

中图分类号: R969.3; R978.1
doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2025.24.029

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2025)24 - 0138 - 06



万古霉素联合利福平致假体周围关节感染患者 严重血小板减少症药学监护实践

汪菊芬, 赵 曼, 李 治, 李宇舟, 来小丹[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院江北院区, 重庆 400020)

摘要:目的 促进万古霉素和利福平在临床的安全使用。方法 回顾临床药师参与的1例患者因假体周围关节感染使用万古霉素和利福平治疗导致血小板严重减少患者的药学监护实践过程。患者因入院时感染征象明显, 予注射用盐酸万古霉素联合利福平胶囊抗感染治疗, 5 d后有皮下等处的出血表现, 并测得血小板计数(PLT)严重减少(降至 $2 \times 10^9 / L$), 请血液科医师会诊后排除血液系统基础疾病导致。临床药师会诊时发挥自身专业优势, 采用Naranjo's量表评分结合文献资料, 评估血小板减少与治疗药物的关系及其可能的发生机制, 提出药物诱导的免疫性血小板减少症(DITP)的处理措施, 包括停用注射用盐酸万古霉素和利福平胶囊, 并予重组人血小板生成素注射液15 000 U皮下注射和静注人免疫球蛋白(pH 4)27.5 g静脉滴注冲击治疗等。结果 医师采纳药师意见。冲击治疗第7天, 患者PLT恢复至用药前的水平。结论 短时间内PLT急剧下降由免疫介导的可能性大, 确诊需要筛查药物依赖性抗血小板抗体。医务人员应对DITP提高警惕, 为今后避免或减少其发生及妥善处理提供参考。

关键词: 药物性血小板减少症; 药物诱导的免疫性血小板减少症; 利福平; 万古霉素; 假体周围关节感染; 药学监护

第一作者: 汪菊芬, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学、循证药学, (电子信箱) wangjufen1025@163.com。

[△]通信作者: 来小丹, 女, 在读博士, 副主任药师, 研究方向为中药药理与循证药学, (电子信箱) laixiaodan0926@sina.com。

- [27] PARK SB, GOLDSTEIN D, KRISHNAN AV, et al. Chemotherapy - induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(6): 419 - 437.
- [28] GRADISHAR WJ, TJULANDIN S, DAVIDSON N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin - bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil - based paclitaxel in women with breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(31): 7794 - 7803.
- [29] TANIMUKAI H, KUDO T. Fluvoxamine alleviates paclitaxel - induced neurotoxicity[J]. Biochem Biophys Rep, 2015, 4: 202 - 206.
- [30] RAWLA P, SUNKARA T, GADUPUTI V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors[J]. World J Oncol, 2019, 10(1): 10 - 27.
- [31] SHERPALLY D, MANNE A. Advancing Immunotherapy in Pancreatic Cancer: A Brief Review of Emerging Adoptive Cell Therapies[J]. Cancers (Basel), 2025, 17(4): 589.
- [32] KANESADA G, TSUNEDOMI R, NAKAGAMI Y, et al. The *C11orf24* Gene as a Useful Biomarker for Predicting Severe Neutropenia in Modified FOLFIRINOX for Pancreatic Cancer[J]. Cancer Sci, 2025, 116(7): 2028 - 2019.
- [33] PABST L, VELTEN M, FISCHBACH C, et al. Persistent taxane - induced neuropathy in elderly patients treated for localized breast cancer[J]. Breast J, 2020, 26(12): 2376 - 2382.
- [34] ELMORE MRP, HOHSFIELD LA, KRAMÁR EA, et al. Replacement of microglia in the aged brain reverses cognitive, synaptic, and neuronal deficits in mice[J]. Aging Cell, 2018, 17(6): e12832.
- [35] BONOMO R, CANTA A, CHIORAZZI A, et al. Effect of age on metabolomic changes in a model of paclitaxel - induced peripheral neurotoxicity[J]. J Peripher Nerv Syst, 2024, 29(1): 58 - 71.
- [36] DESFORGES AD, HEBERT CM, SPENCE AL, et al. Treatment and diagnosis of chemotherapy - induced peripheral neuropathy: An update[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 147: 112671.
- [37] MO H, YAN X, ZHAO F, et al. Association of Taxane Type With Patient - Reported Chemotherapy - Induced Peripheral Neuropathy Among Patients With Breast Cancer[J]. JAMA Network Open, 2022, 5(11): e2239788.
- [38] SERETNY M, CURRIE GL, SENA ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy - induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta - analysis[J]. Pain, 2014, 155(12): 2461 - 2470.
- [39] LI Y, CHEN N, PALMISANO M, et al. Pharmacologic sensitivity of paclitaxel to its delivery vehicles drives distinct clinical outcomes of paclitaxel formulations[J]. Mol Pharm, 2015, 12(4): 1308 - 1317.
- [40] SPARREBOOM A, SCRIPTURE CD, TRIEU V, et al. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor - free, nanoparticle albumin - bound paclitaxel (ABI - 007) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol)[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(11): 4136 - 4143.

