

## 第三代头孢菌素引发消化道出血的机制分析

张建辉, 赵保民

张建辉, 中国人民武装警察部队陕西省消防总队医院外科  
陕西省西安市 710016

赵保民, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院消化科 陕西省西安市 710038

通讯作者: 张建辉, 710016, 陕西省西安市凤城二路15号, 中国人民武装警察部队陕西省消防总队医院外科. zlt\_1994@sina.com  
电话: 029-86167620

收稿日期: 2007-02-08 接受日期: 2007-04-03

### Analysis on the mechanism of gastrointestinal hemorrhage caused by the third-generation cephalosporins

Jian-Hui Zhang, Bao-Min Zhao

Jian-Hui Zhang, Department of Surgery, Shaanxi General Fire Brigade Hospital of Chinese PLA Armed Force, Xi'an 710016, Shaanxi Province, China

Bao-Min Zhao, Department of Digestive Diseases, Tangdu Hospital Affiliated to the Fourth Military Medical University, Xi'an 710016, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jian-Hui Zhang, Department of Surgery, Shaanxi General Fire Brigade Hospital of Chinese PLA Armed Force, 15 Fengcheng Second Road, Xi'an 710016, Shaanxi Province, China. zlt\_1994@sina.com

Received: 2007-02-08 Accepted: 2007-04-03

### Abstract

**AIM:** To probe into the possible mechanism of gastrointestinal hemorrhage induced by the third generation of cephalosporins.

**METHODS:** The related literatures in the past 30 years were collected and retrospective analyzed.

**RESULTS:** The third generation of cephalosporins caused mucosal injury of various organs, such as gastrointestinal tract, respiratory tract or urinary tract, complicated with hemorrhage. Besides, the injuries also occurred in heart, lung, and nerve. Adverse reactions were found in 73 cases, of which 6 were confirmed with gastrointestinal mucosal injury, 2 with urinary mucosal injury, and 1 with respiratory mucosal injury, and the 9 cases were all complicated with hemorrhage. The mortality rate associated with hemorrhage was 50%.

**CONCLUSION:** Multi-organ dysfunction can be

caused by the third-generation cephalosporins. Gastrointestinal hemorrhage occurs less frequently than other adverse reactions, but it can lead to a higher mortality rate.

**Key Words:** The third generation of cephalosporin; Mucosal injury; Gastrointestinal hemorrhage

Zhang JH, Zhao BM. Analysis on the mechanism of gastrointestinal hemorrhage caused by the third-generation cephalosporins. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(13):1571-1573

### 摘要

**目的:** 阐述第三代头孢菌素引发消化道出血的可能机制。

**方法:** 对国内近30 a的相关文献进行综合回顾性分析。

**结果:** 第三代头孢菌素可导致多器官黏膜上皮的严重损害, 表现为消化道黏膜损害并出血、呼吸道黏膜损害并出血, 或尿道黏膜损害并出血; 其他器官损害有心、肺、神经等。73例不良反应患者, 消化道黏膜损害并出血6例, 尿道黏膜损害并出血2例, 呼吸道黏膜损害并出血1例。本组病例出血死亡率50%。

**结论:** 第三代头孢菌素导致多器官功能损害, 其中引起消化道大出血发生率较其他不良反应发生率低, 但死亡率较高, 后果严重。

**关键词:** 第三代头孢菌素; 黏膜损害; 大出血

张建辉, 赵保民. 第三代头孢菌素引发消化道出血的机制分析. *世界华人消化杂志* 2007;15(13):1571-1573

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1571.asp>

### 0 引言

第三代头孢菌素由于其抗菌谱广、抗菌活性强, 不良反应发生率低, 已广泛使用于临床。但同时不良反应的报道也日渐增多, 其中以头孢噻肟钠、头孢哌酮最为显著。我们查阅了中国期刊数据库(网络版)1979-2005发表的相关文献等50

### ■背景资料

头孢菌素类抗生素以其广谱、抗菌作用良好、毒副作用小的优点广泛应用于临床多年; 同时, 其不良反应的发生也日渐凸显, 且以第三代为主。大多数的不良反应经对症处理得到治愈, 唯有引发的多种出血, 尤其是消化道大出血, 发病凶险, 死亡率高, 后果严重, 引起了广泛关注, 因此对其发病机制的研究显得尤为重要。

## ■创新盘点

关于第三代头孢菌素类抗生素引发的消化道出血的机制分析,一直以来关注的焦点集中在:其影响了机体的凝血机制,引起机体多器官黏膜上皮的出血。本文分析了第三代头孢菌素类抗生素对机体多器官黏膜上皮的破坏引起的出血,表现在消化道、呼吸道黏膜上皮的损害并出血,从新的角度认识出血机制。

