# 1 例哌拉西林钠他唑巴坦钠致肾移植术后患者血小板减少的病例分析

程明明[1,2]，石晨阳[1]，范国荣[1]，潘 慧[1*]
（1. 上海交通大学附属第一人民医院临床药学科，上海 200080；2. 同济大学附属上海第四人民医院药剂科，上海 200434）

**摘要：**通过分析1例肾移植术后男性患者，在胃溃疡穿孔修补术后使用哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗过程中，出现血小板计数（platelet count，PLT）持续下降的问题，检索相关中英文文献，探讨患者 PLT 减少的可能原因及哌拉西林钠他唑巴坦钠造成患者 PLT 下降可能的作用机制。结果提示，导致肾移植术后患者血小板减少的因素较多，应及时辨别，出现药源性血小板减少症时，应及时发现，避免潜在的不良反应，有利于提高患者用药的安全性及有效性，促进临床合理用药。

**关键词：**哌拉西林钠他唑巴坦钠；肾移植；血小板减少
**中图分类号：**R619$^{+}$.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0778-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.022



# A case study on thrombocytopenia induced by piperacillin sodium and tazobactam sodium after renal transplantation

CHENG Mingming[1,2], SHI Chenyang[1], FAN Guorong[1], PAN Hui[1*]
（*1. Department of Clinical Pharmacy, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China*）

**Key words:** piperacillin sodium and tazobactam sodium; renal transplantation; thrombocytopenia

哌拉西林钠他唑巴坦钠（piperacillin sodium and tazobactam sodium）由青霉素哌拉西林钠和 β- 内酰胺酶抑制剂他唑巴坦钠组成，具有抗菌谱广、抗菌活性强、对 β- 内酰胺酶稳定等特点，广泛适用于产 β- 内酰胺酶的大肠埃希菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等致病菌引发的中、重度感染[1-2]。但随着哌拉西林钠他唑巴坦钠的临床使用增多，血液系统的不良反应也被发现，其中血小板减少（thrombocytopenia）是其较常见的血液学毒性反应。但血小板减少症是造血干细胞移植、肝移植及肾移植等术后患者常见且较严重的并发症之一[3-5]，如何确保移植术后患者使用哌拉西林钠他唑巴坦钠时的安全性尚待明确。现通过分享 1 例肾移植术后血小板正常的患者使用哌拉西林钠他唑巴坦钠后发生相关血小板减少和转归的情况，分析其相关的影响因素和合并用药情况，进而为移植术后患者的临床用药提供一定参考。

## 1 病例概况

患者，男，26 岁，体质量 36.8 kg，2021 年 8 月 29 日因跌倒后出现上腹痛、腹胀、腹泻及发热等不适 2 h，急诊入上海市第一人民医院。既往史：患者 10 余年前行疝气修补术；2021 年 4 月行肾移植术，术后长期口服甲泼尼龙每次 12 mg，一日 1 次；非布司他每次 40 mg，一日 1 次；碳酸氢钠每次 1 g，一日 2 次；伏立康唑每次 200 mg，一日 1 次；双环醇每次 25 mg，一日 3 次，以及多烯磷脂酰胆碱每次 456 mg，一日 3 次。入院查体：体温 36 ℃，心率 120 次 /min，呼吸 24 次 /min，血压 80/40 mmHg。神志烦躁，发育不良，营养差，轮椅推入病房。腹平坦，腹壁硬，全腹有压痛、肌紧张及反跳痛，肝脾肋下

收稿日期：2021-12-29
作者简介：程明明，初级药师，研究方向：临床药学抗感染。
通信作者：潘慧，主管药师，研究方向：临床药学及血药浓度监测。
基金项目：国家自然科学基金项目（81902395）

未触及，肝脏肾脏无叩击痛，肠鸣音 1 次 /min。腹部 CT 显示：腹腔内游离气体，考虑为消化道穿孔。入院诊断：消化道穿孔，感染性休克，急性弥漫性腹膜炎，肾移植术后，肾功能不全，肝功能不全，低钠血症。

