

## 抗菌药物所致药热的几个问题

缪晓辉, 蔡 雄, 王国俊(第二军医大学长征医院感染科, 上海 200003)

**摘要:** 抗菌药物热是指因药物的化学结构及患者的特异体质, 在用药过程中表现出来的个体特异性的发热反应。其发病机制可能与变态反应有关, 以 III 型变态反应最多见。临床上主要表现为用药后立即或用药后 7~14d 出现的无法用当前病症解释的低热至中等热, 可伴有皮疹、肝、脾、淋巴结肿大、全身不适等。主要诊断依据是: 用药后体温上升; 停药后体温复常; 无明确的感染证据。处理原则: 在排除感染的基础上, 停药观察; 感染尚未控制者, 更换致热可能性较小的抗菌药物, 并简化治疗; 或合并使用小剂量糖皮质激素。

**关键词:** 抗菌药物; 药物热; 变态反应

中图分类号: R978.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2000)02-0070-03

## Fever caused by antibacterial agents

MIAO Xiaohui, Cai Xiong, WANG Guojun (Department of Infections Diseases, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003)

**ABSTRACT:** Antibacterial agents associated fever, a kind of drug fever, means that fever is due to the administration of antibacterial agents, which may be related to the chemical construction of drug and idiosyncrasy. The mechanisms involved in drug fever may be mainly Type III immune complex; or a combination of hypersensitivity reaction. Fever may develop immediately after administration of a drug, or more commonly after one to two weeks of administration, which can not be accounted by present illness. The fever is usually low or middle-grade, may or may not be accompanied with skin rash, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and malaise. The diagnosis of drug fever depends on: increase of body temperature after administration of a drug; cessation of fever after discontinuing of a drug; and no evidence of infection. The best way of treating drug fever is to discontinue the offending antibacterial agents followed by stringent medical survey in case of severe infection. If infection is not under control, it is recommended to change drug to a less fever-causing antibacterial agents, or in combination with the use of small dosage of steroid.

**KEY WORDS:** antibacterial agents, drug fever, hypersensitivity reaction

抗菌药物的品种越来越多, 应用范围越来越广, 滥用的问题也越来越严重, 由此而产生的各种所谓“药源性疾病”也越趋多见, 其中“药热”便是较常见的药源性疾病之一<sup>[1,2]</sup>。我院感染科在近两年内因“发热原因未明”收治的住院病人中, 有近 15% 的病例最终确诊为抗菌药物所致的药物热(以下简称抗菌药物热), 而在住院期间因感染性疾病使用抗菌药物的病人,

发生药热者更不鲜见。然而, 多年来我们在参与院内外“发热原因未明”会诊过程中, 多次发现某些比较典型的抗菌药物热病例, 由于未引起经治医生的注意和重视而没有得到及时确诊。由此, 有必要提醒大家: 不可忽视抗菌药物热!

有关抗菌药物相关药热的病案报告常见诸于各种药学、药理杂志, 但以药热为专题的系统

论述尚不多见。本文综合有关资料,并结合作者在实际工作中的经验体会,阐述抗菌药物热的几个问题。

## 1 药热的概念

广义地讲,使用某种药物后所发生的发热反应,均属于“药热”的范畴,它包括了变态反应性和非变态反应性两种类型。狭义地说,药热是指因药物的化学结构及患者的特异体质,在用药过程中表现出来的个体特异性的发热反应,它可能是一种变态反应,仅发生于少数特异体质者,药物和发热两者之间不会因用药剂量大小或时间长短构成因果关系。本文着重讨论变态反应性药热,即狭义的药热,但有必要首先对非变态反应性药热的成因作简要介绍。

