

# 哌拉西林钠他唑巴坦钠导致继发性血小板增多症 2 例报道

刘海燕 张李涛\* 王慧 李旭 李炼 张金鹏

武汉亚心总医院 湖北武汉 430022

**摘要：**目的 探讨急性广泛性心肌梗死（AMI）治疗过程中继发性血小板增多的原因，提高药物导致继发性血小板增高原因的认识，为临床安全用药提供参考。方法：笔者通过参与本文 2 例 AMI 治疗过程中继发性血小板增多的原因探讨及文献学习，分析不良反应发生的机制及处理办法。结果 病例 1 术后抗感染治疗使用哌拉西林钠他唑巴坦钠（4.5g,q8h），用药前血小板计数（PLT）为  $339 \times 109 / L$ ，用药 6 天后 PLT 升高至  $671 \times 109 / L$ ；病例 2 使用哌拉西林钠他唑巴坦钠（4.5g,q8h）前血小板计数（PLT）为  $208 \times 109 / L$ ，用药 4 天后 PLT 升高至  $619 \times 109 / L$ ，停药后患者 PLT 逐渐恢复至正常水平。结论 哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗中导致血小板增多的事件较少发生，但有可能造成严重后果。检验人员可以通过检验数据帮助临床及时发现异常情况并采取干预措施。

**关键词：**哌拉西林钠他唑巴坦钠；血小板增多；报道

血小板是血栓形成的主要成分，其数量的增多提供了血栓形成的物质条件，血小板释放反应中的许多物质都具有促进血栓形成的作用。血栓的形成在许多疾病的发病机制中起着重要的作用。住院患者，特别是重症患者是血栓形成的高危人群，血栓脱落导致的肺栓塞可危及患者生命。因此，住院患者的血栓防治意义重大。血小板增多症分原发性血小板增多症（ET）和继发性血小板增多症（ST）。其诊断标准之一即血小板计数持续  $\geq 450 \times 109 / L$ 。临床上引起 ST 的常见因素包括炎症、感染、肿瘤、贫血、大剂量输血、脾切除术等，此外药物也可引起 ST<sup>[1]</sup>。哌拉西林钠 / 他唑巴坦钠是青霉素类抗菌药哌拉西林和  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦组成的复方药物，多用于细菌引起的中、重度感染，是临床常用的抗感染药物。其说明书显示的不良反应中，常见血小板减少，而血小板增多的不良反应属于频率未知，因此未受到临床医生的重视。现报道 2 例哌拉西林钠 / 他唑巴坦钠导致的继发性血小板增多症。

## 1 临床资料

病例 1 女 64 岁，2 天前无诱因出现胸痛伴出汗，稍后可缓解，无晕厥。2 天后外出买菜出现意识丧失，120 现场胸外按压后恢复心跳送入我院。入院查体：血压难以测出，心率 85bpm，外周血毛细血管氧饱和度（SPO<sub>2</sub>）难以测出，意识模糊，逐渐出现呼之不应，心脏骤停，立即给予胸外按压，气管插管及呼吸机辅助呼吸等抢救措施。入院诊断：

①急性广泛前壁心肌梗死 心源性休克 冠状动脉粥样硬化性心脏病；②2 型糖尿病伴有并发症。行 IABP（主动脉内球囊反搏）辅助循环，冠状动脉造影经皮冠状动脉腔内血管成形术、支架植入术后返回重症监护室。术后患者炎症指标较高，临床启用高级别抗生素美罗培南，静脉滴注 1g，每 8 小时 / 次，连续使用 5 天后患者病情逐渐稳定，撤出 IABP 及气管插管，炎症指标降钙素原（PCT）下降至 3.129ng/ml，停用美罗培南，使用米卡芬净联合莫西沙星继续抗感染治疗，两天后根据微生物培养结果改用静脉滴注哌拉西林钠他唑巴坦 4.5g，每 8 小时 / 次抗感染治疗。使用哌拉西林钠他唑巴坦治疗 6 天，血小板计数升至  $671 \times 109 / L$ 。2 月 9 日患者肺部 CT 显示感染情况明显好转，各项炎症指标基本正常，停用抗感染药物，血小板计数逐渐恢复正常。住院期间各检测指标详见表 1：