(收稿日期: 2025 - 06 - 16; 修回日期: 2025 - 08 - 19)

Pharmacological Care Practice of Severe Thrombocytopenia Induced by Vancomycin Combined with Rifampicin in A Patient with Periprosthetic Joint Infection

WANG Jufen, ZHAO Man, LI Zhi, LI Yuzhou, LAI Xiaodan

(Jiangbei Campus, The First Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing, China 400020)

Abstract: Objective To promote the safe clinical use of vancomycin and rifampin. **Methods** The pharmaceutical care practice process conducted by clinical pharmacists for a patient with severe thrombocytopenia induced by vancomycin and rifampicin treatment for periprosthetic joint infection was reviewed. Due to obvious signs of infection upon admission, the patient was treated with Vancomycin Hydrochloride for Injection combined with Rifampicin Capsules for anti-infection. Five days later, there were manifestations of subcutaneous bleeding and other bleeding sites, and the platelet count (PLT) was measured to be severely reduced (dropping to $2 \times 10^9 / L$). After consultation with hematologists, it was ruled out that the bleeding was caused by underlying hematological diseases. During the consultation, the clinical pharmacists leveraged their professional expertise, used Naranjo's scale scoring combined with literature data to evaluate the relationship between thrombocytopenia and therapeutic drugs, as well as its potential mechanisms, then proposed treatment measures for drug-induced immune thrombocytopenia (DITP), including discontinuation of Vancomycin Hydrochloride for Injection and Rifampicin Capsules, as well as pulse therapy with subcutaneous injection of Recombinant Human Thrombopoietin Injection 15 000 U and intravenous drip of Human Immunoglobulin (pH 4) for Intravenous Injection 27.5 g. **Results** Physicians adopted the pharmacists' advice. On the 7th day of pulse therapy, the patient's PLT returned to the pre-administration level. **Conclusion** The possibility of a rapid decline in PLT within a short period of time being mediated by immunity is high, and a diagnosis requires screening for drug-dependent antiplatelet antibodies. Medical personnel should be vigilant about DITP, providing a reference for avoiding or reducing its occurrence and handling it appropriately in the future.

Key words: drug-induced thrombocytopenia; drug-induced immune thrombocytopenia; rifampicin; vancomycin; periprosthetic joint infection; pharmaceutical care

假体周围关节感染(PJI)为全关节置换术后的主要并发症,虽然膝关节置换术后的感染率低于2%^[1],但会给患者带来严重的经济负担和精神负担,据报道,PJI患者的医疗费用较未发生术后感染的患者高24倍^[2]。凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌是髋关节和膝关节PJI中较常见的微生物,且耐药菌检出率高,金黄色葡萄球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率为54.5%,凝固酶阴性葡萄球菌中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNs)检出率为73.3%^[3]。由于万古霉素是MRSA、MRCNs感染的一线用药,利福平对生物被膜葡萄球菌有良好的破膜作用,故两药被广泛用于PJI的抗感染治疗。药物诱导的免疫性血小板减少症(DITP)虽为罕见的、可能危及生命的并发症,但前述两药诱导的DITP已有文献报道^[4-5]。在此,回顾笔者曾参与的1例因左膝全膝关节置换术(TKA)后因PJI联用万古霉素和利福平治疗导致血小板严重减少的老年(69岁)男性的患者的诊治全过程,通过分析不良反应的发生机制及处理措施,并通过梳理既往文献报道的类似病例,旨在提高临床医务人员对两药致DITP的敏感性,为今后避免或减少其发生及妥善处理提供参考。

