

A Case of Encephalopathy Caused by Ceftriaxone Sodium for Injection

Wenjuan Zhang¹ Suyan Zhu² Jianju Qi²

1. Community Health Service Center, Beijing Forestry University, Beijing, 100089, China

2. Pharmaceutical Department, Ningbo First Hospital, Ningbo, Zhejiang, 315000, China

Abstract

Objective: To enhance medical professionals' understanding of cephalosporin-induced encephalopathy through a retrospective analysis of a clinical case involving an elderly patient who experienced adverse reactions after using ceftriaxone sodium injection. The study also aims to explore the diagnostic criteria, clinical manifestations, pathogenesis, and treatment methods of cephalosporin-induced encephalopathy, providing a reference for clinical medication in the elderly population. **Methods:** Based on the clinical manifestations and treatment process of cephalosporin-induced encephalopathy in one patient, the mechanism of adverse reactions induced by ceftriaxone was analyzed according to the association evaluation criteria formulated by the National Center for Adverse Drug Reaction Monitoring and the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale. Reasonable medication recommendations were proposed based on existing reports of adverse drug reactions. **Results:** After receiving two subcutaneous injections of epinephrine, corticosteroid injections, balloon-assisted ventilation, tracheal intubation, and other relevant treatments, the patient's condition improved without leaving any neurological dysfunction. The occurrence of this adverse reaction had a reasonable temporal correlation with the use of ceftriaxone, and other disease factors were excluded. Therefore, it was considered that this adverse reaction was antibiotic-associated encephalopathy caused by ceftriaxone. **Conclusion:** For elderly patients, especially those with underlying diseases, caution should be exercised when using cephalosporin antibiotics. Occasionally, neurological abnormalities not listed in the package insert may occur and require attention from medical staff. Enhanced clinical observation is necessary. Cephalosporin-induced encephalopathy can manifest as transient and reversible neurological dysfunction. Early identification and differentiation can avoid inappropriate treatment and save patients' lives in a timely manner.

Keywords

ceftriaxone; antibiotic-associated encephalopathy; chronic obstructive pulmonary disease; clinical pharmacist

注射用头孢曲松钠致脑病 1 例

张文娟¹ 朱素燕² 戚建巨²

1. 北京林业大学社区卫生服务中心, 中国·北京 100089

2. 宁波市第一医院药学部, 中国·浙江 宁波 315000

摘要

目的: 通过对1例使用注射用头孢曲松钠致老年患者脑病不良反应的临床病例回顾和分析, 提高医务人员对头孢曲松钠致脑病的认识, 并探讨头孢曲松致脑病的诊断依据、临床表现、发生机制和治疗方法, 为老年人群临床用药提供参考。**方法:** 通过1例头孢曲松诱导脑病的临床表现和诊疗经过, 根据国家药品不良反应中心制定的关联性评价标准及诺氏药物不良反应评估量表分析头孢曲松诱发不良反应的作用机制, 并根据现有药物不良反应报导, 提出合理用药建议。**结果:** 患者通过2次皮下注射肾上腺素, 注射激素, 予以球囊辅助呼吸, 气管插管等相关治疗后好转, 未遗留神经系统功能障碍。该不良反应的发生与头孢曲松的使用存在合理的时间相关性, 且排除其他疾病因素, 考虑该不良反应为头孢曲松引起的抗生素相关性脑病。**结论:** 对于老年患者, 尤其是有基础疾病的老年患者, 使用头孢菌素类抗菌药物需谨慎, 特别是说明书未收录的神经系统异常症状, 偶有发生, 需引起医护人员重视, 加强临床观察。头孢曲松所致脑病可表现为短暂可逆性的神经系统功能障碍, 早期识别和鉴别可避免不恰当治疗, 及时挽救患者生命。

