哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多危险因素分析

陈丽娜[1]，马红玲[1]，乌　丹[1]，斯日古楞[1]*，戴立波[2]*
（1. 内蒙古自治区人民医院药学部，内蒙古呼和浩特　010017；2. 湖南医药学院总医院药学部，湖南怀化　418000）

摘要：目的　分析哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多的临床特点及危险因素。**方法**　收集 2024 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日在内蒙古自治区人民医院住院接受哌拉西林他唑巴坦治疗的患者资料，分为血小板增多组和血小板正常组，比较两组患者的人口统计学资料、肝肾功能、凝血功能、血小板计数、感染指标以及哌拉西林他唑巴坦用药情况等差异。通过多因素 logistic 回归分析哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多的危险因素。**结果**　共纳入 247 例患者，其中血小板增多组 41 例、血小板正常组 206 例。多因素 logistic 回归分析发现，C 反应蛋白（$P = 0.024$）、用药疗程（$P = 0.012$）及血小板计数（$P < 0.001$）可能是血小板增多的独立危险因素。**结论**　C 反应蛋白、用药疗程及基线血小板计数是哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多的独立危险因素。

关键词：哌拉西林他唑巴坦；血小板增多；危险因素
中图分类号：R978.1；R969.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)06-0667-006
引用：陈丽娜, 马红玲, 乌丹, 等. 哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多危险因素分析[J]. 世界临床药物, 2026, 47(6): 667-672.
DOI：10.13683/j.wph.2026.06.012

Risk factor analysis of piperacillin-tazobactam-associated thrombocytosis

CHEN Lina[1], MA Hongling[1], Wudan[1], Siri Guleng[1]*, DAI Libo[2]*
(*1. Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China; 2. Department of Pharmacy, Hunan University of Medicine General Hospital, Huaihua 418000, Hunan Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze the clinical characteristics and risk factors of piperacillin-tazobactam-associated thrombocytosis. ***Methods*** The data of patients hospitalized in Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital who treated with piperacillin tazobactam from January 1, 2024 to December 31, 2024 were collected and divided into the thrombocytosis group and the platelet-normal group. The differences in demographic data, liver and kidney functions, coagulation functions, platelet counts, indicators of infections, and medication use of piperacillin tazobactam were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors for piperacillin-tazobactam-associated thrombocytosis. ***Results*** A total of 247 patients were included, 41 in the thrombocytosis group and 206 in the platelet normal group. Multivariate logistic regression analysis revealed that C-reactive protein ($P=0.024$), treatment duration ($P=0.012$), and baseline platelet count ($P<0.001$) were independent risk factors for thrombocytosis. ***Conclusion*** C-reactive protein, duration of medication and baseline platelet count are independent risk factors for piperacillin-tazobactam-associated thrombocytosis.

Key words: piperacillin tazobactam; thrombocytosis; risk factor

收稿日期：2025-10-16
作者简介：陈丽娜，主管药师，研究方向：药学服务与监护工作。
通信作者：斯日古楞，主任药师，研究方向：临床药学及药事管理。
戴立波，主任药师，研究方向：临床药学。
基金项目：内蒙古自然科学基金项目(2025FX009)；公立医院科研联合基金科技项目(2023GLLH0047)

哌拉西林他唑巴坦是β-内酰胺类广谱抗菌药物，对大多数革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌及厌氧菌敏感，在抗感染治疗中占据重要地位。然而，其引发的血液系统不良反应日益受到关注[1-3]，现有研究多聚焦于血小板减少这一已知常见不良反应[4]，而对哌拉西林他唑巴坦相关的血小板增多存在认知空白。近年国内文献[5-7]陆续报道哌拉西林他唑巴坦治疗后血小板计数异常升高的病例。笔者在临床实践中亦发现多例用药后疑似哌拉西林他唑巴坦所致的血小板增多病例。此外，现行药品说明书中仅模糊提及“血小板增多”为潜在风险，缺乏预警阈值及监测建议，致使医务人员常将此类变化归因于感染应激反应，错失早期干预时机，可能掩盖哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多的真实发生情况，而持续性血小板增多可能增加血栓事件风险，对合并心血管基础疾病或肿瘤的高危患者构成潜在威胁。当前医务人员对此类不良反应的关注度不足，且尚未开展系统性研究。本文通过回顾性分析内蒙古自治区人民医院哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多的临床特点，识别其发生的危险因素，填补这一不良反应研究空白，以期为临床早期识别高风险患者、优化用药监测策略提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料收集

