

药品不良反应与合理用药系列丛书

肾脏风湿免疫性疾病专辑

主编 张 浩 许韩师



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

药品不良反应与合理用药系列丛书

肾脏风湿免疫性疾病专辑

主 编 张 浩 许韩师

副主编 易 斌 叶玉津 王建文 邱 茜

编 者 (以姓氏笔画为序)

王建文 (中南大学湘雅三医院)

叶玉津 (中山大学附属第一医院)

刘 妍 (中南大学湘雅三医院)

刘 骏 (中南大学湘雅三医院)

刘 鹏 (中山大学附属第一医院)

刘纪实 (中南大学湘雅三医院)

江 沁 (中山大学附属第一医院)

许韩师 (中山大学附属第一医院)

孙 剑 (中南大学湘雅三医院)

李 昊 (中山大学附属第一医院)

李谦华 (中山大学孙逸仙纪念医院)

杨岫岩 (中山大学附属第一医院)

杨彦龙 (中山大学附属第一医院)

连 帆 (中山大学附属第一医院)

肖游君 (中山大学附属第一医院)

邱 茜 (中山大学附属第一医院)

张 柯 (中南大学湘雅三医院)

张 浩 (中南大学湘雅三医院)

张显明 (中南大学湘雅三医院)

陈少贞 (中山大学附属第一医院)

陈冬莹 (中山大学附属第一医院)

林昌松 (广州中医药大学第一附属医院)

林浩博 (中山大学附属第一医院)

易 斌 (中南大学湘雅三医院)

季 迎 (中南大学湘雅三医院)

胡 静 (中南大学湘雅三医院)

袁金忠 (中南大学湘雅三医院)

桂 明 (中南大学湘雅三医院)

徐 婷 (中山大学附属第一医院)

黄 婧 (中南大学湘雅三医院)

董光富 (广东省人民医院)

戴 冽 (中山大学孙逸仙纪念医院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药品不良反应与合理用药系列丛书. 肾脏风湿免疫性疾病专辑 / 张浩, 许韩师主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013

ISBN 978-7-117-17788-7

I. ①药… II. ①张…②许… III. ①药物副作用
②用药法③风湿病-药物副作用④风湿病-用药法
IV. ① R961 ② R452 ③ R593.21

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 198694 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

药品不良反应与合理用药系列丛书 肾脏风湿免疫性疾病专辑

主 编: 张 浩 许韩师

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 15

字 数: 277 千字

版 次: 2013 年 9 月第 1 版 2013 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17788-7/R · 17789

定 价: 35.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前 言

随着医学科学的发展，我们对肾脏疾病和风湿免疫性疾病的认识逐渐加深，早期干预和综合治疗成为公认的治疗策略。传统的中药提取成分、经典的化学药物、全新的生物制剂都在肾病和风湿免疫性疾病的治疗中占据重要的地位。如何选择联合治疗方案，平衡使用新药与老药、化学药和中药，使治疗效果最大化，是当前临床工作者关注的焦点。

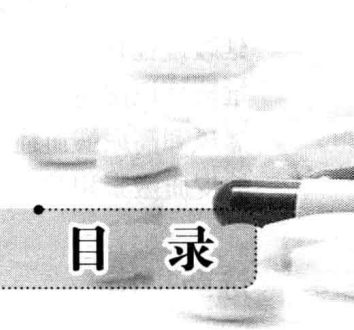
为指导临床安全合理用药，减少和避免药品不良反应的发生，我们在《药品不良反应与合理用药系列丛书》编辑委员会的组织下，邀请国内同行专家，从临床实践出发，参考了国内外最新文献资料，精心编写了本丛书的肾脏风湿免疫性疾病分册。

本册书以深入浅出、通俗易懂的语言，对治疗肾脏风湿免疫性疾病的药物分以下几个专题进行了详细的阐述：药品不良反应、名医谈病、选药指南、特殊人群用药、药物联用利弊、用药宝典、医疗保健。本书既可以作为临床工作者的参考书，同时也对肾脏风湿免疫性疾病患者有一定的指导价值。

限于编者水平，尽管前期进行了大量的工作，也难免有所疏漏，敬请读者批评指正。

张 浩 许韩师

2013 年 5 月



目 录

药品不良反应

糖皮质激素的不合理使用及危害·····	1
激素不良反应的防治措施·····	3
药物不良反应的案例报告·····	9
免疫抑制剂的毒副作用及其预防对策·····	12
糖皮质激素的副作用及其应对策略·····	17
重视抗风湿中药的不良反应·····	22