## 2 主要诊疗经过

患者 2021 年 8 月 30 日凌晨于上海市第一人民医院紧急行胃溃疡穿孔修补术。术后当日检验结果：血小板计数（platelet count，PLT）177×$10^9$/L，血红蛋白（hemoglobin，Hb）112 g/L，降钙素原（procalcitonin，PCT）100.01 ng/ml，血肌酐 208.5 μmol/L，谷草转氨酶（glutamic-oxaloacetic transaminase，GOT）326 U/L，谷丙转氨酶（glutamic-pyruvic transaminase，GPT）193 U/L，血钠 128 mmol/L，给予艾司奥美拉唑钠每次 40 mg，一日 1 次，静脉滴注，哌拉西林钠他唑巴坦钠每次 4.5 g，一日 3 次，静脉滴注，考虑到患者体质量较轻，肾功能不全，调整哌拉西林钠他唑巴坦钠剂量为每次 4.5 g，一日 2 次，静脉滴注。常规监测血常规，发现患者 PLT 逐渐降低，术后 D1，PLT 190×$10^9$/L；术后 D2，PLT 162×$10^9$/L，PCT 80.87 ng/ml；D4，PLT 80×$10^9$/L，Hb 105 g/L，PCT 33.33 ng/ml，突发癫痫，经本院神经内科会诊后，及时给予丙戊酸钠每次 800 mg，泵内注射，稳定后给予丙戊酸钠 500 mg，一日 2 次，口服，日常监测丙戊酸钠浓度。D6，监测发现 PLT 持续走低，详见图 1，PLT 45×$10^9$/L，PCT 15.6 ng/ml，血肌酐 271.8 μmol/L，GPT 43 U/L，GOT 26 U/L，血钠 143 mmol/L；D7，PLT 23×$10^9$/L，Hb 96 g/L，丙戊酸钠浓度为 34.23 μg/ml，停用哌拉西林钠他唑巴坦钠，换用头孢哌酮钠每次 2 g，一日 2 次，静脉滴注；D8，PLT 38×$10^9$/L；D11，丙戊酸钠浓度为 65.04 μg/ml；D12，PCT 6.38×$10^9$/L；D14，PLT 64×$10^9$/L，PLT 开始逐渐回升；D15，更换头孢哌酮钠抗菌药物为美罗培南每次 500 mg，一日 3 次，静脉滴注；D21，血肌酐 267.1 μmol/L，GOT 19 U/L，GPT 9 U/L，血钠 141 mmol/L，PCT 3.79 ng/ml，PLT 已恢复至 263×$10^9$/L，患者后因神经内科疾病转科治疗。

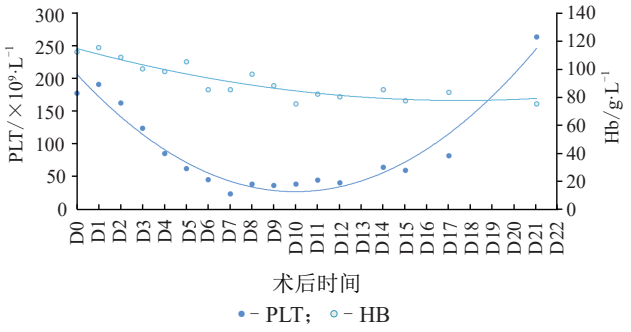



**图 1 患者 PLT 和 Hb 变化图**

**Figure 1 Changes of patients PLT and Hb**

## 3 讨论

患者行肾移植术后肾功能不全，已服用甲泼尼龙及免疫抑制剂他克莫司 4 个月余，可能是导致本次消化道穿孔的原因。长期服用糖皮质激素可抑制磷脂酶 A2，减少花生四烯酸合成，进而减少体内前列腺素，使前列腺素对细胞的保护作用减弱，而前列腺素可促进十二指肠黏液、胃黏液和碳酸氢盐的分泌，促进下消化道的功能恢复[6]。根据《预防性使用质子泵抑制剂及处方精简专家指导意见》[7]，应用糖皮质激素时，应使用质子泵抑制剂来预防可能产生的应激性黏膜病变，大剂量使用激素时建议加用胃黏膜保护剂或抑酸药[8]。考虑到质子泵抑制剂和糖皮质激素均会引起骨质疏松等不良反应，可将预防性使用的质子泵抑制剂更换为 $H_2$ 受体阻断剂[9]。

患者于肾移植术后服用环孢素，后更换为他克莫司，但因移植肾活检诊断为移植肾功能不全，移植术后出院已停用钙调神经磷酸酶抑制剂，仅服用糖皮质激素治疗。本次患者血小板减少可能原因如下：①哌拉西林钠他唑巴坦钠，患者因消化道穿孔术后感染，给予哌拉西林钠他唑巴坦钠每次 4.5 g 抗感染治疗，一日 2 次，静脉滴注。用药前患者 PLT 177×$10^9$/L，Hb 115 g/L，用药 D4，PLT 80×$10^9$/L；用药 D7，PLT 23×$10^9$/L，立即更换抗菌药物为头孢哌酮，用药 D8，患者 PLT 38×$10^9$/L；D14，患者 PLT 64×$10^9$/L；D21，患者 PLT 263×$10^9$/L，期

