【临床经验】

疑似头孢吡肟致药物性免疫性溶血性贫血 1 例

刘　朵[1]，顾运初[1]，黄庆松[2]，马维娜[3]，钱　芳[1]*
（1. 上海市嘉定区中医医院药剂科，上海 201800；2. 上海市嘉定区中医医院内病科，上海 201800；
3. 上海市嘉定区中心医院药剂科，上海 201899）

摘要：现通过报道 1 例头孢吡肟致药物性免疫性溶血性贫血的治疗过程，分析该患者发生药品不良反应的关联性，以及针对此不良反应的治疗措施，并对头孢吡肟引起的药物性免疫性溶血性贫血的既往文献进行复习，为临床药物性免疫性溶血性贫血的诊治提供参考。

关键词：头孢吡肟；药物性免疫溶性血性贫血；抗人球蛋白试验
中图分类号：R595.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）12-1607-03
DOI：10.13683/j.wph.2022.12.015

A case report of suspected cefepime-induced immune hemolytic anemia

LIU Duo[1], GU Yunchu[1], HUANG Qingsong[2], MA Weina[3], QIAN Fang[1]*
（*1. Department of Pharmacy, Jiading Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201800, China;*
2. Department of Internal Medicine, Jiading Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201800, China;
3. Department of Pharmacy, Jiading District Central Hospital, Shanghai 201899, China）

Key words: cefepime; drug-induced immune hemolytic anemia; anti human globulin test

药物性免疫性溶血性贫血（drug-induced immune haemolytic anaemia，DIIHA）是一种药物源性的免疫性溶血性贫血，年发病率约为百万分之一。据报道关于 DIIHA 的药物约有 130 多种，但最常见的为第二代和第三代头孢菌素、双氯芬酸、利福平、奥沙利铂和氟达拉滨等[1]。头孢吡肟为第四代头孢类抗菌药物，目前临床报道较少，本文报道了 1 例疑似头孢吡肟所致 DIIHA 的案例，并结合文献进行分析和讨论，以期为该类患者的救治提供参考。

1　病例介绍

患者，女，82 岁，体质量 48 kg，因反复胸闷、气急 3 年余，加重 2 d 入院。患者 3 年来反复出现活动后胸闷，主要位于心前区，伴心悸、气急，无肢体肿胀、尿少，无夜间阵发性呼吸困难，无胸痛及肩臂放射痛，在外院接受相关检查后，考虑对角支血管纤细，未行支架治疗，诊断“冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压 2 级”，长期口服沙库巴曲缬沙坦钠片、硫酸氢氯吡格雷片、阿托伐他汀钙片、螺内酯片、琥珀酸美托洛尔缓释片、盐酸乐卡地平片、单硝酸异山梨酯缓释胶囊。

2　诊疗过程

患者于 2021 年 9 月 15 日入院，即查血红蛋白 136 g/L，总胆红素 14.60 μmol/L，直接胆红素 0.90 μmol/L，乳酸脱氢酶 169 U/L。9 月 25 日，患者体温 38.5 ℃，全血 C 反应蛋白 11.96 mg/ml，降钙素原 0.76 ng/ml，尿蛋白 1 ＋，尿隐血 2 ＋，尿白蛋白弱阳性，考虑

收稿日期：2022-05-16
作者简介：刘朵，主管药师，研究方向：临床药学、中药学。
通信作者：钱芳，主任药师，研究方向：临床药学、药物管理学。
基金项目：嘉定区第三批中医药重点学科（专科）建设项目——中药学（2020-JDZYYZDXK-01）

