

住院患者人群哌拉西林抗体检测

贾中华¹, 吴芳¹, 席玲霞¹, 邬根香¹, 兰炯采², 宫济武³

¹高安市人民医院输血科, 江西 高安 330800; ²南方医科大学南方医院输血科, 广东 广州 510515; ³北京医院输血科, 北京 100730

[摘要] 目的: 使用哌拉西林药物致敏红细胞检测血液样本中的哌西林药物抗体阳性率。方法: 采用哌拉西林诱导型溶血检测试剂盒对374例病例组[3个月内曾使用哌拉西林针剂(含 β -内酰胺酶抑制剂等复方制剂)治疗患者]与500例对照组(6个月内未曾接受抗生素治疗患者)分别进行哌拉西林抗体检测, 并观察所有患者接受哌拉西林治疗后第1、5天后追踪药物抗体免疫检测。结果: 病例组与对照组入院未用药治疗前的哌拉西林药物抗体阳性率分别为5.6%与1.4%, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。病例组中243例用药前哌拉西林抗体阴性患者在接受哌拉西林再次治疗后新增9例检出药物抗体, 阳性率为3.7%。对照组中237例用药前哌拉西林抗体阴性患者接受哌拉西林治疗后新增3名患者检出药物抗体, 阳性率为1.3%。用药后病例组患者新产生药物抗体的阳性率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。结论: 哌拉西林药物可诱导机体产生哌拉西林药物抗体, 药物抗体检测可以维护用药安全。

[关键词] 药品不良反应; 哌拉西林药物抗体; 药物致敏细胞; 用药安全

[中图分类号] R552

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1762-02

doi: 10.7655/NYDXBNS20181226

哌拉西林多用于呼吸道、肠胃道与泌尿道感染患者, 适用于革兰阴性菌和某些厌氧菌的敏感菌株治疗^[1]。随着哌拉西林的普及, 哌拉西林导致的药品不良反应报告增加, 多为血液系统与神经学不良反应^[2]。既往文献指出, 青霉素皮试阴性仍会发生哌拉西林的不良反应, 本研究使用哌拉西林诱导型溶血检测试剂盒分析哌拉西林药物抗体阳性率。

1 对象和方法

1.1 对象

来源于2018年1—6月高安市人民医院就医患者, 收集874例血液样本, 包含3个月内曾使用哌拉西林(及 β -内酰胺酶抑制剂等复方制剂)治疗患者374例(病例组)与6个月内未曾使用抗生素治疗样本500例(对照组), 取用药前患者血浆及部分患者用药后血浆进行检测。病例组用药前青霉素皮试皆为阴性。

实验试剂为哌拉西林诱导型溶血检测试剂盒(批号1803002、1803004、18040017、18050038、18060025, 江苏中济万泰生物医药有限公司), 试剂盒主要成分包含哌拉西林药物致敏红细胞及专用的微柱凝胶卡。测试包含: ①阳性对照(厂家提供阳性对照液与药物致敏红细胞反应); ②阴性

对照(厂家提供阴性对照液与药物致敏红细胞反应); ③自身对照(未致敏红细胞与患者血浆反应, 排除红细胞血型意外抗体干扰); ④药物抗体检测(患者血浆与药物致敏红细胞反应)。

1.2 方法

按照试剂盒使用说明书, 待检血浆用生理盐水按1:19稀释。取药物抗体检测试剂卡, 分别加入哌拉西林药物致敏红细胞25 μ L、稀释后的待检血浆50 μ L, 混匀, 置试剂卡孵育器(37 ± 1) $^{\circ}$ C孵育1 h; 900 r/min, 2 min; 1 500 r/min, 3 min, 离心5 min; 30 min内观察结果并记录。

1.3 统计学方法

采用SAS 9.4统计分析软件进行卡方检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哌拉西林治疗前药物抗体检测结果

两组血样标本检测血型不规则抗体, 筛查结果均为阴性。病例组在入院用药前共检出药物抗体阳性21例(阳性率为5.6%), 对照组患者在入院用药前共检出药物抗体阳性7例(阳性率为1.4%), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。病例组药物抗体效价分布为2~64、对照组药物抗体效价分布为

