

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.018

· 经验交流与病例报道 ·

头孢曲松相关自身免疫性溶血性贫血 1 例

王慧娟, 叶伟峰, 杨巨飞, 缪静 (浙江大学医学院附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052)

[中图分类号] R969.4

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2023)03-0065-02

头孢曲松为第三代半合成头孢菌素,对大多数革兰阳性菌和阴性菌都有较强的抗菌活性,半衰期 8 h,血脑屏障通透性较好^[1],临床应用广泛,尤其是儿科,其导致的免疫性溶血性贫血罕见。我院近期发生了 1 例小儿应用头孢曲松钠导致自身免疫性溶血性贫血,现进行总结分析,以提高临床医师的警惕性。

1 病例资料

患儿,女,2岁,身高 90 cm,体质量 13 kg。2020 年 8 月 8 日因“反复发热伴抽搐 1 年余,再发 1 天”于我院住院治疗。患儿于 2019 年 6 月、2019 年 12 月、2020 年 6 月及 2020 年 7 月反复出现发热抽搐,体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$,每次持续 1~2 min。1 天前患儿无明显诱因再次抽搐,持续 2~3 min,抽搐后意识清,精神软,体温 38.4°C ,给予布洛芬混悬液及地西洋片口服治疗,当日 19 时左右突发抽搐 1 次,表现同前,夜间仍有反复发热,体温最高 39.4°C ,给予退热栓塞肛体温不能降至正常,伴腹泻。拟“抽搐待查(复杂性热性惊厥、颅内感染?);急性上呼吸道感染”收住入院。患儿生长发育史无特殊。既往有 1 次可疑头孢菌素类药物输液反应史。

入院查体:体温 38.5°C ,心率 120 次/分,呼吸 26 次/分,血压 96/57 mm Hg,神志清,精神偏软,心、肺、腹查体未见明显异常。神经系统未见明显阳性体征。血常规:白细胞 $10.58 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞百分比 81.9%,血红蛋白 131 g/L,血小板 $263 \times 10^9/\text{L}$,C 反应蛋白 16.06 mg/L。MRI:双侧颞叶内侧脉络膜囊肿可能;双侧脑室三角区上方白质斑片状异常信号,脑白质髓鞘化落后可能。

患儿入院后仍有发热,偶有咳嗽,少量痰,体温最高 39.7°C ,热峰 3 次/天,血常规白细胞计数偏高,中性粒细胞为主,C 反应蛋白 37.33 mg/L,给予头孢曲松、氨溴特罗、布地奈德联合异丙托溴铵雾化吸入治疗。入院第 5 天,静脉滴注注射用头孢曲松钠(上海罗氏,批号 SH6907)1 g+4:1 葡萄糖氯化钠注射液(四川科伦,批号 D21012707)100 mL,约 10 min 后患儿出现面色苍白,口唇紫绀,呼吸稍促,意识不清,呼之不应,肢端凉,体温 36.9°C ,心率 100 次/分,呼吸 30 次/分,血压 88/35 mm Hg,血氧饱和度(SpO_2)97%。遂立即停用头孢曲松钠,予心电图监护,面罩吸氧 5 L/min,静脉推注地塞米松磷酸钠注

