

· 特约稿 ·

## 腺苷受体参与痛信息传递和调控的机制\*

吴乐<sup>1</sup>, 谢守珍<sup>1</sup>, 李云庆<sup>2</sup>

(1. 广州军区武汉总医院妇产科, 430070; 2. 第四军医大学基础医学部解剖学教研室, 梁璐脑研究中心, 西安 710032)

**[摘要]** 腺苷受体是一类 G 蛋白耦联受体家族, 有 4 个亚型, 分别是 A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>、A<sub>3</sub> 受体。腺苷受体广泛分布于神经系统, 激活后在体内发挥不同的作用, 如调节神经递质的释放、神经元的兴奋性、运动控制、情绪反应等。其中 A<sub>1</sub> 和 A<sub>2A</sub> 受体与痛信息的传递和调控密切相关, 他们的选择性激动药和拮抗药具有良好的临床应用前景。因此, 腺苷受体参与痛信息的传递和调控的机制成为人们关注和研究的焦点。

**[关键词]** 腺苷受体; 痛信息传递; 脊髓背角; 镇痛作用

**[中图分类号]** R971.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2004)11-0795-04

## Mechanisms of Adenosine Receptors Involved in Transmitting and Modulating Nociception\*

WU Le<sup>1</sup>, XIE Shou-zhen<sup>1</sup>, LI Yun-qing<sup>2</sup> (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhan General Hospital, Guangzhou Command of PLA, Wuhan 430070, China; 2. Department of Anatomy and K. K. Leung Brain Research Centre, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**ABSTRACT** Receptors belong to the family of G protein-coupled receptors, which includes four subgroups-A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, and A<sub>3</sub> receptors. Adenosine receptors are widely existed in nervous systems. Activations of adenosine receptors in vivo produce a variety of effects such as regulating the release of neurotransmitters, the neuronal excitability, the control of motor function, and the modifying of emotional response. Adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> receptors are closely related to transmitting and modulating nociception, and their selective agonists and antagonists are promising in clinical practice. Therefore, the mechanisms of adenosine receptors involved in transmitting and modulating nociception are highlighted in the field of research work.

**KEY WORDS** Adenosine receptor; Nociception; Spinal dorsal horn; Analgesia action

腺苷(adenosine)受体是一类 G 蛋白耦联的受体家族, 具有典型的 7 次跨膜结构, 一个细胞外的氨基端和一个细胞内含磷酸化的位点及与 G 蛋白结合区域的羧基端。腺苷受体至少有四个亚型, 分别是 A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>、A<sub>3</sub>。腺苷通过与不同的受体亚型结合, 在体内发挥不同的作用, 如调节神经递质的释放、神经元的兴奋性、运动控制、情绪反应等。笔者拟对腺苷受体参与痛信息传递和调控方面的研究进展予以综述。

### 1 在神经系统的分布

在周围神经系统, 如感觉神经末梢上, A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>、A<sub>3</sub> 受体都有表达。A<sub>1</sub> 受体在背根节神经元的胞体和初级传入神经元的中枢突上都有大量表达。Schindler 等<sup>[1]</sup>用免疫组织化学方法观察到三叉神经节中存在大量 A<sub>1</sub> 受体。放射自显影(autoradiography)研

究, 主要从事镇痛机制的神经药理学研究。

究结果表明 A<sub>1</sub> 和 A<sub>2</sub> 受体都分布在脊髓, 且背侧的密度明显高于腹侧。在背侧, A<sub>1</sub> 和 A<sub>2</sub> 受体主要分布于 II 层内, 其次是 X 层, 其余各层较少。在 II 层内, A<sub>1</sub> 和 A<sub>2</sub> 受体主要分布于中间神经元。脊髓水平笔者尚未见有关 A<sub>3</sub> 受体分布的报道。

在中枢神经系统除脊髓以外的其他结构, A<sub>1</sub> 受体分布较广泛, 主要见于海马、小脑及大脑皮层。原位杂交(in situ hybridization)研究表明, A<sub>2A</sub> 受体分布局限, 主要集中在纹状体、伏核、嗅束。但反转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)结果表明 A<sub>2A</sub> 受体的信使核糖核酸(mRNA)在全脑都有分布, 这可能与 RT-PCR 的敏感性较高有关。A<sub>2B</sub> 受体分布广泛, 无局限性。A<sub>3</sub> 受体分布区主要集中于大脑皮层、纹状体、嗅球。

