

· 论著 · 二次研究 ·

# 哌拉西林他唑巴坦诱发溶血性贫血的文献病例分析



许志连, 郑颖, 何飞燕

浙江中医药大学附属杭州市中医院药剂科 (杭州 310007)

**【摘要】目的** 分析哌拉西林他唑巴坦诱发溶血性贫血的发生情况和特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集有关哌拉西林他唑巴坦诱发溶血性贫血的病例报道, 检索时限均从建库至 2023 年 12 月, 并对患者的基本信息、药物的使用情况、溶血性贫血及其并发症和转归等进行统计分析。**结果** 共纳入 25 篇文献 27 个病例, 其中男 14 例 (51.85%), 女 13 例 (48.15%), 年龄 4 d~77 岁, 首次发生溶血性贫血的时间 < 24 h~18 d 不等。25 例明确了发生溶血性贫血时的最低血红蛋白水平, 介于  $27\sim 113\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 其中 14 例为重度、极重度贫血 ( $< 60\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ )。经停药、更换抗菌药物和对症支持治疗后, 25 例 (92.59%) 患者的溶血性贫血改善或恢复, 其中 1 例停用哌拉西林他唑巴坦后贫血有所改善, 但停药后 15 d 患者因多器官衰竭死亡; 另外 2 例贫血未见好转, 最终自动出院或临床死亡。**结论** 溶血性贫血是哌拉西林他唑巴坦罕见的不良反应, 症状无明显特异性, 临床使用应监测血红蛋白水平, 发现异常且若明确哌拉西林他唑巴坦为可疑药物应及时停药, 必要时需采取输注红细胞等措施。

**【关键词】** 哌拉西林他唑巴坦; 溶血性贫血; 药品不良反应; 病例报告; 血红蛋白水平

## Analysis of literature case reports on hemolytic anemia induced by piperacillin-tazobactam

XU Zhilian, ZHENG Ying, HE Feiyan

Department of Pharmacy, Hangzhou TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310007, China

Corresponding author: XU Zhilian, Email: zhilian0101@sina.com

**【Abstract】Objective** To discuss the occurrence and characteristics of hemolytic anemia induced by piperacillin-tazobactam to provide a reference for clinically safe drug use. **Methods** PubMed, Web of Science, CNKI, WanFang Data, and VIP were electronically searched to collect case reports of hemolytic anemia induced by piperacillin-tazobactam from inception to December 2023, and statistical analysis was conducted on patients' basic information, drug use, hemolytic anemia, complications and outcomes. **Results** A total of 27 patients were included in 25 literature, including 14 males (51.85%) and 13 females (48.15%),

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202402027

基金项目: 杭州市医学重点学科项目—临床药学 (杭卫发 [2021]21 号)

通信作者: 许志连, 硕士, 主管药师, Email: zhilian0101@sina.com

aged from 4 days to 77 years old, and the time of first occurrence of hemolytic anemia ranged from 24 h to 18 days. The minimum hemoglobin level of hemolytic anemia was determined in 25 cases, ranging from 27 to 113 g·L<sup>-1</sup>, of which 14 cases were severe or extremely severe anemia (<60 g·L<sup>-1</sup>). After drug withdrawal, antibiotic change, and symptomatic supportive treatment, the hemolytic anemia of 25 patients (92.59%) was improved or recovered. Among them, the anemia of 1 patient was improved after stopping piperacillin-tazobactam, but the patient died of multiple organ failure 15 days after drug withdrawal. The other two patients of anemia did not improve, and eventually discharged themselves or died clinically. **Conclusion** Hemolytic anemia is a rare adverse reaction of piperacillin-tazobactam, and the clinical symptoms have no obvious specificity. Hemoglobin levels should be monitored in clinical use, and once the abnormality is found, if it is clear that piperacillin-tazobactam is the suspicious drug, it should be promptly discontinued, and measures such as red blood cell transfusion should be taken if necessary.

**【Keywords】** Piperacillin-tazobactam; Hemolytic anemia; Adverse drug reaction; Case reports; Hemoglobin level

哌拉西林他唑巴坦属于 β-内酰胺类抗菌药物，抗菌谱广、作用强、毒性低，可覆盖大多数革兰阳性、阴性的需氧和厌氧菌，主要用于治疗中重度呼吸系统、泌尿系统、败血症等感染。目前，文献<sup>[1-7]</sup>报道与哌拉西林他唑巴坦相关的不良反应涉及过敏反应、精神症状、血小板减少、溶血性贫血（hemolytic anemia, HA）与急性肾功能不全等，其中 HA 属于罕见不良反应，用药期间一旦发现新发贫血或贫血加重，需怀疑为药物相关的免疫性溶血性贫血（drug-induced immune hemolytic anemia, DIIHA）<sup>[8]</sup>，并及时处理，否则会严重影响患者的治疗和预后。本研究拟通过系统检索和整理哌拉西林他唑巴坦诱发 HA 的病例报告资料，对其发生情况和特点进行分析，以期为医务人员及时识别、处理此类不良反应，临床安全使用哌拉西林他唑巴坦提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 纳入标准

