

Neurological Adverse Reactions in Patients with Severe Pulmonary Infection Caused by β -Lactam Antibiotics

Wei Chen, Li Yang, Li Hua

Laiwu People's Hospital of Shandong Province, Laiwu Shandong
Email: 3437336272@qq.com

Received: May 5th, 2019; accepted: May 18th, 2019; published: May 28th, 2019

Abstract

Objective: To investigate the clinical features of neurological adverse reactions in patients with severe pulmonary infection caused by β -lactam antibiotics, so as to improve the control level. **Methods:** The clinical data of 42 patients with uremia complicated with severe pulmonary infection who were diagnosed in the hospital during the period from February 2015 to February 2016 and used β -lactam antibiotics were retrospectively analyzed. The variety and dosage of β -lactam antibiotics and clinical features of neurological adverse reactions were analyzed. **Results:** Patients with uremia complicated with severe pulmonary infection were prone to having neurological adverse reactions during anti-infection treatment with β -lactam antibiotics. The neurological adverse reactions mainly included excitation and logomania, babble, trance, dysphoria, lethargy, slow response, insomnia and involuntary tremors of upper limbs. They almost completely disappeared after drug withdrawal or hemoperfusion and hemodialysis, without neurological sequelae. **Conclusion:** Neurological adverse reactions are common in patients with uremia complicated with severe pulmonary infection caused by β -lactam antibiotics. When patients have neurological adverse reactions, they should stop taking drugs and undergo appropriate treatment. The adverse reactions can disappear in a short term, without causing neurological sequelae.

Keywords

β -Lactam Antibiotics, Pulmonary Infection, Nervous System, Adverse Reactions

β -内酰胺类抗生素致肺部重症感染患者神经系统不良反应的临床研究

陈 卫, 杨 丽, 华 丽

山东省莱芜市人民医院, 山东 莱芜

Email: 3437336272@qq.com

收稿日期: 2019年5月5日; 录用日期: 2019年5月18日; 发布日期: 2019年5月28日

摘要

目的: 探究 β -内酰胺类抗生素致肺部重症感染患者神经系统不良反应的临床特点, 以此提高防治水平。**方法:** 回顾性分析2015年2月至2016年2月我院确诊的尿毒症并发肺部重症感染42例使用 β -内酰胺类抗生素患者的临床资料, 分析 β -内酰胺类抗生素的品种、剂量及神经系统不良反应的临床特征。**结果:** 尿毒症并发肺部重症感染患者使用 β -内酰胺类抗生素行抗感染治疗时易引发神经系统不良反应。神经系统不良反应表现多样, 主要为兴奋多语、胡言乱语、神志恍惚、烦躁不安、嗜睡、反应迟钝、失眠及双上肢不自主震颤。患者停药或行血液灌流联合血液透析治疗后, 神经系统不良反应均能基本完全消失, 且无神经系统后遗症。**结论:** β -内酰胺类抗生素致尿毒症并发肺部重症感染患者神经系统不良反应较为常见, 当患者出现神经系统不良反应时, 及时停药, 给予合适的治疗方案, 不良反应症状能在短期内消失, 且不会造成神经系统后遗症。

关键词

β -内酰胺类抗生素, 肺部感染, 神经系统, 不良反应

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾衰竭简称慢性肾衰, 是指各种肾脏疾病导致肾脏功能逐渐不可逆性丧失, 最终引起一系列由代谢紊乱引起的临床综合征, 其终末期即为尿毒症[1]。慢性肾衰会导致机体下降, 患者易并发肺部重症感染[2], 慢性肾衰并发肺部感染已成为尿毒症患者主要的死亡因素之一。慢性肾衰并发肺部感染患者通常使用抗生素进行抗感染治疗[3], 但已有研究报道, β -内酰胺类抗生素的使用会对患者造成不良反应, 其中以神经系统的不良反应较为常见[4] [5] [6]。因此, 本研究回顾性分析我院尿毒症并发肺部感染患者的临床资料, 旨在探究 β -内酰胺类抗生素致肺部重症感染患者神经系统不良反应的临床特点, 以此提高防治水平。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2015 年 2 月至 2016 年 2 月我院确诊的尿毒症并发肺部重症感染 42 例患者为本研究对象, 回顾性分析其临床资料。纳入标准: 依据第三版《肾脏病学》[7]中诊断标准, 经血、尿常规检查, 患者确诊为尿毒症; 合并肺部重症感染; 患者均行规律的血液透析(每周 2~3 次, 每次 4~5 h); 患者连续注射(3~10 天)同种 β -内酰胺类抗生素后出现精神、神经症状。排除标准: 肝功能不全; 经影像学检查, 发现脑出血、脑梗死及蛛网膜下腔出血等; 明显电解质、酸碱失衡患者; 精神病患者; 血压控制不佳患者; 尿毒症脑病。患者男 26 例, 女 16 例, 年龄 34~68 岁, 平均年龄(54.76 \pm 10.95)岁, 原发病: 慢性肾小球肾炎 15

