

罕见：低血压、血质不调、黄疸、变态反应、利眠宁可出现锥体外系症状、反常的激怒反应。

#### 氨基甲酸酯类（眠尔通②、羟戊丁氨酯）

常见：嗜眠、眩晕、运动失调。

偶见：过敏反应、皮疹、呕吐、感觉异常、敏感个体出现惊厥、低血压、心律失常。

罕见：视觉模糊、斯一约二氏综合征（一种多形糜烂性红斑）、大疱性皮炎、血质不调、晕厥、卟啉症加重。

#### 水合氯醛

#### 三氯乙酸钠

常见：宿醉、运动失调、眩晕。

偶见：胃刺激、嗜酸性白细胞增多、白细胞减少（用三氯乙酸钠时）。

罕见：兴奋、荨麻疹（用三氯乙酸钠时）。

#### 乙氯戊烯炔醇

常见：宿醉、运动失调、眩晕、低血压。

偶见：呕吐、视觉模糊、荨麻疹、反常的兴奋、精神错乱、胃肠道刺激。

罕见：中毒性弱视、胆汁淤积性黄疸、血小板减少、戒断症状。

#### 导眠能

常见：皮疹、宿醉、运动失调、眩晕。

偶见：厌食、恶心、呕吐、低血压。

罕见：反常的兴奋、皮炎、过敏、视觉模糊、卟啉症、血质不调、过量服用时出现低钙血症。

#### 安眠酮

常见：头痛、宿醉、眩晕、感觉异常。

偶见：反常的兴奋、口干、厌食、呕吐、腹泻、心动过速、荨麻疹、发汗、皮疹。

罕见：周围神经病变、再生障碍性贫血、多形性红斑。

#### 甲乙哌啶酮

常见：宿醉、眩晕。

偶见：胃肠道障碍。

罕见：反常的兴奋、皮疹、血质不调。

注①：口干、瞳孔扩大、睫状肌麻痹、尿潴留、胃肠运动减弱、心动过速及高剂量时谵妄。

注②：在妊娠头三个月给药可能致畸。

[ The Medical Letter 《医学通讯》  
25 (635) : 51~52, 1983 (英文) ]

李以欣译 张紫洞校

## 药物副作用—耳毒性

Eric J. Lien等（美国，南加利福尼亚大学药理学系）

### 提 要

据文献调查有130种以上（约7.8%）的药物和化学品与耳毒性有关。主要种类为碱性氨基糖甙类抗生素及其他抗生素、抗炎药物、抗疟药、 $\beta$ -阻断剂、抗癌药、重金属、利尿剂、某些局部用药物和各种其他药物。

本文讨论了作用的可能机理。其中包括蛋白质合成的抑制、糖酵解循环、三羧酸循环、能量利用、能量产生和毛细胞线粒体膜中的呼吸系统，也包括内淋巴膜通透性的改变或是膜性耳蜗侧壁中对碱性氨基糖甙类排泄系统的改变。对五种氨基糖甙类药物的粘多糖耳毒性和反应性的相对顺序经证明与每个分子中的碱基数有关。

### 一、前 言

许多药物以及重金属和工业溶媒可引起包括耳聋的耳毒性业已熟知。Friedman曾说可引起耳聋的化学物质和药物几乎不可能

列出一张完整的名单。另一方面，波士顿联合药物监督规划处于1973年和1977年二次报道了美国病人中药物引起耳聋的发生率分别为千分之3和千分之1.6。最常引起耳毒性的药

物是乙酰水杨酸(阿司匹林)和氨基糖甙类抗生素如新霉素、卡那霉素和庆大霉素。

具有耳毒性的化学品和药物均能损害前庭或耳蜗的机构,而更大的致残是耳蜗机能障碍。内耳耳聋之前常发生如耳鸣、复听或耳内充满感觉等症状,这取决于所应用的药物及作用机制。药物造成听力降低的程度取决于所用的剂量与药物接触时间长短及素质性因素等如肾功能的损害。值得注意的是许多有耳毒性的药物同时对肾脏也有毒性作用,但反过来说则不一定正确。