名医谈病

肾病综合征免疫治疗新策略·····	25
急性肾衰竭的治疗策略·····	29
IgA 肾病的治疗策略·····	33
泌尿系感染的药物治疗原则·····	37
糖尿病肾病的治疗·····	42
造影剂肾病·····	46
马兜铃酸肾病的诊治·····	49
“非感染非肿瘤性炎症”的诊治思路·····	52
类风湿关节炎的诊断和现代治疗·····	61
重视痛风的降尿酸治疗·····	66
结缔组织病相关肺动脉高压的综合治疗·····	69
IgG4 相关疾病·····	76

痛风的分期分型辨证治疗·····	82
延缓慢性肾衰竭的治疗进展·····	87
难治性风湿免疫性疾病治疗新武器——干细胞治疗·····	91
痛风和高尿酸血症的诊治进展·····	94
糖皮质激素相关骨质疏松的防治新进展·····	98

选药指南

如何选择肾性高血压的治疗药物·····	103
慢性肾衰竭患者如何应用抗贫血药物·····	107
利尿药在慢性肾脏病中的应用·····	110
免疫抑制剂的服用及注意事项·····	114
抗风湿药物合理应用中应注意的问题和对策·····	120
使用非甾体类抗炎药应注意的事项·····	122
抗疟药羟氯喹的新作用·····	125

特殊人群用药

老年肾病患者的降压治疗要慎重·····	131
老年肾病患者使用激素的注意事项·····	134
妊娠期与哺乳期肾脏病患者的合理用药·····	139
合并胃肠道损害的风湿病患者的用药原则·····	143
妊娠期患者如何选用抗风湿药物·····	149
老年患者使用抗风湿药物的注意事项·····	152
系统性红斑狼疮的妊娠管理·····	155

药物联用利弊

慢性肾脏病治疗药物的相互作用·····	159
食物与中药之间的相互作用·····	163
风湿病治疗时与其他系统药物间的相互作用和配伍禁忌·····	167
风湿免疫性疾病治疗中常见的药物 - 食物相互作用·····	171
风湿科常用药物联合用药的注意事项·····	175

用药宝典

肾脏病的非处方用药·····	181
风湿免疫性疾病非处方用药和家庭备药常识·····	184
保健食品不能代替药品·····	189

医疗保健

关于肾脏风湿免疫性疾病的问答·····	191
慢性肾脏病患者的饮食治疗·····	194
慢性肾脏病患者的自我管理·····	197
慢性肾脏病患者能否运动·····	203
肾脏的排毒减毒功能·····	206
尿毒症患者的社会心理问题·····	209
类风湿关节炎的康复保健·····	212
强直性脊柱炎的康复·····	218
骨关节炎的康复·····	222
痛风和高尿酸的饮食控制·····	225
系统性红斑狼疮患者的心理剖析·····	227



药品不良反应

糖皮质激素的不合理使用及危害

中山大学附属第一医院 陈冬莹

糖皮质激素具有抗炎、抗毒、抗过敏、抗休克四大药理作用，可迅速改善症状，在临床上应用十分广泛。但是在临床工作中往往仅重视了糖皮质激素的药理作用，而忽视了其对机体各组织系统的影响以及不良反应，在使用中出现了一些误区，以下将分别阐述。

一、将糖皮质激素当成退热药使用

由于糖皮质激素能抑制致热原的释放，直接作用于下丘脑的体温调节中枢，故一些医生对于临床上发热的患者，在未诊断明确的情况下即盲目使用糖皮质激素降温，最常见的使用方法是将糖皮质激素加入抗生素中同时使用。其结果是病因未明热先退，易延误诊治；而对某些感染性疾病引起的发热可能导致感染的加重。

二、将糖皮质激素作为止痒剂使用

由于糖皮质激素有抗过敏与抗炎作用，能改善毛细血管的通透性，减少组胺或毒素对皮肤的刺激，对变态反应、急性湿疹等皮肤病有较好的减轻症状或治疗作用，是皮肤科最常使用的外用药物。因此，凡遇皮肤瘙痒患者就诊，在未诊断明确的情况下一律使用糖皮质激素，使得一些不适宜使用糖皮质激素治疗的皮肤病也用糖皮质激素，从而造成了误诊误治或导致出现糖皮质激素的不良反应，使用不当甚至会使皮肤萎缩干裂、毛细血管扩张，出现深红色斑、丘疹、渗液、溃疡、脱屑、多毛症及皮炎等不良反应。

