

教案首页

第8次课

授课时间 2007.4.12 教案完成时间: 2007.4.2

课程名称	临床药理学	年 级	2004	专业、层次	本科		
授课教师	葛金芳	专业技术 职 务	讲师	授课方式 (大、小班)	大班	学时	3
授课题目（章，节）		第 14 章 药物不良反应与药源性疾病					
基本教材或主要参考书		1. 临床药理学（第 3 版） 徐叔云主编 2. 基础与临床药理学 姚明辉主编 3. 药物不良相互作用手册 JP.格里芬主编					
教学目的与要求： 1、掌握药物不良反应的定义、分类和发生机制 2、药源性疾病的诊断、处理和监测							
大体内容与时间安排，教学方法： 1、定义、分类和发生机制							

(教案续页)

基 本 内 容	辅助手段和 时间分配
第 1 节 定义、分类和发生机制 一、定义和分类 (一)定义 药物不良反应 是药物在正常用法和用量时由药物引起的有害和不期望产生的反应。包括副作用、毒性反应、依赖性、特异质反应、过敏反应、致畸、致癌和致突变反应。药物不良反应不包括药物过量、药物滥用和治疗错误。 药源性疾病是由药物引起的人体功能或结构的损害，并有临床过程的疾病，其实质是药物不良反应的结果。 药物不良反应是所用药物特有的性质和病人某种决定个体对药物反应方式的先天性和获得性性状之间的相互作用的结果。因此，某些反应主要决定于药物(物理化学性质、剂型、剂量、给药速率和途径)，而另一些反应则主要决定于病人的性状(遗传、生理和病理变异)。 (二)分类 1.根据不良反应与药物剂量有无关系分类 (1)与药物剂量有关(A 型反应)：有些药物不良反应与剂量大小有直接关系，如镇静催眠药引起的中枢神经系统抑制性不良反应随剂量增加而加重，这类反应也称为 A 型反应。A 型反应的严重程度直接与所用药物的剂量成比例，故可根据病人的需要和耐受程度调整剂量而能得到防治。肾脏疾患时，主要经肾脏排泄药物浓度升高；肝脏功能障碍时，主要经肝脏代谢而消除的药物血浆药物浓度升高，均可能促进这些药物不良反应的产生而需减少剂量。A 型不良反应是药物药理学作用的延伸，或者是由药物或其代谢产物引起的毒性作用。A 型反应通常可在动物毒理学研究中发现，成为预测人体可能发生某些不良反应的依据。 (2)与药物剂量无关(B 型反应)：某些药物不良反应与药物剂量无关而被称为B 型不良反应。	40 分钟 重点解释药物不良反应的定义和分类

基 本 内 容	辅助手段和 时间分配
B 型不良反应较少见，发生率低于 5%。这类不良反应由病人的敏感性增高所引起，通常表现为对药物反应发生质的改变。可能是遗传药理学变异引起，或者为获得性药物变态反应。大多数具有遗传药理学基础的反应只能在病人接触药物后才能发现，因而难以在首次用药时预防这类不良反应发生。例如，异烟肼引起的多发性神经病(polyneuropathy) 是由遗传决定的毒性反应，异烟肼主要经乙酰化反应代谢，在慢乙酰化者中，肝脏 N-乙酰基转移酶(NAT2)活性低，易于发生异烟肼神经毒性作用。 区别药物不良反应的分类是治疗和防止不良反应发生的基础。 2. 根据不良反应的性质分类： 1)副作用(side effect)：药物在治疗剂量时与治疗目的无关的药理学作用所引起的反应。例如阿托品在治疗胃肠痉挛时，因抑制唾液腺引起的口干和扩张瞳孔引起的视力模糊。副作用是药物固有的药理学作用所产生的。器官选择作用低，即作用广泛的药物副作用可能会多。 2)毒性作用(toxic effect)：药物剂量过大或用药时间过长对机体产生的有害作用。毒性反应可以是药理学毒性、病理学毒性和基因毒性(基因损伤)。如巴比妥类药物过量引起的中枢神经系统过度抑制是药理学毒性；对乙酰氨基酚引起的肝脏损害是病理学性毒性，而由氮芥的细胞毒性作用引起的机体损伤则是基因毒性的结果。 毒性反应可以表现为急性毒性和慢性毒性，急性毒性多发生在循环、呼吸和中枢神经系统，而慢性毒性多发生在肝脏、肾脏、骨髓、血液和内分泌系统。毒性反应通常与药物的剂量和用药时间有关，故减少剂量或缩短给药时间可以防止毒性反应的发生。而且，如果毒性作用部位的药物浓度没有超过太多，毒性反应一般是可逆的。	