例, 糖尿病肾病 12 例, 梗阻性肾病 11 例, 高血压肾病 4 例, 血液透析周期 4 周~6 年。所有 β -内酰胺类抗生素的给药方式均为静脉注射。

2.2. 方法

回顾患者的临床资料, 统计分析引起尿毒症合并肺部重症感染患者神经系统不良反应的 β -内酰胺类抗生素资料, 包括抗生素品种、剂量、开始出现神经系统不良反应症状的时间和不良反应临床特点。

3. 结果

3.1. β -内酰胺类抗生素资料

42 例尿毒症合并肺部重症感染患者, 6 例使用头孢他啶, 5 例使用头孢呋辛, 4 例使用头孢吡肟, 3 例使用头孢曲松钠, 4 例使用头孢替胺, 3 例使用阿莫西林, 3 例使用哌拉西林, 5 例使用头孢哌酮钠 + 舒巴坦, 4 例使用哌拉西林 + 他唑巴坦, 4 例使用阿莫西林 + 舒巴坦, 1 例使用泰能。患者具体服用剂量和开始出现神经系统不良反应症状的时间见表 1。

Table 1. β -lactam antibiotic data

表 1. β -内酰胺类抗生素资料

β -内酰胺类抗生素种类	n	剂量	开始出现神经系统不良反应症状的时间(d)
头孢他啶	6	2 g/次, 2 次/d	2~3
头孢呋辛	5	2 g/次, 2 次/d	2~9
头孢吡肟	4	2g/次, 2 次/d	2~4
头孢曲松钠	3	1 g/次, 2 次/d	2~4
头孢替胺	4	2 g/次, 2 次/d	3~6
阿莫西林	3	1.2 g/次, 1 次/d	4~6
哌拉西林	3	2 g/次, 2 次/d	4~5
头孢哌酮钠 + 舒巴坦	5	3 g/次, 2 次/d	3~7
哌拉西林 + 他唑巴坦	4	4.5 g/次, 2 次/d	3~4
阿莫西林 + 舒巴坦	4	3 g/次, 2 次/d	3~5
泰能	1	1 g/次, 3 次/天(8 h/次)	2

3.2. 尿毒症合并肺部重症感染患者神经系统不良反应临床症状及停药后缓解时间

42 例患者在使用 β -内酰胺类抗生素抗感染过程中均出现了神经、精神症状。不同 β -内酰胺类抗生素引起患者神经系统不良反应的临床症状及停药后缓解时间见表 2。

Table 2. Clinical symptoms of neurological adverse reactions in patients with uremia complicated with severe pulmonary infection and remission time after drug withdrawal

表 2. 尿毒症合并肺部重症感染患者神经系统不良反应临床症状及停药后缓解时间

β -内酰胺类抗生素种类	n	临床症状	停药后缓解时间(d)
头孢他啶	6	2 例兴奋、胡言乱语, 4 例双上肢不自主震颤	2~3
头孢呋辛	5	4 例神志恍惚、胡言乱语, 1 例神志恍惚、烦躁不安	2~3
头孢吡肟	4	3 例嗜睡、反应迟钝, 1 例神志恍惚、烦躁不安	2~3

Continued

头孢曲松钠	3	3 例反应迟钝, 双上肢不自主震颤	3~4
头孢替胺	4	2 例神志恍惚、烦躁不安, 2 例神志恍惚、多语	2~3
阿莫西林	3	3 例嗜睡、反应迟钝	1~2
哌拉西林	3	3 例语无伦次、神志恍惚	2~3
头孢哌酮钠 + 舒巴坦	5	2 例兴奋、多语, 2 例语无伦次、神志恍惚, 1 例兴奋、失眠	1~2
哌拉西林 + 他唑巴坦	4	2 例语无伦次、神志恍惚, 2 例语无伦次、神志恍惚、 双上肢不自主震颤	1~4
阿莫西林 + 舒巴坦	4	5 例嗜睡、反应迟钝	1~2
泰能	1	1 例兴奋、多语	1

