

## · 综述 ·

## 抗菌药物致血液系统不良反应分析

谢法红, 黄智, 张浩榆, 李德东 (解放军总医院药学部临床药学中心, 北京 100853)

**[摘要]** 近年来,随着抗菌药物在临床上的广泛应用,抗菌药物相关不良反应也越来越引起人们的关注。其中,由于抗菌药物所引起的血液系统不良反应严重影响了患者的身体健康和医生的药物选择。例如,部分 $\beta$ -内酰胺类抗生素可以引起凝血功能障碍和溶血性贫血,氯霉素、磺胺等可以引起再生障碍性贫血,利奈唑胺可以引起血小板减少和贫血等。正确认识各种抗菌药物所引起的血液系统不良反应及其机制,对于临床抗菌药物的选择具有重要意义。本文针对临床常见抗菌药物引起的血液系统不良反应及其机制进行综述,以期临床抗菌药物的选择提供参考。

**[关键词]** 抗菌药物;血液系统;不良反应

**[中图分类号]** R978.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2017)04-0298-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.003

## Adverse reactions in hematological system induced by antibacterial agents

XIE Fahong, HUANG Zhi, ZHANG Haoyu, LI Dedong (Clinical Pharmacy Center, Department of Pharmacy, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**[Abstract]** In recent years, with the wide use of antimicrobial agents, the adverse reactions related to antimicrobial agents have attracted more and more attention. Among them, the adverse reactions in hematological system induced by antibacterial agents seriously affect patient's health and doctor's selection for antibiotics. For example, some beta lactam antibiotics can cause dysfunction of coagulation and hemolytic anemia. Chloramphenicol and sulfonamides can cause aplastic anemia. Linezolid can cause thrombocytopenia and anemia. It is important to understand the adverse reactions in hematological system caused by antibiotics. In this paper, the antibiotic induced adverse reactions in hematological system and their mechanism were summarized in order to provide information for the rational use of antimicrobial agents.

**[Key words]** antibacterial agents; hematological system; adverse reaction

近年来,随着以青霉素为代表的 $\beta$ -内酰胺类抗生素的出现,各种类型的抗菌药物逐渐上市,使得临床上可供选择的抗菌药物越来越广泛。虽然不同种类抗菌药物的大量出现和使用显著改善了人类对于感染性疾病的防治效果,但是,随着临床应用越发广泛,关于抗菌药物导致不良反应的报道也越来越多。据报道,抗菌药物可以导致包括过敏、肝肾损伤、消化系统、神经系统和血液系统等各类不良反应<sup>[1]</sup>,其中,关于抗菌药物导致血液系统不良发应发生的报道越来越频繁<sup>[2-4]</sup>。为了增强人们对抗菌药物所致血液系统不良反应的认识,笔者从抗菌药物的类型出发,对不同种类抗菌药物所致的血液系统不良反

应进行分析和总结,以期临床抗菌药物的选择提供参考。

1  $\beta$ -内酰胺类

$\beta$ -内酰胺类抗生素是临床上最常用的一类抗菌药物,包括青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、单环类、头霉素类、氧头孢烯类等,具有杀菌能力强、毒性低、使用方便等优点。然而,自从1966年Goldman首先报道青霉素G引起出血以来,有关 $\beta$ -内酰胺类药物引起凝血功能障碍及出血、血小板减少、白细胞减少、粒细胞减少、免疫性溶血等血液系统不良反应的报道便屡见不鲜<sup>[5]</sup>。笔者对 $\beta$ -内酰胺类抗生素引起的血液系统不良反应做一总结,并对其中的机制进行分析和探讨。

**1.1 青霉素类** 青霉素类抗生素是最早应用于临床的抗生素,包括天然青霉素和半合成青霉素,为繁殖期杀菌剂,主要通过抑制细菌的转肽酶发挥抑制细菌细胞壁合成的作用。青霉素类抗生素主要可引

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81501730)

