

中图分类号: R95; R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)21-0133-03

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.21.028



1例苯唑西林联合头孢噻肟致儿童重度中性粒细胞减少症回顾性分析*

张睿, 陈羽豪, 邓毅, 高羽, 吴波[△]

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·四川省成都市妇女儿童中心医院, 四川 成都 611731)

摘要:目的 为儿童患者安全使用苯唑西林和头孢噻肟提供参考。方法 回顾性分析1例苯唑西林联合头孢噻肟致重度中性粒细胞减少症伴肝酶升高的骨髓炎患儿的治疗过程。结果 苯唑西林联合头孢噻肟抗感染治疗21 d复查血常规和肝功能指标示, 白细胞计数 $4.53 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $0.38 \times 10^9/L$, 丙氨酸氨基转移酶 $77.1 U/L$, 天门冬氨酸氨基转移酶 $127.4 U/L$ 。考虑与上述两药联用有关, 停用1周后, 血常规和肝功能指标均恢复正常。结论 低龄儿童患者需长期应用 β -内酰胺类抗菌药物时, 应警惕重度中性粒细胞减少症的发生, 密切监测血常规及临床表现, 并及时予针对性处理, 后续治疗可换用不同 R_1 侧链的 β -内酰胺类抗菌药物。

关键词: 苯唑西林; 头孢噻肟; 重度中性粒细胞减少症; 肝酶升高; β -内酰胺类抗菌药物; 回顾性分析

Retrospective Analysis of a Pediatric Patient with Severe Neutropenia Induced by Oxacillin Combined with Cefotaxime

ZHANG Rui, CHEN Yuhao, DENG Yi, GAO Yu, WU Bo

(The Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China · Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611731)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of oxacillin and cefotaxime in pediatric patients. **Methods** A pediatric patient with pediatric osteomyelitis with severe neutropenia and elevated liver enzymes induced by oxacillin combined with cefotaxime was retrospectively analyzed. **Results** After 21 d of anti-infective treatment with oxacillin and cefotaxime, the blood routine and liver function tests showed the white blood cell count was $4.53 \times 10^9/L$, the absolute neutrophil count was $0.38 \times 10^9/L$, the alanine aminotransferase was $77.1 U/L$, and the aspartate aminotransferase was $127.4 U/L$, which was considered to be related to the combination of the two drugs. One week after discontinuation of the two drugs, both blood routine and liver function indicators returned to normal. **Conclusion** Severe neutropenia should be considered in younger age children who need long-term treatment with β -lactam antibiotics, blood routine and clinical manifestations should be closely monitored, and targeted treatment should be given in time. β -lactam antibiotics with different R_1 side chains can be used for subsequent treatment.

Key words: oxacillin; cefotaxime; severe neutropenia; elevated liver enzymes; β -lactam antibiotics; retrospective analysis

骨髓炎是由于皮肤或黏膜屏障破坏, 细菌通过血液循环到骨小梁而发生的短暂菌血症, 是儿科临床常见的炎症类型^[1]。其中, 苯唑西林和头孢唑林是治疗儿童骨髓炎的常用药物。中性粒细胞是抵御细菌、真菌等病原体感染的核心免疫细胞, 能通过识别、吞噬及杀灭病原体而有效阻止其繁殖与致病^[1]。中性粒细胞减少是临床常见不良反应, 其诊断标准为1岁以上儿童和成人的中性粒细胞绝对值(ANC)小于 $1.5 \times 10^9/L$, 并根据ANC水平分为轻度 $[(1.0 \sim 1.5) \times 10^9/L]$ 、中度 $[(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/L]$ 、重度 $(< 0.5 \times 10^9/L)$ ^[2]。该病症多由疾病或药物因素引起, β -内酰胺类抗菌药物、头孢菌素类药物均为常见诱因。据报道, 头孢噻肟和苯

唑西林均可抑制中性粒细胞合成^[3-5], 且苯唑西林致中性粒细胞减少症的发生率较高(约为12%)^[6]。但近年来国外关于两药联用致重度中性粒细胞减少症的报道较少。本研究中回顾性分析了1例苯唑西林联合头孢噻肟致儿童重度中性粒细胞减少症的案例, 并结合相关文献探讨其发生机制, 为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例介绍