基 本 内 容	辅助手段和 时间分配
3)后遗效应(residual effect): 停药后仍残留在体内的低于最低有效治疗浓度的药物所引起的药物效应称后遗效应。药物的后遗效应可以是短暂的, 如巴比妥类催眠药物在次晨引起的宿醉现象, 或是较持久的, 如长期应用肾上腺皮质激素停药后引起的肾上腺皮质功能减退。 4)依赖性(dependence): 反复使用某种药物后, 如果停药可能出现一系列的症候群, 从而病人强烈要求继续服用以避免因停药而引起的不适, 这种现象称药物依赖性。依赖性可表现为精神依赖性和躯体依赖性。精神依赖性是指反复应用某一药物停药后产生一种强烈要求继续服药, 以达到精神上的欣快。躯体性依赖是在反复用药而停药后引起生理功能的障碍, 发生戒断综合征。中枢作用的药物如镇静药、催眠药、安定药、抗抑郁药、镇痛药、中枢兴奋药和其他能产生精神作用的药物都可能引起依赖性。阿片类药物和物质如吗啡、哌替啶、海洛因和羟考酮等引起依赖性而导致药物滥用已成为严重的社会问题。这类物质的反复应用引起对精神作用的耐受, 因而要不断增加剂量, 并强烈要求继续服用以产生欣快感, 同时避免终止服药的不适。巴比妥类和其他镇静催眠药随着剂量增加而引起镇静、催眠、麻醉、昏迷和死亡, 反复使用可以导致依赖性。巴比妥类药物引起戒断综合征的时间和严重程度与药物的作用时间有关。半衰期为 8~24h 的药物的戒断综合征发生得较快, 而且较严重。半衰期为戒断症状发生得较慢、较轻, 但维持时间较长。半衰期在 96h 以上时, 因其作用发生后逐渐减弱而消失, 故发生戒断症状的可能行减小。作用时间不到 4h 者, 因不能经常服用以维持较高浓度的药物, 因而极少引起。中枢兴奋药如咖啡因、尼古丁、可卡因、苯丙胺等也可引起精神依赖性和生理依赖性, 特别是苯丙胺类药物可以引起典型的戒断综合征, 表现为嗜睡、食欲亢进、精疲力竭。	举例说明

(教案续页)	
基 本 内 容	辅助手段和 时间分配
5) 特异质反应(idiosyncratic reaction): 也称特异反应性(idiosyncrasy) 是药物引起的一类遗传学性异常反应, 发生在有遗传性药物代谢或反应变异的个体, 特异反应性反应在性质上和药物在正常人中引起的反应可能相似, 但这类反应可能表现为或者是对低剂量药物有极高的敏感性, 或者是对大剂量药物极不敏感。例如红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺损者服用伯氨喹时可发生严重的溶血性贫血, 维生素 K 环氧化物还原酶变异者对华法林的抗凝血作用耐受。这些都是遗传决定的异常。 6) 变态反应(allergic reaction): 也称过敏反应(hypersensitive reaction), 是机体因事先致敏而对某药或结构与之相似的药物发生的一种不良反应, 由免疫系统介导。 7) 致癌作用 (carcinogenesis): 致癌作用 (carcinogenesis)、致畸作用 (teratogenesis)和致突变作用(mutagenesis)为药物引起的三种特殊毒性, 均为药物和遗传物质或遗传物质在细胞的表达所发生的相互作用的结果。 药物可引起恶性和良性肿瘤, 但以引起恶性肿瘤的作用, 即致癌作用更为重要。一些药物只是前致癌物, 须经体内代谢后生成有致癌作用的代谢产物后, 才能和亲核靶物质结合。某些药物如烷化剂本身有致癌作用, 具有和亲核物质直接结合的能力。这种结合能力使得烷化剂一方面可杀死肿瘤细胞, 另一方面又可诱发肿瘤。大多数有致癌作用的药物作用的靶物质是 DNA, 某些 RNA 和蛋白质也可能是其靶物质 .用于测试药物是否有致癌作用的实验方法有: ①长期的体内试验: 包括临床观察和药物流行病学研究。②短期体外试验: 包括四种试验方法。一是将受试药物经体内或体外代谢转化后, 测试代谢产物和 DNA 共价结合的能力; 二是检查受试药物对染色体的损伤能力; 三是突变试验; 四是哺乳动物细胞培养观察肿瘤生成。	举例说明

