

· 案例分析 ·

头孢吡肟致凝血功能异常 1 例并文献复习*

吕敬龙¹, 陈永平^{1△}, 肖青², 张榜硕¹

(1. 重庆三峡中心医院血液科 404000; 2. 重庆医科大学附属第一医院血液科 400416)

关键词: 头孢吡肟; 不良反应; 凝血功能异常

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.067 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2016)13-1902-02

头孢吡肟为第 4 代注射用头孢菌素, 其因抗菌谱广、抗菌活性强及耐受性好, 被广泛用于治疗呼吸系统、胆道及泌尿系统等感染性疾病^[1]。既往有关头孢吡肟不良反应的文献报道主要以神经系统损害为主, 其次为消化系统和皮肤组织, 而对凝血功能的影响报道甚少^[2]。本文回顾分析 1 例头孢吡肟导致患者凝血功能异常的诊治经过并复习相关文献, 以阐述头孢吡肟致血液系统不良反应的现状和特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者女, 28 岁, 李某某, 因“全身瘀斑、瘀点伴牙龈渗血 2 d”于 2014 年 8 月 11 日收住本科。患者入院前 1 周因胆囊炎就诊当地县人民医院, 相关辅查结果显示, 血常规示白细胞 $12.3 \times 10^9/L$, 红细胞 $4.18 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 126 g/L, 血小板 $205 \times 10^9/L$; 肝功能正常; 凝血象示凝血酶原时间 13.6 s, 活化部分凝血活酶时间 24.9 s, 纤维蛋白原 3.15 g/L, 凝血活酶时间 16.7 s, D-二聚体定量 1.04 mg/L; 红细胞沉降率 40 mm/h; 超敏 C 反应蛋白 23 mg/L; 腹部彩超示胆囊结石并胆囊炎; 尿淀粉酶及脂肪酶均在正常值范围。诊断胆囊炎。治疗上予以输注头孢吡肟(深圳信立泰药业有限公司, 批号: CG20140702) 2 g bid, 4 d 后患者胆囊炎症状得到控制, 复查相关指标提示病情好转并准备出院。输注头孢吡肟第 5 天患者全身出现瘀斑、瘀点, 同时伴牙龈渗血, 即行血常规、凝血象检查, 血常规示白细胞 $9.2 \times 10^9/L$, 红细胞 $4.08 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 122 g/L, 血小板 $203 \times 10^9/L$; 凝血象示凝血酶原时间 133.2 s, 活化部分凝血活酶时间 120.1 s, 纤维蛋白原 2.89 g/L, 凝血活酶时间 18.7 s, D-二聚体定量 1.51 mg/L。考虑凝血功能异常, 予以止血等相关对症支持治疗(此时头孢吡肟仍在继续使用), 症状未见明显好转, 遂于第 7 天转入本院血液科。患者此次起病来精神、食欲、睡眠欠佳, 大小便可。既往史: 曾行剖腹产手术, 否认肝炎、结核、药物过敏史。入院时最近 1 次月经结束时间为 2014 年 8 月 1 日。体格检查: 体温 $37.1^\circ C$, 脉搏 117 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 106/84 mm Hg。体型中等, 意识清楚, 全身有散在瘀斑、瘀点, 压之不褪色; 口腔牙龈有渗血, 无血泡, 扁桃体无充血, 甲状腺不肿大; 心肺听诊未见明显异常; 腹肌软, 墨菲征(±), 肝脾肋下未触及, 移动性浊音阴性; 双下肢无水肿。相关辅查: 血常规示白细胞 $6.8 \times 10^9/L$, 中性粒细胞数 $4.82 \times 10^9/L$, 红细胞 $4.21 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 115 g/L, 血小板 $197 \times 10^9/L$; 凝血象示凝血酶原时间 179.6 s, 活化部分凝血活酶时间 146.9 s, 纤维蛋白原 3.05 g/