射液 4 mg,静脉滴注生理盐水 100 mL 2 组快速扩容。急查血气(10:56):pH 7.39,二氧化碳分压(PaCO_2)27.1 mm Hg,氧分压(PaO_2)173.0 mm Hg,血红蛋白 18 g/L,碳氧血红蛋白 2.3%,高铁血红蛋白 4.7%,乳酸 9.3 mmol/L。经抢救后患儿意识恢复,面色好转,口唇稍苍白,体温 36.0°C ,心率 120 次/分,呼吸 44 次/分,血压 105/70 mm Hg, SpO_2 99%,毛细血管再充盈时间(CRT)3 s。复查血气(11:46):pH 7.39, PaCO_2 35.7 mm Hg,血红蛋白 43 g/L,碳氧血红蛋白 2.3%,高铁血红蛋白 2.4%,乳酸 3.2 mmol/L;血常规:白细胞 $22.66 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞百分比 61.8%,红细胞 $1.69 \times 10^{12}/\text{L}$,血红蛋白 47 g/L,血小板 $205 \times 10^9/\text{L}$,凝血谱、快速丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐无异常。患儿病情危重,高度怀疑头孢曲松引起的溶血反应。转监护室治疗,予心电图监护,持续低流量吸氧,输注 B 型悬浮红细胞 1 U 后,复查血常规:红细胞 $3.55 \times 10^{12}/\text{L}$,红细胞比容(HCT)27%,血红蛋白 98 g/L,较前好转。查直接抗人球蛋白试验阳性,间接抗人球蛋白试验阴性,次日患儿病情稳定转回神经内科继续治疗。邀请血液科会诊,建议加用醋酸泼尼松片(10 mg, bid)短疗程治疗,随后复查血常规基本恢复正常,网织红细胞百分比明显增高(2.21%~10.32%),提示骨髓造血活跃,考虑为药物相关性自身免疫性溶血性贫血。入院第 12 天患儿体温正常,红细胞及血红蛋白恢复正常,网织红细胞百分比增高,病情稳定出院。出院诊断:复杂性热性惊厥;自身免疫性溶血性贫血;急性上呼吸道感染。出院后药物治疗情况:激素减量至“15 mg, qm”,门诊随访逐步减停;地西洋片“2.5 mg, q8h”(体温 $>38.1^{\circ}\text{C}$ 口服临时预防惊厥发作)。医嘱禁用头孢曲松及其类似结构药物。

2 讨论

临床药师根据我国药品不良反应监测评价标准 6 级评价法,评价该药品不良反应为“很可能”^[2];根据诺氏评估量表法(Naranjo 法)进行相关性评价,得分为 7 分,评价为“很可能相关”^[3]。因此,判断该病例为头孢曲松钠引起的自身免疫性溶血性贫血。

Zeng L N 等^[4]对头孢曲松相关不良反应文献进行系统评价显示,常见表现为胃肠道功能紊乱(37.4%)、肝胆系统功能障碍(24.6%)等,而导致停药或中断头孢

作者简介:王慧娟(1982.11-),女,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail:wanghuijuan9966@zju.edu.cn。

通讯作者:缪静(1982.10-),女,博士,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail:miaojing@zju.edu.cn。

曲松治疗的严重不良反应主要包括胆道假石症和免疫性溶血性贫血。范铭^[5]对国内发表的头孢曲松致儿童不良反应文献进行分析发现,溶血和血尿是头孢曲松所致青少年及儿童血液系统的主要 ADR。刘悦等^[6]对 1995–2016 年头孢曲松相关的免疫性溶血性贫血病例报道进行文献分析,共检索到 69 例,其中 44 例患儿年龄 < 10 岁。Northrop M S 等^[7]回顾性分析了 25 例儿童溶血病例,其中 18 例有既往头孢曲松暴露史,儿童溶血发生的速度及程度均比成人更严重,发生时间通常在头孢曲松使用 30 min 内,同时伴随血红蛋白的急剧下降,且临床表现多为非特异性,表现为心动过速、呼吸困难、寒颤、发热、呕吐、头痛、腰痛和(或)腹痛等。血红蛋白急剧下降伴随心脏功能失代偿和急性肾衰竭与高病死率相关,血液系统基础疾病如镰状细胞贫血也是不良结局的危险因素^[8]。既往有头孢曲松接触史、皮试阴性并不能避免溶血发生,目前也无证据提示合并用药和免疫性溶血发生相关。本例患儿 2 岁,用药前头孢曲松原液皮试阴性,常规剂量 77 mg/(kg·d) 使用了 5 d,第 6 天输注 10 min 后出现面色苍白、口唇紫绀、神志不清等异常情况,立即暂停输液,及时抢救后好转。

