

• 不良反应 •

头孢曲松钠致儿童自身免疫性溶血性贫血 3 例

刘 艳, 张碧丽*

天津市儿童医院 肾内科, 天津 300074

摘 要: 3 例患儿在静滴头孢曲松钠后出现极重度贫血、酱油色尿、网织红细胞比例明显增高、高胆红素血症等症状, 血 Coombs 试验阳性支持自身免疫性溶血性贫血。停用头孢曲松钠、输注洗涤红细胞、应用肾上腺皮质激素等治疗后病情得到控制, 症状缓解。提醒临床医师使用头孢曲松钠时应警惕出现急性溶血的不良反应。

关键词: 头孢曲松钠; 不良反应; 自身免疫病; 溶血性贫血

中图分类号: R994.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2011)01-0072-02

Ceftriaxone sodium induced autoimmune hemolytic anemia in three children cases

LIU Yan, ZHANG Bi-li

Department of Nephrology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

Key words: Ceftriaxone sodium; adverse reaction; autoimmune disease; hemolytic anemia

头孢曲松钠为第三代半合成头孢菌素类抗生素, 具有广谱、高效与长效、耐酶、不良反应少等优点, 在儿科重症感染中的应用较广。其不良反应多为过敏反应、菌群失调、假性胆结石, 溶血性贫血则少见。天津市儿童医院于 2008 年 7 月—2009 年 4 月收治的 3 例患儿, 静滴头孢曲松钠后出现自身免疫性溶血性贫血, 均表现为极重度贫血、酱油色尿、网织红细胞比例明显增多、高胆红素血症, 血 Coombs 试验阳性支持自身免疫性溶血性贫血。停用头孢曲松钠, 经输注洗涤红细胞、肾上腺皮质激素等治疗后病情得到控制, 症状缓解。

1 病例

病例 1: 男性, 2 岁, 体质量 10 kg, 因“发热 2 d”入院。入院前在他院曾连续输液 5 d (具体用药及用量不详), 输液第 3 天出现皮肤轻度黄染。来我院就诊查血色素为 79 g/L, 将头孢曲松钠 0.75 g 加至 5% 葡萄糖溶液 100 mL 给患儿静滴。给药 30 min 后患儿出现精神萎靡、反应差、皮肤苍黄、脉搏无力、呼吸表浅等症状, 血压降至 60/40 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。随之停用头孢曲松钠, 气管插管, 机械通气, 静滴多巴胺 4 μg/(kg·min) 升

压治疗。复查血常规: 血色素 (Hb) 17 g/L, 红细胞平均体积 (MCV) 91.3 fL, 平均红细胞血红蛋白量 (MCH) 29.6 pg, 平均红细胞血红蛋白水平 (MCHC) 324 g/L, 白细胞 (WBC) $3.38 \times 10^{10}/L$, 血小板 (PLT) $1.17 \times 10^{11}/L$, 网织红细胞 (Ret) 5.4%; 4 h 后血压升至正常, 排酱油色尿 1 次。尿常规: 蛋白 (PRO) 3+, 潜血 (BLD) 3+, 镜检红细胞 (RBC) 2~3/HP; 血气分析: 剩余碱 (BE) 为 -17.6 mmol/L, HCO_3^- 6.2 mmol/L, pH 7.292, 血 Coombs 试验强阳性, 血乳酸脱氢酶 (LDH) 747 U/L, 总胆红素 (TIBL) 19.32 μmol/L, 直接胆红素 (DBIL) 5.47 μmol/L, 间接胆红素 (IBIL) 13.85 μmol/L, α-羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 669 U/L, 尿素氮 (Urea) 11.3 mmol/L, 肌酐 (Cr) 6.7 μmol/L。诊断为自身免疫性溶血性贫血。静脉给予地塞米松 4 mg, 输洗涤红细胞 1 U, 并进行纠酸补液对症治疗, 患儿病情平稳, 连续 3 d 静脉滴注甲泼尼龙 300 mg 以抑制免疫反应, 后改为口服泼尼松 10 mg, 每天 2 次。于入院第 2 天停用呼吸机, 第 3 天尿色转黄, 面色好转, 1 周后复查 Hb 为 94 g/L, Ret 为 7.2%, 出院随诊。嘱禁用头孢曲松。

收稿日期: 2010-08-09

*通讯作者 张碧丽, 天津市儿童医院肾内科主任, 研究方向为小儿肾脏病学。Tel: (022) 58914701 E-mail: zhangbili218@163.com

病例2: 男性, 3岁, 体质量10 kg, 既往有癫痫病史, 口服德巴金2年, 因“发热4 d”入院。入院前在他院连续输头孢曲松钠3 d(具体用量不详), 期间未发现面色改变。来我院就诊后查血常规: Hb为73 g/L。将头孢曲松钠0.75 g加至5%葡萄糖溶液100 mL给患儿静滴, 10 min后出现与病例1相同症状, 血压50/30 mmHg, 复查血常规Hb 17 g/L, MCV 82.4 fL, MCH 33.3 pg, MCHC 405 g/L, WBC $2.2 \times 10^{10}/L$, PLT $1.67 \times 10^{11}/L$, Ret 4.54%; 血Coombs试验阳性, 诊断为自身免疫性溶血性贫血。停用头孢曲松钠, 静滴地塞米松4 mg, 并进行升压、输注洗涤红细胞等治疗。住院24 h溶血尚未控制, 家属放弃治疗。

