

王士凡 孙定人 王功立 张小明 编著
盛宝德 魏更生 张家隆 审校

药物不良反应

人民卫生出版社

内 容 提 要

本书收集并综合了近年来国内外有关药物不良反应的文献资料,如 Dukes M. N. G. 主编的《药物不良反应年鉴》1982年(第6版)、《Meyler 药物不良反应》1984年(第10版)及国内杂志所报道的药物不良反应;根据编译者们的几十年临床、教学和科研实践经验,对现代药物治疗中所发生的药物不良反应进行了较为全面地、系统地阐述,内容翔实,文字简洁,结合实际。

本书共分21章72节,收载药物900余种。除介绍每种药物的不良反应特点外,并对各系统、器官的反应和有关药物的相互作用,以及对检验室检查的干扰等,分别加以叙述。每章后列有文献资料来源。书后附有中文和英文药名索引,以便查阅。

本书对临床医师、药师、护士,医药部门的科研、生产和管理人员,医药情报、商业系统的工作人员,乃至广大患者来说均是一本较为实用的参考书,也可供医药大专院校教学科研使用。

责任编辑 张月如

药物不良反应

王士凡 孙定人 等编译

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 32开本 38.5印张 4插页 856千字

1988年12月第1版 1988年12月第1版第1次印刷

印数:00,001—7,900

ISBN 7-117-00647-1/R·648 定价:14.95元

〔科技新书目167—134〕

序

对临床医师、药师来说，药物治疗的不良反应是一个几乎天天面临的课题。而药物不良反应同样对药品管理，科研和生产部门在制订有关规划和政策方面有重要影响。在“自我医护”趋向不断发展的今天，普及药物知识（包括药物不良反应及相互作用）对于广大的直接和间接的消费者来说也有着强化合理用药的指导意义。

药物是能影响生命现象的一类化学物质，它的本义也包括除治疗药物以外的其它活性物质。

药物是人类在劳动生产和与疾病作斗争的过程中发展起来的。在近 5000 年的人类文字史中，《神农本草经》是第一部最为古老的药学文献，其序录中就记有“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”，在此已经提出了有关药物不良反应的概念。

20 世纪是治疗医学时代，20 世纪后半叶进入临床医学时代（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 年代磺胺类的出现，40 年代抗生素的问世，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。

这些在预防、治疗或诊断过程中，在使用常规剂量药物时，由于其本身或它们的相互作用所引起的与治疗目的无关的非预期的不良反应，会导致使机体某一（几）个器官或某一（几）个局部组织产生功能性或器质性损伤而出现各种临床症状。所以药物的剂量选择以及几种药的伍用，对成人、

婴幼儿、老弱、孕妇、哺乳期妇女等均有重要意义。

药源性疾病的发生与发展与化学药物的增多有密切关系。自磺胺类和抗生素问世以及化学药物大量投放市场以来，药源性疾病的类别和发生率等均有明显的增加。1960年代初的“反应停 (Thalidomide) 事件”真正震惊了全世界，这是一种 100% 的致畸胎药，造成数以万计的婴儿呈海豹肢畸形，引起了临床医师、药师，广大的医药卫生工作者的普遍关注。促使各国先后修订了药事法。世界卫生组织 (WHO) 为了收集各国有关药物不良反应的情报，1968 年开始建立了“国际医药品监测制度”，我国也于 1986 年下达了“药品不良反应监测报告制度”（试行）。

本书的编译和审校者们，有临床医学、药学、科研、生产、医药情报、现代药理等专家，他们汇集综合了大量的近年来的国内外有关药物不良反应的文献资料，并根据他们几十年的临床、教学、科研的实践，对现代药物治疗中所发生的药物不良反应进行了较全面、较系统地阐述，内容翔实、文字简洁、结合实际。无论从内容和形式来看，都是国内第一本这样的专著。再版时如能补充有关中草药的不良反应资料则更臻完美。

特别值得提出的是：为贯彻执行我国卫生部根据《中华人民共和国药品管理法》而制定的《药品不良反应监测报告制度》，本书的问世更有其积极意义。

本书脱稿之后，得以先睹，受益良多。编译者们辛勤劳动的成果，无疑对合理使用药物，防治不良反应，提高临床医疗效果，为广大人民健康服务，将作出有益的贡献。

我作为第一个读者，讲点感想，并推荐给广大的读者，是为序。

薛 愚 1987. 6. 22.

