

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.039

哌拉西林药物抗体致免疫性溶血性贫血 1 例

赵瑜, 贺坤华, 徐路琼

云南省曲靖市第一人民医院输血科, 云南曲靖 655000

关键词: 哌拉西林/舒巴坦钠; 免疫性溶血性贫血; 直接抗人球蛋白试验

中图分类号: R556.6

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2022)17-2445-02

药物诱导的免疫性溶血性贫血(DIIHA)是临床药物治疗中发生的一种较为罕见的并发症。据估计,每 1 00 000 人中就有 1 例发生 DIIHA,由于发病率相对较低且容易与其他溶血相关疾病混淆,所以 DIIHA 极容易被忽视,一旦发生即能够导致严重后果甚至会危及患者的生命^[1]。随着临床抗菌药物的不断研发和应用,自 1953 年首例 DIIHA 病例被报道以来,目前已有 130 多种药物被证明能够引发 DIIHA^[2]。哌拉西林/舒巴坦钠是目前临床应用较为广泛的一类 β -内酰胺类抗菌药物,LEGER 等^[3]曾报道美国人群中 91% 的献血员及 49% 的随机住院患者体内检出哌拉西林药物抗体。有研究表明,在国内药物引起的血液学改变类疾病约占全部药源性疾病的 10%,其中药物性溶血性贫血占 10.36%,病死率为 6.6%^[4]。笔者在临床工作中发现 1 例因使用哌拉西林/舒巴坦钠发生不良反应,导致 DIIHA 的病例,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,女,56 岁,无贫血及药物过敏史,2021 年 5 月 19 日因重物砸伤头部进行外科手术治疗,术后转入重症监护室观察并行后续监护及治疗,3 日后 CT 提示患者并发肺部炎症,予哌拉西林/舒巴坦钠 2.5 g(每 8 h 1 次)抗感染治疗 3 日。患者生命体征平稳病情好转后转入康复科行后续治疗,继续予哌拉西林/舒巴坦钠 2.5 g(每 12 h 1 次)维持抗感染治疗,2 日后患者出现低热症状,体温 37.8 °C,贫血貌,血常规提示:血红蛋白(Hb)75 g/L,白细胞计数(WBC) 22×10^9 /L,血小板计数(PLT) 179×10^9 /L,考虑为失血性贫血,于 5 月 25 日申请去白悬浮红细胞 2 u 输注改善贫血,5 月 26—29 日患者血常规提示:红细胞计数(RBC)、Hb 水平仍处于下降中,血生化:总胆红素(TB)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、C-反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)等指标水平进行性升高,患者出现神志淡漠、贫血貌、小便呈浓茶色,临床考虑为溶血性贫血,送全血标本至输血科行进一步检验。

1.2 方法

1.2.1 直接抗人球蛋白试验(DAT) 将患者红细胞用生理盐水洗涤后配置成 3% 的红细胞悬液,应用抗 IgG 试剂、抗 C3d 试剂、抗血友病球蛋白(AUG)试剂检测,采用试管法进行分型,严格按操作说明书操作。

1.2.2 不规则抗体筛查 将 3 系 1% 抗筛细胞各 50

μ L 加入抗筛微柱凝胶卡中,再将患者血清 25 μ L 依次加入反应孔内;将凝胶卡置于 37 °C 温箱中孵育 15 min,离心 5 min 后观察结果。

1.2.3 哌拉西林药物抗体检测 取哌拉西林抗体检测试剂卡,分别标记为患者标本 4 孔(记为 1、2、3、4);向第 1、2、3 孔的每孔中加入哌拉西林处理的红细胞悬液各 25 μ L,向第 4 孔中加入非哌拉西林处理的红细胞悬液 25 μ L;向第 1 孔和第 4 孔加入待检标本血浆 50 μ L,第 2 孔中加入阳性对照液 50 μ L,第 3 孔中加入阴性对照液 50 μ L,混匀,置试剂卡孵育器[(37 \pm 1)°C]上孵育 1 h;置凝胶卡离心机上离心 5 min,30min 内观察结果并记录。

1.2.4 临床指标监测 监测患者用药前后血常规指标包括:RBC、Hb、红细胞压积(HCT)、WBC 等,血生化指标包括:TB、DBIL、IBIL、LDH、CRP 等。

2 结果

2.1 DAT 结果 患者 DAT 为阳性(3+);AHG(3+),C3d(3+),IgG(+).

2.2 不规则抗体筛查试验 患者输血前及输血后复查后不规则抗体检测结果均为阴性(-)。

2.3 药物抗体检测结果 第 1 孔:待检血浆+哌拉西林处理红细胞(1+);第 2 孔:阳性对照+哌拉西林处理红细胞(2+);第 3 孔:阴性对照+哌拉西林处理红细胞(-);第 4 孔:待检血浆+非哌拉西林处理红细胞(-)。

2.4 临床指标监测分析 患者术后第 3 日血常规提示轻度贫血,考虑失血性贫血,后续应用抗菌药物治疗后出现溶血的临床表现,血常规及血生化也证明了溶血的存在,经药物抗体检测后,于 5 月 28 日及时停用相关药物,并连续进行 3 次血浆置换,并分别于 6 月 3 日及 6 日再次输血后,患者相关指标有明显改善。