回顾性选取2024年1月1日至2024年12月31日在内蒙古自治区人民医院住院接受哌拉西林他唑巴坦治疗的患者。纳入标准：①符合抗菌药物用药指征，接受哌拉西林他唑巴坦治疗，治疗时间≥3 d。②年龄≥18岁。③接受哌拉西林他唑巴坦治疗前血小板计数在125×10^9/L～350×10^9/L范围内[8]。④哌拉西林他唑巴治疗后血小板计数＞125×10^9/L。排除标准：①同时使用促血小板生成素的患者。②同时使用其他抗菌药物的患者。③合并血液疾病或原发性血小板增多症患者[9]。④合并肝硬化、脾功能亢进的患者。⑤接受放化疗者。⑥免疫系统相关疾病患者。⑦妊娠期及哺乳期女性。⑧病历资料不完整者。

采用国家药物不良反应监测中心2005版因果关系关联性评价标准，评价结果为“肯定”“很可能”“可能”时，认为患者发生哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多。

1.2 分组方法

本研究中，血小板计数＞350×10^9/L定义为血小板增多[8]。将哌拉西林他唑巴坦治疗后出现血小板增多的患者纳入血小板增多组，其余符合纳排标准的患者纳入血小板正常组。

1.3 观察指标

通过医院电子病历系统，记录研究人群的基本信息，包括性别、年龄、合并基础疾病、肝肾功能（谷草转氨酶、丙氨酸转移酶、肌酐）、基线血小板计数、凝血相关指标［活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）］、感染指标［白细胞计数、中性粒细胞百分比、C反应蛋白（C reactive protein，CRP）］以及哌拉西林他唑巴坦治疗方案（每8 h 1次、每次4.5 g，每12 h 1次、每次4.5 g）、用药疗程及累积剂量。

1.4 统计学方法

应用SPSS Statistics 25.0软件进行统计分析。正态分布或近似正态分布的计量资料以（均数±标准差）表示，非正态分布数据用中位数（四分位间距）表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料以n(%)表示，采用χ^2检验、修正χ^2检验或Fisher精确检验。

本研究的变量筛选主要基于临床相关性，既往文献报道和单因素分析中的P值（$P<0.05$）。经单因素分析（做单因素分析时未对P值进行多重比较校正）和多因素logistic回归分析筛选出哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多的独立危险因素，以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 247 例患者资料，其中血小板增多组 41 例（16.6%）、血小板正常组 206 例（83.4%）。两组患者年龄、性别及合并基础疾病等一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		血小板正常组（n=206）	血小板增多组（n=41）	χ^2/Z值	P值
年龄/岁		65（60, 70）	69（58, 74）	1.230	0.219
男性/[n(%)]		136（66.02）	26（63.41）	0.103	0.749
合并基础疾病/[n(%)]	慢性阻塞性肺疾病	68（33.01）	8（19.51）	2.924	0.087
	高血压	95（46.12）	19（46.34）	0.001	0.979
	糖尿病	61（29.61）	17（41.46）	2.223	0.136
	心血管疾病	99（48.06）	15（36.59）	1.811	0.178
	肿瘤	25（12.14）	3（7.32）	0.383	0.536
	脑血管疾病	53（25.73）	12（29.27）	0.221	0.638
	神经系统疾病	28（13.59）	4（9.76）	0.446	0.504

2.2 危险因素分析

将两组患者的实验室指标、用药情况进行单因素分析，结果显示，两组患者谷草转氨酶、丙氨酸转移酶、FIB、基线血小板计数、白细胞计数、CRP、用药疗程及累积剂量比较，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