前 言

地球史约46亿年,人类的历史约有 300 万年之久。就中国的“北京人”而论,在 50 万年前我们的祖先就生息、劳动于我们祖国的大地上。人类为了生存必需劳动生产,必需猎取食物,“食为民之本”“民以食为天”。原始社会的人群,为了生存与自然和野兽进行长期不懈的斗争,伤害是难免的,可知原始社会的疾病,外伤是主要的,考古学家也曾发现一具人骨有脊椎结核的病变。可以认为有了人类,就有了医疗活动。药物是人类在劳动生产中与疾病作斗争而萌芽的,是与猎取、生产食物联系在一起的,是凭着人类的“本能”而选择必需的物质医治各种疾病而产生的。因此可以说:“药、医、食”实与生民俱始。

人类有文字的历史比起全部人类史是很短的,但也有约 5000 年之久。在人类文明的进步中医药这个专业,在文明古国中国、印度、埃及和亚述 (Assyria) 都有漫长光辉的药学史。公元一世纪左右,世界最早的一部药学文献《神农本草经》问世。这是世界上最古老的一部本草书,是我国古代人民同疾病作斗争的经验积累。它总结了西汉以前治病用药的成果,推动了西汉以后医药的发展,在我国医药史上发挥了巨大作用。《神农本草经》是世界上最早的用药的法典,是一部继往开来的药物学。

这部药学巨著共载药 365 种,其中植物药最多计有 252 种、动物药 67 种、矿物药 46 种,并根据药物的性能和应用,把药物作了初步分类,即分为上、中、下三品。“上药 120 种

为君，主养命，以应天，无毒，多服久服不伤人，欲轻身益气不老延年者，本上经。…中药 120 种为臣，主养性，以应人，无毒有毒，斟酌其宜，欲遏病补虚羸者，本中经。…下药 125 种为佐使，主治病，以应地，多毒，不可久服，欲除寒热邪气破积聚愈疾者，本下经”。这充分地说明了《神农本草经》已经注意到药物的功效及其毒副作用。

《神农本草经》是秦汉时期的一部药学文献，距今已有 2 000 多年。《淮南鸿列解修务训》中开始就说：“古者民茹草饮水，采树木之实，食羸虺之肉，时多疾病毒伤之害，于是神农乃始教民播种五谷，相土地，宜燥湿，肥磽高下神农尝百草之滋味，水泉之甘苦，令民知所避就，当是之时，一日而遇七十毒。”如此认识到药物的毒副作用，也就开始了对药物不良反应研究的历史，一直延续到今天的药物研究中。

在《神农本草经》以后的药学著作中，都有论及药物毒性问题的部分，如陶弘景的《本草经集注》、《唐新修本草》、《外台秘要》、《证类本草》以及明李时珍的药学巨著《本草纲目》等都记述了有关药物的毒副作用问题。

中药的炮炙已有悠久的历史，我国第一部制药专书《雷公炮炙论》系统地总结了五世纪以前的中药采集修治，加工炮炙的方法，其后有关炮炙的著作极多。在《历代中药炮炙资料辑要》（中医研究院中药研究所 1973. 5）中，列举了历代炮炙的主要著作 167 部，概括了本草古籍中的炮炙十七法，而大部分炮炙的目的是为了解除药物的毒性，防止变性以保持疗效，缓和药物作用，或便于贮藏或有利于加工等。由此可知对于药物的毒副反应的研究已有悠久的历史。目前则称之为药物不良反应的研究。

