

中图分类号: R969.3; R558<sup>+</sup>.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)16-0140-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.16.033



# 低分子肝素钙联用哌拉西林钠他唑巴坦钠致重度血小板减少个案分析

唐长征<sup>1</sup>, 姚威<sup>1</sup>, 唐莉<sup>2</sup>, 李思光<sup>1</sup>

(1. 安徽省亳州市中医院, 安徽 亳州 236800; 2. 安徽省亳州市人民医院, 安徽 亳州 236800)

**摘要:**目的 为临床安全使用低分子肝素钙及哌拉西林钠他唑巴坦钠提供参考。方法 回顾性分析亳州市中医院收治的1例低分子肝素钙联用哌拉西林钠他唑巴坦钠致重度血小板减少的老年男性糖尿病足患者的治疗过程。结果 患者因右足溃烂1个月入院[入院时血小板计数(PLT)较高,为 $571 \times 10^9/L$ ],在常规予胰岛素降血糖的同时,根据尿细菌培养及药物敏感性试验结果,给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(4.5 g,静脉滴注,每8 h 1次)和低分子肝素钙注射液(4 000 AXaIU,皮下注射),治疗12 d后PLT降至 $14 \times 10^9/L$ (重度血小板减少),考虑与上述2种药物联用有关,停用4 d后,PLT升至 $52 \times 10^9/L$ ,6 d后PLT恢复正常。结论 临床联用低分子肝素钙及哌拉西林钠他唑巴坦钠时应考虑导致重度血小板减少的可能性,应密切监测患者血常规及临床表现,及时处理。

**关键词:**哌拉西林钠他唑巴坦钠;低分子肝素钙;联合用药;血小板减少;糖尿病足;用药安全;药学监护

## Severe Thrombocytopenia Induced by Low Molecular Weight Heparin Calcium Combined with Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium: A Case Report

TANG Changzheng<sup>1</sup>, YAO Wei<sup>1</sup>, TANG Li<sup>2</sup>, LI Siguang<sup>1</sup>

(1. Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bozhou, Anhui, China 236800; 2. Bozhou People's Hospital, Bozhou, Anhui, China 236800)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the safe use of low molecular weight heparin calcium and piperacillin sodium and tazobactam sodium in clinical practice. **Methods** The treatment process of an elderly male patient with diabetes foot suffering from severe thrombocytopenia induced by low molecular weight heparin calcium combined with piperacillin sodium and tazobactam sodium admitted to the Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine was analyzed retrospectively. **Results** The patient was admitted to the hospital due to the right foot ulceration for one month, with a high platelet count (PLT) of  $571 \times 10^9/L$  at admission. He was given Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for Injection (4.5 g, intravenous drip, once every 8 h) and Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection (4 000 AXaIU, subcutaneous injection) based on urine bacterial culture and drug sensitivity test while receiving routine insulin to lower blood glucose. After 12 d of treatment, the patient's PLT decreased to  $14 \times 10^9/L$  (severe thrombocytopenia), which might be related to the combination of the above two drugs. After discontinuing the two drugs for 4 d, his PLT increased to  $52 \times 10^9/L$ , and returned to normal after 6 d. **Conclusion** When using low molecular weight heparin calcium combined with piperacillin sodium and tazobactam sodium in clinical practice, it should be considered that this may lead to severe thrombocytopenia. The patients' blood routine and clinical manifestations should be closely monitored, and the adverse drug reaction should be promptly treated.

**Key words:** piperacillin sodium and tazobactam sodium; low molecular weight heparin calcium; combination medication; thrombocytopenia; diabetes foot; medication safety; pharmaceutical care

药源性血小板减少症(DIPT)表现为用药后血小板计数(PLT)下降至参考范围以下( $< 100 \times 10^9/L$ ),具有起病急、易出血等特点,严重时甚至会致死<sup>[1]</sup>。低分子肝素钙用于预防血栓形成和治疗血栓栓塞性疾病,较普

第一作者:唐长征,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学及药物安全监测,(电子信箱)1505277017@qq.com。

38(3):289-294.

[29] 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria<sup>®</sup> Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria<sup>®</sup> for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults [J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2019, 67(4): 674-694.

[30] 李明轩,李杨磊,李思奇,等. 老年急性心肌梗死后肾功能不全患者临床特征及相关危险因素分析[J]. 老年医学与

保健, 2022, 28(2): 263-268.

[31] 谢伟,黄文军,王明建,等. 慢性肾功能不全对老年冠心病患者病变严重程度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(15): 3560-3562.