### 2 在周围神经系统的作用

Doak 等<sup>[2]</sup>将 0.5% 甲醛和腺苷的混合物注入大鼠后爪, 大鼠缩足次数明显多于对照组, 将 0.5% 甲醛和 A<sub>2A</sub> 受体选择性激动药 CGS21680 { 2-[p-(2-

**[收稿日期]** 2003-09-16 **[修回日期]** 2003-10-08

**[基金项目]** \* 国家自然科学基金资助项目(基金编号: 39800034)

**[作者简介]** 吴乐(1977-), 男, 湖北武汉人, 医师, 硕

carboxyethyl)-phenethylamino]-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine} 的混合物注入大鼠后爪,大鼠的缩足次数也明显多于对照组。而将 0.5% 甲醛和 A<sub>1</sub> 受体选择性激动药 CHA (N6-cyclo-hexyladenosine) 的混合物注入大鼠后爪,大鼠的缩足次数与对照组差异无显著性。以上结果说明外源性腺苷通过激活 A<sub>2A</sub> 受体增强病理性痛。将 2.5% 甲醛和 A<sub>1</sub> 受体选择性拮抗药 CPT [8-(4-Chlorophenylthio)] 的混合物注入大鼠后爪,大鼠缩足次数明显多于对照组,而将 2.5% 甲醛和 A<sub>2A</sub> 受体选择性拮抗药 DMPX (3,7-dimethyl-1-pro-pargylxan-thine) 的混合物注入大鼠后爪,大鼠的缩足次数明显少于对照组。以上结果说明内源性腺苷是通过激活 A<sub>1</sub> 受体抑制病理性痛,而通过激活 A<sub>2A</sub> 受体增强病理性痛。综上所述,内源性腺苷是通过激活 A<sub>1</sub> 和 A<sub>2A</sub> 受体参与调控甲醛诱导的病理性痛,而外源性腺苷是通过激活 A<sub>2A</sub> 受体增强病理性痛。有人在其他痛敏模型大鼠进一步证实了以上观点。

胡宏镇等<sup>[3]</sup>则在大鼠背根节神经元观察到腺苷能抑制 γ-氨基丁酸 (γ-aminobutyric acid, GABA) 电流。该研究结果认为腺苷通过激活 A<sub>1</sub> 受体,进而激活胞内的钙离子 (Ca<sup>2+</sup>) 非依赖性蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号传导途径,抑制了 GABA 电流。因而腺苷在背根节通过激活 A<sub>1</sub> 受体,可增强外周伤害性信息的传入。Sawynok 等<sup>[4]</sup>的研究观察在周围神经系统,腺苷通过激活 A<sub>3</sub> 受体既能产生炎性痛,也能增强甲醛诱导的炎性痛。

Taiwo 等<sup>[5]</sup>的研究证明外周感觉末梢上的 A<sub>1</sub> 受体被激活后,可抑制腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC), 使胞内第二信使环磷酸腺苷 (3', 5'-cyclic monophosphate adenosine, cAMP) 浓度下降,进而产生镇痛作用。外周感觉末梢上的 A<sub>2</sub> 受体被激活后,可激活 AC, 使胞内 cAMP 浓度增高,增强痛反应。Sawynok 等<sup>[4]</sup>证明腺苷可激活肥大细胞膜上的 A<sub>3</sub> 受体,促使肥大细胞释放组胺和 5-羟色胺 (5-HT), 组胺和 5-HT 作用于外周感觉末梢,产生痛反应。Ramkumar 等<sup>[6]</sup>证明组胺和 5-HT 的释放是由于 A<sub>3</sub> 受体被激活后,增加胞内的三磷酸肌醇 (inositol-1, 4, 5-tri-sphosphate, IP<sub>3</sub>) 和 Ca<sup>2+</sup> 浓度,进而促使肥大细胞释放组胺和 5-HT。研究表明组胺和 5-HT 分别激活外周感觉末梢上的组胺 H<sub>1</sub> 受体和 5-HT<sub>2</sub> 受体而产生痛反应。由此可以推测,腺苷激活肥大细胞膜上 A<sub>3</sub> 受体,增加胞内 IP<sub>3</sub> 和 Ca<sup>2+</sup> 浓度,进而促使肥大细胞释放组胺和 5-HT。释放的组胺和 5-HT 分别激活外周感觉末梢上组

