

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.040

阿莫西林药物抗体致免疫性溶血性贫血分析:附 1 例报道*

马思飞,邹 昕,虞 茜,杨红梅[△]

江苏省常州市中心血站/江苏省常州市临床输血重点专科实验室,江苏常州 213000

关键词:阿莫西林药物抗体; 贫血; 微柱凝胶法; 诺氏评分
中图分类号:R969 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2023)21-3260-03

药物诱导的免疫性溶血性贫血(DIIHA)是一种比较少见、但与药物应用关系极其密切的并发症。临床上,患者常因静脉注射或口服某种药物,刺激机体产生药物抗体,导致患者出现高热、关节疼痛、血尿等症状,并且常伴有不明原因贫血^[1],且红细胞输注无效。有研究统计,自 1953 年首次报道以来,已经发现 140 余种药物可以引起 DIIHA^[2],但 DIIHA 的发生易与温抗体型自身免疫性溶血性贫血混淆,出现误诊、漏诊等情况,发病率可能被低估,但一旦出现 DIIHA,患者如不及时停药,红细胞可能输注无效,重者危及患者生命安全。在疑似 DIIHA 的情况下,应考虑以下几个方面:病史、体征、药物类型、药物起始时间、给药措施及溶血特征等(血管外或血管内溶血)^[3]。目前,关于药物性抗体的常规检测尚未在临床或采供血机构开展。

阿莫西林作为临床上常用的半合成青霉素类药物,属于广谱 β -内酰胺类抗生素^[4],可直接作用于细菌细胞壁,是临床上抗感染的优选药物,在呼吸系统、泌尿系统和消化道感染疾病中起到良好的治疗效果。随着阿莫西林等抗生素在临床的大量应用,许多病菌产生耐药性,并伴随不良反应。在送检至常州市中心血站输血研究室的标本中,笔者发现了 1 例使用药物后出现血红蛋白下降等不良反应的患者,经研究,鉴定为阿莫西林药物抗体导致 DIIHA,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,男,87 岁,既往无药物过敏史及贫血史。2022 年 9 月 18 日因急性心力衰竭、心源性休克入当地三甲医院 ICU 治疗,1 d 后出现发热($>38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$)、寒战、呼吸加深加快;存在脓毒血症,实验室检测结果显示白细胞计数升高、血浆降钙素原水平升高;同时患者存在咳嗽、胸闷、气喘等呼吸道症状,CT 检查结果显示患者肺部感染;尿常规显示患者并发泌尿道感染。予以阿莫西林 0.5 g (每 8 小时一次)持续抗感染治疗,4 d 后患者出现持续低热、贫血貌,此时血常规显示:患者红细胞(RBC) $2.75\times 10^{12}/\text{L}$ 、血红蛋白(Hb) 64 g/L ,提示存在中度贫血,总胆红素(TB)正常,血小板(PLT) $225\times 10^9/\text{L}$ 。于同年 9 月 24 日输

注悬浮少白细胞红细胞 1.5 U 及血浆 400 mL 以改善贫血症状。同年 9 月 25 日至 10 月 10 日患者血常规提示:Hb 和 RBC 水平仍下降,于同年 10 月 10 日输注洗涤红细胞继续改善贫血症状。输血后患者血常规显示:RBC 下降至 $2\times 10^{12}/\text{L}$ 、Hb 下降至 59 g/L 、PLT 降至 $64\times 10^9/\text{L}$,患者出现乏力、嗜睡、倦怠,偶尔昏迷等神经症状,且同时出现巩膜及皮肤黄染、血红蛋白尿,临床考虑该患者出现不明原因溶血性贫血,送全血标本至常州市中心血站输血研究室进行 Coombs 试验及其他相关检测。

