

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.027

1例美罗培南致血小板增多及碳青霉烯类抗菌药物致血小板增多文献分析

李小梅¹, 唐仕伟², 王洪贵¹, 匡增全¹, 郭建波¹, 孙嘉婧¹

(1. 四川省都江堰市人民医院, 四川 成都 611830; 2. 四川省成都市新津区人民医院, 四川 成都 611430)

摘要:目的 促进碳青霉烯类抗菌药物的临床安全、合理应用。方法 计算机检索维普、万方、中国知网、PubMed、Embase 等数据库自建库起至 2022 年 3 月有关碳青霉烯类抗菌药物致血小板增多不良反应的文献,并结合临床药师参与治疗 1 例美罗培南致血小板增多的病例资料,分析其临床特点及干预对策。结果 该例患者血小板的升高、下降与美罗培南存在明显的剂量和时间相关性,停药后未做特殊处理,血小板计数逐渐恢复正常。共检索到国内的个案报道 12 例,未见国外的相关个案报道。继发性血小板增多症是良性反应,但是否会导致不良后果应结合患者的疾病、合并症、使用药物等综合评估,并制订干预对策。结论 碳青霉烯类抗菌药物致血小板增多较少发生,但可能造成严重后果。临床需加强关注,并结合患者的病情采取合适的防范措施;医务人员应加强对碳青霉烯类抗菌药物药品不良反应的认识,增强安全用药意识,促进临床安全、合理用药。

关键词:美罗培南;血小板增多;碳青霉烯类;抗菌药物

中图分类号:R95;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)03-0116-04

A Case Report of Thrombocytosis Induced by Meropenem and Literature Analysis on Thrombocytosis Induced by Carbapenems

LI Xiaomei¹, TANG Shiwei², WANG Honggui¹, KUANG Zengquan¹, GUO Jianbo¹, SUN Jiajing¹

(1. People's Hospital of Dujiangyan, Chengdu, Sichuan, China 611830; 2. People's Hospital of Xinjin District, Chengdu, Sichuan, China 611430)

Abstract: Objective To promote the safe and rational use of carbapenems in the clinic. **Methods** The literature on the adverse drug reactions of thrombocytosis induced by carbapenems in the VIP, WanFang, CNKI, PubMed and Embase databases from the inception to March 2022 was searched, and the clinical characteristics and intervention measures of this disease were analyzed based on the data of a patient with thrombocytosis induced by meropenem treated by clinical pharmacists. **Results** The increase and decrease of platelets in this patient were significantly related to the dosage and time of meropenem, and the platelet count gradually returned to the normal level after quitting of meropenem without special treatment. A total of 12 domestic case reports were searched, and there was no foreign case reports. Secondary thrombocytosis was a benign reaction, but whether it would induce adverse outcome should be comprehensively evaluated, used drugs and other factors of patients, and intervention measures should be formulated. **Conclusion** The thrombocytosis induced by carbapenems is a rare adverse reaction, but may induce serious outcome. We should pay more attention and take appropriate preventive measures according to the patients' condition in the clinic. Medical staff should strengthen the understanding for adverse drug reactions induced by carbapenems, and improve the awareness of safe drug use to promote the safe and rational drug use in the clinic.

Key words: meropenem; thrombocytosis; carbapenems; antibiotics

碳青霉烯类抗菌药物因具有抗菌谱广、抗菌活性强等特点,临床主要用于治疗多重耐药菌感染和重症感染等。常见不良事件多为腹泻、皮疹、恶心呕吐、注射部位炎症等,血小板增多少有报道。本研究中通过报道 1 例美罗培南致血小板增多,并检索碳青霉烯类抗菌药物致血小板增多的相关文献,探讨了其临床特点及临

床干预对策,以提高对碳青霉烯类抗菌药物不良反应的认识,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,68岁,孕3产2,因“子宫切除术后30d,反复腹痛、发热20d以上”入院。入院诊断:1)重症腹腔感染;2)弥漫性腹膜炎;3)低蛋白血症;4)血小板增多;

第一作者:李小梅,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)lixiaomei5240@163.com。

confirmed EGFR and acquired T790M mutations; the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 10-16) BOOSTER trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33(2): 181-192.

[24] HA VH, NGO M, CHU MP, et al. Does gastric acid suppression affect sunitinib efficacy in patients with advanced or metastatic renal cell cancer?[J]. J Oncol Pharm Pract, 2015, 21(3):

194-200.