非变态反应性药热的类型及成因如下:①病原体释放致热源。药物治疗感染性疾病过程中,病原体被大量杀灭后,释放出的抗原物质、内毒素等引起发热等症状,与药物本身无关,称之为雅里希-赫克斯海默反应(Jarisch-Herxheimer reaction)。见于抗菌药物治疗梅毒、沟端螺旋体病、布鲁菌病、回归热等。这类反应很像药物变态反应,但是多数病例在继续治疗过程中,反应逐渐消退,不同于中毒和变态反应;②外源性致热源的作用。包括两种情况:第一,使用了被致热源污染的药物或液体,严格地讲这不应归类于药物热。第二,大多数细胞因子的基因工程产品,如干扰素、肿瘤坏死因子、白细胞介素等,由于其结构的特殊性,在使用之初或整个使用过程中可见发热反应。另外,注射疫苗或蛋白质疫苗所致发热亦属此列;③继发于组织损伤的不良反应。药物损伤红细胞、肝细胞后,引起的溶血或肝炎可产生发热;④内生致热源的释放。常见于药物肌肉注射所致的无菌性炎症;⑤其它,如应用甲状腺制剂后的组织代谢加速、应用去甲肾上腺素后因血管收缩和散热减少、苯丙胺(amphetamine,安非他命)中毒相关的中枢性发热,等等。

## 2 抗菌药物热的发生机制

抗菌药物(包括其它药物)所致药物热的发生机制尚未完全阐明。目前普遍认为,药热与

变态反应有关。临床常用的大多数抗菌药物是微生物分泌的有机物质,为半抗原,本身无免疫原性,一旦与体内的载体物质如白蛋白、变性DNA或细菌代谢产物结合,形成“载体-半抗原”复合物后则具备了抗原性,可激发机体免疫系统,产生包括针对自身成分在内的免疫应答。与药热有关的这种变态反应以III型,即免疫复合物型多见,也可能为II型或IV型变态反应。临床药理学的研究结果支持药热为变态反应的推测:①药热与抗菌药物的药理特性无关,可表现为速发性,也可以是迟发的;②药热的发生率与抗菌药物用量无线性关系;③停药后的较短时间内药热消失;④某种抗菌药物仅在少数病人产生药热,可能与特异体质有关;⑤药热常与皮疹同时出现。资料表明,绝大多数抗菌药物可致药热,常见的有:青霉素、半合成青霉素、大多数头孢菌素、链霉素、氯霉素、万古霉素、利福霉素、两性霉素等。

## 3 抗菌药物热的临床表现

3.1 发热 一般出现在投药后7~14d,短期1d(有人报告最短为1h),长则数周。热型大多为弛张热、稽留热,或微热。不伴皮疹者体温多于停药后2~3d内降至正常,皮疹严重者发热可持续较长时间。

3.2 发疹 药热伴发疹者过半数。皮疹可呈猩红热样红斑、荨麻疹、麻疹样红斑、固定性红斑等,严重者可表现为剥脱性皮炎。

3.3 肝、脾、淋巴结肿痛 少数病人伴肝脾肿大,系药物性脏器损伤的表现。淋巴结肿痛较常见,多为浅表性,易被发现,热退后肿大的淋巴结逐渐消失。

3.4 全身状况 如无严重的基础疾病,病人的一般情况常较好。发热时可有全身不适、畏寒、头痛、肌痛、关节痛及消化系统症状等,但精神状况相对较好。热退后上述症状消失。

## 4 单纯性药热的诊断

抗菌药物热并无公认和完整的诊断标准可循。伴药疹的药热比较容易引起注意而获得及时确诊,不伴药疹或其它器官损害的所谓单纯性药热则易被忽视,也难以早期诊断<sup>[3]</sup>。在许

