

临床患者血浆中 β -内酰胺类药物 & 抗体致输血无效及对供者红细胞亲和力的研究

梁延连¹, 杨燕², 吴明磊³, 方泰石², 苏宇清¹, 吴亚飞², 彭龙¹, 吴凡¹, 梁爽¹, 刘嘉婧², 徐筠婷¹

(1. 深圳市血液中心输血医学研究所, 广东深圳 518035; 2. 深圳市第三人民医院, 广东深圳 518053;

3. 江苏中济万泰生物医药有限公司, 江苏无锡 214400)

摘要: 目的 分析临床患者血浆中 β -内酰胺类药物 & 抗体对供者红细胞的亲和力, 探究药源性溶血性贫血及输血无效的临床特点。方法 选择2021年11月~2022年4月期间临床送检的4例有 β -内酰胺类药物用药史的临床患者, 检测 ABO 与 Rh 血型, 直接抗球蛋白试验 (direct antiglobulin test, DAT)、不规则抗体鉴定 (identification of irregular antibodies, IAT) 与 β -内酰胺类药物抗体及效价, 对 DAT 阳性的患者红细胞进行酸放散并检测放散液中 β -内酰胺类药物抗体。选择 ABO 和 Rh 同型的供者红细胞与患者血浆在 37℃ 无菌条件下体外致敏, 监测 β -内酰胺类药物 & 抗体在 0, 24, 48 和 72 h 与供者红细胞的亲和力, 并观察加入补体后的溶血程度。结果 4 例患者血浆中均存在 β -内酰胺类药物抗体, 停药前输血无效, 停药后输血效果良好。患者 1: A 型, RhCCD_{ee}, DAT 阳性 (3+W), IAT 阴性, 血浆中存在头孢哌酮药物抗体 (效价: 1:64)、阿莫西林药物抗体 (效价: 1:16), 放散液中存在头孢哌酮药物抗体。患者 2: A 型, RhCcD_{ee}, DAT 阳性 (4+W), IAT 阴性, 血浆中存在头孢哌酮药物抗体 (效价: 1:128), 放散液中存在头孢哌酮药物抗体。患者 3: A 型, RhCcD_{ee}, DAT 阳性 (4+), IAT 阳性, 鉴定为抗 E 抗体, 血浆中存在阿莫西林药物抗体 (效价: 1:16)、亚胺培南药物抗体 (效价: 1:64)、头孢哌酮药物抗体 (效价: 1:128), 放散液中存在亚胺培南、头孢哌酮药物抗体。患者 4: A 型, RhCCD_{ee}, DAT 阳性 (1+), IAT 阳性, 鉴定为抗 -E.c 抗体, 血浆中存在阿莫西林药物抗体 (效价: 1:32), 放散液中未检测到药物抗体。4 例患者血浆与供者红细胞体外致敏 24 h 后 DAT 均为阳性, 48 和 72 h 内逐渐增强, 加入补体后均可引起红细胞溶解。结论 头孢哌酮、阿莫西林和亚胺培南三种 β -内酰胺类药物 & 抗体可迅速结合到供者红细胞表面并随时间延长而增强, 有补体存在的条件下可在 24 ~ 72 h 内破坏供者红细胞引起溶血, 导致输血无效。

关键词: β -内酰胺类药物; 药物抗体; 抗体亲和力; 免疫性溶血性贫血

中图分类号: R457.12 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 01-156-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.029

Study on β -lactam Drugs and Antibodies in Clinical Patients' Plasma Causing Blood Transfusion Inefficiency and Affinity for Donor Red Blood Cells

LIANG Yan-lian¹, YANG Yan², WU Ming-lei³, FANG Tai-shi², SU Yu-qing¹, WU Ya-fei¹, PENG Long¹, WU Fan¹,
LIANG Shuang¹, LIU Jia-jing², XU Yun-ping¹

