

1例克林霉素药源性发热分析和文献复习

【作者】 方忠宏¹ 曾宏辉¹ 张军¹ 王吉平²

1 复旦大学附属金山医院药剂科 (上海 200540)

2 复旦大学附属金山医院护理部 (上海 201508)

【摘要】 药源性发热 (drug-induced hyperthermia) 是常见的药源性损害之一, 抗菌药物引起药源性发热较常见, 故在病情不危急却有发热的情况下, 不应盲目大量地使用抗菌药物。否则, 可能掩盖病因, 加重病情, 重者危及生命。

【关键词】 克林霉素; 药源性发热; 抗菌药物; 氨基糖苷类; 药物损害事件; 欣弗事件

【中图分类号】 R595.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-03-0058-04

One case of clindamycin-induced hyperthermia and the review of drug-induced hyperthermia

【Writers】 Fang Zhong-hong Zeng Hong-hui Zhang Jun Wang Ji-ping

【Abstract】 Human life is a form of mutualistic symbiosis between human cells and microorganisms colonizing the skin, the gut and various natural openings. Drug-induced hyperthermia is one of drug-induced impairments. Since hyperthermia induced by antibacterials is more common than most of other drugs, it is advisable that antibacterials must not be administered blindly in patients with fever if not emergency. The unnecessary administration of antibacterials may cover the original cause of the illness, make the condition worse, and induce deadly harms.

药源性发热是因用药引起的人体发热反应。在药物治疗过程中没有其他病因引起的发热, 特别是当感染证据不足时, 就可以诊断为药源性发热^[1]。据报道在住院患者中约占 10%, 门诊患者的发生率没有资料, 而发热患者在临床上约占 30%^[2]。因为抗菌药物引起药源性发热较常见, 故应高度重视; 药源性发热程度变化很大, 通常在 38.9 ~ 40℃ 之间; 药源性发热可能有高热、寒战, 但患者通常很少有症状或严重的全身疾病。在药源性发热患者中, 合并皮疹约 18%、嗜酸粒细胞增多 22%、寒战 53%、头痛 16%、肌肉疼痛 25%、心动相对过缓 11%; 药物种类的差异, 致发热的时间从 6d 延至 45d^[3]。尽管药源性发热可以对症

治疗, 但停用致发热药物才是“治疗”关键, 停用致发热药物后, 患者通常 48 ~ 72h 后退热^[4]。本文通过分析 1 例克林霉素所致的发热, 说明正确处理药源性发热的重要性。

1 病例介绍

患者, 女性, 37 岁, 因“反复发热伴右颈部淋巴结增大 10 天”于 2006-04-14 入院, 患者自述每次发热前有寒战, 无咽痛、咳嗽、鼻塞、流涕、头痛、腹痛、腹泻。有青霉素过敏史。入院前曾因发热服用克感敏、左氧氟沙星等, 效果不佳。

查体: 神清, 一般情况尚可; 全身皮肤黏膜未见黄染, 右颈部可扪及增大淋巴结, 大小约为 2cm × 1cm, 有压痛; 腹软, 无压痛及反跳痛, 肝

脾肋下未及；唇无发绀，气管居中，双肺呼吸音清，无干湿啰音；血压 110/70 mmHg；心界不大，心率每分钟 92 次，律齐，无杂音。

超声示甲状腺右叶实性结节，右侧淋巴结增大，胆、胰、脾、肾、子宫、卵巢、心脏未见异常。CT 报告右肺少许炎症，右侧胸膜增厚。尿常规：蛋白定性（±），尿胆原（±），余（-）；凝血试验：PT 11.6s，APTT 34.1s；肝功能：总胆红素 $7.3 \mu\text{mol}^{-1}$ ，结合胆红素 $2.1 \mu\text{mol}^{-1}$ ，ALT $16 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，AST $19 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，TP $74 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，A $43 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，G $30 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ；肾功能：BUN 1.8mmol^{-1} ，Scr $65 \mu\text{mol}^{-1}$ ，UA $149 \mu\text{mol}^{-1}$ ；电解质：钾 3.84mmol^{-1} ，钠 138mmol^{-1} ，氯 97mmol^{-1} ，钙 2.16mmol^{-1} ，镁 0.84mmol^{-1} ，血糖 5.48mmol^{-1} 。2006-04-17 结核抗体（+），类风湿因子 $< 9.5 \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，血细菌培养（-）；抗Sm抗体、抗核抗体等（-）。2006-04-20 肥达试验（-）；血液细菌培养（-）；肺炎衣原体：Ag（±），IgG（±），IgA（-），IgM（±）；骨穿报告：增生骨髓象，粒红巨三系皆增生活跃，粒系有轻度退行性变，红巨两系有病态造血现象，单核-巨噬系稍增生。2006-04-21 HIV抗体（-）；上腹部MRI：肝脾增大。2006-04-22 TRUST（-）。骨髓细菌培养（-），ESR $1 \text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$ 。（英文缩写释义：白细胞计数WBC，丙氨酸转氨酶ALT，天冬氨酸转氨酶AST，红细胞沉降率ESR，血清总蛋白TP，清蛋白A，球蛋白G，凝血酶原时间PT，活化部分凝血活酶时间APTT，尿素氮BUN，血肌酐Scr，尿酸UA，甲苯胺红不加热血清试验TRUST。）