[25] VAN LEEUWEN RW, VAN GELDER T, MATHIJSEN RH, et al. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(8): e315-e326.

(收稿日期:2022-02-24;修回日期:2022-09-08)

5)中度贫血;6)重度营养不良;7)子宫颈鳞状细胞癌 I A1 期术后;8)乙状结肠穿孔修补术后。20 d 前,患者因“子宫颈鳞状细胞癌 I A1 期”于外院行“腹腔镜筋膜外全子宫切除术+双侧输卵管卵巢切除术+盆腔粘连分解术”;术后第2天,出现腹胀、腹痛、高热,转入重症监护室(ICU)治疗;术后第3天,急诊行“腹腔镜乙状结肠穿孔修补术”,期间反复发热,给予抗感染治疗(具体不详),症状缓解不明显;8 d 前,急诊转入上级医院,给予输注新鲜冰冻血浆,补充电解质,抑酸,抗感染[注射用美罗培南(0.5 g,每8 h 1次)静脉滴注],预防静脉血栓等治疗,仍反复发热,腹痛明显。

2022年1月30日,患者转入四川省都江堰市人民医院继续治疗。入院查体示,体温36.7℃,脉搏117次/分,呼吸20次/分,血压137/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);平车推入,自动体位,查体合作;腹平软,腹部切口愈合可,右侧引流口切口可见纱布覆盖,压痛,无反跳痛及肌紧张。妇科检查示,阴道断端愈合可,无出血及异常分泌物,盆腔空虚,上腹部及下腹部轻压痛。血常规检查示,白细胞计数(WBC) $10.45 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率(NEUT%)84.90%,红细胞计数(RBC) $3.16 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb)84 g/L,血小板计数(PLT) $510 \times 10^9/L$;C反应蛋白(CRP)133 mg/L,降钙素原(PCT)0.099 ng/mL。凝血功能检查示,凝血酶原时间(PT)11.50 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)34.5 s,纤维蛋白原(Fib)4.04 g/L,凝血酶时间(TT)14.7 s,国际标准化比值1.00,D-二聚体测定值2.23。考虑反复出入ICU治疗,反复发热,感染指标仍高,院外抗感染治疗强度不足,入院后静脉滴注注射用美罗培南1 g、每8 h 1次,抗感染;静脉滴注注射用艾司奥美拉唑40 mg、每日1次,预防应激性溃疡;考虑患者近期大型手术史,卧床时间长,内科住院患者静脉血栓栓塞症风险评估表评分为6分,口服利伐沙班20 mg,每日1次,抗凝。2月2日,复查血常规示,WBC $10.84 \times 10^9/L$,NEUT% 82.30%,RBC $3.27 \times 10^9/L$,Hb 85 g/L,PLT $672 \times 10^9/L$;CRP 106 mg/L。后续血常规监测示,WBC,NEUT%,CRP,PCT均逐渐恢复至正常水平,Hb逐渐上升,PLT持续升高且用药10 d后达 $953 \times 10^9/L$ 。2月9日,临床药师会诊,考虑美罗培南药品不良反应(ADR),结合患者3 d以上无畏寒、发热等不适,感染指标基本正常,感染症状得到有效控制,建议停用美罗培南,继续抗凝。2月12日,血常规监测示,WBC,NEUT%,CRP,PCT水平均正常,Hb 97 g/L,PLT $856 \times 10^9/L$,开始持续下降。2月24日,PLT $401 \times 10^9/L$,患者病情好转出院,继续服用利伐沙班7 d。3月7日,门诊复查血常规,PLT恢复正常。详见表1。

表1 病程中各指标变化

Tab.1 Changes of various indicators during the course of disease

时间	PLT ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	RBC ($\times 10^9/L$)	HB (g/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	NEUT%
2022年12月26日	209			4.78	130	4.50	68.00
2022年1月29日	477	132.02	0.12	3.20	87	11.34	83.80
2022年1月30日	510	133.00	0.099	3.16	84	10.45	84.90
2022年2月2日	672	106.00		3.27	85	10.84	82.30
2022年2月5日	849	64.00		3.27	84	9.13	75.30
2022年2月9日	953	52.00	0.08	3.64	92	8.17	74.00
2022年2月12日	856	30.00		3.89	97	8.51	66.90
2022年2月16日	581	27.00		3.50	87	6.26	64.10
2022年2月19日	529	11.00		3.91	95	6.63	61.10
2022年2月24日	401	<10.00		3.83	94	8.50	65.00
2022年3月7日	283			3.86	96	7.90	68.00

