

临床药师参与注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致极重度血小板增多的病例分析

李霞, 孙悦, 付晓菲

Participation of clinical pharmacists in patient of extreme thrombocytosis induced by piperacillin sodium and tazobactam sodium injection

LI Xia, SUN Yue, FU Xiaofei

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202601008>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

1例炎症性肠病合并心房颤动患者的用药分析与监护

Pharmaceutical care of a patient with inflammatory bowel disease and atrial fibrillation

药学实践与服务. 2025, 43(10): 525-528 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202403004

综合用药管理在糖尿病患者管理中的实践

The practice of comprehensive medication management in the management of diabetic patients

药学实践与服务. 2025, 43(10): 514-518, 524 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202402037

临床药师参与人粒细胞刺激因子致弥漫性肺泡出血的病例分析

Participation of clinical pharmacists in patient of diffuse alveolar hemorrhage induced by human granulocyte colony-stimulating factor

药学实践与服务. 2025, 43(11): 567-571 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202506021

临床药师参与吉瑞替尼致QTc间期延长的病例分析

Participation of clinical pharmacists in QTc interval prolongation induced by gilteritinib

药学实践与服务. 2024, 42(6): 263-266 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202309050

2021-2023年某院药品不良反应的特点分析

Analysis of characteristics of adverse drug reactions in a hospital from 2021 to 2023

药学实践与服务. 2025, 43(4): 200-204 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404041

平喘方联合孟鲁司特钠治疗儿童支气管哮喘的临床疗效观察

Clinical curative effect of Pingchuan prescription combined with montelukast sodium on patients with bronchial asthma

药学实践与服务. 2024, 42(12): 524-527, 532 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202405035



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

临床药师参与注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致极重度血小板增多的病例分析

李霞¹, 孙悦¹, 付晓菲² (1. 玉门市总医院/玉门市第一人民医院临床药理学室, 甘肃 玉门 735211; 2. 火箭军特色医学中心药剂科 北京 100088)

[摘要] 目的 分析注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致极重度血小板增多的临床特点及危险因素, 为此类患者的药物治疗与监护提供参考。方法 临床药师发现 1 例使用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠后出现极重度血小板增多, 通过药物不良反应分析、药物治疗方案优化和药学监护等方法参与临床诊疗。结果 极重度血小板增多很可能是注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠引起的不良反应, 立即停药, 并给予阿司匹林抗血小板治疗, 2 周后患者血小板较前明显降低。结论 临床药师通过参与患者诊疗, 协助医师进行治疗方案调整, 开展药学监护, 保障患者药物治疗的安全及有效性。

[关键词] 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠; 血小板增多; 药品不良反应; 药学监护

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-04 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202601008

Participation of clinical pharmacists in patient of extreme thrombocytosis induced by piperacillin sodium and tazobactam sodium injection

LI Xia¹, SUN Yue¹, FU Xiaofei² (1. Clinical Pharmacy Department, Yumen General Hospital/Yumen First People's Hospital, Yumen 735211, China; 2. Department of Pharmacy, PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics and risk factors of extreme thrombocytosis caused by piperacillin sodium and tazobactam sodium injection, and provide reference for medical treatment and pharmaceutical care of such patients. **Methods** Extreme thrombocytosis of a patient treated with piperacillin sodium and tazobactam sodium injection was found by clinical pharmacists, who participated in clinical diagnosis and treatment by analyzing of the adverse drug reaction, optimization of the medical treatment and pharmaceutical care. **Results** After correlation analysis, the patient's extreme thrombocytosis was likely to be an adverse reaction caused by the piperacillin sodium and tazobactam sodium injection. The medication was immediately discontinued, and antiplatelet therapy with aspirin was administered. Two weeks later, the patient's platelet count had significantly decreased compared to before. **Conclusion** Clinical pharmacists participate in patients' clinical diagnosis and treatment, carry out pharmaceutical care and assist physicians in adjusting treatment plans, which could ensure the safety and effectiveness of patients' clinical drug therapy.

[Key words] Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium Injection; Severe Thrombocytosis; Adverse Drug Reaction; pharmaceutical care

广谱抗菌药物哌拉西林钠他唑巴坦钠是青霉素联合 β -内酰胺酶抑制剂, 临床广泛用于治疗革兰氏阴性及阳性菌引起的肺炎、腹腔感染、泌尿系感染等, 常见的不良反应主要涉及皮肤及软组织系统反应, 过敏性休克、药物热等全身反应, 血液系统等^[1,2], 其中血液系统不良反应以血小板减少和白细胞减少为主^[3]。目前, 对于注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠引起血小板增多不良反应国内外鲜有报