表 1 病程中各指标变化

时间	参考区间	PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	Hb (g/L)	WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	NEUT%	CRP (mg/L)	SAA (mg/L)	PCT(ng/ml)	IL-6 (mg/L)
2024.1.20		134	135	9.10	46.4	/	/	0.278	294.0
2024.1.21		266	117	13.14	89.4	87.33	2248.0	62.260	35.6
2024.1.22		187	93	9.96	90.6	124.27	1675.3	38.774	35.0
2024.1.23		170	81	9.23	90.5	87.32	1344.9	20.722	39.9
2024.1.24		140	75	7.30	85.9	98.55	1267.1	/	/
2024.1.25		138	79	9.10	86.6	/	/	/	/
2024.1.26		134	80	7.18	82.7	99.62	1515.6	5.521	28.5
2024.1.27		144	85	7.74	82.1	87.02	1461.8	3.129	21.2
2024.1.28		188	86	8.49	82.9	50.69	1813.7	1.630	16.6
2024.1.29		270	88	8.16	78.4	31.41	420.2	0.871	/
2024.1.30		339	92	4.97	76.4	27.73	305.0	0.401	10.0
2024.1.31		459	82	7.80	79.8	26.86	226.1	/	/
2024.2.1		512	94	5.93	80.9	28.13	250.2	/	/
2024.2.2		597	98	6.11	78.3	23.73	168.1	/	/
2024.2.5		595	98	5.50	76.0	15.75	107.7	/	/
2024.2.8		671	106	3.87	69.7	5.55	26.7	< 0.4	/
2024.2.13		513	98	2.99	65.5	/	/	/	/
2024.2.16		387	109	4.09	66.5	/	/	/	/
2024.2.21		326	113	4.08	64.2	/	/	/	/

注: PLT: 血小板计数; WBC: 白细胞计数; Hb: 血红蛋白; NEUT: 中性粒细胞; CRP: C反应蛋白; SAA: 血清淀粉样蛋白A; PCT: 降钙素原; IL-6: 白介素-6

病例 2 男 58 岁, 6 天前无明显诱因出现胸痛伴大汗, 于当地医院就诊口服中药 (具体不详) 治疗后症状未见缓解。约 5 分钟后患者出现神志不清, 意识模糊, 大约 2 分钟后患者意识恢复。5 个小时后出现心跳骤停, 急诊行 CAG 术, ECMO (体外膜肺氧合)、IABP 辅助循环, 由外院送入我院继续治疗。入院诊断: ①冠状动脉粥样硬化性心脏病 急性前壁心肌梗死 缺血性心肌病 急性心力衰竭 CPR 后 心源性休克; ②高血压病 3 级; ③ 2 型糖尿病。临床考虑患

者全身管道多, 给予哌拉西林舒巴坦联合莫西沙星抗感染治疗, 3 天后依据微生物培养结果调整为替加环素联合多粘菌素抗感染治疗, 用药 8 天后患者病情逐渐稳定, 陆续撤除 ECMO、IABP 装置及气管插管, 复查感染指标较前下降, 调整抗菌药物为哌拉西林钠他唑巴坦, 静脉滴注 4.5g, 每 8h/ 次, 用药 3 天后患者血小板计数逐渐升至 619×10<sup>9</sup>/L, 更换哌拉西林钠他唑巴坦为头孢他啶阿维巴坦, 血小板计数逐渐下降。住院期间各检测指标详见表 2:

