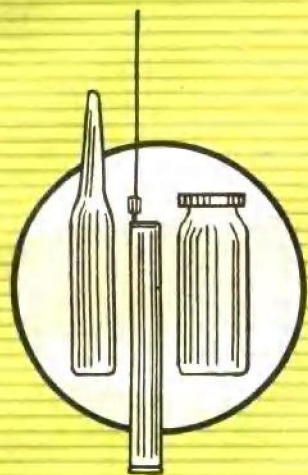


药物过敏反应



药物过敏反应

李振基 杜升东 编著

版

R592.3

1
3

版
社

陕西科学技术出版社

药物过敏反应

李振基 杜升东 编著

陕西科学技术出版社出版

陕西省新华书店发行 国营五二三厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 5.75 字数 118,000

1979年12月第1版 1979年12月第1次印刷

印数 1—27,800

统一书号: 14202·7 定价: 0.47元

前 言

药物是人类与疾病作斗争的重要武器之一。但是，几乎所有的药物，一些不同过敏性体质的人应用后，都可能出现各种不同的过敏反应症状。其临床表现各式各样，用药到出现症状，可以从一瞬间至几小时或数天；药物过敏反应的危害程度也极不相同，可以从轻微的皮疹到急剧的休克而致死亡。有时，甚至一些极普通的药物和一些微不足道的接触方式，都可能导致非常严重的反应结果。

对药物过敏反应早期症状的迅速确诊和及时治疗，可以防止反应症状恶化甚或致死。但也有少数重危反应并无先兆症状，一开始就出现严重的喉头水肿窒息或休克。因此，掌握药物过敏反应的一般规律，熟悉常见药物过敏反应的临床表现，也是临床医学防治研究的课题之一。

编者近十余年来，陆续收集药物过敏反应有关文献资料1,400多篇，病例9,070例，所涉及致敏药物350种，其中中草药（成）药88种。为了引起医务界特别是基层医疗单位对药物过敏反应的密切注意，我们编写了这本小册子，介绍了药物过敏反应的一般概况和常见防治方法。

本书涉及的文献资料仅限于我们所见的建国以来至一九七七年底国内期刊184种，但由于近年来医学事业和制药工业发展很快，临床新药应用不断增多，又由于我们所见资料有限，本书远远不能囊括国内药物过敏反应的所有发病情

况。

在编写过程中，我们参考和引用了不少学者的论著和数据，又得到中华医学会陕西分会的大力支持和有关同志的热情鼓励，在此表示由衷的谢意。

由于我们医疗实践和业务水平有限，收集资料也很不完全，书中一定会有不少错误缺点，恳切希望读者批评指正。

目 录

第一章 一般概况	(1)
第二章 发病机理.....	(9)
第三章 一般临床表现	(21)
第四章 常见形态.....	(25)
第一节 全身反应	(25)
1. 过敏性休克	(25)
2. 血液病样反应	(29)
3. 血清病样反应	(31)
4. 心血管系统反应	(33)
5. 肝炎样反应	(37)
6. 红斑性狼疮样反应	(37)
7. 神经系统反应	(39)
8. 肾脏反应	(40)
9. 其他全身反应	(40)
第二节 皮肤反应	(41)
1. 固定型药疹	(42)
2. 大疱性表皮松解萎缩型药疹	(45)
3. 剥脱性皮炎型药疹	(47)
4. 麻疹猩红热型药疹	(49)
5. 荨麻疹和血管神经性水肿型药疹	(49)
6. 湿疹皮炎型药疹	(50)
7. 紫癜型药疹	(51)
8. 多形红斑及重症多形红斑型药疹	(51)