**[作者简介]** 谢法红,药师,学士,研究方向:医院药学和抗感染药学.E-mail:xfhwang@163.com

**[通讯作者]** 李德东,主管药师,博士,研究方向:抗感染临床药理学和药理学研究.Tel:(010)66937226;Email:lidedong2005@163.com

起皮疹、瘙痒等皮肤表面不良发应,恶心、呕吐等消化系统不良反应,头晕、头痛等神经系统不良反应以及过敏反应等。由于青霉素类抗生素引起的过敏性休克能够导致严重的后果而为人们所熟知<sup>[6]</sup>。青霉素类抗生素引起的血液系统不良反应较为少见,张兵等<sup>[7]</sup>分析了江苏省不良反应中心收集的6 000多例由青霉素类药物所导致的不良反应,其中血液系统不良反应仅为16例,占比仅0.2%,由此可见,青霉素类抗生素引起的血液系统不良反应是非常罕见的。然而由于使用频繁,该类物质引起的血液系统不良反应确应受到医务工作者的关注。据报道,一些常见的青霉素类抗生素(如青霉素G、阿莫西林、甲氧西林、阿洛西林、氯唑西林、苯唑西林、替卡西林、哌拉西林等)均可引起血小板减少、粒细胞减少、溶血性贫血等血液系统不良反应<sup>[8]</sup>。据文献报道,青霉素类抗生素导致白细胞及血小板减少可能与这类药物可以剂量依赖地产生骨髓抑制相关<sup>[9]</sup>。在体外实验中,当用青霉素类抗生素和骨髓抽提物一起培养时,骨髓细胞的增殖能力受到明显抑制,且这种抑制作用呈剂量依赖性,但当清洗骨髓细胞以去除青霉素类药物时,细胞的增殖能力得以恢复<sup>[8]</sup>。青霉素类抗生素引起溶血性贫血非常少见,机制主要是青霉素类抗生素可以吸附于红细胞表面,与相应抗体结合,导致红细胞溶解或被吞噬<sup>[8]</sup>。

**1.2 头孢菌素类** 头孢菌素类抗生素是由从冠头孢菌培养液中分离得到的有效头孢菌素C经结构改造后得到的一系列衍生物。头孢菌素类抗生素与青霉素类药物结构类似,抗菌作用机制也相似。临床上根据该类物质发明年代的先后和抗菌性能的不同将其分为一、二、三、四代。长期应用头孢菌素可引起凝血功能障碍、溶血性贫血、血小板减少等血液系统不良反应。药品说明书提示此类物质血液系统不良反应的总体发生率小于0.1%,但由于结构、药动学等的不同,不同的头孢菌素类药物血液系统不良反应的发生率也是不同的。

首先,头孢菌素类抗生素可以引起凝血功能障碍,引起此类不良反应的头孢菌素类抗生素主要有头孢哌酮、头孢米诺、头孢孟多、头孢甲肟、头孢尼西等,其中以头孢哌酮最为常见。李楚倩等<sup>[10]</sup>对第三代头孢菌素引起的血液系统不良反应进行了统计,发生不良反应例数最多的就是头孢哌酮引起的凝血功能障碍。研究表明,头孢菌素类抗生素引起凝血功能障碍与多种机制有关,其中很重要的机制包括头孢菌素类抗生素可以阻断维生素K依赖性的凝血过程。维生素K是肝细胞微粒体羧化酶所必需

的辅助因子,参与凝血酶原前体中谷氨酸的 $\gamma$ -羧化反应,缺乏维生素K将使凝血酶原的合成减少和依赖维生素K的凝血因子II、VII、IX、X等的水平降低,导致凝血障碍的发生。研究表明,头孢菌素类抗生素一方面可以抑制肠道内产生维生素K的菌群,导致体内维生素K缺乏;另一方面,很多第三代头孢菌素类抗生素(如头孢哌酮)结构中含有N-甲基硫化四氮唑的结构,该结构与谷氨酸相似,可以干扰维生素K在肝脏中的羧化,从而进一步导致凝血功能障碍的发生<sup>[4,11]</sup>。

头孢菌素类抗生素可引起免疫介导的溶血性贫血,发生本类不良反应的头孢类药物包括头孢曲松、头孢噻肟、头孢三嗪、头孢唑林、头孢呋辛等。该类物质不良反应发生率均较低,但是一旦发生后果将非常严重,甚至可致死。据文献报道,自头孢曲松上市以来,全球共有几十例头孢曲松致溶血性贫血的报道,致死率为30%,在这些病例中,有70%的患者为儿童,且这些儿童病例的死亡率是64%<sup>[12]</sup>。因此,在使用头孢类抗生素时需关注发生溶血性贫血的可能,尤其是在儿童病例中。头孢菌素类抗生素引起溶血性贫血的机制较为复杂,其中很重要的机制是头孢菌素类抗生素可以诱导机体产生药物依赖性抗体,药物与相应抗体结合形成免疫复合物后,导致红细胞溶解或被吞噬<sup>[13,14]</sup>。此外也有研究表明,头孢菌素类抗生素(如头孢曲松)在尿液中的代谢产物也可以诱导机体产生抗体,从而造成溶血<sup>[15]</sup>。