L, 凝血活酶时间 16.4 s, D-二聚体定量 1.23 mg/L; 血浆凝血因子活性示凝血因子 IX 3.7(%), 凝血因子 X 1.0(%), 凝血因子 II 2.3(%), 凝血因子 VII 1.0(%); 自身抗体谱、肝肾功能、免疫生化、癌谱、大小便等相关检查均未见明显异常; 胸片示右侧肋膈角浅钝, 心、肺未见明显异常; 心电图基本正常; 腹部彩超示胆囊腔内点状强回声, 胆囊壁不光滑。结合病史及辅查资料, 患者诊断凝血功能异常(凝血因子 II、VII、IX、X 缺乏), 头孢吡肟所致可能性大。给予输注血浆和补充维生素 K1 等相关对症支持治疗(此时头孢吡肟已停用), 3 d 后复查凝血象示凝血酶原时间 17.4 s, 活化部分凝血活酶时间 36.4 s, 纤维蛋白原 2.49 g/L, 凝血活酶时间 16.6 s; 同时淤斑、瘀斑逐渐变淡消退, 口腔渗血完全停止。入院后第 5 天复查凝血象示各项指标值均在正常范围, 血浆凝血因子活性示凝血因子 IX 131.8(%), 凝血因子 X 48.1(%), 凝血因子 II 84.2(%), 凝血因子 VII 100.7(%)。治疗 1 周后患者好转出院, 2 周后门诊随访相关指标均在正常值范围。

2 讨论

本例患者因胆囊炎使用头孢吡肟, 5 d 后出现淤斑、瘀点及凝血功能异常, 经停药、输注血浆及补充维生素 K1 等相关对症支持治疗, 症状快速好转且未复发。既往无血液系统疾病及肝脏疾病病史, 无血管内皮细胞广泛受损诱发弥散性血管内凝血的基础疾病存在, 未服用抗凝药及其他可能引起凝血功能障碍的药物。考虑头孢吡肟致凝血功能异常。凝血功能障碍是头孢吡肟不良反应中最严重的一种血液学毒性反应, 目前有关该药血液学不良反应的现状和特点均无系统性阐述。为此, 本文对检索到的相关文献(检索时间从建库至 2015 年 6 月, 检索数据库包括中国期刊全文数据库、万方数据库、美国国立医学图书馆和 PubMed; 关键词为“头孢吡肟”、“不良反应”、“cefepime”、“Adverse Reactions”)进行归纳分析如下: (1) 头孢吡肟致血液学不良反应发生特点为血液学不良反应, 以中性粒细胞减少多见, 其发生时间窗一般在用药治疗的 17~30 d; 少有溶血发生, 多在用药内 1 周出现; 凝血功能异常 1 例, 其发生时间为用药后第 3 天, 这与本例患者第 5 天出现时间大致相符; 另上述不良反应高发年龄段为 40~75 岁, 与男女性别关联性不显著^[3-5]。(2) 为避免或降低头孢吡肟致血液系统不良反应, 在使用头孢吡肟时, 除仔细询问患者的用药史和过敏史、选择适宜的剂量和溶媒外, 年龄和肾脏功能亦是用药需考虑的重要因素; 同时密切检测血常规、Coombs 试验、凝血象及凝血因

* 基金项目: 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金(cfhpc20132128)。

△ 通讯作者, E-mail: 13608388377@163.com。

子,特别是在上述指标发生异常的高发时间段。在临床工作上,一旦发现使用头孢吡肟患者出现中性粒细胞减少、溶血及出血时,除考虑基础疾病演变外,需警惕头孢吡肟的血液学不良反应。如疑似头孢吡肟所致,需立即停药,同时予以对应处理(中性粒细胞减少症停用头孢吡肟后血细胞计数多数可自行恢复正常;溶血发生时可输注洗涤红细胞,必要时考虑使用激素和丙种球蛋白;出血时予以止血,同时输注血浆和补充维生素 K1)。(3)病因学家认为头孢吡肟致中性粒细胞减少最可能的机制是细胞免疫介导的杀伤作用,当然也不排除药物对骨髓细胞的毒性抑制作用。免疫性溶血的发生主要是因为药物的吸附作用、药物依赖性抗体的产生及自身免疫诱导作用的综合性结果^[6]。2013 年刘冬梅等^[5]在个案报道中提及头孢吡肟致凝血功能异常与患者年龄大、肾功能减退及维生素 K 合成障碍有关,但本例报道为年轻女性患者,肾功能及尿常规均未见明显异常,考虑与维生素 K 合成障碍关系大,且患者凝血因子 II、VII、IX、X 减少亦是有力的佐证,而抑制肠道菌群合成维生素 K2 和干扰凝血因子在肝脏内羧化可能是其致凝血因子活性降低的主要原因^[7]。至于其确切的机制仍有待更多的临床报道和深入的基础研究。

综上所述,头孢吡肟在个体中的不良反应存在差异性,但只要严格控制使用,正确选择适应证和用药人群,同时加强用药监测和积极应对用药中出现的不良反应,其仍是安全、有效

• 案例分析 •

甲硫咪唑致多关节炎 1 例报道

戴 敏¹, 霍 锐², 张 莹^{1△}

(1. 重庆市中医院风湿病科 400021; 2. 重庆市中医院重症医学科 400021)

