

中图分类号: R969.3; R978.1*1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)10-0120-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.10.029



哌拉西林他唑巴坦致血小板减少 1 例并个案文献分析*

梁万年, 廖志远, 钟超, 钟立城, 梁瑶[△]

(中国科学院大学深圳医院<光明>药物临床试验机构办公室, 广东 深圳 518106)

摘要:目的 为临床安全使用哌拉西林他唑巴坦提供参考。方法 分析某院收治的 1 例哌拉西林他唑巴坦致血小板减少患者的治疗过程。检索中国知网、维普、万方数据库,检索时限为各数据库自建库起至 2021 年 7 月 1 日,收集已发表的哌拉西林他唑巴坦致血小板减少的个案报道,并分析其发生特点。结果 该例患者因慢性阻塞性肺疾病急性加重、肺部感染入院,入院后予哌拉西林他唑巴坦(2.25 g, 8 h 1 次)抗感染,次日出现血小板计数(PLT)降低(最低时 $4 \times 10^9/L$),考虑为感染引起,补充血小板治疗,PLT 一度回升至 $47 \times 10^9/L$,但 2 d 后其他症状改善,PLT 再次降至 $4 \times 10^9/L$,遂改用莫西沙星抗感染,继续补充血小板治疗;换药次日 PLT 升至 $99 \times 10^9/L$,停止输注血小板,1 d 后 PLT 恢复正常且至患者出院前未再降低。共纳入文献 16 篇,涉及患者 19 例,年龄 26~84 岁,平均年龄 (65.84 ± 16.24) 岁;用药原因多为肺部感染(12 例);用法用量以 4.5 g、每日 3 次为主(7 例);联合用药 10 例;PLT 降低发生于用药后 1~20 d,平均 (8.42 ± 5.65) d,以 14 d 内居多(14 例);PLT 最低为 $2 \times 10^9/L$;6 例有相应临床表现;对症处理后 PLT 均于 2~15 d[平均 (7.50 ± 3.34) d]恢复正常(除 1 例转归时间不详外);3 例再次用药后出现 PLT 降低,其中 1 例发生尿血、胃出血,且发生更快、更严重。结论 临床使用哌拉西林他唑巴坦时应考虑其致 PLT 降低的可能性,应结合上述特点,监测患者血常规及临床表现,及时处理。

关键词:哌拉西林他唑巴坦;血小板减少;个案报道;用药安全

Thrombocytopenia Induced by Piperacillin – Tazobactam: A Case Report and Literature Review

LIANG Wannian, LIAO Zhiyuan, ZHONG Chao, ZHONG Licheng, LIANG Yao

(Office of Pharmaceutical Clinical Trial Institution, Shenzhen Hospital <Guangming>, University of Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, Guangdong, China 518106)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical safe use of piperacillin – tazobactam. **Methods** The treatment process of a patient with thrombocytopenia induced by piperacillin – tazobactam admitted to a hospital was analyzed. The case reports related to thrombocytopenia induced by piperacillin – tazobactam in the databases of CNKI, VIP and WanFang from the inception of each database to July 1, 2021 were searched and collected, and their occurrence characteristics were analyzed. **Results** The patient was admitted to the hospital due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary infection. After admission, the patient received anti – infective treatment with piperacillin – tazobactam (2.25 g, once every 8 h), and the patient's platelet count (PLT) decreased the next day (at the lowest of $4 \times 10^9/L$), which was considered due to infection, and the patient's PLT once rebounded to $47 \times 10^9/L$ after adding platelet replacement therapy, but other symptoms improved and PLT decreased again to $4 \times 10^9/L$ after 2 d of the therapy, so the patient was treated with moxifloxacin instead of piperacillin – tazobactam for anti – infection and continuously given platelet replacement therapy. The next day after the change of medication, the patient's PLT increased to $99 \times 10^9/L$, platelet transfusion was stopped, and his PLT returned to normal 1 d later and did not decrease again until he discharged from the hospital. Sixteen studies were included, including nineteen patients aged from 26 to 84 years, with an average age of (65.84 ± 16.24) years. The main cause of medication was pulmonary infection (twelve cases). The usage and dosage were mainly 4.5 g, three times a day (seven cases). There were ten cases of combined medication. The PLT decrease

*基金项目:广东省深圳市光明区软科学研究项目[2021R01123]。

第一作者:梁万年,男,硕士研究生,主管中药师,研究方向为新药临床开发与应用,(电子信箱)183579864@qq.com。

[△]通信作者:梁瑶,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)547334393@qq.com。

