

• 医院药学 •

头孢西丁致过敏性休克的文献分析

王立云, 赵吉兰, 谢 魑, 杨四文

攀枝花市第二人民医院 药剂科, 四川 攀枝花 617000

摘要: **目的** 调查头孢西丁致过敏性休克的报道情况, 为临床安全用药及开展药学监护提供依据。**方法** 检索中文科技期刊全文数据库(维普)、中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库, 以“头孢西丁”和“过敏性休克”为标题检索词, 对1999年1月—2019年10月关于头孢西丁致过敏性休克的报道进行统计、分析。**结果** 共检索到17篇文献, 结合本院1例, 共计22例病例。包括男性9例, 女性13例, 平均年龄41岁; 预防性用药6例, 治疗性用药16例。消化系统疾病、呼吸系统疾病构成比分别为45.5%、31.8%。静脉滴注21例, 静脉推注1例; 在治疗性用药中有6例联合用药, 其余均为单独用药。过敏性休克发生时间小于30 min的有19例, 大于30 min有3例。**结论** 医疗机构对头孢西丁所致过敏性休克必须引起重视, 加强临床合理用药, 用药期间积极开展药学监护。

关键词: 头孢西丁; 过敏性休克; 文献分析; 药学监护

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)04-0783-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.039

Literature analysis of allergic shock induced by cefoxitin

WANG Li-yun, ZHAO Ji-lan, XIE Chi, YANG Si-wen

Department of Pharmacy, Panzhihua Second People's Hospital, Panzhihua 617000, China

Abstract: **Objective** To investigate the occurrence of anaphylactic shock induced by cefoxitin so as to provide a reference for safe medication and pharmaceutical care. **Methods** Literatures about anaphylactic shock induced by cefoxitin were collected from Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), Chinese Academic Journal (online), and Wangfang Database from 1999 to 2019, and the data was analyzed statistically. **Results** A total of 17 literatures involving 22 patients were collected with 9 men and 13 women. The average age was 41 years old. Diseases of digestive system and respiratory system accounted for 45.5% and 31.8%. Cefoxitin was used to preventive infection in 6 patients while the rest 16 were therapeutic infection. 21 Patients were take medication by intravenous drips. Cefoxitin was combined with the other drugs to prevention Infection for 6 cases, and the others were used alone. Anaphylactic shock was happened less than 30 minutes for 19 cases and more than 30 minutes for 3 cases. **Conclusion** The medical institutions should pay attention to the anaphylactic shock caused by cefoxitin, and the clinical rational use of drugs should be strengthened, and pharmaceutical care should be actively carried out.

Key words: cefoxitin; allergic shock; literature analysis; pharmaceutical care

头孢西丁是头霉素类半合成抗生素, 对 β -内酰胺酶稳定, 对革兰阴性菌、脆弱拟杆菌等厌氧菌具有很强的抗菌活性。该药主要用于上、下呼吸道感染、泌尿道感染、腹膜炎以及其他腹腔、盆腔内感染, 也用于骨、关节软组织感染、心内膜炎等方面。随着头孢西丁在临床的大量使用, 其不良反应

日益增多。本研究检索发现近年来由头孢西丁导致过敏性休克的报道逐年增加, 却国内相关制药企业在头孢西丁的说明书不良反应栏均未提及过敏性休克, 临床针对该严重不良反应需引起重视, 为促进头孢西丁的临床安全用药及开展药学监护提供依据。

收稿日期: 2019-11-30

基金项目: 攀枝花市级指导性科技计划项目 (2019ZD-S-41)

作者简介: 王立云, 男, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 395511176@qq.com

1 资料与方法

通过中文科技期刊全文数据库(维普)、中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库,以“头孢西丁”和“过敏性休克”为标题检索词,检索周期为1999年1月—2019年10月,剔除重复或患者信息不完整的报道,共收集到符合条件文献17篇,结合本院既往发生事件1例,共收集22例患者。对22例患者的年龄、性别、临床诊断、用药方法、联合用药情况等相关信息进行统计、分析。

2 结果

2.1 患者基本情况

在22例病例中,男性9例(40.9%),女性13例(59.1%);最小23岁,最大73岁,平均年龄为41岁,头孢西丁致过敏性休克的患者年龄主要分布于19~44岁,构成比为54.5%,见表1。

表1 患者性别与年龄分布

Table 1 Distribution of ages and sexes of patients with anaphylactic shock induced by cefoxitin

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
19~44	4	8	12	54.5
45~64	3	2	4	18.2
≥65	2	3	6	27.3
合计/例	9	13	22	
构成比/%	40.9	59.1		100.0

