

药物引发的 疾病

晓华 编著

藥

药物引发的疾病

晓 华 编著

中国华侨出版社

(京) 新登字 190 号

药物引发的疾病

晓 华 编著

出版者 中国华侨出版社

北京市朝阳区门内大街 130 号

(邮政编码: 100010)

经销者 新华书店总店北京发行所

印刷者 水利电力出版社印刷厂

开 本 787×1092 毫米 32 开本

字 数 177 千字 9.25 印张

版 次 1993 年 4 月第 1 版

印 次 1993 年 4 月第 1 次印刷

印 数 1-5000 册

书 号: ISBN7-80074-368-3 / R · 10

定 价: 4.60 元

前 言

水能载舟，亦能覆舟。

随着药物种类的日益增多，随着人们对药物的广泛使用，随着医学科学的不断发展，药物的不良反应也愈来愈受到人们的普遍关注，其研究业已成为医学领域里不可忽略的重要组成部分。

不少中外专家早已指出，几乎所有药物都会引起程度不同的不良反应。关于药物不良反应的准确定义，世界卫生组织（WHO）是这样解释的：为了预防、诊断、治疗人的疾病，改善人的生理机能而给以正常剂量的药品所出现的任何有害的不受欢迎的反应。但是，在文献中特别是在国内的药物文献中，人们常常把有意或无意的用药过量而产生的毒化作用也囊括在其中。照此习惯的划分，药物的不良反应即包括药源性疾病、药物所引起的副作用、毒性反应、过敏反应及继发反应等一切与药物有关的有害反应。

按照常规，药物在临床使用前都曾经过严格的试验过程。

但是，由于人体的个体差异等诸多因素，导致了药物不良反应的必然发生。通常人们将药物不良反应分为两大类型：A型为药物药理作用增强所致的不良反应，一般与剂量有关，发生率高，死亡率低；B型则与正常药理无关，较难预测，发生率低，死亡率较高。

对于药物不良反应之现状，由于国内尚未建立登记制度，国际上监测网络也仅仅覆盖一些发达国家，尚无一个完整的确切的统计数字。但是，从一些零星的资料，仍可窥一斑而知全豹，看到问题的严重性。据有的学者统计，国内1977—1981年的32种医药期刊上共披露3459件药物诱发的疾病。仅再生障碍性贫血一个病种，华中某医学院报告的130例中，继发性占53.1%，西北某医学院报告的61例中，明确为药物所致竟占39.1—60.8%。也就是说这191名再生障碍性贫血患者中，有近一半人是药物所致。开展药物不良反应监测的发达国家有较为准确的统计：美国月平均药物诱发疾病1000件；英国月平均药物诱发疾病为350件；日本登记在册的药物诱发疾病月平均近百件。由于药物不良反应而住院的病人占入院病人总数的3%，住院病人中又有15—30%的病人因药物不良反应而延长了出院时间或导致死亡。那么国内呢？虽无准确统计，在我们这个“公费”医疗、吃药“多多益善”的国度，反应的比率想来不会低于国外的水平。若照此推算，国内因药物不良反应而导致健康受到损害、生活受到影响的患者将是一个多么庞大的数字！

事实上整个世界都曾被“灵丹妙药”蒙在鼓里，只知其

治病驱邪，不知其给人体带来不良反应。有意思的是正是帮助人类顺利繁衍的药物，敲响了提示人们警惕药物可能给人类带来毁灭性灾难的警钟。1963年，国际上因许多怀孕妇女服用“反应停”造成畸形胎儿出生，才如梦初醒。1965年5月，世界卫生组织通过决议，号召各成员国建立药品监控制度，收集药品的不良反应。1968年，国际药品不良反应监察研究中心正式成立。该中心与20多个国家建立收集和交换情报的网络。从这些机构的工作可以看出，药物不良反应的程度较之人们没有充分注意，调查和掌握时的情况更为严峻。也正是这一严峻的现实，促使了这些国家的监察机构迅速运转，不断完善。

瑞典：卫生部药政局专设药品不良反应科，11名药物专家组成了药品不良反应委员会作为药政局的顾问。该委员会每3个月召开一次会议，汇总有关药品不良反应的报告，决定给医药人员阅读哪些药品不良反应情况资料，向药政局呈报有严重不良反应的药物的淘汰报告。该局已在全国1.3万名医生中建立起约占6—8%的医生参加的自愿报告系统，每年可收到1.3万份有关药物不良反应的报告。

