

针对其他领域医疗保健专业人员

# 口腔药物不良反应

## 背景

药物不良反应 (ADR) 是指“因使用药品而引发的、具有一定危害性或令人不适的反应。这种反应预示着未来再次用药将面临风险，因此需要采取预防性或特异性治疗措施，或调整给药方案，或停用该药品<sup>1</sup>”。口腔药物不良反应很常见，其症状主要表现为于口腔颌面部区域。这类反应有多种不同表现，并与 2018 年澳大利亚最常配发的 100 种药物中的 43 种有关<sup>2</sup>。大多数此类反应是可逆的，在停止使用相关药物后，即可消退。

为什么非口腔专业人员需要了解如何识别口腔药物不良反应？

非口腔专业人员在观察患者病情变化方面具备优势，他们应当意识到，影响口腔的新发症状不一定是原发性疾病引起的，而可能是药物不良反应所致。

关于口腔药物不良反应，下列方面需加以注意：

1. 此类反应十分常见，而且可能相当严重。它们会影响患者的进食、说话、吞咽功能及个人形象，从而累及其生活质量。
2. 此类反应可能是某种潜在系统性疾病的症状。



部分常见口腔药物不良反应实例总结如下：

## ○ 口干症

### 定义与发病率

口干症是指一种口腔干燥的主观感受，它不一定与唾液分泌减少（即唾液流量减少）有关。口干症非常普遍，一项横断面研究显示，20% 的患者自称有口干现象<sup>3</sup>。口干症是药物副作用的最常见表现。

### 临床影响

- 口干症与龋病的患病风险增高以及非龋性牙齿磨损（如牙酸蚀症）的加剧有关。
- 唾液分泌不足也与口腔感染的风险增高有关，例如口腔念珠菌病。
- 患者可能会感到义齿固位困难，同时，口腔因缺乏润滑而可能会给进食、吞咽和说话带来困难。

### 相关药物

许多药物<sup>4</sup> 均与口干症有关：

- 具有抗胆碱能或抗毒蕈碱作用的药物与口干症有关，这是因为它们抑制了胆碱能对唾液腺的刺激。
- 那些刺激交感神经系统从而抑制唾液分泌的药物，也与口干症有关<sup>5</sup>。
- 许多药物（如阿片类药物与苯二氮平类药物）会通过抑制唾液腺功能而引发口干症，但其具体作用机制尚未完全明确<sup>4, 6</sup>。



## 磨牙症

### 定义与发病率

磨牙症是指“一种重复性的颌骨肌肉运动，其表现形式包括紧咬或磨动牙齿和/或上下牙持续对紧和/或下颌骨前伸或紧绷。磨牙症有两种不同的生理表现：一种在睡觉时发生（称为夜间磨牙），另一种在清醒时发生（称为日间磨牙）”<sup>7</sup>。磨牙症在成人中的发病率为 8%<sup>8</sup>。

### 临床影响

- 牙齿的反复磨动可能导致牙齿磨损、牙齿裂纹与断裂，并可能造成补牙的填充物脱落。
- 患者还可能会出现牙齿与下颌关节疼痛以及头痛。

### 相关药物

- 一些抗抑郁药物与磨牙症有关，如选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 和 5 羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)<sup>9</sup>。这被认为是这些药物对多巴胺、5 羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质产生了影响。
- 一些典型抗精神病药物（如氯丙嗪或氟哌啶醇）同样与磨牙症有关，这是因为它们可以调节中枢神经系统中的多巴胺<sup>10</sup>。

## 口腔黏膜炎

### 定义与发病率

口腔黏膜炎是指口腔黏膜的炎症。此病症通常在患者使用细胞毒性化疗药物后出现，在接受此类药物治疗的患者中，其发病率可达 40%<sup>11</sup>。

### 临床影响

- 溃疡会出现在口腔黏膜的所有地方，最常见于颊部和舌部。这类溃疡通常面积比较大，而且边缘不整齐。
- 这些已经破坏口腔黏膜的大型溃疡也可能会成为细菌入侵的通道，从而增加发生感染的风险<sup>11</sup>。
- 口腔黏膜炎与疼痛有关，有时需要降低致病化疗药物的剂量并使用镇痛药<sup>11</sup>。
- 患者通常因这些病灶而在进食、吞咽方面存在困难，并会感到全身疼痛。

### 相关药物

- 大多数细胞毒性化疗药物以及一些抗代谢药物都与口腔黏膜炎有关。

## 牙龈增生

### 定义与发病率

药物诱发性牙龈增生是指由于细胞外组织体积增加而导致的牙龈及牙周组织增大。发病率因处方药物的不同而有所差异。导致牙龈增生的最常见药物是抗痉挛药物、免疫抑制剂以及钙通道阻滞剂。

