

## · 药物不良反应 ·

## 预防药源性致突变、致癌和致畸胎作用

第二军医大学军队卫生教研室 印木泉

药物是人们在特殊情况下接触的化学物质，各国都制订有药物管理法则，并建立评价药物对人类不良反应的试验准则和方法，以确保用药的安全。

以往对药物的安全性评价，限于器官毒性水平上的急性、亚急性和慢性毒性以及某些药物对皮肤和眼的局部反应、变态反应性过敏和神经毒性等。近20多年来，检测药物的特殊毒性，即致突变性，致癌性和生殖毒性（含致畸性）日益受到重视，原因之一是药源性致突变致癌和致畸胎的报告日益增多。

## 一、药源性致突变、致癌和致畸胎作用现状

据统计在人类肿瘤的病因中，有1%因服药而引起<sup>(1)</sup>。

在这些药物中，最重要的是用以治疗肿瘤的细胞毒性制剂。如用于治疗何杰金氏病或红细胞增多症的氯氮芥（chlornaphazine），在接受相对高剂量不多年后，大多数病人发生膀胱癌，如同接触2-萘胺的工业工人中发现的膀胱瘤一样。当前用于治疗骨髓瘤的苯丙氨酸氮芥（melphalan）可引起急性白血病。用于治疗肿瘤和自动免疫性疾病的环磷酰胺也可增加急性白血病的危险。噻替派（thi-tepa）也在怀疑之列。也有几例应用氨甲蝶呤后，发生肿瘤的报告。用于各种诊断和治疗的放射性同位素，例如P<sup>32</sup>、镭和氧化钍胶体都与肿瘤发生有关，尤以氧化钍胶为最有害。因为它可蓄积在脾脏、

肝脏等器官内，而清除量是极微的，故常在应用后许多年出现肉瘤。

免疫抑制药物包括抗代谢药物、皮质甾类药物和用于肾移植的抗淋巴细胞血清，也可使发生肿瘤的危险增加。其诱发的特异性肿瘤为淋巴肉瘤、皮肤癌、肝胆肿瘤、软组织肉瘤和肺腺癌。危险度分别为：肝胆肿瘤和软组织肉瘤2.5倍，淋巴肉瘤20~35倍，网状细胞肉瘤高达150~350倍。肾移植病人用免疫抑制药物如硫唑嘌呤（azathioprine）、环磷酰胺或苯丁酸氮芥（Chlorambucil）治疗后，淋巴肉瘤增加了60倍，皮肤肿瘤和间质瘤也比预期的多。风湿性关节炎病人、肾小球性肾炎病人或皮肤炎病人应用这些药物治疗后，也有类似肿瘤的增加。部分再生障碍性贫血和其它贫血病人用雄激素-促蛋白合成甲基睾（甾）酮睾丸激素和羟次甲氢龙、（Oxymetholone）治疗后，增加了肝细胞癌的危险度。用以预防自发性流产的合成雌激素，尤其是反-己烯雌酚（DES），出现了凡接受过DES的妇女所生的女儿，有0.4%的机会在其14~22岁时发生阴道癌。研究还表明，绝经后妇女应用雌激素后，增加子宫内膜肿瘤的发生。在口服避孕药的妇女中，已报道有几百例的肝脏腺瘤发生。

近五年来，应用口服甲氧补骨脂素（methoxypsoralen）结合紫外光照射以治疗牛皮癣。但是用药后，在这些病人中出现皮肤肿瘤的相对危险度增高，约为通常人群的2.6倍。

国际癌症研究局(IARC)已将非那西汀列入可能是对人的致癌物。抗震颤药物如苯妥因和苯巴比妥已被认为与淋巴肉瘤有关。动物试验表明,苯巴比妥对其它致癌物有促进作用,但决定于给药的程序。如同时给予致癌物如二乙基亚硝酸胺或N-2-苄基乙酰胺,则可抑制致癌作用;如在给予致癌物后,则增强其致癌作用。治疗高血压的利血平可引起乳腺肿瘤,氯霉素和保泰松已被认为可能引起白血病<sup>(2)</sup>。

自1961年“反应停(thalidomide)药害事件”后,许多国家相继将致畸胎试验列入药品安全试验的范畴。动物试验表明,阿司匹林可引起明显的致畸作用。Zierler等1985年的研究表明,在妊娠早期服用阿司匹林,可能与先天性心脏病有关,动脉干中隔缺损的危险度增加约2倍。在胚胎发育的腭棚转动期,母体应用考的松,可发生腭裂畸形。过量维生素A的致畸作用也早已证实。如Cohlan给大鼠于孕期的第2、3、4天管饲35000国际单位维生素A后,发现52%的仔代是异常的。近年来实验证明,某些药物不仅可引起形态学的畸形,还可引起行为功能的异常,如麻醉剂、雄激素、雌激素、巴比妥酸盐、镇静剂、氟烷、阿司匹林、皮质类固醇和双氮嗪等<sup>(3)</sup>。

