



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.001

· 综述与讲座 ·

药物所致的恶心与呕吐

台卫平

[关键词] 药物; 恶心; 呕吐

目前,药物不良反应的问题越来越引起重视。药物不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。有统计结果显示,在各种药物引起的各种不良反应中,胃肠道反应占 20%,主要包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻等,严重者甚至危及生命安全。在药物所致胃肠道反应中,恶心、呕吐占较大比例^[1],因此,本文对其进行综述,旨在提高对药物所致的恶心、呕吐的认识。

一、恶心、呕吐的定义

恶心作为一种不太愉快的主观感受,可无明显的外在症状,表现为忍不住想将胃内容物经口吐出。与恶心有关的躯体反应包括瞳孔扩大、皮肤潮红、发汗、唾液分泌和吞咽增加、心动过速等。呕吐是由于腹肌收缩,横膈肌下降,贲门开放,胃内容物及部分小肠食物不自主地经过贲门食道流出到口腔的一种复杂的反射性动作。相对于恶心而言,呕吐容易客观测量,可通过呕吐次数及呕吐物的量来进行量化评价。

二、引起恶心、呕吐的常见药物

在引起胃肠道不良反应的常用药物中,非甾体抗炎药(NSAIDs)、精神-神经科药物、抗菌药物、心脑血管疾病用药等较为常见。

1. NSAIDs: NSAIDs 是一类具有抗炎、解热和镇痛作用的药物,在临床上广泛用于治疗骨关节炎、类风湿关节炎和多种免疫功能紊乱的炎症性疾病及缓解疼痛(牙痛、头痛、痛经及肌肉痛)症状。胃肠道不良反应是 NSAIDs 最常见的一种不良反应^[1],由于 NSAIDs 抑制前列腺素(PG)的合成,导致胃肠道血供减少及黏膜损伤,从而引起胃肠道不良反应,表现为上腹疼痛、恶心、呕吐、胃肠道溃疡及出血等^[2]。引起胃肠道不良反应常见的 NSAIDs 包括阿司匹林、布洛芬、吲哚美

辛、吡罗昔康、萘普生、双氯芬酸钠等。其中,布洛芬引起的胃肠道不良反应发生率较低,双氯芬酸钠、萘普生、吲哚美辛相似,吡罗昔康较高,阿司匹林最高^[3]。有资料报道,美国有 1 400 万骨关节炎患者长期服用 NSAIDs,每年由 NSAIDs 引起的胃肠道损害人数占 2%~3%^[4]。国内 NSAIDs 的使用同样十分广泛,其导致的胃肠道损害发生率一直较高^[5]。

NSAIDs 能够抑制环氧化酶活性,干扰花生四烯酸代谢,阻断 PG 的生物合成。PG 具有多种生理功能,能抑制胃酸分泌及 H⁺ 逆向弥散,增加胃黏液及碳酸氢盐分泌,维护黏膜微血管系统及正常的毛细血管通透性和黏膜的良好血流状态,从而提供有利于黏膜复原的环境;PG 还能稳定溶酶体膜,减少溶酶体释放,保持内皮细胞的完整性;以上因素均对胃黏膜起保护作用。由于 NSAIDs 抑制了环氧化酶而使 PG 减少,结果使胃黏膜失去保护屏障而造成胃肠道损害^[6]。另一方面,由于环氧化酶被抑制,脂氧酶代谢途径被激活,花生四烯酸脂氧酶代谢途径产生白细胞三烯等。白细胞三烯介导中性粒细胞聚集作用还可导致胃黏膜区微循环被中性粒细胞阻塞,形成白细胞血栓,造成局部缺血。因此在 NSAIDs 的使用过程中,应当掌握其适应证和剂量,疗程不可过长,避免两种或多种 NSAIDs 联用。对于老年、有消化性溃疡病史及接受过糖皮质激素治疗的患者要慎用。

若患者使用 NSAIDs 期间出现恶心、呕吐,在病情允许情况下可建议患者停药,若患者因为病情需要不能停用 NSAIDs,可给予患者质子泵抑制剂抑制胃酸分泌和胃黏膜保护剂保护胃黏膜,以减轻患者的恶心、呕吐症状。

