岛素的敏感性，而可能由于增加了周围组织对葡萄糖的利用和减少了碱水化合物的合成的继发的方式所致。

氨基甙类抗生素（链霉素、卡那霉素、新霉素和庆大霉素）和多粘菌素的继发反应是由于神经与肌肉的传导阻滞而抑制呼吸。对于肾功能损伤的病人，接受肌肉松弛剂治疗的病人，静脉或腹腔给药以及超剂量给药的病人往往容易发生。其主要表现为呼吸麻痹，事先并没有

什么预兆，在出现毒性反应后停止用药也不能保证使所产生的神经与肌肉传导阻断的症状逆转。

苯妥英钠能诱导叶酸缺乏而造成巨红细胞性贫血也是药物继发反应导致的疾病。这种疾病的发生与用药剂量有密切关系。60%长期用苯妥英钠治疗的病人往往出现叶酸缺乏，病人血清维生素B₁₂的浓度一般并不改变，可是在服用苯妥英钠6年的病人中有0.5~0.75%患有巨红细胞性贫血。这种病人用叶酸治疗可以好转。

(四) 特异性 少数人对于某一种药物有异乎寻常的反应，即使用药量很少(如皮肤试验、注射疫苗等)也可以发生反应，它是在第一次接触某种药物后，没有潜伏期就发生的立刻型反应。这种反应是暂时的或永久性的。它不能用药物本身固有的性质来解释，与真正的变态反应也不同，而是用药者体内存在某种特殊因素所决定，即称为特异性。例如，有些药物可以引起缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)的病人溶血性贫血。因为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶承担6-磷酸葡萄糖转变成6-磷酸葡萄糖醛酸反应中戊碱糖酸化的第一步，这一反应联结磷酸菸胺腺嘌呤双核苷酸(NAPD)达到其还原型(NAPPH)的还原反应，在红细胞中NAPDH保持谷胱甘肽的还原形式。有些药物如磺胺类、呋喃类药物等可增加谷胱甘肽的氧化速度，从而增加对红细胞NAPDH的需要。缺乏G-6-PD的病人不能提供足量的NAPDH，因而氧化型的谷胱甘肽积累，破坏红细胞膜而引起溶血作用。又如，有些肝机能受损的病人能够延迟某些在肝脏代谢和浓集的药物代谢与清除，以致产生不良反应。新生儿由于肝脏中葡萄糖醛酸转移酶的量不足，可使氯霉素和葡萄糖醛酸不能结合。在出生后的两个月中肾机能不好，以致造成未结合的药物排泄不良。氯霉素在体内蓄积可以引起灰婴综合征，其死亡率达40%。同样，由于缺乏葡萄糖醛酸转移酶可引起新生儿对磺胺反应而产生脑核性黄疸。在成年人中，胆红素一般在肝脏与细胞中均匀的内胞浆网状结构结合水溶性的葡萄糖醛酸酐而从胆汁排泄。新生儿由于酶的量不足，转化的能力有限，导致血中未结合的胆红素浓度增加。这种色素为神经细胞和其它组织吸收，使氧促磷酸化作用不能进行而引起细胞死亡，出现黄疸、嗜睡、大脑皮质受刺激、躯体强直、头后仰等症状的脑核性黄疸，其死亡率可达50%以上。存活者愈后也不好，可出现脑瘫痪、耳聋、抽搐发作或智力迟钝。

(五) 药物相互作用 几种药物联合应用可以提高临床治疗效果，减少不良反应，促使病人早日恢复健康。但是，不合理的联合用药，则可引起各种各样的药物不良反应或疾病。目前一致认为，这种反应的发生率随着用药种数的增加而增加。这是由于药物作用彼此间相互影响、相互作用的结果。产生药物相互作用的机制有两方面：1. 药物动力学方面的。主要指一种药物使另一种药物发生代谢动力学的变化，即影响血浆中药物浓度各种机制；2. 药效学方面的，主要指一种药物改变了另一种药物药理效应的机制，对于血浆中药物的浓度无明显的影响，而主要影响药物与受体作用的各种因素。有关药物相互作用的内容，这里不再详述。

三、几种常见的药源性疾病及其临床表现

(一) 药物引起的皮肤反应 药物所引起的人体反应，有时只发生于某一器官或组织，但是常常同时累及几个器官或组织。皮肤反应是药物对人体诱发不良反应中最常见的一种。

1. 反应类型 由药物引起的皮肤反应其类型甚多，其中以皮肤粘膜病变为多见，如药物性皮炎或药疹等。各种皮肤粘膜的不良反应，停药或经过治疗处理，大都预后良好，不致威胁生命，但是重症皮炎如剥脱性皮炎，大疱性表皮松解形药疹，个别猩红热样、麻疹样药

疹，或重症多形性红斑、广泛性紫癜等病情较重，必须及早治疗以免产生严重后果。引起药物性皮肤反应常见的有下列几类：（1）磺胺类药，约占21.6%，其中以长效磺胺为最多；（2）解热镇痛药，约占14.3%，其中以水杨酸类多见（3）抗生素类，约占12.3%，其中以青霉素为多见。（4）镇痛安眠药，约占11%，其中以苯巴比妥为多见。除此而外，其它如免疫抑制剂，皮质类固醇等也可引起皮肤反应。另外，其它外用氟化类固醇激素，如：肤轻松、氟氢可的松、去炎松、倍他米松等可以引起各种皮肤不良反应，甚至基质、乳化剂、防腐剂、稳定剂或溶媒（二甲基亚砷）亦可引起过敏反应。

