

头孢唑肟与头孢曲松交叉反应致儿童自身免疫性溶血性贫血 1 例



李 雯¹, 李 根¹, 江永贤¹, 胡思琪¹, 张 波²

1. 四川省妇幼保健院药学部 (成都 610041)
2. 宜宾市第二中医医院药学部 (四川宜宾 644000)

【摘要】 本文报道 1 例头孢唑肟与头孢曲松交叉反应诱发儿童自身免疫性溶血性贫血 (AIHA) 的诊治过程。1 例 5 岁男童因社区获得性肺炎接受头孢唑肟 825 mg, ivd, q8h 联合阿奇霉素 165 mg, po, qd 抗感染治疗。用药第 5 天输注后出现全身皮疹、血尿及血红蛋白下降, 实验室检查提示重度溶血性贫血, 直接抗人球蛋白试验阳性, 诊断为药物相关性 AIHA。停用可疑药物并予对症支持治疗后溶血缓解。因肺炎未愈, 换用头孢曲松抗感染, 输注过程中迅速出现过敏反应及急性溶血加重, 血红蛋白降至 $33 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。立即停药, 予甲泼尼龙琥珀酸钠、输血及 3 次血浆置换后病情好转。采用 Naranjo's 评估量表进行关联性评价, AIHA 与头孢唑肟、头孢曲松的关联性均为“很可能有关”。本病例提示, 当一种头孢类药物诱发 AIHA 时, 应避免使用该药及具有相同侧链结构的头孢菌素类药物。

【关键词】 头孢唑肟; 头孢曲松; 自身免疫性溶血性贫血; 交叉反应; 不良反应

【中图分类号】 R969.3 **【文献标志码】** A

Cross-reaction between ceftizoxime and ceftriaxone inducing autoimmune hemolytic anemia in children: a case report

LI Wen¹, LI Gen¹, JIANG Yongxian¹, HU Siqi¹, ZHANG Bo²

1. Department of Pharmacy, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610041, China

2. Department of Pharmacy, Yibin Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yibin 644000, Sichuan Province, China

Corresponding author: ZHANG Bo, Email: 14726776601@163.com

【Abstract】 This report describes the diagnosis and treatment of a case of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) induced by cross-reaction between ceftizoxime and ceftriaxone in a child. The patient, a 5-year-old male, received ceftizoxime 825 mg, ivd, q8h combined with azithromycin 165 mg, po, qd for anti-infective therapy due to community-acquired pneumonia. On day 5 of treatment, systemic rash, hematuria, and decreased hemoglobin levels after infusion. Laboratory tests indicated severe hemolytic anemia, with a positive direct antiglobulin test, leading to a diagnosis of drug-induced AIHA. Hemolytic symptoms resolved after discontinuation of the suspected drug and symptomatic supportive therapy. Due to unresolved pneumonia, ceftriaxone

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202511010

基金项目: 第七次成都药学会药学科研项目 (Cdyky7001); 成都市医学科研课题项目 (2025546)

通信作者: 张波, 副主任药师, Email: 14726776601@163.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

was administered for anti-infective treatment, but allergic reactions and worsening acute hemolysis occurred rapidly during infusion, with hemoglobin dropping to $33 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$. The drug was immediately discontinued, and methylprednisolone sodium succinate, blood transfusion, and three plasma exchange treatments were administered, resulting in clinical improvement. Naranjo's Assessment Scale was used to evaluate association, with both ceftizoxime and ceftriaxone demonstrating "likely associated" correlations with AIHA. This case suggests that when a cephalosporin induces AIHA, the use of that drug and other cephalosporins with identical side-chain structures should be avoided.