2 美罗培南与血小板增多关联性评价

ADR 关联性评价的体系和方法较多^[1],诺氏评估量表法应用较广泛^[2]。相比于国家药品不良反应监测中心的关联性评价方法,诺氏评估量表法划分更细致,通过总分判断等级,灵敏性、一致性均较高^[1]。故采用诺氏评估量表法进行 ADR 关联性评价,设定 10 个问题,依次作答,并给出各项评分及依据。总分 ≥ 9 分,表明该药物与 ADR 的因果关系为肯定,即具有客观证据及定量检测数据证实;总分 5~8 分为很可能有关,即具有客观证据或定量检测数据支持;总分 1~4 分为可能有关,即既不能被充分证实,又不能被完全否定;总分 ≤ 0 分为可疑,即偶然或基本无关联。该患者总分为 6 分,可判定血小板增多与美罗培南为“很可能有关”。详见表 2。

血小板增多症分为原发性与继发性,PLT $\geq 450 \times 10^9/L$ 即可诊断^[3]。原发性血小板增多症常见于骨髓增生性疾病等;继发性血小板增多症多由急性感染、恶性肿瘤、贫血、脾切除、药物等导致。患者无血液系统疾病史,故排除血液系统疾病相关血小板增多。针对该患者病例资料,血小板增多可能与恶性肿瘤、贫血、感染及药物相关。具体如下。

恶性肿瘤与血小板增多:研究显示,16%~60% 的恶性肿瘤患者伴有血小板增多^[4]。宫颈癌相关研究提示,血小板升高与疾病晚期、脉管瘤栓转移、非鳞状细胞癌及深肌层浸润相关^[5]。本例患者病理结果显示为子宫颈鳞状细胞癌 I A1 期,属宫颈癌早期,病理报告示无脉管瘤栓转移,术前 PLT 在正常范围内,故该患者血小板增多与恶性肿瘤相关性小。

贫血与血小板增多:多数缺铁性贫血患者 PLT 正常,但部分患者伴有明显的血小板增多,经积极补铁治

表 2 美罗培南致血小板增多的诺氏评估量表评估结果

Tab. 2 Results of thrombocytosis induced by meropenem evaluated by the Naranjo's adverse drug reaction probability scale

相关问题	问题分值(分)			评分 (分)	评分依据
	是	否	未知		
1)该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0	+1	药品说明书有提及、少量文献报道
2)该 ADR 是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	0	未知
3)该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	-1	0	+1	停药后 PLT 进行性下降
4)该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0	未再使用
5)是否存在其他原因能单独引起该 ADR?	-1	+2	0	+2	感染可能导致该 ADR,但随着感染指标和临床症状的好转,PLT 不但未下降,反而持续升高
6)该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7)药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未知
8)该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	+1	上级医院使用美罗培南 0.5 g(静脉滴注,每 8 h 1 次),期间血小板升高,入我院后使用美罗培南 1 g(静脉滴注,每 8 h 1 次),血小板进行性升高
9)患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现类似反应?	+1	0	0	0	未知
10)是否存在任何客观证据证实该 ADR?	+1	0	0	+1	PLT 监测

疗,纠正贫血后,血小板可恢复正常^[6]。本例患者术前血常规检查未见贫血,病程中经历 2 次大型手术,手术失血致贫血可能导致血小板反应性增多,但患者在我院治疗至出院后 1 周,Hb 基本维持在 90 g/L,而血小板上先升后再下降,故该患者血小板增多与贫血相关性小。

感染与血小板增多:严重感染导致血小板增多多发生于儿童,且随着感染的控制会逐渐降低^[7]。该患者在上级医院出院时的血常规检查示,WBC $11.34 \times 10^9/L$,NEUT% 83.8%,PLT $477 \times 10^9/L$ 。PLT 明显升高,患者仍反复发热,感染指标仍高,无法排除感染因素。经治疗,患者未再发热,血常规、CRP、PCT 等感染相关指标均呈进行性下降,感染症状明显好转,而 PLT 呈进行性上升,用药 10 d 后 PLT 高达 $953 \times 10^9/L$,故该患者血小板增多与感染相关性不大。