2. 精神-神经科药物:精神-神经科药物常用于治疗幻觉、妄想、思维形式障碍、情感行为障碍等严重的精神病症状。此类药物除具有抗精神病作用外,亦有较强的不良反应^[7]。氯氮平、氯丙嗪、奋乃静、苯巴比妥等精神科药物因可抑制胃肠蠕动、减少肠液分泌和

降低血钾,易诱发恶心及呕吐。当患者出现恶心、胃灼热、进食数小时后呕吐食物、咽部有食物反流感时,提示胃排空延迟。有抗胆碱能作用的药物能降低胃的神经和肌肉活动力,减慢食物进入十二指肠的速度^[8]。一些治疗帕金森病和抑郁症的药物也可以延迟胃排空^[9]。由于此类患者往往需要长期用药,因此在出现恶心、呕吐症状后不宜立即停药,需要在专科医师指导下进行换药等处理。

3. 抗菌药物:抗菌药物也可引起很多不良反应,其中胃肠道不良反应较为常见^[10]。其原因包括抗菌药物使用时间过长或不合理使用,破坏了胃肠道菌群的自然平衡,导致自然菌群减少,引起恶心、呕吐、腹泻或上腹部不适等不良反应。阿奇霉素、喹诺酮类、四环素类、硝基咪唑类是常见的引起胃肠道不良反应的抗菌药物。

有报道显示,阿奇霉素引起胃肠道不良反应的发生率最高,可能原因包括:静脉滴注阿奇霉素时可使血浆胃动素水平升高,与胃肠道平滑肌上的胃动力受体结合产生强烈收缩,引起腹痛、恶心、呕吐等胃肠道反应^[11]。预防措施包括:(1)尽量避免空腹用药;(2)加用山莨菪碱等药物;(3)限制静脉输注速度;(4)热敷或按摩腹部。喹诺酮类药物在治疗呼吸系统、泌尿系统和消化系统感染中使用广泛。该类药对消化系统的影响主要表现为腹部不适、腹痛、恶心、呕吐、腹泻等。四环素类药物(米诺环素等)引起的胃肠道反应包括恶心、呕吐、上腹部不适、腹胀、腹泻等,偶可引起胰腺炎等,多发生于服药后立即卧床的患者^[12]。硝基咪唑类药物(替硝唑等)引起的胃肠道反应如食欲减退、恶心、呕吐、腹泻、腹部不适、腹部绞痛、味觉改变、口干、口腔金属味等也较为常见^[12]。

4. 心脑血管疾病药物:(1)肾上腺皮质激素:如贝那普利、利血平及其合成品可使迷走神经张力增加,刺激胃酸和胃蛋白酶分泌,抑制黏液分泌,削弱胃酸的防御机制。长期使用可诱发恶心、呕吐甚至胃肠道出血^[13]。(2)血管扩张剂:如前列地尔等可直接扩张动脉和静脉,使血压快速下降。由于此类药物起效较快,因此其静脉给药速度过快是引起胃肠道反应的重要原因,可导致血压急剧下降、恶心、呕吐、出汗等^[14]。此外,恶心和呕吐不仅是简单的药物不良反应,也可能是严重并发症的先兆,如患者应用地高辛时出现恶心和呕吐,表明可能发生了药物中毒^[15]。

5. 消化系统疾病药物:较为常见的消化系统疾病药物包括以奥美拉唑为代表的质子泵抑制剂,适用于消化性溃疡及胃食管反流病等的治疗;肠道用药包括胃肠道动力药物西沙必利等。由于这些药物一般直接

作用于胃肠道系统,可能刺激胃黏膜、影响胃液分泌、促进胃动力等,因此易引起胃肠道不良反应如急性上腹痛、腹胀、腹泻、恶心等。长期使用质子泵抑制剂如奥美拉唑等,可抑制胃酸分泌,可能会导致肠道菌群失调,影响肠胃功能,导致恶心及腹胀等不适^[16]。

6. 化疗和细胞毒性药物:据统计,若化疗过程中不给予呕吐预防用药,将有 70% ~ 80% 的患者会出现恶心、呕吐反应。脑呕吐中枢和化学感受器触发区在呕吐的诱发中起重要作用^[17]。有研究证实,在化疗药物(如铂类药物)使用过程中,呕吐中枢接受来自身体不同部位如化学感受器触发区和胃肠道的神经刺激,引起肠嗜铬细胞大量释放 5-羟色胺,与胃肠道壁上的 5-羟色胺受体结合,产生神经冲动刺激呕吐中枢,导致呕吐^[17]。

