【临床经验】

哌拉西林他唑巴坦钠致肝硬化经颈静脉肝内门体静脉分流术后患者血小板骤降为零

石建华，段香梅，吕孟菊，沈文拥，杨美华*
（重庆大学附属涪陵医院内二科，重庆 408000）

摘要：通过分析 1 例肝硬化失代偿合并顽固性腹水及自发性腹膜炎患者在治疗中血小板骤降为零的诊疗过程，查阅相关文献，探讨哌拉西林他唑巴坦钠治疗硬化失代偿合并顽固性腹水及自发性腹膜炎患者的可能机制。哌拉西林他唑巴坦钠可致肝硬化失代偿期经颈内静脉肝内门体静脉支架分流术后患者血小板急剧减少至零，并出现全身多处瘀斑、牙龈出血以及消化道出血等表现，临床使用哌拉西林他唑巴坦钠时，应严格其适应证，并在用药期间密切关注患者用药安全性。

关键词：哌拉西林他唑巴坦钠；血小板减少症；肝硬化；经颈静脉肝内门体静脉分流术；自发性腹膜炎
中图分类号：R978.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2025)07-0698-004
引用：石建华, 段香梅, 吕孟菊, 等. 哌拉西林他唑巴坦钠致肝硬化经颈静脉肝内门体静脉分流术后患者血小板骤降为零[J]. 世界临床药物, 2025, 46(7): 698-701. DOI：10.13683/j.wph.2025.07.012

Piperacillin sodium and tazobactam sodium induced a sudden decrease in platelet count to zero in transju-gular intrahepatic portosystemic shunt patients with liver cirrhosis

SHI Jianhua, DUAN Xiangmei, LV Mengju, SHEN Wenyong, YANG Meihua*
(*Department of Internal Medicine Ⅱ, Chongqing University Fuling Hospital, Chongqing 408000, China*)

Key words: piperacillin sodium and tazobactam sodium; thrombocytopenia; cirrhosis; transju-gular intrahepatic portosystemic shunt; spontaneous peritonitis

药物引起的血小板减少是一种相对常见的不良反应[1]。部分抗菌药物已被证实可引起血小板计数降低[2]。而哌拉西林他唑巴坦钠引起的血小板减少鲜有报道[3—5]，其引起肝硬化患者血小板急剧减少罕见报道[6]，引起肝硬化失代偿期经颈静脉肝内门体静脉分流术（transju-gular intrahepatic portosystemic shunt，TIPS）后血小板严重降低尚未见报道。本文就注射用哌拉西林他唑巴坦钠致 1 例肝硬化失代偿 TIPS 术后患者血小板急剧下降为零的病例进行分析，旨在为临床用药提供参考。

收稿日期：2024-07-16；**修回日期**：2025-05-26
作者简介：石建华，主治医师，研究方向：消化系统肿瘤、肝胆胰疾病。
通信作者：杨美华，主任护师，研究方向：消化护理。

1 病例资料

患者，女性，53 岁，因“确诊肝硬化 1 年余，腹胀、腹痛 2 月余。”于 2024 年 5 月 12 日入院。患者 1 年前因反复腹痛、腹胀，外院确诊为肝硬化失代偿期，予以利尿对症治疗。近 2 个月腹痛、腹胀症状加重，予以利尿及治疗性腹腔穿刺治疗，后转诊我院。患者既往有乙型病毒性肝炎史，余无其他病史。

2 诊疗过程

入院时血常规显示，白细胞计数 2.97×10^9/L、血小板计数 27×10^9/L、血红蛋白 71 g/L。行腹部 CT 示肝硬化，脾大，门脉高压，胃底、食管下段静脉曲张，门脐静脉侧枝循环开放，脾肾分流，大量腹水，胆囊壁水肿，部分小肠水肿增厚，肠系

膜肿胀，肠间隔模糊。腹水常规显示，白细胞数 682×10^6/L、细胞总数 $2\ 152\times10^6$/L、李凡他试验阳性、浑浊。体格检查显示，患者有腹痛腹胀，全腹散在压痛。故诊断为乙型肝炎失代偿期肝硬化、自发性腹膜炎。

入院后（5 月 12 日至 5 月 20 日），予头孢唑肟（一日 3 次、每次 2 g）联合奥硝唑（一日 2 次、每次 0.5 g）抗感染治疗。5 月 21 日因已抗感染治疗 1 周，患者腹痛腹胀仍未缓解，故将抗感染方案改为美罗培南（每 4 h 1 次、每次 0.5 g）至 5 月 29 日。但患者腹胀腹痛症状较前无明显缓解，故 5 月 23 日行 TIPS 缓解门脉高压，术后腹水逐渐消退。5 月 25 及 28 日复查血小板计数均为 31×10^9/L。5 月 30 日将抗菌药物降阶梯为哌拉西林他唑巴坦钠（每 8 h 1 次、每次 4.5 g），当日第 2 次使用哌拉西林他唑巴坦钠约 9 h 后，患者突然出现牙龈出血，全身多处瘀斑，逐渐出现鲜血便、呕血等症状，出血量约 1 000 mL，立即予以止血对症治疗，复查血小板计数为 0×10^9/L，外周血未见血小板聚集及破坏。立即停用哌拉西林他唑巴坦钠，并予以输注血小板 4 个单位、地塞米松 5 mg、输悬浮红细胞 4 个单位以及丙种球蛋白等治疗，患者出血症状逐步停止，全身瘀斑逐渐消退。6 月 7 日复查血常规显示，白细胞计数 2.71×10^9/L、血小板计数 44×10^9/L、血球压积 19.80% 以及血红蛋白 70 g/L。患者一般情况基本好转，血常规符合出院标准，故予以出院。出院后 2 周，复查血常规示血小板 66×10^9/L。