关键词

头孢曲松; 抗生素相关性脑病; 慢性阻塞性肺病; 临床药师

1 引言

老年慢阻肺患者免疫功能低下, 为感染的高发人群。

【作者简介】 张文娟 (1985-), 女, 中国甘肃临夏人, 硕士, 中级, 从事药学研究。

随着肝肾功能减退, 药物的清除率下降, 可能导致药物在血液和组织中蓄积, 进而引起药物不良反应 (adverse drug reactions, ADR)。抗生素相关性脑病 (antibiotic-associated encephalopathy, AAE) 可分为 3 个独特的临床表型: 使用抗生素后初期出现脑病, 常伴有癫痫发作或肌阵挛, 多由头孢菌素和青霉素引起; 在使用抗生素后几天内出现以精

神病为特征的脑病，多由喹诺酮类、大环内酯类和普鲁卡因青霉素引起；使用抗生素数周后出现的伴有小脑体征和MRI异常的脑病^[1,2]，多由甲硝唑引起。AAE，是由血液或脑脊液中抗菌药物浓度过高导致神经系统中毒而引起的一系列精神异常症状，包括：意识水平下降（意识障碍）、精神状态改变、肌阵挛、癫痫样抽搐等，严重者可危及生命^[3]。头孢曲松为第三代头孢菌素类抗菌药物，化学式为 $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$ ，对大肠杆菌、肺炎杆菌、呋喃阳性变形杆菌、流感杆菌等有强大作用，用于敏感致病菌所致的下呼吸道、尿路、胆道、腹腔感染等^[4]。论文通过报告1例既往无神经系统疾病史的老年患者使用头孢曲松后出现抗生素相关性脑病的病例，为保障临床安全用药提供一定的借鉴和参考。

2 临床资料

患者，男，82岁，体质量80kg，因“发热、气急3小时”于4月14日入院。

2.1 现病史

患者10余年前咳嗽、咳白色痰，平素未用药控制，夜间家庭氧疗。6小时前无明显诱因下出现咳嗽咳痰加重，咳出黄绿色痰，量多，伴胸闷气急，畏寒、发热，自测体温 37.4°C ，无咳粉红色泡沫痰，无恶心呕吐，无腹痛腹泻，无尿痛等，自行吸氧后胸闷气急稍缓解，后入我院急诊就诊。

2.2 既往史

慢性阻塞性肺病10余年，现使用桉柠蒎肠溶软胶囊（切诺）每次1粒，tid，口服给药；高血压病史10余年，最高血压不详，规律口服苯磺酸氨氯地平片（络活喜）5mg，qd，血压控制可。患者既往无“脑、肺、肝”等脏器重大疾病史。既往无食物、药物过敏史。

2.3 入院诊断

2.3.1 急诊诊断

①感染性发热；②慢性阻塞性肺病伴有急性加重；③高血压。

2.3.2 住院诊断

①肺部感染；②脓毒性休克；③慢性阻塞性肺病；④肺气肿；⑤寻常型间质性肺炎；⑥高血压。

2.4 入院查体

体温 38.9°C 、脉搏106次/分、呼吸34次/分、血压175/90mmHg。神志清楚，查体合作，皮肤黏膜无黄染、水肿等，双肺慢性支气管炎、肺气肿伴间质性肺炎。主动脉及冠状动脉粥样硬化改变，两侧胸膜增厚。神经系统查体未发现阳性体征。

2.5 治疗经过

4月14日患者急诊就诊当天血常规+CRP结果显示：CRP16.55mg/L、WBC $12.4 \times 10^9/\text{L}$ 、GR%78.6%、GRA $12.4 \times 10^9/\text{L}$ 。医嘱予0.9%氯化钠注射液100mL+注射用头孢曲松钠（深圳立健药业有限公司，批号23011301，每支2g）2g ivgttqd 抗感染治疗。患者输注头孢曲松1小时