2.2 患者诊断所属系统

在22例病例中,患者诊断分布于6大系统,其中消化系统为10例(45.5%)、呼吸系统7例(31.8%),泌尿系统2例(9.1%),神经系统、生殖系统、运动系统各1例(4.5%)。见表2。

表2 患者诊断所属系统分布

Table 2 Distribution of diagnosis of patients with anaphylactic shock induced by cefoxitin

系统	代表诊断	n/例	构成比/%
呼吸系统	急性咽炎(4)、上呼吸道感染(2)、慢性阻塞性肺疾病急性加重(1)	7	31.8
泌尿系统	左侧输尿管内支架存留(1)、左肾结石(1)	2	9.1
神经系统	头皮撕脱伤(1)	1	4.5
生殖系统	子宫肌瘤(1)	1	4.5
消化系统	牙周冠周炎伴间隙感染(4)、急性胆囊炎(6)	10	45.5
运动系统	L4/5开窗髓核摘除术后(1)	1	4.5
合计		22	100.0

2.3 单次给药剂量

在22例病例中,预防性用药组单次剂量2g有6例(27.3%)。治疗性用药组单次剂量2g有13例(59.1%),单次剂量3g有3例(13.6%)。见表3。

2.4 给药途径

在22例病例中,预防性用药组静脉滴注有5例(22.7%),静脉注射有1例(4.5%)。治疗性用药组静脉滴注有16例(72.7%),见表4。

表3 头孢西丁的单次给药剂量

Table 3 Single dose of patients with anaphylactic shock induced by cefoxitin

用药目的	合计/例	单次给药剂量 2.0 g		单次给药剂量 3.0 g	
		n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
预防性用药	6	6	27.3	0	0
治疗性用药	16	13	59.1	3	13.6
合计	22	19		3	
构成比			86.4		13.6

表4 头孢西丁的给药途径

Table 4 Route of administration of cefoxitin

用药目的	合计/例	静脉滴注/例		静脉推注/例	
		n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
预防性用药	6	5	22.7	1	4.5
治疗性用药	16	16	72.7	0	0
合计	22	21		1	
构成比			95.5		4.5

2.5 联合用药情况

在22例病例中,预防性用药组单次剂量2g有6例(27.3%),未联合用药6例(27.3%)。治疗性用药组联合用药6例(27.3%),未联合用药10例(45.5%)。临床联合用药的品种主要为地塞米松、奥硝唑。头孢西丁的联合用药情况见表5。

2.6 过敏性休克发生时间

在22例病例中,过敏性休克发生时间30 min

内 19 例 (86.4%), 大于 30 min 3 例 (13.6%)。头孢西丁的联合用药见表 6。

表 5 头孢西丁的联合用药

Table 5 Proportion of combined medication of cefoxitin

用药目的	合计/例	联合用药		未联合用药	
		n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
预防性用药	6	0	0.0	6	27.3
治疗性用药	16	6	27.3	10	45.5
合计	22	6		16	
构成比			27.3		72.7

表 6 发生过敏性休克的时间分布

Table 6 Time distribution of anaphylactic shock induced by cefoxitin

发生时间/min	n/例	构成比/%
≤30	19	86.4
>30	3	13.6
合计	22	100.00

2.7 治疗和转归

22 例患者出现过敏性休克后经吸氧、静脉使用地塞米松、多巴胺、去甲肾上腺素、心电监护等措施积极救治后均恢复正常, 好转出院。

3 讨论

自 2012 年抗菌药物专项整治以来, 国家对抗菌药物的使用管控日益趋严, 抗菌药物使用率、抗菌药物使用强度 (AUD) 等指标被用来评价医疗机构抗菌药物使用水平。AUD 可用来评估住院人群抗菌药物的使用广度及强度, 各级医疗机构对该指标水平高度重视。头孢西丁适应症广, 而《抗菌药物临床应用指导原则 (2015 版)》^[1]推荐该药作为普外科、妇产科等围手术期的预防用药, 明显扩大了该药的使用范围。头孢西丁对革兰阴性菌及部分厌氧菌均有抗菌活性, 单用效果较理想, 且单日用药频度相对较低, 在临床上得到广泛应用。近几年来该药导致过敏性休克的报道日益增多, 加强该药的安全使用, 积极开展药学监护显得尤为重要。

3.1 患者基本情况

由表 1 可见, 尽管发生过敏性休克的女性患者多于男性, 但有研究表明性别不是导致过敏性休克等不良反应的危险因素, 而高龄、过敏体质等因素均可增加不良反应发生的概率^[2-3]。在程敏等^[4]的报

