

抗菌药物致血小板减少文献分析

赵娟, 杨远荣*

荆州市中心医院 药学部, 湖北 荆州 434020

摘要: **目的** 探讨抗菌药物致血小板减少发生的规律和特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索2000年1月—2016年12月中国学术期刊(光盘版)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)等数据库报道的抗菌药物引起血小板减少的个案病例文献, 并对其进行分析和讨论。**结果** 青霉素类、头孢类、噁唑烷酮类、抗结核药和氟喹诺酮类药物发生较多, 一般发生在用药后2周内(83.33%); 临床表现上有仅血小板减少(38.89%)、血小板减少并皮肤瘀斑瘀点(37.30%)、血小板减少并口鼻出血(18.25%); 在处理方法上43.65%患者仅给予了停药或换用其他药物处理, 55.56%患者血小板计数在7d内恢复。**结论** 临床中应警惕抗菌药物导致血小板减少的发生, 一旦发生应首选停药等措施进行处理, 多数患者能在短时间内恢复, 严重患者可给予糖皮质激素、人免疫球蛋白、输注血小板等治疗。

关键词: 抗菌药物; 血小板减少; 文献分析

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)10-2025-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.047

Literature analysis of thrombocytopenia caused by antibiotics

ZHAO Juan, YANG Yuan-rong

Department of Pharmacy, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, China

Abstract: Objective To investigate the rules and characteristics of thrombocytopenia caused by antibiotics, and to provide the references for the safe use of drugs in clinic. **Methods** Chinese Academic Journal (CD), Wangfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP) were retrieved from January 2000 to January 2016, and the documents of thrombocytopenia caused by antibiotics were analyzed and discussed. **Results** Cases of thrombocytopenia caused by penicillins, cephalosporins, oxazolidinone, anti-tuberculosis drugs, and fluoroquinolones were more than others, which generally occurred during 2 weeks after treatment (83.33%). Clinical manifestations included thrombocytopenia (38.89%), thrombocytopenia and skin petechia (37.30%), thrombocytopenia and oronasal hemorrhage (18.25%). Patients (43.65%) were treated with drug withdrawal or changing to other drugs. Blood platelet count of patients (55.56%) was recovered in 7 d. **Conclusion** Attentions should be paid to thrombocytopenia caused by antibiotics, which should be firstly treated by withdrawing drugs, and most patients will recover within a short time. Serious cases may be treated with glucocorticoids, human immunoglobulin, and platelet transfusion therapy.

Key words: antibacterial drugs; thrombocytopenia; literature analysis

药源性血小板减少症是指药物导致血小板计数低于正常范围, 而导致出血等症状的疾病。药源性血小板减少症在临床上多较为轻微, 无明显的临床症状, 但严重时可能会导致消化道甚至颅内出血, 如不及时发现或处理不及时将给患者带来生命威胁。药源性血小板减少症常涉及抗菌药物、精神神经系统药物、抗肿瘤药物、抗凝抗血小板药物等, 其中抗菌药物是临床常用的药物, 因此本研究对抗

菌药物所引起血小板减少的文献报道进行归纳整理, 为临床安全用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

以“抗菌药物”、“血小板减少”、“引起、致、导致、诱发、产生”为检索词, 检索中国学术期刊(光盘版)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)等数据库, 检索年限为2000年

收稿日期: 2017-05-18

作者简介: 赵娟(1985—), 女, 湖北襄阳人, 药师, 硕士, 从事临床药学工作。Tel: (0716)8491935 E-mail: 418753295@qq.com

*通信作者 杨远荣(1970—), 男, 主任药师, 硕士研究生, 主要从事临床药学工作。Tel: (0716)8499992 E-mail: yangyr1970@sina.com

1 月—2016 年 12 月。

纳入及排除标准：所有公开发表的抗菌药物引起血小板减少的个案病例，排除非抗菌药物、综述、重复报道病例及资料不完善者，且所有纳入研究的病例中抗菌药物的用法用量、给药途径等与药品说明书具有一致性。