道, 尤其极重度血小板增多症更为罕见。由于其临床症状不明显, 有发生出血及血管闭塞性并发症的风险^[4], 临床及时识别及干预至关重要。本文通过临床药师参与 1 例注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致极重度血小板增多的病例分析, 为临床用药监护提供参考。

1 临床资料

1.1 患者基本信息

患者, 男, 69 岁, 身高 180 cm, 体重 76 kg, 身高质量指数 23.46 kg/m²。入院前 3 小时因进食油腻食物及饮酒后出现右上腹部疼痛不适, 呈持续性胀

[作者简介] 李霞, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (0937)3212941, Email: 773760459@qq.com

[通信作者] 付晓菲, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (010)66343252, Email: fuxiaofeilove@126.com

痛,并向右肩背部放射痛,休息后未见明显缓解,就诊于急诊科,因“持续性右上腹疼痛3小时”入院。查体:体温38℃,心率85次/分,呼吸20次/分。门诊腹部彩超结果:急性胆囊炎、胆囊结石、胆汁淤积。腹部CT结果:胆囊结石伴急性胆囊炎、腹腔积液。血常规结果:白细胞计数 $17.36 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比94.8%、血小板计数 $332 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,C反应蛋白72.4 mg/L,降钙素原1.5 ng/ml,入院诊断为胆囊结石伴急性化脓性胆囊炎。既往糖尿病病史,口服盐酸二甲双胍片0.5g,一日3次,血糖控制不佳。否认高血压等其他慢性病史,否认食物、药物过敏史。

1.2 诊疗过程

患者入院后完善各项检查,给予盐酸莫西沙星氯化钠注射液0.4g qd 静脉滴注,依据经验,采取抗感染治疗。治疗第3天,患者右上腹疼痛稍有缓解,但仍有间断发热,体温最高38.8℃,炎症指标较之前有升高。血常规结果:白细胞计数 $19.98 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比92.4%、血小板计数 $198 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,C反应蛋白97.1 mg/L。临床药师会诊,考虑依据经验采取抗感染治疗的效果不佳,腹腔感染致病菌以阴性杆菌常见,建议扩大阴性杆菌覆盖范围,调整方案为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g q8h 静脉滴注,同时控制血糖,并给予解痉、补液等对症治疗。入院第8天,患者夜间仍发热,体温38.4℃,血常规结果:白细胞计数 $15.63 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比83.3%、C反应蛋白124.9 mg/L,血小板计数 $223 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。复查腹部彩超结果:胆囊窝处异常声像图,多考虑胆囊穿孔,遂行经皮经肝胆囊置管引流术,引出乳白色絮状脓性液体,留取引流液进行病原学培养及药敏试验。入院第11天,患者腹痛症状较前明显缓解,体温正常,引流通畅,共引出脓性液体210 ml,复查血常规结果:白细胞计数 $15.83 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比81.6%、血小板计数 $572 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,C反应蛋白83.5 mg/L,治疗有效。入院第13天,患者右上腹压痛弱阳性,引流通畅,引流液培养结果报大肠埃希菌,环丙沙星、左氧氟沙星耐药外,其他均敏感。血常规结果:白细胞计数 $18.83 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比80.8%、血小板计数 $919 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,C反应蛋白57.1 mg/L,降钙素原0.23 ng/ml。入院第16天,检验科报危急值:血小板计数 $1129 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,患者临床症状好转,体温恢复正常,C反应蛋白8.4 mg/L,降钙素原0.01 ng/ml,临床药师会诊,考虑患者抗感染治疗有效,血小板升高可能与注射用哌拉西林钠他唑巴坦

钠有关,停用该药,改口服阿司匹林肠溶片100 mg,每天1次,用于抗血小板治疗,同时监测血小板计数水平。停药2d后,患者血小板较前下降为 $1017 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,患者要求出院。门诊随访,出院2周后复查血小板计数 $778 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

