



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2026.03.023

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.03.023

· 病例报告 ·

哌拉西林钠他唑巴坦钠致重度血小板减少性紫癜一例

陈贤真 崔怡宁 李磊 王宏伟 李凡

[关键词] 抗生素; 血小板减少; 紫癜

[中图分类号] R558.2 [文献标识码] B

患者,男,62岁,因“咳嗽、咳痰5日”于2025年3月10日收入我院老年医学科。患者5日前出现反复咳嗽、咳痰,痰液为黄色脓痰,量多且不易咳出,伴胸闷及乏力,无发热。既往有高血压病史5年,平时口服厄贝沙坦分散片降压治疗;自述有慢性肾功能不全病史3年(具体病因不详),平时口服百令胶囊;有卡塔格内综合征(KS)病史,曾因反复支气管扩张继发感染多次住院治疗。体格检查:T 36.6℃,P 76次/分,Bp 138/93 mmHg,R 17次/分。神志清,双肺呼吸音粗,双下肺可闻及少许湿性啰音,心律齐,无病理性杂音,腹软,无压痛及反跳痛,双下肢无水肿。3月10日于我院门诊行胸部CT检查提示双肺多发支气管扩张伴周围炎性渗出,右下肺可见散在支气管黏液栓。实验室检查结果:WBC计数、中性粒细胞计数、PLT计数、C反应蛋白(CRP)、降钙素原、肝功能、血浆凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、血浆纤维蛋白原、凝血酶时间测定、电解质检查结果均无明显异常,血清肌酐 $87\ \mu\text{mol/L}$,估算的肾小球滤过率 $81.88\ \text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\ \text{m}^2)^{-1}$ 。入院主要诊断为支气管扩张伴感染。由于患者肾功能正常,无需调整抗生素剂量,入科当天予哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5g静脉滴注,每日3次。住院第6天痰培养结果提示大肠埃希菌(A级痰,药敏试验敏感)。抗感染治疗期间患者咳嗽、咳痰等呼吸道症状逐渐好转,于3月17日上午出院,当天夜间患者在家中发现胸前区皮肤多发出血点,3月18日上午于日照市皮肤病防治所复查血常规:PLT计数 $12\times 10^9/\text{L}$,CRP 3.68 mg/L,遂当日再次收入我院。体格检查:患者全身皮肤、巩膜颜色无黄染,全身浅表淋巴结未触

及肿大,四肢、前胸部皮肤可见散在针点样红色出血点,压之不褪色(图1)。诊断为重度血小板减少性紫癜。由于患者短时间内PLT计数下降明显,为进一步明确病因,当天完善骨髓穿刺检查,3月20日骨髓涂片提示粒系及红系增生活跃,未见明显异常,巨核细胞28个,可见部分巨核细胞产板障碍现象,PLT散在少见(图2)。骨髓活检提示骨髓有核细胞增生活跃,粒、红、巨三系均增生正常,巨核细胞数量大致正常,各种形态均可见,以分叶巨核细胞为主(图3)。流式细胞免疫荧光分析未检测到白血病、淋巴瘤、浆细胞肿瘤和高危骨髓增生异常综合征相关免疫表型改变,排除血液系统疾病。完善抗核抗体谱:抗Smith抗体37.95 AU(0~20.00 AU,括号内为正常参考值范围,以下相同),抗核糖核蛋白抗体34.69 AU(0~20.00 AU),抗双链DNA抗体、抗核小体抗体、抗补体C1q抗体、抗组氨酰-tRNA合成酶抗体、抗SSB及抗SSA抗体、抗心磷脂抗体及狼疮抗凝物结果均为阴性, β_2 糖蛋白1抗体128.24 U/ml($<20\ \text{U/ml}$),抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)四项:抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)弱阳性,抗蛋白酶3抗体、cANCA、抗髓过氧化物酶抗体均未见明显异常,免疫球蛋白固定电泳结果无异常。补体C3:0.71 g/L(0.90~1.80 g/L);尿常规:尿蛋白++,尿隐血++,镜检红细胞+。病程中患者否认关节疼痛、口眼干燥、皮肤红斑、口腔溃疡、光过敏、明显脱发、腮腺肿痛、肌痛肌无力、雷诺现象、发热等免疫相关症状,结合自身免疫指标,考虑结缔组织病可能。由于患者拒绝行肾穿刺活检,未能进一步明确具体病因。3月19日复查PLT计数上升至 $39\times 10^9/\text{L}$,3月22日PLT计数为

