

· 综述 ·

喹诺酮类抗菌药不良反应的研究进展

刘倩^{1,2}, 张晶¹, 林立敏^{1,2}, 卢克鹏^{1,2}, 宋洪涛¹ (1.南京军区福州总医院药学科, 福建福州 350025; 2.沈阳药科大学药学院, 辽宁沈阳 110016)

[摘要] 喹诺酮类药物自开发以来由于其抗菌谱广、活性强而受到临床欢迎。其常见的不良反应包括:胃肠道紊乱、神经系统反应、皮肤反应等,大多程度轻微且可自愈。但某些品种上市后因严重的毒副作用而撤出市场,应当引起临床高度重视。笔者通过查阅国内外有关文献,总结其不良反应、发生不良反应的高危因素及在特殊人群中的应用,以期为临床合理用药提供参考。

[关键词] 喹诺酮类抗菌药;不良反应;特殊人群

[中图分类号] R978.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2015)06-0505-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.007

Research progress of adverse drug reaction of quinolone antimicrobial agents

LIU Qian^{1,2}, ZHANG Jing¹, LIN Limin^{1,2}, LU Kepeng^{1,2}, SONG Hongtao¹ (1.Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China; 2.School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] Quinolones are widely used due to the wide antimicrobial spectrum and strong activity. The common adverse reactions of quinolones include gastrointestinal disturbances, central nervous system reaction, skin reaction, etc. These adverse reactions are mild in severity and self-healing. Since some agents were withdrawn from the market due to severe adverse effects, we should pay more attention to quinolones. Both internal and abroad literatures were reviewed, the adverse effects, the high risk factors of the adverse effects and the application in special population were summarized to provide reference for rational clinical drug use.

[Key words] quinolone; adverse drug reactions; special population

喹诺酮类药物因抗菌谱广、抗菌作用强、组织内和细胞内药物浓度高、半衰期较长、使用方便等优点而被广泛应用于临床。但不容忽视的是该类药物所引起的严重不良反应及禁忌证较多,笔者仅就近年来该类药物,特别是环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星这3种常用药,在临床出现的不良反应及在特殊人群中的应用作一简述,以提醒临床医生使用这类药物时尚需慎重,既要充分发挥该类药的治疗作用,又需防止药源性疾病的发生。

1 喹诺酮类抗菌药的不良反应

1.1 神经系统毒性 由于喹诺酮类呈脂溶性,可通过血-脑屏障进入脑组织,抑制 γ -氨基丁酸与受体结

合而提高神经系统的兴奋性,产生神经系统反应,如失眠、头晕、头痛、震颤、视觉异常等。Ana等^[1]回顾了83篇喹诺酮类抗菌药引起的神经系统不良反应报道,共纳入病例145例,其中仅引起精神疾病的占40.7%,引起神经障碍的占46.9%,5.5%的患者2种病症同时出现。最易引起神经毒性的喹诺酮类药物是环丙沙星、氧氟沙星和培氟沙星。不良反应多数出现于治疗开始时,停药后可缓解。严重的神经毒性作用(精神病反应、幻觉、抑郁症和痉挛)发生率 $<0.5\%$ ^[2],并且是可逆的,其多数与联合用药(如合用氨茶碱或非甾体抗炎药)、高龄、中枢神经系统疾病患者及给药方式、给药量有关。

1.1.1 联合用药 非甾体抗炎药可协同喹诺酮类药物抑制GABA与神经突触后膜上的受体结合,使兴奋性增强。Kim等^[3]比较了12种喹诺酮单独用药与联合非甾体抗炎药对GABA受体的作用,发现联苯乙酸、氯诺昔康、双氯芬酸钠及洛索洛芬等非甾体抗炎药中,联苯乙酸提高喹诺酮的抑制作用最明

[作者简介] 刘倩,硕士研究生. Tel: 13774628075; E-mail: 1069036293@qq.com

[通讯作者] 宋洪涛,主任药师.研究方向:药物新剂型与制剂新技术,生物药剂学与药动学,临床药学. Tel: (0591)22859459; E-mail: sohoto@vip.163.com