间 Hb 一直稳定，平均 85 g/dl 左右。如图 1，本例患者在入院时 Hb 及 PLT 均正常，且在血小板持续下降过程中，患者 Hb 数量趋于平稳，并无明显起伏，排除消化道出血造成血小板降低可能。②本例患者于发生癫痫后使用丙戊酸钠，丙戊酸钠的常见不良反应也包括血小板减少，但患者的血小板减少症状在使用丙戊酸钠前已发生，且停用哌拉西林钠他唑巴坦钠后，持续口服丙戊酸钠过程中，丙戊酸钠血药浓度在正常范围内，血小板未继续下降，反而逐渐恢复正常，故排除由丙戊酸钠造成血小板降低可能。③患者术后使用免疫抑制剂可导致术后发生血栓微血管病（thrombotic micro-angiopathy，TMA）[10]，引起血小板减少。移植相关 TMA 常用的临床诊断标准 [11]：乳酸脱氢酶大于正常值；血小板降低；贫血或需要输血治疗；外周血涂片破碎红细胞数＞ 4%；无凝血功能障碍且直接、间接抗人球蛋白试验阴性。以上标准需全部至少 2 次连续检测为阳性结果。本患者仅为血小板降低，且免疫抑制剂已停用，不符合移植相关 TMA。④患者患糖尿病，移植肾功能不全，引起贫血可能性较大 [12]，但患者入院时仅红细胞较低为 $3.95\times10^{12}$/L，PLT 正常为 $177\times10^{9}$/L，Hb 115 g/L，肌酐 208.5 μmol/L，后续治疗中，Hb 轻微下降，但从图 1 可看出，患者血小板急剧下降的同时，Hb 并未剧烈波动，排除血小板减少是由出血引起的可能。故血小板减少除了疾病原因外，由哌拉西林钠他唑巴坦钠引起的可能性最大。⑤经研究证实，在哌拉西林药物中存在 48 种能够导致患者出现药源性血小板减少的物质 [13]。患者血小板降低的时间与哌拉西林钠他唑巴坦钠的用药时间相吻合，根据诺氏评估分数，得分为 7 分，即此次血小板减少很可能是哌拉西林钠他唑巴坦钠引起。

哌拉西林钠他唑巴坦钠是美国胸科学会 / 感染学会指南推荐的常见严重感染首选的抗菌药物之一 [14]，属于复方制剂，主要由半合成的青霉素哌拉西林钠，以及 β- 内酰胺酶抑制剂他唑巴坦钠构成，后者可保护前者不被 β- 内酰胺酶水解，扩大抗菌谱，同时增强抗菌活性等。临床上常用来诊治敏感的革兰阴性杆菌及产酶菌导致的感染。哌拉西林钠他唑巴坦钠主要经肾脏代谢，68% 的哌拉西林及 80% 的他唑巴坦及其代谢产物经尿液排出，肾功能不全时需调整用药剂量 [15]。本例患者体质量较轻（36.5 kg），肾移植术后肾功能不全，入院时肌酐 208.5 μmol/L，根据血肌酐可计算得患者肾小球滤过率仅为 17 ml/（min·1.73 $m^2$）。根据药品说明书，临床药师建议医生调整哌拉西林钠他唑巴坦钠剂量每次 4.5 g，静脉滴注，一日 3 次改为一日 2 次，医生采纳并调整了剂量。文献报道对肾衰竭患者给予哌拉西林钠他唑巴坦钠每次 4.5 g，一日 1 次，连续用药 3 d 后其血液浓度达到健康人稳态血药浓度的 2 倍 [16]。本患者给予哌拉西林钠他唑巴坦钠每次 4.5 g，一日 2 次，患者 Hb 水平较低为 112 g/L，体内游离药物相对增多，导致血药浓度偏高，易引起相关不良反应。

药源性血小板减少症（drug-induced thrombocytopenia，DITP）是由药物所致外周血中 PLT 低于正常范围（＜ $100\times10^{9}$/L）引起以出血为主要表现的疾病。当药物所致 PLT ＜ $100\times10^{9}$/L 时可诊断为血小板减少症，PLT ＜ $50\times10^{9}$/L 为中、重症，PLT ＜ $10\times10^{9}$/L 为重症 [17-18]。一般造成 DITP 的原因有 3 种 [19]：①骨髓抑制性血小板减少症，一些药物可抑制巨核细胞生成，或对巨核细胞具有直接毒性作用，导致血小板和全血细胞减少，本例患者仅有血小板减少，故不考虑骨髓抑制性血小板减少症。②非免疫性血小板减少症，药物直接破坏血小板，一般会引起血小板轻度减少，本例患者血小板降至 $23\times10^{9}$/L，接近重症血小板减少，故不考虑非免疫性血小板减少症。③免疫性血小板减少症，是大部分药物导致的 DITP 主要机制 [20-21]，其特征是药物依赖性抗体免疫球蛋白 G（immunoglobulin G，IgG）与血小板膜表面的糖蛋白结合发生抗原 - 抗体反应，并且仅有致病药物存在时发生。哌拉西林钠他唑巴坦钠进入体内与血浆中大分子蛋白质结合，形成全抗原，全抗原激发机体产生特异性抗体 IgG，在补体作用下破坏与药物结合的血小板（药物血小板复合物），造成血小板减少。有文献报道，在哌拉西林钠