除此之外,头孢菌素类抗生素还可引起其他血液系统相关不良反应,包括中性粒细胞减少、血红蛋白降低、血细胞比容降低、白细胞减少等,机制可能与药物引起的骨髓抑制相关。有文献报道,头孢菌素类抗生素引起骨髓抑制不良反应的机制与青霉素相似<sup>[8]</sup>,同时,这种不良反应的发生可能与药物的代谢动力学相关,药物清除半衰期长、血药峰值浓度高的药物更易产生骨髓抑制作用,但是总体发生率不高<sup>[8]</sup>。

**1.3 其他 $\beta$ -内酰胺类药物** 其他 $\beta$ -内酰胺类药物(如头霉素类、氧头孢烯类等)均有引起血液系统不良反应的风险,如头孢替坦引起的溶血性贫血<sup>[16]</sup>以及拉氧头孢引起的凝血功能障碍等<sup>[17]</sup>,机制可能与头孢菌素类抗生素引起血液系统不良发应的机制相似。值得注意的是,由于氟氧头孢结构中无N-甲基四氮唑侧链,该物质发生溶血性贫血的可能性较拉氧头孢要小得多<sup>[18]</sup>。

## 2 氯霉素类

氯霉素类抗菌药物是委内瑞拉链丝菌产生的抗

生素,通过可逆地与病原菌核糖体 50S 亚基结合,发挥阻断转肽酶的作用,使新肽链的形成受阻,抑制蛋白质合成,具有广谱抗菌活性。目前已知的氯霉素类抗生素主要包括氯霉素和甲砒霉素,长期大剂量使用该类药物可能发生严重不良反应,其中血液系统不良反应主要是再生障碍性贫血,此外还包括粒细胞减少、血小板减少等<sup>[19]</sup>。研究指出,氯霉素类抗生素引起血液系统不良反应主要是由于这类药物可以导致严重的骨髓抑制。其中,甲砒霉素主要引起可逆性的骨髓造血功能抑制,表现为各类血细胞减少,其中粒细胞首先下降,同时这一不良反应的发生与药物的使用剂量和疗程有关<sup>[20]</sup>。与甲砒霉素比较,氯霉素也可能引起与剂量相关的可逆性骨髓抑制,常见于血药浓度超过 25 mg/ml 的患者,临床表现为贫血并可伴白细胞和血小板减少。同时,氯霉素也可引起与剂量无关的骨髓毒性反应,常表现为严重的、不可逆性再生障碍性贫血<sup>[20]</sup>。由于引起严重不良反应,该类抗菌药物在临床上主要作为局部制剂(如滴眼剂)使用,但临床上仍有发生再生障碍性贫血的报道<sup>[21, 22]</sup>,医务人员尤其需要警惕。有研究指出,氯霉素类抗生素引起的血液系统不良反应主要是由于人体线粒体 70S 亚基与细菌 50S 亚基结构相似,氯霉素能够使骨髓中铁络合酶活性下降,从而导致人体无法有效利用铁。此外,氯霉素还可抑制人体线粒体的蛋白质合成,从而使铁蛋白和转铁蛋白受体的合成受阻<sup>[23]</sup>。

### 3 磺胺类

磺胺类药物是最早的人工合成抗菌药,由于这类药物的结构与对氨基苯甲酸(PABA)相似,可以与 PABA 竞争二氢叶酸合成酶,阻止细菌二氢叶酸的合成,从而抑制细菌的 DNA、蛋白质的合成。临床使用中,经常将磺胺类药物与二氢叶酸还原酶抑制剂甲氧苄啶合用,以发挥协同抗菌活性。由于特殊的作用靶点,磺胺类药物常易引起血液系统不良反应,如溶血性贫血、再生障碍性贫血、中性粒细胞减少、血小板减少等。溶血性贫血及血红蛋白尿在缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的患者应用磺胺类药物后易发生,在新生儿和小儿中较成人多见<sup>[24]</sup>。此外有文献报道,磺胺类药物引起血小板减少的机制为:磺胺类药物及其代谢产物可以作为抗原诱发机体产生特异性抗血小板抗体,从而使血小板遭到破坏,巨核系异常增生,产板型巨核细胞消失,血小板生成减少<sup>[25, 26]</sup>。

