

抗生素的神经毒性研究进展

秦佳鑫, 姚宝珍*

武汉大学人民医院儿科, 武汉 430000

摘要: 抗生素的发现和使用是 20 世纪医学领域最伟大的成就之一。由于抗生素在微生物群-肠道-大脑轴方面研究中具有潜在价值,最近抗生素的使用在神经科学中的地位越来越突出。临床研究和实验数据表明,大部分的抗生素存在神经活性或神经毒性,可导致头痛、焦虑和抑郁、精神错乱、谵妄、精神病、躁狂和癫痫发作等不良反应。孕期暴露于抗生素同样会造成子代精神疾患患病率增加,如注意缺陷与多动障碍以及自闭症谱系障碍等。抗生素通过氧化应激、兴奋/抑制失调等多种机制介导神经毒性的发生。随着新型抗菌药物的出现,了解各种抗生素的潜在神经毒性对于确定抗生素治疗潜在的严重并发症至关重要。回顾了各类抗生素给药后可能出现的神经系统不良事件以及发生机制,以期临床抗生素用药选择提供参考。

关键词: 抗生素;神经毒性;神经发育;神经系统

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2022.0173

中图分类号:R978.1

文献标志码:A

Research Progress on Neurotoxicity of Antibiotics

QIN Jiaxin, YAO Baozhen*

Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China

Abstract: The discovery and use of antibiotics was one of the most outstanding achievements in medical field in the 20th century. The use of antibiotics has recently risen to prominence in neuroscience due to their potential value in studying the microbiota-gut-brain axis. Clinical and experimental data has demonstrated that broad classes of antibiotics are neuroactive or neurotoxic. They can cause side effects such as headache, anxiety and depression, psychosis, mania and seizures. Exposure to antibiotics during pregnancy has also been associated with an increased probability of psychiatric disorders in offspring, such as attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders. Antibiotics mediate the onset of neurotoxicity through various mechanisms, including oxidative stress and excitatory/inhibitory dysregulation. Therefore, understanding the potential neurotoxicity of various antibiotics is essential to identify potentially severe complications of antibiotic therapy, especially with the advent of novel antimicrobial drugs. The main aim of this study was to review the neurological adverse events that may follow antibiotic administration and its mechanisms, which was expected to inform clinical antibiotic dosing choices.

Key words: antibiotics; neurotoxicity; neurodevelopment; nervous system

抗生素是目前临床上使用最广泛的药物之一,在使用得当的情况下,这些药物通常是安全并且耐受性良好的。但在抗生素的使用过程中也会产生一些难以避免的不良反应^[1],其中神经毒性作用因其可能导致显著的发病率甚至死亡率而受到广泛关注。抗生素的神经毒性作用主要表现为

癫痫发作、视神经病、周围神经病和重症肌无力等不良事件^[2-3]。 β -内酰胺类和喹诺酮类是临床上最常见的与神经毒性不良反应相关的抗生素。然而,应注意的是,许多其他抗生素,如氨基糖苷类、四环素类、克林霉素、红霉素也可能引起轻微或严重的神经毒性。关于抗生素导致神经毒性的机制