1.2 试剂与仪器

1.2.1 试剂 阿莫西林抗体检测试剂卡(批号 20220906)、阿莫西林药物处理红细胞(批号 221008)、非阿莫西林药物处理红细胞(批号 221008)、阿莫西林抗体阳性对照(批号 20221008)、阿莫西林抗体阴性对照(批号 20221008)及抗人球蛋白检测卡(抗 IgG、C3d)(批号 20220135)均购自江苏中济万泰生物医药有限公司;广谱抗人球蛋白卡(批号 10220103)购自上海润普生物技术有限公司;抗人球蛋白检测试剂盒(抗 IgG、C3d)(批号 20215001)、抗 IgG(批号 20215103)及抗 C3d(批号 20225201)购自上海血液生物医药有限责任公司;不规则抗体筛选细胞(批号 702219)购自匈牙利 REAGENS 公司。生理盐水购自山东威高药业股份有限公司。

1.2.2 仪器 日本久保田 KA-2200 型血清学专用离心机、长春博研 FYQ 型试剂卡孵育器、上海润普 TXK4 医用离心机。

1.3 方法

1.3.1 直接抗人球蛋白试验(DAT) 取患者红细胞用生理盐水洗涤后配成 $2.0\%\sim 5.0\%$ 红细胞悬液。试管法确定抗人球蛋白分型;取红细胞经生理盐水洗涤,配置成 $0.8\%\sim 1.0\%$ 的红细胞悬液,加入抗人球蛋白检测卡(抗 IgG、C3d)中,每孔 $50\text{ }\mu\text{L}$,离心,观察结果并记录。

1.3.2 不规则抗体筛查试验 取适量抗筛细胞 I、II、III 与患者血清分别加入凝胶卡内,混匀, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 15 min ,梯度离心(900 r/min , 2 min ; $1\text{ }500\text{ r/min}$,

* 基金项目:江苏省常州市中心血站站级课题(xz202204)。

[△] 通信作者, E-mail: yhmei83@126.com。

3 min),观察结果并记录。

1.3.3 阿莫西林药物抗体检测 取阿莫西林药物抗体检测试剂卡,待检患者样本标记 4 孔(分别为 I、II、III、IV);向 I、II、III 孔中加入阿莫西林处理红细胞各 25 μ L,向 IV 孔加入非阿莫西林处理红细胞 25 μ L;向 I 孔和 IV 孔中分别加入待检样本血浆 50 μ L,II 孔加入阳性对照液 50 μ L,III 孔中加入阴性对照液 50 μ L。混匀,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h;离心,观察结果并记录。结果解读见表 1。

表 1 阿莫西林药物抗体检测结果解读

患者血浆+阿莫西林 处理红细胞	阳性对照+阿莫西林 处理红细胞	阴性对照+阿莫西林 处理红细胞	患者血浆+非阿莫西林 处理红细胞	结果解释
+	+	0	0	存在阿莫西林抗体
+ / 0	+	0	+	存在红细胞特异性抗原对应抗体
0	+	0	0	不存在阿莫西林抗体
0	0	0	0	试验失败

注: + 表示阳性, 0 表示阴性。

表 2 基于诺凡药物不良反应概率表的调查表

问题	是	否	未知
1. 以前是否有关于该反应的结论性报告?	+1	0	0
2. 服用可疑药物后是否发生了不良事件?	+2	0	0
3. 停药或使用特定拮抗剂后不良反应是否改善?	+1	0	0
4. 重新给药后, 不良反应是否再次出现?	+1	0	0
5. 是否有其他原因(药物影响除外)可能自己引起反应?	-1	+2	0
6. 服用安慰剂后反应是否再次出现?	-1	+1	0
7. 在血液(或其他体液)中检测到的药物浓度是否已知有毒性?	+1	0	0
8. 剂量增加时反应是否更严重, 剂量减少时反应是否更轻?	+1	0	0
9. 患者在以前接触过相同或类似的药物后是否有类似的反应?	-1	1	0
10. 不良事件是否有客观证据证实?	+1	0	0

* 注: 总分值 ≥ 9 分,表明因果关系为肯定;总分值 5~8 分,表明该药物与不良反应的因果关系为“很可能有关”,即具有客观证据或定量检测结果支持;总分值 1~4 分为可能有关;总分值 ≤ 0 分为可疑。