### 临床影响

- 牙龈肿大、发炎，主要发生在口腔前部，导致进食和说话出现困难。
- 肿大的牙龈也可能会使口腔卫生护理变得困难；牙菌斑的存在会引发炎症和出血，从而加重肿胀情况。

### 相关药物

- 抗痉挛药物苯妥英与牙龈增生有关，其发病率为 13-50%<sup>12, 13</sup>。其他抗痉挛药物（如丙戊酸）也与牙龈增生有关，但这种情况较为罕见<sup>14, 16</sup>。
- 免疫抑制剂环孢菌素与牙龈增生有关，它在成人中的患病率为 25-30%，但在儿童中的患病率更高，超过 70%<sup>13</sup>。
- 钙通道阻滞剂（如硝苯地平和地尔硫卓）也与牙龈增生有关，但发病率存在差异<sup>13</sup>。

## 药物诱发性口腔苔藓样反应

扁平苔藓是一种免疫介导的皮肤和黏膜疾病，也可能单独在口腔中出现。其发病率约为 1%，更常见于 50 岁以上的女性<sup>18</sup>。药物治疗可能会引发口腔苔藓样反应，其临床和组织学特征与扁平苔藓相似。

### 临床影响

- 药物诱发性口腔苔藓样反应 (DIOLR) 可能会影响所有口腔黏膜表面，包括颊黏膜、舌部以及牙龈<sup>17</sup>。
- 这些反应可能会呈现多样化的临床表现，包括白色条纹状病灶、融合性红色斑块、糜烂和溃疡<sup>17, 18</sup>。

### 相关药物

- 许多药物都与不良反应有关，现已制定相应的药物不良反应报告规范。由于与口腔苔藓样反应相关的药物报告规范通常未经验证，目前仅有少数药物具备确凿证据<sup>19</sup>。
- 由于此类不良反应较为罕见，药物关联性的确立主要依据病例报告<sup>18</sup>。
- 一些心血管药物（如甲基多巴、氧烯洛尔、阿替洛尔、卡托普利和依那普利）以及免疫抑制剂（如伊马替尼、英夫利昔和干扰素  $\alpha$ ）已被证实与口腔苔藓样反应有关<sup>17, 19</sup>。
- 其他药物（如锂盐、卡马西平和度洛西汀）也与药物诱发性苔藓样反应有关，但相关证据仅基于个别或少量病例报告<sup>17, 19</sup>。

---

## 总结

- 口腔药物不良反应十分常见，与常用处方药密切相关，尤其在患有并存疾病的老年群体中更为突出，因为这些患者往往需要同时服用多种药物。
- 口腔药物不良反应类型多样，可能对患者的生活质量造成负面影响。
- 大多数口腔药物不良反应是可逆的，在停止使用致病药物后，即可消退。
- 准确识别这些药物反应，是患者口腔健康管理中的重要环节。



# 口腔保健服务体系框架

## 问诊

- 采集完整病史，需涵盖所有用药记录，包括处方药、非处方药或中草药。
- 询问患者是否出现口干、疼痛、溃疡、牙龈出血或进食/言语困难等口腔症状。
- 询问症状持续时间以及发病时间与用药时间的关联性。
- 评估其他风险因素，包括系统性疾病、吸烟、饮酒及口腔卫生习惯。

## 视诊

- 进行基础口腔检查，重点观察以下方面：
  - 口干或唾液分泌减少情况；
  - 口腔黏膜上的溃疡、糜烂或白斑；
  - 牙龈肿胀或增生；
  - 牙齿磨损、断裂或因唾液减少而导致的牙菌斑增多；
  - 感染体征，如口腔念珠菌病或继发性细菌感染。
- 检查是否存在任何其他全身性体征，它们可能提示引发口腔症状的潜在系统性疾病。

## 诊断

- 识别需要紧急处理的口腔药物不良反应，如重度口腔黏膜炎、疼痛性溃疡或影响功能的广泛性牙龈增生。
- 评估症状是否需要启动药物审查或剂量调整，并就此与处方医生进行商议。
- 确定生活方式调整（如加强补水或改善口腔卫生）是否有助于缓解症状。
- 决定是否需要转诊至口腔科或医学专科医生处，以进行进一步评估与治疗。