在现代药物学中由于药物的不良反应可以看到许多震撼

人心的记录，如(1)汞作为药用已有千年历史，其后发现肢端疼痛病的原因就是汞所致；(2)用银制剂的强蛋白银、弱蛋白银而导致的银质沉着病；(3)氨基比林于1897年开始出售，问世近40年之后(1931)发现粒性白细胞缺乏症不断增加。但自50年代开始完全禁止使用后，这种病就没有再发生；(4)1933年投入市场的减肥药二硝基酚，肯定地引起了白内障；(5)妊娠的母亲由于先兆流产而注射化学合成的孕激素（如黄体酮），结果造成女婴和小姑娘的生殖器男性化；(6)一种降胆固醇药三苯乙醇（Triparanol）可导致患者头发脱落、皮肤干燥、发生白内障，男性阳痿、乳房肥大等；(7)联邦德国格仑南苏药厂自1956年开始出售“反应停”（Thalidomide）用于治疗妊娠呕吐，并有镇静、安眠作用。在此后的六年间，仅在联邦德国就引起6000~8000名海豹肢畸形婴儿。这些畸形婴儿没有臂和腿，手和脚直接与躯干相连，很象一只海豹的肢体，他们的心脏和胃肠道经常也发生畸形，这些婴儿约有半数死亡，而存活的小孩有正常的智力。截至最近的文献报告，这样的畸形婴儿已超过1万例以上，他们的母亲都在妊娠期服用过反应停。通过一系列的调查研究和实验，已证实“反应停”是引起海豹肢畸胎的原因。由于广泛用镇静止痛药反应停，而发生了本世纪规模最大的带有世界性的最悲惨的药害灾难，震惊了整个世界。(8)经过长时间的调查研究和实验结果证明，一种降低食欲的新药氨苯噻啉（Aminorex），是引起原发性肺高血压的原因；(9)1966~1969年间在美国曾发现8例十几岁的少女患有阴道癌。这个数字比本世纪已报告的同年龄组的阴道癌总数还多。其后进行了特别的流行病学的调查，结果充分证明母亲用己烯雌酚与女儿后来发生阴道癌有极其密切的关系。而且己烯雌酚最严重的毒性

副作用，可以延迟到 13~22 年以后才在子代身上表现出来。

对临床医师来说，药物治疗是经常必须面临的问题，药物 (Drug) 是在生命现象中给予影响的一类化学物质，它的本义也包括治疗药物以外的其它活性物质。今天看来，药物有它的两重性，它在具有治疗效果的同时，也有可能发生不良反应。药物在人体内产生的各种不良反应可因药物本身性质不同和病人的身体条件以及用药的情况不同而有差异。

目前随着医药卫生事业的迅猛发展，新药产品不断涌现，药物所致的不良反应的突出表现——药源性疾病，已成为临床医师和临床药师们必须引起注意的紧迫问题。因为已有大量资料证实一些药物确是某些疾病的致病因素，80 年代报告的有关药源性疾病可侵及人身的各个脏器和系统，以及致突变、癌变和畸形等。如不能尽早或及时地识别药源性疾病，将给患者带来不堪设想的后果。

药源性疾病的发生率不断在增长与化学药物品种的日益增多有密切的关系，已引起世界各国的重视。1968 年世界卫生组织开始执行“国际药品不良反应监测报告制度”，到 1981 年已有美、英、加、德、捷克等 23 个国家参加此国际组织，1986 年初我国卫生部已拟定了“药品不良反应监测报告制度”。根据《中华人民共和国药品管理法》第二十五条的规定，为保障人民用药安全，给评价淘汰药品以及临床用药提供信息，特制定药品不良反应监测报告制度。药品不良反应一般系指在正常用法、用量情况下，出现对人体有害或意外的反应，其具体范围是：

1. 所有危及生命、致残直至丧失劳动能力或死亡的不良反应；
2. 新药投产使用后发生的各种不良反应；

3. 疑为药品所致的突变、癌变、畸形；
4. 各种类型的过敏反应；
5. 非麻痹药品产生的药物依赖性；
6. 疑为药品间相互作用导致的不良反应；
7. 其它一切意外的不良反应；