胺 H<sub>1</sub> 和 5-HT<sub>2</sub> 受体而产生痛反应。Cronstein 等<sup>[7]</sup>的研究表明给予腺苷激酶抑制药,能发挥抗炎作用。这是因为腺苷激酶抑制药抑制腺苷分解,促使局部腺苷浓度升高,激活 A<sub>2</sub> 受体,产生抗炎作用。所以,能抑制腺苷分解代谢的药物,可提高局部腺苷浓度,分别激活 A<sub>1</sub> 和 A<sub>2</sub> 受体,产生镇痛和抗炎作用,故这类药物具有良好的临床应用前景。

### 3 在脊髓水平调节痛信息的传递

脊髓背角浅层,尤其 II 层是外周躯体伤害性信息传递和调控的初级门户。行为学研究结果表明,鞘内给予 A<sub>1</sub> 受体选择性激动药具有抑制痛反应的作用,而 A<sub>2</sub> 受体选择性激动药的作用比较复杂,既有抑制痛反应的作用<sup>[2]</sup>,也有增强痛反应的作用。

A<sub>1</sub> 受体既可经过突触后也可经过突触前机制抑制痛反应。A<sub>1</sub> 受体介导的突触后痛抑制的机制是 A<sub>1</sub> 受体被激活后作用于腺苷三磷酸 (ATP) 敏感的钾离子 (K<sup>+</sup>) 通道,增加 K<sup>+</sup> 通过能力,使背角神经元超极化。这种作用能抑制背角神经元对 P 物质 (substance P, SP) 及兴奋性氨基酸的反应,进而在突触后水平抑制痛反应。Patel 等<sup>[8]</sup>的研究结果进一步证实腺苷及 A<sub>1</sub> 受体选择性激动药 RPIA 能使背角神经元超极化,而 A<sub>2A</sub> 受体选择性激动药 CGS21680 则不能使脊髓背角神经元超极化。有人证明激活后的 A<sub>1</sub> 受体与百日咳敏感的 G 蛋白相互作用,进而降低胞内 cAMP 浓度,在突触后水平抑制痛反应。A<sub>1</sub> 受体介导突触前痛抑制的机制是腺苷能抑制突触前 SP 及兴奋性氨基酸的释放。Burke<sup>[9]</sup>证明腺苷可激活初级传入神经元的中枢突上的腺苷受体,抑制 Ca<sup>2+</sup> 内流,进而抑制 SP 及兴奋性氨基酸的释放。Lao 等<sup>[10]</sup>在脊髓切片上观察到腺苷能抑制 II 层内突触前谷氨酸的释放,这种作用由 A<sub>1</sub> 受体介导。即在突触前水平,腺苷通过激活初级传入神经元的中枢突上的 A<sub>1</sub> 受体,抑制 Ca<sup>2+</sup> 内流,进而抑制 SP 及谷氨酸的释放,抑制痛反应。总之,在脊髓水平腺苷主要通过激活 A<sub>1</sub> 受体,产生镇痛作用。

Jo 等<sup>[11]</sup>在培养的脊髓背角神经元上观察到,腺苷能抑制 GABA 电流,胞内机制及参与的腺苷受体亚型尚不清楚。吴乐等<sup>[12]</sup>在急性分离的脊髓背角神经元上观察到腺苷通过激活 A<sub>1</sub> 受体,进而激活胞内 Ca<sup>2+</sup> 非依赖性 PKC 信号转导途径,抑制 GABA 电流。Reeve 等<sup>[13]</sup>观察到鞘内灌流 A<sub>1</sub> 受体选择性激动药 CHA 能加强外周 A<sub>8</sub> 传入纤维激活的脊髓背角深层神经元的反应。目前,腺苷 A<sub>1</sub> 受体的去抑制作用逐渐引起人们的重视。

