

## 美罗培南致血小板计数异常的文献分析

潘娟<sup>1</sup>, 李足意<sup>1</sup>, 周玲芝<sup>1</sup>, 叶超<sup>2\*</sup>

1. 浏阳市中医医院 药学部, 湖南 浏阳 410300

2. 长沙市第三医院 药学部, 湖南 长沙 410015

**摘要:** **目的** 分析美罗培南致血小板计数异常(增多或减少)的发生特点,为临床合理用药提供参考。**方法** 检索 PubMed、Embase、MedLine、Research Gate、中国知网、万方数据库和维普数据库,时间截止至 2022 年 5 月,纳入美罗培南致血小板计数异常的中英文病例报道,对文献进行筛选、数据归纳及统计。**结果** 最终纳入 22 例患者,其中男性 13 例,女性 9 例;年龄 0.5~96 岁,平均(59.98±25.34)岁;14 例患者患有基础疾病,15 例患者为联合用药。引起血小板计数增多症患者 9 例(40.91%),血小板计数减少症患者 13 例(59.09%),所有患者血小板计数异常均发生在用药期间。停用美罗培南并给予对症处理后,21 例(95.45%)患者血小板计数恢复正常或好转。**结论** 美罗培南致血小板计数异常以血小板减少症相对多见。临床在使用美罗培南期间应加强对血小板计数的监测,一旦发现异常变化应及时停药和对症处理,减少血栓或出血事件的发生。

**关键词:** 美罗培南; 血小板计数; 药品不良反应; 文献病例分析

**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)09-2128-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.040

## Literature analysis of platelet count abnormality induced by meropenem

PAN Juan<sup>1</sup>, LI Zu-yi<sup>1</sup>, ZHOU Ling-zhi<sup>1</sup>, YE Chao<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Liuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuyang 410300, China

2. Department of Pharmacy, The Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China

**Abstract: Objective** To analyze the characteristics of abnormal platelet count (increase or decrease) caused by meropenem, and to provide references for rational drug use in clinic. **Methods** The Pubmed, Embase, Medline, Research Gate, CNKI, Wanfang, and VIP database were searched until May 2022. Both Chinese and English case reports of platelet count abnormalities caused by meropenem were included, and the data were extracted and analyzed. **Results** 22 Patients were included, including 13 males and 9 females. The age ranged from 0.5 to 96 years, and the overall mean age was (59.98 ± 25.34) years. 14 patients suffered from basic diseases, and 15 patients were treated with combination therapy. 9 Patients (40.91%) with thrombocytopenia and 13 patients (59.09%) with thrombocytopenia, all patients had abnormal platelet count during medication. After discontinuation of meropenem and symptomatic treatment, platelet count returned to normal or improved in 21 patients (95.45%). **Conclusion** Thrombocytopenia is more common than thrombocytopenia. During the clinical use of meropenem, the monitoring of platelet count should be strengthened. Once abnormal changes are found, the drug should be stopped in time and symptomatic treatment should be given to reduce the occurrence of thrombosis or bleeding events.

**Key words:** meropenem; platelet count; adverse drug reaction; literature analysis

美罗培南为人工合成的广谱碳青霉烯类抗菌药物,对各种革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌和多数厌氧菌具有强大抗菌活性,主要用于多重耐药但对本类药物敏感的需氧革兰阴性杆菌所致严重感染、脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染的重症患

者以及病原菌尚未查明的严重免疫缺陷患者感染的经验治疗<sup>[1]</sup>。美罗培南最常见的不良反应为腹泻、恶心和呕吐、皮疹、头痛、便秘、脓毒症、血栓性静脉炎等<sup>[2]</sup>,其导致血小板计数异常较罕见,仅有散在案例报道,故该不良反应容易被临床所忽视。

收稿日期: 2022-07-04

作者简介: 潘娟,女,主管药师,主要从事临床药学工作。E-mail: 401585152@qq.com

\*通信作者: 叶超,男,主管药师,主要从事临床药学工作。E-mail: 512303519@qq.com

为了解美罗培南致血小板计数异常的发生规律及特点,本研究检索国内外文献数据库,对获得的美罗培南致血小板计数异常病例报道文献进行统计分析,以期及时识别、处理及防范该不良反应,为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以“美罗培南”“美洛培南”“血小板”为中文检索词,以“meropenem”“thrombocytosis”“thrombocythemia”“thrombopenia”“thrombocytopenia”“platelet”为英文检索词,检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、MedLine、Research Gate 等数据库,检索时间截至 2022 年 5 月,收集美罗培南致血小板计数异常的病例报告文献。

