

哌拉西林钠他唑巴坦钠诱导免疫性溶血性贫血一例

王 丽*, 杨俊林, 李艾玲, 蒋 韬

巴中市中医医院(巴中市巴州区人民医院)医学检验科, 四川 巴中

收稿日期: 2026年8月8日; 录用日期: 2026年9月9日; 发布日期: 2026年9月17日

摘 要

目的: 探讨哌拉西林钠他唑巴坦钠诱导免疫性溶血性贫血(drug-induced immune hemolytic anemia, DIIHA)的临床特征、血清学诊断及诊疗要点, 提高临床对该类药物不良反应的识别与处置能力。方法: 回顾性分析1例83岁男性患者因肺部感染使用哌拉西林钠他唑巴坦钠后发生免疫性溶血性贫血的临床资料, 包括病史、症状体征、实验室指标动态变化及治疗转归。同时采用经典抗人球蛋白法进行体外药物抗体试验, 验证药物依赖性抗体的存在及其免疫球蛋白类型。结果: 患者于首次使用哌拉西林钠他唑巴坦钠后第8天出现急性溶血, 停药并予糖皮质激素治疗后溶血缓解。后因临床需要再次使用该药, 第4天溶血迅速复发。体外药物抗体试验证实患者血浆中存在哌拉西林钠他唑巴坦钠依赖性的IgM及IgG型抗红细胞抗体。结论: 哌拉西林钠他唑巴坦钠可诱发免疫性溶血性贫血, 其诊断需结合用药时间链、血清学动态监测及体外药物抗体试验综合判断。临床使用该药期间应加强血液学监测, 一旦疑诊应立即停药并避免再次暴露。输血科在DIIHA的血清学诊断及输血时机决策中具有关键作用, 体外药物抗体试验是明确致敏药物的重要手段。

关键词

哌拉西林钠他唑巴坦钠, 免疫性溶血性贫血, 直接抗人球蛋白试验, 药品不良反应

A Case of Immune Hemolytic Anemia Induced by Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium

Li Wang*, Junlin Yang, Ailing Li, Tao Jiang

Department of Clinical Laboratory, Bazhong Hospital of Traditional Chinese Medicine (Bazhou District People's Hospital), Bazhong Sichuan

*第一作者。

文章引用: 王丽, 杨俊林, 李艾玲, 蒋韬. 哌拉西林钠他唑巴坦钠诱导免疫性溶血性贫血一例[J]. 药物资讯, 2026, 15(5): 505-514. DOI: 10.12677/pi.2026.155054

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics, serological diagnostic methods, and key management points of drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA) induced by piperacillin sodium and tazobactam sodium, thereby enhancing clinical recognition and management of this adverse drug reaction. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of an 83-year-old male patient who developed immune hemolytic anemia after receiving piperacillin sodium and tazobactam sodium for pulmonary infection, including medical history, symptoms and signs, dynamic changes in laboratory parameters, and treatment outcomes. Additionally, a classical anti-human immunoglobulin assay was performed to confirm the presence of drug-dependent antibodies and their immunoglobulin types. **Results:** The patient developed acute hemolysis on day 8 following initial administration of piperacillin sodium and tazobactam sodium; hemolysis resolved after discontinuation of the medication and glucocorticoid therapy. However, the drug was re-administered due to clinical necessity, leading to rapid hemolytic recurrence on day 4. In vitro antibody testing confirmed the presence of piperacillin sodium and tazobactam sodium-dependent IgM- and IgG-type anti-red blood cell antibodies in the plasma. **Conclusion:** Piperacillin sodium and tazobactam sodium can induce immune hemolytic anemia, and diagnosis requires comprehensive evaluation of the medication timeline, serological monitoring, and in vitro antibody testing. Hematologic surveillance should be intensified during clinical use; immediate discontinuation and avoidance of re-exposure are warranted upon suspected diagnosis. The transfusion department plays a critical role in serological diagnosis and transfusion decision-making for DIIHA, with in vitro antibody testing serving as a pivotal tool for identifying sensitizing agents.