2. 临床表现

（1）寻常型药疹 其中的疹病性疹，其形态大多类似某种传染病出现斑疹，如麻疹样红斑，猩红热样红斑等。一般突然发热，稍重者有畏寒、发热、全身不适等症状。经数小时至24小时左右，患者皮肤发红、瘙痒、皮疹逐渐出现。轻者只累及一部分皮肤如固定性药疹，其典型的损害为水肿性紫红色斑，圆形或椭圆形，规则、整齐或起大疱，有痒感。发病部位常在躯干和四肢，约1/3病例可累及全身及粘膜，同时累及唇和外生殖器，常发生糜烂、疼痛。引起这种反映的药物近20年来有所增加。常见的药物有：磺胺类、阿司匹林、复方阿司匹林、非那西丁、安乃近、氨基比林、索密痛、苯巴比妥、阿米妥、眠尔通、导眠能、青霉素、链霉素、氯霉素、土霉素、卷曲霉素、氯丙嗪、颠茄片、阿托品、磷酸可待因等。

药物引起的多形性红斑包含许多类型，其损害表现为光亮的或暗的斑点，丘疹、小水疱或大疱。这些反应常发生于儿童或青年。随着药疹的出现可有全身不适或发热等。严重的病例可出现水疱和大疱，损害病灶内可发生出血。口腔、鼻、眼、生殖器、肛门、呼吸道和胃肠道粘膜均受损害，重者死亡率可达3~19%。能引起这类病变的有青霉素类、四环素族、磺胺类、对氨基水杨酸、保泰松、速尿、心得安、利眠宁、苯巴比妥、眠尔通等。

斯-约二氏综合征（stevens Johnson syndrome）属大疱性多形性红斑的一种严重变异。这种综合征除了有多形性红斑的症状外一般累及粘膜部分，皮肤出血，视觉受损甚至全部失明。病程常为4~6周，死亡率15~20%。引起此综合征的药物有长效磺胺、氯霉素、四环素、苯妥英钠、氯磺丙脲、肼苯哒嗪、苯巴比妥、酚酞、眠尔通等。

大疱性表皮松解形药疹为药疹中最严重的一种。其发病率不高。导致这种反应的药物种类繁多，有磺类、磺胺类、保泰松、酚酞、巴比妥类、乙内酰脲、安替比林、青霉素类、链霉素类、异烟肼、左旋咪唑。其中磺胺类和解热镇痛药较多见。开始出现的症状为病人皮肤出现红色皮疹和丘疹，迅速发展成全身性红斑与大疱，形似Ⅱ度烫伤，表皮细胞坏死解离。其病和发病机制目前认为是药物的变态反应。

（2）表皮剥脱性皮炎 本病发病率不高。但由于病率严重时可导致死亡值，值得重视。如能及早采取适当措施则可避免发病或救治。临床特征是皮肤大面积鳞片状红斑，继而腐烂脱落，可出现继发性细菌感染而死亡。剥脱性皮炎可发展或伴随很少严重的药疹，在停药后反应可恢复。一般诱发的药物为对氨基水杨酸、苯妥英钠、灰黄霉素、保泰松及磺胺甲氧嗪等。

（3）光敏性皮炎 这类皮疹是由一些光敏性药物引起。有些药物本身无害，但在紫外线、短波或可见光线下，能致敏机体而引起皮肤损害。皮疹发生部位常在面部、颈部及手等光暴露部位。可引起机体发生光敏感作用的药物主要有磺胺及其衍生物（如噻嗪类药物）、吩噻嗪类、四环素族、煤焦油衍生物、灰黄霉素、六氯苯、抗组织胺药异丙嗪、苯海拉明等。口服避孕药也有引起光敏性皮炎的病例。

(4) 系统性红斑狼疮 能引起此种反应的药物有普鲁卡因酰胺、胍苯哒嗪、三甲双酮、苯妥英钠、异烟肼、甲基多巴、硫氧嘧啶类制剂、对氨基水杨酸、保泰松、利血平、氯丙嗪等。据一些学者认为诱导系统性红斑狼疮的机制，仍属变态反应。

(二) 药源性血液病 据目前的资料报导，已有数百种药物可引起血液系统反应，其于产生疾病的机制认为有：(1) 直接对血液的毒性(对骨髓或血细胞)；(2) 耐受性降低的条件性中毒；(3) 药物变态反应；(4) 与药物有关的免疫反应。

1. 再生障碍性贫血 发病率仅次于粒细胞减少和血小板减少，约占再障发生率的一半以上，死亡率亦高达50%以上。诱发药物可分二类：抗肿瘤药物中的烷化剂，如环磷酰胺、马利兰等；代谢拮抗物，如：6-巯基嘌呤、氨甲蝶呤、阿糖胞苷等，以及苯及其衍生物等。这些化学药物在体内达到一定浓度时能抑制造血功能而导致全血细胞减少；氯霉素、保泰松、羟基保泰松等，服用这些药后，仅对个别患者引起一种或多种血细胞减少。反应与药物剂量无关，即使一般治疗剂量也能引起严重的后果。其中以氯(合)霉素为最常见，发病率达1/24,000。