1.2 方法

采用回顾性和描述性研究方法，记录引起血小板减少的抗菌药物种类、具体品种、用药疗程，患者的基础疾病、出现症状的时间、处理措施、转归情况等。

1.3 统计学处理

使用 Excel 2003 建立数据库，将记录的相关指标逐条输入数据库中，并对数据库中的内容进行筛选、分类、排序、汇总、制表和分析。

2 结果

共得到中文医药期刊报道 114 篇，剔除过于简单的报道、同一病例重复报道、综述性文献后，共获得 100 篇关于不良反应的报道，涉及病例 126 例。

2.1 具体抗菌药物品种分布

根据《抗菌药物临床应用指导原则（2015 年版）》抗菌药物分类^[1]，纳入研究的 126 例病例中共涉及 15 类抗菌药物 23 个品种，其中噁唑烷酮类利奈唑胺最多，为 30 例，占总例数的 23.81%；其次为头孢类（11 种，26 例），头孢唑林钠（7 例）位居头孢类首位，其次为头孢哌酮舒巴坦钠（5 例）、头孢哌酮钠（3 例）；青霉素类、抗结核药和氟喹诺酮类例数也较多，抗结核药物中有 4 例未明确是抗结核治疗方案中的具体药物，具体抗菌药物品种分布见表 1。

2.2 患者性别与年龄分布

本研究中涉及男性患者 78 例，女性患者 48 例，男性明显多于女性，年龄分布上 61~80 岁共 36 例，41~60 岁共 26 例，80 岁以上为 24 例，年龄最大者为 98 岁，小于 18 岁的共 17 例，5 例为新生儿，见表 2。

2.3 给药途径和用法用量

在 126 例中 100 病例为静脉滴注给药，25 例口服

表 1 具体抗菌药物品种分布

Table 1 Distribution of special antimicrobial agents

| 药物种类 | 例数/例 | 构成比/% | 品种数/个 | 品种 (例) |
|-------|------|--------|-------|---|
| 青霉素类 | 16 | 12.70 | 6 | 阿洛西林 (1)、氨苄西林 (4)、阿莫西林 (1)、哌拉西林他唑巴坦 (6)、美洛西林 (3)、青霉素 (1) |
| 头孢类 | 26 | 20.63 | 11 | 头孢哌酮舒巴坦 (5)、头孢哌酮钠 (3)、拉氧头孢 (1)、头孢呋辛 (2)、头孢唑林钠 (7)、头孢吡肟 (1)、头孢克洛 (1)、头孢米诺钠 (1)、头孢他啶 (3)、头孢唑肟钠 (1)、头孢匹胺 (1) |
| 噁唑烷酮类 | 30 | 23.81 | 1 | 利奈唑胺 (30) |
| 氟喹诺酮类 | 15 | 11.90 | 7 | 环丙沙星 (2)、莫西沙星 (2)、左氧氟沙星 (3)、培氟沙星 (5)、加替沙星 (1)、依诺沙星 (1)、氧氟沙星 (1) |
| 抗结核药 | 20 | 15.87 | 2 | 利福平 (14)、利福喷丁 (2)、其他 (4) |
| 碳青霉烯类 | 3 | 2.38 | 1 | 美罗培南 (3) |
| 糖肽类 | 4 | 3.17 | 2 | 万古霉素 (2)、替考拉宁 (2) |
| 抗真菌 | 4 | 3.17 | 3 | 氟康唑 (1)、卡泊芬净 (1)、脂质体两性霉素 B (2) |
| 四环素类 | 1 | 0.79 | 1 | 米诺环素 (1) |
| 大环内酯类 | 1 | 0.79 | 1 | 阿奇霉素 (1) |
| 磺胺类 | 2 | 1.59 | 2 | 柳氮磺嘧啶 (1)、复方新诺明 (1) |
| 硝基咪唑类 | 1 | 0.79 | 1 | 甲硝唑 (1) |
| 磷霉素 | 1 | 0.79 | 1 | |
| 达托霉素 | 1 | 0.79 | 1 | |
| 夫西地酸 | 1 | 0.79 | 1 | |
| 合计 | 126 | 100.00 | 23 | |