Keywords

Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium, Immune Hemolytic Anemia, Direct Antihuman Globulin Test, Adverse Drug Reactions

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

药物诱导免疫性溶血性贫血(Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia, DIIHA)是指药物与组织蛋白结合成药物-蛋白复合物后,刺激机体产生针对该药物-蛋白复合物的特异性抗体,通过免疫反应引起红细胞加速破坏(溶血)超过骨髓代偿能力的血液系统溶血性疾病[1]。发生率低[2],易被忽视,但属于严重不良反应,延误诊治可危及生命[3]。多数发生在应用抗菌药物后1周[4]。深入了解DIIHA的发病机制、临床表现及诊断指标,对临床合理用药,挽救生命至关重要。本研究通过回顾临床病例、实验室关键指标,结合体外药物抗体实验,明确患者为哌拉西林钠他唑巴坦钠诱发的DIIHA,为临床识别此类不良反应提供思路、优化用药提供参考。

2. 材料与方法

2.1. 临床资料

1. 一般情况

患者，男，83岁，农民，反复咳嗽气喘半年，无明显诱因再次出现咳嗽咳痰症状，7月14日门诊以“肺部感染”收入我院治疗。

2. 既往病史

患者高血压病及糖尿病4余年，4年前因中风行开颅手术，术后遗留肢体功能障碍及言语障碍，长期卧床，有输血史，既往反复多次住院，有哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢哌酮舒巴坦等抗菌药物暴露史。

3. 入院检查

查体：T：36.7℃，P：101次/分，R：20次/分，BP：119/79 mmHg。

专科检查：患者神志清楚，不能发音，呈血管性痴呆状，对言语及疼痛刺激有反应。全身皮肤黏膜无黄染，浅表淋巴结未触及肿大，口唇无发绀。

入院辅助检查 Hb 122 g·L⁻¹；PCT 0.1908 ng·mL⁻¹；总胆红素 9.3 umol·L⁻¹ (未结合胆红素 7.5 umol·L⁻¹)，LDH 195 U·L⁻¹，血型：A型，Rh (D)阳性；抗体筛查：阴性。

4. 入院诊断

(1) 肺部感染；(2) 脑卒中后遗症；(3) 症状性癫痫；(4) 高血压病3级；(5) 糖尿病。

5. 入院关键病程记录

2025-07-15：予哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g q12h 抗感染。当日突发呼吸困难、发绀、高热，经吸痰、无创通气后缓解，送痰培养，完善降钙素原检查，PCT 回示 0.6197 ng·mL⁻¹。

2025-07-20：痰培养示铜绿假单胞菌，哌拉西林钠他唑巴坦钠敏感，维持原抗感染方案。

2025-07-22：患者出现暗红色血尿，尿 BLD 3+。因反复发热、咳痰无力、呕吐，完善 CT 提示双肺炎性病变，考虑感染控制不佳，调整抗菌药物为哌拉西林钠他唑巴坦钠 q8h 联合依替米星 q12h，加强气道护理。

2025-07-23：检查示 RBC $1.8 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ 、Hb 53 g·L⁻¹，重度贫血，伴黄疸、茶色尿。头颅 CT 排除脑出血，提示陈旧性脑梗死；DAT (多抗、抗-IgG、抗-C3d)阳性、总胆红素 90.3 umol·L⁻¹ (未结合胆红素 69.6 umol·L⁻¹)，LDH 957 U·L⁻¹，诊断急性溶血性贫血。PCT 1.3852 ng·mL⁻¹、WBC $1.68 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，考虑抗感染效果差，故更换美罗培南 q8h。遵输血科会诊建议，溶血进展期，溶血原因不明，暂不予输血。

2025-07-24：RBC $1.38 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ 、Hb 41 g·L⁻¹、Ret 4.84%，进展性溶血，予氢化可的松琥珀酸钠控制溶血，动态监测相关指标。

2025-07-26：尿色转清，RBC $1.49 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ 、Hb 44 g·L⁻¹、Ret 8.41%，继续营养支持、补血、抗感染及维持内环境稳定，暂不输血。

2025-07-28：病情好转，尿色正常，RBC $1.79 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ 、Hb 57 g·L⁻¹、Ret 8.97%，DAT 阴性。

2025-07-31：病情平稳，RBC $2.16 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ 、Hb 63 g·L⁻¹、PCT 0.4143 ng·mL⁻¹、总胆红素 12.4 umol·L⁻¹ (未结合胆红素 8.7 umol·L⁻¹)、LDH 229 U·L⁻¹，感染控制尚可，抗感染降阶梯为哌拉西林钠他唑巴坦钠 q8h。

2025-08-03：再次出现面色苍白、茶色尿，尿 BLD 3+，RBC $1.39 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ 、Hb 41 g·L⁻¹，输血科会诊意见：可能存在 DIIHA，建议复查直接抗人球蛋白试验(DAT)，依据试验结果决定输血治疗或行血浆置换。