基 本 内 容	辅助手段和 时间分配
8)致畸作用(teratogenesis): 药物致畸作用最终的结果是导致胎儿死亡、婴儿出现机体功能或结构异常。 药物的致畸作用可归纳为四个过程。一是药物通过不同机制首先引起发育细胞或组织发生改变：①基因突变；②染色体断裂、染色体不分离；③干扰有丝分裂；④改变核酸的结构和功能；⑤使正常前体和底物缺乏；⑥封闭能源，减少能量产生；⑦改变细胞膜特性；⑧使渗透平衡失调；⑨抑制酶活性。二是通过上述一种或多种机制引起不同类型的病理性异常：①胚胎发育异常；②细胞死亡过多或过少；③不能发生细胞相互作用；④生物合成障碍；⑤形态发生运动不良⑥组织机械破碎。三是由于这些病理异常，使细胞或细胞产物生成过少而影响局部形态发生或功能成熟，或者引起其他一些生长和分化障碍。四是最终导致胎儿畸形。 有胚胎毒性的药物引起的胎儿异常可能是可逆的，因而新生儿正常。不可逆的异常少数引起胎儿出生前死亡。大多数则可使娩出的新生儿出现功能异常，如内分泌和免疫系统功能异常、大脑和器官功能异常等；结构异常，如全身发育异常；新生儿也可出现体细胞突变，引起致畸作用或跨胎盘致癌作用，这种缺损可以遗传。例如胎儿接触人工合成己烯雌酚后，产出后如为女性，在青春期发生罕见的阴道腺癌。男性则发生功能性生殖异常。虽然致突变作用和致癌作用相关的可能性为67%~90%，但和致畸作用的关系程度尚不清楚。致畸作用比致突变作用更为复杂，不是所有具致畸作用的药物就一定有致癌作用或致突变作用。 已经证实或高度怀疑有致畸作用的药物有：氨蝶呤钠、雄激素类、白硝安、苯丁酸氮芥，秋水仙碱、环磷酰胺、己烯雌酚、异维A酸、巯嘌呤、丙酸价汞、甲氨蝶呤、苯妥英、丙卡巴嗪、孕酮类、沙利度胺（反应停），丙戊酸等。	

基 本 内 容	辅助手段和 时间分配
妊娠第 3~8 周内较易因用药引起畸胎，因此在妊娠三个月内应避免使用药物。如果因其他疾病而必须用药，应尽可能选用有确定证据无致畸作用的药物，特别是一些经过较长年代的临床应用的药物。有妊娠呕吐的孕妇不要随意服用止吐的药物，尤其是有显著镇吐作用的中枢神经药物，如地西洋、巴比妥类、氯丙嗪等，这些药物均可能有致畸作用。 1)致突变作用(mutagenesis): 药物可能引起细胞的遗传物质(DNA, 染色体)异常，从而遗传结构发生永久性改变(突变)。如果突变发生在精子或卵子等生殖细胞，即可导致遗传性缺损。这种缺损可以出现在第一代子代，也可能仅仅成为隐性形状，只有当两个具有由药物引起的突变个体结婚后的子代才有明显表现。因此，药物的致突变作用不是几个月或几年可以发现的。间隙期越长，越难找到致病药物，故应特别警惕。如果突变发生在体细胞(即非生殖细胞)，则可使这些组织细胞产生变异而发生恶性肿瘤。例如骨骼细胞的突变可导致白血病。已确认有致突变作用的药物有抗癌药烷化剂、咖啡因等。药物流行病学研究比实验室研究对发现药物的致突变作用有更重要的作用，它可以发现已经出现的不良反应，而实验室结果只是预测可能会出现的不良反应。 3 ．世界卫生组织关于不良反应的分类 1991 年 9 月世界卫生组织国际药物监测计划对药物引起的反应提出了明确的定义： (1)副反应(side effect): 药物常用剂量引起的与药理学特性有关的但非用药目的的作用。 (2)不良事件(adverse event / adverse experience): 在使用药物治疗期间发生的不良医疗事件，它不一定与治疗有因果关系。 (3)不良反应(adverse reaction): 发生在作为预防、诊断、治疗疾病或改变生理功能使用于人体的正常剂量时发生的有害的和非目的的药	

