

# 头孢菌素类药物致尿毒症患者脑病的文献分析

王安起\*(北京市顺义区中医医院,北京 101300)

中图分类号 R969.3;R978.1\*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3997-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.23

**摘要** 目的:总结头孢菌素类药物致尿毒症患者脑病的抗生素种类、用药至发生脑病的时间及脑病的临床处理方法,为临床合理用药提供参考。方法:检索中国医院知识总库(CHKD)全文数据库,对2010—2012年报道的头孢菌素类药物所致的尿毒症患者脑病病例进行统计、分析。结果:纳入涉及头孢菌素类药物所致尿毒症患者脑病的文献9篇,报道例数177例。头孢菌素所致尿毒症患者脑病在第1、2、3、4代头孢菌素应用中均有发生;脑病出现的时间均集中在用药2周以内,多数出现在1周之内,约占70%以上;39.54%的患者只需停药及对症处理,另一部分需调整血液净化方式治疗,预后均较好。结论:加强对头孢菌素类药物引起尿毒症患者脑病的监测,根据头孢菌素的药动学特点选择处理方法,并加强临床合理用药。

**关键词** 尿毒症;头孢菌素;脑病;文献分析

## Literature Analysis of Cephalosporin-induced Encephalopathy in Uremic Patients

WANG An-qi(Beijing Shunyi District Hospital of TCM, Beijing 101300, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To summarize the kinds of antibiotics of cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients, the time from the beginning of drug use to encephalopathy attack and clinical treatment methods of encephalopathy, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Related literatures of cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients were collected from CHKD full-text database during 2010—2012, and then included literatures were analyzed statistically. RESULTS: A total of 9 references relating to cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients were collected, and 177 cases were reported. Cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients had occurred in 1, 2, 3, 4 generation cephalosporins; encephalopathy mainly appeared within 2 weeks of medication; most of them appeared within 1 week, accounting for 70% above. 39.54% only needed drug withdrawal and symptomatic treatment, and the others needed to adjust the blood purification treatment with good prognosis. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to the understanding of cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients and clinical rational drug use. The processing methods should be chosen according to the pharmacokinetic characteristics of cephalosporin.

**KEY WORDS** Uremic; Cephalosporin; Encephalopathy; Literature analysis

尿毒症是慢性肾功能不全的终末期,患者由于贫血、营养不良、毒素潴留、免疫力低下,易并发感染。在常用的抗生素中,

头孢菌素由于具有抗菌谱广、耐青霉素酶、临床疗效肯定、不良反应少的特点而被广泛用于治疗合并感染的尿毒症患者。

### 3 讨论

本研究使用负二项回归模型对某上市降糖药的胃肠道不良事件进行评价,结果显示“性别”变量差异有统计学意义,其余变量差异均无统计学意义。处理因素无论是应用常规方法还是应用回归方法,差异均无统计学意义。由于负二项回归的结果是去除了人口学因素、基线因素等可能的影响因素,并考虑了不良事件发生的例次的结果,所以更全面和充分地说明处理因素不是胃肠道不良事件发生的影响因素。

Poisson回归与负二项回归均可用于寻找稀有事件发生的影响因素,但在资料存在过离散时,应该使用负二项回归模型。本例中资料的Lagrange乘子检验 $P < 0.05$ ,结果显示资料存在过离散;且Poisson回归模型的偏差为546.893 1,负二项回归模型的偏差为411.146 8,负二项回归拟合效果优于Poisson回归模型,故选择使用负二项回归模型。

使用Poisson回归及负二项回归模型评价药物的安全性,是对常规评价方法的扩展。常规方法只分析不良事件发生率的组间差异,而Poisson回归与负二项回归不仅可以考虑不良

事件发生的例次,而且可以全面将人口学因素、基线因素等有可能影响不良事件发生频数的因素都全面考虑到;对于不良事件发生0次的比重较大、发生次数的方差大于均数、发生有聚集性即发生了1次不良事件再发生不良事件的概率随之改变这些特点,Poisson回归与负二项回归具有更好的拟合效果;另外,使用回归方法可以得出暴露在影响因素下的RR值。总之,使用Poisson回归或负二项回归方法评价不良事件,充分地利用了已知信息,评价更有效、科学。在回归结果中出现的有统计学意义的变量,可以提示我们对不良事件进行进一步分析<sup>[4]</sup>。

### 参考文献

- [1] 刘玉秀,姚晨,陈峰,等.随机对照临床试验的安全性评价[J].中华男科学,2004,10(1):74.
- [2] 胡良平.医学统计学:运用三型理论进行现代回归分析[M].北京:人民军医出版社,2010:113.
- [3] 胡良平.SAS统计分析教程[M].北京:电子工业出版社,2010:269-284.
- [4] 李婵娟,夏结来,姚晨,等.负二项回归在新药安全性评价中的应用[J].第四军医大学学报,2004,25(24):2 215.