[32] 刘昱圻,高磊,薛桥,等. 肾功能不全老年急性冠状动脉综合征患者远期预后评估[J]. 中国循环杂志, 2012, 27(5): 342-345.

(收稿日期:2023-12-05;修回日期:2024-03-10)

通肝素安全性高,疗效稳定,治疗窗宽,但仍会发生出血、过敏反应等,其中血小板减少罕见。哌拉西林钠他唑巴坦钠为常用青霉素类抗菌药物,其常见不良反应有过敏、皮疹、恶心、呕吐等,可引起粒细胞减少,但血小板减少少见,重度血小板减少罕见。本研究中回顾性分析了亳州市中医院1例低分子肝素钙与哌拉西林钠他唑巴坦钠联用导致重度血小板减少 $[(10\sim 30)\times 10^9/L]$ 的发生机制与治疗(用药)经过,为临床安全用药提供参考。

## 1 临床资料

### 1.1 入院情况

患者,男,66岁,身高171 cm,体质量48 kg,因“右足溃烂1个月”于2022年7月27日于我院就诊,以“糖尿病足”收入院。患者1个月前开始无明显诱因下出现右足第二趾前端溃烂,初始溃烂面积小,未予重视,自行用药处理(具体用药不详),效果欠佳;半月前患者发现右足第二趾内侧溃烂并有分泌物流出,腥臭,后右足肿胀,并蔓延至右小腿。患者既往无肝炎、结核等传染病史,否认食物药物过敏史,否认高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病史。

入院体格检查:体温 $37.2^{\circ}\text{C}$ ,脉搏114次/分,呼吸频率18次/分,血压123/88 mmHg( $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ )。入院时无发热、咳嗽咳痰、头晕头痛、恶心呕吐,饮食睡眠差,小便少。神清,精神差,消瘦,营养差(微型营养评定简表评分为10分,提示营养不良,推车入病房,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性罗音,右下肢及右足浮肿,颜色偏暗,右足第二趾内侧可见溃烂口(面积 $1\text{ cm}\times 2\text{ cm}$ ),可见骨质暴露,表面可见黑色坏死物质附着,有分泌物流出,腥臭,右足底中部可见溃疡灶(面积 $2\text{ cm}\times 2\text{ cm}$ ),表面可见黑色坏死物质附着,波动感明显,双足背动脉搏动减弱。

辅助检查:心电图示窦性心动过速,完全性右束支传导阻滞。血管彩超示双侧下肢动脉硬化。右足正斜位片示右足第2远节趾骨骨质破坏,伴周围软组织肿胀积气。

实验室检查:电解质(急查)为 $\text{Ca}^{2+} 2.31\text{ mmol/L}$ , $\text{Cl}^{-} 85.80\text{ mmol/L}$ , $\text{K}^{+} 5.70\text{ mmol/L}$ , $\text{Na}^{+} 123.20\text{ mmol/L}$ ;血常规为白细胞计数(WBC) $27.86\times 10^9/L$ ,红细胞计数(RBC) $4.36\times 10^{12}/L$ ,血红蛋白(Hb) $120\text{ g/L}$ ,PLT $571\times 10^9/L$ ;空腹血糖(FBG) $20.44\text{ mmol/L}$ ,C反应蛋白(CRP) $380.60\text{ mg/L}$ ,降钙素原(PCT) $0.33\text{ ng/mL}$ ;尿常规正常;生化指标检查,总蛋白(TP) $53.12\text{ g/L}$ ,白蛋白(Alb) $25.17\text{ g/L}$ 。

入院诊断:糖尿病足;脓毒血症;2型糖尿病;双下肢动脉硬化;营养不良;低蛋白血症;电解质紊乱。

### 1.2 治疗经过

患者入院后于每日三餐前30 min皮下注射(ih)胰岛素注射液(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,国药准字H10890001,批号为22201208,规格为每支400单位)6 IU,入院第2天,尿细菌培养+药物敏感性试验检查结果为奇异变形杆菌,对注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠敏感,故予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(华北制药有限公司,批号为F2043408,规格为每支 $2.25\text{ g}$ ) $4.5\text{ g}$ ,溶于0.9%氯化钠注射液250 mL静脉滴注,每8 h 1次。考虑该患者双下肢动脉硬化,给予低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060190,批号为20220610,规格为每支 $1.0\text{ mL}:5000\text{ A XaIU}$ ) $4000\text{ A XaIU ih}$ 。药物敏感性试验结果示链球菌,对哌拉西林他唑巴坦钠敏感;无乳链球菌,对基本药物均敏感。继续原有治疗方案,患者FBG波动于 $6.8\sim 11.9\text{ mmol/L}$ ,餐后2 h血糖(2 hPG)波动于 $9.3\sim 17.7\text{ mmol/L}$ ,继续使用胰岛素常规治疗。