他唑巴坦钠致血小板减少的患者血清中检测到药物依赖性血小板抗体，进一步证实其为免疫机制介导、类似于青霉素半抗原诱导抗体生成导致血小板减少症的机制[22]。

## 4 结论

由于多数 DITP 单纯表现为血小板减少，无其他临床症状[23]，故往往易被忽视，延迟诊断可能导致重症血小板减少，甚至威胁患者生命。一旦发生，应及时停用相关药物，或更换为与原来药物分子结构无关的药物继续治疗。大部分 DITP 是可逆的，停药及对症治疗后可以痊愈；有严重出血症状者可在短期内给予糖皮质激素类药物，血小板恢复正常后停药；危重患者可静脉输注 Ig 以及血小板来改善 PLT[19,24]。对于移植术后的患者使用类似哌拉西林钠他唑巴坦钠等可能引起血小板下降的药物时，应详细询问用药过敏史，严格掌握适应证和禁忌证，权衡利弊，增强防范意识，并进行 PLT 动态监测，将用药风险降至最低，以确保用药安全。

## 参考文献：


[1] 盛娜. 哌拉西林/他唑巴坦联合左氧氟沙星经验性治疗AECOPD的临床效果观察[J]. 心血管外科杂志(电子版), 2018, 7(4): 745-747.

[2] 阳子骥, 莫柱宁, 焦伟, 等. 哌拉西林他唑巴坦钠诱导免疫性溶血反应的研究[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(12): 1227-1229

[3] 沈赟, 秦艳, 陈喆, 等. 肝移植患者应用利奈唑胺发生相关血小板减少的危险因素分析[J]. 中南药学, 2020, 18(8): 1381-1386.

[4] 刘苏, 阙丽萍, 黄科, 等. 艾曲波帕治疗儿童造血干细胞移植后血小板减少症24例分析[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(4): 311-315.

[5] 唐志琴, 张晓伟. 肾移植术后病人血小板聚集功能的改变[J]. 中国血液流变学杂志, 2002, 12(1): 36-37.

[6] 夏正坤. 糖皮质激素临床应用再认识[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(2): 113-117.

[7] 广东省药学会. 预防性使用质子泵抑制剂及处方精简专家指导意见[J]. 今日药学, 2019, 29(8): 505-514.

[8] 糖皮质激素急诊应用共识专家组. 糖皮质激素急诊应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(6): 765-772.

[9] McDougall D, Bhibhatbhan A, Toth C. Adverse effects of corticosteroid therapy in neuromuscular diseased patients are common and receive insufficient prophyaxis[J]. Acta Neurol Scand, 2009, 120(5): 364-367.

[10] Epperla N, Li A, Logan B, *et al*. Incidence, risk factors for and outcomes of transplant-associated thrombotic microangiopathy[J]. Br J Haematol, 2020, 189(6): 1171-1181.

[11] Cho BS, Yahng SA, Lee SE, *et al*. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation[J]. Transplantation, 2010, 90(8): 918-926.

[12] 姜世敏, 方锦颖. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(5): 522-527.

[13] 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.

[14] Russell CD, Koch O, Laurenson IF, *et al*. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study[J]. J Hosp Infect, 2016, 92(3): 273-279.

[15] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 303-305.

[16] Huang WT, Hsu YJ, Chu PL, *et al*. Neurotoxicity associated with standard doses of piperacillin in an elderly patient with renal failure[J]. Infection, 2009, 37(4): 374-376.

[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] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.

[19] 李东玲. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J]. 中国医药指南, 2020, 18(1): 76-77.

[20] 都丽萍, 梅丹. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(6): 414-419.

[21] Bougie DW, Wilker PR, Aster RH. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both "drug-dependent" and "drug-specific" antibodies[J]. Blood, 2006, 108(3): 922-927.

[22] 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): 2988-2991.

[23] 唐巧云, 黄丽, 罗圣平, 等. 264例药源性血小板减少症分析[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(1): 41-44.

[24] 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.


(编辑：史琦琪)