(收稿日期:2013-05-23 修回日期:2013-07-20)

\* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-69468797。  
E-mail:zyzyqk@163.com

近几年有关头孢菌素能够引起尿毒症患者中枢神经系统不良反应的报道越来越多。笔者汇总分析近3年来国内文献报道的头孢菌素所致尿毒症脑病的病例,并结合国内外文献探讨头孢菌素所致尿毒症患者脑病的发病时间及处理要点。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例来源

检索中国医院知识总库(CHKD)全文数据库2010—2012年收录文献。以“头孢+尿毒症+脑病”为篇名进行检索,命中“头孢”“尿毒症”“脑病”相关并符合要求的文献十余篇,选择病例资料较完整的文献9篇,累计病例177例。177例主要表现为神经系统症状、昏迷、抽搐、癫痫发作以及精神症状。

### 1.2 文献复习方法

对符合条件的文献进行归纳、分析一般资料、导致脑病的头孢菌素种类、用药至发生脑病的时间及不同种类头孢菌素所致脑病的临床处理方法。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

177例中,男性104例,女性73例,年龄17~81岁。其中非透析病例25例,血液透析病例131例,腹膜透析病例21例。173例经治疗好转,脑病症状消失,3例死亡,1例放弃治疗。

### 2.2 所使用头孢菌素的种类

所使用的头孢菌素共11种,第1、2、3、4代头孢菌素均有发生。其中第1代头孢菌素:头孢唑林15例;第2代头孢菌素:头孢呋辛10例;第3代头孢菌素:头孢他啶47例、头孢曲松47例、头孢噻肟33例、头孢唑肟2例、头孢哌酮6例、头孢哌酮/他唑巴坦4例、头孢哌酮/舒巴坦3例;第4代头孢菌素:头孢吡肟10例。其中第3代头孢菌素最多,142例,占80.23%。

### 2.3 头孢菌素致尿毒症患者出现脑病的时间分布

头孢菌素致尿毒症患者出现脑病的时间分布见表1。

表1 头孢菌素致尿毒症患者出现脑病的时间分布

Tab 1 Distribution of onset time of cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients

头孢菌素种类	例数(至出现脑病天数,d)	7 d内合计
第1代		
头孢唑林	15(2~7)	15
第2代		
头孢呋辛	8(2~7),1(2~14),1(5~14)	>8
第3代		
头孢他啶	11(2~7),8(3~7),12(3~8),8(2~14),8(5~14)	>19
头孢噻肟	27(2~7),3(3~7),3(5~14)	>30
头孢曲松	33(2~7),5(3~7),5(2~14),4(5~14)	>38
头孢唑肟	1(2),1(2~14)	>1
头孢哌酮	2(2~7),4(3~7)	6
头孢哌酮/他唑巴坦	4(2~14)	
头孢哌酮/舒巴坦	3(5~14)	
第4代		
头孢吡肟	10(1~3)	10

### 2.4 脑病处理情况

脑病处理情况见表2。

## 3 讨论

肾脏是头孢菌素类抗生素的主要排泄途径,肾功能不全时药物不能及时消除,容易蓄积于体内导致患者出现不良反应。头孢菌素脑病临床并不少见,使用头孢菌素类抗生素如不根据肾

表2 脑病处理情况

Tab 2 Encephalopathy processing

处理方法	累计例数	构成比,%
只停药对症,未特殊处理	70	39.55
急症血液透析	30	16.95
增加血液透析次数	24	13.56
血液透析联合血液灌流	20	11.30
血液透析滤过	19	10.73
改变腹膜透析方法	9	5.08
非透析改血液透析	3	1.69
腹膜透析改血液透析	1	0.56
连续性肾脏替代疗法	1	0.56

功能状况调整药物用量,很容易发生头孢菌素脑病<sup>[1]</sup>。本组发生头孢菌素脑病的病例中有非透析病例、血液透析病例和腹膜透析病例,可见即使做血液透析或腹膜透析的患者,也会出现严重的中枢神经系统症状<sup>[2]</sup>。