左右（约18:30）突发意识不清（双肺呼吸音低，未闻及明显啰音），牙关紧闭，双眼上翻，口吐白沫，双上肢肌张力高，面色发紫，以上症状除意识不清外，其他症状维持时间约1分钟后恢复，同时伴发血压突然降低（67/45mmHg），心率95次/分、血氧饱和度88%，床旁监护仪记录患者血气pH7.25，乳酸5.3mmol/L， $p\text{O}_2$ 90mmHg、 $p\text{CO}_2$ 42mmHg， $p\text{H}(T)$ 7.22， $p\text{O}_2(T)$ 101mmHg、 $p\text{CO}_2(T)$ 46mmHg，血钾离子3.3mmol/L，血钙离子1.06mmol/L。医生经验性判断患者突发的意识不清以及其他维持1分钟的牙关紧闭，双眼上翻，口吐白沫，双上肢肌张力高，面色发紫症状与原患疾病可能引发的症状在时间表现上不相符，判断应是头孢曲松钠引起的药物不良反应。胸部CT结果示：①两肺慢性支气管炎、肺气肿伴间质性肺炎。②两侧胸膜增厚。医嘱予立即停止输注注射用头孢曲松钠，予肾上腺素0.5mg ihonce，约15min后又追加一次肾上腺素0.5mg ihonce，予0.9%氯化钠注射液10mL+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40mg ivonce 抗过敏治疗，予以球囊辅助呼吸，气管插管（气管插管时喉部未见明显水肿，分泌物多但分泌物量并未达到因堵塞气道导致缺氧进而引起脑部缺氧出现意识不清，与此同时，医生断定气管分泌物的分泌量也未达到因阻塞气道缺氧伴二氧化碳潴留导致舒张压下降的程度），吸出淡黄色痰液约20mL。约20:45患者意识不清情况稍有好转，测血压（107/60mmHg）比之前好转，请监护病房会诊，监护病房以患者“咳嗽咳痰10年余，加重6小时，意识不清、血压下降2小时”收入院，入监护病房时血常规+CRP结果示：CRP:29.51mg/L、WBC: $21.2 \times 10^9/\text{L}$ 、GR%:93.2%、GRA: $19.8 \times 10^9/\text{L}$ 。患者体温 37.8°C 、脉搏85次/分、呼吸15次/分、血压107/60mmHg，血氧饱和度98%，医嘱予I级护理，告病重，半流质饮食，无创监护，鼻导管吸氧，流量2升/分。4月14日至16日，医嘱予0.9%氯化钠注射100ml+哌拉西林他唑巴坦4.5g ivgttq8h 抗感染、那屈肝素钙0.3mlihq 抗凝对症治疗，患者有咳嗽、咳痰症状，痰色黄白，活动后感胸闷、气促，密切观察患者咳嗽、咳痰以及活动后胸闷、气促等情况。4月15日，患者血常规+CRP结果示：CRP 118mg/L、WBC $24.9 \times 10^9/\text{L}$ 、GR% 92.9%、GRA $23.1 \times 10^9/\text{L}$ ，PCT值32.33。4月15日至16日，医嘱予葡萄糖氯化钠（5%葡盐水）500ml+复合磷酸氢钾2mL+维生素B₆0.1g+维生素C 3g ivgtt qd 补液治疗，呋塞米10mg ivgtt once 利尿。4月16日，患者体温 37.2°C 、脉搏99次/分、呼吸20次/分、血压137/81mmHg（比较之前转为正常），血氧饱和度97%，患者意识不清情况好转，转入呼吸内科普通病房。患者血常规+CRP结果示：CRP: 125.95mg/L、WBC: $16.6 \times 10^9/\text{L}$ 、GR%: 88.4%、GRA: $14.7 \times 10^9/\text{L}$ ，PCT值25.24。4月17日患者意识完全清醒，意识不清情况完全消失，活动后胸闷气促情况较前好转，体温 36.5°C 、脉搏90次/分、呼吸20次/分、血压125/82mmHg，血氧饱和度98%。4月26日，患者体温 36.5°C 、脉搏84次/分、呼吸20次/分、