文献纳入标准:(1)国内外公开发表的病例报告类文献;(2)符合不良反应的判断标准<sup>[3]</sup>,评价文献中的不良反应病例与怀疑药物美罗培南之间的关联性,纳入评价结果为肯定(诺氏评分 $\geq 9$ 分)、很可能(诺氏评分 5~8 分)、可能(诺氏评分 1~4 分)的病例;(3)患者原发疾病、美罗培南应用情况、血小板计数的变化情况和临床转归等临床资料相对完整;(4)文献语种限中文和英文。

排除标准:(1)综述性文献、临床试验研究;(2)重复发表或含重复病例的文献;(3)临床资料不完整的文献;(4)非中、英文献或仅为摘要无法获取原文的文献。

### 1.2 方法

采用回顾性分析方法,详细阅读纳入研究的所有文献信息,利用 Excel 软件记录患者性别、年龄、用药原因、用法用量、疗程、血小板计数的变化情况、并发症、临床处理和转归等信息,并进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

共检索出英文文献 19 篇,中文文献 49 篇,根据纳入及排除标准最终纳入文献 21 篇<sup>[4-24]</sup>,共 22 例患者纳入分析。

### 2.2 患者基本情况

22 例患者中,男性 13 例(59.09%),女性 9 例(40.91%),男女比例 1.44:1。年龄 0.5~96 岁,平均年龄(59.98 $\pm$ 25.34)岁,见表 1。其中患有急慢性肾病、心血管疾病、糖尿病等基础疾病者 14 例(63.64%)。

表 1 患者的性别和年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of patients

| 年龄/岁      | 男性/例 | 女性/例 | 合计/例 | 构成比/%  |
|-----------|------|------|------|--------|
| $\leq 20$ | 2    | 0    | 2    | 9.10   |
| 21~40     | 2    | 1    | 3    | 13.64  |
| 41~60     | 6    | 1    | 7    | 31.81  |
| 61~80     | 0    | 3    | 3    | 13.64  |
| >80       | 3    | 4    | 7    | 31.81  |
| 合计        | 13   | 9    | 22   | 100.00 |

### 2.3 用药原因及用药情况

在报道的 22 例美罗培南致血小板计数异常患者中,原发疾病为肺部感染者 10 例(45.45%),腹腔感染 6 例(27.27%),脓毒血症 3 例(13.64%),颅内感染 1 例(4.54%),泌尿系感染 1 例(4.54%),肺部感染合并关节感染 1 例(4.54%)。22 例患者中,19 例报告了美罗培南具体用法用量。15 例患者报告了联合用药,主要联合药物包括质子泵抑制剂、伏立康唑、米卡芬净、利奈唑胺、替考拉宁、万古霉素、头孢哌酮钠舒巴坦、氨溴索、多索茶碱等,见表 2。

### 2.4 血小板计数异常情况、治疗及转归

22 例患者中有 9 例(40.91%)为美罗培南引起的血小板计数增多症患者(血小板计数 $\geq 450 \times 10^9/L$ ),其中极重度血小板增多症(血小板计数 $> 1000 \times 10^9/L$ ) 3 例。13 例(59.09%)为美罗培南引起的血小板计数减少症患者,其中轻度血小板减少症( $100 \times 10^9/L \leq$ 血小板计数 $< 150 \times 10^9/L$ ) 1 例,中度血小板减少症( $50 \times 10^9/L \leq$ 血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ ) 1 例,重度血小板减少症( $20 \times 10^9/L \leq$ 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ ) 6 例,极重度血小板减少症(血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ ) 5 例。有 7 例(31.82%)患者发生血小板计数异常的同时出现了出血并发症。