1.3.6 临床回访 电话回访临床及随访患者,记录患者后续情况进展。

2 结 果

2.1 DAT 结果 试管法患者 DAT 为弱阳性(1+)、IgG 弱阳性(1+)及 C3d 阴性。微柱凝胶法 DAT 显示 IgG 为弱阳性(1+),C3d 阴性。

2.2 不规则抗体筛查试验结果 患者输血前后抗体筛查试验均为阴性,排除血型意外抗体导致试验结果假阳性的可能。自身对照为弱阳性(1+w)。

2.3 阿莫西林药物抗体检测结果 该例患者血浆阿莫西林药物性抗体呈阳性,其中第 I 孔:患者血浆+阿莫西林处理红细胞(4+w);第 II 孔:阳性对照+阿莫西林处理红细胞(4+);第 III 孔:阴性对照+阿莫西林处理红细胞(0);第 IV 孔:患者血浆+非阿莫西林处理红细胞(0)。

2.4 药物抗体效价测定结果 该例患者最高抗体效价达 128,对照组为阴性。

2.5 诺氏评分量表评估药物不良反应的问卷调查结

1.3.4 药物抗体效价测定 用生理盐水将患者血清/血浆进行倍比稀释。先在卡内依次加入阿莫西林药物处理红细胞(前)、非阿莫西林药物处理红细胞[作为对照组(后)]25 μ L,然后加入稀释后的血清/血浆 50 μ L,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h,离心,观察结果并记录。

1.3.5 药物不良反应概率的问卷调查 通过诺氏量表(不良反应与药物有关的概率)对是否由所使用药物诱导的抗体导致溶血的概率进行评分,见表 2。

果 该病例患者评分 8 分。

2.6 临床指标检测结果 患者住院后只用阿莫西林一种抗生素治疗,出现贫血加重、巩膜及皮肤黄染、血红蛋白尿等。笔者检出阿莫西林药物抗体的存在,与临床沟通后,该患者于 10 月 14 日停用阿莫西林,后改用阿奇霉素。3 周后进行随访,取患者血液样本再次检测,此时试验结果显示 DAT 为阴性,阿莫西林药物抗体消失,且红细胞输注可明显改善贫血指征。

3 讨 论

DIIHA 的诊断需要明确的溶血性贫血表现^[5],且与给药时间、用药后 DAT 阳性及停药后患者血清血液学反应减弱均有明确时间关系^[6],因此根据临床给予的患者信息及笔者实验室检测结果,该患者存在免疫性贫血、DAT 阳性、有阿莫西林药物抗体及停药后贫血状况逐渐恢复等特征,证实患者为 DIIHA。通常来讲,贫血的 2 个主要原因是骨髓抑制导致红细胞生成不足和各种原因导致的红细胞过度破坏,而药物抗体引起的贫血原因属于后者。

目前,已经报道有 130 余种药物可导致药物性溶血,包括抗生素、 β -内酰胺类抗菌药物、非甾体类抗炎药物、止痛药及中成药等 12 种不同类型的药物,产生机制包括:(1)半抗原机制;(2)免疫复合物机制;(3)自身抗体机制;(4)非免疫吸附机制^[7]。阿莫西林属于青霉素类药物,是 β -内酰胺类抗菌药物^[8],用于治疗溶血链球菌、肺炎链球菌、葡萄球菌所引起的呼吸道感染、泌尿生殖系统感染及皮肤软组织感染等。

本研究报告的病例,出现发热、贫血貌,巩膜及皮肤黄染、血红蛋白尿、嗜睡;RBC、Hb、PLT 水平极度降低。患者输血前后不规则抗体筛查均为阴性,根据临床反馈配血结果,排除由输血引起的溶血反应;实验室 DAT 和自身对照为阳性,可确定患者红细胞上有某种抗体结合(由于缺少试剂等原因,遗憾未能进行该患者红细胞放散试验)。患者无相关血液及免疫性疾病病史,入院时未显贫血貌,通过诺氏药物不良反应概率表^[9]评分为 8 分,说明由阿莫西林药物引起的反应为“很有可能”,结合患者发生溶血性贫血反应是在使用该药物后,初步怀疑为 DIIHA,通过微柱凝胶法结合药物致敏红细胞技术进行药物抗体检测后,确定该患者为 DIIHA,药物抗体效价为 128,建议停用阿莫西林。阿莫西林作为半抗原可与红细胞牢固结合,从半抗原转化为完全抗原,刺激患者机体产生抗体,活化的红细胞吸附抗体,并诱发抗体破坏红细胞。针对此类抗原产生的抗体多数为 IgG 类。此外,有研究显示非免疫蛋白吸附到红细胞膜表面的现象存在于多种药物的作用机制中(不排除阿莫西林)^[10],尽管这些蛋白并不是针对药物或红细胞的抗体,但被吸附的蛋白可以与巨噬细胞受体反应,导致红细胞破坏^[2]。