血压 120/73mmHg, 血氧饱和度 97%, 血常规 +CRP 结果示: CRP: 12.91mg/L、WBC: $6.7 \times 10^9/L$ 、GR%: 59%、GRA: $4.0 \times 10^9/L$ 、PCT 值 0.32。患者于 4 月 27 日出院。患者头颅 MRI 平扫检查影像结果示: ①左侧基底节区软化灶。②脑白质变性 (Fazekas 1 级), 患者颅脑未见明显急性病变, 药物性因素不能排除。

3 患者出现的不良反应症状与注射用头孢曲松钠的关联性判断

患者使用头孢曲松与不良发应的出现有合理的时间关系, 部分不良反应符合该药已知的不良反应类型, 患者出现上述不良反应相关症状并及时给予对症治疗后, 症状逐渐缓解。

依据国家药品不良反应监测中心提供的因果关系评价标准, 临床药师判断本例患者出现的与神经系统相关的意识不清, 牙关紧闭, 双眼上翻, 口吐白沫, 双上肢肌张力高, 面色发紫的不良不良反应症状与注射用头孢曲松钠的关联性为“很可能”。同时, 对患者进行诺氏 ADR 评估量表评分^[5]。依据该量表 (如表 1 所示), 该表主要由 10 个 ADR 相关问题组成, 按“是”“否”“未知”3 种分值评分, 本例患者的评分为 6 分, 关联性亦评价为“很可能”。

表 1 诺氏 ADR 评估量表

相关问题	问题分值			得分
	是	否	未知	
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0	1
2. 该 ADR 是否是在使用可以药物后发生的?	+2	-1	0	2
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	1
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该 ADR?	-1	+2	0	2
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	0
总分				6

注: 总分值 ≥ 9 分, 表明该药物与不良反应的因果关系为肯定的 (definite), 即具有客观证据及定量检测数据证实; 总分值 5~8 分为很可能有关 (probable), 即具有客观证据或定量检测结果支持; 总分值 1~4 分为可能有关 (possible), 即属于既不能够被充分证实, 又不能够被完全否定的情况; 总分 ≤ 0 分为可疑的 (doubtful), 即属于偶然的或基本无关联的情况。

4 讨论

4.1 头孢曲松导致神经系统脑病的可能机制

论文中患者为老年患者, 合并有慢阻肺基础疾病, 停用头孢曲松钠并经对症处置后, 精神症状均明显缓解。笔者查相关文献后, 国外文献未见有头孢曲松钠引起精神症状的报道, 但有类似的头孢类药物引起神经系统毒性的报道^[6]。国外 Mike G Martin 等人报道有头孢他啶治疗引起的肌阵挛性抽搐脑病^[7]。国内朱旭婷等报道头孢曲松在透析患者中引起神志模糊, 烦躁不安, 对答不切题的症状^[8], 停用后症状逐渐好转。唐翎等报道头孢噻利致尿毒症患者出现反应迟钝、癫痫样抽搐, 稍后神志障碍, 答题不清等症状^[9]。

论文中患者 ADR 症状与文献报道有相似之处, 目前发病机制不明。说明书中记载头孢曲松 50%~60% 以原形分泌于尿液中, 而 40%~50% 以原形分泌于胆汁中, 成年人的清除半衰期约为 8 小时, 而 75 岁以上的老年人平均清除半衰期为年轻人的 2~3 倍。可能因素是静脉滴注头孢曲松时, 患者肾小球滤过率降低, 肾小管间质受到一定程度的损害, 导致药物排泄减慢, 血浆半衰期延长, 更容易导致中枢系统毒性^[10]。头孢曲松在血液中浓度过高, 吸收进入中枢神经后在一定程度上抑制了中枢递质的合成、运输, 降低了中枢神经细胞 Na^+-K^+-ATP 酶的活性, 导致患者出现脑缺氧、脑水肿的异常精神状态^[6, 11, 12]。

4.2 头孢曲松导致脑病的治疗及防范方法

在使用头孢曲松前应根据老年患者的基础疾病状态及肾功能、有效血容量、既往病史及用药史等对老年患者进行全面评估, 选择合适的抗感染药物, 控制药物的用量, 适当减缓药物静滴速度, 加强用药监护, 及时处理各种不良反应。