**2.4.1 血小板计数增多** 9 例患者血小板计数增多均发生在使用美罗培南期间,其中 1 例未提及具体疗程,其余 8 例平均治疗疗程为(11.12 $\pm$ 3.94) d; 9 例患者的血小板计数开始增多时间为用药后的(5.33 $\pm$ 3.77) d,达峰时间则为用药后的(10.56 $\pm$ 3.28) d,血小板计数峰值(902.62 $\pm$ 205.92) $\times 10^9/L$ ;所有患者经停药和对症治疗后血小板计数均有明显改善,平均改善时间为(14.33 $\pm$ 4.50) d,见表 3。

**2.4.2 血小板计数减少** 13 例患者血小板计数减少均发生在使用美罗培南期间,平均治疗疗程为(5.23 $\pm$ 2.42) d;患者血小板计数开始减少时间为用

表 2 用药原因及用法用量

Table 2 Reason and dosage medication

| 纳入文献                        | 用药原因       | 合并疾病                                                                 | 联合用药情况                                    | 用法用量及疗程                                         |
|-----------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 李建婷等 <sup>[4]</sup>         | 肺部感染       | 无                                                                    | 无                                         | 不明                                              |
| 吴海燕等 <sup>[5]</sup>         | 颅内感染       | 无                                                                    | 万古霉素、氟康唑、强的松                              | 0.33 g, q8h, ivgtt, 12 d                        |
| 王琼等 <sup>[6]</sup>          | 肺部感染       | 无                                                                    | 无                                         | q12h, ivgtt, 6 d                                |
| 胡戴等 <sup>[7]</sup>          | 腹腔感染       | 无                                                                    | 无                                         | 1 g, q8h, ivgtt, 14 d                           |
|                             | 肺部感染       | 无                                                                    | 利奈唑胺                                      | 2 g, q8h, ivgtt, 10 d, 后改为 1 g, q8h, ivgtt, 5 d |
| 甘惠贞等 <sup>[8]</sup>         | 腹腔感染       | 无                                                                    | 头孢米诺钠、泮托拉唑、乙酰半胱氨酸、特布他林、布地奈德               | 1 g, q8h, ivgtt, 16 d                           |
| 黄宝坤等 <sup>[9]</sup>         | 腹腔感染       | 无                                                                    | 头孢哌酮、兰索拉唑、多索茶碱、溴己新、维生素                    | 1 g, q8h, ivgtt, 7 d                            |
| 李园园等 <sup>[10]</sup>        | 腹腔感染       | 高血压、糖尿病                                                              | 中长链脂肪乳注射液、注射用泮托拉唑、奥曲肽注射液、氨溴索注射液、多种微量元素注射液 | 1 g, q8h, ivgtt, 7 d                            |
| 刘彦儒等 <sup>[11]</sup>        | 泌尿系感染      | 糖尿病、输尿管结石                                                            | 无                                         | 1 g, q8h, ivgtt, 12 d                           |
| 李红霞等 <sup>[12]</sup>        | 肺部感染       | 冠心病、帕金森病、脑梗死                                                         | 多索茶碱、氨溴索、低分子肝素                            | 0.5 g, q8h, ivgtt, 7 d                          |
| 王瑛韬等 <sup>[13]</sup>        | 肺部感染       | 胃癌、胃切除术                                                              | 氨溴索、多索茶碱、乌司他丁、异甘草酸镁注射液                    | 1 g, q8h, ivgtt, 3 d                            |
| 张媛媛等 <sup>[14]</sup>        | 腹腔感染       | 胃癌术后、高血压病                                                            | 伏立康唑                                      | 1 g, q8h, ivgtt, 4 d                            |
| 任超等 <sup>[15]</sup>         | 肺部感染       | 蛛网膜下腔出血                                                              | 无                                         | 2 d (未提及剂量)                                     |
| 张俊忠 <sup>[16]</sup>         | 肺部感染       | 肠梗阻                                                                  | 无                                         | 1 g, bid, ivgtt, 5 d                            |
| 林华等 <sup>[17]</sup>         | 脓毒血症       | 急性肾衰竭 (肌酐 $358 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )                    | 无                                         | 0.5 g, qd, ivgtt, 9 d                           |
| 吴莹等 <sup>[18]</sup>         | 肺部感染       | 高血压                                                                  | 无                                         | 1 g, tid, ivgtt, 3 d                            |
| 邓艳辉等 <sup>[19]</sup>        | 肺部感染       | 双肾结石、双肾囊肿、腰椎侧凸并退行性变                                                  | 兰索拉唑                                      | 1 g, q8h, ivgtt, 4 d                            |
| 夏先波等 <sup>[20]</sup>        | 肺部感染       | 阿尔茨海默病、冠心病、高血压病、2 型糖尿病、多发性脑梗死和慢性贫血                                   | 氨茶碱                                       | 0.5 g, q6h, ivgtt, 8 d                          |
| Dawaiwala 等 <sup>[21]</sup> | 脓毒症        | 糖尿病、高血压、缺血性心脏病、急性肾损伤(透析, 肌酐清除率 $34 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) | 泮托拉唑、昂丹西酮、非布索他、地塞米松和速尿                    | 首剂 1 g, 维持 0.5 g q8h, ivgtt, 3 d                |
| Dhande 等 <sup>[22]</sup>    | 脓毒症        | 糖尿病、高血压、慢性肾病、消化道出血                                                   | 扑热息痛片、昂丹西酮、奥美拉唑                           | 首剂 1 g, 维持 0.5 g, bid ivgtt, 4 d                |
| Huang 等 <sup>[23]</sup>     | 肩关节感染、肺部感染 | 无                                                                    | 头孢哌酮舒巴坦                                   | 0.5 g, q8h, ivgtt, 8 d                          |
| Cachia 等 <sup>[24]</sup>    | 腹腔感染       | 无                                                                    | 替考拉宁                                      | 40 mg/kg, tid, ivgtt, 8 d                       |