2025-08-04：面色苍白、茶色尿，DAT (多抗、抗-IgG、抗-C3d)阳性，提示溶血复发，更换美罗培南抗感染。

2025-08-06：茶色尿、贫血貌，RBC $1.05 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ 、Hb 32 g·L⁻¹，予激素控制溶血、抗感染治疗。

2025-08-07：痰培养检出耐碳青霉烯铜绿假单胞菌，继续予激素、营养、补血对症治疗，监测感染指标。

2025-08-09: 尿色正常, DAT 阴性, 继续抗感染、雾化化痰, 申请辐照红细胞 3 U 纠正贫血。

2025-08-10: RBC $2.02 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ 、Hb $61g \cdot L^{-1}$, 输血顺利, 无不良反应。肺部 CT 提示肺部炎症较前吸收、左侧少量胸腔积液, 腹部病灶稳定。患者贫血改善、生命体征平稳, 家属要求出院, 予以出院。

患者入院后相关时间节点事件见表 1。

Table 1. Key time-point events following patient admission

表 1. 患者入院后相关时间节点事件

日期	RBC	Hb	HCT	PCT	抗菌药物	关键临床事件
7.14	4.14	122	37.9	0.1908	哌	入院
7.15	-	-	-	0.6197	哌	呼吸困难、发绀、高热
7.22	-	-	-	-	哌	暗红色尿, 发热, 双肺炎性病变
7.23	1.8	53	17.2	1.3852	美	茶色尿、黄疸; 输血科会诊: 溶血进展期, 暂不输血
7.24	1.38	41	13.5	-	美	进展性溶血
7.26	1.49	44	14.7	-	美	尿色转清
7.28	1.79	57	17.7	-	美	淡黄色尿
7.31	2.16	63	21.7	0.4143	哌	感染控制尚可, 降阶梯治疗
8.3	1.39	41	13.8	-	哌	面色苍白、茶色尿; 输血科会诊: 疑为 DIIHA, 建议复查 DAT
8.4	-	-	-	-	美	茶色尿
8.6	1.05	32	10.6	0.8048	美	持续茶色尿, 糖皮质激素治疗
8.9	-	-	-	-	美	淡黄色尿, DAT 阴性, 申请输血
8.10	2.02	61	20.9	0.4466	美	双肺炎症较前吸收, 输血顺利, 出院
范围	4.3~5.8	130~175	40~50	0~0.5		-
单位	$\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	$g \cdot L^{-1}$	%	$ng \cdot mL^{-1}$		

注①: “-”表示未检测; 注②: “抗菌药物”中: “哌”表示“哌拉西林钠他唑巴坦钠”; “美”表示“美罗培南”。

2.2. 体外药物抗体试验

2.2.1. 主要仪器和试剂

(1) 血清学离心机: 日本久保田(KUBOTA), 型号: KA-2200。(2) 37℃恒温孵育箱: 长春博研科学仪器有限公司, 型号: FYQ 型。(3) 0.9%氯化钠溶液: 四川科伦药业股份有限公司, 批号: T24032707。(4) 抗-D 试剂(单克隆 IgG): 上海血液生物医药有限公司, 批号: 20231225。(5) 抗人球蛋白试剂(单克隆抗-IgG): 上海血液生物医药有限公司, 批号: 20250818。(6) 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠: 海南通用三洋药业有限公司, 批号: 241023-1。

2.2.2. 标本制备

(1) 患者血浆: 选用 7 月 28 日患者抗体筛查阴性的 EDTA-K2 抗凝新鲜全血标本, 3000 rpm 离心 5 分钟后分离血浆待用。

(2) 患者红细胞: 选用 7 月 28 日患者 DAT 阴性的 EDTA-K2 抗凝新鲜全血标本, 3000 rpm 离心 5 分钟后分离压积红细胞, 经四次洗涤, 配制成 3%的红细胞悬液待用。

- (3) 健康人血浆：选用 AB 型、RhD 阳性、抗体筛查阴性的健康人 EDTA-K2 抗凝新鲜全血标本，3000 rpm 离心 5 分钟后分离血浆待用。
- (4) 健康人红细胞：选用 O 型、RhD 阳性、DAT 阴性的健康人 EDTA-K2 抗凝新鲜全血标本，3000 rpm 离心 5 分钟后分离压积红细胞，经四次洗涤，配制成 3% 的红细胞悬液待用。
- (5) 药物溶液：将注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠用磷酸盐缓冲液(PH 7.2)溶解并配制成浓度为 $1\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的药物溶液待用。