三、将糖皮质激素当作关节痛的止痛药使用

由于糖皮质激素的抗炎作用，在炎症性关节炎中使用糖皮质激素（尤其是急性期），确能明显减轻肿胀，缓解症状，对此类患者的关节痛确有明显的“止痛、消肿”效果，因此有医生每遇关节痛患者就诊，既不查明病因，也不分病情急缓，均常规使用糖皮质激素，造成不良反应。

四、用于预防输液反应

部分医师习惯在静脉滴注或静脉注射液中加入地塞米松、氢化可的松等药物，认为可以利用其抗过敏作用，预防和减轻输液反应。其本身不但不能起到预防输液反应的作用，长期大量使用反而易造成不良反应。

五、滥用于慢性疾病

类风湿关节炎等结缔组织病、肾病综合征、其他自身免疫性疾病的病程较长，需长期治疗，故滥用情况尤为突出。部分医生对此类慢性疾病中糖皮质激素减量的规律掌握不足，出现“敢用而不敢减”的情况，害怕减量后出现疾病的复发，因而给患者长期大量使用糖皮质激素，易造成显著的副作用出现。

六、给药途径不合理

对于支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病等呼吸道疾病或过敏性鼻炎等疾病，一般都注射或口服给药，其他剂型用得较少，不使用吸入剂型。

七、激素类型选择不合理

对于自身免疫性疾病的治疗，往往选用长效的激素如地塞米松，或短效激素氢化可的松。长期使用前者易造成对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制，停药后易出现肾上腺皮质功能不全；而短效的糖皮质激素抗炎效力弱，作用时间短，也不适宜用于治疗慢性的自身免疫性疾病。

八、治疗自身免疫性疾病时糖皮质激素的使用时间不合理

在临床上可见对于长期服用糖皮质激素的患者一日三次给药的现象。根据人体激素分泌的生理曲线特征，凌晨1时至2时是激素水平的低谷，早上8时是激素水平的高峰，用药的原则是尽量不破坏糖皮质激素分泌的生理规律，若打算长期使用糖皮质激素，可在每日激素分泌的高峰（早晨8时）给予顿服糖皮质激素，以尽量减少副作用。

九、反复肌肉注射“超长效”激素治疗炎症性关节炎

临床上常常遇见一些炎症性关节炎患者，例如类风湿关节炎、强直性脊柱炎、未分化关节炎、结缔组织病的关节炎患者，曾经反复肌肉注射泰必治（地塞米松和保泰松的复方制剂）、曲安奈德、得宝松（有效成分为倍他米松）或利美达松（有效成分为地塞米松）治疗。这些超长效的激素疗效可维持1个月左右，既方便用药，又可维持疗效。但是体内糖皮质激素分泌的生理曲线也被抑制，停药后可出现糖皮质功能不全。因此，对于炎症性关节炎不主张长期使用超长效的糖皮质激素，而对于寡关节受累的顽固性滑膜炎，关节腔内注射1~2次得宝松有利于减轻滑膜炎症，但亦不主张反复使用。

激素不良反应的防治措施

中南大学湘雅三医院 桂 明 刘纪实

免疫异常是众多肾脏疾病的重要发病机制，免疫调节或免疫抑制是治疗这些肾脏疾病的重要方法。自1935年第一个糖皮质激素“可的松”发现以来，糖皮质激素的种类不断增多，由于它们确切而强大的抗炎和免疫抑制作用，在肾脏病临床治疗中的应用十分广泛。

应用糖皮质激素的最大顾虑是其副作用和并发症。临床上，糖皮质激素治疗的副作用和并发症主要与剂量、给药方法、停药方法不当、疗程长短、患者年龄及疾病的性质等因素有关。其中最主要来自大剂量长期用药和不当停药两方面。

一、副作用、并发症及其防治

1. 诱发或加重感染 由于糖皮质激素具有较强的抗炎和免疫抑制作用，因此长期应用可使机体的防御功能降低，易诱发各种感染或使潜在的病灶扩散。常见有：①结核病灶的复燃和扩散。②继发金黄色葡萄球菌和真菌感染，甚至发展成细菌或真菌性败血症。③使水痘、牛痘接种和单纯疱疹等病毒感染病情加重。④促使隐性疟疾和阿米巴病播散。感染症状往往被糖皮质激素的抗炎作用所掩盖。