入院第12天,患者右足溃烂仍较多,细菌培养为链球菌属,血常规示RBC $3.12\times 10^{12}/L$ ,PLT $14\times 10^9/L$ ,WBC $7.41\times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数(NEU) $4.26\times 10^9/L$ ;CRP $90.80\text{ mg/L}$ 。肺部CT示两肺下叶少许炎性病变,请血液内科与临床药师会诊后,患者炎性指标仍较高,暂不予清创坏死组织等治疗,考虑为继发性血小板减少症。因患者拒行其他检查,梳理患者用药情况,临床药师考虑血小板持续降低可能与当前用药有关,建议停用低分子肝素钙注射液,改用阿加曲班注射液和更换哌拉西林他唑巴坦钠,临床医师观察2 d后采纳,考虑病情控制良好,暂未应用其他抗菌药物。停/换药4 d后复查血常规示,PLT $52.00\times 10^9/L$ ,WBC $6.83\times 10^9/L$ ;凝血常规示纤维蛋白原(FIB-C) $5.29\text{ g/L}$ ,其余均正常;2 d后复查各项指标均恢复正常,于8月15日(入院第20天)下午出院。

## 2 讨论

### 2.1 目标药物锁定

本例患者PLT最低为 $14\times 10^9/L$ ,在国内共识<sup>[2]</sup>中属重度血小板减少范畴。引发原因很多,主要机制有假性血小板减少、血小板扣留、骨髓生成减少、血小板破坏/消耗增加,其中药物诱导的免疫性血小板减少(属最后一种类型)是DIPT产生的主要原因,已知有300多种药物可通过免疫机制诱导血小板减少,该患者所用药物中胰岛素注射液导致低血糖及过敏反应较常见,但未见导致血小板减少的报道,故排除胰岛素影响;而 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物和抗凝血药(肝素或低分子肝素)均为诱发血小板减少的常见药物<sup>[3]</sup>。

## 2.2 低分子肝素钙导致

### 2.2.1 机制分析

该药药品说明书中提示,血小板减少症不良反应的发生率为2%~3%,肝素诱导的血小板减少症(HIT)是肝素类药物(包括普通肝素与低分子肝素)治疗过程中由抗体介导产生的不良反应,主要表现为PLT显著降低伴血栓形成(HITT)或不伴血栓形成(孤立HIT)<sup>[4]</sup>。HIT患病率较低(0.1%~5.0%)<sup>[5]</sup>,产生机制主要为血小板含有血小板因子4(PF4),与肝素分子结合,形成肝素-PF4(H-PF4)大分子复合物<sup>[6]</sup>。机体发生免疫反应,产生PF4-肝素复合物特异性的免疫球蛋白(Ig,通常是IgG,少数情况下是IgA或IgM),直接与H-PF4作用形成IgG-H-PF4复合物,导致大量血小板激活,一方面,激活巨噬细胞吞噬血小板,血液中PLT降低,另一方面血小板的活化,促进血小板聚集和血栓形成。

虽然关于HIT触发因素和机制的研究很多,但尚无血小板减少原因的深入研究,存在3种可能,一是由脾脏中血小板清除引起,二是血栓的形成消耗血小板,三是通过微泡形成的血小板解体(但此机制是否与PLT降低有关尚不清楚)。有学者使用流式细胞术、荧光分析法和Western blot法分析研究含PF4的HIT-like病原免疫复合物对经凝胶过滤分离的人血小板的直接影响,结果表明,HIT-like免疫复合物作用下的血小板活化伴随着复杂的凋亡通路,这也可能是PLT降低的原因。

### 2.2.2 ADR 关联性评价

目前我国广泛应用的HIT诊断方法为“4T”评分系统(根据4项评估相加总得分确定HIT的临床可能性<sup>[7]</sup>,详见表1<sup>[8]</sup>,≤3分为低度、4~5分为中度和6~8分为高度临床可能性)和动态监测PLT,HIT抗体检测在基层医院尚未完全实施<sup>[8]</sup>。本病例该系统评分为6分,为高度临床可能性。HIT可分为I型和II型,其中I型HIT占25%,由血小板聚团(暂时的、良性的)导致,但并未失去功能,通常发生于肝素类药物治疗后1~4d,PLT下降程度较轻且可自行恢复<sup>[9]</sup>。II型HIT则是免疫介导的综合征,能引起严重血小板减少(通常为PLT <