患儿, 女, 1岁9个月, 藏族, 体质量9 kg, 因“发热18 d, 右髌疼痛17 d”于2024年11月17日入院。既往身体健康, 否认传染病接触史及家族遗传病史, 无药物、

*基金项目: 国家卫生健康委医院管理研究所医院药学高质量发展研究项目[NHAXZ202431]。

第一作者: 张睿, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)392971662@qq.com。

[△]通信作者: 吴波, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为妊娠期与哺乳期用药安全, (电子信箱)wb19890201@126.com。

食物过敏史及手术、外伤史,父母身体健康。入院体格检查示:体温 36.7℃,脉搏 118 次/分,呼吸 27 次/分,血压 85/46 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。发育正常,营养状态不良,自动体位,面色红润,正常面容,神志清楚,精神良好,检查合作,右下肢活动受限,疼痛拒动,右侧髋关节屈曲、外展障碍,右侧髋关节处皮肤未见明显红肿,皮肤温度高。实验室检查示:白细胞计数(WBC) $7.41 \times 10^9/L$,ANC $5.44 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(Neut%) 73.3%↑,淋巴细胞百分比(Lymph%) 22.7%↓,血小板计数(PLT) $562 \times 10^9/L$ ↑,C 反应蛋白(CRP) 68 mg/L↑,红细胞沉降率(ESR) 94.5 mm/h↑,丙氨酸氨基转移酶(ALT) 11.3 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 30.5 U/L,D-二聚体(D-D) 2.32 mg/L↑。大、小便常规检查,生化检查,凝血功能检查均未见明显异常。11 月 18 日,双髋关节磁共振成像(MRI)示:右侧股骨头塌陷、信号异常,右侧髋关节及周围滑囊大量积液(局部积脓),伴周围软组织肿胀;盆腔右侧份异常信号影,考虑少量积液、积脓可能;左侧闭孔内肌、左侧臀大肌外份受累;左侧髋关节及周围滑囊少许积液;双侧腹股沟区部分淋巴结稍大。结合病史考虑炎性病变,建议治疗后随访或行 MRI 增强检查。入院诊断:右侧化脓性髋关节炎。

1.2 治疗经过

入院当日,行血培养及药物敏感性试验(简称药敏试验),同时静脉滴注苯唑西林钠(每 6 h 1 次,每次 0.225 g)联合头孢噻肟钠(每 8 h 1 次,每次 0.45 g)经验性抗感染。

11 月 18 日,行右侧股骨骨髓炎切开灌洗引流术及髋关节清理术(髋关节滑膜切除术)、髋关节脱位切开复位内固定术、夹板外固定术。取脓液进行实验室培养与药敏试验。术后诊断:右侧股骨骨髓炎;右侧化脓性

髋关节炎;右侧髋关节脱位。

12 月 6 日,复查双髋关节 MRI,并与 11 月 18 日的 MRI 比较:右侧股骨头塌陷、信号异常,干骺端骨质破坏伴周围骨髓水肿,较前变化不明显;右侧髋臼炎性水肿表现,较前稍明显;右侧髋关节腔及周围滑囊积液较前明显减少,周围软组织肿胀较前稍减轻;右侧闭孔区淋巴结较前缩小,腹股沟区淋巴结较前稍大。

12 月 9 日,复查实验室指标示:WBC $4.53 \times 10^9/L$ ↓,ANC $0.38 \times 10^9/L$ ↓↓,PLT $266 \times 10^9/L$,ALT 77.1 U/L↑,AST 127.4 U/L↑。血常规检查结果未伴其他血细胞减少。其中,中性粒细胞降低和肝酶升高,考虑为药物因素导致,即可能与输注苯唑西林钠和头孢噻肟钠有关,故停用苯唑西林钠和头孢噻肟钠。复查双髋关节 MRI 提示仍有感染,但实验室血培养与脓液培养结果均为阴性,经验性覆盖阳性球菌,故予头孢唑林钠继续抗感染。