1 临床资料与治疗经过

1.1 临床资料

患者,男,69岁,身高176 cm,体质量78 kg,因“左膝红肿疼痛2周余”于2024年4月1日入院。患者本次

入院2周余前无明显诱因出现左膝关节红肿疼痛,伴关节功能受限,无恶心呕吐、头晕头痛等全身症状,无流脓、无窦道形成,于当地社区卫生服务中心输注“抗感染药物”,红肿疼痛症状稍缓解,后因症状反复,为求进一步规范治疗来我院就诊。发病以来患者精神、食欲尚可,睡眠欠佳,无畏寒发热,无咳嗽咳痰,大小便正常,体质量无明显改变。患者40年前曾于上海某医院诊断左侧胫骨骨巨细胞瘤,并行病灶清除植骨术,术后恢复良好,多年未复发;4年前于重庆某医院行左胫骨骨髓炎病灶清除术+抗生素骨水泥置入术,术后感染控制,继而行左膝TKA,术后膝关节功能基本恢复,能进行日常生活活动。患者平素体健,否认高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、传染病史,既往有结核病史(经规范治疗已痊愈),否认吸烟史,偶有饮酒,无长期外地居住史,无放射物、毒物接触史或吸毒史,家族史无异常,否认食物、药物过敏史。

入院体格检查:体温36.5℃,脉搏97次/分,呼吸频率18次/分,血压115/77 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。跛行步态,慢性病面容,左侧股四头肌轻度萎缩,左膝关节明显肿胀,皮温稍高,膝关节前方见长约20 cm陈旧性弧形手术瘢痕,胫骨结节内侧见长约8 cm陈旧性手术瘢痕,均愈合良好,关节屈伸活动度受限(仅能达到10~70°),过屈试验阳性。左膝周围无明显压痛,未及骨擦感

及骨擦音,轴向叩击痛阴性;其余体格检查无特殊。

辅助检查:X线摄片示左膝人工关节置换术后改变,左腓骨头变形,左下肢软组织肿胀,双髌及右膝关节退行性改变;心电图正常;心脏超声示各心腔大小正常,二尖瓣、主动脉瓣轻度反流,左室收缩功能正常;腹部超声示右肾囊肿,左肾及肝脏、胆囊、胰腺、脾脏未见异常;胸部CT示左肺支气管扩张伴周围间质纤维化,双肺多发实性小结节(Lung-RADS 2类),脂肪肝,右肾小结石。

实验室检查:白细胞计数(WBC) $8.80 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数绝对值(Neu#) $6.89 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(Neu%) 78.30%,红细胞计数(RBC) $3.61 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(Hb) 105 g/L,红细胞压积(HCT) 33.40%,血小板计数(PLT) $427 \times 10^9/L$,超敏C反应蛋白(hs-CRP) 178.83 mg/L,红细胞沉降率(ESR) 110 mm/h;凝血酶原时间(PT) 16.50 s,国际标准化比值(INR) 1.43,纤维蛋白原(Fib) 6.36 g/L, D-二聚体(D-D) 6.31 mg/L;白蛋白(Alb) 31.66 g/L,钙 2.17 mmol/L;院前关节液细菌培养示MRSA;血型为B型(Rh阳性)。

入院诊断:左膝TKA后PJI(MRSA);支气管扩张;肺部结节性质待诊;脂肪肝;右肾结石;右肾囊肿;左侧大隐静脉瓣功能不全;骨代谢紊乱。

1.2 主要治疗经过

患者入院后查血常规示Neu#、Neu%、PLT轻度升高,hs-CRP、ESR明显异常。完善相关检查后于入院第3日予万古霉素联合利福平抗感染治疗(无其他用药),待感染控制后行翻修手术。入院第5日PLT $89.00 \times 10^9/L$,入院第8日体格检查见左下肢散在瘀点,舌尖可见血泡及瘀斑,急查血常规示PLT $2.00 \times 10^9/L$ 。请血液病科会诊,排除血液系统基础疾病,且患者否认既往血小板低下及血液系统疾病,考虑药源性血小板减少可能性大。