q8h: 每 8 小时 1 次; q6h: 每 6 小时 1 次; q12h: 每 12 小时 1 次; qd: 每天 1 次; bid: 每天 2 次; tid: 每天 3 次; ivgtt: 静脉滴注  
 q8h: once every 8 hours; q6h: once every 6 hours; q12h: once every 12 hours; qd: once daily; bid: twice daily; tid: three times daily; ivgtt: intravenous drip

药后 (3.00±2.24) d; 达谷时间为用药后 (4.77±2.52) d, 血小板计数谷值 (35.31±36.53) ×10<sup>9</sup>/L; 13 例患者中有 7 例出现并发症, 包括黑便、皮肤瘀斑、血尿、口腔黏膜出血、牙龈出血和紫癜。所有患者在评估血小板计数减少可能与使用美罗培南相关后, 均予以停用美罗培南, 5 例重度和极重度血小板减少症患者接受了输注血小板治疗。除 1 例患者因多脏器功能障碍综合征抢救无效死亡外, 其余 12 例患者经停药和对症治疗后血小板计数均有明显改善且并发症消退, 平均改善时间为 (8.38±

5.23) d, 见表 4。

### 2.5 不良反应关联性评价

采用诺式 (Naranjo) 评估量表对 22 例患者使用美罗培南与血小板计数计数异常的关联性进行评估, 15 例患者 (68.18%) 评分为 5~8 分 (很可能有关), 7 例 (31.82%) 患者评分为 1~4 分 (可能有关)。

## 3 讨论

### 3.1 美罗培南致血小板计数异常的发病机制

药源性血小板减少症发病机制主要为免疫性

表 3 美罗培南引起血小板计数增多的病例资料

Table 3 Clinical datas of cases with platelet count increasing caused by meropenem