(1. Institute of Transfusion Medicine, Shenzhen Blood Center, Guangdong Shenzhen 518035, China; 2. the Third People's Hospital of Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518053, China; 3. Jiangsu Zhongji Wantai Biomedical Co. LTD, Jiangsu Wuxi 214400, China)

Abstract: Objective To analyze the affinity of β -lactam drugs & antibodies in plasma of clinical patients to donor erythrocytes, and explore the clinical characteristics of drug-induced hemolytic anemia and ineffective transfusion. **Methods** From November 2021 to April 2022, 4 clinical patients with a history of β -lactam drug use were selected for detection of ABO and Rh blood group, direct antiglobulin test (DAT), irregular antibody identification (IAT) and β -lactam drug antibody and titer. Erythrocytes of DAT positive patients were dispersed with acid and β -lactam antibodies were detected in the dispersed solution. ABO, Rh isotype donor erythrocytes and patient plasma were sensitized in vitro under sterile conditions of 37 °C. The affinity

基金项目: 广东省医学基金 (项目编号: B2020179), 深圳市医学三名工程 (项目编号: SZSM201811092), 深圳市医学重点学科 (项目编号: SZXK070)。

作者简介: 梁延连 (1973-), 女, 本科, 主任技师, 研究方向: 免疫血液学与临床输血, E-mail: lianviky@126.com。

杨燕 (1976-), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向: 临床免疫学与输血学检验, E-mail: gy3488@163.com, 并列第一作者。

通讯作者: 徐筠婷 (1982-), 女, 副教授, 研究方向: 免疫遗传学与临床输血, E-mail: yunpingxu1982@qq.com。

of β -lactam drugs & antibodies to donor erythrocytes at 0, 24, 48 and 72 h were monitored, and the degree of hemolysis after complement addition was observed. **Results** There were β -lactam antibodies in the plasma of 4 patients. Blood transfusion was ineffective before drug withdrawal, but the blood transfusion effect was good after drug withdrawal. Patient 1: type A, RhCCDee, DAT positive (3+W), IAT negative, cefoperazone drug antibody in plasma (titer: 1:64), amoxicillin drug antibody (titer: 1:16), cefoperazone drug antibody in the discharge fluid. Patient 2: type A, RhCcDee, DAT positive (4+W), IAT negative, cefoperazone drug antibody in plasma (titer: 1:128), cefoperazone drug antibody in the discharge fluid. Patient 3: type A, RhCcDee, DAT positive (4+), IAT positive, identified as anti-E antibody, amoxicillin drug antibody (titer: 1:16), imipenem drug antibody (titer: 1:64), cefoperazone drug antibody (titer: 1:128) in plasma, imipenem drug antibody and cefoperazone drug antibody. Patient 4: type A, RhCCDee, DAT positive (1+), IAT positive, identified as anti-E.c antibody and amoxicillin antibody was present in plasma (titer: 1:32), but no drug antibody was detected in the release fluid. After sensitization of plasma and donor erythrocytes in vitro for 24 h, DAT was positive in all the 4 patients, and it was gradually enhanced within 48 h and 72 h. The addition of complement could cause erythrocyte lysis in all the 4 patients. **Conclusion** Cefoperazone, amoxicillin and imipenem were three β -lactam drugs & antibodies can bind to the surface of donor erythrocytes rapidly and enhance with time. In the presence of complement, they could destroy donor erythrocytes and cause hemolysis within 24 h to 72 h, resulting in ineffective transfusion.

Keywords: β -lactam drugs; drug antibody; antibody affinity; immune hemolytic anemia