- [16] GETHER IM, NEXØE – LARSEN C, KNOP FK. New avenues in the regulation of gallbladder motility – implications for the use of glucagon – like peptide – derived drugs [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7): 2463 – 2472.
- [17] THOMPSON AM, TRUJILLO JM. Dulaglutide: The Newest GLP – 1 Receptor Agonist for the Management of Type 2 Diabetes[J]. Annals of Pharmacotherapy, 2015, 49(3): 351 – 359.
- [18] LUO J, FELDMAN R, ROTHENBERGER SD, et al. Coverage, Formulary Restrictions, and Out – of – Pocket Costs for

Sodium – Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon – Like Peptide 1 Receptor Agonists in the Medicare Part D Program[J]. JAMA Network Open, 2020, 3(10): e2020969.

- [19] GUO LX, ZHANG B, HOU JN. Evaluation of Characteristics of Gastrointestinal Adverse Events with Once – Weekly Dulaglutide Treatment in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Post Hoc Pooled Analysis of Two Randomized Trials[J]. Diabetes Ther, 2020, 11(8): 1821 – 1833.

(收稿日期:2022-07-31;修回日期:2022-11-05)

occurred within 1 – 20 d after medication, with an average of (8.42 ± 5.65) d, and most of PLT decrease occurred within 14 d (fourteen cases), and the lowest PLT was $2 \times 10^9 / L$. Six cases had corresponding clinical manifestations. After symptomatic treatment, PLT returned to normal within 2 – 15 d, with an average of (7.50 ± 3.34) d (except for one case with an unknown outcome time). After re-medication, PLT decrease occurred in three patients, including one patient who had hematuria and gastric bleeding, and the occurrence was faster and severer. **Conclusion** When using piperacillin – tazobactam in the clinic, the possibility of thrombocytopenia induced by piperacillin – tazobactam should be considered, and the blood routine and clinical manifestations of patients should be monitored based on the above characteristics, in order to provide timely symptomatic treatment.

Key words: piperacillin – tazobactam; thrombocytopenia; case report; medication safety

哌拉西林他唑巴坦为广谱半合成青霉素与 β -内酰胺酶抑制剂组成的复方制剂,抗菌谱广,临床广泛用于呼吸道感染、泌尿道感染、腹腔内感染、皮肤及软组织感染等。近年来有关使用哌拉西林他唑巴坦引起血小板减少的临床报道越来越多,但对其发病机制、临床特征等方面的认识仍不够系统和深入。在此,分析本院收治的1例相关病例,并检索相关文献,旨在探讨其产生原因,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,95岁,因“反复咳嗽、气喘10余年,再发呕吐1天”于2021年5月10日收入我院。患者10余年前诊断为慢性阻塞性肺疾病,期间咳嗽、咳痰、气喘反复发作,5月9日无明显诱因再次出现上述症状,并有呕吐,进食后明显。1d后来我院就诊,查胸部CT示双肺感染,门诊以“慢性阻塞性肺疾病急性加重;肺部感染”收入院。

患者既往有高血压、冠心病、心力衰竭、慢性肾脏病(5期)病史,否认药物、食物过敏史。入院体格检查示,体温(T)36.3℃,血压(BP)97/63 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),脉搏(P)68次/分,呼吸频率(RR)16次/分。神志清楚,双肺呼吸音粗,可闻及散在哮鸣音,双下肺可闻及湿罗音,无胸膜摩擦音,心律齐。实验室检查示,白细胞计数(WBC) $11.5 \times 10^9 / L$,中性粒细胞百分比(NEUT%)83.2%,血小板计数(PLT) $313 \times 10^9 / L$,血红蛋白(Hb)117 g/L, C反应蛋白(CRP)11.7 mg/L,降钙素原(PCT)5.54 ng/mL,红细胞沉降率(ESR)15 mm/h,尿素氮(BUN)15.94 mmol/L,血肌酐(SCr)241.4 μ mol/L。

入院当天予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(湘北威尔曼制药股份有限公司,批号为200901,规格为每支2.25 g)2.25 g 静脉滴注,8 h 1次抗感染;次日上午复查血常规示,WBC和NEUT%较前升高,PLT降至 $31 \times 10^9 / L$,下午再复查时为 $4 \times 10^9 / L$,考虑主要由感染引起,故未停用哌拉西林他唑巴坦,予输注血小板2个治疗量(1个治疗量为200~300 mL,下同)。1d后PLT升至 $47 \times 10^9 / L$,继续输注血小板2个治疗量。次日患者咳嗽、咳痰、气喘症状较入院时明显减轻,感染指标也较入院时