医师遂请药师会诊,评估患者血小板减少是否与药物相关。药师基于血液病科会诊意见、PLT急速下降+近期用药史(万古霉素+利福平)及药品不良反应(ADR)因果关系判断,考虑药物介导血小板减少症可能性大,遂停用万古霉素及利福平,予以重组人血小板生成素注射液及静注人免疫球蛋白(pH 4),患者PLT逐渐回升。入院第11日根据患者PLT结果将抗感染方案调整为左氧氟沙星,但ESR及hs-CRP指标进行性上升,抗感染控制效果欠佳,遂于患者入院第18至22日尝试小剂量给予注射用盐酸万古霉素抗感染,并于入院第23至28日调整注射用盐酸万古霉素剂量,万古霉素用药期间PLT进行性下降,但降幅较小。入院第29至44日换用利奈唑胺葡萄糖注射液抗感染治疗。同时于入院第21至39日(围术期)常规给予利伐沙班片口服。

入院第44日,完善术前准备及讨论,决定行保留假体清创术(DAIR),医师同药师讨论围术期抗感染治疗方案,梳理患者用药史与PLT的关系及患者疾病治疗需求,基于既往循证药学证据、国内相关指南及美国感染病学会(IDSA)“假体周围感染的诊断及治疗指南”,并参考相关文献^[6],评估患者风险获益比及院内药物的可及性,遂决定围术期予注射用盐酸万古霉素抗感染治疗。入院第45日,患者在全身麻醉下行“左膝关节假体周围感染病灶清创引流术+衬垫更换术”,术中见关节腔内血性液体,关节滑膜广泛增生肥厚及大量坏死组织,胫骨近端内侧见较多可疑坏死组织。彻底清除病灶组织,更换聚乙烯衬垫,留置3根负压引流管。术中组织送培养示MRSA(与术前一致)。术后予注射用万古霉素抗感染,同时予止痛、护胃、营养支持等对症治疗。入院第46至50日,患者术后生命体征平稳,无发热及感染征象,切口愈合良好,引流通畅,病理结果示滑膜组织增生,慢性炎症改变。入院第58日,CRP进行性下降并恢复正常,ESR从110 mm/h降至50 mm/h,引流液逐日减少,序贯拔除引流管。入院第72天,患者切口完全愈合、已拆线,膝关节肿胀消退,无畏寒发热,无特殊不适,感染指标持续好转。入院第85日,患者一般情况良好,感染指标正常,切口愈合佳,治愈出院。

出院诊断:左膝TKA后PJI(MRSA);支气管扩张;肺部结节(待诊);脂肪肝;右肾结石/囊肿;左侧大隐静脉瓣功能不全;骨代谢紊乱;药源性血小板减少(已恢复);低蛋白血症;轻度贫血。嘱其出院后序贯口服利奈唑胺片 600 mg、12 h 1次(q12 h)抗感染2周(使术后抗感染总疗程达到8~10周)后门诊随访,并监测PLT,根据门诊复查结果及时调整用药。

患者本次住院期间用药情况见表1(ivgtt为静脉滴注,po为口服,ih为皮下注射;qd为每日1次,tid为每日3次),PLT变化情况见图1。

2 病例分析

2.1 利福平和万古霉素与血小板减少的关联性评价

患者入院时感染征象明显,故予万古霉素联合利福平抗感染治疗,但PLT明显下降,且临床表现明显,请血液科会诊排除血液系统基础疾病。根据我国ADR因果关系判定标准,利福平、万古霉素与该ADR的关联性均为“可能”(用药与反应发生时间关系密切,同时有文献资料佐证;但引发ADR的药品不止1种),但两药共同与该ADR的关联性判定为“很可能”(用药与反应发生时间关系密切,同时有文献资料佐证;排除合并用药导致反应发生的可能性)。Naranjo's量表评估结果见表2。可见,利福平(3分)、万古霉素(2分)的使用均与该ADR“可能”有关。