日本：药务局内设置药品安全处，负责收集分析国内外药品不良反应的情报。并有一个由26名基础医学和临床药学专家组成的药品不良反应调查委员会，负责审查有关的报告，向厚生省提出停止使用、销售某种药品的建议。厚生省在全国指定829个大型医院为药品不良反应监控医院，每年可以从这些医院收到300—500份报告书。同时还指定了2477个

社会药房作为监控点，收集非处方药物的不良反应。此外，厚生省还每两月一次向监控医院或药房提供不良反应药物的情报，并办有一份专业性杂志《医药品副作用情报》。

美国：1979年颁布执行的《药品、食品、化妆品法规》中规定了药物不良反应报告系统等制度，用法律的形式规定了所有医生一旦发现药品的不良反应，必须立即报告。

可以说，药物的不良反应在发达国家已被提到与健康息息相关的重要位置，并且有越来越多的国家意识到这个问题的严重性。从某种意义上来说，对于药物不良反应的关注、研究和处理，标志着这个国家的医疗事业和民众的健康水准。

虽然目前我国尚未建立起完整的药物不良反应的监控组织，但是广大医务工作者已经在这个领域进行了积极的有效的的工作。各种医药杂志都十分重视药物不良反应的报道和情报交流，大批的医务工作者自觉地承担起对药物不良反应的监控工作，并写出大量的报告和研讨文章，较为详尽地介绍了药物诱发的主要疾病和常用药物的种种不良反应。本书对主要器官如肝、肾、肺、心血管等系统的药源性疾病的发病机理也作了扼要的介绍。特别是对人们习惯认为的“有病治病，无病防病”的中药，包括中成药的毒副作用等不良反应，也作了较为全面的介绍。对中西药合用的禁忌，也作了有益的探讨。同时，为了便于观察和发现，对于药物引起的不良反应的临床表现，也作了陈述，有的还引用了例证，以便使读者有较为详尽的了解。鉴于有的药源性疾病和药物的毒副作用难以截然分开，也为了便于阅读、查找，按照文献习惯，

将它们统为一个章节，仅供读者参考、借鉴。

较之使用药物治疗疾病的历史，人类对药物不良反应的研究就显得时间过于短暂了。这里，或许不乏一管之见，但一个问题从几个方面论述，尚难辩孰高孰低，因而有待从药理学的角度深入论证。希望始于足下，希望就在前方。

目 录

前 言.....	(1)
第一章 药源性疾病.....	(1)
一、药物引起的肝损害.....	(1)
二、药物引起的肾损害.....	(6)
三、药物引起的肺损害	(11)
四、药物引起的心血管损害	(15)
五、药物引起的胃损害	(26)
六、药物引起的高血压	(31)
七、药物引起的眼损害	(35)
八、药物引起的耳损害	(39)
九、药物引起的发热	(41)
十、药物引起的血液疾病	(52)
十一、药物引起的药疹	(59)
十二、药物引起的神经损害	(64)
十三、药物对胎儿的影响	(79)

十四、药物引起的性功能损害	(82)
第二章 中药的不良反应	(91)
一、中成药可引起的药源性疾病	(93)
二、单味中药可引起的不良反应	(98)
三、中药方剂可引起的不良反应	(100)
四、可引起过敏反应的药物及疹型	(102)
五、具有肝毒性的中草药	(106)
六、可诱发血液疾病的中药	(109)
七、含剧毒的中药毒性反应及处理	(116)
八、中草药的症候禁忌	(123)
九、人参的副作用	(126)
十、云南白药的不良反应	(130)
十一、33 种中成药引起的不良反应例证	(134)
第三章 不宜配伍合用的中西药	(162)
一、因在胃肠道相互作用不宜同服的	(162)
二、因药物代谢方面的作用不宜同服的	(164)
三、因药物分布方面相互作用不宜同服的	(165)
四、因药物排泄方面相互作用不宜同服的	(166)
五、因药效学上相互作用不宜同服的	(166)
六、不宜与含碱性中成药合用的	(167)
七、不宜与感昌宁等含鞣质类中药合用的	(169)
八、不宜与含甙类中药合用的	(170)

九、不宜与含有机酸中药合用的·····	(171)
十、不宜与药酒类合用的·····	(172)
十一、不宜与人参等含激素成分中药合用的·····	(173)
十二、不宜与含金属化合物中药合用的·····	(173)
十三、不宜与甘草类药合用的·····	(174)
十四、易产生酸碱化学反应的中西药·····	(175)
十五、易形成难溶性络合物的中西药·····	(176)
十六、易造成沉淀的中成药·····	(176)
十七、易失去活性助消化作用的中西药·····	(177)
十八、中药的泻下药与西药的抗胆碱药·····	(178)
十九、含糖中药与降糖西药·····	(178)
二十、易产生直接物理或化学反应作用的药·····	(179)
二十一、易产生药理性拮抗作用的药·····	(181)
二十二、增加毒副作用的药·····	(181)
二十三、中西药不合理配伍例证·····	(184)