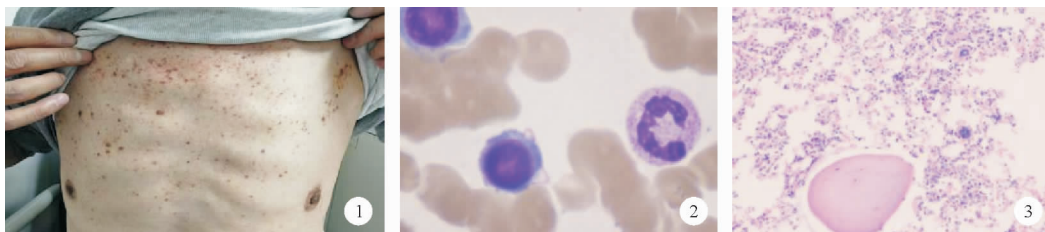


图1 2025年3月18日患者前胸部皮肤可见散在出血性紫癜 图2 2025年3月20日患者骨髓穿刺组织病理检查结果(瑞吉染色, $\times 1000$) 图3 2025年3月20日患者骨髓活检结果(HE染色, $\times 200$)

基金项目:山东省医药卫生科技项目(2023BJ000002)

作者单位:276800 山东省日照市人民医院老年医学科(陈贤真、崔怡宁、李磊、王宏伟),康复医学科(李凡)

通讯作者:李凡, E-mail: lifan0621chen@126.com

117 × 10⁹/L。病程期间予酚磺乙胺注射液静脉滴注止血处理,未予升 PLT、输血、激素、免疫抑制剂等药物治疗,结合病史考虑为哌拉西林钠他唑巴坦钠导致患者出现药物诱导的血小板减少症(DITP)。3月24日患者皮肤黏膜出血点范围明显减少,遂办理出院。

讨 论

本例患者抗生素使用前 PLT 计数正常,入院后因支气管扩张伴感染予哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗,抗生素使用 1 周后患者 PLT 计数迅速下降至 12 × 10⁹/L,进而导致出血性紫癜,骨髓穿刺结果未见肿瘤细胞、骨髓造血抑制及病态 PLT,且巨核细胞无成熟障碍,排除血液系统疾病,病程期间未给予患者升 PLT 药物、输血及激素等药物治疗。在停药后的第 3 天及第 6 天复查 PLT 计数迅速上升,并很快恢复正常。该患者虽然抗核抗体谱、ANCA 等多项自身免疫性指标均升高,存在结缔组织病,临床上如系统性红斑狼疮、抗心磷脂抗体综合征等多种自身免疫性疾病在其病程活动期也常导致 PLT 计数减少,但此类疾病在未经激素等免疫抑制剂有效治疗的情况下,PLT 计数不会在极短时间内迅速回升,因此考虑哌拉西林钠他唑巴坦钠导致患者出现 DITP。DITP 通常由药物依赖性 PLT 反应抗体引起^[1],但该抗体对 PLT 抗原的亲合力较低,当停药后 PLT 减少会立即改善,临床上 DITP 的诊断主要依靠病史采集,PLT 减少一般发生在最初用药暴露后的第 5 ~ 10 天,且 PLT 计数常下降至 20 × 10⁹/L 以下,出血症状较为常见,停药后 2 ~ 3 天 PLT 计数可迅速上升,当再次暴露于该药物后可导致复发性 PLT 减少^[2],与本例患者病情相符。临床上引起 PLT 减少的病因主要分为三类:PLT 生成减少、PLT 破坏增加及 PLT 消耗过度,目前主流观点认为 DITP 主要是由 PLT 被免疫性破坏引起。DITP 常进展迅速,有时不易被早期识别,当患者发生皮肤、黏膜及内脏出血症状时,往往 PLT 计数已出现明显下降,严重者可突发急性脑出血或内脏出血而危及生命^[3]。

该患者既往有 KS 病史,该病为原发性纤毛不动障碍亚型之一,以支气管扩张反复继发感染、鼻窦炎及先天性全内脏反位为典型三联征表现,但目前尚未有研究表明该疾病会影响患者药物代谢或免疫反应。哌拉西林钠他唑巴坦钠是由广谱的半合成类青霉素哌拉西林和 β 内酰胺酶抑制剂他唑巴坦组合而成的复方制剂,目前研究表明小分子青霉素类药物哌拉西林可能诱导机体产生免疫反应而导致部分患者发生 PLT 减少,他唑巴坦属于酶抑制剂,目前研究未发现他唑巴坦存在此类反应。青霉素的不良反应中最常见的为过敏反应^[4],但出现重度 PLT 减少性紫癜的临床上非常少见,其具体机制目前尚未完全阐明,目前认为哌拉西林导致 DITP 的原因可能要有以下两种:(1)非免疫介导的 PLT 减少:多由药物的骨髓抑制作用引起,某些药物通过细胞不良反应直接抑制或破坏骨髓巨核细胞的增殖、成熟,使其 PLT 产生减少或诱导细胞凋亡,多伴有红系及粒系的减少,临床上最常见于免疫抑制剂或抗肿瘤类药物。(2)免疫介导的 PLT 减少:目前已有相关研究证实,某些小分子药物如青霉素及其衍生物、头孢菌类可作为半抗原成分与 PLT 表面的特异性糖蛋白复合物[如糖蛋白(GP) II b/III a]共价结合形成全抗原,然后诱导人体产生药物依赖性抗体 IgG,进而导致与