2 讨论

2.1 哌拉西林钠他唑巴坦钠与血小板增多的关联性评价

依据世界卫生组织的诊断标准,血小板增多症的诊断阈值为血小板计数 $>450 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ^[5]。血小板增多症分为原发性和继发性两大类,原发性增多常见于骨髓增殖性、血液系统性疾病等,继发性增多常继发于感染、手术、出血、缺铁性贫血、肿瘤及药物不良反应等^[6-7]。查阅文献,药物对血小板的影响通常表现为血小板减少,而血小板增多症在临床中并不常见,导致血小板增多的药物主要包括抗肿瘤药、血液系统及抗菌药物等^[8-9]。血小板水平超过 $1000 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 为极重度血小板增多症,在临床中罕见^[10-12]。本患者既往无原发性血小板增多症病史,亦无其他血液系统疾病,排除原发性血小板增多可能性。因感染性疾病入院,使用莫西沙星抗感染治疗期间血小板计数正常,调整为哌拉西林钠他唑巴坦钠7d后血小板逐步升高,同时患者感染情况逐渐得到控制,具体表现为临床症状明显好转,C反应蛋白显著降低,而血小板计数却在用药12d后升至 $1129 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,与注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠使用具有时间关联性。查阅药品说明书,血小板增多为哌拉西林钠他唑巴坦钠非常罕见的不良反应,检索中国知网、维普网、万方数据、PubMed等数据库,截至2025年11月该药导致血小板增多的报道共计6篇^[13-18],其中中文5篇,英文1篇。停用哌拉西林钠他唑巴坦钠2d后血小板降至 $1017 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,2周后血小板降至 $778 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,后期患者未再复查。患者后期未再使用该药物,不存在再激发的情况。治疗过程中,患者合并用药有盐酸二甲双胍片、德谷门冬双胰岛素,查阅药品说明书及文献均无引起血小板增多的报道,且患者长期使用降糖药从未出现此不良反应。该例患者排除自身免疫性疾病与血液系统疾病,虽存在感染但是经过抗感染治疗好转。综合以上情况,根据国家药品不良反应监测中心关联性评价标准,极重度血小板增多“很可能”与哌拉西林钠他唑巴坦钠有关。同时,根据Naranjo评估量表进行评价,总得分为5分,同样判定为“很可能有关”,详见表1。

表1 Naranjo 评估量表

相关问题	分值			得分	得分依据
	是	否	未知		
1.该药物不良反应先前是否有结论性报告?	+1	0	0	+1	药品说明书有提及是非常罕见的不良反应、少量文献报道
2.该药物不良反应是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2	血小板升高是在使用可疑药物之后
3.该药物不良反应是否在停药或应用抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1	停药且给予阿司匹林抗血小板治疗后血小板逐渐下降
4.该药物不良反应是否在再次使用该药物后重新出现?	+2	-1	0	0	未再使用
5.是否存在其他原因能单独引起该药物不良反应?	-1	+2	0	0	患者存在腹腔感染,经治疗临床症状及C反应蛋白炎症指标明显好转,但不能排除
6.该药物不良反应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.该药物不良反应是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	用药期间未进行剂量调整
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	未知
10.是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1	血小板检测结果
总分值				5	

注:总分值 ≥ 9 分,表明该药物与不良反应的因果关系为肯定,即具有客观证据及定量检测数据证实;5~8分为很可能有关,即具有客观证据或定量检测结果支持;1~4分为可能有关,即属于不能够被充分证实,又不能够完全否定的情况; ≤ 0 分为可疑,即属于偶然的或基本无关联的情况。

2.2 哌拉西林钠他唑巴坦钠引起血小板增多可能的机制

继发性血小板增多的发生机制主要包括^[6]:(1)机体在炎症、感染、肿瘤性疾病或应激状态下产生白细胞介素-6、其他细胞因子或儿茶酚胺水平升高,这些物质上调肝脏血小板生成素 mRNA,诱导血小板生成;(2)血小板生成调节系统被破坏,误判机体血小板生成减少,促进巨核细胞的成熟,加速血小板生成;(3)改变基因表达,促进巨核细胞成熟等。抗菌药物引起血小板增多的机制尚未完全明确,其中 β -内酰胺类药物可能与其 β -内酰胺环结构影响骨髓造血微环境有关,主要机制包括:①干扰血小板膜受体;②抑制前列腺素途径;③抑制血小板磷酸二酯酶活性;④激活腺苷酸环化酶等^[19]。有学者在接受广谱抗菌药物治疗的小鼠模型中发现^[9],药物并没有对祖细胞产生直接毒性作用,贫血、血小板增多等指标异常可能与抗菌药物消耗肠道微生物,破坏 Stat1 介导的基础干扰素信号通路,抑制多能造血干细胞祖细胞群的细胞周期活性,损害造血功能有关,这种损害是可逆的,即淋巴细胞、白细胞和血小板一般会在停用抗生素 2~4 周内恢复。此外,进一步的研究证据表明^[20],长期接受抗菌药物治疗的小鼠,虽然出现血小板数量增加,但小鼠骨髓中巨核细胞的数量和形态并未发生改变,而是骨髓中的调节性 T 细胞(Tregs)明显减少,表

明 Tregs 的减少可能是骨髓抑制的一个因素,然而通过外源性给予 Tregs 又并不足以恢复正常的造血功能,说明可能还存在其他作用机制,有待后续进一步研究。此外,也有学者认为,虽然有多数病例报道评价证实抗菌药物与血小板增多症相关,但仍不能排除患者本身的感染性疾病是导致继发性血小板增多的影响因素^[7]。