此外有机砷制剂、金制剂、磺胺类制剂、复方新诺明、苯妥英钠、三甲双酮、氯磺丙脲、苯巴比妥、氨苄青霉素、乙琥胺等也能引起再障。

氯(合)霉素引起造血系统的毒性可归纳为二类(1) 主多对红细胞生成的抑制：这种反应与剂量有关，有可逆性。其表现为骨髓红血球成熟受阻，幼红细胞及早期粒细胞有空胞形成，轻度贫血或伴有轻中度白细胞和血小板减少以及周围血网织红肠细胞减少。血清铁和铁饱和度的升高及用铁清除率的减少提示铁利用量减少。此反应与剂量及疗程均有关，因剂量大，疗程长容易出现反应。当氯霉素的血浓度达35微克/毫升即有规律地抑制红细胞生成，停药后一般可恢复。目前认为氯素霉素的化学结构与嘧啶核苷酸相似，进入体内可能与后者发生竞争性抑制作用而阻碍核酸的合成。治疗量的氯霉素还可阻断信息核酸(信息RDA)与核糖体的结合抑制血细胞蛋白质的合成。应用甲砒霉素也可发生这样的可逆性骨髓抑制。

(2) 骨髓再生障碍：这类反应与用药量无关，较难预测，多为不可逆性的严重现象。往往在末次用药后6~12周迟发发作，而仅有极个别的敏感个体出现意外的特异反应。发病机制不详，可能与遗传素质有关，据国内报导，氯霉素引起再生障碍性贫血的发病年龄为4月至92岁，服药期限为4天~1年以上，用量为0.9~91.5克不等。临床表现为：①进行性贫血，患者均有贫血所致神经系统症状，如头晕，乏力等；呼吸循环代偿过程所致的心慌、气短、消化功能减退；②出血、(如鼻血、皮肤粘膜紫癜、牙龈出血、呕吐、咯血)等；③感染：如呼吸道，消化道感染等。血象与骨髓象与其它原因引起的再障性贫血相同。对再障的唯一预防措施为严格掌握适应症，切勿滥用药物，如临床确实需用，要严格掌握剂量和用药时间，并须密切监测血象，必要时作骨髓象检查。

2. 粒细胞减少症 周围血液中粒细胞的减少(通常指中性粒细胞减少)，是药物对造血系统最多见的毒性反应，也是药物性再障性贫血或粒细胞缺乏症的早期表现。正常白细胞一般约4,800~10,000/mm³粒细胞的绝对值为2,500~6,500/mm³，粒细胞缺乏系指严重的粒细胞减少。一般认为如果中性粒细胞数低于500/mm³即可谓粒细胞缺乏。国内资料表明，患者年龄以21~40岁占多数。用药剂量往往不是发病的主要因素。如果患者已接受过致敏量的氨基比林、再次使用极少量也能在数小时使所有粒细胞消失。引起发病机制目前看法不一致，有的认为是药物直接对骨髓的毒性；有的认为是免疫反应；也有的认为是由于过敏所致。临床表现急性发作者常先有2~3天软弱疲乏感，继而发生寒战、高热。12~24小时后有坏死性

咽峡炎，甚至进一步发展为败血症。白细胞数常低于2,000，其中主要减少者为粒细胞。引起粒细胞减少症的药物常见的有保泰松、羟基保泰松、复方新诺明、氯丙嗪、甲亢平、消炎痛、普鲁卡因酰胺、甲硫哒嗪等。

国内对氯(合)霉素、锑剂、磺胺类、安痛定等亦有报导。还有应用复方氨基比林注射液，安乃近注射液。四环素注射液。去痛片等诱急性粒细胞缺乏症并引起死亡。

3. 血小板减少症

药源性血小板减少可以是药物引起再障性贫血的一部分表现。也可能是药物选择性地引起血小板减少，并无贫血和粒细胞减少的现象。这种特异性的血小板减少是药物诱导性血液病中最常见者之一，约占各种血小板减少症5%以上。药源性血小板减少的主要发病机制有两种：(1)药物特异性地抑制骨髓内巨核细胞的机能，由于药物的毒性所致；(2)药物加速末梢血流中血小板的消耗，伴有骨髓巨核细胞血小板形成障碍的过敏反应，可能由于免疫过程所致。临床出现出血的程度亦不同，轻者皮肤出血(如紫癜)，重者可特发性的粘膜及内脏出血。一般认为血小板低于 $2 \times 10^9/\text{mm}^3$ 时容易发生严重出血。在近期(数月内)有接触药物史，则用药后数小时或数日内亦可发生出血。由于免疫机制引起的血小板减少，开始往往先有发热、关节痛、头痛、恶心、呕吐等症状，停药后多数是迅速停止发展，死亡率低于5%。

据报导可引起血小板减少症的药物式前已有近百种，最多见的是保泰松、羟基保泰松、消炎痛、奎尼丁、奎宁、氯噻嗪、重金属、水杨酸盐、磺胺类、抗组织胺类以及速尿、利福平、氯苄青霉素、甲基多巴等。

应指出母亲用药可引起新生儿血小板减少。其机制同前，即抑制骨髓及免疫反应。

4. 药物溶血性贫血

药物引起的溶血性贫血约占药源性血液病的10%以上。可分为红细胞先天性酶缺陷所致的溶血性贫血及药物免疫性溶血性贫血两类。前者已在本文三“药物诱发疾病的方式”中已经述及。免疫性溶血引起的贫血乃药物通过产生抗体，引起红细胞破坏加速的一种疾患。这类贫血又可分为三种类型。(1)半抗原型，药物作为半抗原和红细胞膜或血清中的蛋白质结合而成抗原，刺激机体产生抗体，当再次用药时便能引起抗原、抗体反应，使红细胞溶解而贫血，此种抗体非自体抗体，但具抗青霉素的特异性，对无青霉素抗原结合的正常红细胞则不受损害，故又称为青霉素型。(2)免疫复合体型，腓波芬(Fuadin)、奎宁、奎阿丁、先锋霉素、非那西丁等药物均为半抗原能与蛋白质载体结合而产生抗体。抗原与抗体结合成免疫复合物，再在补体的作用下吸附于细胞膜而产生溶血反应。红细胞溶解后，这种免疫复合物与红细胞分离，然后再吸附于其它红细胞而继续溶血。(3)自体抗体型，甲基多巴等药与红细胞膜上的蛋白质结合，使红细胞膜上的抗原变化，或作用于抗体形成长器官产生自体抗体，继而发生免疫反应而溶血。免疫性溶血多属轻度或中度，以非那西丁在长期服用时为多见。