在糖皮质激素治疗前应常规作胸透或胸片检查以排除肺结核。在已知患有感染的患者开始糖皮质激素治疗时必须满足以下的前提：①糖皮质激素是非用不可的手段。②病原菌已经明确，而且又具备有效的抗生素治疗。在应用糖皮质激素的过程中应密切观察并警惕感染的发生。一旦出现感染，需即

刻查清感染的性质，选择敏感药物，予以足量治疗，达到迅速控制，并同时撤减糖皮质激素的用量。

2. 消化系统并发症 大剂量糖皮质激素抑制胃肠道前列腺素合成，促进胃酸和胃泌素分泌，抑制胃黏液分泌，降低黏膜的屏障作用，阻碍组织修复，干扰胆汁酸盐的代谢，促进溃疡形成（类固醇性溃疡），并可诱发黏膜糜烂及出血，亦可使原有消化性溃疡加重，两者均可进一步发展，引起出血和穿孔。

治疗与一般消化性溃疡及其并发症相同。为防止胃部并发症，对大剂量、长疗程应用糖皮质激素者，特别是有溃疡病病史者应同时给予保护胃黏膜和（或）制酸的药物。

3. 类库欣综合征 长期使用糖皮质激素可引起类库欣综合征，主要表现为满月脸、高血脂、向心性肥胖、紫纹、痤疮、糖尿病倾向、高血压、骨质疏松等。

为减少库欣综合征的发生，可采用局部用药（如支气管哮喘患者可用气雾吸入法，类风湿关节炎可用关节腔内注射法），以减少对全身的副作用。必须全身使用者宜采用隔日给药法。需要注意的是，吸入高剂量的糖皮质激素仍可引起库欣综合征。

4. 中枢神经系统的副作用

（1）行为与精神失常：过量糖皮质激素对中枢神经细胞有一定毒性，可影响睡眠、记忆、行为等各方面的活动，诱发精神失常和行为障碍（无论有无精神病病史）。其发生常与用量有关（泼尼松用量大多在 80mg/d 以上）。减量或停药后症状往往逐渐消失。

（2）癫痫发作：糖皮质激素可诱发癫痫发作。非癫痫患者偶可产生癫痫发作（多见于儿童）。有报道用泼尼松 30mg/d，3 天后即诱发。可用抗癫痫药物防治。

（3）假性脑瘤：长期应用糖皮质激素可使颅内压升高，出现视盘水肿（假性脑瘤），以男性婴儿多见。其发病机制未明，可经逐渐缓慢减量而缓解，但不可突然停药，以防症状反而加重。

5. 运动系统并发症

（1）骨坏死和骨质疏松：无菌性骨坏死常见于股骨头及股骨颈。这种并发症甚至可能出现于短期的糖皮质激素大剂量治疗。骨丢失的程度和糖皮质激素的累积剂量密切相关。如早期应用二膦酸盐制剂（使骨钙素的合成和分泌增多）、脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone, DHEA）和氟化物，可预防骨质疏松的发生。

（2）肌病和肌痛：其特点为肌萎缩和肌无力，常累及臂部屈肌和肩胛肌。

多见于长期使用糖皮质激素（尤其是地塞米松或曲安西龙）的患者。类固醇性肌萎缩可用雄性激素治疗、加强肌肉活动和锻炼也可取得较好效果。

（3）关节病：关节内注射糖皮质激素可引起关节病变，称为糖皮质激素类药物引起的关节病。该副作用较少见，其机制尚不明，一般认为与糖皮质激素致关节软骨代谢障碍有关。

6. 类固醇性糖尿病 多见于长期应用较大剂量糖皮质激素的儿童（泼尼松每日 1~2mg/kg、氢化可的松每日 10mg/kg）或老年患者。也可使已有的糖尿病病情加重，故糖尿病及有糖尿病倾向者为糖皮质激素的禁忌证。早期发现有赖于定期监测血糖和尿糖。

