

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.026

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190422.1605.016.html(2019-04-23)

哌拉西林他唑巴坦致药源性血小板减少症的临床特征分析

奚鑫,黄贵丽,杜倩,李文军,柏占锋,刘松青[△]
(重庆医科大学附属第三医院/捷尔医院药剂科 401120)

[摘要] **目的** 探讨哌拉西林他唑巴坦导致药源性血小板减少症(DITP)的特点,从而避免因 DITP 导致严重出血不良事件。**方法** 检索中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed 数据库关于哌拉西林他唑巴坦致 DITP 的病例报道,剔除重复病例报道、综述性文章,共搜集到 23 例个例报道采用文献计量学方法进行统计分析。**结果** 老年患者(占 60.87%)及联合使用氟康唑、氟喹诺酮类抗菌药物患者更易发生 DITP;发生时间主要为用药后 2~14 d(65.21%);血小板计数减少至 $10 \times 10^9/L$ 者占 47.83%,其中 69.57%合并其他症状;停/换药后血小板计数可恢复,给予其他对症处理可使血小板计数恢复时间明显缩短(≤ 10 d 恢复者 69.23% vs. 100.00%);再次使用哌拉西林他唑巴坦会更快、更严重地诱导 DITP 的发生。**结论** 临床应重视哌拉西林他唑巴坦导致 DITP 的可能性,需及时识别并根据病情给予对症处理。

[关键词] 哌拉西林他唑巴坦;血小板减少;药源性血小板减少症

[中图法分类号] R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)17-2988-04

Analysis of clinical characteristics of DITP induced by piperacillin tazobactam

XI Xin, HUANG Guili, DU Qian, LI Wenjun, BAI Zhanfeng, LIU Songqing[△]

(Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University/
Gener Hospital, Chongqing 401120, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the characteristics of drug-induced thrombocytopenia (DITP) induced by piperacillin tazobactam, and to avoid serious adverse events caused by DITP. **Methods** The DITP cases induced by piperacillin tazobactam were retrieved from China National Knowledge Internet, VIP journal database, Wanfang database and PubMed database with elimination of duplicate reports and reviews. A total of 23 case studies were collected, which relevant data was analyzed statistically via bibliometrics. **Results** DITP was more likely to occur in elderly patients (60.87%) and cases which fluconazole and fluoroquinolone agents combined. DITP occurred mainly 2 to 14 days after medication (65.21%). Platelet count decreased to $10 \times 10^9/L$ in 47.83% of cases, of which 69.57% accompanied by other symptoms. After stopping piperacillin tazobactam, platelet count could be recovered, and other symptomatic treatment could significantly shorten the recovery time (recovery time ≤ 10 d, 69.23% vs. 100.00%). Piperacillin tazobactam prescribed again could induce DITP more rapidly and heavily. **Conclusion** Clinical attention should be paid to the possibility of DITP caused by piperacillin and tazobactam. Timely identification and diagnosis are essential, which should get symptomatic treatment according to the condition.

[Key words] piperacillin tazobactam; thrombocytopenia; drug-induced thrombocytopenia

药源性血小板减少症(drug-induced thrombocytopenia, DITP)是指用药后血小板计数(PLT)下降至正常范围以下的疾病^[1]。DITP 通常起病急骤, PLT 往往少于 $20 \times 10^9/L$, 易合并出血, 轻者表现为瘀斑、黏膜出血, 严重者可有黑便、血尿及其他内脏出血症状, 甚至可危及生命。有研究发现, DITP 通常发生在连续接触致敏药物的 5~10 d, 再次暴露于致敏药物, 数小时就会发生严重的血小板减少^[2]。DITP 是非常棘手的临床问题, 因其常见但却难以识别, 缺乏检验指标以确诊, 属于排他性诊断。抗菌药物是常见易致

DITP 的一类药物, 感染疾病患者因抗菌药物诱导 DITP 时, 易被误诊为感染或其他伴发疾病所致血小板减少, 即使怀疑是药物诱导, 因联用药物较多, 难以将之与致敏药物联系起来, 从而延误治疗, 并且可能使患者再次暴露于致敏药物导致更严重的后果。

哌拉西林他唑巴坦是美国胸科学会/感染学会指南推荐为常见严重感染首选抗菌药物之一, 临床应用较广^[3], 作者在临床工作中发现数例可疑哌拉西林他唑巴坦致 DITP 的病例, 但检索国内外文献发现该药致 DITP 仅为少数个案报道, 其机制与高危因素、临