引起溶血性贫血的常见药物：(1)氧化剂类：发生于先天性生化缺陷者(如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的患者)如：①解热药：阿司匹林、非那西丁等；②抗微生物制剂：氯霉素、异烟肼、呋喃唑丁、伯氨喹啉、阿的平、奎宁、磺胺类、砷类等；③其它：砒、丙磺舒、维生素K等。(2)引起免疫性溶血性贫血的药物，如：氯丙嗪、异烟肼、非那西丁、奎尼丁及磺胺类； α -甲基多巴、左旋多巴及大量青霉素(剂量通常要大于每天2000万单位)。

(三)药源性肝病 肝脏是人体内最主要的代谢器官，也是药物进入人体后最主要的代谢、解毒的场所。特别是来自消化道、经门静脉而到达肝脏的药物对肝脏的影响尤为密切。药物对肝细胞的直接损害其临床表现与病毒性肝炎甚相为似，如恶心、呕吐、全身乏力、

食欲减退,上腹不适、肝区疼痛、腹胀、便秘或腹泻等。黄疸和血清转氨酶的明显升高往往也多见。可称为药物中毒性肝炎,又可称为肝细胞肝病。由药物过敏反应造成的肝细胞排泄胆汁困难,表现为明显黄疸、发热及血清碱性磷酸酶显著升高,极似胆小管性肝炎,故又称为淤胆型肝炎。此外,有些人在肝受损害的同时,其他器官如肾脏、中枢神经系统等也可受其累,出现尿少、尿闭、尿毒症症状及嗜睡、烦躁、谵语、昏迷、精神错乱等等。引起肝脏损害的药物甚多,具有肝功不良者应慎用或不用。如水杨酸类、扑热息痛、非那西丁、消炎痛、保太松、辛可芬、丙磺舒、氨基比林、氨基酚、奋乃静、丙咪唑、巴比妥类、苯乙酰尿、异丙肝、甲基多巴、烟酸及其衍化物、苯茚二酮、普鲁卡因酰胺、硫脲类、他巴唑、四环素族、磺胺类、异烟肼、对氨基水杨酸、氨硫脲、呋喃类药物、氯霉素、红霉素、灰黄霉素、自力霉素、先锋霉素、庆大霉素、更生霉素、二性霉素、甙类、锑剂、有机砷化物、氨甲蝶呤、乌拉坦、氯喹等等,总之不胜枚举,对肝功能不良患者,应熟习药理学、药物学上所述的各种药物的不良反应,才能考虑用药。

(四) 药源性胃肠道疾病 某些药物由于直接接触和刺激消化道,或吸收后间接影响胃肠消化器官功能而引起胃肠反应,出现食欲减退、恶心、呕吐及便秘、便血等,在临床上经常见到。

1. 消化道粘膜损害 在正常情况下消化道上皮细胞损耗较大,更新也较快,亦即消化道上皮细胞有很强的有丝分裂功能。许多抑制细胞增殖的药物均可因抑制上皮修复而引起粘膜受损。其表现为上皮脱落,局部充血,舌头乳萎缩,粘膜红肿、糜烂的溃疡。凡能抑制细胞分裂的药物如氮芥、环磷酰胺、氨甲蝶呤、6-巯基蝶呤、5-氟脲嘧啶、秋水仙碱、放线菌素D(自力霉素)等常易引起这样的疾病。抗生素可干扰蛋白质的合成,如四环素类对代谢有广泛的影响,大剂量应用四环素引起口腔炎、食道炎及结肠炎、故可出现恶心、呕吐及腹泻等症状,如局部并发霉菌感染时更易发生。

胃、十二指肠的消化性溃疡与胃蛋白酶和盐酸的分泌有关。正常胃粘膜借分泌的粘液起保护作用,可以防止本身分泌的盐酸和胃蛋白酶对粘膜的自身消化。凡能影响十二指肠的酸碱度 $pH > 5$,又能抑制胃蛋白酶活性的药物都能引起胃与十二指肠溃疡,引起急性上消化道溃疡和出血的可能。如阿司匹林、水杨酸、消炎痛、保泰松、羟基保泰松等最为常见。氯化钾片由于服用后形成局部高浓度而对粘膜有强烈腐蚀性,可以引起局溃疡和出血,甚至穿孔等。此外,如肾上腺皮质激素、交感神经阻滞剂、利血平、胍乙啶、胍生等,因吸收后间接影响胃蛋白酶的分泌,故也可能诱发溃疡病。国内近年有服用利福平引起胃溃疡的报导。患者因肺结核口服利福平每日600毫克,连续两个半月出现脐周及上腹部阵发性抽筋样痛或刺痛。经x-线证实为溃疡,停药后一个月症状消失,x-线检查正常。