(1) 哌拉西林他唑巴坦诱发 HA 的病例报道，包括个案报道或病例系列报道；(2) 病例描述相对完整，至少包括患者的性别、年龄和血红蛋白水平；(3) 根据我国药品不良反应关联性评价标准<sup>[9]</sup>或采用 Naranjo's 评估量表<sup>[10-11]</sup>评价 HA 与哌拉西林他唑巴坦的关联性，或对因果关系进

行推断性叙述；(4) 中文、英文文献。

#### 1.1.2 排除标准

(1) 重复病例；(2) 无法获取原文；(3) 非公开发表文献；(4) 所用药物非哌拉西林他唑巴坦复方制剂。

### 1.2 资料来源

以主题词“Piperacillin, Tazobactam Drug Combination”“anemia”“hemolysis”及其副主题词为检索词，经运算符“AND”和（或）“OR”连接，分别交叉检索 PubMed 和 Web of Science 数据库，以“哌拉西林”“他唑巴坦”“哌拉西林他唑巴坦”“贫血”“溶血性贫血”为检索词检索 CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库。检索时限均从建库至 2023 年 12 月 31 日。以 PubMed 为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 "piperacillin, tazobactam drug combination" [Mesh] AND
  "anemia" [Mesh]
#2 "piperacillin, tazobactam drug combination" [Mesh] AND
  "hemolysis" [Mesh]
#3 #1 OR #2
```

框1 PubMed的文献检索策略

Box 1. Literature retrieval strategies of PubMed

### 1.3 文献筛选与资料提取

详细阅读检索获得的病例报道文献，由 2 名研究员根据纳入、排除标准独立筛选文献和提取资料，如遇到分歧讨论解决或由第 3 名研究员进

行判断和裁决。提取作者姓名和发表年份,患者性别、年龄和原患疾病,哌拉西林他唑巴坦的用法用量、合并用药,血红蛋白水平、并发症、临床处置和转归等信息,采用 Microsoft Excel 2020 软件录入资料信息。采用 Naranjo's 评估量表<sup>[10-11]</sup>对纳入病例进行不良反应关联性评价,得分 $\geq 9$ 分为肯定,5~8分为很可能,1~4分为可能。

#### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由两名研究员采用乔安娜·布里格斯研究所(JBI)的病例报告质量评价工具<sup>[12-14]</sup>,对纳入文献进行质量评价并交叉核对评价结果。该工具有8个条目,每个条目均采用是、否、不清楚及不适用进行判定。

#### 1.5 统计学分析

以 Microsoft Excel 2020 软件录入资料数据,采用 SPSS 26.0 软件进行描述性统计分析,计数资料以频数( $n$ )和构成比(%)表示。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程与结果

初检共获得文献 182 篇,经逐层筛选后,最终纳入文献 25 篇,其中外文 21 篇<sup>[8, 15-34]</sup>,中文 4 篇<sup>[7, 35-37]</sup>,文献筛选流程与结果见图 1。

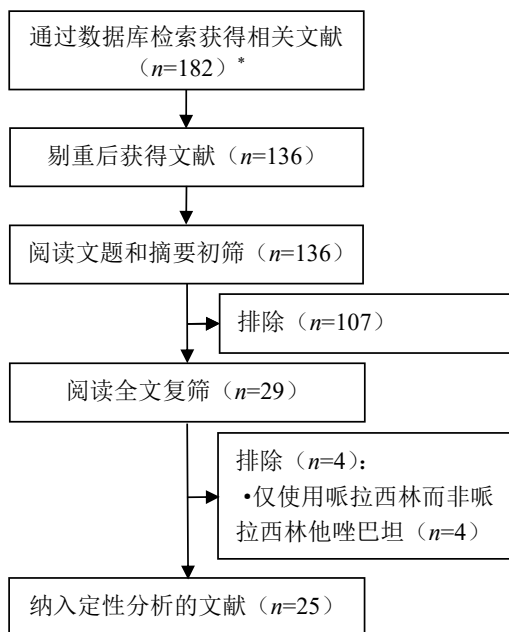


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: \*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ( $n=111$ )、Web of Science ( $n=37$ )、CNKI ( $n=18$ )、WanFang Data ( $n=7$ )、VIP ( $n=9$ )。

### 2.2 纳入文献的偏倚风险评价结果

根据 JBI 质量评价工具的 8 个条目,对纳入的文献进行偏倚风险评价,结果 25 篇文献的 8 个条目均判定为“是”。

### 2.3 关联性评价

所有病例报告中,2 例<sup>[7, 35]</sup>根据我国药品不良反应关联性评价方法进行评价,哌拉西林他唑巴坦与 HA 的关联性均为很可能;2 例<sup>[21, 23]</sup>采用 Naranjo's 量表评估,评分分别为 8 分、7 分,关联性评价为很可能。本研究采用 Naranjo's 评估量表对除文献<sup>[21, 23]</sup>外的 25 个病例进行关联性评价,关联性评价为肯定的有 1 例<sup>[31]</sup>,其他 24 例评价为很可能<sup>[7-8, 15-20, 22, 24-30, 32-37]</sup>。

### 2.4 患者的基本特征

共纳入 27 例患者,包括美国 10 例<sup>[8, 15, 19-24, 26, 30]</sup>、中国 7 例<sup>[7, 33, 35-37]</sup>、英国 2 例<sup>[16, 29]</sup>、西班牙 2 例<sup>[18, 25]</sup>、印度 1 例<sup>[28]</sup>、爱尔兰 1 例<sup>[31]</sup>、德国 1 例<sup>[27]</sup>、巴勒斯坦 1 例<sup>[34]</sup>、比利时 1 例<sup>[17]</sup>、澳大利亚 1 例<sup>[32]</sup>。男性患者 14 例(51.85%)<sup>[15-16, 18, 21, 23, 25, 28, 30-31, 33-34, 36]</sup>、女性 13 例(48.15%)<sup>[7-8, 17, 19-20, 22, 24, 26-27, 29, 32, 35, 37]</sup>;患者年龄 4 d~77 岁,其中 $< 18$ 岁 4 例,18~ $< 60$ 岁 19 例, $\geq 60$ 岁 4 例。

### 2.5 合并疾病及临床用药情况

纳入病例中有 26 例因肺部、腹腔感染或脓毒血症等原因使用哌拉西林他唑巴坦,1 例因肝衰竭入院,未注明用药理由。12 例伴有囊性纤维化病史,1 例合并干燥综合征,2 例合并病毒性肝炎。27 例患者中仅 14 例<sup>[7, 16, 19, 21, 25, 27, 32-37]</sup>记录了哌拉西林他唑巴坦的用法用量(3.375~4.5 g, iv/ivd, q6h),日剂量为 13.5~18 g,均未超出说明书推荐剂量范围。2 例前期使用哌拉西林 6 g·d<sup>-1</sup>(疗程 11 d)或间断予哌拉西林他唑巴坦抗感染(2 个疗程,分别为 4.5 g, q12h×31 d,总用量 279 g;5 d 总用量 26 g);16 例联合使用了妥布霉素、环丙沙星、阿米卡星、吸入用乙酰半胱氨酸溶液和硫酸沙丁胺醇溶液等药物。

