

律失常药物,但宜严格掌握适应症,避免滥用。血浓度水平和脂肪内含量与毒副作用的发生存在着明显的相关性,这已为国内外的研究报道所证实^(9,20)。但开展血浓度测定需要一定的条件和设备,目前还难以普及推广。作者认为,根据我国医院目前的条件,临床通过测定QT间期延长程度和SHBG、rT₃水平的动态改变作为长期应用胺碘酮疗效及毒性的监测指标有一定意义。另据沈路一等报道,服用胺碘酮的患者淋巴细胞内钾含量,尤其是钾/钠比值的变化有可能成为一种较QT间期改变和rT₃值变化更为敏感和特异性强的监测指标,作者的研究报道中指出,钾/钠比值在1.92以上为治疗有效水平,大于8.80为中毒水平。

参 考 文 献

1. Hilieman DE et al. Clin Pharm 1987; 6 (5): 364
2. Manolis AS et al. Arch Intern Med 1987; 147 (10): 1805
3. Promiloff RA et al. N Engl J Med 1987; 317 (8): 453
4. 雅德译·国外医学情报 1986; (7): 116
5. Bamibi G et al. Arch Intern Med 1987; 147 (10): 1781
6. Rey E et al. Can Med Assoc J 1987; 136 (9): 959
7. Singh BN et al. Am Heart J 1983; 106 (4): 857
8. 林淑英等. 上海医学 1986; 9 (6): 328
9. 许美龄等. 中华心血管病杂志 1985; 13(1): 1
10. 何梅生. 国外医学—心血管病分册 1987; 14 (1): 56
11. 梅恒. 国外医学—内科学分册 1988; 15(4): 189
12. Klein HO et al. Am Heart J 1987; 113 (2): 399
13. 朱松杰. 实用儿科临床杂志 1989; 4 (1): 54
14. Nathwani D. Br Med J 1987; 294 (4): 776
15. Haffajee CI et al. Am Heart J 1983; 106 (4): 935
16. Shackelford EJ et al. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21 (11): 921
17. 聂春和. 安徽医学 1988; 9 (1): 42
18. 夏云译. 德国医学 1987; 4 (4): 195
19. Nitsch J et al. N Engl J Med 1987; 317 (8): 451
20. 陆再英. 德国医学 1987; 4 (2): 65

药 源 性 胃 肠 道 疾 病

Linda Beeley (英国伯明罕伊丽沙白皇后医院顾问临床药理学家)

雷招宝译 黄福昌校 张紫洞审

口服和直肠给药是主要的用药途径,因此药物除全身不良反应之外,胃肠道也是对药物反应敏感的局部。

口 腔

1. 口腔溃疡 West Midlands 药物不良反应报告中心接到的药源性口腔溃疡和胃炎的黄卡报告不少,其中关于吡罗昔康 8

例,萘普生 7 例、双氯芬酸 5 例、酮基布洛芬 4 例、复方新诺明 4 例的报告较多。多数药物在胃肠道的致溃疡作用一般可能属局部反应,但是已有用消炎镇痛剂致口腔糜烂的报告。

2. 牙龈增生 这是苯妥英治疗的最常见的不良反应,发生率高达50%,似乎与剂

量无关。牙龈增大各不相同，并不总是伴有发炎或出血。治疗应保持良好的口腔卫生，多数严重病人必要时可施行牙龈切除。

牙龈的肥大性改变即增大牙龈细胞体积与口服含高剂量孕激素的避孕药有关。停药避孕药牙龈得以改善，甚至长期服药期间也可得到改善，硝苯吡啶和其它钙拮抗剂也能引起牙龈改变。West Midlands 不良反应报告中心已得到有关硝苯吡啶引起牙龈增生或肥大的8个黄卡报告。环孢霉素也可有这种反应。

3. 味觉紊乱 据报告有许多药物如胺碘酮、巯甲丙脯酸、卡比马唑（甲亢平）、氯贝丁酯、氟西泮、灰黄霉素、丙咪嗪、左旋多巴、林可霉素、锂、二甲双胍、甲硝唑、青霉胺、苯茚二酮可致味觉紊乱。但它们的反应不尽相同，可以味觉完全消失、对所有食物都是同样味道、甜味和（或）咸味的丧失，或是与药物不愉快味道有关的味觉紊乱。

4. 色素沉着 众所周知四环素类可使儿童牙齿黄染，由金属所致的粘膜黄染在治疗中罕见，但是中毒的征兆。长期用吩噻嗪类药物特别是氯丙嗪治疗可使口腔粘膜染成蓝灰色，但不常见；用口服避孕药也可产生粘膜色素沉着。

用洗必泰漱口液进行局部治疗可引起舌和牙齿褪色，而局部抗生素已引起“毛发状黑色舌”，即舌头乳头状小突起变得拉长了似的，目前对此尚无有效治疗方法。

5. 唾液腺 抗胆碱能药的“口干”作用可致口腔念珠菌病，并能妨碍舌下给药制剂如硝酸甘油的溶解。药物通过其他途径影响唾液腺可致疼痛和肿胀，这易误诊为腮腺炎。有数例报道保泰松和羟基保泰松引起腮腺炎样反应，常伴有发热反应。大多数病人用糖皮质激素治疗有效或停药即可消失。再次给药可复发且常常更为严重，提示为一种过敏反应。