床特点尚不清楚,为临床工作带来困难。因此,本研究采用文献计量学方法对哌拉西林他唑巴坦所致DITP加以研究,了解其一般发生规律及特点,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 通过中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed 数据库收集2018年12月以前发表的以“哌拉西林他唑巴坦致DITP”个案报道及研究性文献。检索关键词为“哌拉西林”“血小板减少”“piperacillin”“thrombocytopenia”。

1.2 方法 检索中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed 数据库中2018年12月以前发表的个案报道及研究性文献,逐篇查阅原文,共纳入23个个例报道,均为哌拉西林他唑巴坦导致的血小板减少。按照《药品不良反应报告和监测管理办法》中因果关系分析评价标准,入选判定为肯定及很可能是哌拉西林他唑巴坦致DITP的病例报道,排除不良反应描述不清楚者、其他原因引起血小板减少者、重复发表者。统计患者性别、年龄、用药原因、用法用量、联合用药、出现药物不良反应(Adverse reactions,ADR)时间、ADR 临床表现及处理与转归等方面的情况,并进行归纳和分析。

2 结 果

2.1 纳入文献的基本特征 共收集到23篇有效文献^[4-26],其中11篇中文文献,12篇英文文献,共23例患者,其中男15例,女8例;年龄26~81岁,平均(61.48±15.09)岁,60岁以上患者占60.87%。23例患者的年龄与性别分布,见表1。

表 1 23 例患者的年龄与性别分布

年龄(岁)	性别(男/女,n)	构成[n(%)]
≤40	2/1	3(13.04)
>40~60	2/4	6(26.09)
>60~80	11/1	12(52.17)
>80	0/2	2(8.70)

2.2 用药原因分布 用药原因以呼吸和消化系统感

染为主,其次为泌尿系统与皮肤软组织感染,23例患者用药原因(其中2例肺部感染分别合并尿路感染、脓毒血症),见表2。

2.3 哌拉西林他唑巴坦用药情况分布 以常规用量4.50 g,每天3次为主,共13例(56.52%);3例(13.04%)为4.50 g 每天4次;另外5.00 g 每天3次、4.50 g 每天2次、3.75 g 每天4次、3.75 g 每天3次、2.25 g 每天3次和2.25 g 每天4次等共7例。在联合用药方面,以是否联用抗微生物药物计,12例合用其他抗微生物药物者,包括抗细菌、抗病毒药物,其中10例合并出血症状,2例出现血小板减少并伴其他血细胞减少或出血症状。联合使用氟康唑、氟喹诺酮类者更易发生DITP,见表3。

表 2 23 例患者用药原因分布

用药原因	感染诊断	构成[n(%)]
呼吸道感染	肺部感染	12(52.17)
消化系统感染	胆囊炎 3 例,腹腔感染 3 例	6(26.09)
泌尿系统感染	尿路感染 2 例,肾盂肾炎 1 例	3(13.04)
皮肤软组织感染	皮肤软组织 2 例,蜂窝织炎 1 例	3(13.04)
循环系统感染	脓毒血症	1(4.35)

表 3 12 例患者联合用药情况分布

药物种类	药物名称	构成[n(%)]
抗真菌药	氟康唑	4(33.33)
喹诺酮类	环丙沙星(1 例),左氧氟沙星(3 例)	4(33.33)
糖肽类	万古霉素	2(16.67)
硝基咪唑	奥硝唑	1(8.33)
抗病毒类	利托那韦+拉米夫定+阿扎那韦	1(8.33)

2.4 DITP 发生时间 血小板减少发生在用药2 d内4例(17.39%);用药后2~<8 d 8例(34.78%);8~14 d 7例(30.43%),>14 d 4例(17.39%)。用药14 d内发生DITP 19例(82.60%)。最早发生时间是用药后11 h,最迟发生在连续用药18 d后(部分患者住院期间间断用药数次,均以第1次发现血小板减少时计算)。