为了对药物的作用有较全面的了解，合理、安全地用药和保障人民健康，尤其对药物不良反应给予高度重视，特编译本书献给广大的医药卫生工作者。

限于水平，在编写过程中难免存在许多缺点，诚挚地欢迎读者批评指正。

在编写过程中承蒙第四军医大学盛宝恒教授、西安医学院赵更生教授、桂林医学专科学校张家铨副教授大力支持、热心、认真地负责校阅，我们对此深表谢意。

编 者

目 录

第1章 总论	1
第1节 药物不良反应的历史回顾	1
第2节 药物不良反应的含义和分类	9
第3节 药物不良反应发生的原因及机理	16
第4节 药物相互作用与不良反应	23
第5节 药物过敏反应与不良反应	34
第2章 抗微生物的药物	40
第6节 抗生素	40
第7节 合成的抗菌药	102
第8节 抗结核药	127
第9节 抗麻风药	150
第10节 抗病毒药	155
第11节 抗霉菌药	158
第3章 抗寄生虫的药物	172
第12节 抗疟药	172
第13节 抗血吸虫病药	183
第14节 驱肠虫药	193
第15节 其他抗寄生虫药	201
第4章 主要作用于中枢神经系统的药物	211
第16节 中枢兴奋药	211
第17节 麻醉镇痛药和麻醉拮抗药	225
第18节 解热镇痛药	258
第19节 消炎镇痛药及抗痛风药	293
第20节 抗精神病药（强安定药）	325
第21节 抗焦虑药（弱安定药）	354

第22节	抗抑郁药·····	364
第23节	抗癫痫药·····	389
第24节	镇静药和催眠药·····	408
第5章	麻醉药及其辅助药物 ·····	418
第25节	全身麻醉药·····	418
第26节	局部麻醉药·····	436
第27节	肌肉松弛药·····	447
第6章	主要作用于植物神经系统的药物 ·····	469
第28节	拟交感神经药·····	469
第29节	交感神经抑制药·····	488
第30节	拟胆碱药·····	492
第31节	抗胆碱药·····	494
第7章	主要作用于循环系统的药物 ·····	503
第32节	强心药·····	503
第33节	抗心律失常药·····	513
第34节	防治心绞痛药·····	530
第35节	周围血管扩张药·····	555
第36节	降血压药·····	565
第37节	降血脂药·····	596
第8章	主要作用于呼吸系统的药物 ·····	616
第38节	镇咳祛痰药·····	616
第39节	平喘药·····	621
第9章	主要作用于消化系统的药物 ·····	638
第40节	治疗胃肠道疾病药·····	638
第41节	治疗胆结石药·····	651
第10章	主要作用于泌尿系统的药物 ·····	660
第42节	利尿药·····	660
第11章	影响血液及造血系统的药物 ·····	689
第43节	促凝血药·····	689

第44节	抗血凝药·····	696
第12章	抗过敏药物 ·····	717
第45节	抗组织胺药·····	717
第13章	激素及其有关药物 ·····	734
第46节	促肾上腺皮质激素和皮质激素·····	734
第47节	性激素及促性腺激素·····	764
第48节	避孕药·····	795
第49节	胰腺激素及其他影响血糖的药物(升、降血糖药)··	821
第50节	甲状腺激素及抗甲状腺药·····	838
第51节	其它各种激素·····	852
第14章	维生素类 ·····	868
第52节	维生素A、D族药物·····	868
第53节	维生素B、C及其他·····	876
第15章	酶类及其他 ·····	884
第54节	酶类及酶抑制药·····	884
第16章	静脉输液 ·····	893
第55节	静脉输液·····	893
第17章	血液及血液制品 ·····	911
第56节	输血·····	911
第57节	血液制品·····	931
第18章	抗肿瘤药物 ·····	939
第58节	烷化剂·····	943
第59节	抗代谢药·····	950
第60节	抗肿瘤抗生素·····	954
第61节	抗肿瘤植物药物·····	959
第62节	其他抗肿瘤药·····	962
第19章	影响机体免疫功能的药物 ·····	966
第63节	免疫增强剂·····	966
第20章	各临床科室备用药物 ·····	977