药物与血小板增多:该患者上级医院出院证明示,给予美罗培南 0.5 g(静脉滴注,每 8 h 1 次)抗感染,出院后 PLT $477 \times 10^9/L$ 。入我院后,给予美罗培南 1 g(静脉滴注,每 8 h 1 次)抗感染,同时使用注射用艾司奥美拉唑和利伐沙班。用药 3 d 后,PLT 呈进行性上升,8 d 后停用艾司奥美拉唑,利伐沙班持续使用至出院后 7 d。PLT 在用药 10 d 后达最高峰,第 11 天停用美罗培南,PLT 持续下降,出院时为 $401 \times 10^9/L$ 。出院 11 d 后,血小板恢复正常。尚无艾司奥美拉唑致血小板增多的文献报道,且时间相关性不大;利伐沙班虽有相关文献报道^[8],但无时间相关性,故血小板增多与艾司奥美拉唑、利伐沙班相关性均不大,血小板升高、下降与美罗培南存在明确的剂量和时间相关性。

3 碳青霉烯类抗菌药物致血小板增多文献分析

3.1 国内外研究概况

美罗培南为碳青霉烯类抗菌药物,药品说明书中

关于血小板相关 ADR 记录有血小板增多或减少。计算机检索维普、万方、中国知网、PubMed、Embase 等数据库自建库起至 2022 年 3 月的相关文献,检索碳青霉烯类抗菌药物引起血小板增多的国内个案报道 12 例,其中美罗培南 7 例^[9-14]、亚胺培南西司他丁 3 例^[15-17]、比阿培南 1 例^[18]、厄他培南 1 例^[19],未见国外的相关个案报道。故多数碳青霉烯类抗菌药物均可能导致血小板增多,且美罗培南的概率可能更高。使用碳青霉烯类抗菌药物,患者均可能发生血小板增多。成年患者多发生于连续给药 2~5 d 后,与多数药物致血小板增多发生时间一致^[20],持续用药 7 d 左右,PLT 可超过 $800 \times 10^9/L$,减量或停药后缓慢下降,停药 14 d 恢复正常。而儿童患者用药后,PLT 呈快速增多趋势,且在用药 4 d 均超过 $1\,000 \times 10^9/L$,停药 3 d 又快速降至正常^[15-17]。

一项模型探索研究表明,万古霉素、新霉素、氨苄西林和甲硝唑等抗菌药物致血小板增多(伴贫血和白细胞减少)可能与破坏肠道菌群有关,这种损害是可逆的,PLT 会在停药 14~28 d 内恢复^[21]。碳青霉烯类抗菌药物致血小板增多的作用机制尚无相关研究。一项针对药物性血小板增多症的调查分析表明,目前药物致血小板增多的作用机制研究主要集中于抗肿瘤药物,其他药物致血小板增多的作用机制有待研究^[20]。

3.2 临床对策

一项关于继发性血小板增多症大样本回顾性研究中,仅 1.6% 的患者发生了血栓性并发症^[22],提示继发性血小板增多极少引起血栓性并发症。一项 198 例药物致继发性血小板增多症的 ADR 分析中,血栓总发生率为 7.0%;当 PLT $> 1\,000 \times 10^9/L$ 时,血栓发生率升至 17.6%,但未说明是否与合并症相关^[20]。虽然血小板增多导致严重的栓塞或出血风险的研究结果不一致,但

重症住院患者多为静脉血栓高危患者,故临床应引起重视。碳青霉烯类抗菌药物对革兰阴性菌、革兰阳性菌和厌氧菌均有强大的抗菌活性,临床广泛用于严重感染或多重耐药菌感染的重症住院患者。在12例碳青霉烯类抗菌药物致血小板增多患者中,2例未说明是否给予抗血小板或抗凝治疗,10例结合病情均给予了抗血小板或抗凝治疗,且均未引起血栓性栓塞或出血并发病^[9-19]。

继发性血小板增多症是良性反应,但是否会导致不良后果应结合疾病、合并症、使用药物等进行综合评估,并制订干预对策。评估患者原发疾病的控制情况,若病情允许可减量、停药或换药;结合栓塞风险考虑是否给予抗血小板或抗凝治疗,若未合并高栓塞风险病史,血小板增多也未达到极高标准($PLT > 1\,000 \times 10^9/L$)时,一般无须针对血小板增多予以特殊干预,以治疗原发疾病和去除诱因为主;若血小板增多达到极高标准或合并心血管风险因素或既往有血栓病史等,异常出血或血栓的发生率将大大升高。建议参考《原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016版)》^[23]中的治疗原则,适当给予抗凝或抗血小板治疗,或采用血小板单采术等,快速、有效地减少血小板,避免导致严重后果,治疗过程中应密切监测患者的PLT水平,直至恢复正常。