2.2.3. 实验方法

经典抗人球蛋白法：将孵育后的(红细胞 - 血浆 - 药物溶液)混合体系洗涤干净，制成 3% 的红细胞悬液，并按 1:2 加入抗人球蛋白试剂(单克隆抗-IgG)，离心后观察凝集或溶血。若出现凝集或溶血，说明红细胞表面已被 IgG 抗体致敏，是药物诱导免疫溶血(DIIHA)的直接证据[5] [6]。

2.2.4. 实验分组与操作步骤

1. 试验体系：取 7 支试管，按表 2 实验分组“试验体系”向各试管中加入对应成分(见表 2)。

Table 2. Experimental grouping
表 2. 实验分组

试管序号	试验名称	试验体系 (100 μL 血浆 + 50 μL 溶液 + 50 μL 红细胞)	试验目的
1	试验组 1	患者血浆 + 药物溶液 + 健康人红细胞	检测患者血浆中是否存在针对“药物 - 健康人红细胞”复合物的抗体
2	对照组 1	患者血浆 + 生理盐水溶液 + 健康人红细胞	排除患者血浆中抗体与健康人红细胞的干扰
3	试验组 2	患者血浆 + 药物溶液 + 患者红细胞	检测患者血浆中是否存在针对“药物 - 患者红细胞”复合物的抗体
4	对照组 2	患者血浆 + 生理盐水溶液 + 患者红细胞	排除患者存在自身抗体或非特异性抗体的干扰
5	药物对照	健康人血浆 + 药物溶液 + 健康人红细胞	排除药物本身导致的凝集或溶血
6	阴性对照	健康人血浆 + 生理盐水溶液 + 健康人红细胞	确认试验体系的本底反应
7	阳性对照	单克隆试剂抗-D (IgG) + 生理盐水溶液 + 健康人红细胞	验证抗人球蛋白试剂的有效性

2. 混合孵育：充分、轻柔混匀各内容物，37℃ 恒温孵育 1 h。
3. 孵育结束后，放置至室温，观察是否有凝集或溶血，并记录试验结果 1。
4. 用冷生理盐水将各组孵育后的红细胞洗涤 4 次，并配置成 3% 的红细胞悬液。
5. 取上述红细胞悬液 50 μL ，加入 100 μL 抗人球蛋白试剂(单克隆抗-IgG)，充分、轻柔混匀后离心，观察是否有凝集或溶血，并记录试验结果 2。

2.2.5. 结果判读与质量控制

1. 按照《红细胞血清学技术》[7]和试剂说明书进行结果判读：
- 阴性：没有反应；1+ (弱凝集)：许多小凝块和散在细胞；2+ (中等凝集)：一些大块凝集，一些小凝块以及极少散在细胞；3+ (强凝集)：一些大块凝集、没有散在细胞，底液清澈；4+：一整块大凝集，没有

散在细胞，底液清澈。

2. 质量控制：

阴性对照(试验结果 1：阴性，试验结果 2：阴性)、药物对照(阴性，阴性)、阳性对照(阴性，阳性)表明试验有效，可进行试验结果判读，否则试验失败。

对照组 1 (阴性，阴性)、对照组 2 (阴性，阴性)表明对应试验可信，可进行试验组结果判读。

3. 试验结果判读：试验组 1 (阳性，-)和试验组 2 (阳性，-)提示存在 IgM 型药物抗体导致 DIIHA；试验组 1 (-，阳性)和试验组 2 (-，阳性)，提示存在 IgG 型药物抗体导致 DIIHA。

3. 结果

体外药物抗体试验结果

体外药物抗体试验结果显示：试验组 1 (1+, 3+)，对照组 1 (阴性，阴性)，试验组 2 (1+, 3+)，对照组 2 (阴性，阴性)，药物对照(阴性，阴性)，阴性对照(阴性，阴性)，阳性对照(阴性，4+) (见表 3)。