表 2 病程中各指标变化

时间	PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	Hb (g/L)	WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	NEUT%	CRP (mg/L)	SAA (mg/L)	PCT(ng/ml)	IL-6 (mg/L)
2024.2.8	96	85	17.44	88.1	267.72	1408.20	13.537	1810.0
2024.2.9	56	78	11.70	86.3	281.05	1574.80	9.687	1705.0
2024.2.10	59	68	9.23	81.1	284.11	1562.50	9.491	185.0
2024.2.11	58	74	8.29	80.7	199.68	/	/	/
2024.2.12	52	81	10.81	85.6	/	/	/	/
2024.2.13	60	80	10.57	82.2	144.11	345.51	4.519	209.0
2024.2.14	58	82	12.99	86.5	133.96	259.90	2.590	183.0
2024.2.15	81	79	12.27	84.5	181.64	210.05	2.178	92.7
2024.2.16	91	79	12.90	84.7	183.00	/	1.935	99.1
2024.2.17	140	88	12.82	80.7	214.85	119.81	3.380	77.8
2024.2.18	157	78	9.10	75.4	221.52	128.79	3.868	39.5
2024.2.19	208	73	8.45	76.1	157.85	/	/	/

2024.2.20	396	84	11.54	74.1	104.87	93.24	2.136	46.1
2024.2.21	619	89	14.89	78.3	/	/	1.705	98.5
2024.2.22	604	91	27.09	92.6	150.20	146.35	2.390	535.0
2024.2.23	606	94	26.52	88.7	196.73	27.68	3.322	174.0
2024.2.24	537	92	25.44	88.6	/	/	7.204	220.0
2024.2.25	502	91	31.57	88.7	192.94	81.57	4.738	83.1
2024.2.26	409	93	19.53	86.6	169.35	88.33	5.208	63.1
2024.2.27	353	91	11.39	85.1	130.06	55.47	5.700	45.8
2024.2.27	326	107	14.34	95.2	137.32		20.943	8460.0
2024.2.28	232	103	13.28	96.9	205.49	278.69	64.412	36516.0

两例病例均为急性广泛性心梗,心梗面积大,急诊介入手术后IABP辅助循环,病情危重,死亡风险系数分别为12%及7%。重症监护室治疗期间,给予抗凝、抗血小板、抗感染、稳定心率、血管活性药物维持循环等治疗。患者在治疗期间血小板计数出现急剧增高,临床诊断血小板增多症,遂联系检验科寻找原因。

## 2 讨论

血小板增多症分原发性血小板增多症(ET)和继发性血小板增多症(ST)。其诊断标准之一即血小板计数持续 $\geq 450 \times 10^9/L$ 。原发性血小板增多症(ET)是一种累及巨核细胞系的慢性骨髓增殖性肿瘤,以血小板数持续增多、血栓形成和(或)出血及骨髓巨核细胞异常增生为特征。病因及发病机制不明,血小板计数多在 $(1000 \sim 3000) \times 10^9/L$ ,临床较少发生。继发性血小板增多症(ST)临床较为常见,多由急性感染、恶性肿瘤、贫血、脾切除、药物等导致。血小板计数常在 $(400 \sim 800) \times 10^9/L$ 间,很少超过 $1000 \times 10^9/L$ 。针对本文两位患者血小板增多的原因,具体分析如下:

原发性血小板增多症(ET):原发性血小板增多症是系一组克隆性造血干细胞疾病。临床表现为外周血一种或几种血细胞增多,常伴有肝、脾肿大、血栓形成、出血及髓外造血<sup>[2]</sup>。本文两例病例问诊均无血液系统疾病史,病例1初入院血常规结果正常;病例2初入院血常规结果白细胞计数结果偏高,结合其他炎症指标均升高,判断感染导致。血小板计数及血红蛋白偏低,考虑为病情导致。同时结合其他相关检查可排除原发性血小板增多症,治疗期间血小板计数增多应为继发性血小板增多。引起继发性血小板增多症(ST)的相关因素较多,针对两例病例具体分析如下:

1. 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<sup>[3]</sup>。本文患者无恶性肿瘤病史,入院查体、相关影像学检查、血液体液相关检查指标均无恶性肿瘤的支持证据,治疗期间也未发现有恶性肿瘤,可排除恶性肿瘤引起的ST。