表2 患者性别与年龄分布

Table 2 Gender and age distribution of patients

| 年龄/岁 | 男/例 | 女/例 | 合计/例 | 构成比/% |
|-------|-----|-----|------|--------|
| <18 | 11 | 6 | 17 | 13.49 |
| 19~40 | 8 | 9 | 17 | 13.49 |
| 41~60 | 14 | 12 | 26 | 20.63 |
| 61~80 | 24 | 12 | 36 | 28.57 |
| >80 | 18 | 6 | 24 | 19.05 |
| 不详 | 3 | 3 | 6 | 4.76 |
| 合计 | 78 | 48 | 126 | 100.00 |

给药,其中抗结核药(20例)均为口服给药,1例为服用阿莫西林期间母乳喂养导致患儿产生血小板减少及双下肢皮肤散在针尖样出血点的不良反应^[2]。本组病例中药物的用法用量与说明书相符合。

2.4 不良反应发生的时间

不良反应发生的时间集中在用药后1~14 d(99例,占78.57%),不良反应发生在用药后24 h内的共6例,其中4例(头孢类2例,抗结核药2例)在用药1 h内出现;用药1个月后出现不良反应的共有11例,主要为抗结核药(9例),停药后1周内出现不良反应的为利奈唑胺(2例)。见表3。

表3 不良反应发生的时间分布

Table 3 Time distribution of adverse reactions

| 药物种类 | 发生时间/例 | | | | | | | |
|-------|--------|--------|-------|-------|--------|---------|------|--------|
| | ≤1 h | 1~24 h | 1~3 d | 4~7 d | 8~14 d | 15~30 d | >1个月 | 停药后1周内 |
| 青霉素类 | | | 3 | 4 | 7 | 2 | | |
| 头孢类 | 2 | | 8 | 12 | 4 | | | |
| 噁唑烷酮类 | | | 6 | 7 | 10 | 4 | 1 | 2 |
| 氟喹诺酮类 | | | 8 | 4 | | 2 | 1 | |
| 抗结核药 | 2 | 1 | | 3 | 5 | | 9 | |
| 碳青霉烯类 | | | 1 | 2 | | | | |
| 糖肽类 | | | 3 | 1 | | | | |
| 抗真菌 | | | | 2 | 2 | | | |
| 四环素类 | | | 1 | | | | | |
| 大环内酯类 | | | | 1 | | | | |
| 磺胺类 | | 1 | | 1 | | | | |
| 硝基咪唑类 | | | | 1 | | | | |
| 磷霉素 | | | 1 | | | | | |
| 达托霉素 | | | | 1 | | | | |
| 夫西地酸 | | | 1 | | | | | |
| 合计 | 4 | 2 | 32 | 39 | 28 | 8 | 11 | 2 |
| 构成比/% | 3.17 | 1.59 | 25.40 | 30.95 | 22.22 | 6.35 | 8.73 | 1.59 |

2.5 不良反应的临床表现

本研究126例所致不良反应中仅表现为血小板减少共49例,占38.89%,血小板减少合并皮肤瘀斑瘀点共47例,占37.30%,也有涉及口鼻出血、消化道出血、泌尿系统出血的,见表4。除表4中列举症状外,有1例使用左氧氟沙星患者血小板减少合并全身肌肉酸痛,全身皮疹伴瘙痒;1例使用培氟沙星患者血小板减少合并胸闷、心悸和盗汗;1例使用氨苄西林患者在血小板减少时出现发热症状^[3-5]。

2.6 临床处理及转归

本研究126例中仅给予停药/换药处理病例共55例,占43.65%,其中涉及利奈唑胺病例共16例;给予输注血小板、血浆治疗或给予促血小板生成素治疗的共41例,占32.54%,其中利奈唑胺共13例;也有给予糖皮质激素、人免疫球蛋白等治疗的病例,见表5。经过临床处理,126例中有70例血小板计数在一周内恢复,2周内恢复的共96例,有13例血小板计数恢复时间不详,见表6。