收稿日期:2022-10-26; 接受日期:2022-12-16

基金项目:武汉大学医学腾飞计划(TFLC2018001)。

联系方式:秦佳鑫 E-mail:1156498760@qq.com; *通信作者 姚宝珍 E-mail:professoryao@aliyun.com

也各不相同。因此,阐明抗生素对中枢神经系统的毒性及其作用机制,将为临床抗生素药物的选择提供参考。

1 抗生素的神经毒性作用

1.1 β -内酰胺类

β -内酰胺指化学结构中具有 β -内酰胺环的一大类抗生素,主要包括青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类和单酰胺环类,是在医院和社区环境中使用最广泛的一类抗生素。临床上主要用于治疗革兰氏阳性菌、革兰氏阴性球菌、嗜血杆菌属以及各种致病螺旋体等感染。此类抗生素对宿主的毒性较低,但仍有证据表明其具有神经毒性潜力。Johnson和Walker在1945年首次报道了青霉素具有可致癫痫的特性^[4]。此后, β -内酰胺类药物的神经毒性得到了广泛的关注。目前的临床证据已表明, β -内酰胺类药物会引起广泛的神经毒性表现。青霉素是其中神经毒性最强的一种,在动物和人类中常与脑病和癫痫的发生有关^[5-6]。精神错乱、定向障碍、抽搐、嗜睡、肌阵挛同样是青霉素常见的不良神经反应^[7]。然而,阿莫西林和氨苄西林这两种神经毒性风险较低的药物也会引发一些神经系统不良反应,例如焦虑、多动、混乱、抽搐和行为改变等^[8-10]。所有的四代头孢菌素都可能引起神经毒性,已报道的头孢菌素引起的神经毒性的临床表现主要包括嗜睡、迟发性癫痫发作、肌阵挛、舞蹈手足徐动症、震颤、癫痫发作、非惊厥性癫痫持续状态和昏迷^[11-13]。

1.2 氨基糖苷类

氨基糖苷类抗生素同样是临床上广泛应用的抗生素之一,主要包括庆大霉素、链霉素、阿米卡星、新霉素和卡那霉素等,用于治疗需氧革兰氏阴性杆菌所致的严重感染。氨基糖苷类的主要神经毒性作用是耳毒性,表现为内耳的听觉和前庭器官的损害^[14]。周围神经病、脑病以及神经肌肉和自主神经传导阻滞等神经损伤也在氨基糖苷类不良反应中被报道^[15-16]。此外氨基糖苷类抗生素的肌肉阻滞作用还会提高重症肌无力的发病率,严重者可导致死亡^[17-18]。

1.3 大环内酯类

大环内酯类抗生素在临床上主要用于治疗需氧革兰氏阳性球菌和阴性球菌、某些厌氧菌以及

军团菌、支原体、衣原体等感染。关于大环内酯类抗生素具有神经毒性作用的报道多集中于红霉素。报道中最常见的神经损伤为耳毒性^[19-20],可导致儿童突发性听力损失以及感觉神经性耳聋。阿奇霉素耳毒性的动物研究证明了阿奇霉素可能作用于外毛细胞,在用于全身治疗的情况下会引起短暂的功能障碍,而中耳局部应用则可导致内毛细胞的严重损害^[21]。除耳毒性以外,中枢神经系统紊乱和重症肌无力恶化也是常见的神经损伤,反应迟缓、失眠、谵妄、癫痫发作等为中枢神经系统紊乱的主要表现形式^[6, 22-24]。

1.4 氟喹诺酮类

氟喹诺酮因其具有广谱的抗菌性成为临床上常用的抗菌药。神经系统损伤是氟喹诺酮给药的常见不良反应之一。通常情况下表现为轻微的头痛、头晕以及嗜睡,且持续时间短暂。但是,氟喹诺酮类药物同样与严重的不良反应事件有关,例如精神分裂症、肌阵挛、谵妄、图雷特综合征、脑病、急性精神病、视力异常、癫痫发作以及口面部运动障碍^[25-29]。上述不良反应一般不会造成永久性损伤,通常在一次给药后发生并在停止治疗后消失。

1.5 甲硝唑

甲硝唑是一种抗生素和抗原虫剂。主要用于治疗或预防厌氧菌引起的系统或局部感染,如腹腔、消化道、女性生殖系、下呼吸道、皮肤及软组织、骨和关节等部位的厌氧菌感染。极少数病例中报告了甲硝唑具有严重的神经毒性以及可能存在的遗传毒性,可导致视神经病变、周围神经病变和脑病等的发生。此外,小脑功能障碍、前庭障碍、耳蜗毒性、共济失调步态、构音障碍和癫痫发作等罕见不良反应也有报道^[30-31]。上述不良反应常随着甲硝唑的用药时间以及用药剂量的增加而发展。

1.6 多粘菌素类

多粘菌素是一种多肽类抗生素,对大多数革兰氏阴性菌有抑制作用。其主要应用于治疗绿脓杆菌及其他假单胞菌引起的创面、尿路以及眼、耳、气管等部位感染,也可用于败血症、腹膜炎。神经毒性是其最常见以及最严重的不良反应。感觉异常、共济失调、复视、上睑下垂和眼球震颤是最常报道的神经毒性表现。脑病、眩晕、精神错乱、幻觉、癫痫发作和部分耳聋等也有部分报道^[32-34]。