尿路感染，予头孢吡肟 2 g 静脉滴注，每 12 h 1 次。应用头孢吡肟后，患者的总胆红素、直接胆红素、乳酸脱氢酶水平持续升高。9 月 28 日，血红蛋白 81 g/L，总胆红素 131.70 μmol/L，直接胆红素 47.60 μmol/L，乳酸脱氢酶 574 U/L，大便未见异常，小便色红，面色萎黄。根据血检报告，考虑为急性溶血性贫血，暂不考虑消化道出血，改为半流质饮食，停硫酸氢氯吡格雷片，予甲泼尼龙琥珀酸钠抗炎，兰索拉唑护胃，氨基酸补充营养，碳酸氢钠碱化尿液。次日患者家属要求转院治疗。

患者 9 月 29 日转至外院治疗，外院考虑该患者为营养性巨幼细胞贫血，试验性给予叶酸 5 mg，一日 3 次，口服，腺苷钴胺片 0.5 mg，一日 3 次，口服。未复查网织红细胞百分比。治疗方案中，患者自备药品有沙库巴曲缬沙坦钠片、盐酸乐卡地平片、阿托伐他汀钙片、琥珀酸美托洛尔缓释片、硫酸氢氯吡格雷片、单硝酸异山梨酯缓释片、呋塞米片、螺内酯片。另外予注射用泮托拉唑钠护胃。患者感染指标未见异常，未使用糖皮质激素和抗感染药物。

检验指标：9 月 29 日，血红蛋白 71 g/L，血小板 241×10^9/L，红细胞压积 20.30%，红细胞平均体积 89.80 fL。9 月 30 日，患者大便黄色，粪隐血阴性，尿液黄色。红细胞 2.40×10^{12}/L，血红蛋白 74 g/L，红细胞压积 21.90%，红细胞平均体积 91 fL。叶酸 3 ng/ml，维生素 B_{12} 160 pg/ml，铁蛋白 1 092.37 ng/ml，抗人球蛋白试验：直接抗人球蛋白弱阳性，间接抗人球蛋白阴性。总胆红素 34.90 μmol/L，直接胆红素 14.90 μmol/L，乳酸脱氢酶 117 U/L，网织红细胞绝对值 100×10^9/L，网织红细胞百分比 4.18%。10 月 3 日红细胞 2.41×10^{12}/L，血红蛋白 76 g/L，红细胞压积 23%，红细胞平均体积 96 fL。患者情况好转，予以出院。

3 讨论

外院考虑为营养性巨幼细胞贫血，试验性给予了叶酸和维生素 B_{12}，虽然该患者此两指标稍低，但从红细胞压积来判断，并非巨幼细胞贫血[2-3]，且网织红细胞百分比从 9 月 30 日已变高。且铁蛋白为 1 092.37 ng/ml，均支持溶血性贫血的相关诊断。该患者病情自 9 月 25 日后加重，转院至外院。在外院治疗开始后病情好转。因此，从药物方面主要考虑 9 月 25 日新加的药物，排除重复长期的用药，可以判断很可能为头孢吡肟。直接抗人球蛋白弱阳性，考虑为疑似头孢吡肟致 DIIHA。

共搜索到两篇头孢吡肟导致 DIIHA 的案例报道[4-5]。1 例 7 岁男性患儿，在第 1 次使用头孢吡肟静脉滴注即出现腹痛、酱油色尿，未予重视。第 2 次静脉滴注初始发生昏迷，血红蛋白 28 g/L，抗人球蛋白为强阳性，予以辅助呼吸、扩容、纠酸、洗涤红细胞、甲泼尼龙及免疫球蛋白（2 g/kg）治疗，4 h 后意识转清，治疗 1 个月后，抗人球蛋白试验阴性，血红蛋白 107 g/L，肝肾功能正常，出院[4]。另外 1 例患者为 74 岁女性，头孢吡肟用药 11 d 后停药，血红蛋白从 124 g/L 降至 75 g/L，直接抗人球蛋白阳性，间接抗人球蛋白为弱阳性，怀疑为头孢吡肟导致的 DIIHA[5]。可以看出，头孢吡肟引发 DIIHA 的时间长短不一，短至首次使用，长至 11 d，严重程度也有差别。