2. 消化道功能障碍 药物对胃肠道的不良反应最常见的恶心、呕吐、厌食等,往往是因为药物刺激胃肠道粘膜或迷走神经感受器所致。烷化剂、秋水仙碱等可引起细胞分裂时染色体结构的损害,破坏小肠上皮细胞的吸收,长期服用苯妥英钠、苯巴比妥、扑痫酮等可干扰叶酸的吸收。往往出现营养吸收障碍综合征或叶酸缺乏。各种全身麻醉药或脊髓麻醉药抑制肠道副交感神经也能造成消化道张力过低,肠蠕动减慢,出现胀气、胀痛、便秘等,也可见于应用氯丙嗪、苯海拉明及阿托品等药物。吗啡、阿片类制剂能引起肠道平滑肌痉挛与便秘。双胍类降糖药、胍乙啶、胍生、利血平、氨甲蝶呤、环磷酰胺、5-氟脲嘧啶、甲基多巴、心得安、利尿酸等均可刺激肠蠕动而引起腹泻。林可霉素、霉林可霉素,可致腹泻,甚至也起溃疡性结肠炎。此外,如乱用泻药也可以造成慢性腹泻。

3. 消化腺功能障碍 肝、胆、胰腺、唾液腺等都是主要的消化腺，现就药物对胰腺、唾液腺不良反应加以探讨。

(1) 药源性胰腺炎：胰腺有较高摄取氨基酸的功能以合成各种消化酶。有些药物却影响胰腺蛋白质合成或改变胰液性质而引起胰腺炎症。此发病率虽不高，但后果严重。可能引起胰腺炎的藥物据报导已近30种，现列举如下：①肾上腺皮质激素。如甲强的松，促皮质素等；②降压利尿剂，如速尿、氯噻嗪、双氢氯噻嗪等；③抗肿瘤药，如硫唑嘌呤，据报导治疗克隆(Grohn,s)氏病引起胰腺炎的已二百多例。L-天门冬酰胺酶引起的胰腺炎发病率也较高；④抗生素类，如四环素、利福平；其它如磺胺药、雌激素、消炎痛、水杨酸盐、维生素D和钙制剂，降糖灵等均有诱发胰腺炎的报导。

(2) 药源性腮腺炎或腮腺肿大：唾液的分泌受神经控制。当药物影响副交感神经时未稍释放乙酰胆碱。腺体组织也释放胰舒缓素使血管舒缓，也使唾液分泌增加。有些药物反应可以使腮腺及其他唾液腺压痛肿大，如碘、硫脲嘧啶、磺胺异噻唑、保泰松和羟基保泰松等。

(五) 药源性神经系统疾病 药物引起神经系统的不良反应，其受损的机制与其它系统和器官者相同，大致可以分为过敏反应、毒性反应和副作用等几类。由于神经系统各组织结构的代谢过程既有共性，也各有其个性，因此药物的不良反应在神经系统的表现可以是多种症状，也可上是单一症状。

1. 脑病及有关综合征 脑脊髓炎性反应常伴有弥散性出血或神经性变(脱神经脊髓鞘性病变)。其主要症状有头痛、意识障碍、癫痫样发作等。此反应虽少见，但死亡率较高，应予以及时抢救处理。引起这类反应的藥物主要有疫苗和抗毒血清，如接种牛痘后有曾发生脑炎的报导。破伤风抗毒素可发生脱髓鞘性脑脊髓炎。百日咳疫苗可引起脊髓炎、脑膜炎，其中2/3留有后遗症。应用大量青霉素(2,000~4,000单万/天)可引起脑脊髓损害症状，如意识障碍、肌痉挛、抽搐等，尤其老人或肾功能减退者更易发生。头孢菌素类也可产生同样现象。对氨基水杨酸由于过敏反应可出现脑脊髓炎症状。异烟肼出现的神经症状主要是惊厥发作和多发性神经炎。抗精神病药碳酸锂对神经有损害，大剂量出现中毒，临床表现为呆滞、乏力、思睡、震颤、共济失调、眩晕、抽搐等。抗炎药消炎痛亦可引起头痛、嗜睡、眩晕，亦可出现共济失调，抽搐甚至昏迷。皮质类固醇、维生素A，口服避孕药可产生脑假性肿瘤综合征症状，表现为头痛、视觉损害、颅内压升高等。长春新碱治疗小儿白血病可导致低血钠、低血浆低渗透压形成低渗性脑水肿。

2. 小脑损害性病变 药物引起的小脑损害常见的症状如共济失调、眼球震颤、复视、语言不清、定向运动障碍等。多为用药剂量过大引起中毒现象。引起这些不良反应的藥物为镇静全眠药，如：巴比妥类、眠尔通、利眠宁、安定、苯乙呱啶酮。抗精神病药也容易引起此症，如氯丙嗪、奋乃静等，吩噻嗪类药物，以抗癫痫药苯妥英钠为较常见。此外，抗癌药5-氟尿嘧啶的毒性反应也出现共济失调症状，扑痫酮、咪喃妥因、氨甲蝶呤、派啶类驱虫药、铋盐、灰黄霉素等也有直接损害小脑的反应。

3. 惊厥状态 任务药物如能产生大脑的生化代谢紊乱，或引起大脑皮层细胞缺氧、缺血或水肿时均可引致全身惊厥或癫痫发作。大剂量碳酸锂能引起癫痫样发作。异烟肼、环丝氨酸可诱发惊厥；氯丙嗪、利血平在神经系统的重要反应是锥体外束症状(利血平还有精神抑郁)偶可发生惊厥。抗癌药阿霉素、氨甲蝶呤、长春新碱、抗疟药阿的平、氯喹，局麻药普鲁卡因、利多卡因、普鲁卡因、垂体后叶素，口服避孕药等，均可引起癫痫发作。巴比妥类、眠尔通、利眠宁、导眠能等长期应用。突然停药时也可诱发惊厥，因此对此类药物停用