1986年Bridges等<sup>(4)</sup>综述了570个常用药物在孕期和哺乳期服用后,对胎儿和新生儿的危害。根据目前已有的资料,药物对胎儿的危害可分为A、B、C、D、E五类,(见表1)。

在570个药物中,A为27个(占4.73%),B为125个(占21.93%),C为264个(占46.32%),D为132个(占23.16%),E为22个(占3.86%)。由此可见,约70%的药物须权衡利弊后选用,约4%的药物属禁用,否则将直接关系到用药的安全。

药物的致突变作用是通过靶细胞来实现

表1 药物危害因素分类

分 类	依 据		用 药 指 导
	动物实验	人群调查 (妇女中)	
A	?	-	可 用
B	-	+	可 用
C	+	?	利大于弊时,可用利
D	?	+	大,无替用药时,可用
E	+	+	禁忌

注: 1: 表示有阳性证据。

-: 表示未见对胎儿有危害。

?: 无可用资料。

的。当靶细胞是体细胞时,其影响可在服用该药物的个体身上表现出来,但不会遗传到下一代。这些表现最令人关注的是致癌,尚可引起动脉硬化、某些心脏病和衰老。如胚胎体细胞发生突变,亦可导致畸胎。当靶细胞是生殖细胞时,其影响可遗传到下一代。如生殖细胞突变是非致死性的,可使后代出现显性的或隐性的遗传性疾病(包括一部分先天性畸形)。如生殖细胞突变是致死性的,则显性致死可引起流产与死胎以及胚胎综合症;隐性致死可引起生育能力障碍。此外突变的基因以及染色体损伤将造成下一代基因库的遗传负荷。

## 二、药源性致突变、致癌、致畸胎作用的预防

预防药源性致癌、致畸作用,主要应注意以下三个问题:

(一)重视药物的全面安全性评价 我国新药审批办法已将特殊毒性列入必须进行的毒理学试验项目,因此对新药的安全性已有保证。对于正在临床上试用的药物,有条件的单位可用一些快速、简便而经济的短期试验,过筛一下它的致癌性或致畸性;其次,在临床应用中应该想到毒副反应包括致突变、致癌、致畸作用,注意观察和总结药物使用中所出现的致癌和致畸作用。只注重肝、肾、或心血管系统等器官水平上的毒副

反应是不够的。

但是,特殊毒性试验必须按标准操作程序进行。Madle分析了1982年至1986年间,向联邦德国注册的新药的致突变试验质量,发现只有65个药物是合格的。试验无效的主要理由是操作不适当。其中体外试验占38%,体内试验占40%。一些体内试验不合格的另一原因是动物种系选择不当。

(二) 权衡用药的利弊 利弊是效益/危害度(Benefit/Risk)之间的权衡。如某种药物具有致癌性或致畸性,但舍弃该药具有生命危险时,而又无更有效的药物取代时,则效益大于危害度,仍属可用药之列,一些抗癌药即属此列。相反,效益小于危害时则不宜使用。

(三) 注意剂量—反应关系 任何药物的毒性作用都有其剂量—反应关系,即只在一定的剂量范围内,才产生致突变、致癌或致畸作用。维生素A的致畸作用只在大剂量下出现,Neeson等发现1291名畸形新生儿的母亲比正常新生儿的母亲,服用阿司匹林的量要大几倍。某些药物的绝对毒性有致癌性和致畸性,但诱发这类作用的剂量及条件,与人的实际接触情况相距较大。因此,相对毒性是较小的。用药时必须注意剂量—反应关系,避免达到作用剂量。

对药源性致癌和致畸胎作用,既要重视,又要审慎,不可视而不见,也勿一概禁忌。

### 参 考 文 献

1. Weisburger JH. On the etiology of gastrointestinal tract cancers, with emphasis on dietary factors, *Environmental Carcinogenesis*. Amsterdam; Elsevier/North Holland/Biochemical Press, 1979; 215-240
2. Sax NI. *Cancer Causing Chemicals*, New York; Van Nostrand Reinhold, 1981; 4~6
3. Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*, Baltimore: John Hopkins University press, 1981; 175~177
4. Bridge GG, et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1986
5. Madle S, et al. Experience with mutagenicity testing of new drugs: viewpoint of a regulatory agency. *Mutation Research*, 1987; 182(4): 187

## 5-氟尿嘧啶外用引起过敏反应一例

解放军第273医院药械科

施建飞 蔺春荣

我科于1986年11月在自办的《临床药学简讯》摘登了有关5-氟尿嘧啶注射液外用治疗尖锐湿疣的消息<sup>(1)</sup>,临床上即据此试用于治疗扁平疣。在治疗过程中,一位患者引起了颜面色素沉着。现报道如下:

门诊患者龚某,男,33岁,面部患扁平疣7个

月。1986年11月3日用5-氟尿嘧啶注射液局部涂擦,每日3次,用药第4天,患者面部出现烧灼感、轻微疼痛,继而出现直径为2~4cm不等的圆形色素沉着,颜色深紫,并有两个小水泡。出现上述症状后,患者即自行停药,并以肤轻松软膏局部涂敷,一日数次,3天后,色素斑开始渐渐消退,