【Keywords】 Ceftizoxime; Ceftriaxone; Autoimmune hemolytic anemia; Cross-reaction; Adverse reactions

药物诱导的免疫性溶血性贫血被认为是由药物诱导的抗体或非免疫性蛋白吸附对红细胞的损伤所致^[1]。该不良反应发生率约为每年1~2/100万，症状隐匿，容易被临床忽视，病死率高达40%^[2]。头孢曲松、头孢唑肟均为C7位侧链相同的第三代头孢菌素，对革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌具有良好的抗菌活性，广泛用于儿童呼吸道、消化道及泌尿生殖道感染。临床应用中较为安全，偶见皮疹、瘙痒、腹泻、罕见自身免疫性溶血性贫血（autoimmune hemolytic anemia, AIHA）等不良反应。国内外已相继有关于头孢唑肟^[3]、头孢曲松^[4]等单药引起AIHA的报道。两种药物序贯使用致交叉反应引发AIHA极为罕见。本文通过报道1例头孢唑肟与头孢曲松交叉反应致儿童AIHA，旨在提升临床对此类交叉反应的认识与用药安全。本研究已通过四川省妇幼保健院医学伦理委员会审批（批号：20250425-108），并取得患者知情同意。

1 病例资料

患儿，男，5岁，体重16.5 kg。因“发热3 d”于2023年11月16日收入九寨沟县人民医院住院治疗，患儿既往体健，否认食物、药物过敏史，否认家族遗传病史。入院前曾口服头孢类药物（具体药名不详）3 d，联合阿奇霉素165 mg，po，qd，2 d咳嗽发热无好转，胸部CT提示：左肺上叶及左肺下叶感染灶，左肺下叶部分实变，诊断为“重症社区获得性肺炎、支原体感染”。予头孢唑肟针剂（成都倍特药业股份有限公司，批号不详）825 mg，ivd，q8h联合阿奇霉素针剂（石药集团欧意药业有限公司，批号不详）165 mg，ivd，qd，5d。第5天输注头孢唑肟、阿奇霉素后全身出现散在皮疹，并出现血尿伴腹痛、腰痛，持续数小

时，疼痛剧烈时有面色苍白、双目上翻。予以低分子肝素钙、西替利嗪对症治疗后，皮疹消退。为进一步治疗于2023年11月21日转入四川省妇幼保健院。入院诊断：①AIHA；②细菌性肺炎；③肺炎支原体肺炎；④肺实变。

入院当天患儿仍咳嗽、发热、解酱油色尿伴持续腹痛。双肺呼吸音粗糙、对称，可闻及少量中细湿啰音。血常规：白细胞计数（white blood cell count, WBC） $41.31\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ，中性粒细胞百分比（neutrophil percentage, Neu%）72.5%，血红蛋白（hemoglobin, Hb） $102 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，网织红细胞计数（reticulocyte count, Ret） $145.70\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ；凝血检查：凝血酶时间（thrombin time, PT）20.9秒，血浆D-二聚体（plasma D-dimer, DD） $4.41 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。血生化：总胆红素（total bilirubin, TBil） $52.65 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，间接胆红素（indirect bilirubin, IBIL） $48.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，天冬氨酸氨基转移酶（aspartate transferase, AST） $70 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ；乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH） $3\ 856 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ；尿色棕黑、浑浊，隐血3+；直接抗人球蛋白试验（direct antiglobulin test, DAT）：阳性（4+）；肺炎支原体血清学试验：阳性（1：640）。考虑血尿与急性溶血相关，停用所有抗菌药物，加用依诺肝素钠0.16 mL皮下注射预防血栓形成，注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg，ivd，q8h以减慢溶血速度。

11月26日患儿尿色恢复正常，尿常规、凝血检查、肝肾功能未见异常。但仍有咳嗽伴喉间痰响，双肺呼吸音粗糙、对称，可闻及少量中粗湿啰音。复查胸部CT仍提示左肺下叶炎症，部分实变。针对社区获得性肺炎常见致病菌给予头孢曲松钠针剂（石药集团，批号：053230803）0.8 g，ivd qd抗感染。首次输注过程中患儿突然出现全

身瘙痒，面色苍白，呼吸稍快，伴腹痛、腰痛，喷射状呕吐及血尿，立即停药。完善血常规检查提示：WBC $39.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，红细胞计数 $0.58 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，Hb $33g \cdot L^{-1}$ ；肝功：AST $82 U \cdot L^{-1}$ ，LDH $1467 U \cdot L^{-1}$ ，TBil $45.2 \mu mol \cdot L^{-1}$ ，IBIL $37.2 \mu mol \cdot L^{-1}$ ；DD $35.02 \mu g \cdot mL^{-1}$ ；尿色棕黑，隐血 3+。排除其他类型贫血后，考虑头孢曲松所致 AIHA。转入重症监护室给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg，ivd，q8h，依诺肝素 0.16 mL 皮下注射 qd，输注去白细胞红细胞悬液 AB 型 RhD (+) 纠正贫血，行 AB 型 RhD (+) 新鲜冰冻血浆血浆置换 3 次等治疗后，患儿病情逐渐好转，于 12 月 8 日出院。

