

头孢唑肟致溶血性贫血的文献分析

樊王冬*, 陈丹镛#, 周家青, 江 莉(四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 成都 610041)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3595-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.42

摘要 目的:了解头孢唑肟引起溶血性贫血的相关情况,为临床预防和诊治头孢唑肟所致溶血性贫血提供依据。方法:以“头孢唑肟”“溶血”“Ceftizoxime”“Hemolysis”等为关键词检索中国知网、万方、PubMed数据库1986—2015年的相关文献,统计各文献报道的发生头孢唑肟致溶血性贫血患者的一般情况、临床用药及表现、发生时间及转归等,分析其发生机制,提出预防和治疗措施。结果与结论:共检索到相关文献11篇,其中国外4篇,国内7篇;病例共计15例,国外5例,国内10例;按年龄分婴幼儿7例、老年人4例、中年人3例、青年1例;发生时间多为输注头孢唑肟的第2~7天(8例);大部分患者经过治疗后好转,3例患者经救治后死亡。该反应发生机制主要包括免疫复合物产生和非免疫性蛋白吸附2种。建议在应用头孢唑肟前应详细了解患者的变态反应史、重视皮肤敏感试验、选择适宜的剂量并避免与其他药物联用;在使用过程中应严密监护患者的用药情况,一旦发生溶血性贫血应立即停用药物,并相应采取激素治疗、综合治疗、输血治疗等措施,避免危及患者生命安全。

关键词 头孢唑肟;溶血性贫血;文献分析;机制

Literature Analysis of Ceftizoxime-induced Hemolytic Anemia

FAN Wangdong, CHEN Dandi, ZHOU Jiaqing, JIANG Li (West China College of Public Health/West China Forth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical prevention and treatment of ceftizoxime-induced hemolytic anemia by investigating the situation of ceftizoxime-induced hemolytic anemia. METHODS: Using Chinese and English “ceftizoxime” “hemolysis” and other words as key words, related literatures during 1986-2015 were retrieved from CNKI, Wanfang database and PubMed database. Those literatures were analyzed statistically in respects of general information, clinical drug use and manifestation, occurrence time and outcome, etc. The mechanisms of hemolytic anemia were analyzed to put forward prevention and treatment measures. RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 11 literatures were retrieved, including 4 foreign literatures and 7 domestic ones. There were 15 cases in total, including 5 foreign cases and 10 domestic cases. According to the patient's age, there were 7 cases of infants, 4 cases of the elderly, 3 cases of middle-aged people and 1 case of youth. The hemolytic anemia often occurred on the 2-7 day (8 cases). Most of the patients were improved after treatment, but there were 3 patients who died. The mechanism of hemolytic anemia mainly included the production of immune complex and non-immunologic protein adsorption. It is suggested to investigate allergic reaction history, pay attention to sensitization test on skin, select suitable drug dosage and avoid drug combination. The patient's medications should be monitored closely. Once hemolytic anemia occurs, it should be immediately stop using the drug and take appropriate measures as hormone treatment, comprehensive treatment, blood transfusion treatment, to avoid endangering the life safety of patients.

KEYWORDS Ceftizoxime; Hemolytic anemia; Literature analysis; Mechanism

头孢唑肟为半合成的第三代头孢菌素类广谱抗生素,其对多种革兰阳性菌和革兰阴性菌产生的广谱 β -内酰胺酶(包括青霉素酶和头孢菌素酶)稳定;对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌等肠杆菌科细菌具有较强的抗菌活性;对铜绿假单胞菌等假单胞菌属和不动杆菌属敏感性差;对流感嗜血杆菌和淋病奈瑟菌具有良好的抗菌作用^[1];其在临床上广泛用

于治疗各种敏感菌所致的中、重度感染,但随之该药的不良反应报道也逐渐增加,并多为过敏反应,但也有发生溶血的报道,虽然发生率低^[2]。

与药物相关的溶血性贫血在临床上发生很少,但据统计,约有100种药物可能会导致溶血性贫血或者直接抗珠蛋白试验结果呈阳性。在20世纪70年代,报道的最常见的导致溶血

[8] US Food and Drug Administration. *Guidance for industry: drug interaction studies-study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations*[EB/OL]. (2012-02) [2015-11-06]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/UCM292362.pdf>.