显。并且在 12 种喹诺酮类抗菌药中,依诺沙星与普卢利沙星联用联苯乙酸毒性最强。此外,喹诺酮与茶碱联用通过抑制茶碱代谢,使血中茶碱浓度明显升高,引起茶碱神经中毒。

1.1.2 高龄 老年人因血浆蛋白含量降低及血浆蛋白与药物结合力下降,易发生中枢神经系统症状。陈翠环等^[4]对喹诺酮类药物诱发精神状况的回顾性分析中,大于 60 岁为高发年龄组,占试验组病例的 41.68%。操银针等^[5]纳入 358 例喹诺酮类药物引起神经系统不良反应的病例,指出该类致神经系统不良反应与年龄呈正相关。

1.1.3 给药方式 静脉给药最易引起神经系统不良反应,口服次之。这可能与静脉给药与口服及局部用药相比,血药浓度上升迅速有关。

1.2 光毒性 光毒性是人们对喹诺酮类药物主要关注的不良反应。轻度光毒性表现为红斑、水肿、脱屑,严重的光毒性表现为疼痛性大疱。此类不良反应呈剂量相关性,与年龄无关。光毒性反应的概率从大到小依次为:洛美沙星、氟罗沙星、司帕沙星、培氟沙星、环丙沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星。值得注意的是,当没有光照时喹诺酮类药物的光毒性很小(环丙沙星 $<1\%$)。为避免光毒性,患者至少在接受光照 12 h 后方可接受治疗,在治疗期间及治疗结束后都应避免强光照射。

1.3 心脏毒性 所有的喹诺酮类药物都有潜在的 Q-T 间期延长的作用。轻则无症状,仅表现为临床上无意义的 Q-T 间期延长,如左氧氟沙星、环丙沙星。严重的可发展为尖端扭转型室速(一种多形性室性心动过速,可以导致心室纤维性颤动,从而引起心源性猝死),例如已撤出市场的格雷沙星。

Ray 等^[6]通过研究美国田纳西州医院的数据发现,因服用某些抗生素或抗菌药如阿奇霉素、阿莫西林、环丙沙星、左氧氟沙星,诱发心脏病死亡的风险正在上升,且左氧氟沙星明显高于环丙沙星。在另一项针对非住院的服用喹诺酮类药物患者的研究中发现,服用加替沙星患严重心率失常的比例最高(7.38%),莫西沙星为 3.30%,环丙沙星为 2.15%,左氧氟沙星最低(1.29%)^[7]。

1.4 软骨毒性 动物实验表明,该类致药物能使幼稚动物的关节软骨出现水疱、裂隙、侵蚀、软骨细胞聚集及关节非炎性渗出,对骨骺板也有作用,从而影响软骨发育,使生长发育受到抑制,主要表现为急性关节炎,伴随关节肿胀及跛行。因此,儿童、孕妇及哺乳期妇女应慎用或禁用喹诺酮类药物。

Adefurin 等^[8]通过回顾性分析 105 篇环丙沙星

应用于儿童的报道,其中 2 篇将环丙沙星与对照组对比,但 2 篇结果并不一致,需要更多的临床试验证实环丙沙星的安全性。在德国拜耳公司环丙沙星的药品说明书上,将环丙沙星与头孢菌素对比治疗 1~17 岁肾盂性肾炎患者,结果显示治疗 6 周后环丙沙星组的肌肉、骨骼不良反应发生率为 9.3%,对照组发生率为 6.0% (95% CI 为 $-0.8\% \sim 7.2\%$)。

关于左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎、中耳炎儿童患者的研究显示,左氧氟沙星与 β -内酰胺类及大环内酯类的耐受性相同,胃肠道不良反应发生率差别不大,左氧氟沙星组的肌肉、骨骼不良反应发生率为 1.6%,对照组为 0.7%^[9]。