关键词:甲硫咪唑; 甲亢; 多关节炎

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.068 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2016)13-18903-02

1 临床资料

患者,男,67 岁,因“间断多关节肿痛 10 d”于 2015 年 7 月 2 日入院。入院前 10 d 患者无明显诱因出现右手第 3 远端指间关节肿痛伴局部皮肤轻度发红、皮温稍高,未治疗,3 d 后自行缓解。后关节症状逐渐累及双肘关节、右腕关节、右手第 2 远端指间、左膝关节、右足第 2、5 趾跖关节,症状均能 1~3 d 后自行缓解,关节痛呈游走性。既往有阵发性心房颤动病史 9 余年,曾行两次心脏射频消融手术均失败,长期服用胺碘酮治疗,1 月余前因心率增快,查甲功提示 FT₃ 39.13 pmol/L、FT₄>100 pmol/L、TSH 0.017 mIU/L,甲状腺核素扫描提示:甲状腺两叶摄碘及摄碘功能显著降低,考虑桥本氏甲状腺? 胺碘酮所致甲状腺炎? 甲状腺彩超示:甲状腺增大,回声欠均匀。诊断药物性甲亢,遂停药胺碘酮,加服甲硫咪唑 10 mg,3 次/日治疗甲亢。有磺胺过敏史。查体:心肺及腹部查体未见明显异常,右腕关节、右手第 2 远端指间关节、右足第 5 趾跖关节压痛、肿胀、活动受限,无畸形关节。辅助检查:C 反应蛋白 12.5 mg/L,血沉 23 mm/H,抗甲状腺球蛋白抗体大于 500 IU/mL,抗甲状腺过氧化物酶抗体大于 1 300 IU/mL,核周型 ANCA

的抗菌药物。

参考文献

- [1] Bauer KA, West JE, O'Brien JM, et al. Extended-Infusion cefepime reduces mortality in patients with pseudomonas aeruginosa infections [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013, 57(7):2907-2912.
- [2] 黄享贞. 288 例盐酸头孢吡肟不良反应的临床分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2015, 21(2):246-248.
- [3] 胡扬, 刘水, 王兰, 等. 北京地区 2003~2013 年头孢吡肟不良反应分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12(6):20-26.
- [4] 李庆, 徐国华, 雷招宝, 等. 头孢吡的不良不良反应与合理应用[J]. *海峡药学*, 2011, 23(1):144-147.
- [5] 刘冬梅, 刘彦, 王翠英, 等. 头孢吡肟致凝血功能异常一例[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(2):903.
- [6] 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.
- [7] 徐兵. 101 例头孢吡肟不良反应中外文献分析[J]. *中国药业*, 2014, 23(7):49-50.

(收稿日期:2016-01-22 修回日期:2016-03-15)

(+), 抗髓过氧化物酶 ANCA(+); 三大常规、肝肾功能、甲状腺功能、免疫球蛋白、补体均正常, 类风湿因子、抗溶血性链球菌 O 抗原、抗环瓜氨酸肽抗体、自身抗体谱均阴性。甲状腺彩超: 甲状腺实质回声欠均质。入院后服用非甾体抗炎药洛索洛芬钠片 60 mg, 3 次/日, 关节仍持续游走性肿痛, 遂调整甲硫咪唑 10 mg, 2 次/日, 多关节肿痛逐渐好转, 无新发肿痛关节。10 d 后复查 C-反应蛋白 1.6 mg/L、血沉 10 mm/H, 甲状腺功能提示总三碘甲状腺原氨酸 0.77 nmol/L、促甲状腺素 7.87 mIU/L。半月后调整甲硫咪唑 15 mg, 1 次/日, 关节症状完全缓解, 停药非甾体抗炎药。后患者逐渐停药甲硫咪唑, 随访甲功尚可, 未再出现关节肿痛。

2 总 结

本例患者急性多关节游走性肿痛, 不伴发热、咽痛、咳嗽、尿频、尿急, 有药物过敏史, ESR、CRP 轻度升高, MPO-ANCA (+), RF(-), ANA(-), ASO(-), 尿酸正常范围, 近期服用甲硫咪唑。据症状需考虑以下疾病: 风湿热, 是一种易反复发作的全身性疾病, 典型的临床表现有关节游走性疼痛、心脏炎、边缘性红斑(环形红斑)、发热、毒血症等。该例患者仅有游走