*药师,硕士。研究方向:医药卫生政策。电话:028-85501532。E-mail:306611342@qq.com

#通信作者:副教授,博士。研究方向:药物及卫生经济评价、医药卫生政策。电话:028-85503458。E-mail:1037532106@qq.com

[9] 国家食品药品监督管理局.化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则[EB/OL]. (2006-05-10) [2015-11-06]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/10528_2.html.

[10] 易湛苗,翟所迪.吸烟与药物相互作用[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(10):793.

[11] 黄金龙,张明,容海鹰.吸烟对十二指肠溃疡的影响[J].现代医院,2011,11(10):31.

(收稿日期:2015-11-23 修回日期:2016-03-11)

(编辑:余庆华)

性贫血的药物是氨基多巴和青霉素;而目前,报道较多的主要是头孢替坦和头孢曲松^[3]。自1999年国外首次报道头孢唑肟引起溶血性贫血的案例以来^[4],相关人员才逐渐认识到头孢唑肟也存在引起溶血性贫血的潜在风险。笔者在本文中,通过文献复习以总结各案例中头孢唑肟导致溶血性贫血的一般规律、溶血性贫血的发病机制、临床表现及实验室检查结果,为临床医务人员在此情况发生时能第一时间进行诊断并采取相应措施提供参考,避免造成严重的不良后果。

1 资料与方法

以“头孢唑肟”“溶血”为关键词检索中国知网和万方数据库1986—2015年中有关头孢唑肟致溶血性贫血的相关文献资料;以“Ceftizoxime”“Hemolysis”在PubMed数据库进行主题词检索1966—2015年有关头孢唑肟致溶血性贫血的相关文献资料。通过文献管理器排除重复文件和不相关文献,并下载初步筛选后的文献进行全文阅读,排除不相关文献。最终筛选获得国内、外文献11篇,其中国外文献4篇,国内7篇。自行建立数据库,并对所收集的文献从患者一般情况、给药情况、发生溶血的时间等数据进行整理、分析。

2 结果

2.1 患者一般情况

文献汇总共获得15例头孢唑肟致溶血性贫血病例^[5-15],其中男性11例(占73.33%),女性4例(占26.67%);最小病例1岁,最大病例87岁;其中1~18岁年龄组病例最多,有7例(占46.67%);其次是65岁以上年龄组,有4例(占26.67%)。两个年龄组中均是男性多于女性,具体详见表1。

表1 发生溶血性贫血患者的年龄与性别分布

Tab 1 The age and sex distribution of patients with hemolytic anemia

项目	年龄,岁				合计,例	构成比,%
	1~18	18~40	40~65	>65		
男性,例	5	0	2	4	11	73.33
女性,例	2	1	1	0	4	26.67
合计,例	7	1	3	4	15	
构成比,%	46.67	6.67	20	26.67		100

2.2 患者临床用药情况及不良反应表现等^[5-15]

2.2.1 给药途径 15例患者均为静脉滴注给药。

2.2.2 原患疾病及用药原因 大部分病例为呼吸系统疾病,有11例,占73.33%;2例胆管疾病,占13.33%;1例风湿性心脏病,占6.67%;1例大面积皮肤损伤,占6.67%。

14例为治疗性用药;1例为围手术期预防感染用药。

2.2.3 实验室检查结果 除4例病例在文献报道中未描述实验室检查结果外,其余11例患者在文献中均描述有不同程度的血红蛋白(HGB)降低,直接胆红素、间接胆红素、乳酸脱氢酶升高,同时还有尿隐血阳性、尿蛋白阳性。