2 讨论

患儿因肺炎先口服头孢类药物 3 d (具体药名及用法用量不详)，未见溶血发生。静注头孢唑肟联合阿奇霉素抗感染治疗第 5 天发生 AIHA，停药后好转。在停用后因肺炎控制不佳，给予头孢曲松，首次滴注过程中即出现面色苍白，呼吸稍快，伴腹痛、腰痛、呕吐、血尿等表现，实验室检查再次证实 AIHA，停药对症处理后症状消失。上述时序关系提示头孢唑肟、头孢曲松、阿奇霉素与 AIHA 的发生存在合理的时间相关性。药品说明书已记载头孢唑肟、头孢曲松单药可引起相关 AIHA 不良反应^[3-4]；阿奇霉素说明书未记载单独使用可引发 AIHA。使用 3 种药期间未联合使用其他药物。在前期抗感染期间，临床症状及炎症指标均在好转，无法用原发疾病肺炎导致 AIHA 解释，故考虑 AIHA 与上述药物有关。采用诺氏

(Naranjo's) 评估量表法^[5]对不良反应与可疑药物进行关联性评价，结果显示头孢唑肟、头孢曲松均得分为 8 分，判定为“很可能有关”；且二者相似侧链结构，头孢菌素类药物所致 AIHA 存在交叉性，进一步支持该病例为头孢菌素类药物诱发。阿奇霉素评分为 3 分，判定为“可能有关”，诱发 AIHA 可能性显著低于头孢菌素类药物 (表 1)。

根据抗体的产生分为四类：免疫复合物型、半抗原机制、非免疫蛋白吸附型和自身抗体型^[6]。头孢曲松、头孢唑肟发生 AIHA 的机制可能为免疫复合物型：外源性药物首次进入机体后与血清蛋白结合形成完全性抗原，刺激机体产生依赖性抗体 (头孢菌素类多为 IgG)，当再次使用该药物时，已存在的药物抗体与药物结合形成药物-抗体免疫复合物，非特异性地吸附于红细胞膜上激活补体，导致红细胞被破坏，引发血管内溶血^[7]。此类药物导致的 AIHA 临床表现常见贫血、呼吸困难、发热、呕吐、腰痛、腹痛、血尿、黄疸等。实验室检查多提示 LDH、TBil、Ret、Hb 异常及 DAT 阳性，血清学检查可检出抗头孢菌素类药物抗体^[8-10]。

交叉反应机制源于免疫识别的特异性交叉，当一种抗体或 T 细胞受体可同时识别两种不同抗原时，即提示两者存在交叉反应。多数情况下，化学结构相似是诱发药物交叉过敏/交叉免疫反应的直接诱因^[11]。

头孢菌素类药物所致 AIHA 中，以头孢曲松所致 AIHA 的报道多见^[12]，其中死亡病例数占 30%~50%^[13]。头孢唑肟致 AIHA 仅有少数个案报

表 1 药物致自身免疫性溶血性贫血的 Naranjo's 评估量表评分
Table 1. The Naranjo's Assessment Scale score for drug-induced AIHA

相关问题	问题分值			得分		
	是	否	未知	头孢唑肟	头孢曲松	阿奇霉素
1. 该不良反应先前是否有结论性报告?	1	0	0	1	1	0
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生的?	2	-1	0	2	2	2
3. 该不良反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	1	0	0	1	1	1
4. 该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?	2	-1	0	0	0	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	-1	2	0	2	2	-1
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	1	0	0	0	0
7. 可疑药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	1	0	0	0	0	0
8. 该不良反应是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?	1	0	0	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	1	0	0	1	1	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	1	0	0	1	1	1
总分				8	8	3