表 1 患者住院期间用药情况

Tab. 1 Medications during the patient's hospitalization	
入院天数	用药情况
D3 — D8	注射用盐酸万古霉素 1 000 mg, ivgtt, q12 h + 利福平胶囊 300 mg, po, q12 h
D8 — D9	重组人血小板生成素注射液 15 000 U, ih, qd
D8 — D43	升血小板胶囊 1.8 g, po, tid
D9 — D11	静注人免疫球蛋白 (pH 4) 27.5 g, ivgtt, qd
D12 — D17	左氧氟沙星氯化钠注射液 750 mg, ivgtt, qd
D18 — D22	注射用盐酸万古霉素 500 mg, ivgtt, q12 h
D21 — D39	利伐沙班片 15 mg, po, qd
D23 — D28	注射用盐酸万古霉素 750 mg, ivgtt, q12 h
D29 — D44	利奈唑胺葡萄糖注射液 600 mg, ivgtt, q12 h
D45 — D85	注射用盐酸万古霉素 1 000 mg, ivgtt, q12 h
D48 — D55	升血小板胶囊 1.8 g, po, tid
D60 — D85	利伐沙班片 10 mg, po, qd

利福平诱导的血小板减少症于 1970 年首次报道,此后陆续有病例报道(由于利福平在结核治疗中的特殊地位,抗结核治疗病例占绝大部分),利福平致 DITP 的发生率约 1%。与持续治疗的患者相比,间歇性治疗的患者更可能发生利福平诱导的血小板减少症^[7-8]。此外,既往暴露于该药物的患者血小板减少症更严重^[9-10]。但也有报道称,结核病患者即使初次暴露于利

福平也会导致严重的血小板减少症^[5,11-12],发病时间为 4~14 d,诊断时的 PLT 为 $(5\sim17)\times10^9/L$ 。利福平药品说明书显示其血小板减少症通常发生在高剂量间歇疗法的过程中,也可发生在中断治疗的恢复过程中,监督规范的每日用药疗法少有发生。药物性紫癜具有可逆性,停药后可自行消退。利福平药品说明书指出,如出现紫癜后继续使用利福平会导致脑出血甚至死亡。利福平导致的严重血小板减少症的诱因不明,其遗传或环境因素尚未确定,因此,临床需密切监测患者输注利福平前后的症状及相关检查检验指标,如及早发现并适当治疗,病情常可逆。万古霉素药品说明书显示其严重副作用有多种血细胞减少(发生率<0.1%)、无粒细胞血症、血小板减少(频率不明):因可出现再生障碍性贫血、无粒细胞血症、血小板减少,若发现异常则停止给药,采取适当处理措施。该患者在予万古霉素+利福平 2 d 后,PLT 数急速下降,用药 2,5 d 后分别较基线降低 79% 和 99.5%。该病例单用万古霉素期间 PLT 波动于 $(199\sim402)\times10^9/L$,基本正常,考虑利福平导致 DITP 可能性大。但单用利福平致血小板减少症发生率与万古霉素联合利福平致血小板减少症发生率之间是否有差异,仍需基于临床更多的病例统计分析判断。