3 讨论

药物性血小板减少症（drug-induced thrombocytopenia，DITP）是指使用药物后出现血小板降至正常范围以下导致紫癜及出血等症状的疾病。DITP 的原因一般分为免疫性、非免疫性和骨髓抑制性等。

哌拉西林他唑巴坦钠的 β- 内酰胺环与血小板膜蛋白共价结合，形成“药物 - 血小板复合物”，作为免疫原触发抗体产生免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G 和 IgM 抗体。抗体在与药物结合时识别血小板表面抗原，通过单核 - 巨噬细胞系统的 Fc 受体介导吞噬血小板，导致血小板破坏。药物 - 抗体复合物也可激活补体系统，直接溶解血小板[7]。遗传因素、基础免疫系统疾病、同类药物过敏史以及高剂量应用等多种因素均会增加哌拉西林他唑巴坦钠的免疫原性，造成血小板破坏。故青霉素类药物导致的 DITP 多与免疫相关[8—9]。

哌拉西林他唑巴坦钠是由哌拉西林与他唑巴坦按 4 ∶ 1 或 2 ∶ 1 组成的复合青霉素类抗菌制剂。哌拉西林钠联用他唑巴坦具有较好协同作用，对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌以及厌氧菌均有抗菌活性。临床上哌拉西林他唑巴坦钠主要用于治疗由敏感菌引起的腹腔、肺部及泌尿系统感染等，具有安全性高、疗效佳的特点。随着其在临床中被广泛应用，不良反应报道也逐渐增多[10—12]。LV 等[13]报道 1 例肺部感染患者在使用哌拉西林他唑巴坦钠治疗 17 d 后出现血小板减少、发热及嗜酸性粒细胞增多等表现，停药后 1 d 内体温正常，3 d 后血小板恢复正常。FRY 等[14]分析 154 例接受哌拉西林他唑巴坦钠抗感染治疗的糖尿病足患者，给药后 14 d，5 例血小板减少者中 3 例考虑是由哌拉西林他唑巴坦钠所致。PATEL 等[15]报道 1 例心脏和肾脏双重移植术患者使用哌拉西林他唑巴坦钠 3 d 后血小板下降至 1。BOSE[16]报道患者术后予以万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦钠，2 d 内血小板急剧下降。BOYCE 等[17]报道 1 例患者因肺炎治疗期间 2 次使用哌拉西林他唑巴坦钠，均出现血小板急剧下降。虽哌拉西林复方制剂引起的 DITP 病例亦多有报道[18—22]，但哌拉西林他唑巴坦钠引起血小板降骤降至零尚未见报道。

本病例为肝硬化失代偿期顽固性腹水患者，入院多次查血常规均提示三系减少，骨穿检查提示增生性骨髓象，排除血液系统疾病，考虑肝硬化失代偿脾功能亢进所致，住院期间多次查血小板数量稳