敏感个体的腮腺和下颌腺疼痛肿胀是口服和静注X线造影剂碘化合物罕见的并发症。据报告胍乙啶、二甲苄胍、可乐定和甲基多巴等抗高血压药可引起腮腺肿胀和（或）触痛。抗菌药呋喃妥因也可引起唾液腺疼痛和肿胀，其作用方式也认为有免疫机制参与。

食 管

1. 咽下困难 这是一种吞咽困难或疼痛的情况。药物所致的咽下困难可能是改变食管运动的结果，但更常是由药物直接对食管粘膜毒性作用所致。药片或胶囊滞留于食管可导致释出局部高浓度刺激性物质，许多药物偶可引起溃疡。药物所致的食管溃疡常是特殊剂型如强力霉素胶囊（现有分散型片剂）和钾盐的肠溶片剂的结果。已知可引起食管溃疡的药物有维生素C、阿司匹林、氯美噻唑、氯林霉素、复方新诺明、强力霉素、依美溴铵、吡啶美辛、铁、萘呋胺、保泰松、氯化钾、氯胍、奎尼丁、四环素、茶碱、5-氟尿嘧啶。但报告最多的是氯化钾、依美溴铵和强力霉素。

某些因素易使病人患食管溃疡。食管运动紊乱随年龄增多，故老年病人的危险性增加。躺着服药或无足够的液体同服也会增加危险性。多数情况下病人由于就寝前立即服药并没有用足够水送下而致晚间醒来出现胸骨后疼痛。因此应告诉病人取立位姿势服用药片，并至少饮用100ml的液体。

2. 食管返流 抗胆碱能药降低食管和胃括约肌紧张性并增加食管返流的敏感性。因此，如果可能，对患食管裂孔疝或（和）返流的病人应避免用具抗胆碱能作用的三环类抗抑郁剂、吩噻嗪类和抗帕金森氏症药物等。

胃和十二指肠

议论最多的药源性胃肠道障碍是胃出血和溃疡，而且这是大多数病例报告和研究的题目，比任何其它胃肠道药物都多。非甾体

抗炎药 (NSAIDs) 是临床最重要的一类损害胃粘膜的药物, 占West Midlands不良反应报告中心出血黄卡报告的 92%。所有 NSAIDs 都可产生上消化道症状, 尽管发生率可有不同, 据认为这些药物对胃粘膜有潜在损害。

与 NSAIDs 有关的溃疡是由于抑制了前列腺素合成而削弱了肠内壁抵抗酸进攻的能力。这种作用可是全身性的也可以是局部性的。口服及直肠给药均可致上消化道出血。Osmosin (消炎痛的一种制剂, 不再供应) 的配方是通过推迟药物的释放而减轻消炎痛的毒性。但这似乎并不影响出血发生的频率, 而且使肠的更远端节段溃疡发生率增加。

似乎 NSAIDs 的致溃疡作用不可避免, 但极其慎重地用药可能有助于降低发生率。对老年病人授予 NSAIDs 应慎重, 因为他们危险性较高。对不是由类风湿性关节炎所引起的骨骼与肌肉疼痛的病人, 如果单一镇痛药无效才可使用 NSAIDs 治疗。H₂拮抗剂预防 NSAIDs 所致损害的价值尚未得到证实。虽然连续应用 NSAIDs, 不过抗溃疡治疗将使溃疡得到治愈。

关于连续应用糖皮质激素的致溃疡可能性仍有争议。尽管大剂量可致消化性溃疡, 但给予低剂量致溃疡可能性较小。肠溶衣片会不会降低溃疡发生率仍未确知。

一些推迟胃排空的药物如阿片类和抗胆碱能药可产生胀满和恶心的感觉, 因而可妨碍同时并用药物的吸收。例如慢心律与吗啡合用时效果降低。相反, 胃复安和哌双咪酮 (domperidone) 由于加快胃排空而加速其他药物的吸收速度。

西米替丁与胃癌之间有联系的担忧现已排除。大量市售监督研究表明, 并无增加胃癌死亡率的证据。

小 肠

药源性小肠运动障碍可导致麻痹性肠梗

阻 (一种功能性回肠梗阻)。具有抗胆碱能和抗抑郁作用的药物及阿片类药物中毒时更常见。影响肠道的自主性神经病也可产生麻痹性肠梗阻。长春新碱诱发的神经病与此有关。小肠溃疡和出血罕见, 但用缓释制剂如钾盐缓释制剂及上述提到消炎痛制剂均可发生。

药物可通过两种途径之一导致吸收不良。消胆胺与胆盐结合而使与回肠疾病有关的腹泻症状得到控制, 但也导致脂溶性维生素吸收不良。消胆胺还干扰铁吸收, 与 B₁₂ 内因子复合物结合而减少 B₁₂ 的吸收。新霉素与胆盐结合而减少脂肪和脂溶性维生素的吸收。

