

和诱变作用。这就导致不育甚至使得第一代出生的子女造成发育异常和其它遗传缺损并传至后代。

[Pharmacy 《药学》，(3): 43~47, 1982 (俄文)]

张清慎节译 张紫洞校

肝脏疾患与药物

P. F. D'Arcy (北爱尔兰, 贝尔法斯特 王后大学药理学系)

人们要得到有关药物不良反应 (ADRs) 的完整流行病学资料终究是困难的, 对于广大读者来说, 一旦这些资料报道出来则是值得引起注意和传阅的。因此, 有必要特别提到丹麦曾发表的一篇报道, 对1968~1978年十年期间自动向丹麦药物不良反应委员会报告的药源性肝细胞毒反应进行了论述和分析。这篇报道已由哥本哈根赫莱福 (Herlev) 大学医院发表。

在十年研究期间, 丹麦委员会共收到572篇关于肝细胞毒性的报道; 这相当于ADRs全部报告数量的6%。氟烷占肝细胞毒性病例的四分之一。诱发精神病的ADRs有94例, 其中54例由氯丙嗪引起, 10例由三环类抗抑郁药引起, 仅有2例是由苯二氮䓬类引起的。在肝脏损害中与服用甾体激素类有关的为73例, 与口服避孕药有关的则占52例, 而由激素和同化激素类所引起的肝细胞毒性报道了11例。

有53例反应与磺胺类药物有关, 其中41例明显地与甲氧苄氨嘧啶—磺胺甲基异恶唑 (co-trimoxazole 复方新诺明) 并用有关。

应用非甾体消炎药物所致的肝脏损害中有13例与保泰松有关, 9例分别与羟基保泰松和消炎痛有关。

40例由抗结核药所诱发的肝脏损害中有8例与异烟肼和利福平并用有关, 而有14例反应是由于单独服用利福平所引起的; 因为在停止利福平的治疗而继续服用异烟肼后, 肝功能转为正常。

滥用缓泻药, 尤其是在老年人中是一个普遍的问题, 因此, 在肝脏损害的报道中有26例涉及到缓泻药是不足为奇的; 其中24例明显起因于双醋酚汀, 这就说明了为什么在1975年要从丹麦市场淘汰

此药的原因。

抗癫痫药引起的肝脏损害有18例, 在这类药物中酰胺咪嗪 (卡马西平) 占10例居于首位。

抗高血压药物也会造成麻烦, 总计有16例的肝脏损害是由抗高血压药引起的, 其中14例是与甲基多巴有关。此外, 共有49种其他药物引起116例肝脏损害, 但是在这份各类药物都有的名单上, 却没有由于单一品种药物所形成10例以上的肝细胞毒反应。

572例药源性肝细胞毒性的报道可细分为: 急性细胞毒型损害290例, 急性胆汁郁积型损害143例, 伴有肝硬化的慢性活动性肝炎28例, 有关其余的肝脏损害类型尚无充分的资料。因此, 肝脏损害中最常见的类型是细胞毒型反应, 这种类型几乎占全部可分类的急性反应的三分之二。

氟烷、双醋酚汀、利福平、甲基多巴、罂粟碱、苯妥英和缓脉灵几乎全部与细胞毒反应有关, 而氯丙嗪、保泰松以及雄激素和同化激素类主要与胆汁郁积型反应有关。细胞毒反应的死亡率 (相对死亡率: $29/290 = 10\%$) 明显地高于胆汁郁积型 (相对死亡率: $4/143 = 3\%$)。然而, 如果从资料中排除氟烷诱发的肝细胞毒反应, 则此两组间的相对死亡率没有显著差别。有13%的病人死于氟烷诱发的肝细胞毒反应。

此研究所报道的572例病人中有38人死亡; 其中19人死亡与氟烷有关, 5人死亡与氯丙嗪有关, 2人死亡与利福平有关, 而苯妥英、雄激素和同化激素类及复方新诺明分别造成1例死亡。其余9人死亡与其他药物 (报道中未详细说明) 有关。