2.2.4 抗球蛋白试验 有6例患者直接抗人球蛋白试验(DTA)结果呈阳性;其余患者未进行抗球蛋白试验。

2.2.5 主要临床表现 恶心呕吐5例,面色改变7例,呼吸困难5例,深色小便5例,意识模糊4例,等等。

2.3 发生溶血的时间分布及转归^[5-15]

2.3.1 溶血发生时间 溶血性贫血的发生时间大多集中在用药1周内,占患者人数的80%;有4例患者在使用药物的第1天就出现溶血表现,其中2例患者在用药半小时内发生反应。8例患者溶血发生在用药的第2~7天内,占报道人数的53.33%,并主要分布在第3~4天。最早出现反应是用药后1 min,最晚出现在用药第12天。发生时间分布见表2。

2.3.2 转归 3例患者经过输血、血液透析等抢救措施之后最

终死亡,其余患者经过治疗或转院治疗之后好转出院。

表2 发生溶血性贫血的时间分布

Tab 2 Time distribution of hemolytic anemia

项目	发生时间				合计,例
	≤30 min	>30 min~1 d	2~7 d	>7 d	
病例数	2	2	8	3	15
构成比,%	13.33	13.33	53.33	20	100

3 分析

3.1 头孢唑肟致溶血性贫血与年龄、性别的关系

从表1年龄与性别分布情况看,患者主要分布在1~18岁和65岁以上年龄段,推测原因可能是由于这两个年龄段人群患病几率较青壮年高。同时,在这两个阶段,男性患者多于女性患者,尤其是65岁以上年龄段全都为男性,出现这种情况的原因目前不明,但是否可以认为在这两个年龄段,男性可能比女性更容易发生头孢唑肟致相关溶血性贫血?另外,也应注意,由于本试验统计样本量不够大,导致可能不能正确体现样本总体的分布规律,因此需要对更多的案例报道进行统计分析进行证实。

3.2 溶血性贫血的临床表现及实验室检查特点

药物所致溶血为血管内溶血,多比较严重。临床上常表现有全身症状,如寒战、发热、腰背酸痛、黄疸、酱油色尿等溶血表现,可在短期内休克、衰竭死亡。实验室检查可发现血清结合珠蛋白降低、游离血红蛋白升高,尿常规示隐血阳性、血清非结合胆红素升高,抗人球蛋白试验阳性通常为IgG型,血红蛋白降低,乳酸脱氢酶增加,血钾升高等。同时由于溶血性贫血导致红细胞代偿性增加,从而在实验室检查中可检测到网织红细胞增加、大红细胞增加,红细胞肌酐(红细胞寿命标志物)水平升高、血浆铁转运率升高、红细胞铁转运率升高。

3.3 溶血性贫血发病机制

药物发生相关溶血性贫血,多是因为药物进入机体后,由于机体免疫等因素引起红细胞被大量破坏,故临床上出现贫血、黄疸、酱油色尿等溶血表现。

笔者通过文献复习发现,头孢唑肟所致溶血性贫血多由免疫因素引起。在所有收集的文献中,国外报道的文献分析了5例患者溶血的发病机制;而在国内的文献中,未对发病机制进行分析,仅有1例报道对患者进行了抗人球蛋白试验,并认为由该试验结果可以说明头孢唑肟所致溶血与免疫相关,但是具体是哪一种类型的免疫机制并未进行分析。国外文献报道的5例患者中有4例是由免疫复合物机制引起,另1例则是由免疫复合物与药物吸附机制共同作用引起。

3.3.1 免疫复合物机制 免疫复合物发生机制最早由Shulman NR^[16]在1958年提出,用于解释药物导致的小血小板减少。Shulman NR认为,药物诱发的抗体可在与药物接触后的第一时间即发生反应,然后反应产生的药物-抗体被细胞非特异性吸附(血小板、红细胞或者白细胞);另外也可能是药物抗体与新生抗原发生反应(新生抗原可能是由于药物与红细胞膜接触诱生的一个新抗原,或者是由部分药物与红细胞组成的抗原复合物)。目前免疫复合物机制已经得到证实,是指药物首次与机体接触时与血清蛋白结合形成抗原,刺激机体产生抗体,当再次使用该药物时,导致药物-抗体免疫复合物吸附到红细胞膜上并激活补体,破坏红细胞,产生血管内溶血。