目前, 头孢曲松所致脑病的治疗无特效药, 应根据具体的神经系统症状和体征对症处理, 及时检查颅脑 CT, 排除脑部疾病因素, 后续进行静脉溶栓、补液、加速代谢等处理。严重者加用抗精神病类药物安定神志、稳定情绪。此外也可以使用抗癫痫药、糖皮质激素、利尿药等^[11]。对于年龄超过 65 岁的老年患者应进行重点关注, 监测肾功能, 对内生肌酐清除率过低的患者应进行透析等处理, 并根据肾功能情况调整用药剂量。研究表明, AAE 是一个可逆性疾病, 经对症治疗后, 预后好, 神经功能缺陷快速恢复, 大部分神经系统症状在持续一段时间后可以缓解。

5 小结

AAE 是一种有文献记载的, 但未被认识到的与抗菌药物使用相关的不良事件。AAE 的临床表现多种多样, 从肌阵挛和癫痫发作到伴有小脑体征的脑病^[2]。一般来说, AAE 的表型表现受相关抗菌药物种类和剂量的影响。鉴于其在日常临床实践中比较罕见, 提高 AAE 的认识对医生来说至关重要。

通过本次病例, 笔者查阅了很多国内外版本的头孢曲

松药品说明书,发现大多数国内说明书中未收载关于头孢曲松钠有潜在神经系统毒性的不良反应。但相关文献报道了头孢曲松可引起精神异常为症状的抗生素脑病。因此,医务人员在使用头孢曲松钠以及其他抗菌药物时应慎重抗菌药物的选择及剂量调整,应严格掌握适应证及用法用量,特别是对于老年、合并基础疾病、肾功能不全、有精神病史和癫痫患者,需加强临床观察,减少相关 ADR 的发生。

参考文献

- [1] BHATTACHARYYA S, DARBY R R, RAIBAGKAR P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy [J]. *Neurology*, 2016, 86(10): 963-971.
- [2] MOYNAN D, MAQBOOL E, DE BARRA E. Antimicrobial neurotoxicity: an under-recognised cause of delirium [J]. *Acute medicine*, 2022, 21(2): 115-116.
- [3] LING T, TAO Y, PHARMACY D O. Pharmaceutical analysis and care for antibiotic encephalopathy caused by cefoselis in uremic patients [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2016.
- [4] 夏旭东,张雨,杨雪,等.国产与原研注射用头孢曲松钠药品说明书对比分析[J].*中国药房*,2016,27(28):4025-4027.
- [5] 钟莹.药物不良反应因果关系评价方法的对比[D].广州中医药大学,2015.
- [6] LAMOTH F, BUCLIN T, PASCUAL A, et al. High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function [J]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2010, 54(10): 4360-4367.
- [7] MARTIN M G. Encephalopathy with myoclonic jerks resulting from ceftazidime therapy: an under-recognized potential side-effect when treating febrile neutropenia [J]. *Leukemia & lymphoma*, 2007, 48(2): 413-414.
- [8] 朱旭婷,任佳,杭永付.头孢曲松钠注射液致透析患者抗生素脑病3例分析[J].*中国药物警戒*,2022,19(3):336-338.
- [9] 唐翎,尹桃.头孢噻利致尿毒症患者抗生素脑病的药学分析与监护[J].*中国临床药理学杂志*,2016,32(17):1614-1616.
- [10] 于芳.医院门诊药房管理中的问题和解决对策分析[J].*中国农村卫生*,2019,11(9):63+65.
- [11] GRILL M F, MAGANTI R K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations [J]. *British journal of clinical pharmacology*, 2011, 72(3): 381-393.
- [12] SUMIYOSHI H, MANTANI A, NISHIYAMA S, et al. Yokukansan treatment of chronic renal failure patients receiving hemodialysis, with behavioral and psychological symptoms of dementia: an open-label study [J]. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 2013, 21(11): 1082-1085.