本研究中，患者停用硫酸氢吡格雷片，其他长期服用的药品维持不变，未停用头孢吡肟，联合使用糖皮质激素。患者在使用头孢吡肟 3 d 时出现急性溶血性贫血症状。患者转院后，外院停用头孢吡肟，未使用糖皮质激素，但考虑为营养性巨幼细胞贫血，试验性给予叶酸和维生素 B_{12}，因此患者在停用头孢吡肟 2 d 后，溶血性贫血情况明显好转。但试验性给予叶酸和维生素 B_{12} 对于患者的红细胞计数及血红蛋白的影响仍需要时间验证。

DIIHA 是一种罕见的现象，临床状况各异，易诊断不明。发生此种情况时，有必要调查患者的药物及其与疾病的相关性[6]。当发现可疑药物引起溶血性贫血时，应停用可疑药物并进行血液学检查，症状通常可在 1 ～ 2 周内改善。对于急性重度 DIIHA 患者，应建立静脉通路并开始液体复苏，监

测生命体征、尿量、肾功能和血红蛋白，可能需要重症监护环境和透析，约 55% 的 DIIHA 患者需要输血治疗。糖皮质激素的使用较难评价其用药收益，因患者溶血情况好转也有可能是由于停用可疑药品，而非使用糖皮质激素[1]。

4 结论

抗人球蛋白试验结果为溶血性贫血相对特异的指标，免疫介导的溶血性贫血抗人球蛋白试验阳性并不绝对，阴性易误导临床作出非免疫性溶血的判断[7-9]。根据抗体检测是否依赖药物，分为药物依赖性 DIIHA 和非药物依赖性 DIIHA。药物依赖性抗体是造成 DIIHA 的最常见机制，其中最常见的药物为抗菌药物。本例患者直接抗人球蛋白弱阳性，间接抗人球蛋白阴性，说明可能是免疫介导的溶血性贫血，本研究不足之处是尚未对头孢吡肟进行深入研究，对其可能导致的溶血性贫血的类型进行分析。

参考文献：

[1] Hill QA, Stamps R, Massey E, *et al*. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia[J]. Br J Haematol, 2017, 177(2): 208-220.

[2] 杨林花. 巨幼细胞贫血的诊断[J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14(5): 483-486.

[3] 蒋锐, 王龙, 向永胜, 等. 58例巨幼细胞贫血临床特征[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(4): 258-259.

[4] 耿文锦, 霍习敏, 田利远. 头孢吡肟引起免疫性溶血性贫血一例[J]. 中国全科医学, 2009, 12(1): 61

[5] Jacobs JW, Stump JA, Perez AN, *et al*. Probable cefepime-induced immune mediated hemolytic anaemia[J]. Transfus Med, 2021, 31(6): 503-504.

[6] de Araújo CDSR, Machado BA, Fior T, *et al*. Association of positive direct antiglobulin test (DAT) with nonreactive eluate and drug-induced immune hemolytic anemia (DIHA) [J]. Transfus Apher Sci, 2021, 60(1): 103015.

[7] 何彦侠, 赵慧敏, 薛兵. 药源性溶血性贫血临床及误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(6): 1-4.

[8] 刘不尽, 邹晓萍, 张涛, 等. 873例血型血清学检测药物诱导免疫溶血性贫血的结果分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(9): 1300-1303.

[9] 李翠莹, 范秀. 药物性抗体引起免疫性溶血反应的探讨[J]. 临床输血与检验, 2018, 20(1): 4-7.

(编辑：史琦琪)

广 告 索 引

封二	华领医药技术(上海)有限公司	中彩插1	山东罗欣药业集团股份有限公司
封三	CSL Behring	中彩插2	北京泰德制药
封底	中国医药工业信息中心	后彩插1	山东齐鲁制药集团有限公司
前彩插1	赛诺菲(中国)投资有限公司	后彩插2	上海君实生物医药科技股份有限公司
前彩插2	北京诺华制药有限公司	1526页：	公益广告