在脊髓水平,一般认为 A<sub>1</sub> 受体主要调控痛反应,

而 A<sub>2</sub> 受体主要调节运动。越来越多的研究表明, A<sub>2</sub> 受体可能也参与了对痛反应的调控。Aran<sup>[14]</sup> 用甩尾实验和热板实验研究了 A<sub>2</sub> 受体的镇痛作用, 将去甲肾上腺素及 A<sub>1</sub> 和 A<sub>2</sub> 受体的激动药 NECA (5-N-ethylca-rboxamidoadenosine) 注入大鼠的足底, 大鼠出现痛反应的阈值明显高于对照组, 而将去甲肾上腺素和 A<sub>1</sub> 受体选择性激动药注入大鼠的足底, 大鼠出现痛反应的阈值与对照组差异无显著性。可见是 A<sub>2</sub> 受体, 而不是 A<sub>1</sub> 受体, 在抑制痛反应中与去甲肾上腺素有协同作用。目前笔者尚未见 A<sub>3</sub> 受体在脊髓水平调控痛反应的报道。

#### 4 与其他物质的协同镇痛效应

吗啡产生的镇痛作用与胞内的 cAMP 密切相关。有人观察到在甩尾实验中, 系统给予腺苷或腺苷类似物, 能增强吗啡的镇痛作用, 而咖啡因能拮抗这种增强作用。这可能是通过腺苷激活腺苷受体后影响胞内的 cAMP 浓度而发挥作用。大量研究都观察到吗啡发挥镇痛作用是因为它促进了腺苷的释放。Delander 等<sup>[15]</sup> 在甩尾实验和热板实验中观察到, 鞘内注射茶碱能拮抗吗啡诱导的镇痛作用, 而且呈剂量依赖性。同时鞘内注射茶碱也能拮抗腺苷激动药诱导的镇痛作用。然而鞘内注射阿片受体拮抗药纳洛酮, 虽能拮抗吗啡诱导的镇痛作用, 却不能拮抗腺苷激动药诱导的镇痛作用。这些结果表明, 腺苷直接参与了吗啡镇痛。有人也观察到鞘内注射茶碱能拮抗吗啡诱导的镇痛作用, 却不能拮抗去甲肾上腺素诱导的镇痛作用。而且观察到鞘内注射吗啡, 能升高突触间隙内腺苷的含量, 且呈 Ca<sup>2+</sup> 依赖性, 而辣椒素则能抑制突触间隙内腺苷含量的升高。Cahill 等<sup>[16]</sup> 观察到低浓度的 μ-阿片受体的选择性激动药能诱导腺苷的释放, 而 δ、κ 受体的选择性激动药却只在高浓度时才能诱导腺苷的释放。行为学的结果表明, 鞘内注射 μ-阿片受体的选择性激动药诱导的镇痛作用能被咖啡因拮抗, 而 δ、κ 受体的选择性激动药诱导的镇痛作用不能被咖啡因拮抗。可见吗啡可通过激活 μ-阿片受体而不是 δ、κ 受体, 促进腺苷的释放。Smart 等<sup>[17]</sup> 的研究结果表明参与吗啡诱导腺苷释放的第二信使是 PKC。总之, 在脊髓水平, 吗啡作用于辣椒素敏感的传入神经纤维, 促进腺苷释放。吗啡的这种作用是由于吗啡激活 μ-阿片受体而不是 δ、κ 受体, 进而激活 PKC 信号传导途径, 促进腺苷释放。所以, 在脊髓水平, 吗啡促进腺苷释放是吗啡发挥镇痛作用的途径之一。

鞘内注射去甲肾上腺素, 能促进核苷释放, 释放的核苷在胞外可被分解为腺苷。但没有证据表明这与去

甲肾上腺素的镇痛作用有关。Aran 等<sup>[14]</sup> 的研究结果表明, 腺苷和去甲肾上腺素分别激活了腺苷 A<sub>2</sub> 受体和去甲肾上腺素 α<sub>2</sub> 受体, 产生协同镇痛作用。