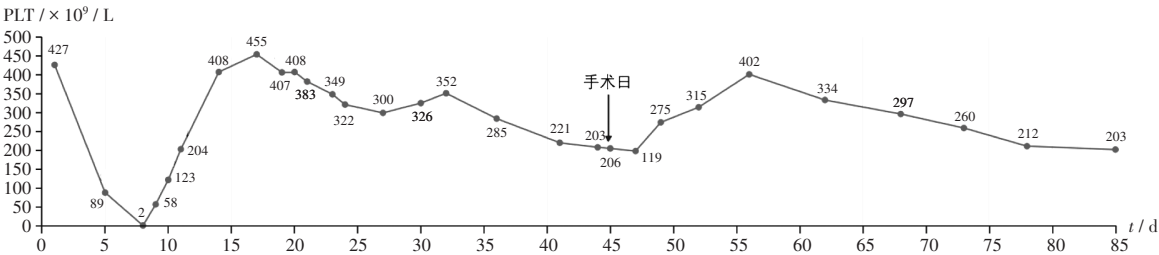


图 1 患者住院期间 PLT 变化情况

Fig. 1 Changes in PLT during the patient's hospitalization

表 2 Naranjo's 量表评估结果

相关问题	问题分值			利福平得分	万古霉素得分	得分理由
	是	否	未知			
1. 以前有类似的报道吗?	1	0	0	1	1	药品说明书及文献均提及类似 ADR
2. ADR 是否使用可疑药物后发生的?	2	-1	0	2	2	是
3. ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	1	0	0	1	1	是,停用 1~3 d 缓解
4. ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	2	-1	0	0	-1	未再用利福平;再次使用万古霉素 PLT 明显降低
5. 是否存在其他原因引起该 ADR?	-1	2	0	-1	-1	两药互为对方引起该 ADR 的可疑药物
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	1	0	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	0	未监测
8. 随剂量增加(或减少)ADR 是否加重(或减轻)?	1	0	0	0	0	利福平未测定;万古霉素随剂量增加 ADR 未加重
9. 患者是否曾暴露于该药或同类药出现类似反应?	1	0	0	0	0	未暴露
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	1	0	0	0	0	未检测
总分				3	2	

2.2 药物性血小板减少症(DIT)的处理

文献显示,多种药物如生物碱、血小板抑制剂、抗惊厥药、止痛药、抗疟药(如奎宁)、抗凝剂(如肝素)和抗生素(如利福平、万古霉素)等均可诱发血小板减少症^[13]。目前认为,药物引起血小板减少的机制包括骨髓抑制(巨核细胞成熟障碍或扩增效率低下,血小板释放受损或血小板存活率降低)导致血小板产生减少,以及外周血小板破坏加速(包括非免疫性、免疫性和自身免疫性)^[14]。DITP是由药物依赖性血小板抗体引起,该抗体导致网状内皮系统加速血小板破坏,常导致严重的

血小板减少症,在某些情况下还会导致危及生命的出血。据报道,DITP患者大出血和致死性出血的发病率分别为9%和0.8%^[13]。万古霉素诱导的血小板减少症和/或利福平诱导的血小板减少症均有文献报道^[4-5]。笔者在PubMed、万方等数据库中暂未检索到骨科关节感染中利福平导致血小板减少的病例报道,可能与单用利福平治疗骨关节感染临床应用情景少相关。但在抗结核治疗中涉及较多利福平导致血小板减少的病例报道,现将涉及关节(假体)感染中万古霉素致血小板减少的病例报道整理如下(见表3)^[4,15-18]。

表3 万古霉素致血小板减少症病例报告

Tab.3 Reported cases of vancomycin - induced thrombocytopenia								
作者及发表年份	性别	年龄(岁)	用药原因	使用时间(d)	PLT谷值(×10 ⁹ /L)	达谷时间	恢复时间(d)	ADR处理
ELLIOTT 2020 ^[4]	男	70	假体周围感染	20	20	20 d	4	停万古霉素和利福平,改用达托霉素
ROCHA 2002 ^[15]	男	38	右腕关节假体感染	10	68	10 d	4	停万古霉素和头孢吡肟,改用左氧氟沙星
O'DONNELL 2007 ^[16]	女	56	关节置换预防用药	不详	2	6 h	4	输注血小板和红细胞,予甲泼尼龙
			假体间隔物植入及固定	单剂	<10	4 h	7	输注血小板和红细胞,静脉给予免疫球蛋白
SHAH 2009 ^[17]	男	60	关节感染	21	6	21 d	3	停阿司匹林、万古霉素和肝素冲洗,输注血小板
MACDOUGALL 2020 ^[18]	男	81	右膝假体感染	9	1	9 d	5	停利福平、万古霉素,予泼尼松龙1 mg/kg,静脉注射免疫球蛋白0.4 g/kg

立即停用致病药物是治疗 DITP 的第 1 步。在接受多种药物治疗的患者中,如果可行,应停止并更换过去 5~10 d 内开始使用的所有化合物。停药也可以按顺序进行,取决于每种药物发生 DITP 的概率和用药时间先后关联性。在采取任何治疗措施之前,考虑检测药物依赖性抗体非常重要。因此,应在 DITP 治疗前采集血清样本,以便证实先前临床推测。静脉注射免疫球蛋白(IVIG)通常会干扰药物依赖性抗体(DDAbs)的免疫测定,如患者接受 IVIG 治疗,应在 IVIG 给药前或给药后至少 48 h 采集血样。停止致病药物或药物代谢物的 4~5 个半衰期后,PLT 通常可开始恢复。只要药物或其代谢物存在于血浆中,血小板输注就无法成功。对于严重血小板减少症和出血患者或出血高危患者,给予高剂量 IVIG(1 g/kg)可加速血小板恢复^[19]。应考虑使用替代疗法治疗基础感染,以避免进一步的并发症。