### 2.6 HA 的发生情况

#### 2.6.1 诱发时间

纳入病例中有 26 例(96.30%)记录了使用哌拉西林他唑巴坦后首次发生 HA 的时间,最短为 1 d 内<sup>[31]</sup>,最长为 18 d<sup>[17]</sup>,主要集中在 6~12 d,共 17 例(62.96%)。

### 2.6.2 血红蛋白水平、临床表现及血清学检查

25 例记录了发现 HA 后的最低血红蛋白水平，介于 27~113 g · L<sup>-1</sup>，其中 14 例 (51.85%) 为重度、极重度贫血 (< 60 g · L<sup>-1</sup>) [8, 17-19, 21-24, 26, 29, 31-33, 37]，中度贫血有 9 例，轻度贫血 2 例；见表 1。有 2 例检测了红细胞压积 [20, 30]。发现 HA 同时伴随并发症的有 15 例 (55.56%)，临床表现涉及全身、神经系统、呼吸系统等，主要症状为发热、头痛、呼吸困难等 [7-8, 19-21, 23-26, 29, 31-32, 34, 37]；见表 2。怀疑贫血与哌拉西林他唑巴坦可能相关后，有 22 例 (81.48%) 进行了血清学检查，如

表1 HA发生后的血红蛋白水平

Table 1. Hemoglobin levels after the onset of HA

血红蛋白 (g · L <sup>-1</sup> )	例数	构成比 (%)
<30	1	3.70
30~<60	13	48.15
60~<90	9	33.33
>90	2	7.41

表2 HA累及的系统/器官及临床表现

Table 2. Involved systems/organs and clinical manifestations by HA

累及的系统/器官	临床表现	例数	构成比 (%)
全身	发热，身体不适，汗出，乏力，疲劳	9	33.33
神经系统	(轻微)头痛，精神错乱，感觉异常	4	14.81
呼吸系统	呼吸困难，严重低氧血症，气喘	4	14.81
消化系统	恶心，(剧烈)呕吐，黄疸，胃痛	6	22.22
心血管系统	胸痛，低血压、心动过速，心悸	7	25.93
肌肉骨骼系统	四肢无力，肌痛，(严重)腰背痛	5	18.52
泌尿系统	粉红色或浓茶色尿液，尿色变深	4	14.81
皮肤及其附件	面色苍白，皮肤黏膜、巩膜黄染	4	14.81
眼器官	视野模糊	1	3.70

表3 HA发生后的处置措施

Table 3. Disposal measures after the occurrence of HA

处置措施	例数	构成比 (%)
停药、且更换抗菌药物	27	100.00
输注红细胞或输血	13	48.15
静脉或口服给予糖皮质激素	7	25.93
输注免疫球蛋白	3	11.11
补充造血原料	2	7.41

直接和(或)间接抗球蛋白试验(direct/indirect antiglobulin tests, DAT/IAT)，结果均为阳性，17 例查 IgG 抗体阳性(部分合并 C3 阳性，个别兼有 IgA 弱阳性)，属于温抗体型 [38]；其中 7 例明确了具体的影响成分：6 例因哌拉西林所致 [19-21, 26-27, 29]，1 例与他唑巴坦有关 [16]。

### 2.7 HA的处置与转归

所有患者在发生 HA 后均停用哌拉西林他唑巴坦，更换为其他抗菌药物。此外，有 16 例采取了包括输注红细胞或输血 [16-17, 19-24, 26, 30, 33-34]、静脉或口服甲泼尼龙琥珀酸钠或泼尼松(龙) [19-21, 23-24, 29, 32]、输注免疫球蛋白 [19, 23-24]、补充造血原料如叶酸/联用蔗糖铁 [8, 29] 等处理措施，见表 3。仅有 3 例记录了糖皮质激素的给药方案，分别为甲泼尼龙琥珀酸钠 125 mg [21]、4 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> [24] 和泼尼松 1 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> [32]。25 例患者经上述处置后 HA 情况改善或恢复，其中 1 例在停用哌拉西林他唑巴坦后贫血有所改善，但停药后 15 d 因多器官衰竭而被宣布临床死亡 [33]，另外 2 例贫血未好转，最终自动出院或临床死亡 [15, 37]。

## 3 讨论

### 3.1 哌拉西林他唑巴坦诱发HA的可能机制

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是因机体免疫功能紊乱、产生自身抗体、红细胞破坏加速(溶血)超过骨髓代偿而发生，年发病率为(0.8~3.0)/10万 [39-40]，其中 DIIHA 的发生率约为百万分之一 [41]，涉及的药物品种已有 200 多种 [42]，哌拉西林他唑巴坦也是其中之一 [8, 38]。根据血清检测时抗体的产生



是否依赖于药物,分为药物依赖和非依赖型抗体两种类型,部分 AIHA 属于前者,可以追溯到 3 种不同的病因,分别为产生半抗原、自身抗体或免疫复合物介导<sup>[34, 43-45]</sup>。哌拉西林他唑巴坦诱发 AIHA 的可能机制有免疫、非免疫两种,前者主要归因于哌拉西林,其作为半抗原与蛋白(红细胞膜或血清内)结合形成全抗原后诱发 IgG 和(或) IgM 型抗体的产生,再与吸附于红细胞表面的药物发生反应,激活补体系统、破坏红细胞而引起 HA;后者可能是他唑巴坦通过非免疫蛋白吸附的方式诱导 AIHA,其化学结合于红细胞表面,一旦机体产生针对他唑巴坦的抗体便与红细胞表面的药物发生反应,此时补体不被激活,吞噬细胞吞噬附有抗体的红细胞,与克拉维酸、舒巴坦等类似<sup>[15, 29-32]</sup>。研究<sup>[15]</sup>显示他唑巴坦存在时 IgG 吸附在红细胞上的量与血浆 IgG 水平直接相关,可通过对比经药物(如哌拉西林他唑巴坦、哌拉西林、他唑巴坦)包被和未经包被(洗脱后)红细胞的 DAT 或 IAT 反应强度来明确 HA 是否与他唑巴坦相关。单药成分哌拉西林、他唑巴坦引发 AIHA 的机制区别主要在于免疫介导与否。

### 3.2 HA与患者基本特征、基础疾病及合并用药的关系

本研究中 27 例患者的年龄跨度较大,主要集中在 18~ < 60 岁年龄段(70.37%);男女比例为 1.1:1,基本平衡。14 例哌拉西林他唑巴坦的用法用量适宜,13 例未描述;用药后 HA 发生的时间最短 < 24 h,最长为 18 d,6~12 d 占比 62.96%。患者的临床表现多样、无特异性,可累及全身、神经系统、呼吸系统、消化系统、心血管系统、肌肉骨骼系统、泌尿系统、皮肤及其附件等,酱油尿为相对特异的症状,但仅 4 例有对尿液颜色异常的描述。因此,综合上述信息,本研究中患者的年龄、性别、哌拉西林他唑巴坦的用药剂量及疗程与 HA 的发生并无明确的相关性,符合哌拉西林他唑巴坦诱发 AIHA 的可能机制如归因于哌拉西林的免疫介导和(或)他唑巴坦的非免疫蛋白吸附,与董晓锋等<sup>[46]</sup>的观察性研究结论一致。另外,与已报道使用哌拉西林导致 HA 的病例<sup>[47]</sup>相比,患者的临床表现等方面尚无明显差异。