与去甲肾上腺素的作用相似, 5-HT 也能促进核苷释放, 释放的核苷在胞外同样被分解为腺苷。Sweeney 等<sup>[18]</sup> 观察到大鼠鞘内灌注 500 mmol · L<sup>-1</sup> 5-HT 后, 高效液相色谱的结果显示腺苷的浓度增加了 35% ~ 50%。这种增强作用能被 5-HT 的拮抗药阻断, 当用辣椒素处理 5 ~ 8 d 后, 5-HT 未能增强腺苷的浓度。所以在脊髓水平, 5-HT 作用于辣椒素敏感的传入神经纤维, 促进腺苷释放, 可能是 5-HT 发挥镇痛作用的途径之一。

#### [参考文献]

- [1] Schindler M, Harris C A, Hayes B, et al. Immunohistochemical localization of adenosine A<sub>1</sub> receptors in human brain regions [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 297(3): 211 - 215.
- [2] Doak G J, Sawynok J. Complex role of peripheral adenosine in the genesis of the response to subcutaneous formalin in the rat [J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 281(3): 311 - 318.
- [3] Hu H Z, Li Z W. Modulation by adenosine of GABA-activated current in rat dorsal root ganglion neurons [J]. *J Physiol*, 1997, 501(Pt 1): 67 - 75.
- [4] Sawynok J, Zarrindast M R, Reid A R. Adenosine A<sub>3</sub> receptor activation produces nociceptive behaviour and edema by release of histamine and 5-hydroxytryptamine [J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 333(1): 1 - 7.
- [5] Taiwo Y O, Levine J D. Further confirmation of the role of adenylyl cyclase and of cAMP-dependent protein kinase in primary afferent hyperalgesia [J]. *Neuroscience*, 1991, 44(1): 131 - 135.
- [6] Ramkumar V, Stiles G L, Beaven M A, et al. The A<sub>3</sub> adenosine receptors is the unique adenosine receptor which facilitates release of allergic mediators in mast cells [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(23): 16 887 - 16 890.
- [7] Cronstein B N, Naime D, Firestein G. The anti-inflammatory effects of an adenosine kinase inhibitor are mediated by adenosine [J]. *Arth Rheum*, 1995, 38(8): 1 040 - 1 045.
- [8] Patel M K, Pinnock R D, Lee K. Adenosine exerts multiple effects in dorsal horn neurones of the adult rat spinal cord [J]. *Brain Res*, 2001, 920(1-2): 19 - 26.
- [9] Burke S P, Nadler J V. Regulation of glutamate and aspartate release from slices of the hippocampal CA<sub>1</sub> area: Effects of adenosine and baclofen [J]. *J Neurochem*, 1988, 51(5): 1 541 - 1 551.

[10] Lao L J, Kumamoto E, Luo C, *et al.* Adenosine inhibits excitatory transmission to substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord through the activation of presynaptic A<sub>1</sub> adenosine receptors [J]. *Pain*, 2001, 94 (3): 315 - 324.

[11] Jo Y H, Schlichter R. Synaptic corelease of ATP and GABA in cultured spinal neurons [J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2(3): 241 - 245.

[12] Wu L, Li H, Li Y Q. Adenosine suppresses the response of neurons to  $\gamma$ -aminobutyric acid in the superficial laminae of the rat spinal dorsal horn [J]. *Neuroscience*, 2003, 119 (1): 145 - 154.

[13] Reeve A J, Dickenson A H. The roles spinal adenosine receptors in the control of acute and more persistent nociceptive responses of dorsal horn neurons in the anaesthetized rat [J]. *Br J Pharmacol*, 1995, 116(4): 221 - 228.

[14] Aran S, Proudfit H K. Antinociception produced by interactions between intrathecally administered adenosine agonists and norepinephrine [J]. *Brain Res*, 1990, 513 (2): 255 - 263.

[15] Delander G E, Hopkins C J. Spinal adenosine modulates descending antinociceptive pathways stimulated by morphine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986, 239(1): 88 - 93.

[16] Cahill C M, White T D, Sawynok J. Spinal opioid receptors and adenosine release: neurochemical and behavioral characterization of opioid subtypes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 275(1): 84 - 93.