药物相关免疫性溶血性贫血 (drug-induced immune hemolytic anemia, DIIHA) 罕见,发生率为每年 1/1 000 000~2/1 000 000,症状隐匿,易被临床忽视,病死率高达 40%^[9]。目前可引起 DIIHA 的药物约有 150 种,机制不尽相同,分为由药物非依赖性抗体(自身抗体)和药物依赖性抗体引起,其中药物依赖性抗体仅在药物(或药物代谢产物)存在时激活,是常见的 DIIHA 类型,报道较多的为头孢替坦、头孢曲松、哌拉西林^[10],其他还有头孢地尼等^[11]。头孢曲松引起的溶血性贫血为血管内溶血,具有免疫复合物型反应的特点,静脉给药后可在红细胞中出现头孢曲松 IgM 抗体,形成药物-抗药物抗体免疫复合物,与红细胞膜非特异性结合,激活补体系统,破坏红细胞,最终导致溶血反应。目前,尚未确定头孢曲松刺激产生的抗体作用于红细胞膜上的靶点蛋白,且药物与红细胞膜以及药物和抗体之间成为复合物的结合方式亦未完全阐明。Northrop M S 等^[7]综述的头孢曲松引起的免疫性溶血性贫血儿童病例中,9 例立即停止头孢曲松治疗的患者中有 8 例存活;相比之下,诊断后未停止头孢曲松治疗的病死率为 50%。DIIHA 最重要的治疗措施是早期发现、立即停药,在出现起始症状时及时抢救,患者大多能完全好转,因此及时诊断对于临床预后非常关键。一旦诊断为 DIIHA,患者应终身避免再接触相关药物,且对于同类药物的使用也应非常谨慎。另外,药物依赖性抗体不一定针对药物本身,也可以针对药物代谢物^[12-13],这使得同一类别的药物发生交叉反应的可能性较大。本案例中,临床药师告知患儿家属应终身禁用头孢曲松,同时建议避免使用与具有相似化学结构的头孢菌素,如头孢噻肟^[14]、头孢泊肟酯^[15]及头孢哌酮^[16]。

头孢曲松引起的免疫性溶血性贫血属于罕见的严

重不良反应,临床表现非特异,易被忽视造成严重后果。因此,应加强宣教,提高医务人员对此不良反应的认识;加强用药监护,在静脉输注头孢曲松时密切关注,延长观察期,出现相关症状及时判断处理,尽可能避免不良后果的发生。

参考文献:

- [1] LUTSAR I, FRIEDLAND I R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid [J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 39(5): 335-343.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 药品不良反应报告和监测管理办法培训教材[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 47-49.
- [3] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
- [4] ZENG L N, WANG C, JIANG M, et al. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review [J]. Arch Dis Child, 2020, 105(10): 1-5.
- [5] 范铭. 头孢曲松致儿童不良反应文献分析[J]. 儿科药理学杂志, 2021, 27(3): 47-49.
- [6] 刘悦, 庄鸿蒙, 刘一, 等. 头孢曲松致溶血性贫血病例文献分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(7): 35-39.
- [7] NORTHROP M S, AGARWAL H S. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia: case report and review of literature [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015, 37(1): e63-e66.
- [8] GOYAL M, DONOGHUE A, SCHWAB S, et al. Severe hemolytic crisis after ceftriaxone administration [J]. Pediatr Emerg Care, 2011, 27(4): 322-323.
- [9] TASCH J, GONZALEZ-ZAYAZ P. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a Jehovah's witness [J]. Am J Case Rep, 2017, 18: 431-435. doi: 10.12659/AJCR.903507.
- [10] GARRATTY G. Immune hemolytic anemia caused by drugs [J]. Expert Opin Drug Saf, 2012, 11(4): 635-642.
- [11] 香秋梅, 胡文君. 1 例头孢地尼分散片致自身免疫性溶血性贫血案例分析[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(7): 47-49.
- [12] GARRATTY G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy [J]. Blood Rev, 2010, 24(4-5): 143-150.
- [13] SALAMA A, MAYER B. Diagnostic pitfalls of drug-induced immune hemolytic anemia [J]. Immunohematology, 2014, 30(2): 80-84.
- [14] MAYER B, BARTOLMAS T, YUREK S, et al. Variability of findings in drug-induced immune haemolytic anaemia: experience over 20 years in a single centre [J]. Transfus Med Hemother, 2015, 42(5): 333-339.
- [15] SELTSAM A, SALAMA A. Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature [J]. Intensive Care Med, 2000, 26(9): 1390-1394.
- [16] GARRATTY G. Drug-induced immune hemolytic anemia [J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2009: 73-79. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.73.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-06-07 修回日期:2021-08-12)