药物介导的自身免疫性溶血性贫血属于温抗体型免疫性溶血性贫血^[17]。抗体分为两种类型^[3]:(1)与药物无关的自身抗体。(2)与药物相关的抗体(青霉素型或免疫复合型),其又进一步分为两种:①与红细胞表面的药物涂层发生反应,并且此反应在加入水溶性药物后被抑制(如青霉素、头孢菌素);②与

药物处理的红细胞不发生反应,仅在药物、抗体和红细胞同时存在时才发生反应。大部分药物相关性贫血均属于后种,如头孢曲松。

3.3.2 非免疫性蛋白吸附 头孢唑肟所致溶血性贫血也可能由另一种机制即非免疫性蛋白吸附引起。非免疫性蛋白吸附机制是指血浆蛋白(包括免疫球蛋白、补体、白蛋白、纤维蛋白原等)在红细胞膜上发生非特异性吸附后破坏红细胞膜,引起溶血^[18]。该理论于1967年提出,之后很多年,非免疫吸附一直被认为是药物引起体外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^[5],故头孢唑肟所致溶血性贫血也可能由此引起。

3.4 头孢唑肟致溶血性贫血的预防和治疗

3.4.1 预防 笔者建议临床在应用头孢唑肟之前应详细询问患者的变态反应史,充分重视皮肤敏感试验,同时选择合适的用药剂量,尽量避免与有可能引起类似溶血性贫血的药物联用;对于器官发育不全或功能减退的未成年人和老年患者,应更加注意观察患者用药后的临床表现,注意用药监护,重点关注出现寒战、发热、腰背酸痛、黄疸和尿色改变的患者;定期监测患者的血红蛋白含量、抗人球蛋白试验结果、血清总胆红素、网织红细胞和血细胞比容等实验室检查数据。

通过文献复习,笔者发现溶血性贫血发生时间最早是在用药后1 min立即出现反应,大部分患者发生反应集中在用药的第3~4天。因此,在这两个溶血高发时间段,医护人员应该密切关注患者的临床表现和实验室检查数据。

3.4.2 治疗 一旦怀疑发生溶血性贫血,应立即停止所有可疑药物。由于药物介导的自身免疫性溶血性贫血属于温抗体型免疫性溶血性贫血^[17],因此其治疗措施也与温抗体型免疫性溶血性贫血一致。主要治疗措施有:(1)停药:停用所有可能引起溶血的药物。(2)激素治疗:肾上腺皮质激素是治疗自身免疫性溶血性贫血的首选药物和主要药物,该类药物的主要作用机制是抑制抗体产生、抵抗抗体对红细胞抗原的亲合力、减少巨噬细胞的Fcγ和C3受体数量。(3)碱化治疗:选用碳酸氢钠制剂碱化尿液,利尿,防止肾小管堵塞坏死。(4)综合治疗:联用静脉丙种球蛋白、血浆置换、达那唑等进行综合治疗。(5)输血治疗:对溶血危象或极重度贫血、短期内可能危及生命者进行输血治疗。(6)脾切除:脾既是温抗体型自身免疫性溶血性贫血的主要发生场所,又是产生抗体的器官,如果糖皮质激素无效,或者维持剂量较大,或者因为糖皮质激素不良反应明显无法继续使用时,均可考虑脾切除。(7)抗体治疗:利妥昔单抗是一种与B淋巴细胞表面抗原具有高亲和力的嵌合体单抗,可迅速清除循环中以及淋巴组织中的B淋巴细胞。需要注意的是该药可能引起过敏反应,并可增加感染的风险。(8)免疫抑制剂:目前主张采用综合免疫抑制治疗来取代单用糖皮质激素治疗方案,以减少不良反应发生。