9. 光敏感性药疹	(52)
10. 其它皮肤反应	(54)
第五章 诊断要点	(56)
第六章 临床治疗	(64)
第七章 预防	(74)
附录：国内文献索引	
一、综述与综合报告部分	(90)
二、重危反应形态部分	(97)
(一) 过敏性休克	(97)
(二) 大疱性表皮松解萎缩型药疹	(112)
(三) 剥脱性皮炎型药疹	(113)
三、各类药物引起的过敏反应文献索引	(122)
(一) 中草(成)药部分	(122)
(二) 抗微生物药物部分	(126)
(三) 抗寄生虫药物部分	(144)
(四) 主作用于中枢神经系统的药物部分	(149)
(五) 麻醉药及其辅助药物部分	(160)
(六) 主作用于植物神经系统药物部分	(161)
(七) 主作用于循环、血液系统药物部分	(163)
(八) 主作用于呼吸系统药物部分	(164)
(九) 主作用于消化系统药物部分	(165)
(十) 主作用于泌尿系统药物部分	(166)
(十一) 抗过敏药物部分	(167)
(十二) 影响生长代谢及酸碱平衡的药物部分	(168)
(十三) 抗肿瘤药物部分	(172)
(十四) 其它药物部分	(172)

第一章 一般概况

药物过敏反应，一般认为系抗原—抗体反应。事先必须有致敏过程，通常不发生于首次用药时，其临床表现与药物预期的正常药理作用及药物过量反应不同，是指按正常的用法、用量接受治疗药物之后，发生的一些不正常的反应症状。对广大应用该药的人来说，这种反应不具有普遍性，只是发生于少数过敏性体质的人。有时，一些高度敏感的人，应用极少量药物或微不足道的接触，也可能引起严重反应甚至危及生命。因此，药物过敏反应并不是正常药理作用的加重，而是药物作用性质上的反常；是一些特异质的人对药物“质”的过敏，而不是“量”的中毒。

药物过敏反应，除了少数的一些过敏性休克、血清病样反应、血液病样反应、心血管系统反应和肝炎样反应外，主要表现为各种形态的皮肤反应。如果反应症状以皮肤粘膜发疹为主，则称之为药物性皮炎，简称药疹。但有些药疹如剥脱性皮炎型药疹、大疱性表皮松解萎缩型药疹，也可能伴有药物毒性作用而引起。

本书所讨论的药物过敏反应，其致敏方式多数为口服或注射，少数为局部外用经皮肤粘膜吸收后发生全身反应或皮疹。至于由外部接触药物引起的局部单纯性皮肤反应，一般属于接触性皮炎，不在讨论范围之内。

国内关于药物过敏反应在自然人口中的发病率，目前尚

无精确的统计。但在一般综合医院皮肤科门诊的出现率已有不少报道，如上海第一医学院 1940~1948 年 50,877 例初诊患者中为 0.06%，1949~1954 年 65,212 例初诊患者中为 0.5%；乌鲁木齐市 1955~1957 年 1 万例初诊患者中为 0.77%；上海市十三个医院 1955~1958 年 28 万初诊患者中为 1.2%；天津医科大学 1948~1958 年 52,636 例初诊患者中为 1.6%；兰州医学院 1952~1962 年 32,014 例初诊患者中为 2.2%；青海医学院 1960 年为 1.3%，1963 年为 1.93%，1965 年为 2.64%，1973 年为 3.27%。由以上统计资料可见，药物过敏反应发病率有逐渐上升的趋势。这可能与近三十年来磺胺、抗菌素类药物以及其他各种合成和半合成化学药物种类的增多和广泛应用有关。

以往报告中引起过敏反应的药物很多，包括各种不同种类的药物，仅我们查阅到的 9,070 例中就有 350 种致敏药物。其中常用药有抗菌素、磺胺类药、巴比妥酸盐类药及抗疟药等。其中应引起注意的为：

（一）一般用于治疗过敏反应性疾患的药物致敏的，如苯海拉明和非那根（已报告 14 篇）、肾上腺素和麻黄素（已报告 7 篇）、肾上腺皮质激素和促皮质激素（已报告 34 篇）、硫代硫酸钠等。

（二）各种维生素制剂，如维生素 B₁、B₂、B₆、B₁₂；维生素 C、D、K、U；复方呋喃硫胺、复方维生素 B 肝注射液等引起过敏反应的报告已有 30 篇。值得重视的是维生素 B₁、B₆、引起者最多（16 篇），并且绝大多数为过敏性休克，尚有一些死亡病例。