| 文献                   | PLT 基础值/<br>( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) | 开始增多<br>时间/d | 达峰时间/d | PLT 峰值/<br>( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) | 并发症 | 处理方案               | 临床转归                                                                      | 诺氏评分 |
|----------------------|--------------------------------------------|--------------|--------|-------------------------------------------|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|------|
| 李建婷等 <sup>[4]</sup>  | 621                                        | 8            | 8      | 771                                       | 无   | 停药, 予阿司匹林          | 停药第 8 天血小板计数降至 $486 \times 10^9/L$ , 出院后随访血小板计数恢复至 $243 \times 10^9/L$    | 3    |
| 吴海燕等 <sup>[5]</sup>  | 304                                        | 12           | 12     | 1 144                                     | 无   | 停药, 予双嘧达莫+肝素       | 停药第 9 天血小板计数恢复至 $377 \times 10^9/L$                                       | 6    |
| 王琼等 <sup>[6]</sup>   | 133                                        | 1            | 6      | 1 005                                     | 无   | 停药                 | 停药第 13 天血小板计数恢复至 $223 \times 10^9/L$                                      | 8    |
| 胡戴等 <sup>[7]</sup>   | 253                                        | 3            | 10     | 779                                       | 无   | 停药, 予阿司匹林          | 停药第 15 天血小板计数恢复至 $237 \times 10^9/L$                                      | 6    |
| 胡戴等 <sup>[7]</sup>   | 248                                        | 3            | 10     | 666                                       | 无   | 减量, 5 d 后停药, 予依诺肝素 | 减量第 5 天血小板计数降至 $448 \times 10^9/L$ , 停药第 13 天血小板计数恢复至 $217 \times 10^9/L$ | 6    |
| 甘惠贞等 <sup>[8]</sup>  | 289                                        | 6            | 16     | 1 280                                     | 无   | 停药, 予低分子肝素钠+双嘧达莫   | 停药第 17 天血小板计数恢复至 $399 \times 10^9/L$                                      | 6    |
| 黄宝坤等 <sup>[9]</sup>  | 207                                        | 1            | 7      | 857                                       | 无   | 停药, 予低分子肝素+利伐沙班    | 停药第 9 天血小板计数恢复至 $597 \times 10^9/L$ , 1 周后血小板降至正常范围                       | 6    |
| 李园园等 <sup>[10]</sup> | 214                                        | 5            | 14     | 895                                       | 无   | 停药, 予阿司匹林          | 停药第 14 天血小板计数恢复至 $402 \times 10^9/L$                                      | 6    |
| 刘彦儒等 <sup>[11]</sup> | 151                                        | 9            | 12     | 829                                       | 无   | 停药                 | 停药第 23 天血小板计数恢复至 $272 \times 10^9/L$                                      | 6    |

PLT: 血小板计数, 下表同

PLT: blood platelet, same as below table

血小板减少和非免疫性血小板减少, 其中免疫性血小板减少是药源性血小板减少症的主要原因<sup>[25]</sup>。免疫机制介导的药源性血小板减少症常伴有较高出血风险, 一般在药物暴露 5~10 d 后出现血小板减少; 而非免疫机制介导的药源性血小板减少症通常呈现剂量和时间依赖性, 在用药数周后逐渐出现血小板减少。本研究纳入的 13 例血小板减少症患者, 血小板减少均较快发生, 其中有 1 例病例进行了抗血小板抗体检测且具有阳性结果<sup>[23]</sup>。结合免疫机制介导的药源性血小板减少症与非免疫机制介导的药源性血小板减少症的特点, 推测美罗培南致药源性血小板减少症机制可能为免疫性血小板减少。目前关于美罗培南引起血小板增多症的机制尚不清楚。其可能机制为: (1) 美罗培南作为广谱抗菌药物, 长期应用后会消耗肠道微生物群, 使肠道中信号传导子和转录活化子 1 (STAT1) 信号受到抑制, 影响正常造血祖细胞群的细胞周期活性<sup>[26]</sup>; (2) 消耗调节性 T 细胞 (Tregs), 从而导致骨髓抑制<sup>[27]</sup>。

### 3.2 血小板计数异常与患者的关系

纳入本研究的 22 例患者以男性居多 (13 例,

占 59.09%), 但因例数过少, 尚不能明确男性是否为美罗培南致血小板计数异常的预测因素, 后续研究可关注该不良反应的性别差异。22 例患者的年龄分布以 >60 岁的老年患者居多 (10 例, 占 45.45%), 与老年患者药源性血小板计数异常发病率相对较高的特点一致<sup>[25, 28]</sup>。分析其原因在于: (1) 老年患者免疫力较低, 感染风险更高, 使用美罗培南的机率更大; (2) 老年人生理功能处于衰退状态, 特别是肝肾功能的衰退, 使得药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄受到影响; (3) 该年龄段患者易患有多种疾病, 需要同时使用多种药物, 增加了药物不良反应发生的风险。