100 × 10<sup>9</sup> / L或较基础值下降50%),严重者伴血栓形成<sup>[10]</sup>,且通常开始于肝素类药物治疗后第5天,发生率为2%~3%。该患者PLT降幅超50%,考虑为II型HIT。由于我院实验室检测能力有限,无法完成HIT抗体的检测完全确定。但该患者由于双下肢静脉血栓,故仍高度怀疑为II型HIT。应立即停用肝素类药物(包括肝素冲管),改为阿加曲班抗凝治疗。

## 2.3 哌拉西林钠他唑巴坦钠导致

### 2.3.1 机制分析

由于该患者血小板减少在注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠<sup>[11]</sup>使用后发生,考虑两者有一定相关性。依据现代药理学分析,GEORGE等<sup>[12]</sup>系统性回顾了已发表的DIPT病例报道,评估DIPT的临床证据水平,最终确定可导致DIPT的药物包括哌拉西林在内的共48种。哌拉西林钠他唑巴坦钠导致血小板减少的机制主要有4种:1)可直接抑制骨髓的造血功能而减少血小板生成<sup>[13]</sup>。2)选择性抑制骨髓巨核细胞生成或对骨髓巨核细胞产生直接毒性作用;诱使血小板构象发生变化;新抗体的产生可与细胞膜结合,并激活补体,导致血小板破坏,引起造血干细胞数量减少或质量缺陷<sup>[14]</sup>。3)免疫性血小板减少。该药具有抗原性,进入人体后产生药物相关性抗体,药物抗体复合物附着于血小板膜上与补体结合,使血小板聚集破坏,导致PLT降低<sup>[15]</sup>。4)非免疫性血小板减少。该药进入人体后对血小板有直接破坏作用,造成血小板破坏增多,从而引发血小板减少<sup>[16]</sup>。

### 2.3.2 ADR 关联性评价

本例患者仅出现血小板减少,不伴全血细胞减少,可排除骨髓抑制性血小板减少;非免疫性血小板减少一般会引起血小板轻度减少,而该患者属重度血小板减少范畴,故排除非免疫性血小板减少。奚鑫等<sup>[17]</sup>的研究表明,使用哌拉西林后在血小板减少患者的血清中可检测到药物依赖性血小板抗体,血小板减少可能机制为免疫性血小板减少。戚蕾<sup>[18]</sup>指出,β-内酰胺类抗菌药物也可能会引起继发性血小板升高,但尚无定论,且一般不伴血栓形成。而该患者伴血栓形成,故使用哌

表1 4T评分标准

Tab. 1 4T scoring criteria

评估要素	2分	1分	0分
PLT降低的数量特征	同时具备:1)PLT降低>50%;2)PLT最低值≥20×10 <sup>9</sup> /L	具备其一:1)PLT降低>30%~50%;2)PLT最低值(10~19)×10 <sup>9</sup> /L	具备其一:1)PLT降低≤30%;2)PLT最低值<10×10 <sup>9</sup> /L
PLT降低的时间特征	具备其一:1)使用肝素5~10d;2)再次接触肝素间隔时间≤1d(且30d内曾接触肝素)	具备其一:1)使用肝素>10d;2)再次接触肝素间隔时间≤1d(且30~100d内曾接触肝素)	使用肝素时间<5d(或近期未接触肝素)
血栓形成的类型	新形成静、动脉血栓;皮肤坏死;肝素负荷剂量后急性全身反应	进展性或再发生的血栓形成,皮肤红斑;尚未证明的疑似血栓形成	无
其他导致PLT降低的原因	无	可能有	确定有

拉西林钠他唑巴坦钠导致血小板增多的可能性不大,予以排除。

对于哌拉西林钠他唑巴坦钠导致血小板减少,诺氏评估量表评估结果为3分(即两者“可能有关”);国家药品不良反应关联性评价结果为“很可能”;故哌拉西林钠他唑巴坦钠有导致血小板减少的可能性。不足之处,我院不能检测血小板抗体。由于DIPT大多数单纯表现为血小板减少,并无其他相关的临床症状<sup>[19]</sup>,处置措施为及时停用或替换相关药物。DIPT大部分可逆,及时准确对症治疗有效,对于有严重出血患者可给予糖皮质激素,血小板恢复正常后即可停药,危重患者可输注血小板改善症状<sup>[20]</sup>。