如因病情需要，糖尿病患者必须短期或较长期应用外源性糖皮质激素：儿童糖尿病患者，应增加胰岛素用量；2 型糖尿病者，一般不必改变原有的治疗方案，如口服降糖药不能控制病情或使用的糖皮质激素量较大，疗程较长，一般应改用胰岛素治疗；出现高血糖后虽可不必立即停用糖皮质激素，但应减少用量，缩短疗程，必要时需用胰岛素治疗。

7. 低钾血症 可的松和氢化可的松可引起水盐代谢异常（特别是低钾血症），严重时可引起肌无力、瘫痪，还可引起缺钾性肾病和心律失常，后者可致心脏停搏。

应用糖皮质激素过程中需定期监测电解质，及时纠正电解质紊乱。

8. 对胎儿的影响 在妊娠早期（14 周前）接受大量糖皮质激素，胎儿可发生兔唇、腭裂，甚至心脏和中枢神经系统的异常；妊娠中后期如用大量糖皮质激素可导致流产、早产或死胎。

妊娠 14 周内应避免应用糖皮质激素；妊娠中、后期，应尽量减少糖皮质激素的用量。

9. 生长迟滞 儿童长期使用即使较小剂量的糖皮质激素也可能抑制其生长发育，致生长迟滞。

为避免影响患儿的生长发育，可采用隔日疗法或选用不抑制生长激素分泌的肾上腺皮质激素制剂。使用生长激素可克服这种不良反应。

10. 伤口愈合不良 糖皮质激素干扰或抑制与伤口愈合有关的细胞因子和生长因子的表达，促进蛋白质的分解，抑制成纤维细胞的增殖和瘢痕形成，致使伤口愈合不良。

为促进伤口愈合，应增加蛋白质的摄入量，并加用蛋白质同化激素治疗。

11. 眼部并发症

（1）眼压升高或皮质类固醇青光眼：不论局部和全部用糖皮质激素均可致眼压升高，糖皮质激素对眼压的影响与其种类、用法、时间长短和剂量大小有关。全身用药的眼压反应较小，局部用药反应较大。地塞米松、泼尼松

龙和倍他米松较易发生，可的松、氢化可的松则不易发生反应。浓度高、剂量大，反应较大。因此长期应用糖皮质激素时应经常测眼压和查视野。

(2) 白内障：不论局部和全身用药均可引起白内障。白内障多见于小儿，尤其婴儿敏感性高，此种副作用对儿童的威胁甚于成人。即使减量或停药也往往不能使已经浑浊的晶状体恢复正常的透明度。而且即使停药之后，已经发生的白内障也可能继续发展。因此，对长期使用激素剂量超过 $10 \sim 15\text{mg/d}$ (泼尼松) 的患者应定期到眼科检查，以防出现白内障。

12. 心血管系统的并发症

(1) 脂代谢异常和高血压：长期应用糖皮质激素主要导致血脂异常、高血压，进而加速动脉粥样硬化的发生和发展，诱发潜在的冠状动脉病变，出现心绞痛等。

故高血压、冠心病和脂代谢异常者慎用糖皮质激素，且应低剂量、隔日给药。对长期大剂量使用糖皮质激素的患者需定期检测血钠、血钾和血脂浓度，限制钠盐和高脂肪食物的摄入，并补充钾盐。

(2) 血栓形成：糖皮质激素可促进血液凝固和刺激血小板的产生而发生血栓性静脉炎。可用肝素、低分子右旋糖酐和扩血管剂防治。

(3) 心脏破裂：极少见。糖皮质激素延迟心肌梗死后期心脏瘢痕的形成，增加梗死的心室壁破裂的发生。

13. 其他 糖皮质激素促进卡波西 (Kaposi) 肉瘤的发展。糖皮质激素具有良好的抗过敏作用，但对特异性过敏体质的人也具有致敏性。

二、糖皮质激素治疗的撤减与撤除

应用糖皮质激素治疗后，若病情已获好转，或疗效不确切或出现严重副作用及并发症，必须减量或撤除糖皮质激素。为减少或避免撤药或减量过程中的反应，需酌情选择以下撤停糖皮质激素的方法。

1. 递减剂量 以泼尼松为例，若原来维持量为 20mg/d ，可每 $2 \sim 4$ 周减少约 2.5mg ；当减至 10mg/d 后，减量速度宜缓慢，可每个月减少 1.25mg ；当减至每天维持量接近生理量后 (每天约 5mg)，则更应放慢减量速度 (如每个月减少约 0.75mg)，直至完全停用。

