



第四讲

药物不良反应与药源性疾病

基础医学院药理学系

汪晖 教授



主要内容

- ❖ 第12章 药物不良反应
- ❖ 第14章 药源性疾病与药物警戒
- ❖ 第15章 药物相互作用



药源性疾病及其分类

定义

- ❖ 药物不良反应：凡不符合用药目的，并给患者带来不适或痛苦的反应。
- ❖ 药源性疾病：药物引起人体结构或功能损害，伴有系列临床症状出现，是药物不良反应的严重结果。

分类

- ❖ A 型反应：与药物剂量有关，与遗传无关。
- ❖ B 型反应：与药物剂量无关，与遗传有关。



A型和B型药源性反应特点

	A型反应	B型反应
反应性质	定量	定性
可预见性	可	无
发生率	高	低
死亡率	低	高
肝或肾功能障碍	毒性增加	不影响
预防	调整剂量	避免用药
治疗	调整剂量	停止用药

药源性疾病的病因学基础

药物因素

❖ 药物不良反应

有副作用、毒性作用、停药反应、后遗效应、变态反应、特异质反应、依赖性、致癌、致突变和致畸作用。

➤ 药物的毒性反应

剂量过大或在体内蓄积过多，可预知，可避免

急性毒性：循环、呼吸及神经系统

慢性毒性：肝、肾、骨髓、内分泌等

“三致”：致癌、致突变、致畸



药源性疾病的病因学基础

➤ 具有致癌、致突变和致畸作用的药物

有抗肿瘤药物、抗生素、抗精神病药、抗惊厥药、免疫抑制药、口服避孕药等。

➤ 具有致癌作用的药物

抗肿瘤药物有：如阿霉素、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、柔红霉素、美法仑、丝裂霉素、丙卡巴肼、链佐星、尿嘧啶氮芥

其它类药物：如氯霉素、氯仿、乙烯雌酚、甲硝唑、呋喃妥因、呋喃西林、非那西丁、苯妥英钠



药源性疾病的病因学基础

药物因素

❖ 联合用药与药物相互作用

➤ 定义

联合用药：多种药物联合应用。

药物相互作用：

广义是指联合用药时疗效或毒性的变化。

狭义是指联合用药时疗效降低或毒性增加。



药源性疾病的病因学基础

联合用药与不良反应发生率

合用药物数	不良反应发生率 (%)
5种以下	4.2
6~10种	7.4
11~15种	24.2
16~20种	40.0
20种以上	45.0

药源性疾病的病因学基础

药物因素

❖ 联合用药与药物相互作用

➤ 药物相互作用的发生机制

1. 药剂学药物相互作用或体外药物相互作用、配伍禁忌

庆大霉素与羧苄西林

过酸药与过碱药

盐酸氯丙嗪与异戊巴比妥钠

10%葡萄糖与磺胺嘧啶、氨茶碱等



药源性疾病的病因学基础

➤ 药物相互作用的发生机制

2.药动学药物相互作用

吸收过程：胃肠运动（丙胺太林和甲氧氯普胺）

肠道pH（水杨酸类）

离子结合作用（四环素）

肠吸收功能（新霉素）

间接作用（肠道抗菌药）

分布过程：竞争蛋白结合部位

体液pH的影响

改变组织血流量



药源性疾病的病因学基础

➤ 药物相互作用的发生机制

2.药动学药物相互作用

代谢过程：酶诱导作用（苯巴比妥与双香豆素）

酶抑制作用（氯霉素与甲磺丁脲）

排泄过程：血浆蛋白与肾小球滤过

竞争拮抗肾小管分泌

尿液pH值与肾小管重吸收



药源性疾病的病因学基础

➤ 药物相互作用的发生机制

2.药动学药物相互作用

吸收过程：胃肠运动（丙胺太林和甲氧氯普胺）

肠道pH（水杨酸类）

离子结合作用（四环素）

肠吸收功能（新霉素）

间接作用（肠道抗菌药）

分布过程：竞争蛋白结合部位

体液pH的影响

改变组织血流量



药源性疾病的病因学基础

➤ 药物相互作用的发生机制

3.药效学药物相互作用

协同作用

相加作用： $AB = A+B$ 阿司匹林 + 醋氨酚

增强作用： $AB > A+B$ 麦角胺 + 咖啡因

SMZ + TMP

拮抗作用： $AB < A+B$ 维生素K + 双香豆素



药源性疾病的病因学基础

遗传因素(先天性因素)

❖ 遗传因素对药动学的影响

药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄各环节都可能受遗传因素影响而有差异。

例如：幼年型恶性贫血、遗传性甲状腺素结合球蛋白缺陷、乙酰化多态性、CYP2C19的遗传多态性与抗溃疡治疗、过氧化氢酶缺陷、司可林窒息、有机阴离子转运肽基因突变与新生儿高胆红素血症。



药源性疾病的病因学基础

遗传因素(先天性因素)

❖ 遗传因素对药效学的影响

遗传因素也可使药物的靶组织(细胞)结构或功能发生变异。

例如：葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺陷、香豆素耐受性、恶性高热、 β_1 肾上腺素受体基因多态性、血管紧张素II 1型受体基因多态性。



药源性疾病的病因学基础

获得性因素(后天性因素)