### 3 用药安全建议

该例患者为低分子肝素钙联合哌拉西林钠他唑巴坦钠导致重度血小板减少,且根据相应的评价标准,两种药物均与该不良反应有一定相关性。患者评价为Ⅱ型HIT,血小板减少出现在使用低分子肝素后第5~10天。不足之处是缺少实验室证据证实HIT抗体的存在,但患者伴血栓的形成,进一步证实肝素诱导的血小板减少的发生。梁万年等<sup>[21]</sup>提出,对老年(>60岁)患者予哌拉西林钠他唑巴坦钠联合用药时较其单用时可能更易发生血小板减少,且用药后PLT降幅更大,也符合该例患者血小板减少特征。综上可知,该例患者的重度血小板减少是低分子肝素钙和哌拉西林钠他唑巴坦钠共同作用所致。

因此,对于此类患者,医师应详细询问其用药过敏史,严格掌握适应证和禁忌证,权衡利弊。尽量不使用影响血小板数量和功能的药物或避免长期应用可引起血小板减少的药物。同时动态监测PLT,一旦用药后出现血小板减少,应及时停药并对症处理,关注患者病情变化。另外,及时告知患者或其家属正确认识两类药物引起的不良反应,做好宣教工作,消除不良反应带来的恐惧感、焦虑感。提醒患者今后避免使用肝素类药物和 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物,避免发生类似反应,确保用药安全。

### 参考文献

[1] 吴芙蓉,杨昭毅,李 民,等. 42例药源性血小板减少症的帕累托分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2021,21(2): 240-243.

[2] 中国成人血小板减少症急诊管理共识专家组. 中国成人血小板减少症急诊管理专家共识[J]. 中华急诊医学杂志,2022,31(2):161-168.

[3] 王建祥,张奉春,刘晓清,等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. 中华内科杂志,2020,59(7):498-510.

[4] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治委员会,《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专

家共识(2017)[J]. 中华医学杂志,2018,98(6):408-417.

[5] SALTER BS, WEINER MM, TRINH MA, et al. Heparin - induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(21): 2519 - 2532.

[6] 葛海沂,丁 楠. 1例Ⅱ型血小板减少症的药学监护并文献复习[J]. 药学实践杂志,2019,37(3):279-282.

[7] 范庆坤,杨 军,张真路. 如何协助诊断肝素诱导血小板减少症并监测其治疗?[J]. 临床检验杂志,2019,37(9):657-660.

[8] FAN Q, WU X, LIU X, et al. Serological investigation of suspected heparin induced thrombocytopenia in china: 69 hospitals[J]. Res Pract Thromb Haemost,2019,3(S1):626-627.

[9] 高亚玥,王书杰,赵永强. 肝素诱导的血小板减少症[J]. 中日友好医院学报,2010,24(2):107-110.

[10] 陈锡创,殷 钦,周 聪,等. 依诺肝素致重度Ⅱ型血小板减少患者的药学监护[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(12): 1276-1277.

[11] RUSSELL CD, KOCH O, LAURENSEN IF, et al. Diagnosis and features of hospital - acquired pneumonia: a retrospective cohort study[J]. J Hosp Infect, 2016, 92(3): 273 - 279.

[12] GEORGE JN, RASKOB GE, SHAH SR, et al. Drug - in - induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports[J]. Ann Intern Med, 1998, 129(11): 886 - 890.

[13] HE ZF, WU XA, WANG YP. Severe bone marrow suppression and hepatic dysfunction caused by piperacillin / tazobactam[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(11): 885 - 887.

[14] 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.

[15] ROEHMEL J, SPECHT P, STAAB D, et al. Risk of piperacillin x0002 induced hemolytic anemia in patients with cystic fibrosis and ntipseudomonal treatment: a prospective observational study[J]. Transfusion, 2019, 59(12): 3746.

[16] UZUN G, ONEM Y, HATIPOGLU M, et al. Piperacillin tazobactam - induced neutropenia, thrombocytopenia and fever during treatment of a diabetic foot infection [J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(1): 73 - 76.

[17] 奚 鑫,黄贵丽,杜 倩,等. 哌拉西林他唑巴坦钠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 - 2991.

[18] 戚 蕾. 哌拉西林钠他唑巴坦钠致继发性血小板增多1例[J]. 中国临床药学杂志,2021,30(6):462-465.

[19] 沈晓岚,赵 萍,沈晨昱. 280例药源性血小板减少症调查与分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2021,21(8):1007-1009.

[20] AL - SARDI M, ALI H, HANDOO F, et al. A rare case of rapid onset thrombocytopenia induced by piperacillin / tazobactam in a liver transplant recipient [J]. Cureus, 2021, 13(9):e18000.

[21] 梁万年,廖志远,钟 超,等. 哌拉西林他唑巴坦钠致血小板减少1例并个案文献分析[J]. 中国药业,2023,32(10): 120 - 123.

(收稿日期:2023-09-04;修回日期:2024-03-17)