1.7 其他抗生素

除上述类别之外,其他临床所用抗生素也可见神经毒性方面研究以及报道。其中四环素可能导致颅神经毒性和神经肌肉阻滞,最常见的神经毒性反应为颅内良性高压^[35-36]。包括异烟肼、乙胺丁醇和环丝氨酸等在内的抗结核药物同样可导致神经毒性。使用异烟肼的患者可能出现躁动、

失眠、头痛、肌肉抽搐、精神症状、癫痫发作、周围神经病变、视神经病变以及极少数情况下的认知能力下降等不良反应。其中,周围神经病变最为常见,多为异烟肼导致。乙胺丁醇导致的耳毒性、视神经病变以及氨基糖苷类药物的神经肌肉阻滞也常见报道^[17, 37]。不同类别的抗生素相关的神经毒性作用的总结见表1。

表1 抗生素神经毒性.
Table 1 Neurotoxicity of antibiotics

抗生素类	神经毒性反应
β-内酰胺类	嗜睡、昏迷、焦虑、精神错乱、定向障碍、迟发性癫痫发作、脑病、震颤、肌阵挛、舞蹈手足徐动症
氨基糖苷类	耳毒性、神经肌肉阻滞、自主神经功能障碍
大环内酯类	耳毒性、反应迟缓、失眠、谵妄、癫痫发作、重症肌无力加重
氟喹诺酮类	头痛、头晕、嗜睡、精神分裂症、肌阵挛、谵妄、图雷特综合征、脑病、急性精神病、视力异常、癫痫发作以及口面部运动障碍
甲硝唑	头痛、头晕、意识模糊、小脑功能障碍、前庭障碍、耳蜗毒性、共济失调步态、构音障碍和癫痫发作
抗结核药物	周围神经病、癫痫发作、视神经病、认知功能障碍
四环素	颅内良性高压、颅神经毒性、神经肌肉阻滞

2 抗生素神经毒性的可能机制

神经毒性是药物或化学物质等在神经系统的分子和细胞水平上发生复杂相互作用的结果,导致神经元结构和功能的改变。神经毒性的可能性取决于暴露的途径、模式、持续时间、药物代谢及其穿越血脑屏障的能力^[38]。其中,血脑屏障对于维持脑部稳态至关重要。研究表明,滥用抗生素会增加血脑屏障的通透性,并通过破坏蛋白连接,诱发神经炎症、氧化应激和活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生等途径介导神经毒性的发生。

2.1 兴奋/抑制失调

神经系统一个重要的功能是维持兴奋性的稳定,其中兴奋性及抑制性神经递质的平衡至关重要。谷氨酸(glutamate, Glu)和γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)分别是大脑中主要的兴奋性和抑制性氨基酸,并通过与受体结合来发挥其功能。抗生素可扰乱二者之间的平衡,从而导致认知损伤或者癫痫发作等神经系统功能紊乱^[39]。抗生素诱发神经毒性的基本机制包括直接和间接GABA拮抗作用、GABA合成抑制、谷氨酰胺能N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,

NMDA)受体激活、提高Glu含量等^[40]。β-内酰胺类抗生素的作用机制主要为β-内酰胺环与GABA结合,导致抑制性神经递质浓度降低和皮质传入神经的兴奋反应,产生癫痫样爆发。青霉素通过阻断氯离子与载体结合、与GABA结合位点的结合、通过变构抑制降低氯离子传导或与苯二氮卓结合位点结合等多种机制来减少GABA介导的氯离子流入。头孢吡肟作为一种竞争性拮抗剂,可防止GABA与GABA受体结合,导致电活动过度兴奋和癫痫发作^[40-41]。喹诺酮同样通过抑制GABA受体以及激活兴奋性NMDA受体介导神经毒性^[42]。粘菌素、氨基糖苷类抗生素则可通过提高脑中Glu及其受体的含量介导耳毒性神经损伤。