表 4 血小板减少程度与临床表现

PLT(×10 ⁹ /L)	n	仅 PLT 减少 [n(%)]	合并 WBC 和(或) Hb 减少[n(%)]	合并出血情况	
				[n(%)]	临床表现
<10	11	4(36.36)	3(27.27)	6(54.55) ^a	黑便+牙龈出血 1 例,血便 1 例,皮下瘀斑 2 例、手术部位出血 1 例、血尿+皮肤瘀斑 1 例
10~<20	3	2(66.67)	0	1(33.33)	皮下瘀斑
20~<50	3	1(33.33)	1(33.33)	1(33.33)	血尿
50~100	6	2(33.33)	2(33.33)	2(33.33)	血尿+胃出血 1 例,大腿内侧皮下淤血 1 例

^a:其中2例同时出现Hb减少合并出血

2.5 血小板减少程度及临床表现 23 例患者中,仅 PLT 减少者 9 例(39.13%),合并白细胞(WBC)和(或)血红蛋白(Hb)减少者 6 例(26.09%),合并出血症状者 10 例(43.48%)。其中 $PLT < 10 \times 10^9/L$ 者 11 例(47.83%),此类患者 69.57%合并 WBC 和(或)Hb 减少或出血症状; $PLT 10 \times 10^9/L \sim < 20 \times 10^9/L$ 3 例(13.04%); $20 \times 10^9/L \sim < 50 \times 10^9/L$ 3 例(13.04%); $50 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$ 6 例(26.09%),见表 4。与非合并用药相比,合并用药的患者更早发生血小板减少,且下降幅度更重,临床表现无特殊差别,见表 5。

表 5 不同用药导致血小板减少程度与 临床表现[n(%)]			
项目	n	合并用药	非合并用药
发生时间			
<2 d	4	3(75.00)	1(25.00)
2~<8 d	8	7(87.50)	1(12.50)
8~14 d	7	4(57.14)	3(42.86)
>14 d	4	0	4(100.00)
合计	23	14(60.87)	9(39.13)
PLT($\times 10^9/L$)			
<10	10	7(70.00)	3(30.00)
10~<20	3	2(66.67)	1(33.33)
20~<50	3	3(100.0)	0
50~100	5	1(20.00)	4(80.00)
合计	21 ^a	13(61.90)	8(38.10)
临床表现			
仅 PLT 减少	9	8(88.89)	1(11.11)
合并血细胞下降	6	3(50.00)	3(50.00)
合并出血	10	5(50.00)	5(50.00)
合计	25 ^b	15(60.00)	10(40.00)

^a:其中 2 例因无 PLT 基线剔除;^b:其中 2 例同时出现 Hb 减少合并出血

表 7 临床表现与再次使用哌拉西林他唑巴坦的关系						
病例编号	第 1 次			第 2 次		
	发生时间	PLT 最低值($\times 10^9/L$)	临床表现	发生时间	PLT 最低值($\times 10^9/L$)	临床表现
病例 1 ^[13]	11 h	7.00	PLT 减少	19 h	40.00	PLT 减少
病例 2 ^[15]	3 d	13.00	PLT 减少	1 d	16.20	PLT 减少
病例 3 ^[16]	2 d	100.00 ^a	PLT 减少	1 d	5.00	PLT 减少,伴 Hb 减少、血便
病例 4 ^[8]	1 d	69.00	PLT 减少	8 h	7.00	PLT 减少
病例 5 ^[6]	16 d	75.00	PLT 减少	10 d	7.00	PLT 减少,伴血尿、胃出血
病例 6 ^[7]	13 d	45.00	PLT 减少	4 d	71.00	PLT 减少

^a:用药 2 d,PLT 从 $256 \times 10^9/L$ 降至 $100 \times 10^9/L$

3 讨 论

抗菌药物导致的 DITP,因患者本身感染因素,在临床上常被忽略,从而导致延误治疗。哌拉西林他唑巴坦作为常见严重感染首选抗菌药物之一,其导致血小板减少的机制、临床表现尚未明确,作者通过本研究总结归纳哌拉西林他唑巴坦致 DITP 的临床特征。

3.1 哌拉西林他唑巴坦致 DITP 的发生机制 根据相关文献报道,药物可通过非免疫或免疫机制介导 DITP 的发生,大部分药物导致的 DITP 主要机制为

2.6 ADR 临床处置及转归 13 例患者经停经或换药处置(停/换药组)后,PLT 均可恢复至大致正常范围,未造成严重不良事件。10 例患者给予停药或换药+其他对症处置(联合组),如输注血小板,注射促血小板生成素、人免疫球蛋白或糖皮质激素类药物等措施,可加速 PLT 的恢复速度。其中 4 d 内恢复 5 例(21.74%),4~10 d 恢复 14 例(60.87%),>10 d 恢复 4 例(17.39%)。停/换药组 13 例患者中 9 例(69.23%)于 10 d 内恢复,联合组 10 例患者均于 10 d 内恢复(100.00%),见表 6。