第64节	外科用药及消毒防腐药·····	977
第65节	皮肤科用药·····	999
第66节	眼科用药·····	1029
第21章	其他药物 ·····	1048
第67节	解毒药·····	1048
第68节	药用放射性同位素·····	1058
第69节	放射造影剂·····	1060
第70节	药用金属·····	1091
第71节	医用材料·····	1115
第72节	其他·····	1122
附录1	药物安全性试验的研究·····	1127
附录2	新药的申请和审批·····	1132
附录3	药物不良反应情报的收集·····	1166
附录4	药物不良反应的报告与监察·····	1170
附录5	药品不良反应监测报告制度·····	1180
中文药名索引	·····	1182
英文药名索引	·····	1199

第1章 总 论

第1节 药物不良反应的历史回顾

人类在漫长的历史长河中，为了生存和繁衍子孙，发现和发明了许多药物。积累了预防和治疗疾病的用药知识，同时了解药物对人体产生的各种不良反应。祖国医药学文献对用药引起的不良反应，很早就有记述。人类最早的药学文献《神农本草经》中就记述了有关药物的不良反应问题。神农本草经共收载药 365 种，分上中下三品。“上药 120 种为君，主养命，以应天，无毒，多服久服不伤人，欲轻身益气不老延年者，本上经。…中药 120 种为臣，主养性，以应人，无毒有毒，斟酌其宜，欲遏病补虚羸者，本中经。…下药 125 种为佐使，主治病，以应地，多毒，不可久服，欲除寒热邪气破积聚愈疾者，本下经”。在上品药中包括营养滋补强壮药等，无毒可久服。中品药有的有毒，有的无毒，斟酌情形使用，对疾病能起抑制作用，并能补虚弱。下品有毒，药性强烈，可以除寒热破积聚。

魏晋南北朝时代伟大药学家陶弘景的药学史上不朽著作《神农本草经集注》、《名医别录》。李当之的《药录》、《药法》、《药律》。东晋葛洪的《玉函方》、《金匱药方》、《神仙服食方》、《玉函煎方》。隋唐时代药学高度发展的重要标志，是世界上第一部国家药典《唐新修本草》。药王孙思邈的《备急千金要方》。巢元方编的《诸病源候论》。其后，历代的药学文献，更为突出的明代李时珍的《本草纲目》等都有药物

不良反应的记载。

近几十年来，医药工业迅速发展，药物种类与日俱增，每年都有若干种新开发的药物投入使用，许多过去无法治疗的疾病被征服了。如在本世纪 20 年代到 30 年代死亡率较高的疾病，如肺炎、产褥热、痢疾、霍乱、伤寒、结核、猩红热、败血症等，到 50 年代中期，这类疾病的死亡率大幅度下降。特别是磺胺类和青霉素等抗生素问世之后，多种感染性疾病得到控制。不可否认，许多患者都得到了这些医药的惠泽。但令人苦恼的是药物的不良反应也伴随而来。

回顾过去，自本世纪初 1900 年迄今，现就国际上曾发生过的多起严重药物不良反应事故，择要如下：

1. 二硝基酚可增加脂肪代谢，故曾用为减肥药。1935 年前后，在欧美、巴西等地广泛用于临床。其后发现二硝基酚为高毒性物质，可以引起皮炎、白内障、体重减轻，粒细胞减少、多神经病、表皮脱落性皮炎。因有加速新陈代谢作用，可发生大汗淋漓、虚脱，以致死亡。青年肥胖妇女服用减肥药二硝基酚，致使白内障病人突然增多，1935 年春至 1937 年前后报告有 177 例，死亡 9 例，并有 1% 失明危险。1937 年后禁用二硝基酚。

2. 孕期应用孕激素引起女婴男性化。1950 年美国妇科专家琼斯等发现一些女婴或小姑娘外生殖器男性化。回顾性调查证明，有 600 名女婴或小姑娘男性化者，都因其母亲在妊娠期使用过孕激素，如黄体酮等所致，其实，早在 1939 年已知化学合成的孕激素分子结构极似男性激素，可使后代雌性动物男性化，可惜未能引起人们的重视。50 年代以后提倡孕期避免使用孕激素，这种现象迅速减少，几乎近于绝迹。