第四章 用药常识····· (188)

一、婴幼儿用药注意事项·····	(188)
二、乳母、孕妇用药及避孕药·····	(191)
三、老年人用药注意事项·····	(203)
四、若干病症用药注意事项·····	(214)
五、服用维生素注意事项·····	(227)
六、服用中药注意事项·····	(237)
七、药物与饮食及其它·····	(262)

第 一 章

药 源 性 疾 病

一、药物引起的肝损害

肝脏是药物代谢的主要器官。大多数药物均系在肝内进行氧化、还原、水解、羟化、脱巯基和脱羧基、排出等代谢过程。即药物进入人体后必须通过肝脏的肝细胞摄取药物，经肝内代谢，再由胆道系统中排泄。这使肝脏与药物有着十分密切的关系，也决定了肝脏易受到药物损害。

药物致使肝脏受到损害的发病机理，目前比较公认的有以下几种说法：1、药物直接毒害肝细胞，通过药物的毒性代谢物同肝细胞大分子蛋白质共价结合，致使肝细胞坏死；2、干扰肝胆红质代谢的某一环节；3、药物通过免疫复合体，产生变态反应性病变；4、抑制肝细胞对蛋白质的合成；5、药

酶被诱导，加速药物本身的代谢，加速其本身及其它药物的代谢作用；6、因特定的年龄、发育情况、机体特异性招致药物肝损的反应。也有的学者认为主要是三大因素：一是肝脏的微粒体内混合功能氧化酶（细胞色素 P_{450} ）可使药物的药理作用降低或缩短，但亦可在脂溶性化合物转变为水溶性化合物时，产生对肝脏有高度反应性的有毒代谢产物；二是患者的性别、年龄、基因结构和肝脏疾病等诸多机体的差异所引起的反应；三是患者饮酒、吸烟、饮食、营养乃至吸收的其他药品所造成的外界因素。

药物性肝病的临床表现：大多数病例在发病初期有食欲不振、恶心、呕吐、全身倦怠、腹痛、搔痒感等现象，也有的发热、关节痛、皮疹等过敏反应症状。它又可分为肝细胞型，即乏力、恶心等症状，生化方面 SGPT 高值（300—400K.U），硷性磷酸酶值增高，絮状试验阳性。淤胆型，出现黄疸、搔痒、腹痛等，类似肝外胆道阻塞征象。生化方面有轻度升高（<300K.U），少数出现阳性絮状反应，胆固醇值一般均有增高。如同时伴有门脉类症时，硷性磷酸酶值可超逾正常值4倍以上。混合型即兼有上述两种类型的临床和生化方面的表现。

根据在光镜下的病理变化，药物性肝损害分为六型：

1、胆汁郁滞型。以肝细胆管、微胆管内胆栓为代表的胆汁郁滞症为主，也可有一些肝细胞损害和细胞浸润。

2、肝炎型。与病毒性肝炎的肝组织病理变化相似，见有肝细胞坏死、变性、枯否氏细胞增殖和细胞浸润等多种变化。

3、混合型。兼有肝炎和胆汁郁滞的病理表现。

4、非特异反应性肝炎。主要是细胞浸润，几乎不见肝细胞的变性、坏死和枯否细胞增殖。

5、细胆管炎型。见有细胆管的变化及其所在部位的叶间细胞反应。

6、肝细胞损害型。主要是肝细胞的变性和脂肪变等，无叶间细胞浸润。

易造成肝损害的药物：

抗生素药物：青霉素、红霉素、先锋霉素Ⅳ、氯霉素、氯林古霉素、利福平、磺胺类、二性霉素乙、灰黄霉素，都可能诱发过敏反应。四环素则可造成肝脏毒性过敏反应。它们可以引起胆汁郁滞型或肝炎型或混合型的肝损害。有的药物甚至可诱发三种不同病型的任何一种。

解热镇痛药：水杨酸钠、扑热息痛、氨基匹林、氟灭酸、甲灭酸、炎痛静、羟基保泰松、保泰松、消炎痛、布洛芬，均可能引起过敏反应，造成胆汁郁滞型或肝炎型病型。阿斯匹林、非那亚汀若过量给药，则可造成肝炎型病型。