本例患者因左膝 TKA 后 PJI 就诊,使用万古霉素联合利福平抗感染治疗后 PLT 急剧下降且症状明显,立即停用上述两药,并予重组人血小板生成素注射液和 IVIG 冲击治疗,次日 PLT 即发生改善,冲击治疗 3 剂,停药后第 7 天,PLT 恢复至用药前水平,与血小板半衰期为 7~10 d 一致。

3 讨论

与之前的相关病例报道相比,本研究存在以下不同:1)基于患者的治疗需要,在患者血小板恢复正常后,本研究中尝试加用万古霉素并阶梯式增加剂量(500 mg →

750 mg → 1 000 mg,q12 h),患者 PLT 逐渐下降但未出现断崖式下降,整个过程患者一直服用升血小板胶囊。依据现有临床证据无法推测万古霉素是否介导免疫反应或促进了利福平介导的免疫反应,且同时给予 2 种药物(利福平和万古霉素)引起 DITP 使临床判断更加复杂化。2)详细记录了暴露于万古霉素和再次暴露于万古霉素时血小板下降的明确趋势和时间关系,确认了万古霉素单用后不会导致患者出现联合利福平使用后发生的严重免疫性血小板减少症。3)本研究中 PLT 降低是在先发现患者全身散在出血点和舌体血疱再去复核血常规,这与一些文献报道的患者常规检查发现 PLT 减少,但并无临床出血症状不一致^[18]。

DITP 由药物依赖性血小板抗体引起,药物作为半抗原或代谢产物与血浆中的大分子蛋白质结合,或吸附于血小板膜形成抗原复合物,刺激机体,使体内形成相应抗体(IgG/IgM),抗原抗体复合物或在补体参与下附着于血小板表面或直接损伤血小板,导致血小板凝聚溶解或被网状内皮系统清除,致血小板减少^[20]。据报道,DITP 的发病率约为每 100 万患者 10 例(0.001%)^[21]。奎宁及其异构体奎尼丁与药物诱导的血小板减少症有关^[22]。“网络上的血小板(Platelets on the Web)”(<https://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html>)数据库显示,已发现 300 多种药物与 DITP 相关,随着技术的进步和流式细胞术检测药物依赖性抗血小板抗体的发展,越来越多的药物被发现与 DITP 相关^[19]。

对于任何出现严重、不明原因血小板减少症的患者,均应考虑 DITP。全面的病史,包括所有已出现的药物暴露史,对于确诊 DITP 至关重要。DITP 发生在开始使用新药后 5 ~ 10 d,或再次暴露后数小时内^[23]。文献报道及临床观察 DITP 血小板下降显著,PLT 通常低于 $20 \times 10^9 / L$ 。实验室检查报告药物依赖性抗血小板抗体筛查阳性,可确诊。停用致病药物后,血小板减少症通常在 1 ~ 2 d 内开始恢复,1 周后完全恢复^[24]。对于严重血小板减少症和出血的患者,可能需要其他支持措施,包括大剂量 IVIG 和皮质类固醇。最重要的是,对于确诊的 DITP 患者,必须劝告其无限期避免使用相关药物,因为药物依赖性抗体可能在血液中持续存在数年^[24]。由于利福平和万古霉素的高频使用,提高医务人员和患者对 DITP 这种可能危及生命的疾病的了解和管理及宣传教育具有重要意义。

