

## 头孢类药物致免疫性溶血的临床分析

杨海波<sup>1</sup>, 李 萌<sup>2</sup>, 孙文杰<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属儿童医院急诊科,<sup>2</sup>检验科,江苏 南京 210008)

**[摘要]** 目的:分析头孢类药物引起溶血性贫血的临床资料,为诊断和治疗头孢类药物所致溶血性贫血提供依据。方法:回顾性分析本院 6 例头孢类药物引起免疫性溶血性贫血的一般临床表现、诊疗经过、发生时间和转归等。结果:6 例输注头孢类药物后在不同时间出现面色苍黄、血尿、重度和极重度贫血等临床表现,同时结合相关实验室检查结果,均符合药物性免疫性溶血性贫血的诊断标准,经用肾上腺皮质激素、碱化尿液、输注洗涤红细胞、血浆置换等抢救措施后,5 例好转后转科治疗出院,1 例因入院之前休克时间较长、溶血危象、严重酸中毒、脑组织等多器官不可逆缺氧缺血损伤导致死亡。结论:头孢类药物能产生药物性溶血反应,和其他药物联合使用可能会加速溶血反应,且在首次用药及用药数天后均能发生,使用时应密切关注临床表现,避免不良反应特别是溶血反应的发生。

**[关键词]** 头孢类药物;免疫性溶血;溶血

**[中图分类号]** R722.18

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2017)12-1705-02

**doi:**10.7655/NYDXBNS20171248

头孢菌素类药物属于  $\beta$ -内酰胺类抗生素,此类药物可破坏细菌的细胞壁,具有强烈的抗菌活性和临床效果,适应证广且不良反应轻,因此临床上被广泛使用。但是, $\beta$ -内酰胺类抗生素在具备强效抗菌效果的同时,也存在一些不良反应,且近年来有明显递增趋势<sup>[1]</sup>。本文对本院 2014 年 11 月—2016 年 4 月 6 例分别使用头孢唑肟、头孢噻肟、头孢他啶和头孢唑林 4 种药物所致的免疫性溶血反应的患儿进行回顾性分析,旨在提高对头孢类药物导致溶血反应的认识。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

6 例为本院 PICU 病区患儿。其中 5 例他院转入(2 例发生重度溶血反应转入;3 例在他院有三代头孢用药史,来本院继续用此药后发生溶血反应),1 例为本院初诊住院患儿。全部患儿均符合小儿贫血<sup>[2]</sup>和药物性免疫性溶血性贫血的诊断标准<sup>[3]</sup>,其中重度贫血 2 例、极重度贫血 4 例。年龄 11 月 12 d~7 岁 7 个月,女 4 例、男 2 例。其中 5 例原发病为呼吸系统疾病(支气管肺炎、支气管炎等),1 例急性胃肠炎;患呼吸系统疾病的患儿有 3 例应用头孢唑肟的同时也用了热毒宁。

#### 1.2 方法:

血型鉴定卡、交叉配血卡、抗人球蛋白卡(美国伯乐公司);抗 A 抗 B 标清、A 型 B 型反定细胞及抗

D(IgM)、抗体筛选细胞(上海血液生物医药有限责任公司)

患儿均进行相关实验室检查:血常规(Sysmex2100 型血细胞分析仪);尿常规(URIT-1600 全自动尿液分析仪);肾功能检测(日立 7600 型全自动分析仪);血型鉴定(试管法和微柱凝胶法);抗体筛查和 Coombs 实验(微柱凝胶法);交叉配血实验(盐水法、聚凝胺法及微柱凝胶法)。

### 2 结果

#### 2.1 相关实验室检查

6 例患儿发生溶血反应后的血标本外观均呈细沙粒状、有冷凝集现象。分别对 6 例患儿进行血常规、尿常规、肾功及 Coombs 试验等检测。根据输注头孢类药物后的临床表现,同时结合实验室相关检查结果,特别是直接抗人球蛋白(IgG)试验阳性的红细胞,其放散液与谱红细胞均不发生反应,这种情况提示抗 IgG 阳性很可能是药物抗体引起的,6 例患儿血胆红素均增高且以间接胆红素增高为主。根据以上可证实 6 例均符合药物性免疫性溶血性贫血的诊断标准。并进行同型血交叉配血实验,结果显示主次侧不同程度凝集。