以血小板增多发生与否为因变量，将单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素纳入 logistic 多因素回归分析。结果显示，CRP（$P = 0.024$）、用药疗程（$P = 0.012$）及血小板计数（$P < 0.001$）是发生血小板增多的独立危险因素，见表 3。

3 讨论

哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多临床多无症状，通常为单纯的血小板数量增加。但在一些患者中，血小板增多可能伴随血栓形成及微血管栓塞等并发症，导致血栓性事件等不良事件。本研究共纳入 247 例患者，其中 41 例（16.6%）发生血小板增多，血小板计数峰值为 608×10^9/L，与文献[10]报道基

表 2 哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多危险因素单因素分析

Table 2 Univariate analysis of risk factors for thrombocytosis related to piperacillin-tazobactam

项目		血小板正常组（n=206）	血小板增多组（n=41）	χ^2/Z值	P值
谷草转氨酶/U·L^{-1}		25.61（19.00, 34.87）	34.00（27.71, 48.00）	3.748	<0.001
丙氨酸转移酶/U·L^{-1}		20.00（12.00, 34.98）	38.00（27.00, 55.00）	4.606	<0.001
肌酐/μmol·L^{-1}		66.91（52.12, 85.20）	67.60（54.10, 78.43）	0.085	0.932
APTT/s		29.88（26.65, 32.86）	30.00（28.07, 33.54）	0.892	0.373
PT/s		12.29（11.43, 13.45）	12.80（12.09, 13.41）	1.778	0.075
FIB/g·L^{-1}		4.69（3.64, 5.97）	6.23（4.72, 7.01）	3.812	<0.001
血小板计数/×10^9·L^{-1}		213.00（175.25, 251.00）	254.00（219.00, 301.00）	3.728	0.001
白细胞计数×10^9·L^{-1}		8.36（6.37, 11.01）	10.58（7.46, 14.23）	2.437	0.015
CRP/mg·L^{-1}		59.35（20.36, 105.03）	99.73（63.45, 157.83）	3.249	0.001
中性粒细胞百分比/%		80.45（73.90, 85.47）	80.60（75.50, 88.30）	0.736	0.462
用药疗程/d		7.00（6.00, 10.00）	9.00（8.00, 11.00）	2.976	0.003
累积剂量/g		81.00（63.00, 121.50）	121.50（94.50, 135.00）	3.338	0.001
治疗方案/[n(%)]	每12 h 1次	75（36.41）	9（21.95）	3.184	0.074
	每8 h 1次	131（63.59）	32（78.05）		

表 3 哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of thrombocytosis related to piperacillin-tazobactam

项目	回归系数	标准误	Wald值	比值比	95%置信区间	*P*值
谷草转氨酶	−0.005	0.011	0.204	0.995	0.975～1.016	0.652
丙氨酸转移酶	0.012	0.008	2.176	1.012	0.996～1.029	0.140
PT	−0.018	0.090	0.039	0.982	0.823～1.172	0.843
FIB	0.030	0.059	0.254	1.030	0.917～1.158	0.614
白细胞计数	−0.011	0.041	0.077	0.989	0.912～1.072	0.781
CRP	0.007	0.003	5.098	1.007	1.001～1.014	0.024
治疗方案	0.661	0.458	2.076	1.936	0.788～4.755	0.150
用药疗程	0.132	0.053	6.241	1.141	1.029～1.266	0.012
血小板计数	0.013	0.004	12.703	1.014	1.006～1.021	＜0.001

本一致。哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多通常无明显临床症状，但需要定期监测血小板计数，以防止血栓等严重并发症。