耳毒性研究主要集中于两类耳毒性药物即氨基糖甙类抗生素和祥性利尿剂(如利尿酸)。这两类耳毒性药剂对迷路(前庭及耳蜗)造成损害的靶位,在组织学上已定为是柯替氏器官的毛细胞、壶腹嵴、椭圆囊及球囊。

## 二、引起耳毒性副作用的药物品种

据文献报道与耳毒性有关的药物按其毒性范围分别列下:

(一)、可引起耳毒性、耳聋、前庭损害、耳蜗损害和肾毒性五种副作用的药物有庆大霉素和卡那霉素。

(二)、可引起耳毒性、前庭损害、耳蜗损害和肾毒性四种副作用的药物有多粘菌素、双氢链霉素、新霉素、链霉素和紫霉素;而乙酰水杨酸则可引起耳毒性、耳聋、耳蜗损害和肾毒性。

(三)、可引起耳毒性、耳蜗损害和肾毒性三种副作用的药物包括巴龙霉素、保泰松和万古霉素。

(四)、可引起耳毒性和肾毒性的药物有乙酰唑胺、丁胺卡那霉素、氨基糖甙类抗生素、氨基青霉素(过敏性病人)、铋化合物、砷化合物、杆菌肽、咖啡因、缠霉素、立痛定、顺氯氨铂、复方增效磺胺(过敏性病人)、红霉素、新霉素B、速尿(肾衰病人)、金化合物、己二甲胺、布洛芬、消炎痛、铅化合物、锂、汞化合物、口服避孕药、土霉素

心得宁、丙基硫氧嘧啶、奎宁、奎尼丁、瑞斯托霉素、利福平、水杨酸盐、紫苏霉素、盐酸四环素、妥布霉素、甲苯酰吡咯乙酸、止血环酸和维生素A。

可引起耳毒性和前庭损害的药物有氯硝基安定、乙基苯妥英和盐酸氮芥。

可引起耳毒性及耳蜗损害的药物有氯喹和氯霉素。

可引起前庭损害和肾毒性的药物有苯巴比妥和苯妥英。

(五)、可单纯引起耳毒性副作用的药物包括:放线菌素C、放线菌素D、乙醇、6-氨基烟酰胺、炎爽痛、对氨基苯酸钠、扑炎痛、氯苯烷铵、争光霉素、丁苯氧酸、一氧化碳氮芥、氯苯乙胺、金霉素、双去氧卡那霉素B、地高辛、白喉类毒素、二甲基甲酰胺、红霉素琥珀酸乙酯、红霉素丙酸酯、红霉素硬脂酸酯、乳糖酸红霉素、乙硫异烟胺、甲醛明胶海绵、福尔马林、硝酸镓、短杆菌肽、灰黄霉素、胰岛素、氯碘喹、胺丙吡啶、卡那霉素A、利多卡因、氯苯咪吡啶(mazindol)、黄体酮、氯化高汞、甲基汞、二甲胺四环素、长压定、流行性腮腺炎疫苗、噻啶酸、乙基紫苏霉素、尼古丁、笑气、去甲替林、毒毛旋花甙G、羟氨喹、心舒宁、吩噻嗪类、小儿麻痹糖丸活疫苗、心得安、溴酸钾、聚乙二醇400、丙二醇、核糖霉素、相模湾霉素、破伤风类毒素、三环抗忧郁药类;而对二甲亚砷是否能引起耳毒性尚有疑问。

通过此表及前述对引起肾毒性药物的分析,已知可引起耳毒性的药物约为7.8%,而已知可引起肾毒性的药物则高达二倍(15.5%),而肝毒性的药物大约是21%。

## 三、耳毒性作用的机理

经过对大量动物和人的研究,现均认为药物诱导毛细胞衰退是继发于对螺旋韧带、血管纹和前庭膜的作用,这是由于药物作用于下述生物化学靶上的结果:(1)蛋白质合成,(2)糖酵解和三羧酸循环分解代谢