2. 贫血与血小板增多:一项98例血小板增多症患者血象、骨髓铁染色及铁代谢分析显示,血小板 $< 800 \times 10^9/L$ 的患者,40.8%为缺铁性贫血,26.8%是感染性贫血,15.5%是增生性贫血,16.9%是其他原因的贫血<sup>[4]</sup>。说明RT与缺铁性贫血相关性较大。本文案例1结合既往病史及入院血常规血红蛋白正常的结果可排除贫血;案例2入院时血红蛋白偏低 $85g/L$ ;但是红细胞平均三项(MCV、MCH、MCHC)结果均正常,且入院时血小板结果同样偏低,同时两位患者入院治疗一周左右血小板结果无明显变化,而血红蛋白由于病情、创伤性操作、抗感染等因素基本维持在 $70\sim 90g/L$ 间。因此可排除贫血导致的ST。

3. 炎症、感染与血小板增多:炎症导致的小血小板增多症多见于儿童<sup>[5-7]</sup>,也有分析显示,不同疾病引起的ST中约70%是各种急、慢性炎症导致<sup>[8]</sup>。本文患者入院时病情危重,经历急诊介入手术、IABP辅助循环等创伤操作,感染风险较高。临床依据炎症相关检测指标及微生物培养结果进行抗感染治疗,随病情变化调整用药。在感染指标:白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比率(NEUT%)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素6(IL-6)等均升高的同时,血小板计数未见明显升高反而呈下降趋势。病例1在评估临床症状改善,肺部CT显示感染明显好转,结合各项炎症指标下降后停用哌拉西林钠他唑巴坦钠,患者停药后病情稳定,血小板计数逐渐恢复正常康复出院。病例2病情严重,治疗期间感染反复,各项炎症指标下降症状改善时血小板计数缓慢回升,病情反复再次感染,炎症指标升高后血小板计数并未见急剧升高,说明血小板增多不是由于炎症、感染导致。

4. 药物与血小板增多:药物是引起ST的原因之一,涉

及种类以抗肿瘤药物、血液系统药物及抗菌药为主<sup>[9]</sup>。本文案例结合患者病情及血小板急剧升高的时间节点，考虑为药物导致的ST。查询医嘱发现两位患者病程相似，使用药物种类多且较为一致。住院治疗期间用药不涉及抗肿瘤药物、血液系统药物，病情所需的血管活性药物、抗凝药物从启用至停用均未出现血小板增高，除了抗菌药物的更换，其他药物的使用基本持续到患者出院，因此认为此次血小板升高的原因均为使用了抗菌药物。病例1入院后使用高级抗菌药美罗培南，虽然该药物有导致血小板升高的报道<sup>[10]</sup>，但本文病例在使用此药物期间未见血小板明显升高，而使用哌拉西林钠他唑巴坦钠后，血小板计数呈倍数增加，并在用药6天后血小板数达到 $671 \times 109/L$ ，停药后15天恢复正常。病例2依据微生物培养结果，结合患者病情使用的抗菌药物品种较多，包括替加环素、多粘菌素、莫西沙星等，但根据用药时间及血小板升高节点发现，在使用哌拉西林钠他唑巴

坦钠后4天后血小板数达到 $619 \times 109/L$ ，而其他抗菌药无此表现，且在更换为头孢他啶后血小板计数逐渐下降，9天后恢复正常，因此考虑两例病例血小板计数升高是由于哌拉西林钠他唑巴坦钠药物不良反应(ADR)导致。药品不良反应关联性评价的体系和方法很多，诺氏评估量因问题划分更细致、等级判断更灵敏、一致性较高等优势<sup>[11]</sup>而被广泛应用。采用诺氏评估量表法评估与确定，该药与其药物不良反应(ADR)的因果关系。总分 $\geq 9$ 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 $\leq 0$ 分为可疑，即偶然或基本无关联。本文案例总分为7分，可判定血小板增多与哌拉西林钠他唑巴坦钠为“很可能有关”。详见表3。

表3 哌拉西林钠他唑巴坦钠致血小板增多的诺氏评估结果

相关问题	问题分值(分)			评分	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、少量报道
2) 该 ADR 是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	+2	使用后血小板急剧上升
3) 该 ADR 是否在接受停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	-1	0	+1	停药后血小板进行性下降
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	0	治疗剂量未变更
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	血小板数值监测