WBC（ $\times 10^9 \text{L}^{-1}$ ）：2006-04-10 3.8；2006-04-15 2.4；2006-04-18 1.66；2006-04-20 2.2；2006-04-24 2.01；2006-04-27 4.08。

体温变化：2006-04-10 至 17 $38.5 \sim 40^\circ\text{C}$ ；2006-04-18 至 21 由 39.1°C 降至 38.0°C ；2006-04-22 至 28 $37.4 \sim 37.0^\circ\text{C}$ 。

主要治疗用药：先后使用克林霉素 0.6，阿米卡星 0.4，利可君 20mg，利巴韦林 0.3，加替沙星 0.2，阿奇霉素 0.5，地塞米松 5mg，西替利嗪 10mg，甲泼尼龙琥珀酸钠 80mg、40mg。

2006-04-29 好转出院。出院诊断急性淋巴结炎；肺炎；药疹。

2 药师干预

患者入院血常规没有显示有严重细菌感染，无咽痛、咳嗽等症状，不存在必用抗菌药的指征，但临床上常规性地进行了二药联合抗感染治疗。可能因患者有青霉素过敏史而使用了克林霉素与阿米卡星，而二者都有神经肌肉传导阻滞的不良反应，联合用药不妥。在缺少脓性痰液的情况下，即使是细菌感染也应考虑主要是由肺炎支原体引起的^[5]。患者入院的第 6 天，药师参加临床主任查房时，发现了这些问题并建议：发热很可能是克林霉素所致，应停用克林霉素；患者出现中性粒细胞减少，克林霉素、退热药等都有这方面的不良反应；至于抗病毒治疗可以考虑口服一些中药。临床主任医师采纳了意见，于次日停用克林霉素。但临床对发热的原因还有另外的看法。长时间发热，抗感染治疗无效，临床上考虑患严重血液疾病等可能，进行了包括骨髓穿刺在内的多项检验检查，用了抗贫血药等药物治疗。然而，在停用克林霉素的当天病情就有明显好转，第 3 日恢复正常，但体温恢复正常后，于 2006-04-23 出现了皮疹，更加肯定药物不良反应的存在，之后进行了对症处理。要说明的是，药源性发热可领先于其他潜在的药源性损害，而且很可能是更严重药源性损害的前兆^[6]，该患者的情况正是如此，如果继续用下去有可能发生“欣弗”事件一样的后果。

3 克林霉素不良反应分析

克林霉素不良反应主要有皮肤及其附件损害、胃肠系统损害以及中枢神经系统损害，中性粒细胞减少，顽固腹泻，血尿，呼吸困难，过敏反应伴抽搐以及过敏性休克等^[7]，其频发的不良反应与不合理用药有关。本例患者主要症状是发热，在没有证据明确表明有细菌感染时不应使用克林霉素，其次就是联合应用抗菌药物不合理。

患者发热前有寒战，长时间发热而没有查到严重的感染或脏器损害，先发热后发皮疹，都支持药源性发热的诊断。患者在停用克林霉素后，体温、血常规及患者主述都很快好转，白细胞恢复至正常水平，在此以前患者的主诉与临床查问都不见好转。

该患者在入院前 10 日出现发热, 当时服用了克感敏与左氧氟沙星。从病情看, 可能性最大的是病毒感染所致, 按常规可以服用克感敏来退热, 但是这类药物有较大不良反应。虽然克感敏价格便宜, 但含有氨基比林、对乙酰氨基酚等成分(目前处方已调整), 其毒副作用较大, 能导致中性粒细胞减少, 降低人体免疫力。常规经验为: 退热药使用的目的是避免发热引发抽搐等伤害, 或者短时间内用于消除发热带来的不适。病毒感染使用抗菌药不妥。