(3) 能量利用和产生, (4) 含于线粒体膜内的呼吸酶, (5) 内淋巴膜的全面选择通透性及 (6) 对碱性氨基糖甙类的排泄系统。

然而, 有确实证据表明对直接毛细胞损害的想法仍有必要考虑。碱性氨基糖甙类抗生素积蓄在内耳液中即与毛细胞直接接触, 这有待于进一步研究。现亦知晓氨基糖甙类抗生素如庆大霉素在肾皮质中的浓度可高达血浆浓度的二十倍, 主要是由于尿的pH偏酸性所致。因为动物和人的周围淋巴和内淋巴的pH值与血浆pH7.4差别并不很大, 而这些药物在内耳液中的蓄积必定是存在着特定的排泄系统。Tachibana等认为碱性氨基糖甙类抗生素在内耳淋巴液中蓄积是一种可能的机制。早期研究表明, 膜性耳蜗侧壁中有高浓度的酸性氨基葡聚糖(AGAG)及氨基葡聚糖和碱性氨基糖甙类抗生素间生成络合物而降低耳毒性, 同时由成纤维细胞消化药物AGAG络合物。Tachibana等人提出膜性耳蜗中存在一种对碱性氨基糖甙类抗生素的排泄系统。他们的研究表明, 耳毒性剂量的卡那霉素仅仅降低耳蜗侧壁内的AGA-G含量, 而对其他器官的AGAG含量并不降低。因此, 再加上有证据表明卡那霉素损害螺旋韧带细胞(侧壁的一部分), 而且降低高碘酸乌洛托品银合成酶(AGAG合成的关键酶之一)的活性, 这就使Tachibana等人提出这些碱性药物排泄系统的位置。而且, 氨基糖甙类本身最后损害此排泄系统而允许在内淋巴液中蓄积, 并从此处清除的时间要比血液中的清除时间长10倍。Konishi指出内淋巴中的耳毒性浓度是引起毛细胞功能障碍的关键因素。

某些氨基糖甙类抗生素(如链霉素、新霉素和卡那霉素)的杀菌机理是通过与原核细胞的30s核糖体亚单位结合使其蛋白质合成受到抑制。Spoendlin用高浓度的链霉素注射入猫的中耳, 证明在核及核糖体内有所

变化, 并指出链霉素对哺乳动物感觉细胞作用的最初部位象原核细胞一样, 可能也是抑制蛋白质合成。这种假设得到Wersäll等研究的支持, 即在治疗豚鼠时证实, 氨基糖甙类抗生素在耳蜗毛细胞核糖体中的含量降低再一次预示至少有一种耳毒性作用为蛋白质合成抑制。但要记住, 即哺乳动物细胞质的80s核糖体是由23s、17s和4s亚单位组成。70s核糖体的30s亚单位是原核细胞所特有的。

Tachibana等用卡那霉素在豚鼠上的试验, 证明对肌内注射卡那霉素硫酸盐有效地降低了己糖激酶和磷酸果糖激酶(糖酵解途径的两种重要的酶)的活性。这种抑制经证明专对柯替氏器官的糖酵解途径起作用, 而对脑和肝中的单磷酸己糖支路和糖酵解途径无抑制作用。把他们对代谢的观察报告和Koide等人阐述的卡那霉素引起三羧酸循环抑制的研究结合起来, Tachibana等指出卡那霉素引起糖酵解途径和三羧酸循环的能量代谢的抑制, 也许是耳毒性的重要因素。

Neu和Bendush曾指出, 氨基糖甙类抗生素干扰主动转运系统, 其实质是维持内淋巴的离子平衡, 导致迷路液体中离子浓度的改变, 并降低电活性和神经传导, 最终导致毛细胞的不可逆损害。而且, 能量产生的最终机制、氧化磷酸化作用和以主动离子转运为形式的能量利用等, 由于利尿酸的毒害作用, 使其在血管纹中被降低。离子转运抑制的生化机制仍不清楚, 然而Thalmann等人指出可疑的 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶不包括在内。亦即另一机制认为与cAMP有关, 其依据是利尿酸可抑制腺苷酸环化酶。