下降,但PLT再次降至 $4 \times 10^9 / L$;患者感染已得到有效控制,但仍反复出现PLT降低,考虑与哌拉西林他唑巴坦的使用有关,故于当日停用该药,并改用莫西沙星抗感染,继续输注血小板2个治疗量。1d后PLT升至 $99 \times 10^9 / L$,停止输注血小板;次日复查PLT已正常($211 \times 10^9 / L$),直至出院,患者未再出现PLT降低。

2 文献分析

2.1 资料来源

以“哌拉西林他唑巴坦”“血小板减少”为主题词,检索中国知网、维普、万方数据库,收集各数据库自建库起至2021年7月1日关于哌拉西林他唑巴坦致血小板减少的个案报道,剔除重复及资料不完整的文献,最终纳入文献16篇^[1-16],涉及患者19例。

2.2 分析结果

2.2.1 患者临床资料

19例患者中,男、女比例为1:0.73,平均年龄(65.84 ± 16.24)岁,以60岁以上为主(14例,73.68%);用药原因主要为肺部感染(12例,63.16%);用法用量,4.5 g、每日3次(tid)7例(36.84%),3.375 g、每日4次(qid)5例(26.32%),4.5 g、每日2次(bid)4例(21.05%)。联合用药10例(52.63%),其中联用左氧氟沙星2例(20.00%)。详见表1(用药后PLT取多次检测值的最低值,表2同)。

2.2.2 患者PLT降低的发生、处理及转归

首次发生:19例患者PLT降低发生于用药后1~20 d,平均(8.42 ± 5.65)d,以用药后14 d内发生较多(14例,73.68%),用药后PLT平均(42.21 ± 30.74) $\times 10^9 / L$,最低时为 $2 \times 10^9 / L$,1例肾功能不全患者在用药前已出现PLT低于 $100 \times 10^9 / L$,6例患者出现出血相关临床症状,其中5例(83.33%)为联合用药。联合用药、非联合用药患者PLT降低平均发生时间分别为(8.00 ± 5.20)d和(8.88 ± 6.41)d,用药后平均PLT分别为(33.20 ± 28.92) $\times 10^9 / L$ 和(52.22 ± 31.15) $\times 10^9 / L$ 。18例患者(表1中8号患者用药4 d后转归记录不详,予剔除)平均转归时间为(7.50 ± 3.34)d,11例(61.11%)单予停用/换药处理,其余7例(38.89%)联用(停用/

表1 患者首次PLT降低的发生、处理及转归

Tab. 1 Occurrence, treatment and outcome of patients' first PLT decrease

编号	性别	年龄 (岁)	用药原因	用法用量	联合用药	发生时 间(d)	PLT(×10 ⁹ /L)			临床表现	临床 处理	转归时 间(d)
							用药前	用药后				
1	男	26	肺部感染	4.5 g,tid	无	15	275	75	无		联合	6
2	女	32	皮肤感染	4.5 g,bid	无	20	397	94	无		联合	6
3	男	48	脑膜炎	4.5 g,tid	无	16	279	72	无		停用	2
4	男	57	肺部感染	3.375 g,qid	无	4	115	32	无		停用	9
5	女	59	肺部感染	3.375 g,tid	沐舒坦	1	202	2	血尿、咯血、皮肤散在出血点		联合	5
6	男	62	肺部感染	4.5 g,bid	肝素、氯吡格雷	15	94	3	手术部位出血		联合	5
7	男	63	肾盂肾炎	4.5 g,tid	左氧氟沙星	3	127	44	尿血		换药	11
8	男	64	脑部感染	3.375 g,qid	无	3	163	7	无		停用	不详
9	女	65	肺部感染	3.375 g,qid	无	6	153	54	无		停用	9
10	女	72	肺部感染	4.5 g,tid	甘露醇、白眉蛇毒血凝酶、硝普钠等	8	169	53	无		换药	5
11	男	72	腹腔感染	4.5 g,bid	无	5	294	86	无		联合	8
12	男	74	肺部感染	4.5 g,qid	阿司匹林、肝素	13	136	50	无		停用	4
13	男	75	肺部感染	不详	左氧氟沙星、多索茶碱、氨溴索、氯化钾等	6	122	36	无		换药	9
14	男	79	胆囊炎	4.5 g,bid	无	3	229	29	无		停用	7
15	男	79	肺部感染	3.375 g,qid	奥硝唑、前列地尔、罂粟碱等	3	167	4	无		换药	7
16	女	81	胆囊炎	4.5 g,tid	硫酸镁	15	184	45	无		停用	8
17	女	81	肺部感染	4.5 g,tid	氟康唑	11	345	89	皮下淤血斑		换药	5
18	女	81	肺部感染	3.375 g,qid	氨溴索、螺内酯、芪苈强心胶囊	5	128	6	皮肤黏膜出血		联合	14
19	女	84	肺部感染	4.5 g,tid	无	8	102	21	手颈部出血点		联合	15