（三）血清、疫苗等生物制剂以及酶制剂也常发生过敏

反应，其中破伤风抗毒素最易发生过敏性休克反应；三磷酸腺苷（ATP）、辅酶 A 和细胞色素丙等也都有引起过敏性休克的报道。

（四）抗菌素过敏反应甚为常见，几乎每一种抗菌素都可引起，其中青、链霉素最易发生。在临床各科中，青霉素过敏反应的报道已有 174 篇 2,212 例，在 9,070 例药物过敏反应中占 24.4%，居 350 种致敏药物的首位。其中以过敏性休克反应类型为多，计 750 例，占青霉素过敏反应的 33.9%，为抗菌素类药物所致过敏性休克总数 979 例的 76.5%，其中死亡 109 例，占 14.5%，有不少病例发生在皮试过程中；链霉素引起的过敏性休克，在抗菌素中占第二位。氯霉素与合霉素容易引起再生障碍性贫血和粒细胞缺乏症。过去，一般认为固定型药疹极少由抗菌素类药物引起，近十余年来，由于四环素及土霉素应用的广度与频度不断增加，此类药物已成为常见的变应原，由其所致的固定型药疹也并非少见。强力霉素、新霉素、紫霉素、卡那霉素、利福霉素、环丝氨酸、庆大霉素、红霉素引起过敏反应的报道较少。红霉素更为较少发生致敏，因此对一些药物过敏反应患者，需要配合抗菌素时，常优先考虑应用。

（五）还有一些一般认为比较安全的药剂也可导致过敏反应，如高渗葡萄糖引起猩红热型药疹；茶叶引起固定型药疹、荨麻疹型药疹，硫酸钡引起过敏性休克、固定型药疹等。

（六）近十多年来，中草（成）药引起过敏反应日渐增多。在中草药过敏反应中，由针剂注射引起者较多。这种情况可能与针剂生产条件较差，生产工艺过程缺少统一规范，

药检制度不健全，制剂可能不纯等因素有关。引起过敏反应有关的中草（成）药计有：一点红，二宝丹，人参糖浆，入地金牛，三尖杉总硷，川贝母，大黄，大青叶，大青蝗，千里光，马鞭草，五味子，天王补心丹，天仙子，天花粉，心宁注射液，云南白药，金银花，双解丸，六神丸，牛黄解毒丸（片），丹参舒心片，仁丹，毛冬青，乌贼骨，艾叶，四季青，平热散，白蒺藜，仙鹤草素，羊胞丸，冰片，全叶青兰，红花，安神补心丸，当归，地龙，抗六〇一针（四黄素），松塔，苦参，制斑素（补骨脂），青蒿，板蓝根，板蓝根干糖浆，鱼腥草，参茸丸，柳枝，药酒，茶叶，茶泡，胖大海，顺枇杷露，莽草，穿心莲，复方心舒宁，复方四消丸，复方茵陈，复方地龙注射液，复方筋骨草注射液，复方柴胡注射液，益母膏，健心丸，鸭胆子，颅痛定，野萝卜，羚羊解毒丸，羚翘解毒丸，银屑一号丸（上海中药三厂），银翘解毒片，排积丸，黄柏，黄连粉，黄连素，鹿茸精，紫云英，紫珠草注射液，紫草，楮树，黑矾玉胶，葛根，蒲公英，蓖麻子，满山香，槐花，熏药（赵炳南方），壁虎素，藿香正气丸，蟾蜍等 88 种。