药物结合的 PLT 被特异性免疫破坏^[5]。由于该患者合并结缔组织病等免疫相关性疾病,存在免疫功能紊乱,因此我们推测患者在使用青霉素类药物后可能诱导机体产生针对 PLT 的免疫反应,由于现有检验条件限制未对患者进一步行 PLT 相关抗体检测。临床上对于免疫诱导的继发性 PLT 减少还需要和原发免疫性 PLT 减少症(PITP)相鉴别,PITP 是因 PLT 自身抗原免疫失耐受而导致的体液及细胞免疫异常激活^[6],核心过程为 PLT 破坏增加和巨核细胞成熟障碍^[7],由于该患者骨髓活检中巨核细胞分化正常,且 PLT 减少与药物使用存在明显相关性,因此可排除 PITP。

临床上引起 PLT 减少的常见病因有血液系统疾病、自身免疫性疾病、慢性肝病、药物性损伤等^[8],而在药物性损伤中 DITP 是一种较为严重的临床综合征,患者一旦发生 DITP,PLT 常短期内急剧下降,严重时可能导致颅内出血、消化道大出血等致命并发症,然而目前大多数医院现有的医疗条件很难特异性检测患者血液中的药物依赖性抗体^[9],因此 DITP 的诊断主要根据用药史及特征性临床表现。由于该患者第 1 次入院时血常规、CRP 完全正常,因此第 1 次住院期间我们未再复查血常规,抗生素使用时患者 PLT 减少没有被及时发现,进而导致严重的出血性紫癜,诊疗中存在认识不足和经验教训。目前已有较多研究表明 β-内酰胺类抗生素可能导致 PLT 减少症^[10],本例患者提示我们在使用青霉素类药物期间,尤其是当患者存在自身免疫性疾病时,需注意及时动态复查血常规,早期识别 DITP 至关重要,病程中当患者出现不明原因的 PLT 下降或皮肤黏膜有出血表现时,需高度警惕抗生素诱发 DITP 可能,严密监测血小板变化并及时停用相关药物是预防严重并发症的关键。

参 考 文 献

- [1] Foy P, Friedman KD, Michaelis LC. How I diagnose and treat thrombocytopenia in geriatric patients[J]. *Blood*, 2024, 143(3): 214-223.
- [2] 聂晓璐, 马静瑶, 孙凤, 等. 药源性血小板减少症的发生机制及诊断[J]. *中国药物警戒*, 2024, 21(7): 829-835.
- [3] Kiliaki S. Piperacillin-Tazobactam-Induced Immune Thrombocytopenia: A Case Report[J]. *J Pharm Pract*, 2023, 36(2): 451-452.
- [4] 文睿婷, 白嘎力, 黄琳, 等. 抗菌药物不良反应监测与评估[J]. *临床内科杂志*, 2024, (3): 152-155.
- [5] Alzahrani M, Alrumaih I, Alhamad F, et al. Rapid onset severe thrombocytopenia following reexposure to piperacillin-tazobactam; report of two cases and review of the literature[J]. *Platelets*, 2018, 29(6): 628-631.
- [6] 梅恒, 胡豫. 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)解读[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(6): 431-432.
- [7] Sandal R, Mishra K, Jandial A, et al. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(5): 553-568.
- [8] 李静, 施浩然, 邓静, 等. 阿伐曲泊帕在治疗血小板减少症中的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2025, (2): 172-173.
- [9] Wayne C, Guéry E, Rollin J, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2212-2231.
- [10] Roh S, Hashimoto K, Kiriishi R, et al. Piperacillin/tazobactam-induced sudden severe thrombocytopenia in a patient with a pressure ulcer: a case report[J]. *J Wound Care*, 2024, 33(6): 25-30.

(收稿日期:2025-08-02)

(本文编辑:余晓曼)