2~4;病例组效价显著高于对照组。

2.2 哌拉西林治疗后药物抗体检测结果

病例组中243例用药前哌拉西林抗体阴性患者接受哌拉西林治疗,治疗第1天后新增7例血浆中检出药物抗体,治疗至第5天后又新增2例检出药物抗体,共新增药物抗体9例,新增抗体阳性率为3.7%(9/243)。对照组中237例用药前哌拉西林抗体阴性患者接受哌拉西林治疗,治疗第1天后新增2例检出药物抗体,治疗至第5天后又新增1例检出药物抗体,总计新增药物抗体3例,新增抗体阳性率为1.3%(3/237)。病例组新产生药物抗体的阳性率高于对照组($P < 0.001$)。

2.3 不良反应

12例新增哌拉西林药物抗体阳性患者,于用药后血常规结果显示白细胞先升后降,血色素进行性下降,血小板轻微下降。临床表现方面,以皮疹发生率最高,4例用药后发生皮疹,其次多为头痛、发冷、寒颤;2例发生了严重不良反应,1例血色素在72 h内下降30 g/L,但并未见明显出血与侵入性治疗,另1例用药前白细胞计数为 $7.3 \times 10^9/L$,用药后1 d内白细胞计数为 $3.8 \times 10^9/L$ 。因此,用药后产生药物抗体可能对后续同种抗生素治疗增加不良反应发生风险。

3 讨论

本文采用药物致敏红细胞结合微柱凝胶法,检测血浆中是否有哌拉西林药物抗体的存在。Leger等^[3]利用哌拉西林致敏红细胞检测血浆,有一定比例的献血员血浆和患者血浆与哌拉西林致敏红细胞发生凝集反应,检测出血浆中含有哌拉西林药物抗体。国内对于药物抗体的研究刚刚起步,尚缺乏系统研究。据文献报道,181例标本中,检测抗青霉素类抗体8例,其中4例有明显溶血反应,另外有报道针对使用过抗生素药物的327例样本检测数据显示,13例检出存在抗药物抗体占4.0%,4例有明显溶血反应^[4-5]。

1994年Johnson报导第1例哌拉西林致敏溶血性贫血后,哌拉西林的不良反应已有许多文章报导,包含全身性系统反应(含过敏性休克)、皮肤黏膜过敏、神经系统反应、消化系统反应、红细胞破

坏、粒细胞减少、关节酸痛等不良反应^[6-8]。本研究观察到1例过去3个月内曾接受哌拉西林患者治疗前虽然青霉素皮试与药物致敏细胞未检出过敏与抗体,但用药后出现明显血色素下降。3个月内使用哌拉西林治疗的病例组产生的药物抗体效价与阳性率均高于6个月内未曾使用抗生素治疗的对照组。12例新增哌拉西林药物抗体阳性患者中有9例在过去3个月内曾使用哌拉西林药物进行治疗,3例在过去6个月内未曾使用过哌拉西林药物。用药第1天即检出哌拉西林药物抗体患者共9例,第5天检出药物抗体患者3例。

目前,对于药品不良反应的研究,仅观察药品与不良反应的因果性,缺少实验室诊断方法。药物致敏红细胞技术与微柱凝胶检测体系相结合,建立针对哌拉西林药物抗体的检测方法,可有效检测出人体内的药物抗体,为临床治疗与安全用药提供判断依据。

[参考文献]

- [1] 叶龙强,蔡挺,金雨虹,等.延长哌拉西林/他唑巴坦输注时间治疗革兰阴性杆菌感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2011,21(16):3476-3479
- [2] 赵业清,徐传新.哌拉西林/他唑巴坦致不良反应23例文献分析[J].中国药房,2014,35(16):1501-1503
- [3] Leger R M, Arndt P A, Garratty G. Serological studies of piperacillin antibodies [J]. Transfusion, 2010, 48 (11): 2429-2434
- [4] 杨启修,朱自严.药物包被的红细胞检测血液中抗抗生素抗体[J].现代免疫学,2010,30(3):243-247
- [5] 曹盛.微柱凝胶免疫实验检测患者血液中抗抗生素抗体[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(25):256-257
- [6] Johnson ST, Weitekamp LA, Sauer DE, et.al. Piperacillin-dependent antibody with relative e specificity reacting with drug treated red cells and untreated red cells in the presence of drug (abstract) [J]. Transfusion, 1994, 34 (Suppl):70s
- [7] 黄建伟.哌拉西林钠舒巴坦钠不良反应45例[J].临床合理用药杂志,2016,9(2):74-75
- [8] 杨媛,张威,毛璐,等.哌拉西林钠他唑巴坦钠致白细胞减少的临床特征分析[J].中国医院药学杂志,2014,34(7):550-552

[收稿日期] 2018-07-09