2.2 神经肌肉阻滞

氨基糖苷类抗生素的主要神经毒性为神经肌肉阻滞,神经肌肉接头中乙酰胆碱释放的突触前抑制以及氨基糖苷类与乙酰胆碱受体复合物结合后导致的钙耗竭可能是神经肌肉阻滞的基础。以感觉异常和共济失调为常见神经毒性的多粘菌素类抗生素造成神经肌肉阻滞继发于与钙耗竭有关的去极化延长^[43-44]。使用青霉素类、磺胺类、氯霉素、大肠杆菌素、甲硝唑、异烟肼时,会出现周围神经症状,包括麻痹、运动无力或感觉障碍。使用四

环素类、多粘菌素类、林可霉素、克林霉素和氨基糖苷类药物时,同样会出现神经肌肉阻滞的不良反应^[45]。

2.3 氧化应激与线粒体功能障碍

多粘菌素诱导的神经毒性在病理学上以神经元细胞的损伤和死亡为主要特征。近年来,越来越多的研究结果支持多粘菌素引起的神经损伤涉及多种凋亡以及炎症途径^[32],在很大程度上与氧化应激和线粒体功能障碍有关。多种凋亡相关通路也参与多粘菌素诱导的神经元细胞死亡^[34]。神经元细胞凋亡涉及线粒体途径和ROS的产生。有研究证实,添加环素、阿奇霉素和克林霉素会导致神经元细胞氧化损伤,主要通过靶向不同的线粒体呼吸复合物诱导线粒体功能障碍,导致线粒体膜电位破坏和能量危机。而甲硝唑对ROS的产生没有造成影响,这表明甲硝唑通过ROS非依赖性机制诱导神经元死亡^[46]。异烟肼可能通过与电子传递链、脂质过氧化、线粒体膜电位下降等导致肝线粒体毒性,最终引发细胞死亡信号的传导^[47]。抗生素的长期使用同样会扰乱肠道菌群,进一步损伤肠脑轴的平衡,导致小胶质细胞过度激活。而活化的小胶质细胞会激发炎症反应,损害脑部胆碱能系统,加重神经毒性^[48]。

2.4 突触发育损伤

近年来,海马神经可塑性改变介导的胎源性神经精神疾病的假说受到广泛关注,大多认为相关神经精神疾病的发生是机体与心境相关的不同脑区神经可塑性改变的结果。突触对于神经系统的稳定至关重要。关于突触损伤为神经毒性主要机制的报道较少,但一些研究人员根据脑部成像提出了甲硝唑的神经毒性继发于其引起的突触肿胀^[49]。氨基糖苷类抗生素具有耳毒性,并且通过添加袪利尿剂可以显著增强毒性,导致快速不可逆的毛细胞损伤。耳蜗突触病表现为耳蜗内毛细胞与其听神经纤维末端之间的突触连接丧失,导致螺旋神经节神经元及其中枢轴突投射延迟变性。有研究证实,庆大霉素和呋塞米联合治疗通常会导致突触可塑性短暂损伤而非永久性突触丧失^[49]。

3 抗生素的发育毒性

近几十年来,国内外学者在孕期不良环境与

成年慢性疾病之间开展了大量循证研究,认为宫内不良环境会导致神经发育毒性,从而使胎儿出生后罹患与认知和情绪障碍相关的神经精神疾病(例如自闭症、抑郁症与精神分裂症等)的风险增加。已有报道证实红霉素、万古霉素、阿莫西林和多粘菌素等抗生素可透过胎盘屏障,导致胎盘以及子代体内的抗生素浓度增加,扰乱胎儿神经发育,导致宫内暴露于抗生素的胎儿神经系统受损的风险增加。有研究报道预防性应用抗生素的自发性早产妇女,其新生儿患脑瘫的概率更高^[50]。产前抗生素暴露可能导致后代多种神经精神疾病的发生发展,主要包括注意缺陷与多动障碍、孤独症谱系障碍、精神分裂症、癫痫等。