致敏方式包括各种给药途径，以口服及肌肉注射者发生最多，其余方式尚有：

（一）**静脉注射**：如由黄连素、争光霉素引起过敏性休克、发烧、荨麻疹型药疹。

（二）**皮内试验**：由青霉素皮内试验导致过敏性休克已见 32 例（其中 11 例死亡）；水杨酸钠皮内试验导致头昏、心烦、红斑水疱性皮肤改变。

（三）**耳穴注射**：已报告：当归注射液注入后发生虚

脱、猩红热型和荨麻疹型药疹。

(四) 椎管内注射：如椎管内注射青霉素引起过敏性休克而致死。

(五) 羊膜腔注射：天花粉羊膜腔注射引产，招致过敏性休克、过敏性视网膜炎和皮疹等反应。

(六) 局部注射：如有报道，疤痕组织局部注射透明质酸酶引起过敏性休克；甲状腺局部注射有机碘引起过敏性休克。

(七) 离子透入：已有报道，楮树浸液离子透入治疗银屑病引起荨麻疹型药疹；青霉素直流电离子透入也会引起过敏反应。

(八) 局部外用：外用鸭胆子、云南白药和汞溴红溶液（红汞）引起严重的过敏性休克；外用蓖麻子招致哮喘和剥脱性皮炎；还有接触六六六后发生剥脱性皮炎而致死，用青霉素浸泡过的牙齿再植引起过敏性休克的报道。

(九) 粘膜用药：小孩口含槐花招致过敏性休克；青霉素子宫颈上药引起严重过敏反应；狄奥宁滴眼引起全身过敏反应；50%紫珠草溶液治疗阴道炎发生湿疹皮炎型药疹。这些病例都是经皮肤粘膜局部用药引起全身过敏反应。

(十) 中药熏治：中药熏治招致全身瘙痒；汞剂熏烟吸入引起剥脱性皮炎。

(十一) 其它：还有报道母亲注射青霉素引起过敏反应，其哺乳婴儿也发生荨麻疹及血管神经性水肿样反应；小儿注射青霉素后泪液和尿液流至母亲皮肤，致使其母发生过敏性休克；口服与脓腔内注射对氨基水杨酸，导致过敏性紫癜型药疹；口服与胸腔内注射对氨基水杨酸，又引起荨麻疹型药

疹等。

综上所述，不难看出各种药物和各种用药方式，对一些过敏性体质的人都可能发生过敏反应。又如个别对青霉素高度敏感者，青霉素干粉溅到袜子上，甚至接触到扩散在空气中极微量的青霉素分子，都可导致过敏性休克。有人记述一例患者在汽车上和医院注射室护士交谈数语，即出现严重的胸闷、喘息、鼻痒等症状，迅速下车到附近医院注射肾上腺素后才缓解。因此，有人认为：“没有一种药物是绝对安全的”。

经常接受药物的人，易发生过敏反应。根据动物试验和临床观察，可以认为机体长期反复应用某些药物，或使用某些足够剂量易致过敏反应的药物后，最终总会有可能出现过敏反应症状。国外某研究院劳动卫生及职业病研究所资料表明，573例医务工作者患皮肤病，364例与职业病有关；发现320例对经常接触的某种制剂敏感性增高。在护士中最常见的致敏药物是链霉素，其次是青霉素和普鲁卡因；医师的皮肤过敏主要是普鲁卡因和的卡因引起的，且以常用这些药物的口腔科和眼科医师居多。在动物实验中，给豚鼠多次涂抹易致过敏反应的药物，反复应用后就可发生过敏反应；在人群中如给小剂量预防性马血清时，只有少数人才会发生反应，但如重复应用，多数人也可产生过敏性。由此可见，过敏反应的发生与用药频度成正比。此外，机体尤其是中枢神经系统机能状态的变异和其反应性的增高，也是发生药物过敏反应的重要因素。

药物过敏反应除全身各种表现外，常为各种皮肤反应，临床型态很多，可表现为各种皮肤病的症状，如荨麻疹型药

疹、多形红斑型药疹、紫癜型药疹、剥脱性皮炎型药疹；也可表现为固有的特定型态，如固定型药疹、大疱性表皮松解萎缩型药疹。

一般来说，药疹的类型和致敏药物之间并无绝对的相应关系。不同患者，甚至同一患者的不同时期，同一药物可以引起不同的反应症状；同一反应症状也可由不同药物引起。例如，同为青霉素引起过敏反应，甲患者可表现为过敏性休克，而乙患者则可能表现为荨麻疹型药疹；如同为固定型药疹，丙患者可能由磺胺类药物引起，而丁患者则可能为四环素类药物引起。这就是药物过敏反应临床表现比较复杂，诊断容易混淆的主要原因。