道中, 患者有青霉素过敏史, 使用头孢西丁后出现过敏性休克, 提示临床遇到该类过敏体质的患者, 应避免再次使用 β -内酰胺类抗菌药物, 若必需使用应做好监护, 严防不良反应的发生。头孢西丁引发的过敏性休克由 IgE 介导, 该抗体主要由呼吸道、消化道黏膜固有层淋巴组织中的 B 细胞合成, 在消化系统或呼吸系统发生炎症状态下, IgE 水平较正常明显升高, 免疫平衡容易失调, 故对于伴随有上述系统感染的患者, 使用该药时不可以掉以轻心, 做好抢救准备。

3.2 患者诊断所属系统

在表 2 中, 涉及过敏性休克患者的诊断主要为牙冠周炎伴间隙感染、急性胆囊炎、急性咽炎, 它们分别属于消化系统和呼吸系统, 在炎症状态下, IgE 水平在上述两系统明显升高, 头孢西丁可作为半抗原, IgE 与其作用后, 极易发生过敏反应, 这可能是表 2 中上述系统疾病占比排名靠前的原因之一。头孢西丁说明书推荐用于呼吸系统、泌尿系统感染、腹膜炎、盆腔内感染、妇科感染、骨、关节软组织感染等方面的治疗, 而《抗菌药物临床应用指导原则 (2015 版)》推荐用于普外科如阑尾切除术等围手术期的预防用药。在陈仕婷等^[5]报道中, 患者行 L4/5 开窗髓核摘除术并选择头孢西丁作为预防用药, 参照指导原则相关规定, 该手术属于 I 类切口, 无异物植入, 无需使用抗菌药物。若具备重要脏器、手术时间大于 3 h 等高危因素可选择第 1 代头孢菌素类, 但该患者此处使用明显不适宜。在樊晓燕^[6]报道中, 患者诊断为头皮撕脱伤, 具备使用抗菌药物指征, 《抗菌药物临床应用指导原则 (2015 版)》推荐头孢唑林或头孢呋辛, 而不是头孢西丁。上述两个案例均是未按药品说明书及《抗菌药物临床应用指导原则 (2015 版)》等要求而引发严重不良反应, 提示临床应结合患者诊断, 参照相关指南、说明书合理选择相关药物, 做到规范用药。

3.3 给药途径

由表 3 可见, 单次给药剂量以 2 g 为主, 说明书中针对单次剂量 3 g 的主要推荐为中、重度感染。在滕凌^[7]报道中, 普通门诊上呼吸道感染患者静脉滴注头孢西丁钠 3.0 g 后诱发过敏性休克。上感病原菌主要为鼻病毒、冠状病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒等。研究表明病毒感染可增加过敏原特异性 IgE 抗体的产生, 从而增加过敏原诱导的 IgE 反应 (如肥大细胞脱颗粒) 的易感性, 诱发过敏反应^[8]。

上呼吸道感染若考虑细菌感染,也可选用头孢西丁,单次剂量为2 g。在刘敏霞等^[9]报道中,患者为慢性肾功能不全(CKD5期),其肾排泄能力较差,若按照正常剂量使用可能导致血药浓度偏高。患者行腹腔镜胆囊切除术,研究发现腹部手术可明显增加血浆中IgE的浓度^[10],头孢西丁是以IgE介导的过敏性休克,若此时高IgE水平遇到可作为半抗原的高浓度头孢西丁易诱发过敏反应。故临床在用药时应结合患者感染程度及肝肾功能,调整用药剂量。

3.4 给药途径

由表4可见,除1例通过静脉注射外其余均为静脉滴注,这两种给药途径说明书均有推荐。在刘敏霞等^[9]报道的案例中,护士将2 g头孢西丁钠溶解到20 mL生理盐水中并静注给对应患者,约3 min后引发过敏性休克。此处选择生理盐水作为溶媒与该药说明书相违背,头孢西丁钠自身含有钠离子,与生理盐水容易产生同离子效应,降低头孢西丁的溶解度,易产生肉眼看不到的不溶性微粒,这些微粒可作为抗原引发过敏反应。在临床配液过程中应严格遵循说明书推荐的溶媒、配药比例。