临床患者在治疗过程出现贫血的原因复杂多样,包括红细胞生成减少、被破坏的红细胞增多、红细胞寿命缩短、手术失血或恶性疾病等其他原因导致储血能力下降等引起的贫血,需要对症输血治疗。由药物与抗体诱发的免疫性溶血性贫血 (drug-induced immune hemolytic anemia, DIIHA) 易被误诊,明确引起溶血性贫血的药物及其临床特点对于及时识别与避免致死性医源性损伤至关重要^[1]。临床治疗感染性疾病以及预防术后感染的过程中可能使用大量抗生素,其中最常用的是 β -内酰胺类药物,如头孢哌酮、头孢曲松、阿莫西林、亚胺培南和哌拉西林等,这类药物与抗体可以与人体血液中细胞抗原反应引起直接抗球蛋白试验 (direct antiglobulin test, DAT) 阳性,其对人体细胞的亲和力与药物的化学结构、药物代谢物、药物浓度、载体蛋白分子表面结构或药物结合能力相关^[2]。 β -内酰胺类药物与抗体可以免疫破坏红细胞、粒细胞或血小板等血细胞导致溶血性贫血与输血无效,其中第二、三代头孢菌素类药物与抗体可引起急性血管内溶血或数月后发生血管外溶血,大约有 55% 的患者需要输血^[3-6]。近年来,药物依赖性抗体和非依赖性抗体诱导的溶血性输血反应越来越多^[7]。为探讨 β -内酰胺类药物与抗体对机体红细胞的破坏力及输血疗效,本文选择了 4 例有 β -内酰胺类药物史与输血效果差的临床患者进行药物抗体特异性鉴定并在体外监测药物与抗体对供者红细胞的亲和力,探究 β -内酰胺类药物与抗体引起药源性贫血的临床特点,报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2021 年 11 月 ~ 2022 年 4 月以来临床送检的 4 例有复杂用药史的肝病患者,临

床交叉配血均显示相容但输血效果差,送血液中心输血医学研究所查因。患者 1: 男, 53 岁, 2021 年 11 月 11 日与 13 日共 2 次肝移植, 共输血 6 次, 第 2 ~ 5 次输血效果不佳, 用药史: 美罗培南、头孢哌酮、阿莫西林等。患者 2: 男, 42 岁, 2021 年 11 月 1 日肝移植, 共输血 8 次, 第 2 ~ 7 次输血效果差, 用药史: 美罗培南、头孢哌酮、阿莫西林、丙酚替诺福韦等。患者 3: 男, 50 岁, 2022 年 1 月诊断为肝硬化、肝恶性肿瘤综合症, 共输血 11 次, 第 7 ~ 10 次输血效果差, 用药史: 特治星、美罗培南、阿莫西林、亚胺培南、头孢哌酮等。患者 4: 男, 63 岁, 2021 年 12 月诊断为肝硬化, 肾功能衰竭, 共输血 15 次, 第 12 ~ 14 次输血无效, 用药史: 头孢曲松、阿莫西林、他克莫司等。

1.2 试剂与仪器

1.2.1 试剂: 单克隆抗 -A, 抗 -B (批号: 20210607), 抗 -C (批号: 20203002), 抗 -c (批号: 20203102), 抗 -E (批号: 20213201), 抗 -e (批号: 20203301) 均由上海血液生物科技有限责任公司提供; 不规则抗体鉴定谱试剂红细胞 (批号: 8000455191, Sanquin 公司); 微柱凝胶卡 (批号: 50531.69.39, BIO-RAD 提供); 阿莫西林 (批号: 220214), 亚胺培南 (批号: 20211213), 头孢哌酮 (批号 220214) 等药物抗体试剂盒 (江苏中济万泰生物医药有限公司); 酸放散试剂盒 (批号: SF211208) 由广州展全生物科技有限公司提供; 健康献血者的红细胞 (采血日期在 7 天内) 用来检测患者血浆中 β -内酰胺类药物与抗体对红细胞的亲和力; ABO 同型新鲜血清 (采血后 2h 内) 用来检测患者血浆致敏供者红细胞后的溶血程度。

1.2.2 主要仪器: Diamed-ID 12SI 卡式离心机;

Diamed-ID 37SI 孵育器。

1.3 方法

1.3.1 直接抗球蛋白试验 (DAT), 间接抗球蛋白试验 (IAT) 检测: 按照微柱凝胶抗球蛋白卡说明书操作与判读结果。

1.3.2 药物抗体及效价检测: 严格按照红细胞放散试剂盒的方法对 DAT 阳性的患者红细胞进行放散试验, 得到的放散液与患者血浆一起使用药物抗体试剂盒检测 β -内酰胺类药物抗体特异性, 并测定血浆药物抗体的效价。