本研究中 12 例患者有囊性纤维化病史,3 例合并干燥综合征或病毒性肝炎病史;16 例联用妥

布霉素、环丙沙星、阿米卡星或其他治疗药物。指南<sup>[38]</sup>提出继发性 AIHA 的常见病因包括淋巴细胞增殖性疾病、实体瘤/卵巢皮样囊肿、自身免疫性疾病、感染、免疫缺陷、药物、血型不合和同种免疫,在关联性评价时需加以鉴别。囊性纤维化是高加索人常见的常染色体隐性遗传病之一,已知的唯一致病基因是其跨膜传导调节因子,于 2018 年被列入中国首批罕见病目录,常见呼吸和消化系统的临床表现,其中呼吸道感染的常见病原菌为铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌<sup>[48]</sup>,本研究中患者基础疾病以囊性纤维化多见,可能归因于反复暴露于复发性感染,需使用哌拉西林他唑巴坦覆盖铜绿假单胞菌,疾病本身并非哌拉西林他唑巴坦诱发 HA 的危险因素;干燥综合征和病毒性肝炎属于 HA 常见病因<sup>[38]</sup>,但研究中 3 例患者的合并疾病在 HA 发生期间并非处于活动状态,可考虑排除。其他合并用药诱发 HA 尚无证据支持。

本研究中 22 例患者进行了 DAT 或 IAT 检查,分别检测被覆红细胞膜自身抗体、血清中的游离抗红细胞膜抗体<sup>[37]</sup>,结果均为阳性,部分 HA 明确为温抗体型(免疫抗体 IgG 阳性),以上属于 AIHA 的特异性检查和常规检查,结果表明血清学指标的变化与哌拉西林他唑巴坦诱发 HA 发生的机制一致。

### 3.3 HA的处置与转归

《中国成人自身免疫性溶血性贫血诊疗指南(2023 年版)》<sup>[38]</sup>指出,AIHA 的治疗指征为症状性贫血,无特殊情况时推荐血红蛋白 < 100 g·L<sup>-1</sup> 开始治疗,主要措施有对症支持(包括成分输血如红细胞,清除溶血产物和保护重要脏器如碱化利尿、利胆去黄和维持电解质平衡,支持造血如促红细胞生成素,控制危险因素如感染和血栓等)和控制溶血(糖皮质激素,免疫抑制剂如环孢素、西罗莫司、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等,化疗,靶点治疗,细胞治疗等)两大部分,针对继发性 AIHA 还应治疗原发病,其中药物诱导的 AIHA 需停用可疑药物以去除诱因。本研究中 27 例患者在怀疑 AIHA 可能与哌拉西林他唑巴坦相关后均予停药处理,其中 16 例结合病情选择性采取如输注红细胞或输血、静脉或口服糖皮质激素、输注免疫球蛋白、补充造血原料如叶酸/联用蔗糖铁等措施;除 2 例贫血未好转、且最终自动出

院或临床死亡外,其余患者 AIHA 均改善或恢复,但其中 1 例于停药后 15d 因多器官衰竭死亡。

### 3.4 研究的局限性

(1) 本研究收集到的病例数量有限,无法完全获知哌拉西林他唑巴坦致 HA 的发生率;(2) 文献中对病例信息描述的详细程度不一,且部分内容有所缺失,不仅会影响对 HA 诱发因素分析判断的准确性,也可能影响不良反应关联性评价结果的准确性;(3) 部分病例并不完全符合指南<sup>[38]</sup>提出的 HA 诊断标准:①血红蛋白水平达贫血标准,②血结合珠蛋白降低( $< 250 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )、血总胆红素升高( $\geq 17.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,以非结合胆红素升高为主)、血乳酸脱氢酶升高且网织红细胞百分比 $> 4\%$ 或绝对值 $> 120 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,③检测到红细胞自身抗体;因此,不能排除 HA 假阳性结果的可能。综上所述,本研究结果可能存在一定的偏差,后续仍有待在临床真实世界中进一步深入探索。

### 3.5 小结

本研究通过回顾性分析国内外哌拉西林他唑巴坦诱发 HA 文献病例,为其安全用药提供参考依据,临床在用药期间,除常规的不良反应用药监测外,还应重点关注其对血液系统的影响如 HA,尤其是合并淋巴细胞增殖性疾病、实体瘤/卵巢皮样囊肿、自身免疫性疾病、感染、免疫缺陷疾病等的患者,药师应和医师、护士共同加强监护,避免患者长期大剂量用药,一旦发生贫血,需考虑存在免疫相关性可能,并及时完善常规项目检测如血结合珠蛋白、胆红素、乳酸脱氢酶、网织红细胞百分比或绝对值,以及血清学检查如 DAT 或 IAT 检测红细胞自身抗体,同时进行关联性评价,如已确定 HA 与哌拉西林他唑巴坦相关,应立即停药,并根据患者病情给予对症支持治疗。

### 参考文献

- 胡晓玲,牛亚珍,崔亚登,等.哌拉西林钠他唑巴坦钠致速发型过敏反应[J].药物不良反应杂志,2022,24(8):437-438.[Hu XL, Niu YZ, Cui YD, et al. Immediate type hypersensitivity induced by piperacillin sodium and tazobactam sodium[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2022, 24(8): 437-438.] DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20220411-00302.
- 雷海波,刘湘.哌拉西林他唑巴坦致药物超敏反应综

合征 1 例[J].中南药学,2021,19(8):1748-1750.[Lei HB, Liu X. Drug hypersensitivity syndrome induced by piperacillin and tazobactam: a case report[J]. Central South Pharmacy, 2021, 19(8): 1748-1750.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.08.048.

- 俞燕华,周雨亭.哌拉西林钠/他唑巴坦钠致四肢抖动麻木感合并精神恍惚 1 例[J].医药导报,2018,37(11):1421-1422.[Yu YH, Zhou YT. Limb shaking, numbness and trance induced by piperacillin sodium/tazobactam sodium: a case report[J]. Herald of Medicine, 2018, 37(11): 1421-1422.] DOI: CNKI:SUN:YYDB.0.2018-11-037.
- 王霞,王懿睿,晏妮,等.哌拉西林/他唑巴坦致慢性肾功能不全患者抗生素脑病 1 例[J].中国药师,2018,21(2):311-312.[Wang X, Wang YR, Yan N, et al. Antibiotic encephalopathy in patients with chronic renal insufficiency induced by piperacillin/tazobactam[J]. China Pharmacist, 2018, 21(2): 311-312.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2018.02.034.