3.3. 出现不良反应后的治疗措施

42 例患者出现神经系统不良反应后立即停用 β -内酰胺类抗生素, 透析及其它治疗不变, 如仍然需要抗肺部感染治疗则采用其它种类的抗生素替换。患者停药后 1~4 d 神经系统不良反应基本完全缓解, 其中 2 例哌拉西林 + 他唑巴坦患者、1 例头孢曲松钠患者和 1 例哌拉西林患者停药后症状缓解不明显, 采用 HA-230 树脂血液灌流器行血液灌流联合血液透析 1~2 次后, 神经系统不良反应也基本完全缓解。所有患者均无神经系统后遗症。

4. 讨论

慢性肾衰为各种肾脏疾病发展到一定阶段的结果, 临床表现主要为少尿或无尿、恶心偶尔、水肿、头晕及皮肤瘙痒等[8], 其发病机制复杂, 能引起患者全身多种病理生理异常, 使患者出现全身中毒的症状, 最终导致患者多器官损伤[9]。据不完全统计显示, 我国慢性肾衰的发病率约为 0.057%, 占人类主要疾病死亡原因的 5~9 位[10]。慢性肾衰最终会发展为尿毒症, 目前, 临床上治疗尿毒症的方法主要为血液/腹膜透析和肾移植, 这两种方案虽然可以延长尿毒症患者的生命, 但透析和肾移植的治疗费用极高, 会给患者带来极大的经济负担, 严重影响了患者身体健康和生活质量。长期维持性血液透析还会损害患者体液免疫和细胞免疫, 因此会导致患者免疫功能下降, 增加感染的几率[11], 其中肺部感染较为常见, 且肺部感染是引起尿毒症死亡的主要因素之一。有研究报道, 尿毒症患者行维持性透析治疗易导致心衰, 约有 1/3 透析患者合并心衰[12]。国外学者 Mor 等[13]研究报道, 相比于无合并心衰患者, 合并心衰患者更易发生肺部感染。心衰可能引起不同程度的肺水肿和肺淤血, 从而导致支气管粘膜腺体发生萎缩, 进而导致抵抗力下降, 最终使患者肺部发生感染[14]。

β -内酰胺类抗生素是我国卫生医疗中使用最为广泛的抗生素, 包括有青霉素及其衍生物、碳青霉烯类及其抑制剂及头孢菌素等[15], 具有广谱、高效及安全性高特点[16][17]。尿毒症并发肺部感染患者通常使用 β -内酰胺类抗生素进行抗感染治疗, 但尿毒症患者肾小球滤过率降低, 导致肾脏无法完全清除药物, 使药物在体内蓄积, 引发中毒。目前, β -内酰胺类抗生素导致尿毒症合并肺部重症感染患者神经系统不良反应的机制尚未完全明确, 主要有以下 3 中假说: 1) 国外学者 Sugrimoto 等[18]研究发现, 头孢菌素通过抑制 γ -氨基丁酸受体和其它神经递质, 从而使突触水平传导下降, 引发惊厥。2) 由于尿毒症患者肾小球滤过率降低, 导致肾脏无法完全清除药物, 抗生素可能会进入神经中枢, 从而抑制中枢递质氨基酸的合成和运转, 同时也抑制中枢神经细胞 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶, 使患者神经系统兴奋, 产生惊厥等不良神经系统不良反应。3) β -内酰胺类抗生素化学结构中 C-2-NH₂ 是致癫痫的主要基团, 可作用于 γ -氨基丁酸受体, 抑制 γ -氨基丁酸与其受体结合, 从而增强神经元兴奋性[19]。本研究回顾性分析我院尿毒症并发肺

部感染患者的临床资料,旨在探究 β -内酰胺类抗生素致肺部重症感染患者神经系统不良反应的临床特点。研究发现,尿毒症并发肺部重症感染患者使用 β -内酰胺类抗生素行抗感染治疗时易引发神经系统不良反应。患者的临床特征:1)尿毒症合并肺部严重感染患者,肾功能严重受损,肾小球滤过率明显降低。2)静脉注射 β -内酰胺类抗生素抗感染后出现神经系统不良反应。3)神经系统不良反应表现多样,主要为兴奋多语、胡言乱语、神志恍惚、烦躁不安、嗜睡、反应迟钝、失眠及双上肢不自主震颤。4)头孢他啶、头孢吡肟和舒巴坦不经肝脏代谢,为高度肾脏排泄类抗生素,更易诱发神经系统不良反应。头孢曲松钠、头孢呋辛及头孢吡肟的半衰期较长,故也更易诱发神经系统不良反应。由此提示,头孢类药物用于尿毒症合并肺部严重感染患者需减量使用,以减轻药物蓄积所引发的神经系统不良反应。5)不良反应较轻患者停药后症状可明显缓解,重症患者行血液灌流联合血液透析治疗后,神经系统不良反应均能基本完全消失,且无神经系统后遗症。 β -内酰胺类抗生素已广泛应用于临床抗感染,但其用于肾功能不全患者易导致神经系统不良反应应引起广大医生的重视,将其给予尿毒症合并肺部严重感染患者需结合药物使用说明书和患者情况对药物剂量进行调整,以减少患者出现神经系统不良反应。