1.3.3 药物 & 抗体对供者红细胞亲和力测定: 选择 ABO, Rh 同型供者血液在无菌条件下按患者血浆 (55%): 供者红细胞 (45%) 混合后在 37℃ 环境中温育, 检测 0, 24, 48 和 72 h 的供者红细胞 DAT 凝集强度, 了解患者血浆中 β -内酰胺类药物 & 抗体对供者红细胞的亲和力。在药物致敏后的供者红细胞 DAT 阳性血液中加入 ABO, Rh 同型新鲜血清, 观察红细胞的溶解程度, 了解 β -内酰胺类药物 & 抗体在补体存在的条件下对供者红细胞的破坏程度。

2 结果

2.1 患者 β -内酰胺类药物抗体与供者红细胞亲和

表 1 患者自身红细胞 DAT, IAT, 血浆及红细胞放散液药物抗体, 体外致敏供者红细胞后的亲和力检测结果

病例	血型	DAT	IAT	血浆药物抗体 (效价)	放散液 药物抗体	供者红细胞亲和力			
						0 h	24 h	48 h	72 h
患者 1	A 型, RhCCDee	阳性 (3+W)	阴性	头孢哌酮 (1:64) 阿莫西林 (1:16)	头孢哌酮	—	1+	3+	3+S
患者 2	A 型, RhCcDee	阳性 (4+W)	阴性	头孢哌酮 (1:128)	头孢哌酮	—	3+	3+S	3+S
患者 3	A 型, RhCcDee	阳性 (4+)	阳性 抗-E 抗体	阿莫西林 (1:16) 亚胺培南 (1:64) 头孢哌酮 (1:128)	头孢哌酮 亚胺培南	—	3+S	4+	4+
患者 4	A 型, RhCCDee	阳性 (1+)	阳性 抗-E.c 抗体	阿莫西林 (1:32)	无	—	W+	1+	2+

2.2 患者停药前后 Hb 指标 见表 2。患者 1: 共输血 6 次, 4 次输血疗效不佳, 2021 年 12 月 25 日检测出血浆中存在头孢哌酮与阿莫西林药物抗体, 停药 5 天后, 输血效果良好, 至 2022 年 1 月 4 日再无输血, 康复出院, 2022 年 1 月 11 日门诊随访 Hb 维持在 8.5g/dl。患者 2: 共输血 8 次, 6 次输血效果差, 检测发现血浆中存在头孢哌酮药物抗体, 效价: 1:128, 立即停药, 5 天后, 再次输血效果良好。患者 3: 共输血 11 次, 4 次输血效果差, 输血后 Hb 不升反而下降, 检测出血浆中存在阿莫西林、亚胺培南、头孢哌酮三种药物抗体, 停药 4 天后, 选择 ABO, Rh 同型的供者红细胞, 输血效果仍然

力测定结果 见表 1。患者 1: 血浆中检测到头孢哌酮 (效价: 1:64) 与阿莫西林 (效价: 1:16) 药物抗体, 放散液中检测到头孢哌酮药物抗体。患者 2: 血浆中检测到头孢哌酮 (效价: 1:128) 药物抗体, 放散液中检测到头孢哌酮药物抗体。患者 3: 血浆中检测到阿莫西林 (效价: 1:16)、亚胺培南 (效价: 1:64) 与头孢哌酮 (效价: 1:128) 三种药物抗体, 放散液中检测到头孢哌酮与亚胺培南两种药物抗体。患者 4: 血浆中检测到阿莫西林 (效价: 1:32) 药物抗体, 放散液中未检测到药物抗体。4 例患者血浆与供者红细胞在 37℃ 无菌条件下的亲和力检测结果发现, 致敏的初始阶段 (0 h) 药物 & 抗体还未结合到红细胞上, 24h 后发现供者红细胞 DAT 阳性 (W+ ~ 3+S), 48h 后, 患者 1, 患者 2, 患者 3 血浆致敏的红细胞 DAT 凝集强度均达 3+ 以上, 患者 4 血浆致敏的红细胞 DAT 凝集强度为 1+, 72h 后有进一步增强的趋势。从 4 例患者的血浆体外致敏红细胞结果发现, 血浆药物抗体效价越高, 红细胞 DAT 越强, 即 β -内酰胺类药物 & 抗体与供者红细胞亲和力越强。加入补体后均发生了红细胞溶血。