注：总分值≥9分，表明该药物与不良反应的因果关系为肯定；总分值5~8分为很可能有关；总分值1~4分为可能有关；总分值≤0分为可疑。

道^[14-15]。检索40多篇头孢曲松、头孢唑肟致AIHA的文献,多见成年人。既往病例均为单一药物诱发,溶血多发生于用药10 d内,常表现为呼吸增快、呕吐、茶色尿、腰痛或腹痛。实验室检测提示Hb降低、尿常规隐血、DAT阳性。为进一步明确本病例的临床特点,对同类文献进行比较分析。Lou等^[16]报道了1例头孢唑肟致AIHA,血清学检测证实存在IgM和IgG药物依赖性抗体,并与头孢曲松有明显的交叉反应性。这一发现提示,头孢菌素间交叉反应的程度可能与C7位侧链结构的相似性密切相关。Boileve等^[17]报道1例82岁患者使用头孢曲松后发生致命性AIHA,强调该不良反应虽罕见但病死率高,临床应高度警惕。Almeida等^[18]报道1例儿童使用头孢曲松后发生溶血性低血容量性休克,证实儿童使用头孢曲松同样存在溶血风险。与上述病例相比,本病例的特殊性在于:①患儿先后暴露于头孢唑肟与头孢曲松两种药物,且均在用药后发生急性溶血,为两种头孢菌素序贯使用致交叉反应的直接证据;②与首次头孢唑肟用药相比,再次使用头孢曲松后溶血发生时间更短、临床表现更严重,符合免疫复合物型溶血“再次接触抗原后迅速激活免疫记忆”的特征;③在儿童人群中报道此类交叉反应较为罕见。本病例提示,当头孢唑肟诱发AIHA后,即使换用侧链相似的头孢曲松,也可能因交叉免疫反应导致更凶险的溶血发作,临床应避免此类用药选择。

头孢唑肟与头孢曲松交叉引起的免疫性溶血性贫血属于罕见的严重的不良反应,临床表现非特异,易被忽视造成严重后果。当发生溶血反应时,应采取以下措施:①立即停用可疑药物,应避免使用结构类似的头孢菌素类药物,防止交叉反应;②给予糖皮质激素类药物对抗免疫反应;③当血红蛋白小于 $70\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 可考虑输血;④注意碱化利尿及电解质平衡;⑤常规治疗效果欠佳可行血浆置换术。对于难治性糖皮质激素无效或有禁忌的患者可给予二线治疗:脾切除、利妥昔单抗、环孢素A和细胞毒性免疫抑制剂等^[19]。

综上所述,头孢唑肟导致儿童AIHA,再使用结构相似的药物头孢曲松可能与抗体发生交叉反应,再次发生AIHA。建议使用一种头孢类药物引起AIHA时,应尽量避免后期使用此药物及侧链相同的头孢类药物。若特殊情况必须使用