- 舒文琳,苏志坚.哌拉西林钠他唑巴坦钠致急性肾功能不全[J].药物不良反应杂志,2015,17(1):63-64.[Shu WL, Su ZJ. Piperacillin sodium and tazobactam sodium-induced acute renal insufficiency[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2015, 17(1): 63-64.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2015.01.017.
- 冉小琴,姚钦,陈芳.哌拉西林他唑巴坦导致重度血小板减少 1 例并文献分析[J].中国乡村医药,2023,30(10):39-40.[Ran XQ, Yao Q, Chen F. One case of severe thrombocytopenia caused by piperacillin and tazobactam and literature analysis[J]. Chinese Journal of Rural Medicine, 2023, 30(10): 39-40.] DOI: 10.19542/j.cnki.1006-5180.007221.
- 张丽君,刘丛海,彭绍贤,等.哌拉西林他唑巴坦诱导的自身免疫性溶血性贫血 1 例病例分析[J].临床合理用药,2023,16(10):136-139.[Zhang LJ, Liu CH, Peng SX, et al. Autoimmune hemolytic anemia induced by piperacillin and tazobactam: a case study[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2023, 16(10): 136-139.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.10.039.
- Kerkhoff AD, Patrick L, Cornett P, et al. Severe piperacillin-tazobactam-induced hemolysis in a cystic fibrosis patient[J]. Clin Case Rep, 2017, 5(12): 2059-2061. DOI: 10.1002/ccr3.1256.
- 陈静静,钱佩佩,曹凯,等.我国药品不良反应关联性

- 评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事, 2020, 34(8): 988–992. [Chen JJ, Qian PP, Cao K, et al. Comparison and analysis of causality assessment method in China and naranjo's method in the evaluation of adverse drug reactions[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2020, 34(8): 988–992.] DOI: [10.16153/j.1002-7777.2020.08.021](https://doi.org/10.16153/j.1002-7777.2020.08.021).
- 10 Naranjo CA, Busto O, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 11 Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions[J]. J Clin Pharmacol, 1992, 32(10): 897–904. DOI: [10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x).
- 12 李柄辉, 訾豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量(偏倚风险)评价工具[J]. 医学新知, 2021, 31(1): 51–58. [Li BH, Zi H, Li LY, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2021, 31(1): 51–58.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07).
- 13 Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute reviewers' manual: 2014 edition[R]. 2014. <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-2014.pdf>.
- 14 Porritt K, Gomersall J, Lockwood C. JBI's systematic reviews: study selection and critical appraisal[J]. Am J Nurs, 2014, 114(6): 47–52. DOI: [10.1097/01.NAJ.0000450430.97383.64](https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000450430.97383.64).
- 15 Arndt PA, Garratty G, Hill J, et al. Two cases of immune haemolytic anaemia, associated with anti-piperacillin, detected by the 'immune complex' method[J]. Vox Sang, 2002, 83(3): 273–278. DOI: [10.1046/j.1423-0410.2002.00188.x](https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.2002.00188.x).
- 16 Broadberry RE, Farren TW, Bevin SV, et al. Tazobactam-induced haemolytic anaemia, possibly caused by non-immunological adsorption of IgG onto patient's red cells[J]. Transfus Med, 2004, 14(1): 53–57. DOI: [10.1111/j.0958-7578.2004.00481.x](https://doi.org/10.1111/j.0958-7578.2004.00481.x).