不佳, 停药 8 天后, 输血效果良好。患者 4: 共输血 15 次, 3 次输血无效, 检测发现血浆中存在阿莫西林药物抗体, 停药 5 天后, 选择 A 型、Rh E.c 抗原阴性的供者红细胞, 输血效果良好。用药后患者体内药物浓度越高, 对供者红细胞的亲和力越强, 输血效果越差。停止使用相应药物后, 随着药物 & 抗体被代谢, 输血效果明显改善。

3 讨论

抗生素种类多, 使用广泛, 用药过程中可以引发耐药、输血无效、过敏、肝肾毒性、胃肠道不适等不良反应。相关的免疫溶血机制表现为: ①非免疫性蛋白吸附反应: 具有高亲和力的药物可以吸附

机体细胞,引起细胞脂膜的改变,如头孢菌素“包被”红细胞,包被后的红细胞可吸附清蛋白, IgA, IgG, IgM, 补体 C3 以及其他一些非免疫状态的蛋白,实验室检测时出现直接抗球蛋白试验 (DAT) 阳性; ②药物结合细胞膜成分产生自身抗体的免疫反应: 药物与细胞成分结合后构型发生改变形成新抗原, 人体免疫系统识别这类新抗原为外来抗原, 由此刺激机体产生针对自身细胞的自身抗体, 破坏体细

胞^[8-11]; ③半抗原及免疫复合物反应: 药物可以作为半抗原与红细胞结合成完全抗原后激发机体产生针对药物的抗体, 当再次接受相关药物时即可形成药物 & 抗体复合物, 复合物的 Fc 段激活补体 C3b 后, 在单核 - 巨噬细胞和 K 细胞的协同作用下免疫破坏红细胞、粒细胞、血小板等体细胞引起溶血性贫血、粒细胞减少症或血小板减少性紫癜^[5]。

表 2 患者停药前、后输血的 Hb 指标及对供者红细胞亲和力测定结果

病例	输血量 (U)	停药前 Hb (g/dl)		对供者红细 胞亲和力	输血量 (U)	停药后 Hb (g/dl)	
		输血前	输血后			输血前	输血后
患者 1	4	6.2	7.7	3+	4	4.5	6.3
患者 2	2	4.8	4.9	3+	4	5.7	7.5
患者 3	2	6.5	6.3	4+	2	5.7	6.6
患者 4	4	4.3	4.6	2+	2	5.1	6.0