12 月 10 日,复查血常规示:WBC $3.51 \times 10^9/L$ ↓,ANC $0.56 \times 10^9/L$ ↓。

12 月 16 日,复查血常规示:WBC $6.59 \times 10^9/L$,ANC $1.13 \times 10^9/L$,ALT 37.0 U/L,AST 57.1 U/L,中性粒细胞、肝酶水平均恢复正常,且双髋关节 MRI 结果提示病灶较前好转,患儿恢复佳,当日办理出院。

患儿抗感染治疗期间实验室指标和肝酶水平变化见图 1。

2 讨论

2.1 病例概况与药物关联性分析

本例患儿为藏族人,出生于四川省甘孜藏族自治州,系第三胎第三产,足月顺产出生后母乳喂养,6 月龄时添加辅食,目前以牦牛奶为主食,入院诊断为骨髓炎,医师经验性予苯唑西林钠联合头孢噻肟钠抗感染。治疗 21 d 后,患儿出现中性粒细胞减少、肝功能异常,遂

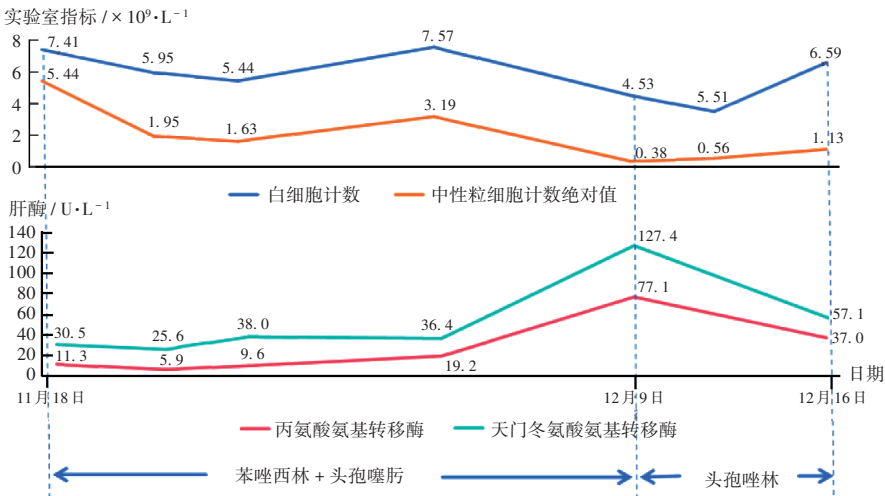


图 1 实验室指标与肝酶水平变化

Tab.1 Changes in laboratory indicators and changes in liver enzyme levels

停用两药,1 周后复查相关指标均恢复正常。鉴于不良反应的发生时间与用药周期高度吻合,停药后迅速好转,且已排除其他潜在病因(如感染、肝脾肿大),故高度怀疑该中性粒细胞减少症与肝功能异常为苯唑西林钠联合头孢噻肟钠所致不良反应。采用诺氏(Naranjo's)评估量表^[7]评估苯唑西林钠联合头孢噻肟钠和不良反应的相关性,评分均为 7 分,判定为“很可能”。

2.2 中性粒细胞减少症的临床特征与机制

中性粒细胞减少症会增加机体感染风险。 β -内酰胺类抗菌药物致中性粒细胞减少症常发生于静脉给药 2 周后,发生率约为 10%^[8]。大多 β -内酰胺类抗菌药物的药品说明书中有致中性粒细胞减少的相关表述,其中部分药物(如苯唑西林钠、头孢噻肟钠)的中性粒细胞减少发生率较高^[9]。药物性中性粒细胞减少症常见于 60 岁以上患者,但近年的研究发现,3 岁以下儿童发生严重中性粒细胞减少症的概率也较高^[10]。其作用机制可能包括药物对粒细胞生成的直接毒性作用,或由免疫反应介导的中性粒细胞破坏^[11],且 β -内酰胺类抗菌药物累积剂量可能是重要诱因。苯唑西林钠致肝功能异常在国内外均有报道,其具体作用机制尚未完全明确,可能涉及过敏反应或药物本身的肝毒性^[12-13]。此外,头孢菌素类药物也可引起 ALT 等肝酶一过性升高,发生率为 1%~11%,多数患者在停药后可自行恢复^[14]。头孢噻肟钠作为头孢菌素类药物,其结构中的半抗原可与中性粒细胞表面蛋白结合,诱发免疫反应,导致中性粒细胞被清除或被破坏^[14]。