Table 3. In vitro drug-antibody assay results
表 3. 体外药物抗体试验结果

试管序号	试验分组	试验结果 1	试验结果 2	临床意义
1	试验组 1	1+	3+	血浆中存在药物依赖性抗红细胞抗体
2	对照组 1	阴性	阴性	患者血浆无非特异性抗体干扰
3	试验组 2	1+	3+	血浆中存在药物依赖性抗红细胞抗体
4	对照组 2	阴性	阴性	无自身抗体干扰
5	药物对照	阴性	阴性	排除药物非特异性溶血或凝集
6	阴性对照	阴性	阴性	实验体系无自发凝集，本底正常
7	阳性对照	阴性	4+	抗人球蛋白试验有效

4. 讨论

4.1. 哌拉西林钠他唑巴坦钠诱导免疫性溶血性贫血

4.1.1. 哌拉西林钠他唑巴坦钠

哌拉西林钠他唑巴坦钠是由青霉素类抗菌药物哌拉西林与 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦组成的复方制剂，适用于需氧菌与厌氧菌混合感染的治疗。据尹玲等研究[8]，该药物对铜绿假单胞菌的敏感率为 78%，是已知对铜绿假单胞菌具有显著抗菌活性的复方制剂，也是国内指南推荐的抗铜绿假单胞菌代表药物之一[9]。作为广谱抗菌药物，尤其适用于上下呼吸道、腹腔、皮肤及软组织等部位的疑似混合感染治疗。

4.1.2. 溶血性贫血诊断

(1) 血红蛋白水平达到贫血诊断标准；(2) 检测到红细胞自身抗体；(3) 至少满足以下一项：网织红细胞百分比 $> 4\%$ 或绝对值 $> 120 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、结合珠蛋白 $< 100 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 、总胆红素 $\geq 17.1 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ (以非结合胆红素升高为主)。该患者入院后多次检查显示 $\text{Hb} < 90 \cdot L^{-1}$ ， $\text{Ret} > 4\%$ ，DAT 阳性，总胆红素升高，符合溶血性贫血诊断标准[10]。

4.1.3. 药物诱导免疫性溶血性贫血(DIIHA)

药物诱导的免疫性溶血性贫血(DIIHA)属于 II 型变态反应，由免疫球蛋白(IgG 或 IgM)或补体介导的

细胞毒性反应所致[11]。根据抗体检测时是否依赖药物,分为药物依赖型抗体和非药物依赖型抗体。前者需药物或其代谢物参与方可检出;后者无需药物参与即可引发红细胞凝集或溶血而被检测[12]-[16]。药物依赖型抗体的产生主要有3种机制[1][3][17][18]: (1) 半抗原型; (2) 免疫复合物型; (3) 非免疫蛋白吸附型。哌拉西林作为半抗原与红细胞膜蛋白共价结合形成复合物,导致免疫系统识别该复合物为异物并诱导机体产生特异性的抗体(IgG 或 IgM),抗体通过 Fab 段结合复合物后激活补体,引发溶血性贫血。他唑巴坦可通过非免疫蛋白吸附于红细胞。该患者实验室结果 DAT 阳性,不规则抗体筛查阴性,总胆红素升高(以非结合胆红素升高为主)、网织红细胞增多、尿潜血阳性,与免疫性溶血性贫血表现一致。

4.1.4. 体外药物抗体试验结果分析

该患者的体外药物抗体试验中(见表 3),对照组 1 (阴性, 阴性), 对照组 2 (阴性, 阴性), 药物对照 (阴性, 阴性), 阴性对照(阴性, 阴性), 阳性对照(阴性, 4+)结果有效排除了患者非特异性自身抗体、药物、血浆非特异性蛋白凝集及实验体系自发凝集的干扰,试验体系的抗人球蛋白试验有效,结果可靠;试验结果 1 中各试验组均有凝集(1+), 对照组均为阴性,证实了患者血浆中存在 IgM 型药物依赖性抗红细胞抗体;试验结果 2 中各试验组均有凝集(3+), 阳性对照呈 4+, 其余对照组均阴性,且试验结果 2 中试验组凝集强度(3+)大于试验结果 1 中各试验组凝集强度(1+),表明患者血浆中存在抗-IgG 型药物抗体。介于高效价的 IgG 型药物抗体,在一定条件下也能凝集,故无法仅凭现有的步骤完全区分 IgM 和 IgG 型药物抗体,体外药物抗体试验作为一种功能性的血清学检测方法,能够在体外模拟药物依赖性的免疫反应,对于用药史复杂、多重药物联合治疗背景下发生的难以解释的溶血性贫血病例,具有重要的鉴别诊断价值。本试验在本例药物诱导性免疫性溶血性贫血的诊断中提供了关键的实验室依据。