目前临床应用的 β -内酰胺类药物所产生的抗体大部分可以与药物本身结合并破坏血液细胞, 如青霉素 G 和头孢菌素类药物可以与红细胞表面的蛋白紧紧地结合, 也可以与患者血浆中的药物抗体一起形成药物 & 抗体复合物吸附在红细胞表面, 这时若用抗 -IgG 试剂检测会出现 DAT 阳性, 在补体存在的条件下可以溶解红细胞^[12-13]。本研究报告的 β -内酰胺类药物 & 抗体致输血无效的 4 例患者, 患者 2 与患者 3 的输血效果差是最显著的, 患者 3 曾有输血后 Hb 值不升反而下降的情况。患者 1, 患者 2, 患者 4 的血浆中存在头孢哌酮药物抗体, 红细胞 DAT 均达 3+ 以上的凝集强度, 说明头孢哌酮药物抗体可以紧密结合到血细胞表面引起 Coombs 试验的强阳性并破坏红细胞, 符合相关报道: 头孢哌酮药物 & 抗体可以降低血红蛋白、血细胞压积, 以某种方式改变红细胞膜结构导致脆性增加, 还可以引起低凝血酶原症与血小板减少导致严重出血^[14-15]。患者 4 的血浆中只检测到阿莫西林药物抗体 (效价: 1:32), 放散液中未检测到阿莫西林药物抗体, 体外致敏供者红细胞的 DAT 只有 1+ 凝集强度, 这可能与血浆中药物抗体效价较低, 包被到红细胞上抗体相对少有关。即使低效价的阿莫西林药物抗体同样导致输血疗效差, 这与阿莫西林药物的特性相关: 阿莫西林是一种对位羟基氨苄西林, 其具有强有力的杀菌作用与穿透细胞壁的能力, 口服后迅速并完全吸收, 血液系统的症状可见贫血, 嗜酸粒细胞增多、白细胞减少、血小板减少等^[13]。根据 4 例患者的药物抗体类型及在体外对供者红细胞的亲和力表明: 头孢哌酮、阿莫西林、亚胺培南等这几种 β -内酰胺类药物抗体严重影响患者的输血疗效, 抗体效价越高其体外致敏供者红细胞的能力越强, 即亲

和力越强, 在补体存在的条件下可以破坏红细胞引起免疫性溶血。另外, 在患者红细胞放散液中检测出药物抗体可以极大提高 DIIHA 的诊断能力^[16], 本研究患者 1, 患者 2 与患者 3 的红细胞放散液中均检出了 β -内酰胺类药物抗体: 头孢哌酮与亚胺培南, 说明这两种药物抗体可以吸附在患者红细胞的表面并免疫破坏引起了免疫性溶血, 导致用药期间输血无效的临床症状。因此, 对有用药史的患者应定期检测药物抗体及红细胞 DAT, 观察药物 & 抗体对红细胞的亲和力, 了解它对人体血细胞的杀伤力。一旦确认了患者血浆中存在药物抗体并引起输血无效时, 应该立即停药或对症治疗, 可以先输注红细胞血型尽可能多匹配的洗涤红细胞度过危险期, 避免输入含有补体成分的血液制品, 防止加重病情^[17]。

综上, 本文探讨了 4 例血浆中存在 β -内酰胺类药物 & 抗体的临床患者致红细胞输血无效的原因, 检测该类物质 & 抗体对供者红细胞的亲和力, 明确药源性溶血性贫血的临床特点, 有助于指导和临床合理用药, 识别 DIIHA 并正确选择血液制品, 使患者在治疗过程中可以尽量避免 DIIHA 导致的病情加重。

参考文献:

- [1] 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.
HE Yanxia, ZHAO Huimin, XUE Bing. Clinical analysis of misdiagnosis of drug-induced hemolytic anemia [J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2019, 32(6): 1-4.
- [2] 李勇, 杨贵贞. 人类红细胞血型学实用理论与实验技术 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1994: 192-198.
LI Yong, YANG Guizhen. Practical theory and