表 4 不良反应的临床表现

Table 4 Clinical manifestations of adverse reactions

| 药物种类 | 临床症状/例 | | | | | | |
|-------|--------|-----------------|----------|--------|------|---------|----------|
| | 仅血小板减少 | 合并白细胞和(或)血红蛋白减少 | 合并皮肤瘀斑瘀点 | 合并口鼻出血 | 合并咯血 | 合并消化道出血 | 合并泌尿系统出血 |
| 青霉素类 | 4 | 1 | 8 | | 2 | 1 | 2 |
| 头孢类 | 6 | 2 | 14 | 6 | | | 2 |
| 噁唑烷酮类 | 26 | 1 | 1 | 2 | | | |
| 氟喹诺酮类 | 4 | | 7 | 2 | | | 1 |
| 抗结核药 | 1 | | 10 | 10 | 1 | 2 | |
| 碳青霉烯类 | | | 2 | 1 | | | |
| 糖肽类 | 1 | | 3 | 1 | | | |
| 抗真菌 | 3 | 1 | | | | | |
| 四环素类 | 1 | | | | | | |
| 大环内酯类 | | 1 | | | | | |
| 磺胺类 | 1 | | 1 | 1 | | | |
| 硝基咪唑类 | | 1 | | | | | |
| 磷霉素 | 1 | | | | | | |
| 达托霉素 | | | 1 | | | | |
| 夫西地酸 | 1 | | | | | | |
| 合计 | 49 | 7 | 47 | 23 | 3 | 3 | 5 |
| 构成比/% | 38.89 | 5.56 | 37.30 | 18.25 | 2.38 | 2.38 | 3.97 |

表 5 临床处理措施

Table 5 Clinical treatment measures

| 药物种类 | 临床处理措施/例 | | | | |
|-------|----------|----------|-----------|---------------------|------------------------|
| | 停药/换药 | 停药+糖皮质激素 | 停药+人免疫球蛋白 | 停药+输注血小板/血浆/促血小板生成素 | 停药+其他治疗(抗过敏、止血或口服升血药物) |
| 青霉素类 | 4 | 7 | 4 | 5 | 3 |
| 头孢类 | 13 | 9 | | 4 | |
| 噁唑烷酮类 | 16 | 1 | 13 | | 1 |
| 氟喹诺酮类 | 9 | 4 | 2 | 3 | |
| 抗结核药 | 2 | 8 | 4 | 12 | |
| 碳青霉烯类 | 1 | 1 | | 2 | |
| 糖肽类 | 3 | 1 | | | |
| 抗真菌 | 3 | 2 | 1 | 1 | |
| 四环素类 | 1 | | | | |
| 大环内酯类 | 1 | | | | |
| 磺胺类 | | 1 | | | 1 |
| 硝基咪唑类 | 1 | | | | |
| 磷霉素 | | | | | 1 |
| 达托霉素 | | 1 | 1 | 1 | |
| 夫西地酸 | 1 | | | | |
| 合计 | 55 | 33 | 14 | 41 | 6 |
| 构成比/% | 43.65 | 26.19 | 11.11 | 32.54 | 4.76 |

表6 血小板计数恢复时间分布
Table 6 Time distribution of platelet count recovery

| 药物种类 | 血小板计数恢复时间/例 | | | |
|-------|-------------|--------|-------|-------|
| | ≤7 d | 7~14 d | >14 d | 不详 |
| 青霉素类 | 13 | 2 | 1 | |
| 头孢类 | 15 | 7 | 2 | 2 |
| 噁唑烷酮类 | 12 | 12 | 5 | 1 |
| 氟喹诺酮类 | 8 | 1 | 2 | 4 |
| 抗结核药 | 9 | 1 | 5 | 5 |
| 碳青霉烯类 | 2 | | 1 | |
| 糖肽类 | 4 | | | |
| 抗真菌 | 2 | 1 | 1 | |
| 四环素类 | 1 | | | |
| 大环内酯类 | 1 | | | |
| 磺胺类 | 1 | 1 | | |
| 硝基咪唑类 | 1 | | | |
| 磷霉素 | 1 | | | |
| 达托霉素 | | 1 | | |
| 夫西地酸 | | | 1 | |
| 合计 | 70 | 26 | 17 | 13 |
| 构成比/% | 55.56 | 20.63 | 13.49 | 10.32 |