- 17 Dapper I, Nauwynck M, Selleslag D, et al. Haemolytic anaemia caused by piperacillin-tazobactam[J]. Acta Clin Belg, 2009, 64(6): 517–519. DOI: [10.1179/acb.2009.088](https://doi.org/10.1179/acb.2009.088).
- 18 Garcia Gala JM, Vazquez Aller S, Rodriguez Vicente P, et al. Immune hemolysis due to piperacillin/tazobactam[J]. Transfus Apher Sci, 2009, 40(2): 97–98. DOI: [10.1016/j.transci.2009.01.021](https://doi.org/10.1016/j.transci.2009.01.021).
- 19 Bandara M, Seder DB, Garratty G, et al. Piperacillin-induced immune hemolytic anemia in an adult with cystic fibrosis[J]. Case Rep Med, 2010, 2010: 161454. DOI: [10.1155/2010/161454](https://doi.org/10.1155/2010/161454).
- 20 Chavez A, Mian A, Scurlock AM, et al. Antibiotic hypersensitivity in CF: drug-induced life-threatening hemolytic anemia in a pediatric patient[J]. J Cyst Fibros, 2010, 9(6): 433–438. DOI: [10.1016/j.jcf.2010.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.08.010).
- 21 Lohiya GS, Tan-Figueroa L, Krishna V. Piperacillin-induced immune hemolysis presenting with tachycardia and cardiac arrest[J]. Case Rep Med, 2011, 2011: 816497. DOI: [10.1155/2011/816497](https://doi.org/10.1155/2011/816497).
- 22 Gehrie E, Neff AT, Ciombor KK, et al. Transfusion medicine illustrated. Profound piperacillin-mediated drug-induced immune hemolysis in a patient with cystic fibrosis[J]. Transfusion, 2012, 52(1): 4–5. DOI: [10.1111/j.1537-2995.2011.03407.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03407.x).
- 23 Marik PE, Parekh P. Life-threatening piperacillin-induced immune haemolysis in a patient with cystic fibrosis[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013: bcr2012007801. DOI: [10.1136/bcr-2012-007801](https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007801).
- 24 Zanetti RC, Biswas AK. Hemolytic anemia as a result of piperacillin/tazobactam administration: a case report and discussion of pathophysiology[J]. Mil Med, 2013, 178(9): e1045–1047. DOI: [10.7205/MILMED-D-12-00512](https://doi.org/10.7205/MILMED-D-12-00512).
- 25 Diab Cáceres L, Marcos MC, Girón Moreno RM. Cystic fibrosis and piperacillin-tazobactam: adverse reactions[J]. Arch Bronconeumol, 2015, 51(12): 664–665. DOI: [10.1016/j.arbres.2015.02.014](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.014).
- 26 Prince BT, McMahon BJ, Jain M, et al. Meropenem tolerance in a patient with probable fulminant piperacillin-induced immune hemolytic anemia[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2015, 3(3): 452–453. DOI: [10.1016/j.jaip.2014.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.12.015).
- 27 Meinus C, Schwarz C, Mayer B, et al. Piperacillin-induced mild haemolytic anaemia in a 44-year-old patient with cystic fibrosis[J]. BMJ Case Rep, 2016, 2016: bcr2016216937. DOI: [10.1136/bcr-2016-216937](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216937).
- 28 Sarkar RS, Philip J, Mallhi RS, et al. Drug-induced immune hemolytic anemia (direct antiglobulin test