抗肿瘤药、血液系统疾病用药及 β- 内酰胺类抗生素等多种药物均可能引起血小板增多 [11-12]。哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多多见个案报道，目前未见其危险因素相关研究。本研究多因素 logistic 回归分析结果提示 CRP、用药疗程及基线血小板计数是哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多的独立危险因素。有研究 [13] 报道，白介素（interleukin，IL）-6 及 CRP 等急性期炎症反应物水平升高可作为继发性血小板增多的诊断依据，且炎性标志物水平升高往往早于血小板增多发生。另有研究 [14] 表明，继发性血小板增多症患儿的血小板计数与 CRP 等指标呈正相关，提示 CRP 水平升高与继发性血小板增多相关。CRP 是由肝脏合成的急性时相蛋白，能反映机体炎症反应水平，亦是感染的临床标志。在本研究中，CRP 被发现是血小板增多的独立危险因素之一。文献 [12] 报道，CRP 与血小板计数关系密切，CRP 水平升高常伴随血小板数量的增加。因此，CRP 水平可作为预测血小板增多的重要生物标志物。

用药疗程是哌拉西林他唑巴坦相关血小板增多的独立危险因素之一。既往研究 [15] 显示，治疗总剂量及持续时间是药物不良反应发展的风险因素。随着累积剂量的增加，哌拉西林他唑巴坦会导致髓系细胞的可逆性增殖停滞 [16]。不仅是哌拉西林他唑巴坦，许多药物均需经过多次给药才能在体内达到稳定的血药浓度。对于半衰期较长的药物，药物会在体内逐渐蓄积；疗程越长，药物在体内累积的总量就越高。更高的血药浓度意味着药物在作用部位（包括靶器官和非靶器官）的浓度随之增高，从而更易超过产生疗效“阈值”，并触发生理指标的异常，导致不良反应。

在本研究中，基线血小板计数＞ 238.5×10^9/L 是血小板增多的独立危险因素。继发性血小板增多通常与炎症、感染或某些药物治疗相关。感染过程中，机体为应对炎症以及修复受损组织，会释放细胞因子和生长因子来刺激骨髓产生更多的血小板。因此，感染状态下，血小板的生成和释放可能会增加，导致基线血小板计数升高 [17]。炎症同样可以刺激机体产生更多血小板。在炎症过程中，机体释放的 IL 及肿瘤坏死因子等炎症因子也会作用于骨髓中的巨核细胞，促使其增殖并分化为血小板。此外，炎症还可能引起其他生理变化，如血管壁的损伤和修复，这些过程也可能需要更多的血小板来参与 [18]。在哌拉西林他唑巴坦治疗过程中，血小板计数的升高可能是由于药物引起的骨髓刺激或炎症反应。感染、炎症及药物等因素均可能反应性刺激机体产生

更多血小板，从而增加血小板增多的发生风险。因此，对于基线血小板水平较高的患者，应密切监测，早期发现并干预，防止血栓等严重并发症形成。

继发性血小板增多正逐渐受到一些研究者的关注，部分研究者尝试探讨其作用机制。许多情况下，继发性血小板增多可能是通过 IL-6 和 IL-11 的释放介导，特别是 IL-6，可引起血小板生成素的升高，继而引起血小板增多 [19]。对于抗菌药物相关血小板增多的发生机制，目前知之甚少。动物试验 [20] 显示，在接受抗菌药物干预后，模型小鼠淋巴细胞和白细胞显著减少、血小板增多，抗菌药物通过耗竭肠道微生物群，破坏肠道中信号转导及转录活化因子 1 信号，改变 T 细胞稳态，导致祖细胞维持和粒细胞成熟受损，抑制祖细胞群的细胞周期活性，进而损害小鼠造血功能，这种损害通常可逆，一般在停用抗菌药物 2 ～ 4 周内恢复。基于此研究，HAN 等 [21] 进一步研究巨核细胞及调节性 T 细胞（regulatory T cell，Tregs）的变化与抗生素介导的骨髓抑制的相关性。结果显示，长期给予小鼠抗菌药物，尽管血小板数量增加，但小鼠骨髓中的巨核细胞无变化，Tregs 明显减少，表明 Tregs 的减少与骨髓抑制有关。同时，外源性的补充 Tregs 又不足以恢复正常造血，提示可能还有其他因素介导抗菌药物相关骨髓抑制，具体尚待进一步研究。现有机制研究的证据多来自动物试验，尚需临床验证。