4.1.5. 病例关联性分析

1. 药物暴露与溶血发生的关联性分析

有研究表明哌拉西林钠他唑巴坦钠诱导的贫血可在用药后 24 小时~2 周出现[19][20]。本例患者入院时 Hb $122\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$; 使用哌拉西林钠他唑巴坦钠后第八天(7 月 23 日)出现茶色尿, Hb $53\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 总胆红素 $90.3\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; DAT 阳性,表现出溶血性贫血。

7 月 23 日更换抗菌药物为美罗培南,并经糖皮质激素治疗后,血红蛋白逐步上升(24 日至 31 日: $41\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$; $44\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$; $57\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$; $63\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$),总胆红素恢复正常($12.4\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),尿色恢复正常, DAT 转为阴性。客观提示急性血管外溶血进程已获得有效抑制,但此时尚未能将血液学指标的改善与可能的致病药物(哌拉西林钠他唑巴坦钠)的时间关联性进行系统的因果推断,未能进行药物再暴露风险的前瞻性评估。

7 月 31 日因临床治疗需要再次使用哌拉西林钠他唑巴坦钠后,于第四日(8 月 3 日)再次出现茶色尿, Hb ($41\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)再次下降,提示溶血复发,输血科会诊提示 DIIHA 存在。8 月 4 日更换美罗培南、8 月 6 日激素治疗、8 月 9 日输血治疗后,于第六日(8 月 10 日)恢复至 $61\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

本病例在首次使用哌拉西林钠他唑巴坦钠后第 8 天出现急性溶血,撤药并干预后缓解,再次使用哌拉西林钠他唑巴坦钠后第 4 天即迅速复发,可见哌拉西林钠他唑巴坦钠暴露史与溶血发生存在因果关系。且复发时血红蛋白降幅更为显著,可能与药物依赖性抗体的“免疫记忆”加速应答有关。

2. 药物暴露与感染指标的关联性分析

患者入院时 PCT 正常(7 月 14 日: $0.1908\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$),在入院后使用抗菌药物哌拉西林钠他唑巴坦钠(致病菌敏感性药物),但 PCT 上升(7 月 15 日: $0.6197\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; 7 月 23 日: $1.3852\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; 8 月 6 日: $0.8048\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$);随着致病药物撤除、溶血得到控制, PCT 两次回落至正常或接近正常水平(7 月 31 日: $0.4143\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; 8 月 10 日: $0.4466\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) (见表 1)。

PCT 动态变化与病例两次溶血发作及缓解高度吻合,可以推断药物暴露、溶血发生与感染指标升高

存在关联：即药物引发溶血的同时，免疫细胞破坏导致感染控制不佳，PCT 持续异常升高。溶血控制后，感染也得到控制。提示在 DIIHA 背景下，PCT 的升高可能并非完全反映病原体负荷或感染严重程度的真实变化，而是药物免疫损伤与感染状态叠加的结果，当然，这种假说还有待更多数据验证。

4.2. 输血建议与诊疗决策

该患者 7 月 23 日检查结果显示重度贫血、DAT 阳性(多抗、抗-IgG、抗-C3d)，无近期输血史、不规则抗体筛查阴性，排除同种抗体致敏，可考虑该患者由 IgG 介导血管外溶血、补体协同加重红细胞破坏，处于溶血进展期。有研究证实红细胞表面同时存在 IgG 抗体与补体 C3 时溶血程度最重[21]。DAT 凝集强度与临床输血疗效负相关[22]，溶血进展期盲目输血疗效差且可能加重贫血。故使用一线药物糖皮质激素控制溶血[23]，择机输注红细胞，必要时血浆置换。

7 月 31 日降阶梯使用哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染后再度出现溶血，结合两次溶血发作时序与用药史，依据药物不良反应判定准则[24]，高度怀疑此病例为哌拉西林钠他唑巴坦钠诱发药物性溶血；8 月 4 日 DAT 阳性(多抗、抗-IgG、抗-C3d)，遂换用美罗培南抗感染，启用激素治疗后尿色恢复正常，8 月 9 日 DAT 转阴，溶血得到控制，输血科开展针对性试验验证，结合结果临床研讨后，为患者安全输注悬浮红细胞。

本病例中，输血科不仅承担了常规血清学检测(DAT、抗体筛查)，还进一步开展了体外药物抗体试验。同时，输血科在输血时机的把握上提供了基于血清学动态监测的专业建议，避免了在免疫活动期仓促输血，体现了实验室诊断与临床治疗决策之间的有效衔接。