3.5 联合用药情况

由表5可见,共有6例患者存在联合用药情况,联合的药物为奥硝唑或地塞米松。头孢西丁本身对革兰阳性、阴性需氧及厌氧菌均具有很强的抗菌活性,针对有上述细菌引发的混合感染无需再联合奥硝唑。在张晓红^[11]报道中,患者诊断为右下第7牙冠周炎伴间隙感染,使用头孢西丁联合奥硝唑抗感染治疗,此处属于重复用药。Khan等^[12]研究发现,联合用药的数量越多引发不良反应的概率也越大。多个病例出现头孢西丁与地塞米松配伍使用的情况,尽管地塞米松有强大的抗过敏和免疫抑制作用,但自身也可能引发过敏反应,地塞米松药效的发挥需通过受体复合物与DNA的结合,且时间需要大约1 h以上。头孢西丁导致的过敏反应集中在30 min内,待地塞米松发生药效时过敏性休克往往已经发生^[13]。临床须严格遵循相关药物的联用原则,避免使用糖皮质激素来预防过敏反应。临床在选用药物时应严格把握联合用药指征,能单用的不联合使用。

3.6 过敏性休克发生时间

由表6可见,头孢西丁导致的过敏性休克发生时间主要集中在30 min内,属于由IgE介导的I型速发型过敏反应,提示临床在给药的前30 min内应密切监护。头孢西丁导致过敏性休克的原因可能与

其化学结构中的侧链有关,由于抗体识别头孢菌素类药物分子具有广泛的结构上的特异性,其化学结构中的R1侧链,母核结构,R1侧链(头孢西丁为亚甲基)中的一个小基团,可作为过敏反应的半抗原^[14-15]。由于其体内(Ig)E可识别特定的β-内酰胺结构或相同/相似的侧链结构,从而增加对其他β-内酰胺类抗菌药物过敏的可能性。临床上对β-内酰胺存在过敏的患者应谨慎选择该药,避免交叉过敏的发生。

综上所述,头孢西丁导致过敏性休克的报道明显增多,为减少或避免此类严重不良反应的发生,需各界共同努力。如临床医师应详细了解该药的适应证、用法用量、重视不良反应;护士严格执行“四查八对”制度,用药期间增加巡视频率;临床药师积极做好用药宣教,及时收集、跟踪相关药物的不良反应并及时反馈,做好药学监护。相关制药企业改善生产工艺,提高药物纯度,完善药品说明书,为临床安全用药提供基础。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委办公厅. 抗菌药物临床应用指导原则(2015版) [S]. 国卫办医发[2015]43号.
- [2] Adkinson N F Jr. Risk factors for drug allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1984, 74(4): 567-572.
- [3] 孟丽君. 头孢菌素类基本药物用药不良反应危险因素分析及对策 [J]. 北方药学, 2018, 15(6): 172-173.
- [4] 程敏, 安洪亮, 孙厚婷, 等. 头孢西丁钠致过敏性休克一例 [J]. 实用药物与临床, 2014, 17(9): 1223-1224.
- [5] 陈仕婷, 石燕, 李金娣, 等. 1例头孢西丁钠致严重迟发型过敏性休克的抢救和护理体会 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(23): 639-639.
- [6] 樊晓燕. 一例头孢西丁钠致过敏性休克报道 [J]. 医学美容美容旬刊, 2014(8): 611.
- [7] 滕凌. 注射用头孢西丁钠致过敏性休克一例 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(27): 160.
- [8] Karagiannis S N, Karagiannis P, Josephs D H, et al. IgE and allergy: antibodies in immune inflammation and treatment [J]. *J Fam Issues*, 2013, 1(1): 1-22.
- [9] 刘敏霞, 邱刚. 静脉注射头孢西丁致过敏样严重反应1例 [J]. 海峡药学, 2015, 27(10): 287-288.
- [10] Kampen G T, Poulsen L K, Nielsen H J, et al. IgE levels in surgery: effect of ranitidine and prednisolone [J]. *Allergy*, 1999, 54(2): 171-176.
- [11] 张晓红. 头孢西丁钠致过敏性休克临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(21): 45-46.

- [12] Khan A, Adil M, Nematullah K, *et al.* Causality assessment of adverse drug reaction in Pulmonology Department of a Tertiary Care Hospital [J]. *J Basic Clin Pharm*, 2015, 6(3): 84-88.
- [13] 徐建国, 江 伟. 肾上腺糖皮质激素在围术期应用的专家共识 [J]. 临床麻醉学杂志, 2013(2): 200-204.
- [14] Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez M I, *et al.* Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005, 5(4): 323-330.
- [15] Zhao Z, Baldo B, Rimmer J. β -Lactam allergenic determinants: fine structural recognition of a cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalothin [J]. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32(11): 1644-1650.