Pichichero 等^[10]回顾分析加替沙星治疗中耳炎儿童的报道,共纳入 867 名患儿,年龄在 6 个月到 7 岁之间,结果显示,加替沙星与阿莫西林/克拉维酸组关节痛的发生率相似,通过对加替沙星组 671 名患儿的随访,并无关节病的报道。

1.5 跟腱炎 现用的所有喹诺酮类药物均可引起肌腱炎。这可能与此类药物会引起跟腱胶原组织缺乏和缺血性坏死有关。2008 年,美国食品与药品管理局(FDA)要求在产品说明书中加入相关警告,提示人们服用喹诺酮时要注意肌腱炎和肌腱断裂。FDA 公告称:年龄 >60 岁且接受肾、心脏移植的患者,特别当同时服用糖皮质激素时,此风险进一步增加。只有证实和高度怀疑有细菌感染性疾病的患者,才考虑用喹诺酮类药物治疗。

临床研究表明,老年人特别是当长期服用大剂量糖皮质激素时更易造成肌腱损伤。服用喹诺酮的运动员在接受训练时易引起跟腱断裂^[11]。不肥胖者比肥胖者更易引发肌腱损伤^[12]。

1.6 糖代谢紊乱 喹诺酮易引起糖代谢紊乱,包括高血糖和低血糖,其中以加替沙星最为明显。2006 年 2 月, FDA 要求在产品说明书中加入相关警告。药品生产企业在警告中提示:加替沙星不可用于糖尿病患者,且老年人和肾功能不全的患者使用该药更易引起血糖异常。目前虽不完全了解其作用机制,但动物实验表明,加替沙星不仅可以促进胰岛素释放,并通过阻断胰岛细胞 ATP 敏感的钾离子通道使患者出现血糖过低,而且可使胰岛 β 细胞空泡化,使胰岛素水平降低,从而使血糖升高。

1.7 肝、肾毒性 喹诺酮类药物部分经肝代谢,大部分以原药的形式经肾代谢。对肝、肾功能都有损害,不宜长期服用。用喹诺酮类药物治疗时,发生转氨酶或碱性磷酸酶升高者占 2%~3%^[13],程度大多轻微,停药后可缓解。严重的肝脏毒性并不常见,并

可能延迟发作,其发生的原因至今尚不明确,可能与机体免疫反应或对肝脏代谢产物的一系列反应有关。Paterson等^[14]纳入144例因严重肝损伤入院的老年患者(平均年龄77岁),他们均在30d内接受过莫西沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、头孢呋辛或克拉霉素治疗。结果显示,在导致严重肝损害的发生率方面,莫西沙星及左氧氟沙星高于克拉霉素,而环丙沙星及头孢呋辛与克拉霉素相当。

1.8 视觉毒性 动物实验表明,喹诺酮可引起白内障。但人因服用喹诺酮类药物而引起白内障尚未见报道。众所周知,喹诺酮可使黑色素凝结,所以眼睛中含有黑色素的结构都会受到喹诺酮毒性的侵害,如视网膜、虹膜、睫状体等。

在—项个案对照研究中,Etminan等^[15]发现喹诺酮使患孔源性视网膜脱离的风险显著增高,而早先使用喹诺酮该风险增高并不显著。这表明孔源性视网膜脱离是一种急性不良反应。Albini等^[16]通过检索不列颠哥伦比亚健康数据库纳入的100万例眼科疾病患者,其中视网膜脱离组患者4384例,对照组43840例。结果显示,患视网膜脱离的绝对风险以每年每人0.04%的速度增加。没有证据表明这种增加与β-内酰胺抗菌药的使用有关。Albini等认为,美国每年1440例的视网膜脱离患者是由口服喹诺酮引起的。

2 喹诺酮类抗菌药在特殊人群中的应用

2.1 儿童 动物实验表明,大剂量的喹诺酮可引起幼稚动物关节病变^[17,18],这限制了该类药物在儿童中的应用。然而,喹诺酮和阿奇霉素导致儿童肌腱或关节病变的研究发现,喹诺酮(氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星)导致这种病变的发生率<1%,与阿奇霉素相当^[19]。与成人比较,儿童胃肠道的不良反应(特别是呕吐和腹泻)最为常见。