本研究的局限性主要在以下两个方面：①在变量筛选过程中未对多重比较进行统计学校正，单因素分析中具有显著性的变量可能存在假阳性风险。②本研究为单中心回顾性病例对照研究，病例组样本量有限，不可避免存在选择偏倚，研究结论的外推能力受到一定限制。尽管如此，作为一项初步探索性研究，其结果仍可为临床用药提供有价值的警示。未来可通过扩大样本量及开展多中心研究，并进行大样本模型预测分析，提升其临床适用性。

4 结论

综上所述，哌拉西林他唑巴坦所致继发性血小板增多虽属少见不良反应，且起病隐匿、多无伴随症状，易被临床忽视，但仍值得关注。本研究首次明确 CRP、用药疗程及基线血小板计数为该不良反应的独立危险因素。建议对具备上述危险因素的高风险患者加强血小板动态监测，及时调整用药方案，以降低潜在血栓事件的发生风险。

参考文献：

[1] 杨强, 唐平秀, 张询研, 等. 哌拉西林他唑巴坦联合喹诺酮类药物治疗非重症下呼吸道感染的有效性和安全性的meta分析[J]. 中国临床药学杂志, 2024, 33(2): 117-124.

[2] 游翔. 哌拉西林他唑巴坦与碳青霉烯类经验性治疗粒缺伴发热有效性及安全性meta分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2018.

[3] 陈沈珏, 李昕, 刘丽华, 等. 36例哌拉西林/他唑巴坦致血小板减少症的回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(10): 670-674.

[4] 刘金伟, 董俊丽, 邵钰, 等. 基于FAERS的哌拉西林他唑巴坦不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药师, 2024, 27(7): 1231-1239.

[5] FINSTERER J, KOTZAILIAS N. Thrombocytosis under ciprofloxacin and tazobactam/piperacillin[J]. Platelets, 2003, 14(5): 329-331.

[6] 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.

[7] 吴珺, 陆爱东, 张乐萍, 等. 儿童核心结合因子相关性急性髓系白血病疗效及预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(1): 52-57.

[8] 蔡乐, 汤智慧, 邱子涵, 等. 药源性血小板减少症的危险因素分析与风险预测模型的构建[J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(8): 22-28.

[9] 王莉, 刘爱国, 王雅琴, 等. 儿童继发性血小板增多症386例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(5): 425-428.

[10] 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.

[11] VO QT, THOMPSON DF. A review and assessment of drug-induced thrombocytosis[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(5): 523-536.

[12] FRYE JL, THOMPSON DF. Drug-induced

thrombocytosis[J]. J Clin Pharm Ther, 1993, 18(1): 45-48.

[13] ISHIGURO A, SUZUKI Y, MITO M, *et al*. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections[J]. Br J Haematol, 2002, 116(3): 612-618.

[14] 赖晶晶, 陈焕如, 李威, 等. 906例儿童继发性血小板增多症的临床特征及影响因素分析[J]. 医药前沿, 2024, 14(8): 22-24.

[15] BENLI A, SIMSEK-YAVUZ S, BASARAN S, *et al*. Hematologic adverse effects of prolonged piperacillin-tazobactam use in adults[J]. Turk J Haematol, 2018, 35(4): 290-295.

[16] RUIZ-IRASTORZA G, BARREIRO G, AGUIRRE C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam[J]. Br J Haematol, 1996, 95(4): 611-612.

[17] 吴洁, 黄晓燕. 血小板生成素与感染相关性反应性血小板增多关系的研究[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(10): 1168-1169.

[18] 楚甜甜. 炎症因子TNF-α在巨核细胞生成过程中的作用和机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2021.

[19] SCHAFER AI. Thrombocytosis[J]. N Engl J Med, 2004, 350(12): 1211-1219.

[20] JOSEFSDOTTIR KS, BALDRIDGE MT, KADMON CS, *et al*. Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota[J]. Blood, 2017, 129(6): 729-739.

[21] HAN H, YAN H, KING KY. Broad-spectrum antibiotics deplete bone marrow regulatory T cells[J]. Cells, 2021, 10(2): 277-286.

（编辑：王　佳）