多情况下,即使考虑到药热的可能性,医生仍难以果断地定论。主要原因是此类患者大多是因为感染,尤其是伴发热的感染才使用抗菌药物,因此,那些用药后体温持续升高者,究竟系感染未得到有效控制,抑或药热常常难以鉴别。以下几点有助于确诊单纯性抗菌药物热:①抗菌药物使用过程中,病情已改善,体温下降或已趋于正常后再上升;②病人体温增高,但全身中毒症状不显著,一般情况较好;③感染灶已消失,多次血细菌培养阴性,且无新感染或二重感染的证据,无法进一步用感染性发热来解释;④严重感染,经合理抗感染治疗后病情改善,白细胞计数下降,但体温仍居高不下或比治疗前更高;⑤外周血白细胞总数不高,无明显核左移和中毒性颗粒,或有嗜酸性粒细胞计数增高;⑥抗菌药物使用中无法用任何原因来解释当前的发热;⑦试验性地停用抗菌药物后 2~3d 体温迅速趋于正常。根据我们的经验,判别是否为单纯性药热,最令人信服的依据莫过于停药后体温恢复正常,其它种种考虑有时显得多余,但停药前必须经多次血培养阴性,以排除严重感染。

## 5 抗菌药物热的处理

**5.1 感染已控制的单纯性药热** 停用抗菌药物,无须特殊处理。

**5.2 感染未控制的单纯性药热** 当明确的局部或全身性感染尚未得到有效控制时,病人所表现的发热反应即使包含了抗菌药物热的成分,一般也不会使人产生抗菌药物热的联想,只有在体温升高程度与感染状况不吻合时才会引起医生的警觉。处理此类特殊情况并无固定模

式和方案。我们主张仍应当首先停用所有正在使用的抗菌药物,严密观察数天后再考虑是否重新选择抗菌药物,或使用免疫调节剂,或加强支持疗法。需要说明一点,由于某些不同类型抗菌药物,其分子结构上有相同或相似的基团或表位,因此临床上类似于交叉过敏的所谓“抗菌药物交叉致热”现象颇为多见<sup>[4]</sup>。当频繁更换抗菌药物,却不能有效控制“感染”(发热)时,要考虑到这种因素的存在。在处理上应注意①更换致热可能性较小的抗菌药物,比如以合成或半合成抗菌药物取代抗生素;②换用不同类型的抗菌药物,如以氨基糖甙类取代头孢类;③简化其它治疗;④合并使用小剂量糖皮质激素。

**5.3 药热伴皮疹或其它器官损害** 停用抗菌药物为首要。如皮疹不严重,又不伴明显的其它组织器官损害,可待其自行恢复,或辅以抗组织胺类药物,以减轻瘙痒等症状,但对药疹本身无效。药热伴严重皮疹或其它器官损害,应及时使用糖皮质激素,剂量宜大,疗程要长,同时采取各种保护被损害器官细胞功能的治疗措施。

参考文献:

- [1] Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reaction: a critical review [J]. JAMA, 1975, 234(12): 1236.
- [2] 何礼贤. 抗菌药物的不良反应与防治[A]. 见:翁心华,潘孝彰,王岱明. 现代感染病学[M]. 上海:上海医科大学出版社, 1997. 171~177.
- [3] 邝贺龄,何树初. 急性发疹性发热[A]. 见:邝贺龄. 内科鉴别诊断学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 1993. 34~36.
- [4] 谭次娥,魏宇宁. 对多种抗生素产生药物热2例[J]. 药物与临床, 1998, 13(6): 72.

收稿日期: 1999-10-12

## 《非处方药实用手册》新书征订

由上海文汇出版社组织有关医药专家编写的《非处方药实用手册》已经出版问世(2000年1月第1版)。本书内容涵盖了第一批国家非处方药(西药、中药)的325个品种。全书在注重保持科学严谨性的同时,内容通俗易懂,文字简明扼要,条目清晰,方便易查,适用于具有初中文化程度以上的读者和医药零售店、连锁店的营业员阅读,是合理选购和使用非处方药的一本实用手册。

本书定价12.00元,如需邮寄另加邮资2.00元。数量有限,欲购从速。欲订购者请汇款至《药与实践杂志》编辑部。地址:上海市国和路325号,邮编:200433。电话:021-25070358。