2. 过渡到隔日给药 一般可分为两阶段：①第一阶段，将每天分次给药法改变为每晨一次服药 (一日总量不变) 法；②第二阶段，从每晨一次顿服逐渐转变为两天剂量至隔日晨一次顿服 (每两天总量不变)。隔日给药疗程长短和所需剂量多少取决于病情需要。当病情稳定无须继续糖皮质激素治疗后，可直接完全撤停，一般不必递减剂量缓慢停药。

三、糖皮质激素撤药综合征

1. 撤药综合征 多见于大剂量糖皮质激素治疗后突然停药或撤药速度过快时, 发生率 50%~90%。患者疲乏无力、情绪消沉、发热、恶心、呕吐、关节与肌肉痛(多发生于腓肠肌和股部肌肉, 伴肌肉僵硬及肘、踝关节痛)。此类患者对 ACTH 试验的反应异常。这是由于体内糖皮质激素水平突然下降所致。故在出现撤药综合征或应激时需加用糖皮质激素, 待症状缓解后再缓慢减量。何时停药需依据 ACTH 试验结果而定。部分患者长期使用糖皮质激素可有成瘾性, 可能由于治疗后靶器官对于糖皮质激素的反应性降低, 因而不能适应体内糖皮质激素含量的突然下降。这些患者对 ACTH 试验反应一般良好。但在糖皮质激素减量或完全停药后可引起戒断反应, 表现为不安、情绪消沉、恐惧及全身不适等。可予心理治疗, 安定药物与抗抑郁药亦有一定效果。

2. 医源性肾上腺皮质功能不全 长期大剂量应用糖皮质激素, 可反馈性抑制下丘脑 CRH 和垂体 ACTH 的分泌, 减量过快或突然停药可引起急性肾上腺皮质功能不全。由于外源性糖皮质激素抑制 HPA 轴, 萎缩的肾上腺皮质的应激反应能力下降, 少数患者在遇到严重应激情况时, 可发生肾上腺皮质功能减低危象。在使用糖皮质激素时及停药后 9~12 个月内如遇到感染、手术等各种应激时, 均可能发生此种情况。临床表现与治疗与一般急性肾上腺皮质功能减退症相同。为避免肾上腺皮质功能不全的发生, 应尽量减少每日维持量, 停药过程中应缓慢减量, 并可给予 ACTH 每日 1~2 次, 每次 12.5U 肌肉注射。

凡大剂量、长期应用糖皮质激素者, 不论是治疗中或停药 1 年以后, 遇到应激情况, 皆应临时增加糖皮质激素的用量, 以免发生肾上腺皮质功能减低危象。

3. 反跳现象 指某些疾病经糖皮质激素治疗后症状缓解, 突然停药或减量过快而使原有疾病复发或恶化。这是由于患者对糖皮质激素产生依赖性 or 病情尚未控制, 此时可恢复糖皮质激素的原剂量或加用非甾体抗炎药物, 待症状缓解后再缓慢减量。

四、纤维性肌痛与慢性虚弱综合征

在部分有撤药综合征反应的患者中, 较长期存在多部位的肌肉酸痛或乏力、萎靡、肌无力等表现。经神经肌电图或肌活检证实, 肌肉组织有形态及功能方面的改变。这些患者不能用通常的撤药反应来解释。部分患者可逐渐恢复, 如长期存在, 应检查 HPA 轴功能, 对确有肾上腺皮质功能不足者可用

少量糖皮质激素、非类固醇抗炎药或中药治疗。

五、糖皮质激素与内分泌激素的相互作用

药理剂量的糖皮质激素能降低甲状腺对¹³¹I的摄取、消除和转化，并抑制促甲状腺激素释放激素（TRH）的释放，从而降低促甲状腺激素（TSH）的浓度。甲状腺激素也影响糖皮质激素的消除。甲状腺功能亢进时，皮质醇的灭活加速，皮质醇分泌代偿性增加。生长激素（GH）能促进蛋白质合成，与糖皮质激素的作用相反。但GH能降低肌肉葡萄糖的摄取，升高血糖，增加脂肪细胞的脂解，与糖皮质激素有协同作用。甲状旁腺激素（PTH）能升高血钙，而糖皮质激素降低血钙（原发性甲状旁腺功能亢进引起的高血钙例外）。当血钙降低时，又可刺激PTH的分泌。胰岛素能对抗糖皮质激素的多种作用，如抑制糖原异生和肝糖释放以降低血糖，增加葡萄糖的利用，促进脂肪合成。增加肝糖原沉积的作用与糖皮质激素的作用协同一致。有研究显示，雌激素和植物雌激素均可通过抑制21-羟化酶的活性而减少糖皮质激素的合成，但增加DHEA/DHEA-S的合成。而一些糖皮质激素如曲安奈德等可抑制排卵，地塞米松等可降低血浆雄烯二酮和睾酮的水平。糖皮质激素也有盐皮质激素样作用，能抑制抗利尿激素的释放。