3.1 注意缺陷与多动障碍

注意缺陷与多动障碍(attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD)是儿童最常见的神经发育障碍,主要表现为持续注意力不集中、多动和冲动。关于产前抗生素暴露与多动症风险之间的关联研究表明,母亲在怀孕期间摄入抗生素可能与后代患ADHD的风险增加有关^[51]。肠道微生物的存在可能介导了该现象的发生。研究啮齿动物围产期抗生素暴露后的微生物效应以及行为效应,发现产前抗生素暴露后子代中ADHD风险增加可能是由肠道微生物组被破坏引起的^[52]。

3.2 孤独症谱系障碍

孤独症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)是一种神经发育障碍,其特征在于两个核心症状领域:社会交流障碍以及受限、重复的行为或活动。考虑到大脑对环境压力的敏感性,产前期和生命早期被认为是ASD发展的关键窗口期。队列研究表明产前抗生素暴露可能会增加后代患ASD的风险^[53]。这可能是由于抗生素显著干扰了微生物群从母体向后代的转移,从而导致与ASD潜在相关的生态失调。此外,小鼠实验证实,产前使用抗生素可以破坏后代的体温调节功能以及导致后代存在较大行为差异^[54]。

3.3 精神分裂症

近年来,精神分裂症已被认为是一种神经发育障碍,可能涉及围产期损伤,逐渐影响大脑发育。怀孕期间母体的不良环境条件构成了包括自闭症、脑瘫、精神病和精神分裂症在内的大量神经发育疾病的常见危险因素。神经炎症对于精神分裂症的影响逐渐引起关注,小胶质细胞的激活是

神经炎症的重要标志。目前关于抗生素产前应用与精神分裂症之间相关性的研究多聚焦于米诺环素^[55]。实验结果表明,米诺环素会在围产期小鼠模型中加重缺氧缺血性脑损伤。产前米诺环素暴露导致的子代精神分裂症发生潜力增加主要通过三种方式介导:增加神经元细胞凋亡、影响神经元存活、影响出生后早期脑室下区中新神经元和神经胶质细胞的生成,从而介导神经炎症并影响突触重组的正常过程,即所谓的突触修剪^[56]。

3.4 癫痫

近年来,人们越来越关注作为抗生素治疗不良反应的癫痫发作。抗生素诱发癫痫发作的最普遍接受的机制包括直接和间接 GABA 拮抗作用、GABA 合成抑制和激活 NMDA 受体。目前已有的临床以及实验研究多聚焦于出生后抗生素应用对癫痫的影响。现有队列研究表明产前使用抗生素与不使用抗生素相比,子女患癫痫的风险增加,但由于抗生素的使用特征,该结果无法排除孕妇本身存在的感染因素的影响^[57-58]。因此关于孕期抗生素与癫痫之间的风险关系需通过进一步的实验研究来证实。不同抗生素的对比显示,与青霉素相比,孕期使用大环内酯类造成子代癫痫的风险大大增加。

4 展望

抗生素是最安全和有效的抗菌药物之一,然而,不良反应同样存在。抗生素的滥用除导致细菌的耐药性增加以外还具有神经毒性,孕期滥用抗生素甚至会影响子代的神经系统发育。抗生素的神经毒性范围广泛,从耳毒性、神经病变和神经肌肉阻滞到精神错乱、非特异性脑病、癫痫发作和癫痫持续状态。孕期抗生素的应用主要导致子代神经发育受损、学习记忆能力减弱、神经精神疾病的发生潜力增加。为避免严重的临床并发症,临床医生需了解这些不良反应并时刻提高警惕,同时对接受抗生素的患者进行充分监测,还须考虑到如何合理用药能够将风险降到最低,以降低抗生素带来的不良反应,达到临床安全用药目标。

参 考 文 献

[1] SHEHAB N, PATEL P R, SRINIVASAN A, *et al.* Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events[J].

Clin. Infect. Dis., 2008, 47(6): 735-743.