4 克林霉素引起的药源性损害事件

作者曾调查一起药源性损害事件: 2006 年 7 月 10 日至 12 日 3 天内, 我院急诊科出现了 11 例在用药过程中出现寒战、高热的患者, 其中 3 例休克, 经及时抢救恢复正常。其用药都以克林霉素为主, 其中 4 例联合使用克林霉素与奈替米星; 有 2 例在用头孢唑啉无发热的情况下, 使用克林霉素后, 出现寒战、高热, 体温达 40℃。在作者建议下, 我院下发通知“禁止克林霉素与氨基糖类药物联合使用”, 并于 2006 年 7 月 12 日停用了该克林霉素注射液制剂。二药都有肌肉阻滞作用, 这可能是合用致发热加重的原因。2006 年 8 月 3 日卫生部紧急通知停用欣弗(克林霉素)。我院克林霉素事件, 发生在“欣弗”事件前 22 天。当时在来我院就诊的浙江地区的儿科患者中, 有多例使用克林霉素出现发热加重的现象: 有 1 例患儿在住院前, 曾因发热使用克林霉素与地塞米松, 结果住院后, 体温在 38 ~ 40℃达 20 余天, 还有 1 例患儿在注射克林霉素后的第 2 天, 因出现血尿住院治疗。在 2007 年 4 月 5 日出版的全世界有重要影响的 NATURE 上刊登的《中国致命的药物安全性问题》一文^[3], 提到了问题药物克林霉素导致多人死亡。

5 克林霉素致死事件与产品质量等多种因素有关

研究表明, 克林霉素在溶液中不稳定, 特别是在偏碱性或高温的情况下, 不适合进行加热灭菌的加工处理, 也不宜大剂量使用, 不宜制成大容量注射剂, 使用时滴注速度不宜过快, 克林霉素事件与其违背科学的生产工艺、不该上市的产

品有密切关系^[4]。很多医生会以抗厌氧菌、革兰阳性球菌的理由首先使用克林霉素, 但是这并不合理: 因为克林霉素价格较昂贵, 不良反应较多。对于门诊患者的抗感染治疗在《北美指南》(North American Guidelines) 中首选大环内酯类, 在英国首选药物是 β -内酰胺类药物, 主要是青霉素^[10]。此外, 价格低廉、不良反应较少的头孢唑啉也可以作为首选。

6 药源性发热与抗菌药物的应用

根据国内的文献报道统计, 药源性发热与使用抗菌药物有关者占 71.1%^[5]。法国一项为期 6 个月的回顾性分析显示, 住院患者皮疹的发生率为 3.6‰, 其中抗菌药引起的皮疹占 55%^[6]。在所有观察的药物不良反应中, 药物的变态反应占 5% ~ 20%。据报道, 有 30% 的住院患者发生药物不良反应; 在所有住院患者中, 有 3% 是由于药物不良反应^[2]。对于发热的处理, 在病情不危急的情况下, 不应盲目大量地使用抗菌药物, 否则可能会加重病情, 掩盖病因, 或使病情复杂化, 重者危及生命。恰当处理发热, 既避免了昂贵的医药费用, 又大大减少或避免了医源与药源性的损害。

7 滥用抗菌药物对人类的健康危害很严重

人体本来就是与大量微生物共生的平衡体系, 正常菌群对人体有益, 人体自身的总细胞数与寄生在人体的微生物数相比还不到 10%^[7]。显然, 在人与细菌这一共生的平衡体系里, 动辄就人为地用大量昂贵的抗菌药物将 90% 的细胞杀灭, 人类的健康将无法保证, 滥用抗菌药物对人类的健康危害很严重。这正是为什么呼吸科患者中绝大多数都是需要长期反复治疗的患者, 也正是越来越多的耐药菌产生和传播的原因。因此, 诊断性抗感染治疗应极为小心, 不是高度怀疑细菌感染及病情危重, 就不该大量使用广谱抗菌药物。然而, 抗菌药物的诊断性治疗在临床上很常见, 过度使用抗菌药物经常发生。虽然发热是临床上判断病情和决定药物治疗的一个重要依据, 但除了细菌感染之

(下接第 62 页)