### 4 唑烷酮类

以利奈唑胺为代表的唑烷酮类抗菌药物是细菌蛋白质合成抑制剂,与细菌核糖体 50S 亚基结合,阻止 mRNA 与 30S 亚基、tRNA 和起始因子的结合,从而阻止 70S 起始复合物的形成及肽键形成,抑制细菌蛋白质的合成。该类抗生素引起的主要不良反应包括胃肠道反应、骨髓抑制、血小板减少、视神经和周围神经病变等。其中,利奈唑胺引起的血液系统不良反应主要为血小板减少和贫血。利奈唑胺致血小板减少的机制较为复杂,目前主要观点认为可能与骨髓抑制和免疫介导有关。如 Gorchynski 等<sup>[27]</sup>曾报道利奈唑胺可引起患者各类血细胞发育不全或减少。Bernstein 等<sup>[28]</sup>认为利奈唑胺可以引起免疫介导的血小板减少,而使用人免疫球蛋白可以封闭抗体,起到一定的治疗作用。利奈唑胺致贫血的机制目前多倾向于骨髓抑制学说,Dawson 等<sup>[29]</sup>认为利奈唑胺同氯霉素的结合位点相同,均可以通过与 23S 核糖体 RNA 结合来抑制细菌蛋白质合成,有时也可以与线粒体 16S 核糖体 RNA 结合导致人体线粒体蛋白质合成障碍,这可能是利奈唑胺导致铁粒幼红细胞性贫血的重要机制。

### 5 其他类抗菌药物

除上述抗菌药物外,其他类型的抗菌药物(如糖肽类、大环内酯类、氨基糖苷类、喹诺酮类等)也有致血液系统不良反应的报道,但总体发生率较低。这些抗菌药物引起血液系统不良反应的机制主要包括:①中毒学说:药物直接作用于骨髓,影响细胞代谢,抑制细胞的生长发育。②免疫学说:药物作为一种半抗原,在敏感者体内与白细胞蛋白结合形成全抗原,刺激机体产生抗白细胞抗体,导致白细胞破坏或溶解,使得白细胞减少。③过敏学说:由于个体对药物的感受性不同所致,某些个体对某些药物过敏,可能会诱发血液系统不良反应,如过敏性粒细胞减少症等。

### 6 总结

使用抗菌药物导致的血液系统不良反应越来越受到人们的关注,尤其在血液科等相关临床科室,抗菌药物的选择对于患者的治疗结果有着重要意义。抗菌药物引起的血液系统不良反应大多因人而异,具有不可预测性。虽然近年来我国相关不良反应监测系统正在完善,但某些罕见不良反应仍不为人知。

(下转第 314 页)

研究[J]. 中国海洋药物, 2011, 30(5):18-22.

[16] Degenkolb T, Gams W, Br ckner H. Natural cyclopeptai-biotics and related cyclic tetrapeptides ; structural diversity and

future prospects[J]. Chem Biodivers, 2008, 5(5):693-706.

[收稿日期] 2017-03-20 [修回日期] 2017-05-19  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 300 页)

因此,临床上为了避免不良反应的发生,应加强关注药物相关不良反应,合理选用抗菌药物,如用药前应仔细询问患者用药史,加强对特殊患者的用药关注等。在用药期间,应根据所用药物可能发生的不良反应及时进行监测,发现问题及时停药,必要时进行相应的对症治疗,以减少不良对患者的伤害,提高医疗服务质量。

【参考文献】

[1] Yilmaz C, Ozcengiz G. Antibiotics ; Pharmacokinetics , toxicity , resistance and multidrug efflux pumps[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 133:43-62.

[2] De Wilde M, Speeckaert M, Callens R, et al. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia as a life-threatening complication of antibiotic treatment of “chronic Lyme disease”[J]. Acta Clin Belg, 2017, 72(2):133-137.