六、糖皮质激素与药物的相互作用

糖皮质激素与扑米酮（扑痫酮）或卡马西平合用，因后两者有酶促作用，使糖皮质激素代谢加速。糖皮质激素与茶碱类合用，可使茶碱代谢加速，血药浓度下降。两者合用时，应适当增加茶碱类药物的剂量。与免疫抑制剂合用，因两者均具有免疫抑制作用，故合用时使免疫抑制作用增强。糖皮质激素的酶促作用能增强环磷酰胺（CTX）在肝脏的氧化，生成免疫抑制作用很强的异环磷酰胺（氯乙基环磷酰胺），故两者常合用于治疗白血病、急进性肾炎等。糖皮质激素与口服抗凝药物合用时可使其作用减弱，故合用时需适当加大抗凝药的剂量。糖皮质激素与降糖药合用，因糖皮质激素可使血糖升高，能降低降糖药物的作用，合用时应适当增加降糖药物的剂量。与非甾体类抗炎药物作用，如与吲哚美辛、阿司匹林合用治疗风湿病时，可增加疗效。但两者均有明显的胃肠刺激作用，故易引起消化性溃疡或出血。糖皮质激素可增加肾小球滤过率和降低肾小管对水的重吸收而降低水杨酸的血药浓度，使其消除加快而降低疗效。糖皮质激素与噻嗪类利尿药、洋地黄类或两性霉素B合用时，均可促使排钾，可发生低钾血症。与洋地黄合用时，可诱发和加重洋地黄中毒，应注意补钾。与苯妥英钠、苯巴比妥等肝药酶诱导剂合用时，可使糖皮质激素代谢加快，血药浓度迅速下降，所以合用时应适当加大糖皮

质激素用量。雌激素可增强糖皮质激素的作用，两者合用时，糖皮质激素应减少原剂量的 $1/3 \sim 1/2$ 。孕激素受体与糖皮质激素受体存在许多类似之处，如两种受体的 DNA 结合的结构域有 86% 的序列同源性，但孕激素对糖皮质激素作用的影响不明。

药物不良反应的案例报告

中南大学湘雅三医院 黄 婧

按照 WHO 国际药物监测合作中心的规定，药物不良反应是指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理功能时，因药物本身的作用或药物间相互作用而产生的与用药目的无关而又不利于患者的各种反应。该定义排除有意或意外的过量用药及用药不当引起的反应。

几乎所有的药物都可引起不良反应，只是反应的程度和发生率不同。随着药品种类的日益增多，药物不良反应的发生率也逐年增加。虽然有些药物不良反应较难避免，但相当一部分是由于临床用药不合理所致。

肾脏是体内药物代谢和排泄的重要器官，常暴露在高浓度的药物中，是药物不良反应中最易受损的脏器之一。随着各种药品的不断问世和药物不同程度的滥用，近年来肾脏药物不良反应发生率呈逐年上升趋势。因此，必须重视肾脏的药物不良反应，并对其进行有效的监测、评估、治疗和预防。