$31.1 \times 10^9 L^{-1}$, 最低达 $11.4 \times 10^9 L^{-1}$ 。患者在停用利福平后, 其他治疗维持不变, 并给予对症支持治疗, 血小板逐渐恢复, 出院时达 $48.3 \times 10^9 L^{-1}$, 说明为利福平引起的急性血小板减少。

对结核病患者的规范化抗痨治疗是控制结核病的关键, 在治疗中抗结核药物的不良反应时有发生, 其中对血液系统的影响不在少数, 过去关注较多的是抗结核药物对白细胞的影响, 且普遍认为抗结核药物中利福平对血液系统的影响较大。

利福平常见的不良反应为恶心、呕吐等胃肠道症状, 肝毒性为其主要不良反应, 发生率约 1%; 此外, 利福平还可致白细胞和血小板减少、脱发、心律失常、低血钙等, 并可引起多种过敏反应, 如药物热、皮疹、休克等, 严重者可发生溶血性贫血、急性肾衰竭、胰腺炎等^[1]。目前认为利福平引起血小板减少的机制为: 利福平为一半抗原, 可与血浆中的大分子物质结合形成复合体抗原, 与 IgM 结合并吸附在血小板表面, 造成血小板的聚集和破坏, 或在脾脏及其他脏器内破坏^[2]。有试验表明, 血浆中的药物可以介导抗体分子与血小板膜表面 Ib/IX 分子结合, 造成血小板破坏^[3]。在正常情况下, 利福平与血浆蛋白复合物很快被

清除; 存在炎症等病理情况下, 该复合物未能及时被清除, 则可激活免疫系统造成相应损伤^[4]。这些损伤多在用药后数日至数月发生, 大剂量间歇应用时更能引起血小板减少^[4]。

患者用药 40d 后血常规检查发现血小板减少, 提示医生在应用抗结核药物时应定期监测血常规, 一旦发现血小板减少, 应高度重视, 及时停药是关键, 并给予相应的对症支持治疗。患者在停用利福平后, 输注血小板, 血小板计数逐渐增加, 预后较好。

【参考文献】

- [1] 李开鑫. 临床常用抗结核药物的不良反应及处理方法 [J]. 实用药物与临床, 2005, 8: 34.
- [2] 高峰, 贺伟, 盛银花. 利福平致严重血小板减少性紫癜 [J]. 临床误诊治疗, 2005, 18: 219.
- [3] Pereira J, Hidalgo P, Ocqueteau M, et al. Glycoprotein Ib/IX complex is the target in rifampicin immune thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2000, 110: 907-910.
- [4] 朱敏, 刘亚东, 赵茜, 等. 警惕抗结核药物引起的血液系统异常 [J]. 中国防痨杂志, 2004, 28: 338-340.

(上接第 60 页)

外, 还有很多其他原因。咽峡炎、上呼吸道感染者 > 90%, 以及绝大多数的下呼吸道感染都是由病毒引起的, 只有少数情况会发生继发性细菌感染。抗菌药物用后常常导致病原微生物不易检出, 临床表现不典型, 影响正确诊治。因此, 决定用药前, 应明确发热是否为药源性, 这对避免盲目用药, 减少药物毒副作用很关键。

8 药源性发热的治疗

药源性发热的治疗主要是针对性治疗和支持治疗, 对于体温 < 41.5℃ 的非持续性发热患者, 用退热药降低体温的益处至今未被实践证实。专家建议: 应尽量避免使用对乙酰氨基酚和其他退热药^[4]。盲目退热, 短时间内身体会舒服一些, 但对身体复原没有益处。退热药的使用具有普遍

性, 这可能是临床医务人员及患者追求速效的想法在起作用。

【参考文献】

- [1] Patel RA, Gallagher JC. Drug fever [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30: 57-69.
- [2] 王秀兰, 张淑文. 临床药物治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 4-10.
- [3] Cyranoski D. China's deadly drug problem [J]. Nature, 2007, 446: 598-599.
- [4] 夏振华, 秦赟, 王明珊. 克林霉素磷酸酯的不良反应 [J]. 抗感染药学杂志, 2007, 4: 138-139.
- [5] 方宏忠, 曾宏辉, 张军. 抗菌治疗中药源性发热的处理分析 [J]. 医药导报, 2007, 26: 965-966.
- [6] Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy [J]. N Engl J Med, 2006, 354: 601-609.
- [7] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The Human Microbiome Project [J]. Nature, 2007, 449: 804-810.