2.3 血小板增多药物不良反应的处置及药学监护

极重度血小板增多症最常见的并发症为血液系统出血及血管闭塞性疾病。有研究显示,原发性血小板增多症的出血及血栓症并发症的发生率明显高于继发性^[7],并且一项纳入 280 例极重度血小板增多症患者的研究^[21],38 例骨髓增殖性肿瘤患者中 21 例(56%)出现出血和/或血管闭塞并发症,而 230 例(82%)继发性患者中仅 10 例(4%)出现上述并发症,说明极重度血小板增多症以继发性常见,但是并发症发生率较低。

目前,对于药物引起血小板增多症的处置尚未形成统一标准。首先,评估患者原发疾病治疗情况,停用或减量可疑药物;其次,继发性血小板增多症预后与血小板升高程度相关,故建议根据血小板水平及患者病情采取不同的处理措施:①血小板升高速度缓慢且血小板计数 $< 1\ 000 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,患者并发症发生率低,预后较好,病情允许可予以减量或停药,血小板计数会逐渐恢复正常水平,一般不推

荐进行抗血小板治疗;②血小板计数 $>1\ 000\times 10^9\cdot L^{-1}$,发生出血或血栓的概率增加,需全面评估出血与栓塞风险的严重程度,可使用抗血小板药物等预防血栓的发生,常用的药物包括阿司匹林、双嘧达莫等^[22]。英国血液学标准委员会(BCSH)指南指出^[23],对于继发性血小板增多症虽然治疗方案尚无统一标准,且无公开数据支持,但临床治疗中可考虑使用75 mg阿司匹林。具体方案需由临床医生和药师在综合评估患者血栓与出血风险后,制定个体化治疗方案。本文中患者血小板升高至 $1\ 129\times 10^9\cdot L^{-1}$,停药2 d后下降至 $1\ 017\times 10^9\cdot L^{-1}$,当天患者要求出院,药师建议开具阿司匹林肠溶片100 mg qd口服。后期门诊随访患者血小板降至 $778\times 10^9\cdot L^{-1}$ 。

3 小结

注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠导致极重度血小板增多症罕见,且无明显临床症状,易在临床诊断中被忽视。临床药师在日常工作中熟悉药物常见及罕见不良反应信息,可协助医师尽快识别药物不良反应,并予以及时处置。在治疗过程中,临床药师密切关注患者用药情况,开展药学监护,可协助医师优化治疗方案,为患者提供合理安全的用药保障。

【参考文献】

[1] 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.

[2] 张鸿儒,杨莉萍.含哌拉西林制剂不良反应的系统评价[J].中国循证医学杂志,2023,23(2):191-196.

[3] 陈耀哲,詹云丽,宋兴栋,等.48例哌拉西林钠他唑巴坦钠血液系统不良反应分析[J].中国药物警戒,2025,22(7):794-798.

[4] WIWANITKIT V. Extreme thrombocytosis: what are the etiologies?[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2006, 12(1): 85-87.

[5] SPIVAK J L, SILVER R T. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal[J]. Blood, 2008, 112(2): 231-239.

[6] SCHAFFER A I. Thrombocytosis[J]. N Engl J Med, 2004,

350(12): 1211-1219.

[7] VO Q T, THOMPSON D F. A review and assessment of drug-induced thrombocytosis[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(5): 523-536.

[8] 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.

[9] JOSEFSDOTTIR K S, BALDRIDGE M T, KADMON C S, et al. Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota[J]. Blood, 2017, 129(6): 729-739.

[10] CAZZOLA M. Molecular basis of thrombocytosis[J]. Haematologica, 2008, 93(5): 646-648.

[11] DAME C, SUTOR A H. Primary and secondary thrombocytosis in childhood[J]. Br J Haematol, 2005, 129(2): 165-177.

[12] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(10):833-836.

[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] 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.

[15] 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.

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

[17] 于雅卉,沈江华,褚燕琦.哌拉西林钠/舒巴坦钠致继发性血小板增多症伴迟发型皮疹1例[J].中国药物应用与监测,2019,16(6):383-385.

[18] 孙为为,艾常虹.哌拉西林钠他唑巴坦钠引起继发性血小板增多症两例[J].中国处方药,2025,23(13):103-108.

[19] 赵小英.抗微生物药物血液系统不良反应[C].2012年浙江省内科学年会论文集,2012:6.

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

[21] BUSS D H, CASHELL A W, O'CONNOR M L, et al. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases[J]. Am J Med, 1994, 96(3): 247-253.

[22] ALBERIO L. Do we need antiplatelet therapy in thrombocytosis? Pro. Diagnostic and pathophysiologic considerations for a treatment choice[J]. Hamostaseologie, 2016, 36(4): 227-240.

[23] HARRISON C N, 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.

【收稿日期】 2025-12-06 【修回日期】 2025-06-04
【本文编辑】 费永和