4.3. 临床用药决策

患者首次使用哌拉西林钠他唑巴坦钠后出现急性溶血，换用美罗培南并予激素治疗后溶血缓解，感染指标亦趋好转。至 7 月 31 日，临床面临降阶梯治疗需求：药敏结果仍显示铜绿假单胞菌对哌拉西林钠他唑巴坦钠敏感，而美罗培南长期应用存在诱导碳青霉烯耐药风险(后续 8 月 7 日痰培养亦检出耐碳青霉烯菌株)，遵循抗菌药物管理原则，将方案降阶梯为原药。此时患者 DAT 已转阴，贫血指标缓慢改善，此用药决策忽略了免疫反应复发的可能，且未在停药期间完善体外药物抗体试验以明确致病药物。再次用药后第 4 日，溶血迅速复发，且严重程度超过首次，提示药物依赖性抗体的免疫记忆效应。回顾该决策，虽符合药敏及降阶梯原则，但忽视了 DIIHA 的核心特征——DAT 阴转并不等同于免疫耐受建立，再次暴露几乎必然诱发更重反应。本案例提示临床对药物诱导的免疫性溶血性贫血(DIIHA)早期识别能力不足，应提高警惕。更凸显输血科与临床药学、感染科多学科协作在复杂决策中的关键作用。

5. 结论

(1) 患者具有明确的哌拉西林钠他唑巴坦钠用药史，在首次用药后第 8 天出现急性溶血表现，撤药并经糖皮质激素干预后溶血缓解；再次暴露于该药物后第 4 天即迅速复发，且复发时溶血程度更为严重。依据药物不良反应因果判定准则[24]，可明确诊断为哌拉西林钠他唑巴坦钠诱导的免疫性溶血性贫血(DIIHA)。

(2) 体外药物抗体试验结果(试验组 1 与试验组 2 在结果 1 中均呈 1+凝集，结果 2 中均呈 3+凝集，各对照组均无反应)证实患者血浆中存在哌拉西林钠他唑巴坦钠依赖性的 IgM 及 IgG 型抗红细胞抗体，为确诊提供了关键的血清学证据。该检测方法在致病药物甄别中具有重要的辅助诊断价值，尤其适用于多重用药背景下难以解释的溶血性贫血病例。

(3) 本病例提示，DIIHA 的诊治需重视以下环节：1. 在使用哌拉西林钠他唑巴坦钠等 β -内酰胺类抗生素期间，尤其是老年、基础疾病多、药物代谢能力减退的患者，应常态化监测血红蛋白、胆红素、尿色

及 DAT 等指标,以便早期识别溶血征象;2.一旦疑诊 DIIHA,应立即停用可疑药物,避免再次暴露,并依据血清学特征谨慎把握输血时机,在溶血活动期应优先以糖皮质激素控制免疫介导的红细胞破坏,待 DAT 转阴后再择机输注红细胞;3. PCT 在 DIIHA 背景下可能受到溶血相关炎症反应的干扰,其升高需综合评估,不宜单独作为抗感染失败的判定依据。

(4) 本病例充分体现了输血科在 DIIHA 精准诊断与治疗决策中的核心支撑作用。输血科不仅承担了 DAT、抗体筛查等常规血清学检测,还针对临床需求及时开展了体外药物抗体试验,并在输血时机把握上提供了基于血清学动态监测的专业建议,有效衔接了实验室诊断与临床治疗决策,为多学科协作模式下提升 DIIHA 诊治质量提供了实践范例。

(5) 局限性分析:本病例为单中心个案报道,所得结论的外推性有限,且体外实验无法复刻体内真实溶血微环境,仅可作为临床诊断参考,且受实验条件限制,未排查其他类型药物抗体。后续研究可在此基础上,开展多中心、大样本的临床观察,进一步明确哌拉西林钠他唑巴坦钠诱发 DIIHA 的危险因素、发生率及最佳检测策略,为临床安全用药提供更充分的循证依据。