在美国左氧氟沙星的说明书中已经加入相关警告:儿童比成人更有可能出现肌肉、骨骼、肌腱方面的问题;对于服用期>14d或<6个月的儿童服用该药的安全性还有待考察。欧盟也对莫西沙星和左氧氟沙星的处方做了类似规定:该药不可用于儿童。

2.2 老年患者 虽然高龄并不会增加发生药物不良反应的风险,但给老年人应用喹诺酮时我们不得不考虑器官功能的衰退等情况。有证据表明,老年人由喹诺酮引起肌腱损伤的风险高于其他人群,尤其是当联合服用糖皮质激素时^[20]。老年患者Q-T间期延长的风险也增大。除此之外,意识错乱、厌食症、震颤这些神经毒性不良反应的发生率也会增加。

美国、欧盟在左氧氟沙星的产品说明书中加入了警示:对于老年患者(特别是联合服用糖皮质激素或导致Q-T间期延长的药物)服用喹诺酮时要谨慎;另外,由于老年患者肾脏功能下降,在选择药物剂量时也要仔细斟酌。

2.3 妊娠期和哺乳期妇女 FDA将喹诺酮类药物归为C类,动物实验表明其有致畸作用且可通过血-胎盘屏障,所以妊娠期妇女选用该药时应谨慎。喹诺酮类药物还可通过乳汁分泌,所以也不应用于哺乳期妇女。如要应用该药则应暂停哺乳。

3 专家建议

喹诺酮类抗菌药由于抗菌谱广、抗菌活性强、口服生物利用度高、在体内分布广等优点广泛应用于临床,也造成了其滥用现象。例如,在—项梭状芽孢杆菌感染风险的回顾性分析中,26%的患者无须使用喹诺酮类药物^[21]。虽然其不良反应大多较轻微且可以自愈,但当合并其他危险因素时会发展为严重不良反应,因此只有避免不必要的使用喹诺酮类药物及掌握其他危险因素才能降低不良反应事件的发生。虽然喹诺酮类抗菌药发生不良反应的其他危险因素在其药品说明书中已有记载,但并未引起人们的重视,原因之一可能是因为缺乏合适的替代品,如具有类似效果或对其他抗菌药物有禁忌证(如对β-内酰胺过敏)。医生、药师应加强抗菌药物使用的风险-效益评估意识,并根据耐药性的变化及不良反应的新认识及时调整治疗计划,从而使患者用药安全、可靠。

【参考文献】

- [1] Tome AM, Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions [J]. Drug Saf, 2011, 34 (6): 465-484.
- [2] 张霞光,李天云. 喹诺酮类抗菌药在临床使用中的不良反应[J]. 国外医药(抗生素分册), 2003, 24: 30-33.
- [3] Kim J, Ohtani H, Tsujimoto M. Quantitative comparison of the convulsive activity of combinations of twelve fluoroquinolones with five nonsteroidal antiinflammatory agents [J]. Drug Metab Pharmacok, 2009, 24(2): 167-174.
- [4] 陈翠环,潘宁开. 喹诺酮类药物诱发精神症状的回顾性分析[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(10): 1278-1279.
- [5] 操银针. 喹诺酮类药物引起神经系统不良反应358例分析[J]. 医药导报, 2007, 26(10): 1246-1247.
- [6] Ray WA, Murray KT, Hall, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death [J]. N Engl J Med, 2012, 366: 1881-1890.
- [7] Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, et al. Fluoroquinolones and

吸附降低,表现为转染效率降低。CCK-8 抗 LNCaP 细胞增殖实验也证明, APT-PEG-PAMAM/miRNA-34a 对前列腺癌细胞的抗增殖作用优于 PEG-PAMAM/miRNA-34a,可能是由于 APT 的存在,增加了 miRNA-34a 质粒进入 LNCaP 的数量,以及在细胞内的表达效果,导致 miRNA-34a 在细胞中的表达量增加,进而增强了其抑制前列腺癌细胞的增殖效果。

综上所述,本研究为以适配体 APT 为靶头,靶向具有 PSMA 表达前列腺癌细胞的聚阳离子载体纳米基因给药系统提供了实验依据,并为临床应用 miRNA-34a 治疗激素依赖型前列腺癌增殖提供了方法借鉴。

【参考文献】

[1] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2015,24(1):1-10.
[2] 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(4):330-334.