循环系统药物：甲基多巴、心得平、利尿酸易引起过敏反应；安妥明易使转氨酶异常，可造成肝炎型或胆汁郁滞型肝损害。

神经系统药物：硝基安定、苯妥因钠、三甲双酮、吐来抗、氯丙嗪、安定、三氟吡啦嗪、奋乃静、利眠宁、安坦、泰尔登、甲派氯丙嗪，可因过敏反应而导致肝炎型或胆汁郁滞型肝损害。苯巴比妥可因酶诱导造成肝损害。

此外，内分泌药物优降糖、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、丙基硫氧嘧啶、甲基睾丸素、醋酸考的松；抗结核药物异烟肼、对氨基水杨酸，都可造成肝炎型或胆汁郁滞型等不同程度的肝损害。

国内有的学者提出，常见易致肝损害的药物达 11 类 200 多种。这 11 类药物是：抗生素与磺胺类；解热镇痛药与抗风湿药；抗结核药与抗麻风药；安定药与抗癫痫药；抗寄生虫病药；抗癌药与免疫抑制剂；激素与内分泌病用药；心血管病用药；麻醉药；金属药物；中药及其它。由于尚未建立全面、完整的药物不良反应登记制度，还难以科学、准确、系统地反映上述药物不良反应的状况。还有文献报道的常用的可导致肝损害药物的具体情况如下：

红霉素，肝损害常在服药后 10—14 天发生，发生率达 2~4%，主要是胆汁淤滞，亦有肝细胞损害。

四环素，偶见致坏死性脂肪肝，故孕妇、肝功能不良者忌用。对于肾功能减退的患者，由于四环素半衰期显著延长，药物在体内大量积聚，也易引起肝损害。

氯霉素，偶见肝细胞性黄疸。

磺胺类，可引起黄疸，对肝脏的损害是药物的直接毒性作用过敏，可以发生局灶性或弥漫性肝坏死。此种现象在应用氨苯磺胺时较多。

氯丙嗪，患者中 1% 发生淤疸型黄疸。10% 首次服用后发生黄疸患者的潜伏期为 1—4 周。

保泰松，黄疸发生率有的统计为 1%，也有的统计为

0.5%。

扑热息痛，美国曾报道 2 例服药后死于肝功衰竭。国内报道，血液浓度超逾 300 μ g/ml 时，能严重损害肝脏。若与乙醇同时应用对肝脏的毒性更为严重。

阿斯匹林，致肝肿大，黄疸，转氨酶增高，大都与剂量有关。

氟灭酸，小于 1% 的黄疸发生率，但有致肝坏死的危险。

利福平，肝功能异常在服药后的 2—137 天中出现。若与异菸肼合用，愈加剧对肝脏的损害。

异烟肼，0.1—1% 的黄疸发生率，转氨酶升高者达 10~20%，停药后能恢复。损害属肝细胞性。

对氨基水杨酸，服药后 0.3~5% 的患者可过敏，其中转氨酶升高者达 4%，可致肝损害。

甲基多巴，转氨酶升高者达 5%，黄疸者不足 1%。

安妥明，长期服用可见肝功絮状试验异常，转氨酶升高。

氯丙嗪，出现黄疸者可达 5% 左右，个别患者停药后仍长期不愈。

预防药物性肝损害的办法是：一是小剂量，少药种，短疗程；二是多观察，定期检查；三是对于非用不可的有损肝脏的药物，可同时服用保肝药物。

二、药物引起的肾损害

有的文献认为，急性肾功能衰竭中约 5~20% 系药物或化学物品引起。确切的药物性肾损害的数字尚未确定。已知药物引起肾损害的部位是：肾血管系统、肾小球、近端肾小管、亨利氏袢——远端小管、集合管以及包含这些部位肾髓质的间质。

关于药物性肾损害的发生机理，有的学者认为是因为以下四个原因：1、由于不少药物是在肾小球滤过，在肾小管进行浓缩，肾小管内药物浓度上升，损害肾小管，形成药物对肾组织的直接损害。2、药物过敏反应侵犯肾小球内皮细胞表面、动脉、小动脉壁以及肾小球毛细管，引起肾小球炎、间质性肾炎，形成过敏反应或免疫反应。3、因药物引起血压下降休克和脱水等，造成肾血流量的减少出现缺氧而引起的肾损害。4、药物造成尿结晶引起的尿路闭塞和溶血等继发肾脏损害。

也有的学者认为药物产生肾脏损害的机制较为复杂，归纳为五种发病机理：1、药物导致机体内水及盐类丢失——肾前性作用；2、药物性阻塞性肾病；3、药物性肾脏变态反应和免疫性损害；4、药物性肾小管和肾间质损害；5、止痛药性肾病。

引起肾损害的主要常用药物：