4 小结

碳青霉烯类抗菌药物致血小板增多为罕见且不容忽视的ADR,患者早期存在严重感染、贫血等因素可能导致血小板增多,药物因素易被忽视,仅在持续关注时偶然发现;若未及时发现,一旦合并栓塞风险可能造成严重后果。故抗菌药物使用48~72 h后,需结合感染指标评估疗效,尤其是对于儿童、老年、缺铁性贫血或需长期卧床的患者,不仅可指导下一步治疗,也可协助发现罕见且可导致严重后果的ADR,协助分析病情并制订治疗策略,避免严重ADR的发生,保障患者用药安全。在参与临床治疗过程中,临床药师需提醒医师在使用碳青霉烯类抗菌药物时应特别关注血小板相关ADR,尤其是儿童群体,且医务人员有必要加强对碳青霉烯类抗菌药物ADR的全面认识,增强安全用药意识。

参考文献

[1] 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.
[2] 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等.诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J].中国药理学杂志,2012,47(8):650-652.
[3] 陈哲,段美丽.血小板增多症诊治进展[J].山东医药,

2013,53(48):82-85.

[4] IKEDA M, FRUKAWA H, IMAMURA H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(3): 287-291.
[5] 申太峰,王悦,杨帆,等.子宫颈浸润癌与血小板增多的临床分析[J].中国妇产科临床杂志,2014,15(4):295-297.
[6] 李章志,柴海霞,张霞,等.缺铁性贫血继发血小板增多患者血清EPO、TPO水平检测及临床意义[J].湖北医药学院学报,2017,36(1):49-52.
[7] 陈芳,李学照,高华,等.感染继发血小板增多症258例分析[J].中国误诊学杂志,2009,9(3):635.
[8] 袁媛,李建军,陈思远,等.利伐沙班引起血小板增多[J].药物不良反应杂志,2010,12(6):435.
[9] 黄宝坤,李生鹏,王兴榆,等.注射用美罗培南致血小板升高1例[J].实用妇科内分泌电子杂志,2018,5(19):181.
[10] 李国园,余兵.注射用美罗培南致血小板升高1例[J].中国药物警戒,2017,14(8):505-506.
[11] 胡戴,邓艾平.美罗培南致血小板升高2例[J].中国药物应用与监测,2017,14(2):126-128.
[12] 王琼,王新,陈晓敏,等.美罗培南致继发性血小板增多症1例报道[J].检验医学,2021,36(1):117-118.
[13] 甘惠贞,陈巧辉,陈德志,等.注射用美罗培南致血小板极度增多1例[J].药物流行病学杂志,2021,30(11):780-781.
[14] 刘彦儒,贺艳菊.注射用美罗培南致血小板增多[J].药物不良反应杂志,2021,23(10):544-545.
[15] 肖兰,杨明莉.亚胺培南-西司他丁钠致继发性血小板增多症[J].药物不良反应杂志,2009,11(6):443-444.
[16] 黄亭,张静,刘源,等.亚胺培南-西司他丁钠致血小板增多1例[J].中南药学,2019,17(10):1803-1804.
[17] 许晶.亚胺培南-西司他丁钠不良反应二例分析[J].解放军医药杂志,2011,23(1):60-61.
[18] 李永胜,陈伟,周璇,等.比阿培南致继发性血小板增多症病例报告并文献复习[J].内科急危重症杂志,2014,20(6):394-395.
[19] DOCOBO RA, BUKHARI S, BALOCH ZQ, et al. Ertapenem-induced thrombocytosis[J]. Cureus, 2017, 9(5): e1263.
[20] 陈沈珏,李昕,刘丽华,等.药物致继发性血小板增多症文献分析[J].中国药师,2017,20(9):1633-1635.
[21] JOSEFSDOTTIR KS, BALDRIDGE MT, KADMON CS, et al. Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota[J]. Blood, 2017, 129(6): 729-739.
[22] GRIESSHAMMER M, BANGERTER M, SAUER T, et al. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count [J]. J Intern Med, 1999, 245(3): 295-300.
[23] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(10):833-836.

(收稿日期:2022-04-20;修回日期:2022-08-22)