- positive)[J]. *Med J Armed Forces India*, 2013, 69(2): 190–192. DOI: [10.1016/j.mjafi.2012.04.017](https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2012.04.017).
- 29 Thickett KM, Wildman MJ, Fegan CD, et al. Haemolytic anaemia following treatment with piperacillin in a patient with cystic fibrosis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43(3): 435–436. DOI: [10.1093/jac/43.3.435](https://doi.org/10.1093/jac/43.3.435).
- 30 Nagao B, Yuan S, Bon Homme M. Sudden onset of severe anemia in a patient with cystic fibrosis[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(9): 1286–1289. DOI: [10.1373/clinchem.2011.167213](https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.167213).
- 31 McDonald L, Brodie R, Murphy K, et al. Piperacillin–tazobactam drug–induced immune haemolysis in a case of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria[J]. *Transfus Med*, 2019, 29(2): 138–140. DOI: [10.1111/tme.12592](https://doi.org/10.1111/tme.12592).
- 32 Gerhardy B, Bowler S. Piperacillin–tazobactam–induced haemolytic anaemia after multiple courses of therapy[J]. *Intern Med J*, 2021, 51(3): 458. DOI: [10.1111/imj.15243](https://doi.org/10.1111/imj.15243).
- 33 Wu Y, Wu Y, Guo G, et al. Piperacillin–tazobactam induced immune hemolytic anemia led to increased renal impairment and eventual death from multiple organ failure in a patient with hypertensive nephropathy: case report and literature review[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 173. DOI: [10.1186/s12882-023-03235-w](https://doi.org/10.1186/s12882-023-03235-w).
- 34 Salim H, Musmar B, A Sarhan FM, et al. The first–reported case of drug–unduced hemolytic anemia by piperacillin–tazobactam in a premature neonate: a case report and literature review[J]. *Cureus*, 2023, 15(3): e35915. DOI: [10.7759/cureus.35915](https://doi.org/10.7759/cureus.35915).
- 35 章晔, 何冰冰. 哌拉西林 / 他唑巴坦致贫血 1 例 [J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15(3): 190–192. [Zhang Y, He BB. One case of anemia induced by piperacillin/tazobactam[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2018, 15(3): 190–192.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8157.2018.03.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8157.2018.03.017).
- 36 范春蕾, 董金玲, 李磊, 等. 哌拉西林钠他唑巴坦钠致重症肝病贫血加重及血小板减少 3 例 [J]. *药物不良反应杂志*, 2013, 15(3): 170–171. [Fan CL, Dong JL, Li L, et al. Aggravated anemia and thrombocytopenia caused by piperacillin sodium and tazobactam sodium in three patients with severe liver disease[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2013, 15(3): 170–171.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2013.03.018](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2013.03.018).
- 37 时鹏帅, 刘继明. 哌拉西林他唑巴坦致急性溶血 1 例报告 [J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(6): 1018–1019. [Shi PS, Liu JM. Acute hemolysis caused by piperacillin and tazobactam: a case report[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2022, 35(6): 1018–1019.] DOI: [10.19381/j.issn.1001-7585.2022.06.051](https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2022.06.051).