尿毒症患者发生头孢菌素脑病,目前认为主要原因为头孢菌素类抗生素易通过血脑屏障,使患者脑脊液中药物浓度增加,干扰正常神经递质γ-氨基丁酸(GABA)活性或减少其生成;抑制中枢神经细胞Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP酶等使神经兴奋性增加而出现脑病症状<sup>[3]</sup>。头孢菌素类抗生素引起尿毒症患者神经精神症状机制包括以下几个方面<sup>[4]</sup>:(1)药物排泄速率减慢:尿毒症患者肾小球滤过率降低,肾小管分泌排泄作用减弱,药物排泄慢,导致抗生素在体内蓄积,血药浓度升高或半衰期延长;(2)血脑屏障和脑的通透性增加;(3)低蛋白血症:血浆蛋白水平低,药物游离浓度高;(4)个体差异性:年龄偏大、透析时间长的老年患者发生率高。

脑病与药动学的关系:尿毒症头孢菌素脑病的发生与头孢菌素的药动学有很大关系。本组尿毒症脑病涉及的头孢菌素共11种。文献表明<sup>[5]</sup>,第1代头孢菌素,因其难透过血脑屏障,多发生于用药剂量未做相应调整而又未规律血液透析的尿毒症患者。第2代头孢菌素能进入脑脊液,非肾清除率低,透析器清除率低,血液透析治疗无效。第3代头孢菌素,药物组织渗透性好,脑脊液浓度高,大多数透析器清除率很低,即使规律透析的患者,脑病也多见,但非肾清除率高,停药后可自行缓解。头孢曲松是肝肾双通道排泄,对于肾功能不全患者,其药动学仅有轻微改变,一般认为尿毒症患者每日剂量<2 g时不会引起蓄积,只有肾功能不全同时合并肝脏损害时才需要减量。头孢噻肟、头孢他啶有80%~90%经肾脏排泄,尿毒症患者使用后发生脑病多见,但两药均可通过血液透析清除<sup>[1]</sup>。头孢哌酮在尿毒症患者半衰期延长很少,非肾清除率高,引起脑病少,但其酶抑制剂舒巴坦和他唑巴坦主要经肾脏排泄<sup>[6-7]</sup>,尿毒症患者因肾清除率严重下降而引起蓄积中毒。第4代头孢菌素头孢吡肟主要经肾清除,血浆蛋白结合率低(16%)<sup>[8]</sup>,血清游离药物浓度升高,且头孢吡肟的分子质量是571.50,不易穿过透析膜,即使减量使用,仍可出现药物蓄积引起的抗生素脑病。

脑病发生的时间规律:从发病时间上看,尿毒症患者出现头孢菌素脑病的均集中在用药2周以内,多数出现在1周之内,约占70%以上。故建议在使用头孢菌素的早期,严密观察不良反应,一旦出现神经精神症状,及时作出鉴别和诊断,以便作出相应处理。

尿毒症头孢菌素脑病的处理:(1)首先应立即停药。本组有70例(39.54%)只需停药及对症处理症状即消失。有些头孢菌素的非肾清除率高,停药后会自行缓解。(2)根据头孢菌

# 某院181例儿童药品不良反应报告分析

左益繁\*,毛先军(郴州市第一人民医院,湖南郴州 423000)

中图分类号 R969.3;R985 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3999-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.24

**摘要** 目的:了解某院儿童药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,促进临床合理用药。方法:采用回顾性研究方法,对该院2012年收集并上报的181例儿童ADR报告进行统计、分析。结果:181例ADR报告中,男性多于女性,>1~3岁患儿比例最高(29.83%);ADR涉及药品种类有34种,抗感染药物占13个品种(124例,占68.51%);静脉给药引发的ADR为168例;引起皮肤及附件损害的ADR最多,有121例;严重ADR占19.89%,主要表现为过敏性休克,其中抗菌药物所致严重ADR最多(44.44%)。结论:医院应重视儿童临床用药的合理性,加强儿童药品不良反应监测,减少ADR的发生。

**关键词** 药品不良反应;儿童;合理用药

## Analysis of 181 Cases of Pediatric Adverse Drug Reaction in a Hospital

ZUO Yi-qing, MAO Xian-jun (Chenzhou First People's Hospital, Hunan Chenzhou 423000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the characteristics and regularity of adverse drug reaction (ADR) in a hospital, and to promote rational drug use in the clinic. METHODS: By retrospective study, 181 cases of pediatric ADR reported in the hospital in 2012 were analyzed statistically. RESULTS: Of 181 ADR cases, male case was more than female case, and the children aged over 1 to 3 years old occupied the highest proportion (29.83%); a total of 34 drug categories were involved, among which there were 13 varieties of antibiotics in 124 cases, accounting for 68.51%; 168 ADR cases were induced by intravenous administration. The main clinical manifestations were the lesions of skin and its appendants in 121 cases. Severe ADR reports were accounted for 19.89%, mainly manifesting as allergic shock, among which antibiotics took the lead (44.44%). CONCLUSIONS: Great importance should be attached to rational pediatric drug use in the clinic and pediatric ADR monitoring in order to reduce the occurrence of ADR.