早在本世纪五十年代，国外资料中即记载约有 35 万种以上的物质被当做药物来使用；国内最近也有资料记载常用药物约有 4 千余种。所有药物若是不加节制的随便应用，几乎都有可能使机体致敏而发生药物过敏反应。目前，从各种复杂的临床表现类型，以及所涉及药物的广泛性，可以看出药物过敏反应已经成为危害人民群众健康的一个不容忽视的问题。这并不是过分夸大药物过敏反应的严重性，而是提醒医务人员在临床工作中应时刻警惕发生过敏反应的可能性。大量事实说明：临床医生如果不了解药物过敏反应的必要知识，常会给病人增加新的痛苦。

但是，药物过敏反应也绝不是难以捉摸。首先，上述药物中，常用者并不很多，一般医疗单位常用的药物不过百余种，容易导致过敏反应的也只是其中少数；其次，和大量接受治疗药物的人数相比，发生药物过敏反应者也是少数。虽然药物过敏反应表现为多系统性和皮肤症状的多型性，而且

绝大多数反应症状与致敏药物间也缺乏可寻的特异关系，然而常见的反应型态却不很多。文献报道及统计学资料证明，某些药物有好发某种反应的倾向。1960年有人统计了国内286例药物过敏性皮炎，88%左右系由磺胺、青霉素、解热止痛药、安眠药及山道年甘汞所致；90%左右反应型态表现为固定性药疹、麻疹及猩红热样红斑、湿疹皮炎、荨麻疹、血管神经性水肿、剥脱性皮炎及多形红斑和结节性红斑样发疹。我们统计的国内9,070例药物过敏反应中，有5,113例系由青霉素（2,212例）、磺胺类药（1,288例）、巴比妥类药（808例）、解热止痛药（805例）等四类药物所致，占56.3%；6,425例药物过敏反应型态表现为固定型药疹、麻疹及猩红热样红斑、湿疹皮炎、荨麻疹、血管神经性水肿、红斑大疱性药疹及剥脱性皮炎型药疹，占各种药物过敏反应型态的70.9%。这就为临床探索药物和反应型态间的内在联系提供了线索，为识别和诊断药物过敏反应提供了方便条件。

第二章 发病机理

药物过敏反应发病机理十分复杂，其中不少环节尚处于研究阶段。多数学者认为和其他变态反应性疾患一样，包括抗原和抗体的相互作用；细胞活性介质的释放；机体对这些物质的反应等三方面的变化。

所谓变态反应（Allergy），系指机体接受抗原性物质刺激后，体液或细胞免疫反应超过了正常生理范围，发生组织损伤或生理功能的紊乱。即某些个体受某种变应原（抗原）作用后，体内产生抗体或淋巴细胞被致敏，这时机体即处于致敏状态，当再次接触同样变应原时，则引起一定的组织损伤或机能障碍，习惯上将这样一个超生理范围的、无能排除异物的反应叫做变态反应（即过敏反应）。

所谓引起变态反应的抗原性物质，又称为变应原或过敏原，一般分完全抗原和半抗原两类。完全抗原即单独能刺激机体产生抗体或致敏淋巴细胞；又有能与这些产物在体内、外发生特异性结合反应的特性。具有这类完全抗原性质的药物有生物制品（如霍乱菌苗、乙型脑炎疫苗、破伤风抗毒血清、人白蛋白、胎盘组织浆、干燥健康人血浆等）、大分子生药（如天花粉、板蓝根、当归、马鞭草、复方筋骨草等注射液）。半抗原又称不完全抗原，单独不能刺激机体产生抗体或致敏淋巴细胞，但与蛋白质结合后，即可成为完全抗原。抗菌素、磺胺、解热止痛药等大多数药品均属于半抗原。

抗体是由抗原刺激机体后产生的具有特异性的免疫球蛋白 (Immunoglobulin)，主要是丙种球蛋白，也有些抗体由甲种或乙种球蛋白等物质组成。抗体存在于血液或体液中。人类血清中所含抗体的种类约有 400 余种，每一种抗体主要系由所含氨基酸的种类和排列顺序不同所构成。按其理化及免疫学性状分为五种类型，即免疫球蛋白 G、A、M、E 和 D，简称 IgG、IgA、IgM、IgE、和 IgD。这五类免疫球蛋白还可分为若干亚型。