### 3.3 血小板计数异常与用药情况的关系

患者发生血小板计数异常时美罗培南的日剂量不一, 大多日剂量为 1~3 g。由于本研究中大多数原始资料未提供患者的肾功能, 无法明确患者是否根据肌酐清除率调整给药剂量, 故无法评价给药剂量与血小板计数异常的关系。但 Khan 等<sup>[29]</sup>研究发现, 随着患者肾功能的恶化, 美罗培南的不良反

表 4 美罗培南引起血小板计数减少的病例资料

Table 4 Clinical datas of cases with platelet count decreasing caused by meropenem

| 纳入文献                        | PLT 基础值/开始减少<br>( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) | 时间/d | 达谷时间/d | PLT 谷值/<br>( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) | 并发症                               | 处理方案                          | 临床转归                                               | 诺氏<br>评分 |
|-----------------------------|------------------------------------------------|------|--------|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------|----------|
| 李红霞等 <sup>[12]</sup>        | 312                                            | 1    | 5      | 136                                       | 黑便                                | 停药                            | 停药第 13 天血小板计数恢复至 $309 \times 10^9/L$               | 6        |
| 王璜韬等 <sup>[13]</sup>        | 89                                             | 1    | 4      | 27                                        | 无                                 | 停药, 予输注血小板                    | 停药第 2 天血小板计数恢复至 $97 \times 10^9/L$                 | 6        |
| 张媛媛等 <sup>[14]</sup>        | 18                                             | 2    | 2      | 5                                         | 无                                 | 停药                            | 停药第 7 天血小板计数升至 $21 \times 10^9/L$ (最终死于多脏器功能障碍综合征) | 4        |
| 任超等 <sup>[15]</sup>         | 110                                            | 2    | 3      | 23                                        | 无                                 | 停药                            | 停药第 3 天血小板计数恢复至 $140 \times 10^9/L$                | 3        |
| 张俊忠 <sup>[16]</sup>         | 不详                                             | 不详   | 5      | 2                                         | 咳痰带血丝, 四肢皮肤散在瘀斑, 右腰部有片状缩血小板瘀斑, 血尿 | 停药, 予酚磺乙胺+氢化可的松+输注浓缩血小板       | 停药第 5 天血小板计数升至 $24 \times 10^9/L$                  | 3        |
| 林华等 <sup>[17]</sup>         | 83                                             | 4    | 4      | 20                                        | 嘴唇破溃出血, 血黏块形成, 口腔严重溃疡, 不能进食       | 停药                            | 停药第 21 天血小板计数恢复至 $220 \times 10^9/L$               | 3        |
| 吴莹等 <sup>[18]</sup>         | 112                                            | 2    | 2      | 32                                        | 双上肢散在瘀斑                           | 停药, 予粒细胞刺激因子+维生素 $K_1$ +输注血小板 | 停药第 16 天血小板计数恢复至 $104 \times 10^9/L$               | 6        |
| 邓艳辉等 <sup>[19]</sup>        | 107                                            | 2    | 4      | 46                                        | 无                                 | 停药                            | 停药后 5 天血小板计数恢复至 $85 \times 10^9/L$                 | 3        |
| 夏先波等 <sup>[20]</sup>        | 140                                            | 4    | 8      | 46                                        | 无                                 | 停药                            | 停药后第 10 天血小板恢复至 $112 \times 10^9/L$                | 3        |
| Dawaiwala 等 <sup>[21]</sup> | 135                                            | 2    | 3      | 16                                        | 口腔牙龈出血, 双侧肘部和左前臂上的血小板减少性紫癜        | 停药, 予输注血小板+红细胞                | 停药第 9 天血小板计数恢复至 $110 \times 10^9/L$                | 6        |
| Dhande 等 <sup>[22]</sup>    | 223                                            | 1    | 3      | 87                                        | 无                                 | 停药                            | 停药第 5 天血小板计数恢复至 $189 \times 10^9/L$                | 6        |
| Huang 等 <sup>[23]</sup>     | 120                                            | 8    | 9      | 17                                        | 牙龈出血                              | 停药                            | 停药第 6 天血小板计数恢复至 $110 \times 10^9/L$                | 7        |
| Cachia 等 <sup>[24]</sup>    | 322                                            | 7    | 10     | 2                                         | 躯干和上肢出现皮疹和瘀点                      | 停药, 予输注血小板                    | 停药第 7 天血小板计数恢复至 $471 \times 10^9/L$                | 6        |