时必须逐渐减量。

4. 锥体外束反应 锥体外束受损的主要表现是肌张力变化和出现不自主运动。大部分抗精神病类药物皆有锥体外系统障碍的副作用，主要药物有氯丙嗪等引致锥体外系统综合征。临床上药源性锥体外系统综合征的发生率和其抗精神病的作用二者之间并没有联系，不能以这种副作用的效能大小来区别药效的好坏。一般来说，运动障碍出现较早，静坐不能其次，帕金森氏综合征出现最迟。出现这类症状的主要药物有三氟拉嗪、氨派啶醇、奋乃静、氯丙嗪等，利血平也有此不良反应。

5. 周围神经和脑神经损害 (1) 周围神经炎 如链霉素、卡那霉素、呋喃妥因等用量过大可损害神经系统，出现口唇周围及四肢麻木、感觉异常等症状，尤其链霉素为常见。异烟肼也是产生多发性神经炎较多见的药物，一般剂量治疗是安全的。中毒反应多为剂量过大与给药时间太久而引起。有人认为由于异烟肼能使维生素B₆缺乏而引起神经机能紊乱。乙硫异烟胺、环丝氨酸、肼苯哒嗪也有如上的情况。此外，抗癌药长春新碱和长春花碱的毒性反应亦有多发性神经炎等表现。首先是跟腱反射减低或消失，感觉障碍等。还有如破伤风抗毒素、狂犬疫苗因变态反应而往往发生多发性神经炎和面神经炎。多粘菌素、他巴唑和有机砷五价锑类药物也可引起此病。(2) 视神经损害 氯喹和羟基喹可以引起视网膜上出现不可逆性的病变。可以造成许多病人失明或接近失明。某些吩噻嗪类药物可引起类似色素沉着性视网膜炎。氯霉素可引致视神经乳头水肿、视神经炎以及视神经萎缩等，在儿科临床尤其应该注意。异烟肼、环丝氨酸、乙硫异烟胺等亦可引致视神经炎而使视力障碍。口服避孕药由于对视网膜或脑部循环的影响而出现球后视神经炎，视网膜水肿、视网膜中心静脉栓塞等不良反应。儿童采用皮质激素治疗时产生良性颅内压增高和视乳头水肿已有多起报告。偶尔还可出现眼肌麻痹引起复视、视神经和上睑下垂、瞳孔放大以及暂时性的近视和突眼症。喹碘方（药特灵）中毒出现亚急性脊髓视神经炎，此药在日本已停止使用。(3) 听神经损害 听神经是由前庭神经和耳蜗神经组成。前庭神经来自内耳的前庭和半规管，司平衡机能。耳蜗神经来自内耳蜗司听觉。药物反应可影响其中之一或二者同时受累。临床表现为眩晕。平衡失调、耳鸣、耳聋等。主要引起听神经障碍的药物以抗生素类为甚，其中大多数是氨基糖甙类如链霉素、新霉素、卡那霉素、万古霉素、紫霉素、巴龙霉素、庆大霉素、卷须霉素等。此外，还有多粘菌素B、E；强效利尿剂如利尿酸、速尿、奎宁，氯喹和水杨酸类也对听神经有损。

(六) 药源性肾脏病 引起肾损害的反应可概括为两大类：

1. 毒性反应 有机汞类等化合物因其本身的毒性损害肾小管产生肾脏刺激现象，病人尿中出现红细胞、白细胞、蛋白质、透明管型与颗粒管型，严重者产生肾功能衰竭而死亡。其它金属包括铅、铋、锑和金盐也是肾脏毒物。如治疗血吸虫的洒石酸锑钾对肝、肾均有一定毒性，病人尿中可出现蛋白质和透明管型。铋剂对肾脏也有毒性反应。国外金盐的应用似乎有所增长，在风湿性关节炎治疗中较多。金盐可产生直接的肾小管毒性或可导致免疫反应性的肾病综合征。重金属拮抗剂如EDTA和青霉胺也是熟知的肾毒性药物。静脉注射Na-EDTA后，曾观察到广泛的肾小管病变。有人报告大剂量CaNa₂EDTA治疗重金属中毒时往往引起蛋白尿和尿沉淀异常等肾脏损害。对铅中毒用CaNa₂EDTA治疗时可以引起致命性的无尿和尿毒症。尤其对于原来就有肾脏病变的患者更敏感。因此，有人建议CaNa₂EDTA的用量以不超过75毫克/公斤体重为宜。

另外，长期用药，在数月或数年后产生慢性肾中毒反应者。如镇痛药类诱发的肾毒害

等。长时间乱用镇痛剂往往可出现慢性间质性肾炎。引起肾疾病的常用镇痛药有非那西丁、扑热息痛、阿司匹林、安替匹林、氨基比林等。保泰松应用后可产生血尿或肝炎等严重症状。磺胺类药物，如磺胺噻唑、磺胺甲基嘧啶、磺胺甲基异噻唑等应用时在体内能转化或乙酰化结晶物，可引起肾盂与输尿管淤塞，产生血尿，疼痛，尿闭等症状。某些脂溶性维生素也有肾毒性，如维生素A过多可致多尿、尿频、尿急、尿失禁和遗尿等症。维生素D过多可致肾病变，引起钙化性功能不全，出现蛋白尿、血尿、血尿素氮升高等临床表现。抗生素也具有直接肾毒性。如卡那霉素、庆大霉素、新霉素、多粘菌素、万古霉素、杆菌肽等等。