- [2] AMLEROVA J, ŠROUBEK J, ANGELUCCI F, *et al.* Evidence for a role of gut microbiota in pathogenesis and management of epilepsy[J/OL]. Int. J. Mol. Sci., 2021, 22(11): 5576[2022-12-16]. <https://doi.org/10.3390/ijms22115576>.
- [3] SHEIKH S, ALVI U, SOLIVEN B, *et al.* Drugs that induce or cause deterioration of myasthenia gravis: an update[J/OL]. J. Clin. Med., 2021, 10(7): 10071537[2022-12-16]. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10071537>.
- [4] WALKER A E, JOHNSON H C. Principles and practice of penicillin therapy in diseases of the nervous system[J]. Ann. Surg., 1945, 122(6): 1125-1135.
- [5] BHATTACHARYYA S, DARBY R R, RAIBAGKAR P, *et al.* Antibiotic-associated encephalopathy[J]. Neurology, 2016, 86(10): 963-971.
- [6] FAN H, GILBERT R, O'CALLAGHAN F, *et al.* Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study[J/OL]. BMJ Res., 2020, 368: m331[2023-02-09]. <https://doi.org/10.1136/bmj.m331>.
- [7] CHOW K M, HUI A C, SZETO C C. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside[J]. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2005, 24(10): 649-653.
- [8] VAN DONGE T, FUCHS A, LEROUX S, *et al.* Amoxicillin dosing regimens for the treatment of neonatal sepsis: balancing efficacy and neurotoxicity[J]. Neonatology, 2020, 117(5): 619-627.
- [9] ING C, MA X, SUN M, *et al.* Exposure to surgery and anesthesia in early childhood and subsequent use of attention deficit hyperactivity disorder medications[J]. Anesth. Analg., 2020, 131(3): 723-733.
- [10] ATLI O, DEMIR-OZKAY U, ILGIN S, *et al.* Evidence for neurotoxicity associated with amoxicillin in juvenile rats[J]. Hum. Exp. Toxicol., 2016, 35(8): 866-876.
- [11] SOMOZA-CANO F J, ARMASHI A R, WEILAND A, *et al.* Cefepime-induced delirium[J/OL]. Cureus, 2021, 13(6): e15505 [2021-07-16]. <http://doi.org/10.7759/cureus.15505>.
- [12] LIM R, HONG L, TAN L F, *et al.* Cephalosporin-related neurotoxicity[J/OL]. Age Age., 2021, 50(1): 267[2023-02-09]. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa141>.
- [13] KEERTY D, SHAREEF N A, RAMSAKAL A, *et al.* Cefepime-induced encephalopathy[J/OL]. Cureus, 2021, 13(2): e13125 [2021-02-04]. <http://doi.org/10.7759/cureus.13125>.
- [14] FU X, WAN P, LI P, *et al.* Mechanism and prevention of ototoxicity induced by aminoglycosides[J/OL]. Front Cell Neurosci., 2021, 15: 692762[2023-02-09]. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.692762>.
- [15] BISCHOFF A, MEIER C, ROTH F. Gentamicin neurotoxicity (polyneuropathy-encephalopathy)[J]. Schweiz. Med. Wochenschr., 1977, 107(1): 3-8.
- [16] SHAEER K M, ZMARLICKA M T, CHAHINE E B, *et al.* Plazomicin: a next-generation aminoglycoside[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1): 77-93.
- [17] KASS J S, SHANDERA W X. Nervous system effects of antituberculosis therapy[J]. CNS Drug., 2010, 24(8): 655-667.
- [18] CLARK J A, BURGESS D S. Plazomicin: a new aminoglyco-