参考文献

- [1] BOELCH SP, JAKUSCHEIT A, DOERRIES S, et al. Periprosthetic infection is the major indication for TKA revision – experiences from a university referral arthroplasty center [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19: 395.
- [2] ALP E, CEVAHIR F, ERSOY S, et al. Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: a report from a middle – income country [J]. J Infect Public Health, 2016, 9: 494 – 498.
- [3] 杨国栋, 梁军波, 朱杰鹏, 等. 全髋关节置换患者术后感染的病原菌分布及耐药性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(11): 2652 – 2656.
- [4] ELLIOTT IS, WU VJ, SANCHEZ FL. Drug – induced thrombocytopenia secondary to commonly used antibiotics in total joint arthroplasty [J]. Arthroplasty Today, 2020, 6(2): 137 – 140.
- [5] NAKANE C, NISHIMOTO K, KISHIMOTO E, et al. A case of severe thrombocytopenia after the first exposure to rifampicin [J]. Respir Med Case Rep, 2023, 42: 101823.
- [6] LI C, RENZ N, TRAMPUZ A. Management of Periprosthetic Joint Infection [J]. Hip Pelvis, 2018, 30(3): 138 – 146.
- [7] BLAJCHMAN MA, LOWRY RC, PETIL JE, et al. Rifampicin induced immune thrombocytopenia [J]. Br Med J, 1970, 3: 24 – 26.
- [8] FERGUSON GC. Rifampicin and thrombocytopenia [J]. Br Med J, 1971, 3: 638.
- [9] MORI M, IZAWA K, FUJIKAWA T, et al. A case of acute and severe thrombocytopenia due to readministration of rifampicin [J]. J Infect Chemother, 2011, 17(2): 288 – 290.
- [10] MAURICIO J, FLOR – DE – LIMA B, PACHECO P. Severe rifampicin – induced thrombocytopenia in a patient with military tuberculosis [J]. Pulmonology, 2020, 26(4): 247 – 249.
- [11] COMSTOCK D, KHOROLSKY C, GALBRAITH R. Severe rifampicin – induced immune thrombocytopenia in a patient with extra – pulmonary tuberculosis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2018, 22(10): 1243 – 1244.
- [12] AGRAWAL A, GUTCH M, JAIN N, et al. Do not miss rifampicin – induced thrombocytopenic purpura [J]. BMJ Case Rep, 2012, 2012: bcr1220115282.
- [13] VAYNE C, GUÉRY EA, ROLLIN J, et al. Pathophysiology and diagnosis of drug – induced immune thrombocytopenia [J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2212.
- [14] DANESE E, MONTAGNANA M, FAVALORO EJ, et al. Drug – induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics [J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(3): 264 – 274.
- [15] ROCHA JK, KONDO W, BAPTISTA MI, et al. Uncommon vancomycin – induced side effects [J]. Braz J Infect Dis, 2002, 6(4): 196 – 200.
- [16] O'DONNELL E, SHEPHERD C, NEFF A. Immune thrombocytopenia from vancomycin in orthopedic cement [J]. Am J Hematol, 2007, 82(12): 1122.
- [17] SHAH RA, MUSTHAQ A, KHARDORI N. Vancomycin – induced thrombocytopenia in a 60 – year – old man: a case report [J]. J Med Case Rep, 2009, 3: 7290.
- [18] MACDOUGALL KN. A case of vancomycin – induced immune thrombocytopenia [J]. Cureus, 2020, 12(5): e7940.
- [19] MARINI I, UZUN G, JAMAL K, et al. Treatment of drug – induced immune thrombocytopenias [J]. Haematologica, 2022, 107(6): 1264 – 1277.
- [20] PEREIRA J, HIDALGO P, OCQUETEAV M, et al. Glycoprotein Ib/ IX complex is the target in rifampicin immune thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2000, 110(4): 907 – 910.
- [21] MOHAMMADI M, JAHANGARD – RAFSANJANI Z, SARAYANI A, et al. Vancomycin – induced thrombocytopenia: a narrative review [J]. Drug Saf, 2017, 40(1): 49.
- [22] BRINKER AD, BEITZ J. Spontaneous reports of thrombocytopenia in association with quinine: clinical attributes and timing related to regulatory action [J]. Am J Hematol, 2002, 70: 313 – 317.
- [23] 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.
- [24] GEORGE JN, ASTER RH. Drug – induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009(1): 153 – 158.

(收稿日期: 2025 – 03 – 12; 修回日期: 2025 – 08 – 13)