表2 3例患者2次PLT降低发生特点

Tab. 2 Characteristics of the two times of the occurrence of PLT decrease in three patients

编号	首次用药				二次用药			
	发生时间(d)	用药后PLT(×10 ⁹ /L)	临床表现	转归时间(d)	发生时间(d)	用药后PLT(×10 ⁹ /L)	临床表现	转归时间(d)
1 ^[9]	15	75	无	6	11	7	尿血、胃出血	4
16 ^[5]	15	45	无	8	4	71	无	10
18 ^[14]	5	6	皮肤黏膜出血	14	7	37	无	不详

换药+其他对症治疗),措施包括输注同型血小板、刺激血小板生成等,患者PLT均可恢复至正常范围。详见表1。

再次发生:19例患者中有3例(表1中编号为1,16,18的患者)再次使用哌拉西林他唑巴坦发生PLT降低,有1例再次使用后发生尿血、胃出血的临床表现。3例患者2次PLT降低发生特点见表2。第1次、第2次发生PLT降低的平均时间分别为(11.66±5.77)d和(7.33±3.51)d,用药后PLT最低值的平均值分别为(42.00±34.59)×10⁹/L和(38.33±32.02)×10⁹/L。

3 讨论

通常将PLT<100×10⁹/L定义为血小板减少^[17],临床将其发生原因分为原发性和获得性,后者常因感染、免疫紊乱或创伤等引起^[17]。青霉素类药物引起血小板减少的作用机制为血小板破坏增多,半抗原诱导的抗体生成导致药物诱导的免疫性血小板减少症^[17]。

20世纪90年代,GEORGE等^[18]便通过对已发表的血小板减少症病例进行系统研究,最终筛选出哌拉西林等48种可致血小板减少症的药物。REESE等^[19]在至少10例使用哌拉西林后出现血小板减少患者的血清中检测到药物依赖性血小板抗体。ARNOLD等^[20]报道青霉素类药物引起的血小板减少与半抗原诱导的抗体有关。哌拉西林为合成的氨脲苄类抗假单胞菌青霉素,因此,哌拉西林他唑巴坦引起血小板减少的作用机制很可能类似于青霉素^[21]。

本研究中患者入院时PLT正常,使用哌拉西林他唑巴坦的第2天下降(最低时为4×10⁹/L),按照《中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识》^[17],属重度血小板减少。因该患者无血液系统疾病,入院后出现PLT降低主要考虑感染和药物相关因素。在患者临床症状与感染指标好转(提示感染得到有效控制)的情况下,患者的PLT即使经输注血小板治疗仍无法纠正,考虑和药

物相关的可能性大。患者合并肾功能不全,其初始给药方案为参考药品说明书所载肌酐清除率并经计算后选择,使用的剂量与频次也合理。血小板减少是哌拉西林他唑巴坦药品说明书中注明的药品不良反应,参照国家药品不良反应中心发布的《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》中的药品不良反应关联性评价标准并结合患者具体情况,该例哌拉西林他唑巴坦引起血小板减少的关联性评价为“很可能”。

本研究结果显示,老年(>60岁)患者使用哌拉西林他唑巴坦可能更易发生血小板减少。同时联合用药患者较非联合用药可能更易发生血小板减少,且用药后PLT降幅更大,尤其是联用其他抗菌药时。抗菌药、抗凝血药、抗肿瘤药和免疫抑制剂、血小板抑制剂、解热镇痛抗炎药、抗癫痫药物、降糖药等均可引起血小板减少。临床对于不明原因的血小板减少患者,需警惕是否使用过上述药物^[19-20]。血小板减少多在用药后14 d内发生,且再次使用哌拉西林他唑巴坦的患者发生血小板减少的平均时间更短,用药后PLT降幅更大,提示一旦使用哌拉西林他唑巴坦后出现血小板减少,应避免再次使用,与相关文献报道一致^[21-22]。血小板减少引起出血的主要表现为皮肤淤点淤斑、牙龈出血、鼻出血、月经过多、关节或肌肉血肿,严重者可发生血尿、消化道出血、眼底出血甚至脑出血^[17]。本研究中根据患者病情予选择性输注同型血小板、刺激血小板生成等治疗,其PLT均可恢复至正常范围。停用引起血小板减少的药物也是药源性血小板减少症的一线治疗措施^[23]。