4 结语

通过文献复习,笔者发现头孢唑肟所致溶血性贫血主要由两种机制引起,即免疫复合物机制和非免疫性蛋白吸附。但由于头孢唑肟致相关性溶血性贫血报道案例很少,并且国内报道的案例中未描述相关实验室检查内容,所以国内病例的发病机制具体属于哪一种,是否还存在其他的机制也尚不明确,因此要确定头孢唑肟所致贫血的具体机制尚需更多的案例。故建议国内医务工作者在临床工作中尽量真实上报所有头孢唑肟引起的溶血性贫血案例,以提供更多的数据进行分析;同时还建议在报道案例时尽可能详细地描述溶血性贫血的临床表现、实验室检查指标和溶血性贫血发生后采取的

治疗措施,从而为头孢唑肟所致溶血性贫血的预防、诊治提供更多的依据和参考。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:60.
- [2] 张永进.头孢唑肟致不良反应33例分析[J].天津药学,2013,25(1):59.
- [3] Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia[J]. *Semin Hematol*, 2005,42(3):137.
- [4] Shammo JM, Calhoun B, Mauer AM, et al. First two cases of immune hemolytic anemia associated with ceftizoxime [J]. *Transfusion*, 1999,39(8):838.
- [5] Garratty G, Arndt PA. Positive direct antiglobulin tests and haemolytic anaemia following therapy with beta-lactamase inhibitor containing drugs may be associated with nonimmunologic adsorption of protein onto red blood cells [J]. *Br J Haematol*, 1998,100(4):777.
- [6] Calhoun BW, Junsanto T, Donoghue MT, et al. Ceftizoxime-induced hemolysis secondary to combined drug adsorption and immune-complex mechanisms[J]. *Transfusion*, 2001,41(7):893.
- [7] Endoh T, Yagihashi A, Sasaki M, et al. Ceftizoxime-induced hemolysis due to immune complexes: case report and determination of the epitope responsible for immune complex-mediated hemolysis[J]. *Transfusion*, 1999, 39(3):306.
- [8] Baek EJ, Lee S, Kim S, et al. A case of immune hemolytic anemia induced by ceftizoxime and cefobactam[J]. *Korean J Lab Med*, 2010,29(6):578.
- [9] 聂祥碧,黄万胜,续华,等.头孢唑肟致溶血性贫血1例报道[J].中国医院药学杂志,1999,19(3):191.
- [10] 陈秋琴,杜贯涛,龚金红.头孢唑肟钠致幼儿溶血性贫血2例报告[J].临床合理用药杂志,2012,5(6):145.
- [11] 张万智,刘青.头孢唑肟钠致急性溶血性贫血2例的赔偿思考[J].中国药事,2013,27(2):229.
- [12] 王海东,陶莎,孙增先.头孢唑肟致溶血性贫血1例[J].中国药物警戒,2012,12(2):121.
- [13] 吉冬梅,杨哲.头孢唑肟钠致药物性溶血2例[J].中国临床药学杂志,2013,22(3):190.
- [14] 于桂英.头孢唑肟钠致溶血性贫血1例报道[J].健康必读,2012,11(11):564.
- [15] 陈祥翰.头孢唑肟钠静脉滴注致肉眼血尿1例[J].药物与临床,2009,16(4):8.
- [16] Shulman NR. Immunoreactions involving platelets. I. A steric and kinetic model for formation of a complex from a human antibody, quinidine as a haptene, and platelets; and for fixation of complement by the complex[J]. *J Exp Med*, 1958,107(5):665.
- [17] 陈灞珠,林果为.实用内科学[M].13版.北京:人民卫生出版社,2009:2467-2470.
- [18] Molthan L, Reidenberg MM, Eichman MF. Positive direct Coombs tests due to cephalothin[J]. *N Engl J Med*, 1967, 277(3):123.

(收稿日期:2016-01-14 修回日期:2016-04-07)

(编辑:刘 萍)