本篇主要总结近年来报道的一些肾脏药物不良反应的案例，包括治疗其他疾病过程中引起的肾脏损伤、治疗肾脏疾病过程中出现的其他副作用。

一、静脉滴注青霉素引起急性肾衰竭

【案例】患者，女，26 岁，因“少尿、水肿、黄疸 2 天”入院。入院前 2 天患者因头部外伤经青霉素皮试阴性后，静脉滴注青霉素钠盐 960 万 U，数小时后出现全身皮肤瘙痒、红色斑丘疹，伴有腰痛、少尿 ($<100\text{ml/d}$)，尿呈酱油色，皮肤黏膜黄染，逐渐出现颜面部及双下肢水肿。无畏寒发热，无尿频尿急，在外院使用碳酸氢钠、呋塞米后仍少尿，门诊查尿常规可见管型，尿蛋白 (+++)，以“急性肾衰竭”收住院。患者 4 个多月前输注青霉素后曾出现类似反应，经血液透析等治疗后痊愈。查体：生命体征平稳，精神萎靡，皮肤黏膜黄染，眼睑轻度水肿。心肺无异常。腹软，肝脾未扪及，右肾区轻度叩痛，双下肢轻度水肿。实验室检查：血红蛋白 71g/L ，白细胞 $8.4 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞 75%，血小板 $13 \times 10^9/\text{L}$ ；尿素氮 10.3mmol/L ，肌酐 $432.2\mu\text{mol/L}$ ，二氧化碳结合力 30.1mmol/L ；天门冬氨酸转氨酶 50.6U/L ，总

胆红素 $39.4\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素 $9.8\mu\text{mol/L}$ ；尿胆原阳性，尿含铁血黄素试验阳性；抗人球蛋白试验阴性。腹部 X 线平片未见阳性结石影。B 超：双肾稍大，轮廓欠清晰，未见输尿管扩张及肾积水。诊断急性肾衰竭（青霉素所致）。立即予以血液透析、利尿、保护肾功能等综合治疗，入院第 6 天进入多尿期。

【讨论】青霉素是很常用的抗菌药，可适用于溶血性链球菌、肺炎链球菌等革兰阳性球菌所致的感染。其主要毒性反应是抑制骨髓造血功能和过敏反应。青霉素引起急性肾衰竭较为少见，发病机制为青霉素过敏反应引起间质性肾炎。一般见于用药 7~14 天后，起病突然，表现为少尿或非少尿型急性肾衰竭，同时伴有全身过敏症状如发热、皮疹、关节疼痛，可有轻度蛋白尿、血尿。病理改变主要为急性间质性肾炎，也可发生急性过敏性血管炎及肾小球肾炎。临床症状、严重程度与药物剂量无关，这些损害大多数是可逆的，但也有部分患者不能完全恢复。本例患者第 1 次使用青霉素时已出现类似反应，说明对于过敏史的重视程度不够，故在用药前应仔细询问患者有无药物过敏史及其他不良反应史。患者在自行购买药物时也需要详细阅读说明书，以避免过敏及其他不良事件的发生。

二、别嘌醇片致严重过敏及肾功能不全

【案例】患者，男，65 岁，既往有多年的痛风病史。半年前患者两脚趾、脚后跟及膝关节轮流肿痛长达两个多月，就诊后开始口服别嘌醇片（每次 0.1g ，3 次/日）。用药 1 个月后症状明显减轻。患者将药量减至 0.15g/d ，分 3 次口服，维持半个月待症状完全好转后停止用药。停药后两天患者开始出现皮疹，1 周时间皮疹迅速扩展至全身乃至头面部，体温高达 $38\sim 39^{\circ}\text{C}$ ，遂住院治疗。入院时患者生命体征平稳，全身皮肤可见密布红色斑丘疹，融合成片状，呈暗红色，无脱屑。浅表淋巴结未及肿大，心肺腹无异常体征。辅助检查：血常规： $\text{WBC } 16.7\times 10^9/\text{L}$ ， $\text{PLT } 211\times 10^9/\text{L}$ ，嗜酸性粒细胞百分比 18%；肾功能：肌酐 $238\mu\text{mol/L}$ ，尿素氮 12.2mmol/L （住院期间复查肾功能肌酐为 $630\mu\text{mol/L}$ ）；胸透（-）；B 超提示双肾囊肿，肝、脾未见异常。住院期间给予抗过敏、预防感染、护肝、碱化尿液、抑制尿酸形成等处理，患者皮疹消退，再次复查肾功能：肌酐 $146\mu\text{mol/L}$ ，尿素氮 10.7mmol/L ，患者康复出院。

【讨论】别嘌醇是治疗痛风的常用药物，可通过抑制黄嘌呤氧化酶使尿酸合成减少，降低血尿酸浓度从而达到减少尿酸盐在骨关节及肾脏的沉着。其代谢产物别黄嘌呤由肾脏排泄，当排泄不畅时易在体内蓄积，产生不良反应。别嘌醇的主要不良反应为皮疹，占别嘌醇各种不良反应的 96.33%。皮疹发生的时间也不尽相同，短者用药后 1~3 天，长者数月后才出现，平均潜伏期