免疫球蛋白的基本结构都是以双硫键连接的两对相同的多肽链组成。其中短的一对叫轻链，长的一对叫重链。每条轻链或重链又可分成两部分。在多肽链的 C 端，轻链的二分之一与重链的三分之二部分为不变区，该区的氨基酸排列顺序比较恒定。在 N 端轻链的另一二分之一与重链的三分之一部分，氨基酸的排列顺序可随免疫球蛋白种类的不同而有所变化，这部分叫可变区，是抗体的活性部分，即为与特异性抗原相结合的部位。抗体的多样化、特异性以及各种免疫球蛋白的血清学特异性，均在此区反映出来。

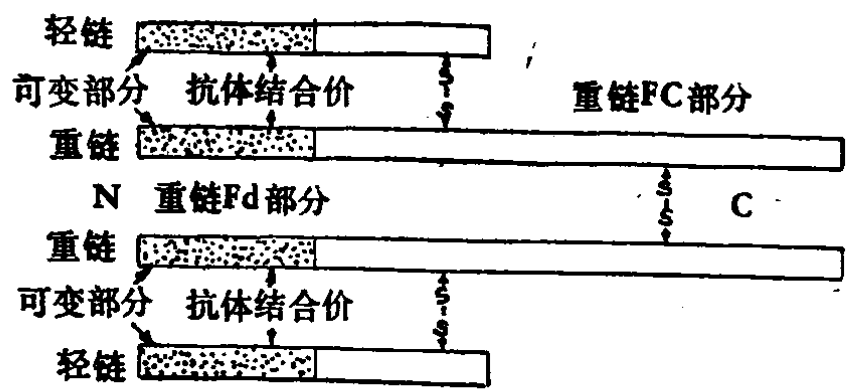


图 1 IgG 结构模式图

两条相同的重链通过双硫键和非共价键连接起来，从而

形成 Y 形；两条相同的轻链通过双硫键连接在 Y 形的两侧，故免疫球蛋白均为对称的分子。IgG、IgD 和 IgE 分子中只含有一个 Y 形结构，血清型 IgA 仅有一个 Y 形结构，分泌型 IgA 含有两个 Y 形结构，IgM 则含有五个 Y 形结构。

传统上对变态反应机理解释是以组织胺学说为基础的。近十余年来，由于各学科特别是生物科学已深入到亚细胞结构和分子水平，药理学从整个器官和组织水平来研究药物与机体的相互作用，迅速地发展到分子药理学和免疫学阶段。这些学科的进展，就有可能不但定性地，并且还定量地阐明了药物与机体过敏反应的关系。1963 年盖尔 (Gell) 与康木拜斯 (Coombs) 在过去将变态反应分为速发和迟发两型的基础上，把变态反应分为四型：第 I 型为特应性或速发性过敏反应 (Anaphylactic Type 或 Immediate Type)；第 II 型为细胞溶解或细胞毒性型反应 (Cytolytic Type 或 Cytotoxic Type)；第 III 型为血管炎型或免疫复合物型反应 (Arthus Type 或 Immune complex Type)；第 IV 型为迟发型过敏反应 (Delayed hypersensitivity Type)。这种分类方法可将各类药物过敏反应解释得比较清楚。最近对盖尔等的分类法中又补充了两型，共分为六型，现已为大多数学者所采用。但是任何分类都不是截然的，有时相互有联系。临床变态反应性疾病，常是以某一型反应为主，同时可伴有其他型反应，很少单一型发病者。现按四类分型简介如下：

第 I 型：此型是人们认识得最早的一型变态反应。近一、二十年免疫球蛋白组织化学研究的进展，已经确知大多数参与人体过敏反应的抗体——反应素 (Reagin) 属于免疫球蛋白 E (IgE) 族抗体，在正常人血液中含量极少，每毫升