[17] Smart D, Lambert D G. The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1996, 17(7): 264-269.

[18] Sweeney M I, White T D, Sawynok J. 5-Hydroxytryptamine releases adenosine and cyclic AMP from primary afferent nerve terminals in the spinal cord in vivo [J]. *Brain Res*, 1990, 528(1): 55 - 61.

## 甲硝唑和替硝唑致并发性近视 3 例

曾 云,付联群,桂 红

(湖北省荆门市第二人民医院眼科,448000)

[关键词] 甲硝唑;替硝唑;近视,并发性

[中图分类号] R978.69;R778.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2004)11-0798-01

### 1 病例介绍

患者1,女,30岁,因盆腔炎在我院妇科住院治疗,治疗期间给予5%葡萄糖注射液500 mL+青霉素800万U,0.5%甲硝唑(武汉滨湖双鹤药业有限公司,批号:020530)200 mL,静脉滴注,qd。输液期间,有短暂恶心欲吐反应,无其他特殊不适,未作处理。5 d后出现双眼视物模糊,视近物无明显困难。既往无近视,遂来眼科就诊。体检:左、右眼视力均为4.8,外眼未见明显异常。查眼底均正常,行眼电生理、电视野检查无异常。空腹血糖5.1 mmol·L<sup>-1</sup>,亦正常。嘱停用甲硝唑,余药继用,眼部给予双星明滴眼液点眼,睡前连点4次,连续用药7 d,查双眼视力均恢复至5.1。

患者2,男,36岁,因支气管肺炎在我院呼吸内科住院治疗,治疗期间给予5%葡萄糖注射液500 mL+头孢拉定4.0 g和0.4%替硝唑(扬州中宝制药有限公司生产,批号:030724)200 mL静脉滴注,qd,无任何不适。7 d后发现双眼视力下降,无眼红、眼胀等症状,来我科就诊,既往无近视。查左右眼视力均为4.7,外眼未见任何异常。查眼底视盘边界尚清,血管网清晰,视网膜未见明显水肿及渗出,黄斑光反射好,行眼电生理、电视野检查无异常。空腹血糖4.2 mmol·L<sup>-1</sup>,亦正常。嘱停用替硝唑,余药继用。给予双星明滴眼液点眼,睡前连点4次,连续用药,于20 d后双眼视力均恢复至5.2。

患者3,女,42岁,因滴虫性阴道炎在我院妇产科住院治疗,给予5%

### 葡萄糖注

[收稿日期] 2003-09-15

[修回日期] 2003-10-20

[作者简介] 曾 云(1970-),男,湖北荆门人,主治医师,学士,主要从事临床青光眼和白内障治疗。

射液500 mL+青霉素800万U,0.4%替硝唑(扬州中宝制药有限公司生产,批号:030724)200 mL静脉滴注,甲硝唑栓剂塞阴道,qd,无任何不适。7 d后发现双眼视物模糊,视近物无明显困难。既往无近视,遂来眼科就诊,体检:右眼视力4.8,左眼视力4.9,外眼未见任何异常。查眼底均正常,行眼电生理、电视野检查无异常。空腹血糖4.2 mmol·L<sup>-1</sup>,亦正常。嘱停用替硝唑及甲硝唑栓剂,余药继用,眼部给予双星明滴眼液点眼,睡前连点4次,连续用药7 d,双眼视力均恢复至5.1。

### 2 讨论

中毒、外伤、代谢或其他疾病引起一时性屈光指数异常及调节性近视称为并发性近视<sup>[1]</sup>。以往报道用神经阻滞药、四环素、皮质类固醇、利尿药等药物可致一过性近视。中毒所致眼近视变化最常见于眼局部或全身用药后所出现的毒性反应。代谢性疾病如糖尿病随血糖增高,血液中大量糖分随尿液排出,房水渗透压降低后晶体吸水增加而变凸,引起近视。本组病例均排除糖尿病,未曾应用利尿药、四环素等药物。甲硝唑、替硝唑常见不良反应为胃肠道反应,如恶心、呕吐等,为胃肠道