3 讨论

3.1 与药物品种的关系及发生机制

本研究涉及 15 类抗菌药物 23 个品种, 涉及抗菌药物种类广泛, 由于检索时间限制、药物使用广泛性差异及文献发表以少见、新的及严重的不良反应为主, 可能导致已确定有此不良反应药物如青霉素、链霉素、红霉素、氯霉素和磺胺类药物等例数较少。抗菌药物所致血小板减少症的机制主要有骨髓抑制性血小板减少和免疫性血小板减少。骨髓抑制性血小板减少是指药物具有抑制巨核细胞生成或对巨核细胞有直接毒性作用, 引起造血障碍, 以血小板和全血细胞减少为主要临床特征, 此类抗菌药物有氯霉素、两性霉素 B 等^[6]。免疫性血小板减少主要与免疫异常有关, 骨髓巨核细胞数正常或增加, 但外周血循环内的血小板破坏增加, 可导致免疫性血小板减少症的药物有青霉素类、头孢类、大环内酯等^[7]。近来有研究认为万古霉素导致血小板减少症也是由免疫机制来介导的, 万古霉素刺激机体产生特异性的万古霉素依赖性抗血小板抗体, 该抗体与相应抗原血小板膜上的 GPIIb 和 (或) GPIIIa 结合成免疫复合物, 从而引起血小板结构的破坏和

功能丧失, 从而导致血小板计数减少^[8]。万古霉素致血小板减少一般发生在用药 1~2 周, 也有在用药后数小时或数周或数月发病, 轻者表现为皮肤瘀斑、黏膜出血或仅有血小板计数值下降无出血, 重者可有血便、血尿或阴道出血, 少见呕血或咯血, 其脑出血是患者死亡的主要原因^[9]。

本研究中利奈唑胺所致血小板减少的病例数居首位, 利奈唑胺是第 1 个上市的新型噁唑烷酮类抗生素, 因其作用机制独特, 与其他药物无交叉耐药, 组织浓度高, 肾毒性轻微, 为临床治疗耐药革兰阳性球菌所致的各种感染提供了新选择。随着利奈唑胺的广泛使用, 其引起血小板减少的不良反应受到临床的关注, 国内报道发生率为 2.4%~31.3%^[10], 国外报道 2.4%~64.7%^[11]。利奈唑胺致血小板减少主要有两种推论, 一种是直接骨髓抑制作用, 利奈唑胺的主要不良反应就是骨髓抑制, 表现为全血细胞下降, 血小板减少最受关注; 另一种则由免疫介导所致, 有学者研究显示患者发生血小板减少时巨核细胞正常, 输注免疫球蛋白可缓解血小板计数下降^[12]。现有研究表明肾功能不全、肝功能不全、高龄和大剂量长期治疗等可能是利奈唑胺诱发血小板减少的高危因素。临床在使用利奈唑胺时, 应避免合用有骨髓抑制作用的其他药物, 对有肝肾功能不全、高龄、需大剂量长期治疗、血小板基数低等高危因素患者, 需密切监测用药前、用药期间及停药 2 周内的血常规变化, 发现有血小板减少至 $50 \times 10^9/L$ 时应及时停药, 当血小板 $<30 \times 10^9/L$ 或发生严重出血倾向时, 可考虑输注血小板^[13]。

抗结核药物治疗过程中出现各种不良反应较为常见, 其中胃肠道反应, 肝损害、血白细胞减少等多见, 而血小板减少相对少见^[14]。抗结核药物不良反应中引起血小板减少的药物以利福平常见, 有研究显示利福平引起的血小板减少也与免疫反应有关^[15]。其机制为利福平作为半抗原, 能结合蛋白质或附在细胞膜上, 刺激机体产生抗体, 利福平在体内与抗体结合, 形成抗原抗体复合物, 并进一步与血小板表面表达 MHC I 类抗原相结合, 在补体参与下导致细胞损伤。有文献分析显示利福平所致血小板减少发病年龄为 3~68 岁, 以女性多见, 而且在结核复治患者中有 36.8% 的发病率, 利福平大剂量间歇应用时更易引起血小板减少, 接受大剂量利福平治疗的患者中约 6% 可发生血小板减少^[16]。

碳青霉烯类药物既可以引起血小板减少, 也可

以引起继发性血小板增多症^[17-18]，继发性血小板增多症临床症状相对较轻，血小板增多，凝血功能正常，骨髓象正常，血栓栓塞及异常出血的概率较原发性血小板增多症患者明显低^[19]。