反应 (占 37.81%)。因此, 使用美罗培南时, 建议根据患者肌酐清除率调整给药剂量或延长给药间隔时间。本研究的 22 例患者中, 15 例有联合用药

的情况, 通过给药时间判定, 13 例排除联合用药因素的影响, 2 例考虑血小板计数异常为美罗培南与其他药物联用所致 (1 例联用伏立康唑, 1 例联用兰

索拉唑)。本研究结果提示,美罗培南单独使用和与其他药物联用均可导致血小板计数异常。22 例患者美罗培南引起的血小板计数异常均发生在用药期间,尚未见迟发型病例。其中 9 例血小板计数增多症患者血小板计数达峰时间为用药后 ( $10.56 \pm 3.28$ ) d, 13 例患者血小板计数减少症患者血小板计数达谷时间为用药后 ( $4.77 \pm 2.62$ ) d, 与药物引起血小板计数异常的文献报道一致<sup>[30-31]</sup>。因此建议使用美罗培南的 2 周内应该加强对血小板计数的监测,警惕血小板计数异常情况的发生。

### 3.4 临床表现

本研究纳入的 9 例血小板增多患者均仅表现为血小板计数升高,未出现血栓栓塞或异常出血并发症,提示美罗培南致血小板增多症较隐匿,同时进一步证实了继发性血小板增多症导致血栓和异常出血风险较低<sup>[32-33]</sup>。纳入的 13 例血小板减少症患者中,7 例患者同时伴有黑便、皮肤瘀斑、血尿等出血症状,其中 4 例患者为极重度血小板减少症,2 例为重度血小板减少症,提示美罗培南致血小板减少是否伴出血症状与血小板计数存在一定的相关性。

### 3.5 治疗和转归

一旦出现血小板计数异常应及时停药。对达到血小板极度升高标准如血小板计数  $>1\,000 \times 10^9/L$ 、有心血管风险因素或既往有血栓病史患者,可给予阿司匹林、氯吡格雷等抗凝或抗血小板治疗,当血小板计数  $>1\,500 \times 10^9/L$  时,可采用血小板单采术快速有效地减少血小板<sup>[28]</sup>;对于血小板减少的严重病例可采用静滴糖皮质激素、丙种球蛋白及输注血浆或血小板混悬液等对症支持治疗。本研究纳入的所有病例在怀疑为美罗培南导致血小板计数异常后,均停用致敏药物并给予对症处理,除 1 例患者死于多脏器功能障碍外,其余患者血小板恢复或改善时间均在 1 个血小板周期内,提示预后较好。