余篇,对其进行综合分析:不良反应发生率以变态反应、过敏性休克为最多,其次为消化系统、心血管系统、呼吸系统、泌尿系统、神经系统、血液系统。消化道大出血虽发病率低,但危险性高,死亡率高达50%。我们就其产生消化道出血的可能机制进行了探讨。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 目前国内常用的第三代头孢菌素有注射用:头孢噻肟、头孢曲松、头孢唑肟、头孢他啶、头孢哌酮。口服用:头孢克肟、头孢布坦、头孢迪尼、头孢泊肟等。我们由中国期刊数据库(网络版)1979-2005发表的相关文献,共检索到的不良反应72例,作者收集1例。头孢噻肟钠68例占93%,头孢哌酮4例占5.7%,头孢曲松钠1例占1.3%。头孢噻肟钠的主要不良反应临床表现有:皮肤过敏反应20例、过敏性休克23例、肾功能损害2例、血尿2例、恶心呕吐2例、消化道大出血2例、呼吸功能衰竭1例、咳血1例、过敏性哮喘2例、急性心功能衰竭1例、心肌缺血2例、急性呼吸、心跳骤停4例、溶血1例、血小板减少性紫癜1例、癫痫大发作1例、外周神经损害2例;头孢哌酮不良反应有:消化道大出血4例;头孢曲松钠不良反应有:过敏反应1例、双目失明1例<sup>[1,18]</sup>。

**1.2 方法** 通过键入“第三代头孢菌素的不良反应”等关键词,对检索得到的国内近30 a的相关文献进行回顾性分析。

## 2 结果

不良反应73例均为静脉给药,6例消化道大出血中头孢哌酮引起者4例,头孢噻肟钠引起者2例,男4例,女2例,年龄31-96(平均80)岁。原发病有:肺部感染5例,伤寒1例,均为突发性、无痛性出血;用药后第3-14天出现黑色柏油样稀便,1例为鲜红色便;大便潜血试验(++++)。其中1例静脉滴注头孢噻肟钠引发消化道大出血,愈后1 wk口服头孢拉定再次引发消化道大出血;2例因消化道大出血治疗无效致失血性休克、急性肾功能衰竭而死亡。1例因间歇性多次出血致全身多器官功能衰竭而死亡。3例经对症处理,出血停止。本组病例出血死亡率50%。上述各例临床均未行胃镜检查及其他系统的直观检查。

## 3 讨论

**3.1 头孢菌素类抗生素的不良反应发生率** 柴林

青 *et al*<sup>[19]</sup>报告,第一代不良反应发生率为14%,第二代为4%,第三代为81%,第四代为1%。主要集中在第三代头孢菌素药物的9个品种,涉及免疫、消化、呼吸、血液、心血管、中枢及外周神经等系统。表现为全身或局部皮疹、瘙痒、药物热等过敏反应及过敏性休克,恶心、呕吐、腹泻、消化大出血,急性呼吸功能衰竭、咯血、过敏性哮喘,溶血、血小板减少性紫癜,急性心功能衰竭、呼吸心跳骤停、血尿、肾功能损害,全身或局部麻木等感觉异常。虽然消化道大出血发病率不高(6/73),但发病年龄高、危险性大、死亡率高,增加了临床用药和治疗工作的风险。

**3.2 第三代头孢菌素引发消化道大出血的可能机制** (1)第三代头孢菌素分子中有N-甲基硫四氮唑侧链,该侧链在肝脏可被代谢成二聚体,从而干扰谷氨酸的代谢,致使凝血酶原生成减少<sup>[17]</sup>。(2)肠道大肠杆菌对第三代头孢菌素极为敏感,大肠杆菌减少导致维生素K的生成减少,而且他还能与体内的维生素K作用使其消耗增加,共同引起维生素K的缺乏,引起凝血机制障碍导致出血<sup>[12]</sup>。(3)第三代头孢菌素成为免疫介导体及半抗原形式破坏血小板,引起血小板数量减少和功能下降<sup>[20]</sup>,影响凝血机制。(4)可能导致微循环血管壁通透性升高,血液通过扩大的内皮细胞间隙和受损的血管基底膜漏出于血管外的漏出性出血。(5)头孢菌素类药物可能影响黏膜上皮的前列腺素合成减少,导致黏膜屏障功能下降、黏膜功能损害引起出血。本组病例无出血先兆,具有无痛性的临床特点,出血前无各系统症状,因此很可能系黏膜上皮的急性损害性病变,在消化道表现为急性胃黏膜病变。朱国英 *et al*<sup>[21]</sup>等分析认为:第三代头孢菌素可致消化道黏膜细胞分泌功能亢进,对血管有较强的刺激性易引起静脉炎;罗筱萍 *et al*<sup>[14]</sup>认为:头孢噻肟钠可损伤冠状动脉膜,造成冠状动脉一过性痉挛或直接诱发冠状动脉痉挛,也可能是过敏反应产生冠状动脉壁炎性水肿。

**3.3 头孢菌素类抗生素在临床使用中所表现** 头孢菌素类抗生素在临床使用中所表现出的不良反应,特别是严重的不良反应如过敏性休克、消化道大出血等危急生命安全的不良反应,要科学认识,正确救治,减少因用药物引起的死亡,提高用药安全性。在使用头孢菌素类抗生素时应注意以下几个问题:(1)询问药物过敏史。有头孢菌素类过敏使者应禁用;(2)严格掌握适应症。