- experimental techniques of human erythrocyte hematology[M]. Beijing: China Science and Technology Press, 1994: 192-198.
- [3] ESTEVES A, TEIXEIRA D F, CARVALHO J, et al. Diclofenac-induced immune hemolytic anemia: a case report and review of literature[J]. *Cureus*, 2021, 13(1): e12903.
- [4] AL GHAILANI H H, AL ALAWI A M, AL HASHIM A H. Contrast media-induced immune hemolytic anemia[J]. *Cureus*, 2021, 13(4): e14522.
- [5] 沈伟. 药物抗体血清学检测技术的临床应用[J]. *临床输血与检验*, 2018, 20(1):15-17.
SHEN Wei. Clinical application of serological detection of drug antibodies [J]. *Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine*, 2018, 20(1):15-17.
- [6] HILL Q A, STAMPS R, MASSEY E, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia[J]. *British Journal of Haematology*, 2017, 177(2): 208-220.
- [7] 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.
HAO Baolan, WANG Yan. Pathogenesis of immune hemolytic anemia induced by β -lactam antibiotics [J]. *Henan Medical Research*, 2019, 28(8): 1529-1530.
- [8] FUNG M K. 美国血库协会技术手册: 药物诱导的免疫性溶血性贫血[M]. 桂嵘, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2020:272-277.
FUNG M K. American Society of Blood Banks Technical Manual: Drug-induced immune hemolytic anemia[M]. GUI Rong, Translate. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 272-277.
- [9] GARRATTY G, ARNDT P A. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007[J]. *Immunohematology / American Red Cross*, 2014, 30(2): 66-79.
- [10] GARRATTY G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy[J]. *Blood Reviews*, 2010, 24(4/5): 143-150.
- [11] 李勇, 马学严. 实用血液免疫学: 自身免疫性溶血性贫血和药物免疫溶血性贫血[M]. 北京: 科学出版社, 2006: 467-474.
LI Yong, MA Xueyan. Practical Blood Immunology: Autoimmune hemolytic anemia and drug immune hemolytic anemia. [M]. Beijing: Science Press, 2006: 467-474.
- [12] 李萍, 范亮峰, 向东. 头孢曲松抗体致免疫性溶血性贫血1例[J]. *中国输血杂志*, 2020, 33(1): 86-88.
LI Ping, FAN Liangfeng, XIONG Dong. Serologic characteristics of Ceftriaxone antibodies in one child with drug-induced immune hemolytic anemia, a case report[J]. *Chinese Journal of Blood Transfusion*, 2020, 33(1):86-88.
- [13] 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*, 2021, 39(3): 700-702, 750.
YANG Xun, ZHENG Zhangfang, HAN Haixin, et al. Detection of antibodies to Piperacillin Tazobactam Sodium and Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium in plasma and red blood cells [J]. *Experimental and Laboratory Medicine*, 2021, 39(3): 700-702,750.
- [14] 杨宝峰, 陈建国. 药理学: β -内酰胺类抗生素[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 369-380.
YANG Baofeng, CHEN Jianguo. Pharmacology: β -lactam antibiotics. [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021:369-380.
- [15] 郭晓明, 王莹, 刘娜, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症的危险因素分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(10): 1273-1276, 1280.
GUO Xiaoming, WANG Ying, LIU Na, et al. Analysis of risk factors for thrombocytopenia induced by Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium [J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2021, 21(10):1273-1276, 1280.
- [16] 刘不尽, 邹晓萍, 张涛, 等. 873例血型血清学检测药物诱导免疫溶血性贫血的结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(9): 1300-1303.
LIU Bujin, ZOU Xiaoping, ZHANG Tao, et al. Analysis of blood group serological detection of drug-induced immune hemolytic anemia in 873 cases [J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2018, 15(9):1300-1303.
- [17] 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.
QIN Dan, MA Wangdan, ZHOU Huayou. Identification and detection of hemolytic crisis caused by ceftriaxone antibody, case report [J]. *Chinese Journal of Blood Transfusion*, 2022, 35(1):105-107.
- 收稿日期: 2022-05-15
修回日期: 2022-07-29

(上接第155页)

- [20] 黄淼, 罗蓉, 符州. 儿童重症腺病毒肺炎不良预后的危险因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(2): 159-162.
HUANG Miao, LUO Rong, FU Zhou. Risk factors for poor prognosis in children with severe Adenovirus pneumonia [J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2017, 19(2):159-162.
- [22] 李建成, 王东, 罗淞元, 等. ECMO治疗重症急性呼吸衰竭患者预后影响因素及OCT10, OCI, APACHE IV评分对其预测价值[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(7):988-992.
LI Jiancheng, WANG Dong, LUO Songyuan, et al. Prognostic factors of patients with severe acute respiratory failure treated by ECMO and the predictive value of OCT10, OCI and APACHE IV scores [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2021, 26(7):988-992.
- 收稿日期: 2022-07-04
修回日期: 2022-09-15