综上所述,美罗培南引起血小板计数异常在临床应用过程中较为罕见,其起病较隐匿,需引起广大医师、药师、护士及患者的重视。建议在使用美罗培南的 2 周内应加强对患者血小板计数的监测,重点关注与评估易患人群(如男性、老年、伴基础疾病等),一旦出现异常变化应适当增加监测频率,必要时予以停药及对症处理,以减少血栓或出血等事件的发生风险。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 国家卫生计生委办公厅国家中医药管理局办公室解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知:国卫办医发[2015]43号 [EB/OL]. (2015-08-27)[2022-06-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.
- [2] Medscape References. Drug, diseases and procedures. Meropenem (Rx)-(Merrem IV). [EB/OL]. <https://reference.medscape.com/drug/merrem-iv-meropenem-342565#0>. accessed on 13 April 2022.
- [3] Naranjo C A, Shear N H, Lanctôt K L, et al. Advance in the diagnosis of adverse drug reactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(10): 897-904.
- [4] 李建婷, 黎彪, 刘晓慧. 1 例肺脓肿继发血小板增多症患者治疗分析并文献复习 [J]. 海峡药学, 2019, 31(9): 244-246.
- [5] 吴海燕, 高翔, 洪晓丹, 等. 临床药师对 1 例美罗培南致婴儿极度血小板增多症的药学干预 [J]. 今日药学, 2015, 25(10): 721-723.
- [6] 王琼, 王新, 陈晓敏, 等. 美罗培南致继发性血小板增多症 1 例报道 [J]. 检验医学, 2021, 36(1): 117-118.
- [7] 胡戴, 邓艾平. 美罗培南致血小板升高 2 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(2): 126-128.
- [8] 甘惠贞, 陈巧辉, 陈德志, 等. 注射用美罗培南致血小板极度增多 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(11): 780-781.
- [9] 黄宝坤, 李生鹏, 王兴榆. 注射用美罗培南致血小板升高 1 例 [J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2018, 5(19): 181, 184.
- [10] 李园园, 朱余兵. 注射用美罗培南致血小板升高 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(8): 505-506.
- [11] 刘彦儒, 贺艳菊. 注射用美罗培南致血小板增多 [J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(10): 544-545.
- [12] 李红霞, 代小兰, 陈小丽, 等. 1 例美罗培南致血小板减少 [J]. 上海医药, 2017, 38(23): 52-54.
- [13] 王瑛韬, 张慧华, 姜东莉, 等. 1 例血小板减少症病例分析 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(9): 1651-1652.
- [14] 张媛媛, 孙宝, 白延宁, 等. 联合用药诱发重症患者血小板减少 1 例 [J]. 中国药师, 2021, 24(5): 917-919.
- [15] 任超, 陈曦, 杨蒙蒙, 等. 临床药师对美罗培南致药源性血小板减少患者的药学监护 [J]. 西北药学杂志, 2017, 32(3): 370-372.
- [16] 张俊忠. 美罗培南诱发严重血小板减少症 1 例 [J]. 药

- 物流行病学杂志, 2004, 13(6): 350.
- [17] 林华, 李金龙, 王磊. 美罗培南致血小板降低 1 例 [J]. 中国药业, 2008(5): 25.
- [18] 吴莹, 肖明生. 美罗培南致严重血小板减少症 1 例 [J]. 实验与检验医学, 2015, 33(3): 388-389.
- [19] 邓艳辉, 许静, 汪燕. 注射用兰索拉唑联合美罗培南致严重血小板减少症 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(1): 56-58.
- [20] 夏先波, 戴缦, 杨峰. 美洛培南致高龄患者血小板计数降低 1 例 [J]. 人民军医, 2012, 55(10): 951.
- [21] Dawaiwala I, Pawar S. Meropenem induced severe thrombocytopenia in an adult patient: A case report [J]. *J Krishna Institute Med Sci Univ*, 2021, 10(2): 156-160.
- [22] Dhande P, Deshmukh S. Acute thrombocytopenia due to meropenem: A case report [J]. *Int J Basic Clin Pharm*, 2019, 8(12): 2766-2768.
- [23] Huang R, Cai G Q, Zhang J H, *et al.* Meropenem-induced immune thrombocytopenia and the diagnostic process of laboratory testing [J]. *Transfusion*, 2017, 57(11): 2715-2719.
- [24] Cachia J, Torpiano P, Pace D. Meropenem-induced thrombocytopenia: A paediatric case [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(9): e243443.
- [25] 中华医学会内科学分会. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(7): 498-510.
- [26] Josefsdottir K S, Baldrige M T, Kadmon C S, *et al.* Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota [J]. *Blood*, 2017, 129(6): 729-739.
- [27] Han H, Yan H, King K Y. Broad-spectrum antibiotics deplete bone marrow regulatory T cells [J]. *Cells*, 2021, 10(2): 277-285.
- [28] 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.
- [29] Khan M U, Yousuf R I, Shoaib M H. Drug utilization evaluation of meropenem and correlation of side effects with renal status of patients in a teaching based Hospital [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2014, 27(5): 1503-1508.
- [30] Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1): 576-583.
- [31] 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.
- [32] Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, *et al.* Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: Analysis of 732 patients with an elevated platelet count [J]. *J Intern Med*, 1999, 245(3): 295-300.
- [33] Docobo R A, Bukhari S, Baloch Z Q. Ertapenem-induced thrombocytosis [J]. *Cureus*, 2017, 9(5): e1263-1267.

[责任编辑 高源]