这种类型的流行病学资料始终是有价值的, 如果能直接与其他国家发病的资料进行比较则更有价

值。幸运的是，用这些数据进行比较是可能的，丹麦发现ADRs全部报道数量的6%与肝细胞毒性有关，这一点与1974年“波士顿的药物监测协调规划处”调查十分一致，并且与1977年瑞典以及1974年澳大利亚所报道的数据相似。

在丹麦致命性的肝细胞毒反应的发生率（12%的死亡与药物有关）也与其他研究所发表的数据相似。

值得注意的是，一般设想肝细胞毒性比胆汁郁积型反应有较高的死亡率，却没有被丹麦研究结果所证实，在研究中所观察到的死亡率的差异似乎仅是由于氟烷有关的致命性反应造成的。

[Pharmacy International 《国际药学》，4（3）：47，1983（英文）]

吕莉译 张紫洞校

药源性光敏感

光敏感性是皮肤对光的一种异常反应，光敏感反应出现在曝光最多的皮肤部位，如鼻、两颊、颈周围、前臂伸肌表面和手背。药源性光敏感可随外部接触（光接触性皮炎）或摄取药物后而发生。在任何一情况下可以是光毒性反应或是光变应性反应。

光毒性反应是由于光激活沉积于皮肤上光活性物质的结果。表面症状为严重晒伤，而严重程度则决定于剂量，即与药物和暴露于阳光两者有关。即使是第一次接触药物，光毒性反应可在接触药物后的几小时内出现，在停药或停止暴露阳光的短时间内光毒性反应即可以消失。光毒性反应的个体易感性可差异很大；白晰皮肤比深色皮肤要敏感；晒黑的皮肤能起到保护作用。

光变应性反应涉及到光对药物或代谢物作用而产生抗原刺激的一种免疫机理。其表面症状常常为变应性湿疹。首次接触药物后，光变应性反应发作迟缓，而停药后才缓慢地趋于消失。但一旦过敏反应发生，很少量的药物就可产生反应，并且以后出现于暴露的部位。少数病人，光照反应性病情可持续一个较长时间，即使没有进一步与毒物接触。

除了上述常见的表面症状外，有时光过敏可出现水疱样疹和大疱样疹，或伴发光致甲脱离（指甲与甲床分离）。

大多数光变应性反应是由外用药物引起的，而最常见的局部的光敏感物质是煤焦油衍生物、对氨基苯甲酸、防腐剂如双甲氧酚和硫双二氯酚，以及局部抗组织胺药物如异丙嗪。引起光过敏性反应通常为光毒性的，但有时也可以是光变应性的。最常见

的引起全身性的光过敏药物是四环素、尤其是去甲氯四环素、萘啶酸、磺胺、磺酰脲药、噻嗪类利尿药、吩噻嗪类、普罗替林和苯恶丙酚。吩噻嗪类既产生光变应性反应又产生光毒性反应，而萘啶酸容易并发光源性大疱疹。苯恶丙酚随季节不同产生光过敏性者约占全部患者的10%。该反应为光毒性反应且伴发甲脱离。光致甲脱离在英国虽属罕见，但也可因服用四环素偶尔出现。

有时可引起光过敏性的其他药物包括灰黄霉素、利眠宁、氯喹、雌激素、乙胺碘呋酮。据报道给肾衰病人大剂量的速尿可出现光毒性疱疹，但此种症状未见于肾功能正常的患者，至于药物的作用情况尚不清楚。

除上述讨论的药源性光过敏性的主要形式之外，应当记住光过敏性是皮肤肝性卟啉症（Cata-neous hepatic porphyrias）的一种特征，特别是杂色性卟啉症，可被酒精、巴比妥类、磺酰脲药物、氯喹和雌激素（包括复方口服避孕药）等所诱发。

对药物或局部制剂已有过光变应性反应的病人，不应再给予该种制剂。停止治疗后必须避免再次暴露于阳光或者采取一个时期的防护措施。如有必要，轻微反应可用油性炉甘石洗剂治疗。严重反应通常用氢化考的松乳膏有效。

假如采取了适当的防护措施，出现光毒反应患者不必停药。除了一般建议穿着防护衣和避免日光照射（尤其是中午）以外，使用防晒霜可能是有用的。选择适宜的防晒霜需要有关紫外线波长的知