综上所述, β -内酰胺类抗生素致尿毒症并发肺部重症感染患者神经系统不良反应较为常见,当患者出现神经系统不良反应时,及时停药,给予合适的治疗方案,不良反应症状能在短期内消失,且不会造成神经系统后遗症。但本研究样本量较小,且研究的 β -内酰胺类抗生素的种类较少,导致研究结果具有一定局限性,有待后续进一步研究 β -内酰胺类抗生素致尿毒症合并肺部重症感染患者神经系统不良反应的临床特点,以此减少患者在进行抗感染治疗时出现神经系统不良反应的几率。

参考文献

- [1] 韦秀芳,阮素莲,谢兴文.慢性肾功能衰竭行维持血液透析患者死亡原因及其影响因素分析[J].实用临床医药杂志,2016,20(3):160-161.
- [2] 付群英,王颖,雷蕾.尿毒症患者并发肺部感染高危因素分析及预防研究[J].河北医学,2016,22(3):394-397.
- [3] 杨政,唐志红,沈红,等.尿毒症患者肺部感染抗菌药物治疗分析[J].中华医院感染学杂志,2015(5):1059-1061.
- [4] 刘艳波,周龙洋,吕礼安.慢性肾功能衰竭患者使用第三代头孢菌素致中枢神经系统不良反应病例分析[J].实用药物与临床,2015,18(2):202-205.
- [5] Bhattacharyya, S., Darby, R. and Berkowitz, A.L. (2014) Antibiotic-Induced Neurotoxicity. *Current Infectious Disease Reports*, 16, 448-453. <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0448-3>
- [6] Zhang, J., Huang, C., Li, H., et al. (2013) Antibiotic-Induced Neurotoxicity in Dialysis Patients: A Retrospective Study. *Renal Failure*, 35, 901-910. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.794684>
- [7] 王海燕.肾脏病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008:206.
- [8] Qin, H.Y., Jia, P. and Liu, H. (2016) Nursing Strategies for Patients with Chronic Renal Failure Undergoing Maintenance Hemodialysis Treatment by Arteriovenous Fistula. *Iranian Journal of Public Health*, 45, 1270-1275.
- [9] 吉勤,张春艳,王清.孟如教授治疗慢性肾衰竭临床经验[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(1):475-476.
- [10] 赵先锋.中医药治疗慢性肾衰竭研究进展[J].现代中西医结合杂志,2014,23(2):217-220.
- [11] 丛军,高弼虎.维持性血液透析对尿毒症患者氧化应激及免疫功能的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(3):209-211.
- [12] Minami, Y., Kajimoto, K., Sato, N., et al. (2016) End-Stage Renal Disease Patients on Chronic Maintenance Hemodialysis in a Hospitalized Acute Heart Failure Cohort: Prevalence, Clinical Characteristics, Therapeutic Options, and Mortality. *International Journal of Cardiology*, 224, 267-270. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.038>
- [13] Mor, A., Thomsen, R.W., Ulrichsen, S.P., et al. (2013) Chronic Heart Failure and Risk of Hospitalization with Pneumonia: A Population-Based Study. *European Journal of Internal Medicine*, 24, 349-353. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.02.013>
- [14] 叶红英,应俊,方和敬,等.慢性肾衰竭维持性血液透析患者肺部感染的危险因素分析[J].中华全科医学,2018,16(6):932-934.

- [15] 徐泽奇, 徐泽宇. 抗革兰阴性细菌感染抗生素的研发新进展[J]. 药学学报, 2013, 48(7): 993-1004.
- [16] 司书毅. 新抗生素与抗菌药物研发专栏[J]. 药学学报, 2018, 53(6): 10003.
- [17] 薛晶, 贾燕花, 李进, 等. 头孢曲松钠的亚晶型分类及对产品质量的影响[J]. 药学学报, 2014, 49(7): 1034-1038.
- [18] Sugimoto, M., Uchida, I.T., Yamazaki, S., *et al.* (2003) Evidence for the Involvement of GABA(A) Receptor Blockade in Convulsions Induced by Cephalosporins. *Neuropharmacology*, **45**, 304-314.
[https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(03\)00188-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(03)00188-6)
- [19] 杨志忠, 毛健, 段荣, 等. β -内酰胺类抗生素致尿毒症患者神经系统不良反应[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(9): 593-594.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2168-5657, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ns@hanspub.org