7. 中药:随着中药在疾病治疗中的广泛应用,中药制剂引起的不良反应也在增加。中药引起胃肠道不良反应的常见原因为,药物对胃肠道有刺激作用,导致胃肠道功能紊乱,影响正常的消化功能^[18]。此外,使用的药物剂量大、疗程长、空腹用药及伴有慢性胃肠道疾病均会引起胃肠道不良反应。常见临床表现为恶心、呕吐、腹痛、便秘等,建议临床医师在用药前仔细询问患者是否有胃溃疡等消化系统疾病。对于老年人群,由于其胃黏膜对药物敏感,肝酶活性降低,中药引起的胃肠道不良反应明显增加。目前,虽然部分中成药的用药禁忌尚未明确,但也有较多中药配伍禁忌已被证实^[19],如黄芩、砂仁、木香可抑制胃肠道蠕动,联合使用可能引起恶心及呕吐。

三、其他因素对药物所致恶心、呕吐的影响

1. 年龄:药物所致的恶心、呕吐在各年龄段均有发生,有研究结果显示,在 471 例药物引起胃肠道不良反应的患者中,≥55 岁患者比例最高,占 36.94% (174/471)^[20]。其可能原因包括:(1)用药剂量过大。老年人机体器官和系统功能的减退,药物在体内的代谢及药物的敏感性和耐受性发生改变,易发生药物蓄积。因此,对于老年患者应根病情及时调整用药剂量。(2)同时使用多种药物。老年人常患有多种疾病,因此常使用多种药物治疗,导致药物相互作用增加,从而增加胃肠道不良反应的发生率。(3)依从性差。老年人由于记忆力减退、反应迟钝等原因,在服药时常不能严格遵守医嘱,因此,应加强对老年患者及特殊生理、病理状况患者的不良反应监测。

2. 性别:由于药物动力学及药效学方面的差异、循环血中激素含量的差异、口服避孕药及女性联合用药的比率高等因素,女性胃肠道不良反应的发生率较男性高^[20]。

3. 联合用药:多种药物联合应用会增加不良反应的发病率,如糖皮质激素和 NSAIDs 联合应用可使胃肠道不良反应的发生率增加 2 倍^[20]。

4. 给药途径:有研究结果显示,口服给药引起胃肠道不良反应者比例最高,占 54.6% (257/471)。口服给药经胃肠道,直接被胃、肠黏膜吸收,导致药物对胃肠道的作用更快、更明显,易引起恶心、呕吐等不良反应。其次为静脉给药,占 42.9% (202/471),由于静脉给药在临床上广泛应用及给药途径较为直接,且胃肠道黏膜含有丰富的血管系统,因此药物作用迅速、利用度高,但同时胃肠道不良反应的发生率也较高^[20]。

5. 其他:身体状况较差及吸烟、酗酒等也会使 NSAIDs 致恶心、呕吐的发生率增加^[20]。

四、总结

药物所导致的恶心、呕吐在临床上比较常见,常见药物包括 NSAIDs、精神-神经科药物、抗菌药物、抗肿瘤药物、心脑血管和消化系统疾病药物、化疗和细胞毒性药物及中药等。而使用强心药物如地高辛、洋地黄类药物的患者出现恶心、呕吐时需要警惕药物中毒可能。针对这一问题,临床医生应加强对用药知识的学习,掌握用药指征,保证合理用药并加强监测。此外,要合理、安全、有效用药,一旦发生不良反应,及时停药并采取治疗措施。充分了解药物不良反应、应用科学的治疗方案及合理选择适当的药物,可有效减少药物所致胃肠道不良反应的发生,提高医疗质量,保障患者用药安全有效。

参 考 文 献

[1] 陈毓敏. 非甾体抗炎药的不良反应[J]. 中国伤残医学, 2012, 20

(5):74-75.