## 处置

- 确定引发口腔药物不良反应的致病药物并立即停用。
- 实施初步症状管理，如推荐使用唾液替代品或鼓励通过咀嚼刺激唾液分泌。
- 鼓励患者保持良好的口腔护理习惯，包括使用含氟牙膏、避免脱水性/酸性食物/饮料、保持规律补水，以及避免使用含酒精的漱口水等刺激物。
- 为需要专科治疗的进行性或重度口腔反应患者安排转诊，让其接受专业口腔健康评估。

## 记录

- 记录患者的症状、与其所用药物的潜在关联，以及任何已实施的干预或转诊措施。
- 详细记录所提供的任何口腔护理建议与患者教育内容，以确保诊疗服务的连续性。
- 将任何可疑的药物不良反应上报至相关药物警戒机构，例如澳大利亚药物管理局 (TGA) 或美国食品和药物管理局 (FDA)。

## 参考资料

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356(9237): 1255-1259. Available from: doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02799-9
2. Teoh L, Stewart K, Moses G. Where are oral and dental adverse drug effects in product information? *Int J Pharm Pract.* 2020; Available from: doi.org/10.1111/ijpp.12650
3. Villa A, Abati S. Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study. *Aust Dent J.* 2011; 56(3): 290-295. Available from: doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01347.x
4. Wolff A, Joshi RK, Ekstrom J, et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine VI. *Drugs R D.* 2017; 17(1): 1-28. Available from: doi:10.1007/s40268-016-0153-9.
5. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farre M. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *Int J Med Sci.* 2015; 12(10): 811-824. Available from: doi: 10.7150/ijms.12912
6. Expert Advisory Committee. Australian Medicines Handbook. 2019. Australian Medicines Handbook Pty Limited. 978-0-9943262-9-4 <https://shop.amh.net.au>
7. Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. *J Oral Rehabil.* 2013; 40(1): 2-4. Available from: doi: 10.1111/joor.12011.
8. Feu D, Catharino F, Quintao CC, Almeida MA. A systematic review of etiological and risk factors associated with bruxism. *J Orthod.* 2013; 40(2): 163-71. Available from: doi: 10.1179/1465313312Y.0000000021.
9. Garrett AR, Hawley JS. SSRI-associated bruxism: A systematic review of published case reports. *Neurol Clin Pract.* 2018; 8(2): 135-141. Available from: doi: 10.1212/CPJ.0000000000000433.
10. Clark GT, Ram S. Four oral motor disorders: bruxism, dystonia, dyskinesia and drug-induced dystonic extrapyramidal reactions. *Dent Clin North Am.* 2007; 51(1): 225-243, viii-ix. Available from: doi: 10.1016/j.cden.2006.09.002.
11. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998; 34(1): 39-43. Available from: doi: 10.1016/s1368-8375(97)00053-5.
12. Thomason JM, Seymour RA, Rawlins MD. Incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients in general medical practice. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1992; 20(5): 288-291. Available from: doi: 10.1111/j.1600-0528.1992.tb01701.x
13. Dongari-Bagtzoglou A. Drug Associated Gingival Enlargement. *J Periodontol.* 2004; 75(10): 1424-31. Available from: doi: 10.1902/jop.2004.75.10.1424.
14. Behari M. Gingival hyperplasia due to sodium valproate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991; 54(3): 279-80. Available from: doi: 10.1136/jnnp.54.3.279-a.
15. Mesa FL, Lopez C, Gonzalez MA, Del-Moral R, FJ OV. Clinical and histopathological description of a new case of vigabatrin-induced gingival overgrowth. *Med Oral.* 2000; 5(2): 133-137.
16. Hatahira H, Abe J, Hane Y, et al. Drug-induced gingival hyperplasia: a retrospective study using spontaneous reporting system databases. *J Pharm Health Care Sci.* 2017; 3: 19. Available from: doi: 10.1186/s40780-017-0088-5.
17. Teoh L, Moses G, McCullough MJ. A review and guide to drug-associated oral adverse effects-Oral mucosal and lichenoid reactions. Part 2. *J Oral Pathol Med.* 2019; 48(7): 637-46. Available from: <https://doi.org/10.1111/jop.12910>
18. Fortuna G, Aria M, Schiavo JH. Drug induced oral lichenoid reactions: a real clinical entity? A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(12):1523-1537. Available from: doi: 10.1007/s00228-017-2325-0.
19. Serrano-Sanchez P, Bagán J, Jimenez Soriano Y, Sarrion G. Drug induced oral lichenoid reactions. A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2010;2(2):71-75

免责声明：

本信息摘要仅提供一般性信息，实际应用时可能需根据各国其他领域医疗保健专业人员的执业范围及约束性法规进行调整。

“其他领域医疗保健专业人员教育模块项目”由下列机构提供支持：**HALÉON**