时,应做好充分的抢救准备,同时加强医务人员对此不良反应的识别及防范意识。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Wu Y, Wu Y, Ji Y, et al. Case report: drug-induced immune haemolytic anaemia caused by cefoperazone-tazobactam/ sulbactam combination therapy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 697192. DOI: 10.3389/fmed.2021.697192.
- 2 Arand P, Theresa N. Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia[J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 1: 7-12. DOI: 10.1309/AJCPBVLJZH6W6RQM.
- 3 Calhoun BW, Junsanto T, Donoghue MT, et al. Ceftrizoxime-induced hemolysis secondary to combined drug adsorption and immune-complex mechanisms[J]. *Transfusion*, 2001, 41(7): 893-897. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2001.41070893.x
- 4 Dara RC, Sharma R, Bhardwaj H. Severe drug-induced immune hemolysis due to ceftriaxone[J]. *Asian J Transfus Sci*, 2020, 14(2): 187-191. DOI: 10.4103/ajts.AJTS_67_17.
- 5 Manjhi PK, Singh MP, Kumar M. Causality, severity, preventability and predictability assessments scales for adverse drug reactions: a review[J]. *Cureus*, 2024, 16(5): e59975. DOI: 10.7759/cureus.59975.
- 6 Arndt PA. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes[J]. *Immunohematology*, 2014, 30(2): 44-54.
- 7 Renard D, Rosselet A. Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects[J]. *Transfus Clin Biol*, 2017, 24(3): 110-114. DOI: 10.1016/j.tracli.2017.05.013.
- 8 Sharma A, Chamberlain S, Mannuru D, et al. An uncommon incidence of drug-induced immune hemolytic anemia secondary to ceftriaxone[J]. *Cureus*, 2021, 13(12): e20682. DOI: 10.7759/cureus.20682.
- 9 秦丹, 马王丹, 周华友. 一例头孢曲松药物性抗体导致溶血现象的识别与检测[J]. *中国输血杂志*, 2022, 35(1): 105-107. [Qin D, Ma WD, Zhou HY. Identification and detection of hemolytic crisis caused by ceftiaxone drug antibody: a case report[J]. *Chinese Journal of Blood Transfusion*, 2022, 35(1): 105-107.] DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2022.01.030.
- 10 Yadav A, Agarwal P. Unraveling the complexity: case reports of drug-induced hemolytic anemia due to ceftriaxone[J]. *Asian J Transfus Sci*, 2024, 18(2): 345-349. DOI: 10.4103/ajts.ajts_38_24.
- 11 Sharma E, Vitte J. A systematic review of allergen cross-reactivity: translating basic concepts into clinical relevance[J]. *J Allergy Clin Immunol Glob*, 2024, 3(2): 100230. DOI: 10.1016/j.jacig.2024.100230.
- 12 解燕, 杜姝, 朱永坤. 头孢菌素致儿童溶血性贫血病例的文献分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(11): 787-791. [Xie Y, Du S, Zhu YK. Literature analysis of cases of cephalosporin-induced hemolytic anemia in children[J]. *Journal of Pharmacoepidemiology*, 2020, 29(11): 787-791.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.11.012.

- 13 Dicaro MV, Chen C, Wang S, et al. Ceftriaxone-Induced hemolytic anemia: a rare and fatal reaction[J]. *Cureus*, 2024, 16(5): e59646. DOI: [10.7759/cureus.59646](https://doi.org/10.7759/cureus.59646).
- 14 Wu S, Jing L, Feng Y, et al. Marked reduction in haemoglobin levels secondary to ceftizoxime-induced immune haemolytic anaemia in diabetic patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(4): 812-814. DOI: [10.1111/jcpt.13135](https://doi.org/10.1111/jcpt.13135).
- 15 高明, 曾群娟, 杨贺才, 等. 一例头孢唑肟钠诱发免疫性溶血性贫血的病例报告及文献学习[J]. *临床输血与检验*, 2025, 27(4): 540-546. [Gao M, Zeng QJ, Yang HC, et al. Ceftizoxime sodium-induced immune hemolytic anemia: a case report and literature review[J]. *Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine*. 2025, 27(4): 540-546.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-2587.2025.04.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2587.2025.04.016).
- 16 Lou C, Liu M, Ma T, et al. Case report: decreased hemoglobin and multiple organ failure caused by ceftizoxime-induced immune hemolytic anemia in a Chinese patient with malignant rectal cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1390082. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1390082](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1390082).
- 17 Boileve A, Gavaud A, Grignano E, et al. Acute and fatal cephalosporin-induced autoimmune haemolytic anaemia[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 2152-2156. DOI: [10.1111/bcp.14612](https://doi.org/10.1111/bcp.14612).
- 18 Almeida G, Costa A, Vasconcelos E. Cephalosporin-induced hemolytic anemia: a case study[J]. *Immunohematology*, 2025, 41(4): 111-116. DOI: [10.2478/immunohematology-2025-016](https://doi.org/10.2478/immunohematology-2025-016).
- 19 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 自身免疫性溶血性贫血诊疗指南(2022年版)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2022, 29(5): 4-7. [National Health Commission of the People's Republic of China. Guideline for diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia (2022 edition) [J]. *Chinese Practical Journal of Rural Doctor*, 2022, 29(5): 4-7.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-7185.2022.05.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-7185.2022.05.002).

收稿日期: 2025 年 11 月 04 日 修回日期: 2026 年 03 月 19 日

本文编辑: 桂裕亮 李绪辉