- 38 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. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.01.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.01.003).
- 39 王化泉, 邢莉民, 邵宗鸿. 自身免疫性溶血性贫血的治疗进展 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(26): 2111–2114. [Wang HQ, Xing LM, Shao ZH. Progress in the treatment of autoimmune hemolytic anemia[J]. *National Medical Journal of China*, 2016, 96(26): 2111–2114.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.019](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.019).
- 40 Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(15): 1407–1419. DOI: [10.1056/NEJMra2033982](https://doi.org/10.1056/NEJMra2033982).
- 41 Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR Jr, et al. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(7): 707–709. DOI: [10.1002/ajh.23218](https://doi.org/10.1002/ajh.23218).
- 42 沈悌, 赵永强, 主编. 血液病诊断及疗效标准, 第 4 版[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 552–565.
- 43 Wang Q, He Z, Wu X, et al. Hematologic adverse effects induced by piperacillin–tazobactam: a systematic review of case reports[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(4): 1026–1035. DOI: [10.1007/s11096-020-01071-8](https://doi.org/10.1007/s11096-020-01071-8).
- 44 郝宝岚, 王艳.  $\beta$ -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 BL, Wang Y. Pathogenesis of immune hemolytic anemia induced by  $\beta$ -lactam antibiotics[J]. *Henan Medical Research*, 2019, 28(8): 1529–1530.] DOI: [CNKI:SUN:HNYX.0.2019-08-083](https://doi.org/CNKI:SUN:HNYX.0.2019-08-083).
- 45 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 YX, Zhao HM, Xue B. Clinical analysis of misdiagnosis of drug–induced hemolytic anemia[J]. *Clinical Misdiagnosis & Mistherapy*, 2019, 32(6): 1–4.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2013.06.064](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2013.06.064).
- 46 董晓锋, 郝宝岚, 祁欣, 等. 哌拉西林他唑巴坦钠诱导血液病患者免疫性溶血反应观察 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2023, 58(5): 723–726. [Dong XF, Hao BL, Qi X, et al. observation of piperacillin–tazobactam sodium–induced



- immune hemolytic reaction in patients with hematological diseases[J]. *Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences)*, 2023, 58(5): 723–726.] DOI: [10.13705/j.issn.1671-6825.2023.03.051](https://doi.org/10.13705/j.issn.1671-6825.2023.03.051).
- 47 Kunzmann S, Thomas W, Mayer B, et al. Immune-mediated severe hemolytic crisis with a hemoglobin level of 1.6 g/dl caused by anti-piperacillin antibodies in a patient with cystic fibrosis[J]. *Infection*, 2010, 38(2): 131–134. DOI: [10.1007/s15010-009-9227-8](https://doi.org/10.1007/s15010-009-9227-8).
- 48 囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识编写组, 中国罕见病联盟呼吸病学分会, 中国支气管扩张症临床诊治与研究联盟. 囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识(2023版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(4): 352–372. DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20221214-00971](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20221214-00971).

收稿日期: 2024年02月19日 修回日期: 2024年04月02日  
本文编辑: 洗静怡 周璐敏