[3] Hanai Y, Matsuo K, Ogawa M, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(8):536-542.

[4] Wong RS, Cheng G, Chan NP, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency[J]. Am J Hematol, 2006, 81(1):76.

[5] Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs[J]. Expert Opin Drug Saf, 2012, 11(4):635-642.

[6] Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy : epidemiology and diagnosis[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2014, 14(11):476.

[7] 张 兵, 冯变玲, 赵晓红, 等. 青霉素类药物不良反应报告分析[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(5):524-526.

[8] 张小林.  $\beta$ -内酰胺类抗生素对血液系统的影响[J]. 国际输血及血液学杂志, 1997, 20(2):68-71.

[9] Ruiz-Irastorza G, Barreiro G, Aguirre C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam[J]. Br J Haematol, 1996, 95(4):611-612.

[10] 李楚倩, 周陈西, 刘孟娟, 等. 第 3 代头孢菌素致血液系统不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2012, 21(24):98-100.

[11] Shearer MJ, Bechtold H, Andrassy K, et al. Mechanism of cephalosporin-induced hypoprothrombinemia ; relation to cephalosporin side chain , vitamin K metabolism , and vitamin K status[J]. J Clin Pharmacol, 1988, 28(1):88-95.

[12] Neuman G, Boodhan S, Wurman I, et al. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia [J]. Ann Pharmacother, 2014, 48(12):1594-1604.

[13] 刘代红. 药物诱发的免疫性溶血性贫血[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(5):338-339.

[14] Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia[J]. Clin

Adv Hematol Oncol, 2010, 8(2): 98-101.

[15] Kim S, Song KS, Kim HO, et al. Ceftriaxone induced immune hemolytic anemia ; detection of drug-dependent antibody by ex-vivo antigen in urine[J]. Yonsei Med J, 2002, 43(3):391-394.

[16] Robinson HE, Maxwell EL, Prince HM, et al. Cefotetan-induced life-threatening haemolysis[J]. Med J Aust, 2006, 184(5):251.

[17] 云 璐, 王 帅, 李 杰. 注射用拉氧头孢钠引起凝血障碍 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(9):860-860.

[18] Cazzola M, Brancaccio V, De Giglio C, et al. Flomoxef, a new oxacephem antibiotic, does not cause hemostatic defects [J]. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1993, 31(3):148-152.

[19] 吴 昕. 临床应用氯霉素的不良反应[J]. 临床合理用药杂志, 2008, 1(1):36-37.

[20] Turton JA, Andrews CM, Havard AC, et al. Haemotoxicity of thiamphenicol in the BALB/c mouse and Wistar Hanover rat[J]. Food Chem Toxicol, 2002, 40(12):1849-1861.

[21] 马 勤, 黄滔敏. 眼用制剂致不良反应 208 例文献分析[J]. 中国药房, 2013, 24(44):4192-4195.

[22] 孙元玲. 氯霉素滴眼液致再生障碍性贫血 1 例[J]. 中国药事, 2000, 14(2):136.

[23] Leiter LM, Thatte HS, Okafor C, et al. Chloramphenicol-induced mitochondrial dysfunction is associated with decreased transferrin receptor expression and ferritin synthesis in K 562 cells and is unrelated to IRE-IRP interactions[J]. J Cell Physiol, 1999, 180(3): 334-344.

[24] Harthan AA, Heger ML. Stenotrophomonas infection in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2013, 18(2): 137-141.

[25] 王 静, 赵 睿, 李明芬. 复方新诺明的少见不良反应[J]. 中国药业, 2006, 15(3): 77-78.

[26] 张爱芬, 郝敬旺, 项林海. 磺胺类药物不良反应及应对措施分析[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(20): 20-21.

[27] Gorchynski J, Rose JK. Complications of MRSA treatment : linezolid-induced myelosuppression presenting with pancytopenia[J]. West J Emerg Med, 2008, 9(3):177-178.

[28] Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia[J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(4):517-520.

[29] Dawson MA, Davis A, Elliott P, et al. Linezolid-induced dyserythropoiesis : chloramphenicol toxicity revisited[J]. Intern Med J, 2005, 35(10):626-628.

[收稿日期] 2016-12-06 [修回日期] 2017-05-03  
[本文编辑] 李睿旻