定，TIPS 术后有升高，使用哌拉西林他唑巴坦钠前 1 d 复查血小板为 31×10^9/L，因自发性腹膜炎、腹腔感染降阶梯治疗使用注射用哌拉西林他唑巴坦钠 2 次，共 9 g，距第 2 次用药约 9 h 后发现血小板急剧下降至零，同时出现全身多处新发瘀斑、牙龈出血、鼻出血、呕血以及便血等表现。停药后复查肝功能及凝血功能等逐渐好转，患者体温正常、血压稳定，相关感染指标均较前好转，不考虑感染诱发；使用哌拉西林他唑巴坦钠之前使用的其他药物后期继续使用未引起血小板减少，不考虑其他药物导致血小板减少；近期无肝素暴露史，不考虑肝素诱导的血小板减少症；患者出现严重血小板减少后立即停止给药，并结合患者出现的临床症状予以积极抢救，后血小板逐渐恢复。抢救过程中患者输注血小板 4 个单位，并使用地塞米松注射液 5 mg、丙种球蛋白进行免疫调节及升血小板治疗，后续治疗中继续使用之前使用的其他药物情况下血小板逐渐恢复，其他药物诱发的血小板减少可能性低。查阅文献，由哌拉西林他唑巴坦钠致血小板减少报道，药品说明书也有“血小板可逆性减少”的不良反应；根据药物不良反应评估量表评估后总评分＞ 5 分，根据不良反应事件分析原则分析，将患者血小板骤降至零与使用哌拉西林他唑巴坦钠关联性评价结果为很可能 [19]。判定患者者血小板骤降至零与哌拉西林他唑巴坦钠相关 [23]。哌拉西林他唑巴坦钠有诱导血小板减少的可能性，甚至用药短时间内出现严重血小板减少。该患者为肝硬化失代偿期患者，脾功能亢进，血小板被大量破坏，患者本身合并血小板减少，TIPS 术可在一定程度上缓解肝硬化患者门脉高压，缓解脾功能亢进及脾功能亢进所致的血小板减少，故患者 TIPS 术后复查血小板有回升。但患者基础血小板较低，在此基础上加用哌拉西林他唑巴坦钠药物相关性血小板减少，出现血小板骤降至零，出现全身多处皮肤黏膜出血的严重并发症，危及生命。故临床中该类患者使用哌拉西林他唑巴坦钠及其他可能引起血小板减少的药物时要严格把握适应证，用药期间应密切监测血小板，观察患者皮肤黏膜及牙龈等出血情况，尽可能避免与可能导致血小板减少的药物联用，对有既往有 DITP 病史的患者应避免使用可能引起血小板减少的药物。

参考文献：

[1] KUNYU L, SHUPING S, CHANG S, *et al*. An updated comprehensive pharmacovigilance study of drug-induced thrombocytopenia based on FDA adverse event reporting system data[J]. J Clin Pharmacol, 2024, 64(4): 478-489.

[2] YANG JH, CAI C, PAN XM, *et al*. A 10-year retrospective study of antibacterial-induced thrombocytopenia in a women and children hospital using China Hospital Pharmacovigilance System and Visual Basic for Applications[J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 91(4): 1157-1170.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] ROEHMEL J, SPECHT P, STAAB D, *et al*. Risk of piperacillin-induced hemolytic anemia in patients with cystic fibrosis and ntipseudomonal treatment: a prospective observational study[J]. Transfusion, 2019, 59(12): 3746-3754.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 程显枝, 于雪. 注射用哌拉西林钠舒巴坦钠不良反应分析[J]. 世界复合医学, 2019, 5(11): 187-189.

[11] 刘莹. 注射用哌拉西林钠舒巴坦钠致血小板减少1例[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(21): 3621-3622.
[12] ALZAHRANI M, ALRUMAIH I, ALHAMAD F, *et al*. Rapid onset severe thrombocytopenia following reexposure to piperacillin-tazobac tam: report of two cases and review of the lit erature[J]. Platelets, 2018, 29(6): 628-631.
[13] LV J, WU G, ZHANG F, *et al*. An unusual case of piperacillin-tazobactam-induced fever,eosino philia, thrombocytopenia and liver damage[J]. Eur J Hosp Pharm, 2022, 29(e1): e91-e94.
[14] FRY W, MCCAFFERTY S, GOODAY C, *et al*. Assessing the effect of piperacillin/tazobactam on hematological parameters in patients admitted with moderate or severe foot infections[J]. Diabetes Ther , 2018, 9(1): 219-228.
[15] PATEL S, LEVIN-EPSTEIN R, KOBASHIGAWA J. Piperacillin-induced thrombocytopenia in a dual heart and kidney transplant patient: a case report[J]. Transplant Proc, 2017, 49(7): 1672-1674.
[16] BOSE S, WURM E, POPOVICH MJ, *et al*. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit[J]. J Clin Anesth, 2015, 27(7): 602-605.
[17] BOYCE K, BRAR H, STABLER SN. Piperacillin/tazobactam-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41(6): 730-732.
[18] AL-SARDI M, ALI H, HANDOO F, *et al*. A rare case of rapid onset thrombocytopenia in duced by piperacillin/tazobactam in a liver transplant recipient[J]. Cureus, 2021, 13(9): e18000.
[19] SKORIC B, AGIC A, PASALIC M, *et al*. Severe bleeding caused by piperacillin/tazobactam-induced platelet dysfunction[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2020, 58(8): 454-456.
[20] Kiliaki S. Piperacillin/tazobactam-induced immune thrombocytopenia: a case report[J]. J Pharm Pract, 2023, 36(2): 451-452.
[21] 张翼. 哌拉西林他唑巴坦致药源性血小板减少症的临床特点分析[J]. 黑龙江医药, 2022, 35(2): 395-398.
[22] 郗玉玲, 平贯芳, 卢乙众. 注射用哌拉西林钠/舒巴坦钠不良反应影响因素Logistic回归分析[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2019, 37(2): 142-145.
[23] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 650-652.

(编辑：沈佳婕)

广 告 索 引

封二	三生制药	前彩插1	山东齐鲁制药集团有限公司
封三	广州白云山中一药业有限公司	前彩插2	《世界临床药物》杂志征订信息
封底	CSL Behring	645、729页：	公益广告