- side in the fight against antimicrobial resistance[J/OL]. *Ther. Adv. Infect. Dis.*, 2020, 7: 2049936120952604[2023-02-09]. <https://doi.org/10.1177/2049936120952604>.
- [19] RYBAK L P, RAMKUMAR V, MUKHERJEA D. Ototoxicity of non-aminoglycoside antibiotics[J/OL]. *Front. Neurol.*, 2021, 12: 652674[2023-02-09]. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.652674>.
 - [20] BORKOSKI B S, FALCÓN G J C, CHICHARRO S I, *et al.* Macrolides as a possible cause of hearing loss in childhood[J]. *Andes. Pediatr.*, 2021, 92(5): 765-768.
 - [21] UZUN C, KOTEN M, ADALI M K, *et al.* Reversible ototoxic effect of azithromycin and clarithromycin on transiently evoked otoacoustic emissions in guinea pigs[J]. *J. Laryngol. Otol.*, 2001, 115(8): 622-628.
 - [22] CZAPIŃSKA-CIEPIELA E. The risk of epileptic seizures during antibiotic therapy[J]. *Wiad Lek.*, 2017, 70(4): 820-826.
 - [23] TEDESCO-SILVA H, PASCUAL J, VIKLICKY O, *et al.* Safety of everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in de novo kidney transplants: an analysis from the randomized TRANSFORM study[J]. *Transplantation*, 2019, 103(9): 1953-1963.
 - [24] MILLION M, LAGIER J C, GAUTRET P, *et al.* Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France[J/OL]. *Travel. Med. Infect. Dis.*, 2020, 35: 101738[2023-02-09]. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>.
 - [25] STAHLMANN R, LODE H M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones[J]. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 2013, 12(4): 497-505.
 - [26] ELLIS D E, HUBBARD R A, WILLIS A W, *et al.* Comparative neurological safety of fluoroquinolones versus therapeutic alternatives[J]. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2021, 30(6): 797-805.
 - [27] THOMAS R J, REAGAN D R. Association of a tourette-like syndrome with ofloxacin[J]. *Ann. Pharmacother.*, 1996, 30(2): 138-141.
 - [28] WANG X, HU M, GU H, *et al.* Short-term exposure to norfloxacin induces oxidative stress, neurotoxicity and microbiota alteration in juvenile large yellow croaker *Pseudosciaena crocea*[J/OL]. *Environ. Pollut.*, 2020, 267: 115397[2023-02-09]. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115397>.
 - [29] KLEIN-PETERSEN A W, KÖHLER-FORSBERG O, BENROS M E. Infections, antibiotic treatment and the microbiome in relation to schizophrenia[J]. *Schizophr. Res.*, 2021, 234: 71-77.
 - [30] HERNÁNDEZ C A, ROMERO-QUEZADA L C, RUVALCABA L, *et al.* Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update[J]. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2019, 23(1): 397-401.
 - [31] MUIR R T, MERCADO M, WALTER V R, *et al.* Ataxia and parkinsonism in metronidazole neurotoxicity[J]. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2021, 48(2): 273-274.
 - [32] VELKOV T, DAI C, CICCOTOSTO G D, *et al.* Polymyxins for CNS infections: pharmacology and neurotoxicity[J]. *Pharmacol. Ther.*, 2018, 181: 85-90.
 - [33] LOHO T, DHARMAYANTI A. Colistin: an antibiotic and its role in multiresistant gram-negative infections[J]. *Acta Med. Indones.*, 2015, 47(2): 157-168.
 - [34] DAI C, XIAO X, LI J, *et al.* Molecular mechanisms of neurotoxicity induced by polymyxins and chemoprevention[J]. *ACS Chem. Neurosci.*, 2019, 10(1): 120-131.
 - [35] KESLER A, GOLDHAMMER Y, HADAYER A, *et al.* The outcome of pseudotumor cerebri induced by tetracycline therapy[J]. *Acta Neurol. Scand.*, 2004, 110(6): 408-411.
 - [36] DOMINIC M R. Adverse reactions induced by minocycline: a review of literature[J]. *Curr. Drug Saf.*, 2021, 16(3): 309-321.
 - [37] SI M, LI H, CHEN Y, *et al.* Ethambutol and isoniazid induced severe neurotoxicity in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis[J/OL]. *BMJ Case. Rep.*, 2018: bcr2017223187[2023-02-09]. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223187>.
 - [38] PIMENTEL E, SIVALINGAM K, DOKE M, *et al.* Effects of drugs of abuse on the blood-brain barrier: a brief overview[J/OL]. *Front. Neurosci.*, 2020, 14: 513[2023-02-09]. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00513>.
 - [39] DZHALA V I, TALOS D M, SDRULLA D A, *et al.* NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain[J]. *Nat. Med.*, 2005, 11(11): 1205-1213.
 - [40] WANLEENUWAT P, SUNTHARAMPILLAI N, IWANOWSKI P. Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations[J]. *Seizure*, 2020, 81: 167-174.
 - [41] HURKACZ M, DOBREK L, WIELA-HOJEŃSKA A. Antibiotics and the nervous system-which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)?[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(24): 7456[2023-02-09]. <https://doi.org/10.1016/10.3390/molecules26247456>.
 - [42] SEGEV S, REHAVI M, RUBINSTEIN E. Quinolones, theophylline, and diclofenac interactions with the gamma-aminobutyric acid receptor[J]. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, 32(11): 1624-1626.
 - [43] HENLEY C M, RYBAK L P. Developmental ototoxicity[J]. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 1993, 26(5): 857-871.
 - [44] BARRONS R W. Drug-induced neuromuscular blockade and myasthenia gravis[J]. *Pharmacotherapy*, 1997, 17(6): 1220-1232.
 - [45] SNAVELY S R, HODGES G R. The neurotoxicity of antibacterial agents[J]. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101(1): 92-104.
 - [46] XIAO Y, XIONG T, MENG X, *et al.* Different influences on mitochondrial function, oxidative stress and cytotoxicity of antibiotics on primary human neuron and cell lines[J/OL]. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2019, 33(4): e22277[2023-02-09]. <http://dx.doi.org/10.1002/jbt.22277>.
 - [47] AHADPOUR M, ESKANDARI M R, MASHAYEKHI V, *et al.* Mitochondrial oxidative stress and dysfunction induced by isoniazid: study on isolated rat liver and brain mitochondria[J]. *Drug Chem. Toxicol.*, 2016, 39(2): 224-232.
 - [48] SUN N, HU H, WANG F, *et al.* Antibiotic-induced microbiome depletion in adult mice disrupts blood-brain barrier and facilitates brain infiltration of monocytes after bone-marrow transplantation[J]. *Brain Behav. Immun.*, 2021, 92: 102-114.
 - [49] SARGSYAN L, HETRICK A P, GONZALEZ J G, *et al.* Effects of combined gentamicin and furosemide treatment on co-