基 本 内 容	辅助手段和 时间分配
物反应。 (1) 意外不良反应(unexpected adverse reaction): 为药物的一种不良反应(adverse reaction), 其性质和严重程度与标记的或批准上市的药物的不良反应不符, 或者是未能预料的不利反应。 (2) 信号(signal): 被报告可能与一种不良事件(adverse event)与药物可能有因果关系的信 息, 这种关系在以前是未知的, 或者是在文献中未能完全证实的。通常至少需要一次以上的报告才能作为一种信号, 这取决于事件的严重程度和报告的质量。 二、药物不良反应和药源性疾病的病因学基础 (一)病人反应先天性异常 、 因遗传因素、或生理变异如年龄、性别、妊娠等引起的变态反应性(allergy)或特异反应性(idiosyncrasy)不良反应。 1. 变态反应 药物经四种途径引起免疫反应: ①药物为蛋白质, 或者有潜在的免疫原性; ②药物或其代谢产物作为半抗原, 和内源性蛋白结合后形成抗原; ③药物或代谢产物参与或加强。变异性自身抗原和抗体的反应; ④药物或代谢产物引起自身抗体的合成, 但随后发生的抗原抗体反应无需药物或代谢产物的参与或存在。 变态反应(allergic)或超敏反应(hypersensitivity), 免疫学反应有 5 种类型。① I 型(速发型)超敏反应: 药物-蛋白复合物或蛋白共轭物和 肥大细胞与嗜碱性粒细胞膜上的特异性 IgE 结合, 引起肥大细胞与嗜碱性粒细胞脱粒, 大量介质释放, 引起荨麻疹、支气管痉挛, 严重时因血管通透性增高而致过敏性休克。② II 型(细胞毒型)超敏反应: 由IgG 或 IgM 抗体和诸如血细胞或其他特异性组织细胞上的药物-蛋白质结合物发生反应引起。由之引起的补体的释放可导致血小板减少、白细胞减少和溶血性贫血, 甚至III型超敏反应。	

基 本 内 容	辅助手段和 时间分配
③III型(免疫复合物)超敏反应：蛋白质复合物和可引发补体释放的 IgG 或 IgM 形成非溶性基质，引起局部血管损伤，引起血清病而有发热、关节和肌肉疼痛、淋巴结病。例如由含巯基化合物、肼屈嗪和青霉素引起的超敏反应。④IV型(迟发型)超敏反应：当靶细胞上的药物-蛋白 复合物被 T 淋巴细胞识别，引起细胞毒性和巨噬细胞活化时即可发生，临床上表现为药物疹或局部给药引起的反应。⑤自身免疫反应： 如药物引起的系统性红斑狼疮，因药物直接和核内蛋白 (特别是组蛋白)结合，使主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex， MHC)部位活化而引起。也可因由炎症或感染激活的单核细胞将药物 代谢后生成反应性代谢产物，反过来再激活单核细胞自身的MHC 部位。 还可由于药物阻滞抑制性 T 淋巴细胞的功能引起。所有这三种情况导致的辅助细胞活性的增高，均导致 T 细胞毒性细胞增生和免疫球蛋白的产生。 药物性变态反应是一个十分复杂的过程，反应类型取决于药物疗程的次数和时间(一般来说，应用次数越多，越可能发生变态反应；在疗程较长的治疗中，第一天和前两周内较多发生)、药物应用途径(血管外给药比口服较易发生)、原有的免疫性疾病(如特异反应性)、合并使用免疫调节剂(如皮质激素)、甚至机体的应激状态。一个药物可以通过多种类型的免疫反应引起临床反应。 2. 遗传因素决定的不良反应 (1)药代动力学异常：药物的吸收、分布、代谢、排泄的个体差异对药物反应有明显的影响。遗传因素对药物的吸收、分布没有重要的影响。虽然遗传疾病可有肾脏功能的异常(如肾小管性酸中毒)，但对药物经肾脏的排泄也没有直接的影响。但药物的代谢受遗传因素的控制	

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/815200323120011132>

（教案续页）