[3] Siegel R, Ma J, Zou Z, *et al.* Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2014,64(1):9-29.
[4] Khraiweh B, Arif MA, Seumel GI, *et al.* Transcriptional control of gene expression by microRNAs[J]. Cell,2010,140(1):111-122.
[5] Gong MC, Chang SS, Sadelain M, *et al.* Prostate specific membrane antigen (PSMA)-specific monoclonal antibodies in the treatment of prostate and other cancers[J]. Cancer Metastasis Rev,1999,18:483-490.
[6] Nery AA, Wrenger C, Ulrich H. Recognition of biomarkers and cell-specific molecular signatures: aptamers as capture agents[J]. J Sep Sci,2009,32(10):1523-1530.
[7] 武鑫,蔡涛,朱全刚,等. YPSMA-1 单克隆抗体修饰的树突状高分子前列腺癌靶向基因递送载体[J]. 中国药学杂志,2012,47(6):418-422.
[8] Wu X, Ding B, Gao J, *et al.* Second-generation aptamer-conjugated PSMA-targeted delivery system for prostate cancer therapy[J]. Int J Nanomedicine,2011,6:1747-1756.
[9] Hinson DL, Webber RJ. Miniaturization of the BCA protein assay[J]. Biotechniques,1988,6(1):14-19.
[收稿日期] 2014-12-16 [修回日期] 2015-04-23
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 507 页)

the risk of serious arrhythmia: a population-based study[J]. Clin Infect Dis,2012,55:1457-65.
[8] Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, *et al.* Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review[J]. Arch Dis Child,2011,96:874-80.
[9] Schaad UB. Will fluoroquinolones ever be recommended for common infections in children? [J]. Pediatr Infect Dis J,2007,26:865-867.
[10] Pichichero ME, Arguedas A, Dagan R, *et al.* Safety and efficacy of gatifloxacin therapy for children with recurrent acute otitis media (AOM) and/or AOM treatment failure[J]. Clin Infect Dis,2005,41:470-478.
[11] Seeger JD, West WA, Fife D, *et al.* Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care population[J]. Pharmacoeconom Drug Safe,2006,15:784-792.
[12] Wise BL, Peloquin C, Choi H, *et al.* Impact of age, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders[J]. Am J Med,2012,125:23-28.
[13] Mandell LA, Ball P, Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas[J]. Clin Infect Dis,2001,32(Suppl):72-79.
[14] Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, *et al.* Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-

based study[J]. CMAJ,2012,184:1565-1570.
[15] Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, *et al.* Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment [J]. JAMA,2011,307:1414-1419.
[16] Albini TA, Karakousis PC, Abbey AM, *et al.* Association between oral fluoroquinolones and retinal detachment[J]. Am J Ophthalmol,2012,154:919-921.
[17] Christ W, Lehnert T, Ulbrich B. Specific toxicologic aspects of the quinolones[J]. Rev Infect Dis,1988,10:141-146.
[18] Kato M, Onodera T. Morphological investigation of cavity formation in articular cartilage induced by ofloxacin in rats [J]. Fundam Appl Toxicol,1988,11(1):110-119.
[19] Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population[J]. Pediatr Infect Dis,2003,22(12):1128-1132.
[20] van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, *et al.* Fluoroquinolones and risk of achilles tendon disorders: case-control study[J]. BMJ,2002,324(7349):1306-1307.
[21] Shaughnessy MK, Amundson WH, Kuskowski MA, *et al.* Unnecessary antimicrobial use in patients with current or recent Clostridium difficile infection [J]. Infect Control Hosp Epidemiol,2013,34:109-116.
[收稿日期] 2014-03-03 [修回日期] 2014-06-26
[本文编辑] 李睿旻