3.2 与用药时间的关系及临床表现

抗菌药物所致血小板减少主要发生在用药后 24 h 后，其发生可能与药物在体内蓄积有关，而出现在用药后 24 h 内的急性发作也占有一定比例。抗菌药物所致血小板减少不良反应临床症状大多仅表现为血小板计数下降，合并出血时以口鼻出血、皮肤瘀斑瘀点较多，也有咯血、消化道出血及泌尿系出血的情况，少数患者还出现全血细胞数减少、发热等症状。

3.3 临床处理及转归

本研究病例中给予停药或换药处理，血小板自行恢复的病例共 55 例，剩余病例经药物治疗后恢复。药物治疗上主要有糖皮质激素、人免疫球蛋白及口服升血药物治疗，严重病例输注血小板，出血量大时可给予输血治疗。大多数患者一周内血小板计数恢复正常，随着药物在体内逐渐代谢消除，药物血药浓度下降，血小板计数逐渐恢复，这表明当出现抗菌药物所致血小板减少时可先给予停药处理，一般情况下可自行恢复，必要时给予药物治疗。

综上所述，临床使用抗菌药物治疗时，应高度警惕药源性血小板减少的发生，一旦发现应及时采取停药等措施进行处理，多数患者能在短时间内恢复，严重患者可给予糖皮质激素、人免疫球蛋白、输注血小板等治疗。

参考文献

[1] 万希润, 马小军, 王辰, 等. 抗菌药物临床应用指导原则 [M]. 北京: 人民卫生出版社. 2015: 35-64.
[2] 陈月, 谢黎崖. 服用阿莫西林母亲哺乳的婴儿出现血小板减少性紫癜 [J]. 药品不良反应杂志, 2011, 13(5): 317.
[3] 胡凯. 左氧氟沙星至血小板减少性紫癜 [J]. 疑难病杂志, 2008, 7(7): 399.

[4] 王月联, 王晓英, 叶亚彩. 3 例培氟沙星致血小板减少的护理体会 [J]. 安徽医药, 2005, 9(6): 473.
[5] 胡香玉, 马战英, 王英文, 等. 氨氯西林钠致血小板减少症 4 例 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(4): 213.
[6] 杨九一, 顾健. 药源性血小板减少症机制研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22): 1874-1877.
[7] 司继刚. 抗菌药物致凝血障碍原因分析与对策 [J]. 医药导报, 2015, 34(6): 758-761.
[8] 王学彬, 王卓, 胡晋红. 万古霉素致免疫性血小板减少症 [J]. 世界临床药物, 2008, 29(3): 121-124.
[9] 蒋秀焰, 李榕, 陈崇泽. 万古霉素致血小板严重减少 1 例的分析 [J]. 抗感染药学, 2014, 11(1): 76-77.
[10] 孙景生, 崔金国, 刘俊杰. 利奈唑胺致不良反应 44 例文献分析 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2): 220-223.
[11] 刘晓, 梁雁, 李静姿, 等. 利奈唑胺相关性血小板减少症及其影响因素分析 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(10): 1222-1227.
[12] Bernstein W B, Trotta R F, Rector J T, et al. Analysis of the mechanism of linezolid-induced anemia and thrombocytopenia [J]. *Ann Pharmacoter*, 2003, 37(4): 517-520.
[13] 安儒峰, 王立兰. 利奈唑胺相关性血小板减少症 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(12): 1469-1472.
[14] 端木宏谨, 陆宇. 抗结核药物不良反应概述 [J]. 医药导报, 2008, 27(3): 245-249.
[15] Gupta R, Wargo K A. Rifampin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(10): 1761-1762.
[16] 林茵, 伍俊妍, 李剑芳, 等. 利福平诱发药源性血小板减少症分析 [J]. 今日药学, 2013, 23(8): 547-549.
[17] Goto M, Shimizu F, Takeo N, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbapenem antibiotics [J]. *J Dermatol*, 2010, 37(4): 374-377.
[18] Wang X, Zhang X, Zong Z, et al. Biapenem versus meropenem in the treatment of bacterial infections: a multicenter, randomized, controlled clinical trial [J]. *Indian J Med Res*, 2013, 138(6): 995-1002.
[19] 陈伟, 李永胜. 碳青霉烯致继发性血小板增多症 1 例报道及不良反应文献复习 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(17): 107-108.