- chlear ribbon synapses[J]. *Neurotoxicology*, 2021, 84: 73-83.
- [50] SHEPHERD J A, NG B K, SOMMER M J, *et al.* Body composition by DXA[J]. *Bone*, 2017, 104: 101-105.
- [51] AI Y, ZHAO J, SHI J, *et al.* Antibiotic exposure and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: systematic review and meta-analysis[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(11): 3055-3062.
- [52] OTTEN K, KELLER L, PUIU A A, *et al.* Pre- and postnatal antibiotic exposure and risk of developing attention deficit hyperactivity disorder-A systematic review and meta-analysis combining evidence from human and animal studies[J/OL]. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2022, 140: 104776[2022-07-14]. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104776>.
- [53] BITTKER S S, BELL K R. Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism: an epidemiological study[J]. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2018, 14: 1399-1414.
- [54] HARSHAW C, KOJIMA S, WELLMAN C L, *et al.* Maternal antibiotics disrupt microbiome, behavior, and temperature regulation in unexposed infant mice[J/OL]. *Dev. Psychobiol.*, 2022, 64(6): e22289[2023-02-09]. <https://doi.org/10.1016/10.1002/dev.22289>.
- [55] HADAR R, DONG L, DEL-VALLE-ANTON L, *et al.* Deep brain stimulation during early adolescence prevents microglial alterations in a model of maternal immune activation[J]. *Brain Behav. Immun.*, 2017, 63: 71-80.
- [56] INTA D, LANG U E, BORGBARDT S, *et al.* Microglia activation and schizophrenia: lessons from the effects of minocycline on postnatal neurogenesis, neuronal survival and synaptic pruning[J]. *Schizophr. Bull.*, 2017, 43(3): 493-496.
- [57] SASSONKER-JOSEPH N, GORODISCHER R, ATAR-VARDI M, *et al.* Prenatal exposure to antibiotics and development of epilepsy in children[J]. *J. Clin. Pharmacol.*, 2021, 61(1): 18-24.
- [58] MEERAUS W H, PETERSEN I, GILBERT R. Association between antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term: a cohort study using the health improvement network[J/OL]. *PLoS ONE*, 2015, 10(3): e0122034 [2023-02-09]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122034>.