国内文献报道抗菌药物引起的ST多为碳青霉烯类药物导致<sup>[10]</sup>，2016年曾建涛、李泉报道过1例哌拉西林钠他唑巴坦钠相关血小板增多的病例报告<sup>[12]</sup>，2022年张娟、王颖琳等也报道了1例哌拉西林钠他唑巴坦钠致血小板增多症<sup>[13]</sup>。

哌拉西林钠他唑巴坦钠是青霉素类抗菌药哌拉西林和 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦组成的复方药物，作为广谱抗菌素，对多种革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和厌氧菌均有抗菌作用，被普遍应用于各种中、重度感染。说明书中其不良反应有皮肤反应、过敏反应、消化道反应，一些局部反应以及其他反应，包括血小板减少，但未提及会导致血小板升高。

抗菌药物导致血小板升高的机制尚无定论，有人通过小鼠研究<sup>[14]</sup>认为，长期使用广谱类抗菌药物会对小鼠模型中造血功能产生影响，其机制是抗生素并没有产生对祖细胞的直接毒性作用，而是消耗了肠道微生物群，使肠道中Stat1信号受到了抑制，从而影响了正常造血祖细胞群的细胞周期活动，但这种抑制作用是可逆的，抗生素停止使用2-4周后，白细胞、血小板和淋巴细胞均恢复至正常值。因此，在使用 $\beta$ -内酰胺酶类抗菌药物时，对血小板升高的罕见不良反应也要警惕，一旦怀疑和抗生素相关，要及时停药或换药，并定期监测血小板计数至恢复正常。



### 3 小结

继发性血小板增多症虽然是良性反应,也有研究认为血小板计数 $\leq 1000 \times 10^9/L$ 患者预后良好,异常出血或血栓的发生率较低<sup>[9]</sup>,但是血小板数量增高是形成血栓的危险因素之一,特别是重症患者多为静脉血栓的高危患者。本文两例患者住院期间深静脉血栓形成风险评分分别为7分和5分,均为高危患者,病例1在血小板计数较高时检测血栓弹力图,提示血小板功能增强。因此,住院患者血小板计数的急剧升高应引起临床的重视。检验人员对患者检验项目的动态观察,可及时为临床医生提示预警,帮助临床寻找原因,涉及药物导致的不良反应,应及时停药或换药,结合患者病情给予抗凝或抗血小板治疗,避免导致严重后果。

#### 参考文献:

[1]Harrison CN,Bareford D,Butt N, et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis[J]. Br J Haematol, 2010,149(3):352-375

[2]Teffei A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol, 2020, 95( 12):1599-1613.

[3]IKEDA M,FRUKAWA H,IMAMURA H,et al. Poor prognosis associated with thromocytosis in patients with gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol,2002,9(3):287 - 291.

[4]黄祝,蒋超,张艳梅. 98例血小板增多症患者血象、骨髓铁染色及铁代谢分析[J]临床检验杂志,2008,26(1):49-51.

[5]盛伟武,高春彪. 170例儿童继发性血小板增多症发病情况分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(17):2416-2417.

[6]赵文华. 婴幼儿感染继发性血小板增多症77例临床分析[J]. 临床医药文献杂志,2018,5(42):42-44.

[7]方代华,安琪,邓星强. 儿童继发性血小板增多症983例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(6):478.

[8]吴洁,任艳梅. 继发性血小板增多症669例原因分析[J]. 山西医药杂志,42(12):1432.

[9]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.

[10]李小梅,唐仕伟,王洪贵. 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[J]. 中国药业,2023,32(3):116-119

[11]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.

[12]曾建涛,李泉. 哌拉西林钠他唑巴坦钠相关血小板增多[J]. 药物不良反应杂志,2016,18(2):142-143.

[13]张娟,王颖琳,赵泉. 哌拉西林钠他唑巴坦钠致血小板增多症[J]. 药物不良反应杂志,2022,24(3):157-159.

[14]Josefsdottir KS, Baldrige MT, Kadmon CS, et al. Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota [J]. Blood, 2017, 129(6): 729-739.

#### 作者简介:

刘海燕(1976—),女,汉,孝感人,学历:本科,单位:湖北省武汉市亚心总医院检验科职称:中级,研究方向:多年从事临床基础检验、血栓与止血邻域工作与研究。