2.过敏反应 如青霉素胺及三甲噻唑烷二酮等，可引起肾病综合征，磺胺类可引起的肾血管型的过敏反应。抗生素类是临床广泛应用的一大类药物。许多常用的抗生素可以引起肾脏损害。不过这类肾病变大多数都是可逆的，如能及时发现，立即停药，肾损害的临床表现可以消失。多粘菌素B及E、杆菌肽、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、万古霉素、二性霉素B、先锋霉素Ⅱ等对肾脏均有一定的毒性。主要影响肾小管。肾小管呈退行性变化，甚至坏死。此外，利福平大剂量间歇给药除可引起血小板减少和溶血性贫血外还能导致急性肾功能衰竭其它抗生素如红霉素、新生霉素、瑞斯托霉素。紫霉素、春雷霉素、巴龙霉素等亦可引起肾脏损害。

五、药物导致的胎儿畸形

(一) 药物致畸作用的原因 药物导致畸胎，按照作用的原因大体可以分为以下几种：

1.基因突变：在胚胎分化期中，由于药物的作用引起胚胎某些器官组织的细胞染色体基因发生突变，导致畸形，如先天性代谢性白化病，系因黑色素形成酶的形成发生障碍而引起。血友病甲是由于凝血第Ⅲ因子（抗血友病球蛋白）缺乏引起。由于基因突变，抗血友病球蛋白形成的酶缺乏，使抗血友病球蛋白不能生成所致。

2.染色体畸变 胚胎细胞受到药物的作用，可以发生使染色体缺损、断裂、倒置、错位重复或使染色体的长短臂错误地形成等臂等畸变。这些不正常的染色体可引起死胎、先天性愚型、心脏畸形等现象。如氮甲蝶呤、氯丙嗪、咖啡因、东莨菪碱等即可引起染色体断裂或缺损。

3.蛋白质合成障碍 胚胎器官组织细胞中的DNA和RNA合成，受到药物作用的干扰而不能正常进行，从而使蛋白质的合成发生障碍并引起鼻、耳及四肢等畸形。

4.营养、代谢失常 有些药物服用后引起母体内某些必要物质短缺或代谢失常，影响胚胎的正常发育生长以致使胎儿畸变。如四环素类可以与钙络合，而使母体缺钙，因而引起胎儿肢体短小。抗癫痫药可使叶酸缺少，引起心脏及神经器官缺损。维生素A、维生素B₁及色氨酸缺少，可引起胎儿眼部发育障碍。又如孕妇饮酒（母体叶酸缺乏）、吸烟（胎儿血液供应不良）也可引起胎儿脑损伤或四肢发育不全。缺氧与低血糖可以引起脑发育不全。硫脲类药物能抑制代谢，可以引起胎儿脑积水。

(二) 对胎儿有害及致畸有关的药物 根据实践，人们已经逐步认识到孕妇用药，必须考虑到对体内胎儿生长发育产生影响的重要关系。一般说来除以上的种种因素外，引起胎儿畸形的药物具有两个特点1.药物本身能通过胎盘，直接作用于胎儿；2.引起胎儿畸形的药物浓度并不会造成母体中毒死亡。同时也应该指出，许多药物对胎儿是有益的，如叶酸、维生素C、葡萄糖等。不少药物对胎儿并不产生有害作用，所以也不应对必要的药物治疗过分顾虑。只要我们对药物的作用，和孕妇、胎儿的机体状态及生理条件等有比较全面的了解，做到合理用药，就可以避免药物对胎儿的有害作用与药物性畸形的发生。关于对胎儿有害及

致畸有关的药物，请参考药理学或药物学中，对药物的不良反应，均有记载，本文限于篇幅，不再赘述。

抗菌药物的合理使用

黄大谦

抗菌药物（如磺胺类、抗生素、呋喃类及其它抗菌药）是一类能抑制或杀灭机体内病原微生物的药物，在防治细菌感染疾病中发挥了巨大的作用。但抗菌药物应用的同时也带来很多不良后果，如毒性反应、过敏性反应、二重感染、细菌产生耐药性等，某些副作用甚至导致患者的死亡。

合理使用抗菌药物系指在明确指征下选用适宜的抗菌药物，并采用适宜的剂量和疗程，以达到杀灭致病微生物或控制感染的目的。

本文仅就一、临床应用抗菌药物的基本原则；二、抗菌药物的预防性应用；三、抗菌药物的治疗性应用；四、抗菌药物的联合疗法等。分别阐述如下：

一、临床应用抗菌药物的基本原则

以下的抗菌药物主要指各种抗生素和磺胺药而言。

（一）病毒性疾病或估计为病毒性疾病不宜用抗菌药物

由于抗生素和磺胺药对各种病毒性感染并无疗效，伤风、流感等患者经常接受这些抗菌药物，实属有害无益。咽峡炎、上呼吸道感染等中，多数为病毒所引起。因此除肯定为细菌所引起或有继发细菌感染外，一般并无应用抗菌药物的指征。这些疾病大多可以不药自愈，或应用一些退热药后，症状即可获得缓解。

（二）发热原因不明者不宜采用抗菌药物

除病情严重同时高度怀疑为细菌感染外，发热原因不明者，不宜采用抗菌药物，因应用后常使致病微生物不易被检出，也使临床表现不典型，致正确诊断难以及时建立而延误了及早和恰当治疗。这一情况在化脓性脑膜炎、败血症、感染性心内膜炎等患者中尤为重要。