药物吸收不良的第二种途径是通过对小肠粘膜的直接作用而引起的。例如新霉素、甲氨喋啶、秋水仙碱可致与腹腔疾病相似的形态学改变, 产生轻度的脂肪痢。别嘌呤、甲基多巴和苯苄二酮可损害肠粘膜而致吸收不良。

叶酸盐吸收不良是许多药物不良反应之一, 据报告服用抗惊厥药和口服避孕药可致叶酸盐吸收不良。柳氮磺胺吡啶抑制叶酸盐结合酶而减少叶酸盐的吸收, 并会偶有血液学改变。某一些药物可妨碍维生素 B₁₂ 的吸收, 如前述的新霉素和消胆胺。二甲双胍干扰 B₁₂ 转运, 并偶有与幼巨红细胞贫血有关的报告。皮质激素治疗可能使小肠钙离子吸收不良, 此可能为类固醇导致骨质疏松症的部份原因。

结 肠

1. 腹泻 是许多药物常见的副反应。抗生素引起的腹泻已得到证实, 用广谱抗生素更为常见。最可能的原因是肠道菌丛的改变而致重复感染。

抗生素治疗更严重的并发症是伪膜性肠炎。用氯林霉素治疗是最典型, 但据报告许多抗生素如羟氨苄青霉素、氨苄青霉素、青霉素、羧苄青霉素、头孢菌素、氯霉素、复

方新诺明、红霉素、甲硝唑、利福平和四环素族抗生素也可引起。顽固梭状芽孢杆菌过度生长所产生的毒素是造成粘膜损害的原因。此病以结肠粘膜斑状突起为特征，常为带血腹泻。证实粪便中毒素的有无对确诊是必要的。可选择对顽固梭状芽孢杆菌敏感的万古霉素（口服）治疗。其它药物也可致药源性结肠炎。据报加压素和口服避孕药可致局部缺血性结肠炎。NSAIDs也能致结肠溃疡和出血。用水杨酸盐和柳氮磺胺吡啶可使结肠炎恶化。

无直接致结肠炎的药物也可能致腹泻。过量地高辛将产生恶心、呕吐和腹泻症状。胍乙啶常可致腹泻。甲基多巴和 β 阻滞剂诱发频率较低。秋水仙碱和细胞毒药物通过抑制小肠细胞的复制而致腹泻，产生吸收不良综合症。

轻泻药如果滥用时也可致腹泻。蒽醌类泻药可引起水样泻、体重减轻及低钾性虚弱。大量服用含镁抗酸剂将起渗透性轻泻剂样作用。

2. 便秘 药物引起的便秘并不常见。降低胃肠蠕动的药物如阿片类和抗胆碱能药所致的便秘是典型例子。氢氧化铝和碳酸钙抗酸剂可致便秘，而且当病人大量服用时可影响磷酸盐的吸收。钙拮抗剂也可致便秘。铁制剂可致腹泻或便秘。

直 肠

刺激性药物的局部应用可致以紧张、腹泻和出血为特征的直肠炎。NSAIDs栓剂特别是吲哚美辛和保泰松可致直肠炎；氨茶碱栓剂重复应用引起直肠炎也有报告。麦角栓剂可引起肛门溃疡。

药物相互作用与胃肠道

抗酸剂可减少四环素族抗生素、口服铁剂、双氟尼酸、酮康唑、匹氨西林、青霉胺的吸收，在多数病人中可能有临床意义。在部分病人中抗酸剂可能减少地高辛、氯丙嗪、氯西泮的吸收。这方面的例子还有：铁盐、锌盐可减少四环素族抗生素、青霉胺的吸收；消胆胺减少甲状腺素、华法林、醋氨酚、吩噻嗪类利尿药和地高辛的吸收；普鲁本辛、苯海索、丙咪嗪减少左旋多巴的吸收；苯海索减少氯丙嗪的吸收。延缓吸收的例子有：普鲁本辛、三环类抗抑郁剂、麻醉性镇痛药延迟醋氨酚、乙醇的吸收；麻醉性镇痛药延迟慢心律的吸收。此外甲氧普胺加速阿司匹林、醋氨酚和乙醇的吸收。上述药物改变吸收是通过任一种途径：或是形成大分子难吸收的复合物；或是改变胃的排空。因此应避免这些药物的合用。

[PJ《英国药学杂志》，10月3日，395~397, 1987 (英文)]

胞 磷 胆 碱 严 重 不 良 反 应 探 讨

沈阳军区222医院 苟奎斌 王 焱 金桂善

胞磷胆碱 (Citicoline) 化学名胞嘧啶核苷二磷酸胆碱 (Cytidine diphosphate choline)，为核苷衍生物，对改善脑组织代谢增加脑血流量，使脑分压上升，促进大脑功能恢复和苏醒有一定作用。我院自1989

年以来，应用胞磷胆碱治疗脑外伤507例，有12例发生严重不良反应⁽¹⁾，患者表现高热、血压降低并导致休克。出现药物反应后，我们对10%葡萄糖液体，胞磷胆碱注射液、输液系统、病房卫生及护理操作等作了检查分