病例3: 男性, 9个月, 体质量8 kg, 因“间断发热5 d”入院。在他院曾接受头孢类抗生素治疗4 d(具体用药及用量不详), 自第2天出现面色苍黄症状, 逐渐加重。来我院就诊时查Hb 62 g/L, 将头孢曲松钠0.8 g加至5%葡萄糖溶液100 mL给予患儿静滴。给药后20 min出现精神萎靡、反应差、皮肤苍黄等症状, 复查血常规Hb 27 g/L, MCV 90.3 fL、MCH 28.6 pg、MCHC 313 g/L、WBC $3.71 \times 10^{10}/L$ 、PLT $2.34 \times 10^{11}/L$ 、Ret 4.5%, 尿常规PRO 2+、BLD 3+、RBC 2~8/HP, 生化检查LDH 721 U/L、TIBL 23.08 $\mu\text{mol}/L$ 、DBIL 6.16 $\mu\text{mol}/L$ 、IBIL 16.93 $\mu\text{mol}/L$ 、Urea 9.7 mmol/L、Cr 22.4 $\mu\text{mol}/L$, 血气分析: BE -17.6 mmol/L、pH 7.292、BE -16.4 mmol/L、 HCO_3^- 9.5 mmol/L、pH 7.185, 血Coombs试验强阳性, 诊断为自身免疫性溶血性贫血。停用头孢曲松钠, 予甲泼尼龙30 mg/(kg·d)静脉点滴冲击治疗3 d, 后改为口服甲泼尼龙, 每次4 mg, 每日3次, 输洗涤红细胞1 U, 碱化尿液, 纠酸对症治疗。入院第3天尿色黄清, 面色好转。第8天复查血常规好转: Hb 111 g/L、Ret 16.61%, 出院, 门诊随诊。

2 讨论

3例患儿均为男童, 在我院静滴头孢曲松钠之前均在他院进行过输液治疗, 1例使用过头孢曲松钠, 1例使用过头孢类抗生素, 1例用药不详。根据就诊我院当天的血常规可以推断, 在他院输液过程中可能已经出现了轻度的溶血反应, 但未引起重视。3例患儿均在头孢曲松钠皮试阴性后应用该药

出现严重的溶血反应: 极重度贫血、酱油色尿、网织红细胞比例明显增高、血Coombs试验阳性、高胆红素血症等, 均支持自身免疫性溶血性贫血诊断。停用头孢曲松钠后2例病情好转, 未再反复, 支持溶血反应由头孢曲松钠引起的判断。头孢曲松钠系第3代头孢菌素, 作为半抗原, 可与RBC膜及血清内蛋白质形成全抗原, 所产生的抗体与吸附在RBC膜上的药物发生反应, 可导致红细胞破坏, 引起溶血。Lascari等^[1]曾报道1例慢性白血病5岁男孩在间断接受头孢曲松钠治疗后发生广泛性溶血而死亡, 患者在给以头孢曲松钠前的红细胞抗蛋白试验为阴性, 而死后抗体为强阳性, 表明这种致命的溶血是由于头孢曲松钠引起的。近年来报道的临床应用头孢曲松钠不良反应较多, 如胆汁淤积、假性胆结石、剥脱性皮炎、急性喉头水肿、间质性肾炎、菌群失调、精神障碍、中性粒细胞减少症、过敏性休克等^[2], 而溶血性贫血罕见。溶血性贫血严重者可引起急性溶血性肾衰竭及致命性溶血。上述3例溶血性贫血不良反应提示: 1) 对血常规提示贫血的患儿应注意有无用药史, 尤其是青霉素类、三代头孢菌素类(头孢噻肟钠、头孢曲松钠)、利福平等, 避免继续用药加重贫血, 甚至出现致命性溶血; 2) 头孢曲松钠所致溶血性贫血既可发生在首次用药后, 也可出现在多次用药后, 3例患儿中1例明确出现在用药第4天, 2例在他院已静滴抗生素治疗, 不排除使用同一种药物的可能。尽管患者在我院使用头孢曲松钠前皮试均阴性, 但仍然出现了严重的溶血反应, 故用药过程中应严密观察患儿体征, 一旦出现不良反应应立即停药。并嘱咐患儿家属以后禁止使用该药品。3) 发生溶血反应后应立即予肾上腺皮质激素抑制巨噬细胞吞噬包被有自身抗体的红细胞, 干扰巨噬细胞膜的Fc受体的表达和功能, 减少红细胞膜与抗体结合, 减少自身抗体的生成^[3]。并输注洗涤红细胞纠正贫血。

参考文献

- [1] Lascari A D, Amyot K. Fatal hemolysis caused by ceftriaxone [J]. *J Pediatr*, 1995, 126(5Pt1): 816-817.
- [2] 杜丽娟, 乔瑞云. 头孢曲松钠致过敏性休克1例救治与护理 [J]. *中华实用中西医杂志*, 2006, 19(12): 1461.
- [3] 胡亚美. 实用儿科学. [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.