以抗菌药作为确立诊断的措施也不适当。

（三）皮肤、粘膜等局部应用抗菌药物应尽量避免

抗菌药物局部应用后易发生过敏反应，且也有碍于这些抗菌药物日后的全身性应用。其次，局部应用易于导致耐药菌的产生。因此，除主要供局部应用的抗菌药物如新霉素（也会引起过敏反应）、杆菌肽、磺胺灭脓、磺胺嘧啶银盐等外，其他药物特别是青霉素G的局部应用要尽量避免。

（四）预防性应用、治疗性应用和联合应用抗菌药物均应严格掌握适应症

预防应用抗菌药物仅适用于少数情况，由于临床工作者对预防用药寄予过高期望，故其应用也常偏滥。各种抗菌药物的抗菌范围均属有限，各具一定特点和特殊性，且均伴有一些副作用，故选用时必须严格掌握各自的适应症，联合应用时尤应特别注意。

（五）必须强调综合性治疗的重要性

在应用抗菌药物治疗细菌感染过程中，必须充分认识到人体免疫力的重要性，过分依赖抗菌药物的功效而忽视人体内在因素常是抗菌药物治疗失败的主要原因。因此在应用抗菌

药物的同时,必须尽最大努力使人体全身状况有所改善,各种综合措施如纠正水、电解质和酸碱平衡失调、改善微循环。补充血容量、处理原发疾病和局部病灶等均不可忽视。

二、抗菌药物的预防性应用

从国内外的一些资料可以看出,抗菌药物(主要为抗生素)用于预防的比例相当大,约占总用量的30~40%。虽预防用药的指征不强,但一些临床工作者还是用上了,认为“用总比不用安全”。在某些情况下,如开颅和心血管手术应否采用抗菌药物,则意见尚有分歧。

国内用于预防的抗生素一般为青霉素G和链霉素,前者或单独应用,但多数与链霉素合用。现也有用庆大霉素或卡那霉素作为预防者,两者独用或与青霉素G合用。青霉素G与氨基糖苷类合用后抗菌范围无疑地较广了,但仍可发生耐药菌的继发感染,因此其预防效果至为可疑。

若预防目的在于防止某一、二、种特殊细菌侵入人体或血循环中而发生感染,则可能获得相当效果。若预防应用抗菌药物的目的在于防止多种细菌的侵入而发生感染,则常劳而无功;如以青霉素G、链霉素等以预防昏迷、休克等患者的肺部感染,则应用后不仅肺炎的发生率未见减低,且发生感染的致病菌每因高度耐药而不易被控制。

(一) 预防用药有一定效果的一些情况

1. 防止风湿热复发 这一预防措施适用于有风湿性心脏病的儿童,及常发生链球菌咽峡炎或风湿热的儿童及成人。为了防止风湿热的复发,大多数医生认为宜对易感儿童(或成人)进行长期药物预防。青霉素G为预防溶血性链球菌感染的首选药物,因细菌对青霉素G高度敏感,且绝少产生耐药性,患者对青霉素G过敏时可改给红霉素口服。磺胺药(如SD每日1克)虽也可采用,但长期应用后易出现耐药菌株。

苄星青霉素G每月肌内注射一次,儿童每次为60万~120万单位,成人每次为120万单位,是行之有效的常用措施;疗程数年以上,直至病情稳定为止。也有认为上述措施的疗程过长,很多患者可能不易坚持,故主张定期(每月1~2次)对患者作咽拭培养,发现β溶血性链球菌时给予普鲁卡因青霉素G肌注,每日40万~80万单位一次,每一疗程10日。红霉素的每日剂量为0.1克(体重36公斤以下)~0.2克(体重36公斤以上),1~2次分服,疗程同上。

2. 防止感染性心内膜炎的发生 风湿性心脏病、先天性心脏病、动脉硬化性心脏病等患者进行口腔手术、尿路手术等前后,宜采用适当抗菌药物以防止感染性心内膜炎的发生。拔牙和扁桃体截除术后发生一过性菌血症的机会较多,进入的细菌大多为对青霉素G敏感的草绿色链球菌。尿路手术后也易发生菌血症,进入的细菌以肠球菌较为多见,也可为革兰氏阴性杆菌;肠球菌对青霉素G和氨苄青霉素具一定敏感性。草绿色链球菌、肠球菌等可沉着于有损害的心内膜表面,成为赘生物形成的基础,并繁殖生长而引起心内膜炎。因此有必要于手术前(半至1小时)后(1~2)应用有效的抗菌药物,以迅速杀灭进入血循环的细菌。

青霉素G为最常用的抗菌药物,次常用者为氨苄青霉素,手术前半小时投药。成人或儿童术前肌注青霉素G钠(或钾)盐和普鲁卡因青霉素G各80万单位;术后1~2日每日肌注普鲁卡因青霉素G80万单位。青霉素G不宜于术前数日即开始应用,以免细菌对本品有产生耐药性的机会。氨苄青霉素的剂量为1克肌注或静注。术前30分钟给药,继每8~12小时肌注或静注1克一次,共2~4次。对青霉素类过敏者可以改用万古霉素和红霉素,万古霉素的剂量成人1克,儿童为20毫克/公斤“手术前半小时至1小时静脉滴注完毕(约需30~60分钟);继以红霉素口服0.5克(儿童为10毫克/公斤)每6小时一次共8次。如单独应用红霉素,则于术前1.5~2小时开始口服,成人1克,儿童为20毫克/公斤,术后的红霉素量及服药次