DIIHA 的治疗原则是停止使用可疑药物,在一些严重病例中可能需要输血和血浆置换。目前对于药物抗体的检测仍存在技术盲区,即尚未发现有效的预防措施,只能通过指导临床分析溶血性贫血原因与药物抗体之间的联系,避免抗生素滥用来降低药物抗体的发生率。本研究提示如果临床在使用青霉素类药物或其他抗生素治疗时出现贫血加重现象应引起警

惕,诊断时应优先考虑抗生素药物抗体诱发的贫血,及时停用相关药物,避免出现严重不良后果。

参考文献

- [1] 杨启修,赵俸涌,李勤,等. β -内酰胺类抗生素药物促进红细胞的老化清除可能会恶化药物诱发的免疫溶血性贫血[J]. 中国输血杂志,2022,35(9):904-907.
- [2] GARRATTY G. Immune hemolytic anemia caused by drugs[J]. Expert Opin Drug Saf,2012,11(4):635-642.
- [3] LU H,WANG N,WANG P,et al. Case report:first case of pemetrexed plus cisplatin-induced immune hemolytic anemia in a patient with lung adenocarcinoma[J]. Fron Med,2022,9:917485.
- [4] 付云,徐婷婷. 头孢曲松钠联合阿莫西林在细菌性肠炎患儿中的应用效果研究[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志,2022,6(2):139-141.
- [5] WU Y,WU Y,JI Y,et al. Case report:oral cimetidine administration causes drug-induced immune hemolytic anemia by eliciting the production of cimetidine-dependent antibodies and drug-independent non-specific antibodies[J]. Front Med,2021,8:723167.
- [6] WU Y,WU Y,JI Y,et al. Case report:drug-induced immune haemolytic anaemia caused by cefoperazone-tazobactam/sulbactam combination therapy[J]. Front Med,2021,8:697192.
- [7] 秦丹,马王丹,周华友. 一例头孢曲松药物性抗体导致溶血危象的识别与检测[J]. 中国输血杂志,2022,35(1):105-107.
- [8] 唐聪海,林达义,林艺璇,等. 左氧氟沙星诱导急性溶血性贫血的诊治:附 1 例报告[J]. 中国输血杂志,2021,34(4):392-395.
- [9] NARANJO C A,BUSTO U,SELLERS E M. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther,1981,30(2):239-45.
- [10] NGUYEN T N,MAENULEIN E,FIHMAN V,et al. Serologic characteristics of oxaliplatin antibodies in 15 patients with drug-induced immune hemolytic anemia[J]. Transfusion,2021,61(5):1609-1616.

(收稿日期:2023-02-15 修回日期:2023-09-08)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.041

苏尔加分枝杆菌肺病感染 1 例诊断报道

孙义军¹,劳海黎¹,刘观斌¹,高德杰²,王 建¹,张国翠¹

山东省滨州市中心医院:1. 检验科;2. 感染性疾病科,山东滨州 251700

关键词:分枝杆菌感染; 肺疾病; 鉴别诊断

中图法分类号:R563.1

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2023)21-3262-03

非结核分枝杆菌(NTM)肺部感染呈上升趋势^[1],NTM 肺部感染较为常见的菌种有胞内分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌和鸟分枝杆菌等^[2-4]。苏尔加分

枝杆菌也是 NTM 的一种类型,属于 II 群暗产色菌。据国内研究报道,苏尔加分枝杆菌临床分离率较低^[5-8],是一种罕见的分枝杆菌,可导致肺部感染或皮