3. 1954 年法国一药师，出售未经任何动物实验的治疗

疮疖药物二碘二乙基锡，结果造成 270 人中毒，110 人死亡的严重事故。这是由于本来无毒的金属锡与有机碘结合后变成成为具有强烈毒性的剧毒药所致。

4. 三苯乙醇 (Triparanol) 本来是一种降血脂药，50 年代后期投放市场，1961 年就发现本品有皮肤干燥、脱发、阳萎和白内障等中毒反应。尤其可引起白内障患者眼内晶状体变为白色并逐渐弱视，最后可能失明。

5. 马先吉尔用工业二甘醇为溶媒制备磺胺酞剂。1937 年美国投放市场后仅仅两个月 (1937 年 9~10 月)，就造成 358 人中毒，107 人死亡 (多是儿童)。这一药物灾难引起了医药界的普遍关注。其中毒症状有：尿毒症、肾功能衰竭、水肿、高血压、心力衰竭、血中非蛋白氮及钾增高、胃肠道及神经系统症状、口腔溃疡、牙龈红肿、腹泻、失眠、嗜睡、精神错乱、昏迷不醒，最后多死于尿毒症。尸检证明死者肾脏受到极严重的中毒损害。

6. 己烯雌酚引起少女阴道癌，美国妇科医师赫伯斯特等，于 1966 年~1969 年间发现 8 例十几岁的少女患阴道癌的罕见病例。后经流行病学调查证明与应用己烯雌酚治疗先兆性流产有密切关系。己烯雌酚可能致癌，孕期给药则更有潜在的危险。赫伯斯特等于 1971 年开始用 2 年时间收集 8~25 岁的 91 例阴道癌患者中，母亲在孕期服用己烯雌酚的有 49 例，同时发现己烯雌酚所致的阴道癌可延迟至 13~22 年以后于子代表现出来。

7. 氯碘喹啉 (Chinoform) 引起的亚急性脊髓视神经病 (SMON; Subacute myelo-optic-neuro-pathy)。氯碘喹啉自 1933 年问世后，因能直接杀灭阿米巴原虫，故多用于治疗阿米巴痢疾。此类药物口服吸收较少，毒性较低，

故各国先后投产,大量使用。日本于1955年前后出现亚急性脊髓视神经病,临床症状表现为腹痛腹泻,继而双足麻木、刺痛、寒冷、无力、可发展为瘫痪(5%),有40%病例有视力、视野障碍,重症者可致失明,其它尚有皮肤粗糙、发汗减少、皮肤温度下降。病变部位有末梢神经、脊髓神经节、交感神经节、神经根、脊髓、延髓、视神经等。发病年龄40岁以上较多,女性多于男性。1964年患者大量增加,到1968年~1970年在日本达到高峰,1970年9月日本政府对氯碘喹啉的使用加以控制,采取行政措施,发病率即急剧降低,几乎没有新患者,流行病学调查证明,患者与服用氯碘喹啉有密切关系。

8. 反应停事件,这是本世纪最大的药害事件,自1956年联邦德国开始出售格仑南苏药厂生产的新药反应停(商品名Thalidomide,酞胺哌啶酮),宣传它是安全、有效、无毒的催眠镇静药。药厂还特别介绍说,这种药可以治疗孕妇的妊娠呕吐,在欧洲各国、澳大利亚、加拿大、拉丁美洲与非洲各国、日本等共17个国家里采用近100个商品名相继投放市场出售。

1961年在联邦德国妇科学会议上,有三位医师分别报告有很多婴儿发生畸形。畸形儿没有臂和腿,手和脚直接连在身体上,有如一支海豹的肢体,故称为海豹肢畸形;同时他们的心脏和胃肠道也可能发生畸形,这些婴儿大约有一半死亡,能生存下来的小孩有正常的智力。同年11月在西德儿科学会上,一位连茨教授报告,提出妇女在怀孕初期服用“反应停”,可能是海豹肢畸形的原因,几乎在同时,一位澳大利亚医师伯力特也得出同一结论,其根据是:

(1) 畸形婴儿的母亲在怀孕早期都曾服用过反应停。相