声 明

本研究获得巴中市中医院(巴州区人民医院)伦理委员会的批准(审批号:2026 伦审批第 19 号),并取得患者家属的书面知情同意书,同意将其临床资料用于学术发表。

参考文献

- [1] 郝宝岚,王艳. β -内酰胺类抗生素诱导免疫性溶血性贫血的发病机制[J]. 河南医学研究, 2019, 28(8): 1529-1530.
- [2] Zantek, N.D., Koepsell, S.A., Tharp, D.R. and Cohn, C.S. (2012) The Direct Antiglobulin Test: A Critical Step in the Evaluation of Hemolysis. *American Journal of Hematology*, **87**, 707-709. <https://doi.org/10.1002/ajh.23218>
- [3] Wang, Q., He, Z., Wu, X., Wei, Y. and Huang, J. (2020) Hematologic Adverse Effects Induced by Piperacillin-Tazobactam: A Systematic Review of Case Reports. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **42**, 1026-1035. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01071-8>
- [4] 何彦侠,薛兵. 抗菌药物诱发急性溶血性贫血临床特点分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(19): 2055-2058.
- [5] 王晓平,杨青君. 直接抗人球蛋白试验阳性在贫血患者的分布特征及临床意义[J]. 河北医药, 2016, 38(18): 2796-2798.
- [6] 胡丽华,王学锋,阎石,等. 临床输血学检验技术[M]. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 36-40.
- [7] 沈伟,陈伟,刘凤霞,等. 红细胞血清学技术[M]. 长沙:中南大学出版社, 2022: 17-19.
- [8] 亓玲,魏丽,李静. 哌拉西林钠他唑巴坦联合布地奈德雾化吸入治疗新生儿肺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 1979-1982.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识(2022 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(8): 739-752.
- [10] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国成人自身免疫性溶血性贫血诊疗指南(2023 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(1): 12-18.
- [11] Renard, D. and Rosselet, A. (2017) Drug-Induced Hemolytic Anemia: Pharmacological Aspects. *Transfusion Clinique et Biologique*, **24**, 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2017.05.013>
- [12] Arndt, P.A., Garratty, G., Hill, J., Kasper, M. and Chandrasekaran, V. (2002) Two Cases of Immune Haemolytic Anaemia, Associated with Anti-Piperacillin, Detected by the "Immune Complex" Method. *Vox Sanguinis*, **83**, 273-278. <https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.2002.00188.x>
- [13] Thickett, K.M., Wildman, M.J., Fegan, C.D., et al. (1999) Haemolytic Anaemia Following Treatment with Piperacillin in a Patient with Cysticfibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **43**, 435-436. <https://doi.org/10.1093/jac/43.3.435>
- [14] Nagao, B., Yuan, S. and Bon Homme, M. (2012) Sudden Onset of Severe Anemia in a Patient with Cystic Fibrosis. *Clinical Chemistry*, **58**, 1286-1289. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.167213>
- [15] McDonald, L., Brodie, R., Murphy, K., Wright, P., Webster, R. and Fitzgerald, J. (2019) Piperacillin-Tazobactam Drug-

- Induced Immune Haemolysis in a Case of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Transfusion Medicine*, **29**, 138-140. <https://doi.org/10.1111/tme.12592>
- [16] Gerhardy, B. and Bowler, S. (2021) Piperacillin-Tazobactam-Induced Haemolytic Anaemia after Multiple Courses of Therapy. *Internal Medicine Journal*, **51**, 458-458. <https://doi.org/10.1111/imj.15243>
- [17] 何彦侠, 赵慧敏, 薛兵. 药源性溶血性贫血临床及误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(6): 1-4.
- [18] Garratty, G. and Arndt, P.A. (1998) 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. *British Journal of Haematology*, **100**, 777-783. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.00615.x>
- [19] 许志连, 郑颖, 何飞燕. 哌拉西林他唑巴坦诱发溶血性贫血的文献病例分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(6): 688-696.
- [20] Kerkhoff, A.D., Patrick, L., Cornett, P., Kleinhenz, M. and Brondfield, S. (2017) Severe Piperacillin-Tazobactam-Induced Hemolysis in a Cystic Fibrosis Patient. *Clinical Case Reports*, **5**, 2059-2061. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1256>
- [21] Ge, J.B., Wang, C. and Xu, Y.J. (2018) Internal Medicine. 9th Edition, People's Medical Publishing House, 558-560.
- [22] 郑歌, 白雪, 马子坤, 等. 直接抗人球蛋白检测阳性分型对输注红细胞后临床疗效的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2025, 32(10): 2047-2052, 2122.
- [23] 江峰锦, 白乐, 余泽波, 等. 自身免疫性溶血性贫血的诊疗进展[J]. 临床输血与检验, 2023, 25(5): 692-698.
- [24] 魏戌, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2744-2747.