**KEY WORDS** Adverse drug reaction; Children; Rational use of drugs

素的药动学特点选择不同的血液净化方法治疗。普通透析只能清除小分子物质(<300 D)<sup>[9]</sup>。头孢唑林为第1代头孢菌素,发生脑病后血液透析效果好。本组14例使用头孢唑林的患者,透析2 h或透析后即缓解。头孢呋辛(头孢呋肟)为第2代头孢菌素,非肾清除率低,透析器清除率低,尿毒症患者发生脑病后,血液透析治疗无效,因此尿毒症患者应避免使用该类药物。本组1例使用头孢呋辛的患者经透析后48 h未缓解,自动出院,7例使用头孢呋辛的患者急行4 h血液透析滤过后缓解。第3代头孢菌素,大多数透析器清除率很低,发生脑病后血透治疗无效,但非肾清除率高,停药后可自行缓解。本组2例使用头孢曲松的患者透析后未能立即缓解,予对症处理后症状又持续20~48 h才完全缓解。头孢吡肟为第4代头孢菌素,分子较大,不易穿过透析膜。对于分子较大的抗生素,血液滤过或者透析加灌流是更好的选择<sup>[10]</sup>。本组头孢吡肟10例在使用药物1~3 d后出现脑病,均经连续性血液滤过治疗好转,故头孢吡肟所致尿毒症脑病适于血液滤过治疗。

本组177例患者中除3例死亡、1例放弃治疗外,173例经治疗好转,预后较好。

肾功能不全患者使用抗生素时,必须根据肌酐清除率调整药物调整药物用量,若仍按常规剂量使用,则可出现中毒症状。应严格掌握抗生素应用的适应证,根据肾小球滤过率减少药量或延长给药时间,同时增加和调整血液净化时间和方式,可有效预防头孢菌素引起的神经精神症状<sup>[4]</sup>。一旦确诊为头孢菌素脑病,应及时停药,必要时对症治疗,及时、充分地血

液透析,甚至联合血液灌流,一般预后较好<sup>[11]</sup>。

总之,在临床工作中,应积极提高对头孢菌素不良反应的认识,合理用药,早期诊断,并选择有效的防治措施,避免药物不良反应给机体带来危害。

## 参考文献

- [1] 薛痕,常晓东,杨有京,等.肾功不全头孢菌素脑病16例临床分析[J].实用医院临床杂志,2011,8(5):117.
- [2] 张鹤.3代头孢菌素引起尿毒症患者药物性脑病15例[J].实用临床医药杂志,2010,14(1):65.
- [3] 王胜利.尿毒症患者使用头孢菌素引起中枢神经系统不良反应探讨[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(13):77.
- [4] 杨华.头孢菌素类抗生素致尿毒症患者神经精神症状的临床分析[J].中国药物与临床,2011,11(8):957.
- [5] 李学港,孙仁莲.尿毒症患者应用头孢菌素并发脑病临床分析[J].现代中西医结合杂志,2010,19(31):3428.
- [6] 沈文清,梁波,钱捷,等.尿毒症患者头孢菌素脑病21例临床分析[J].临床医学,2010,30(1):14.
- [7] 张文吉,王建生.尿毒症并发头孢菌素脑病19例临床观察[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(15):66.
- [8] 王立茹,郑义,陈以娟,等.慢性肾功能不全患者使用头孢吡肟致相关脑病[J].药物不良反应杂志,2009,11(5):363.
- [9] 李香茶,尹良红.头孢吡肟致尿毒症患者抗生素脑病10例[J].临床医学,2010,30(1):97.
- [10] 陈海霞.头孢菌素致尿毒症患者中枢神经系统异常临床分析[J].医药论坛杂志,2011,32(16):156.
- [11] 尤建立,陈凯,王贵锋.血液透析患者头孢菌素脑病11例分析[J].慢性病学杂志,2010,12(4):359.

(收稿日期:2013-05-21 修回日期:2013-07-03)

\*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0735-5889896。  
E-mail: zozo80527@126.com