- [2] Bastaki SMA, Padol IT, Amir N, et al. Effect of Aspirin and ibuprofen either alone or in combination on gastric mucosa and bleeding time and on serum prostaglandin E2 and thromboxane A2 levels in the anaesthetized rats in vivo[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 438(1-2):25-34.
- [3] 魏晶, 潘卫三, 杨悦, 等. 非甾体抗炎药不良反应特点研究[J]. 中国药事, 2010, 24(7):725-728.
- [4] Huh JE, Lee WI, Seo BK, et al. Gastroprotective and safety effects of WIN-34B, a novel treatment for osteoarthritis, compared to NSAIDs[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(2):1011-1017.
- [5] 杨秀岭, 任书青, 胡玉录, 等. 非甾体抗炎药的胃肠道不良反应及防治[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(4):235-236.
- [6] Toki M, Aoki K, Katsumi N, et al. NSAID and its effect on prostaglandin[J]. Nihon Rinsho, 2007, 65(10):1807-1811.
- [7] 刘红治. 常用药物引起的胃肠道不良反应及预防[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(11):20-21.
- [8] 魏洁. 抗精神病药物引起女性精神分裂症患者麻痹性肠梗阻的回顾性分析[J]. 天津药学, 2010, 22(6):27-28.
- [9] 李林. 帕金森病的消化系统功能紊乱[J]. 际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(6):517-520.
- [10] 郑颖. 头孢菌素类抗生素致不良反应的原因分析及其救治对策探讨[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(30):153-154.
- [11] Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 22(12):CD004827.
- [12] 安晓刚. 阿奇霉素在儿科临床应用中的不良反应分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(63):152.
- [13] 梁娜. 抗生素的不良反应用与合理用药[J]. 中外健康文摘, 2014, 15(7):75-76.
- [14] 高家进. 贝那普利与氢氯地平合用治疗高血压的有效性及安全性研究[J]. 心理医生, 2018, 24(3):96-97.
- [15] Pincus M. Management of digoxin toxicity[J]. Aust Prescr, 2016, 39(1):18-20.
- [16] Zimmermann AE, Walters JK, Katona BG, et al. A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children[J]. Clin Ther, 2001, 23(5):660-679.
- [17] Kiernan J. Genetic Influence on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Narrative Review[J]. Oncol Nurs Forum, 2016, 43(3):389-393.
- [18] 阎海燕, 付明华. 中药毒副作用探源[J]. 新疆中医药, 2004, 22(3):42-43.
- [19] 徐永昭, 张树森, 王开贞. 中西药联合应用的相互作用[J]. 中国中西医结合杂志, 1987, (3):137-138.
- [20] 曹军, 陈苏宁, 文爱东. 471 例药物胃肠道不良反应回顾性分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(7):435-438.

(收稿日期:2020-03-08)

(本文编辑:张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2020 年 4 期《临床内科杂志》综述与讲座——“药物相关性消化系统损害或疾病”栏目导读

近年来,药物不良反应的问题越来越引起重视,药物不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。由药物引起的消化系统损害也较为常见,涉及到多个消化系统器官,包括食管、胃、肠道、肝脏、胰腺、胆囊等,主要症状为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便血、便秘、黄疸等。在引起消化系统损害或疾病的药物中,非甾体抗炎药、抗菌药物及心脑血管疾病用药等较为常见。因此,对药物相关性消化系统损害或疾病的防治,已成为临床亟待解决的重要问题。本期“综述与讲座”栏目特别邀请武汉大学人民医院消化内科罗和生教授为“药物相关性消化系统损害或疾病”专栏组稿,并邀请该领域的资深专家撰稿。首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科台卫平教授撰写的《药物所致的恶心与呕吐》对引起恶心、呕吐的常见药物及药物所致恶心、呕吐的影响因素进行详细介绍;浙江中医药大学附属第一医院消化内科吕宾教授在《非甾体抗炎药相关消化道出血及防治》一文中着重对非甾体抗炎药相关胃肠道损伤尤其是消化道出血的机制、危险因素及防治措施进行阐述;武汉市第三医院消化内科彭波教授的《抗生素相关性肠炎》系统阐述了抗生素相关性肠炎的临床特征、发病机制、危险因素及治疗;南昌大学第一附属医院消化内科周晓东教授撰写的《吡咯烷生物碱诱导肝窦阻塞综合征的研究进展》则主要对吡咯烷生物碱诱导肝窦阻塞综合征的发病机制、临床表现、影像学特征及目前的诊断和治疗方法进行综述,旨在为其治疗提供依据。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!