对患有肾功能不良、消化道、呼吸系统疾病者应慎用, 尤其是肺部感染性疾病, 有多人报道第三代头孢菌素引发的不良反应其原发病以下呼吸道感染最多, 本组病例原发病为肺部感染者5例; (3)作好用药前的皮试试验. 用原药配置皮试液, 不能用青霉素替代, 头孢菌素类抗生素同青霉素存在交叉过敏性, 应规范化使用. 发生过敏反应后, 抢救措施和青霉素过敏休克相同; (4)注意给药途径、剂量、浓度. 避免静脉推注, 以个性化剂量、常规浓度静脉滴注每日2次, 对儿童尤为重要, 并且滴速不宜过快; (5)加强护理工作. 注意用药后的观察, 特别是用药第三天至2 wk内, 发现异常及时停药对症处理; (6)消化道大出血的处理. 在停药、止血的基础上重点加强黏膜保护剂、抗酸药物的使用, 尤其是抗酸药物的应用可减少胃酸对已损害黏膜的协同性损害. 同时注意纠正凝血障碍, 可补充凝血因子、血小板改善凝血机制.

#### 4 参考文献

- 1 吴艳华, 丁桂荣, 吴玺. 头孢噻肟钠致过敏反应的观察与护理. 职业与健康 2001; 17: 142-143
- 2 于友健, 李成果. 静注头孢噻肟钠引起婴幼儿不良反应3例. 中国药事 2003; 17: 263
- 3 涂丽华, 林秀娟, 刘丽碧, 陈秀桂. 头孢噻肟钠致过敏性休克1例. 中国实用护理杂志 2004; 20增刊: 129-130
- 4 马慧芬, 何解生. 头孢噻肟钠的不良反应. 医药导报 2003; 22增刊: 132-133
- 5 张春霞, 雷云霞. 头孢噻肟钠注射液的不良反应. 齐鲁药事 2004; 23: 58-59
- 6 鲍思蔚, 翟晓波, 晏马成. 头孢噻肟钠的不良反应. 药物服务与研究 2002; 2增刊: 318-319
- 7 郑丽萍, 占咪咪. 头孢噻肟钠致过敏反应1例. 海峡预防医学杂志 1999; 5: 28
- 8 施庆庆, 李安华. 头孢噻肟钠致三种严重不良反应1例. 药物流行病学杂志 2005; 14: 113
- 9 张广琴, 范晓莉, 梅红武. 头孢噻肟钠致过敏反应一例. 医药导报 1998; 17: 161
- 10 曹晓英, 闫改英. 头孢噻肟钠不良反应观察. 实用医技杂志 2004; 11: 2654
- 11 刘广训. 静注头孢噻肟钠引起血尿1例. 中国乡村应用医药 2000; 7: 21
- 12 邓明皓. 静脉滴注头孢噻肟钠引起出血两例. 中国校医 1996; 10: 208-209
- 13 张建辉, 黄斌强, 孟大卫. 头孢菌素类药物引发上消化道出血1例. 中华医药 2003; 2: 98
- 14 罗筱萍. 头孢噻肟钠引起心肌缺血2例. 中国药业 2001; 10: 48
- 15 郭红仙, 郑成中, 左扬萍. 95例头孢噻肟钠不良反应调查与分析. 中国医院医学杂志 2004; 24: 655-666
- 16 陈燕霞, 朱广卿, 陈燕, 付小梅. 头孢噻肟钠过敏致呼吸、心跳骤停一例. 空军总医院学报 1998; 14: 186
- 17 叶高峰, 陈平巧, 许也齐, 刘向真. 头孢哌酮致消化管出血4例. 药物流行病学杂志 1997; 6: 121
- 18 向萍, 王世萍. 头孢噻肟钠的临床不良反应分析. 中国药业 2004; 13: 57-58
- 19 柴林青, 赵向东. 536例头孢菌素类抗生素不良反应报告分析. 中国药物警戒 2006; 3: 81-84
- 20 刘成亮, 杨廷侠. 警惕第三代头孢菌素类药物的不良反应. 医药产业资讯 2005; 8: 100-101
- 21 朱国英. 头孢噻肟钠的不良反应及临床护理. 齐鲁护理杂志 2002; 8: 531

#### ■同行评价

论文对临床合理使用抗生素和出现副作用时的临床处理有一定的参考价值, 具有可读性.

电编 何基才 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

#### • 消息 •

### 世界华人消化杂志关于作者署名的声明

本刊讯 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 第一方面是直接参与, 包括: (1)酝酿和设计实验; (2)采集数据; (3)分析/解释数据. 第二方面是文章撰写, 包括: (1)起草文章; (2)对文章的知识性内容作批评性审阅. 第三方面是工作支持, 包括: (1)统计分析; (2)获取研究经费; (3)行政、技术或材料支持; (4)指导; (5)支持性贡献. 每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者. (世界胃肠病学杂志社2007-05-08)