#### 2.2 治疗和转归

6 例患儿均先停用头孢类药物、经吸氧、扩容、应用肾上腺皮质激素、碱化尿液、输注洗涤红细胞、血浆置换(2 例)等抢救措施后,5 例好转后转科治疗

出院,1 例因入院之前休克时间较长、溶血危象、严重酸中毒,脑组织等多器官不可逆缺氧缺血损伤导致死亡。6 例患儿均有不同程度的心、肝、肾等功能损害。

### 3 讨论

药源性免疫性溶血性贫血(DIHA)按免疫机制可分为 5 类:自身抗体型、半抗原型、免疫复合物型、非免疫蛋白吸附型、混合型<sup>[4-5]</sup>。其中非免疫蛋白吸附型以头孢类药物为代表,头孢噻吩、头孢氨苄、头孢唑林等均能与红细胞膜牢固结合,使膜的抗原决定簇发生变化,从而能非免疫性地吸附蛋白质。在体外,头孢菌素致敏的红细胞与正常血浆共同孵育,可见此种红细胞吸附了大量血浆蛋白质。由于  $\beta$  和  $\gamma$  球蛋白被吸附导致红细胞抗人球蛋白实验阳性<sup>[5]</sup>,与本组患儿 Coombs 实验结果均显示阳性一致。非免疫吸附一直被认为是药物引起体阳性结果或者直接抗人球蛋白试验呈阳性的原因,但并不会引起溶血性贫血。直到 1998 年才证实顺铂和其他药物导致的红细胞表面蛋白的非免疫吸附与溶血性贫血有关<sup>[6]</sup>,故头孢唑肟所致溶血性贫血也可能由此引起<sup>[7]</sup>。

头孢唑肟、头孢噻吩、头孢他啶属于第三代半合成头孢菌素类抗生素,由于抗菌谱较广已成为临床上儿科最常用的抗菌药物。随着其广泛应用,不良反应的发生也逐渐增多,如过敏性休克、急性喉头水肿、皮疹等,而发生自身免疫性溶血性贫血却较少见。近几年国内外由头孢类药物致儿童自身免疫性溶血性贫血的报道也逐渐增多,多为个案报道<sup>[8-9]</sup>。本组头孢类药物引起的免疫性溶血性贫血的患儿中发生溶血性贫血的时间因个体差异而不同,最早发生在用药 20 min,最晚发生在用药第 7 天。有 5 例原发病为呼吸系统疾病:支气管肺炎、支气管炎等,其中 3 例应用头孢唑肟后出现溶血反应,此 3 例应用头孢唑肟的患儿同时也用了热毒宁,提示了 2 种药物之间是否有交叉反应,两种药物的协同作用是否会加速溶血反应的发生,是否与个体用这两种药物时的免疫状态有关,具体原因有待于进一步探索和研究。另外,本组 5 例由三代头孢(头孢唑肟、头孢噻吩、头孢他啶)引起,1 例由一代头孢(头孢唑林)引起,由此推测,是否三代头孢较一代头孢更易发生药物性溶血反应?本文病例数较少,还有待日后

进一步研究证实。

本文通过对这 6 例头孢致免疫性溶血的临床分析提醒广大医务工作者要合理应用抗生素、避免滥用。在应用头孢类药物时要询问是否有青霉素、某种头孢药物的用药史、过敏史、是否发生过溶血反应等;患者若曾经有某种头孢药物引起过溶血反应,应避免使用其他同类的头孢菌素类药物。根据文献报道和本组病例的分析,头孢类药物致溶血反应可发生在首次应用,也可以在多次用药后,所以在输注头孢类药物时必须做皮试,再有即便皮试结果为阴性、特别是同时应用热毒宁等其他药物时更要密切观察,避免不良反应特别是溶血反应的发生;若发生溶血反应要早诊断、早治疗、提高治愈率、降低病死率。再有对于某些患儿在就诊前用过某种头孢类药物,血常规提示有轻度贫血,应想到是否已引起轻微的溶血反应,应慎重应用该药,避免加重溶血反应。

#### [参考文献]

- [1] 罗继霞,符莹,崔建坡. 头孢曲松钠致儿童自身免疫性溶血 11 例临床分析[J]. 中国医药指南,2014,12(33):94-95
- [2] 胡亚美,诸福棠. 实用儿科学[M]. 8 版.北京:人民卫生出版社,2015:1709
- [3] 黄绍良. 小儿血液病临床手册[M]. 3 版.北京:人民卫生出版社,2010:354
- [4] Arndt PA. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes[J]. Immunohematology,2014,30(2):44-54
- [5] 刘景汉,兰炯采. 临床输血学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:236
- [6] Garratty G,Arndt PA. Positive direct antiglobulin tests and haemolytic anaemia following therapy with beta-lac-tamase inhibitor containing drugs may be associated with nonimmunologic adsorption of protein onto red blood cells[J]. Br J Haematol,1998,100(4):777
- [7] 樊王冬,陈丹楠,周家青,江莉. 头孢唑肟致溶血性贫血的文献分析[J]. 中国药房,2016,27(25):3595-3597
- [8] Guleria VS,Sharma N,Amitabh S,et al. Ceftriaxone-induced hemolysis[J]. Indian J Pharmacol,2013,45(5):530
- [9] Liu W,Yu D. Adverse drug reactions during ceftriaxone treatment can cause severe hemolysis[J]. Pediatr Allergy Immunol,2014,25(1):101

[收稿日期] 2017-03-23