2.3 临床治疗策略

关于 β -内酰胺类抗菌药物致中性粒细胞减少后再次用药的安全性目前尚无明确共识。临床经验显示,多数患者在换用不同 R_1 侧链的 β -内酰胺类抗菌药物(如从头孢唑林替代苯唑西林)后耐受良好^[15-16]。尽管应避免再次使用原药或相同侧链药物,但 β -内酰胺类抗菌药物并非绝对禁忌,在短疗程用药并密切监测的条件下仍可谨慎使用^[15-16]。本例患儿在联合用药 21 d 后出现重度中性粒细胞减少症,但感染仍未得到控制,故换用头孢唑林钠继续治疗,后续未再发生中性粒细胞减少,表明选用不同侧链药物替代治疗具有一定可行性。

2.4 小结

本研究为单例回顾性分析,存在一定局限性,但对临床合理用药具有警示意义。建议在长期使用苯唑西林钠、头孢噻肟等药物时,应密切监测患者的血常规与肝功能,一旦出现异常应及时停药并调整治疗方案。同时,加强对患者家属的用药教育,说明不良反应的可逆性和监测必要性,以减轻其焦虑,提高治疗依从性和安全性。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会感染学组,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性血源性骨髓炎治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022,60(8):745-750.
- [2] CURTIS BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017,2017(1):187-193.
- [3] SEGEL GB, HALTERMAN JS. Neutropenia in pediatric practice[J]. Pediatr Rev, 2008,29(1):12-24.
- [4] 李秋荣,傅苗青,周白水,等. 注射用头孢噻肟钠的真实世界安全性研究[J]. 中国药业, 2024,33(16):125-130.
- [5] 赵赞,张东梅,姜旻,等. 头孢噻肟所致药品不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2021,30(6):89-91.
- [6] WARRING SR, BIGGS JM, MORGAN JA, et al. Comparison of Adverse Effect Profiles of Nafcillin and Oxacillin in Pediatric Patients[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2024,29(6):645-649.
- [7] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981,30(2):239-245.
- [8] CIMINO C, ALLOS BM, PHILLIPS EJ. A Review of β -Lactam-Associated Neutropenia and Implications for Cross-reactivity[J]. Ann Pharmacother, 2021,55(8):1037-1049.
- [9] NEFTEL KA, HAUSER SP, MÜLLER MR. Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics[J]. J Infect Dis, 1985,152:90-98.
- [10] MEDRANO-CASIQUE N, TONG HY, BOROBIA AM, et al. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in children detected by a prospective pharmacovigilance program[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2016,33(7/8):441-456.
- [11] OLAISON L, BELIN L, HOGEVIK H, et al. Incidence of beta-lactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis[J]. Arch Intern Med, 1999,159(6):607-615.
- [12] ONORATO IM, AXELROD JL. Hepatitis from intravenous high-dose oxacillin therapy: findings in an adult inpatient population[J]. Ann Intern Med, 1978,89(4):497-500.
- [13] TIMBROOK TT, MCKAY L, SUTTON JD, et al. Disproportionality analysis of safety with nafcillin and oxacillin with the FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2020,64(3):1-4.
- [14] 徐智,董双全. 注射用头孢菌素类抗菌药物的不良反应研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019,19(1):122-123.
- [15] VIAL T, BAILLY H, PERAULT-POCHAT MC, et al. Beta-lactam-induced severe neutropenia: a descriptive study[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2019,33(2):225-231.
- [16] ROUVEIX B, LASSOUED K, VITTECOQ D, et al. Neutropenia due to beta lactamine antibodies[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1983,287(6408):1832-1834.

(收稿日期:2024-12-30;修回日期:2025-07-11)