酸性粘多糖和氨基糖甙类抗生素的相互作用, 被认为可以引起药物在肾和耳内蓄积。Deguchi等应用浊度改变试验研究了氨基糖甙与酸性粘多糖的结合。反应性的顺序(新霉素、庆大霉素、相模湾霉素(Sagamycin)、卡那霉素和链霉素)符合耳毒性、肾

毒性及急性神经毒性的程度。这些研究认为碱性抗生素与酸性粘多糖的亲合力增加了对组织的毒性。值得注意的是这些抗生素中的碱基（氨基或胍基）数目（6：5：5：4：3）是与反应性的顺序和组织毒性有平行的关系。

#### 四、小 结

具有或可能具有耳毒性的许多药物和化学药的品种前已列出，现将主要类型归纳如下：

（1）碱性氨基糖甙类抗生素和其他抗生素

耳科学家认为许多抗生素具有强碱性基团者可引起耳中毒。二十多年前 Hinshaw 和 Feldman 就发现链霉素可损害第八对脑神经、前庭和听觉神经纤维。引起耳毒性的氨基糖甙类抗生素有丁胺卡那霉素、双脱氧卡那霉素、双氢链霉素、新霉素 B、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、巴龙霉素、核糖霉素、链霉素、妥布霉素和紫霉素。值得注意的是其中有许多已报道可引起肾毒性反应。

与耳毒性有关的其他抗生素为放线菌素 C 和 D、氨基青霉素、缠霉素、氯霉素、多粘菌素、红霉素及其各种酯类、短杆菌肽、多粘菌素 B、利福平、瑞斯托霉素、四环素及万古霉素。

（2）抗炎药类

如布洛芬、消炎痛、保泰松、水杨酸盐和甲苯酰吡咯乙酸都与耳毒性有关。因为很多这些药物也曾被报道通过抑制前列腺素合成而引起肾毒性，很可能与耳毒性的机理类似。

（3）抗疟药和抗心律失常药类

抗疟药象氯喹和奎宁；抗心律失常药象奎尼丁、利多卡因、苯妥因、心得安和其他β-肾上腺素能阻断剂如心得宁对某些病人有耳毒性作用。奎宁和奎尼丁也报道过对某些病人有肾损害作用。

（4）细胞毒素类药和重金属类

抗肿瘤药象顺氯氨铂、争光霉素、氮芥等可引起肾毒性和耳毒性。重金属化合物如铊、镓、金、铅和汞等的化合物也具有肾毒性和耳毒性作用，这是由于它们的非特异性细胞毒性作用所造成的。

（5）利尿药类

祥性利尿剂如利尿酸、速尿和丁苯氧酸都有耳毒性作用，特别是对肾功能损害病人大剂量给药时更易发生。丁苯氧酸具有很强的利尿作用，但与速尿相比其耳毒性可能较小。

（6）局部应用 Bonain's 溶液（一种耳用表面麻醉剂

可卡因、酚和麝香草酚）、利多卡因、洗必泰和甲醛明胶海绵对某些病人也可引起耳毒性作用。

（7）其他药物

例如口服避孕药、甲孕酮、乙醇、尼古丁（烟草）、溴化己二甲胺、三环抗抑郁药如胺丙吡啶、肝素等偶而也可引起耳毒性反应。

（参考文献230篇，略）

[Journal of Clinical and Hospital Pharmacy 《临床和医院药理学杂志》，8（1）：15~33，1983（英文）]

李岩译 陈刚校 张紫洞审

## 乙胺碘呋酮的不良反应

解放军167医院 刘奉连

乙胺碘呋酮是一种广谱、长效抗心律失常药，对多种心律失常有效。本品临床用途

已逐渐受到重视，但对它的不良反应还缺乏应有的注意。