综上所述,哌拉西林他唑巴坦引起血小板减少的高危因素是老年、联用可能导致血小板减少的药物,以及长疗程用药,这与文献^[21-22]的报道一致。目前,临床对于使用哌拉西林他唑巴坦后出现的血小板减少症易忽视或误诊,建议使用该药前应详细询问患者用药过敏史、既往史、家族史,严格掌握适应证和禁忌证,尽量避免长疗程使用,用药后已出现血小板减少的患者应避免再用该药。一旦用药后出现血小板减少症,应及时停药并对症处理,密切关注患者病情变化,以保障临床用药安全。

参考文献

- [1] 宦娣,杨阳,陈燕茹.等.临床药师参与哌拉西林他唑巴坦致血小板降低的药学实践[J]. 海峡药学,2020,32(8):184-186.
- [2] 张赞玲,尹桃.静脉滴注哌拉西林钠-他唑巴坦钠致白细胞、血小板减少1例[J]. 中南药学,2006,4(6):474.
- [3] 徐东辉,李晓辉,薛凤艳.注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠致血小板急剧下降2例的临床观察与护理[J]. 中国实用医药,2011,6(31):223-224.
- [4] 鄢由泰.重症支气管扩张患者静脉滴注哌拉西林/他唑巴

坦致血小板急剧下降一例报告[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(24):145.

- [5] 曹娟,王春,范晓红.哌拉西林/他唑巴坦钠致可逆性血小板减少1例报告[J]. 实用老年医学,2014,28(9):792.
- [6] 张英,毛峻琴,沈甫明.一例疑似药源性血小板减少症的病例分析及药学监护[C]. // 2015年中国临床药学年会暨第十一届中国临床药师论坛论文集. 2015:1-5.
- [7] 曾祥斌,朱艳春.1例哌拉西林他唑巴坦致血小板减少的药学监护[J]. 海峡药学,2018,30(12):281-282.
- [8] 李祚勇,吴晓鹏,王金平,等.1例哌拉西林他唑巴坦致血小板减少的药学监护[J]. 今日药学,2016,26(12):882-884.
- [9] 黄丽,罗圣平,谭秋红.注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致血小板减少1例[J]. 中国药物警戒,2016,13(5):313-314.
- [10] 凡炼炼,白凤芝,焦林英.老年肺内感染伴药源性血小板减少1例[J]. 中国实验诊断学,2017,21(9):1650-1651.
- [11] 解沛涛,汪震.临床药师参与处理1例哌拉西林钠他唑巴坦引起的血小板减少症患者的分析[J]. 上海医药,2017,38(15):71-74.
- [12] 张传洲,陈杰,魏丽娜,等.哌拉西林钠他唑巴坦钠致重度血小板减少1例[J]. 药品评价,2017,14(22):59-61.
- [13] 曹新丽,李琦晖.哌拉西林/他唑巴坦致尿毒症患者血小板急剧减少1例[J]. 检验医学与临床,2018,15(17):2682-2683.
- [14] 何丽,丁晓煜,李轩,等.哌拉西林钠他唑巴坦钠致血小板减少1例报告并文献复习[J]. 医药前沿,2019,9(29):74-75.
- [15] 王阿明,吴慧,王红霞,等.注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致血细胞减少1例[J]. 中国药物警戒,2019,16(6):379-380.
- [16] 张祥芳,康省.注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致血小板减少症回顾性分析[J]. 科学技术创新,2021(7):14-15.
- [17] 宋景春,刘树元,朱峰,等.中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识[J]. 解放军医学杂志,2020,45(5):457-474.
- [18] GEORGE JN, RASKOB GE, SHAH SR, et al. Drug - Induced Thrombocytopenia: A Systematic Review of Published Case Reports [J]. Annals of Internal Medicine, 1998, 129(11):886-890.
- [19] REESE JA, LI X, HAUBEN M, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods[J]. Blood, 2010, 116(12):2127-2133.
- [20] ARNOLD DM, NAZI I, WARKENTIN TE, et al. Approach to the Diagnosis and Management of Drug - Induced Immune Thrombocytopenia[J]. Transfus Med Rev, 2013, 27(3):137-145.
- [21] 奚鑫,黄贵丽,杜倩.哌拉西林他唑巴坦致药源性血小板减少症的临床特征分析[J]. 重庆医学,2019,48(17):2988-3000.
- [22] 王哲.哌拉西林他唑巴坦致药源性血小板减少症的临床特征分析[J]. 名医,2020(11):334-335.
- [23] BAKCHOUL T, MARINI I. Drug - associated thrombocytopenia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1):576-583.

(收稿日期:2022-04-28;修回日期:2022-09-30)