3 讨论

DIIHA 的发病机制主要分为半抗原型(药物吸附)、免疫复合物型、非免疫蛋白吸附型及自身抗体型^[5]。几种机制中目前争议最少的是半抗原型(药物吸附型),其主要以青霉素等药物为代表,当药物进入机体后,药物中的 β -内酰胺环被打开,然后与血浆和组织蛋白结构中的氨基以共价结合,由半抗原变成全抗原,诱导产生抗体 IgG,随后与表面吸附有青霉素的红细胞相互作用,接着这种 IgG 包被的红细胞可以与巨噬细胞上的 Fc 受体相互作用,同时激活巨噬细胞

的吞噬作用,进一步加剧溶血^[6-7]。而哌拉西林/舒巴坦钠是一种 β -内酰胺酶抑制剂复合物,具有比较强大的抗菌活性,在临床主要用于呼吸道感染及泌尿系统感染等疾病的治疗^[8]。其中哌拉西林属于半合成的青霉素类抗菌药物,结构特点与青霉素相似,也能够产生相应的药物抗体。本例患者因使用哌拉西林/舒巴坦钠后出现 DIIHA,综合监测患者相关指标及临床应用,经过输血前后不规则抗体筛查试验及交叉配合试验结果,初步排除输血引起的溶血反应,结合本科室进一步行药物抗体检测的血清学试验结果,初步考虑患者诊断为 DIIHA,诊断明确后立即停药,但患者溶血症状改善不明显,予激素冲击并及时行 3 次血浆置换及输血等治疗措施后,患者病情好转康复出院。本研究不仅对临床特殊溶血性贫血疾病患者的血清学诊断提供了思路,也为后续对 DIIHA 相关机制的研究奠定了试验基础。

DIIHA 虽然发病率较低,但是临床表现较为多样化,极易被忽视而造成误诊或者延误患者最佳治疗时机,增加治疗成本,严重时甚至可能危及患者生命。有研究发现儿童的 DIIHA 反应更为剧烈,造成的不良反应后果也较严重^[9],因此能够选择适合的检测方法并及时诊断 DIIHA 就十分关键。鉴于目前抗菌药物的广泛应用,建议针对反复使用抗菌药物的患者进行相关药物抗体的动态监测,若发现患者用药后出现不明原因的 Hb 水平进行性下降的情况,在排除自身免疫性溶血等疾病的同时也应考虑药物抗体引起的免疫性溶血反应,应及时停药并进行对症治疗,以免对患者造成不必要的伤害。

参考文献

[1] GARRATTY G, ARNDT P A. Drugs that have been shown

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.040

产前诊断 7 号染色体嵌合三体型 1 例*

黄家亮¹, 郭静¹, 黄金芬², 赵辉¹, 李炎炎¹, 甘桂春¹, 黄威祥¹, 吴汉锋^{1△}
广西壮族自治区贵港市妇幼保健院:1. 遗传实验室;2. 优生遗传科, 广西贵港 537100

关键词:染色体嵌合; 产前诊断; 基因组测序; 核型分析

中图法分类号:R714.55

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2022)17-2446-03

一个个体或该个体的某个组织含有两种或两种以上细胞系的现象称为嵌合,主要分为体细胞嵌合和生殖细胞嵌合。临床研究发现,胎儿和(或)胎盘存在嵌合均可造成胎儿生长、智力发育迟缓,以及可能引起多个器官组织畸形,而假性嵌合体则会干扰临床对胎儿预后的评估^[1]。所以不管何种嵌合对于产前检测的实验室人员和遗传咨询医师来说,需要明确诊断

to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests; some interesting findings since 2007 [J]. Immunohematology, 2014, 30(2):66.

[2] MCDONALD L, BRODIE R, MURPHY K, et al. Piperacillin-tazobactam drug-induced immune haemolysis in a case of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Transfus Med, 2019, 29(2):138-140.

[3] LEGER R M, ARNDT P A, GARRATTY G. How we investigate drug-induced immune hemolytic anemia [J]. Immunohematology, 2014, 30(2):85-94.

[4] 董林, 包进, 徐菲, 等. 血浆及红细胞中三种常用 β -内酰胺类抗生素的药物性抗体检测 [J]. 山东医药, 2020, 60(20):29-32.

[5] RENARD D, ROSSELET A. Drug-induced hemolytic anemia: pharmacological aspects [J]. Transfus Clin Biol, 2017, 24(3):110-114.

[6] 黄瑛, 林志, 李波. 药物诱导性自身免疫性疾病研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(19):28-33.

[7] 杨讯, 郑章芳, 韩海心, 等. 血浆及红细胞中哌拉西林他唑巴坦钠及头孢哌酮钠舒巴坦钠相关药物抗体的检测 [J]. 实验与检验医学, 2020, 39(3):700-702.

[8] 阳子骥, 莫柱宁, 焦伟, 等. 哌拉西林他唑巴坦钠诱导免疫性溶血反应的研究 [J]. 中国临床新医学, 2018, 11(12):57-59.

[9] ARNDT P A, LEGER R M, GARRATTY G. Serologic characteristics of ceftriaxone antibodies in 25 patients with drug-induced immune hemolytic anemia (CME) [J]. Transfusion, 2012, 52(3):602-612.

(收稿日期:2021-12-26 修回日期:2022-04-19)

* 基金项目:贵港市科学技术局自筹经费科研项目(贵科攻 2100007)。

△ 通信作者, E-mail:302806790@qq.com。