❖ 肝疾患

大多数药物代谢减少，生物利用度增加

肝病致合成功能降低

肝硬化腹水易致水电解质失衡

❖ 肾疾患

排泄功能降低

尿蛋白排泄增加



药源性疾病的病因学基础

生理因素

❖ 年龄

新生儿、老年人

❖ 性别

男性代谢能力高于女性

❖ 妊娠

胎盘的非屏障作用

胎儿代谢能力弱



药源性疾病的诊断及处理

主要诊断依据

1. 是否以前有该药结论性报告
2. 与所用药物的时序性（撤药试验、激惹现象）
3. 排除药物以外的可疑因素
4. 安慰剂试验阴性
5. 检测到可疑浓度药物
6. 以前是否有类似用药史



药源性疾病的诊断及处理

不良反应可能度

❖ 分五类

肯定、很可能、可能、条件的、可疑的

❖ 分类标准

时序性、药物浓度、药物反应特点、排除干扰因素

处理原则

❖ 停药

❖ 严重时对症治疗，如选用特异性拮抗药

❖ 避免再次用药



药物不良反应和药源性疾病的监测

药物不良反应和药源性疾病监测的重要性

❖ 是发现药物新的和罕见的不良反应和药源性疾病的主要方法。

重要实例：(1) 反应停（海豹肢畸形）

(2) 氯氮平（中性粒细胞减少症）

(3) 替马沙星（喹诺酮类不良反应）



药物不良反应和药源性疾病的监测

自反应停事件后发现的重要药物不良反应

不良反应	药物	发现方法
眼粘膜与皮肤综合征	普拉洛尔	自发呈报
血栓栓塞	口服避孕药	病例对照研究
肾病	解热镇痛药	自发呈报
乳酸酸中毒	苯乙双胍	列队研究
哮喘引起的死亡	拟交感气雾剂	病例对照研究
亚急性脊髓视神经病	氯碘羟喹	自发呈报
女儿发生阴道癌	己烯雌酚	病例对照研究
再生障碍性贫血	氯霉素	自发呈报
黄疸	氟烷	自发呈报
腹膜后纤维变性	美西麦角	列队研究

药物不良反应和药源性疾病的监测

监测方法

❖ 队列研究

回顾性研究：将一特定反应按是否用药分组，比较差异。

前瞻性研究：预先设定用药、不用药组，定向有目的随访，资料搜集全。

❖ 病例对照研究

按用药后是否出现不良反应分组。如反应停、雌激素阴道腺癌事件。

❖ 自愿呈报系统：自发性报告



重要脏器的药源性疾病

药源性肝病

❖ 中毒性肝病

药物及其代谢产物直接损伤肝细胞，有甲氨蝶磷、环磷酰胺、异烟肼、对乙酰氨基酚、氯霉素等

❖ 胆汁瘀积性肝病

药物或其代谢产物影响胆汁排泄功能，有氯丙嗪、红霉素、磺胺类、甲磺丁脲等。



重要脏器的药源性疾病

药源性肾病

- ❖ 直接损伤肾小管细胞（氨基苷类、头孢菌素类等）
- ❖ 造成尿路梗阻（磺胺类）
- ❖ 病理性免疫反应（青霉胺、生物制品）



重要脏器的药源性疾病

药源性心脏病

- ❖ 心律失常（抗心律失常药、拟肾上腺素药、茶碱等）
- ❖ 心肌疾病（拟肾上腺素药、抗肿瘤药、抗抑郁药）
- ❖ 心力衰竭
 - 心肌衰竭（阿霉素、柔红霉素、去甲肾上腺素）
 - 心脏功能抑制（利多卡因、 β_1 受体阻断药）
 - 停药反应（哌唑嗪、卡托普利）
 - 药物的间接作用（利尿药引起低钾）



重要脏器的药源性疾病

药源性肺病

- ❖ 肺血管疾病：肺栓塞（口服避孕药）、肺血管炎、弥漫性肺泡内出血（碘化钾、PG、苯妥因）、肺水肿（DHCT、水杨酸盐、保泰松）
- ❖ 肺实质病变：过敏性肺炎（磺胺、PG、对氨基水杨酸）、肺纤维化（博来霉素、环磷酰胺）
- ❖ 支气管痉挛或哮喘：PG、头孢菌素类、红霉素、链霉素、硫喷妥钠、琥珀胆碱、吗啡、阿司匹林



重要脏器的药源性疾病

药源性血液病

❖ 再生障碍性贫血

氯霉素、白消安、氮芥、环磷酰胺

❖ 粒细胞减少或缺乏症

氯丙嗪、氯氮平、硫脲类

❖ 血小板减少症

免疫反应（奎尼丁、磺胺、氨苄西林）

抑制骨髓巨核细胞（磺胺、氯霉素）



重要脏器的药源性疾病

药源性血液病

❖ 溶血性贫血

➤ 免疫性

半抗原：PG、四环素

自身抗原：甲基多巴

免疫复合物：奎宁

➤ 非免疫性

G-6-PD缺乏：伯氨喹、磺胺

干扰维生素B₁₂吸收：新霉素、对氨基水杨酸

叶酸缺乏：甲氨蝶呤、乙氧嘧啶、甲氧苄啶

直接影响DNA合成：阿糖胞苷、氟尿嘧啶