表 6 血小板减少的临床处置及恢复时间[n(%)]			
恢复时间	n	停药/换药组(n=13)	联合组(n=10) [*]
<4 d	5	3(23.08)	2(20.00)
4~10 d	14	6(46.15)	8(80.00)
>10 d	4	4(30.77)	0
合计	23	13(56.52)	10(43.48)

2.7 再次使用哌拉西林他唑巴坦致 DITP 情况分布 23 例病例中 6 例在同 1 次住院期间停哌拉西林他唑巴坦后再次给予该药,两次均发生血小板减少。第 1 次发生时间平均为 $(5.91 \pm 6.18)d$,PLT 最低值平均为 $(51.50 \pm 36.65) \times 10^9/L$ 。第 2 次用药较第 1 次普遍更早发生血小板减少,且血小板减少的程度更大,第 2 次发生时间平均为 $(2.85 \pm 3.74)d$,PLT 最低值平均为 $(24.37 \pm 26.32) \times 10^9/L$ 。6 例患者临床表现与再次使用哌拉西林他唑巴坦的关系,见表 7。

免疫介导^[20-21]。青霉素类药物导致 DITP 与半抗原诱导的抗体有关^[22],哌拉西林属于青霉素类药物,其导致 DITP 的病例与相关实验室检查已有相关报道。GEORGE 等^[23]系统回顾 DITP 已发表病例报道,评估 DITP 的临床证据水平,最终确定包括哌拉西林在内的 48 种可导致 DITP 的药物。REESE 等^[27]采用病例报道、实验室检测、不良反应数据库挖掘 3 种方法,鉴定可导致 DITP 的药物,从而建立了 DITP 药物目录。发现哌拉西林同时符合以上 3 种方法,在至少

10 例使用哌拉西林后出现血小板减少的患者血清中检测到药物依赖性血小板抗体。因此,哌拉西林他唑巴坦致 DITP 的机制很可能为免疫机制介导、类似于青霉素半抗原诱导抗体生成导致 DITP 的机制。

3.2 与合并用药的关系 通过表 3、5 可知,合并用药的患者更早发生血小板减少,且下降幅度更重,尤其是联合其他抗微生物药物。本研究中有 12 例合并使用抗微生物药,其中 10 例合并出血症状,2 例合并血细胞减少和出血症状,血小板减少的幅度与出血表现呈正相关。目前引起血小板减少的药物主要有抗凝血药、抗肿瘤药物和免疫抑制剂、抗菌药物、血小板抑制剂、利尿剂、解热镇痛抗炎药、抗癫痫药物、降糖药等^[23,27-28]。因此,临床在使用以上药物时,对于不明原因的血小板减少需要警惕 DITP,尤其是联合使用了以上药物更应注意。

3.3 DITP 与药物用量、用药时间的关系 本研究结果发现,有 82.60% 的患者用药时间在 14 d 之内,其中 2~<8 d 发现 DITP 者占 34.78%,8~14 d 者占 30.43%。与第 1 次用药相比,第 2 次用药发现血小板减少的时间更短,血小板减少的程度更大,临床症状更重,符合免疫机制介导机制。因此,临床在考虑 DITP 时应及时停用所有可疑的药物。

3.4 血小板减少的临床表现与处置转归 由表 4、6 可知,本研究 23 例患者均出现不同程度的血小板减少,伴或不伴 WBC 和(或)Hb 减少,和(或)出血症状。所有病例在怀疑哌拉西林他唑巴坦导致 DITP 后,停用致敏药物,血小板在 1 周左右可恢复至正常或用药前水平。目前对于 DITP 的临床处理,一旦发生疑似药物相关性血小板减少,应立即停用可疑药物,若病情较重,可给予升血小板药物如注射用重组人白细胞介素-11,糖皮质激素或免疫球蛋白,也可输注外源性血小板,以防出现严重出血症状^[29]。

3.5 临床用药建议 本研究建议如下:(1)临床上患者出现其他原因不能解释的严重的血小板减少应考虑 DITP 的可能性,并通过诺氏评估量表和或国家药品不良反应监测中心 ADR 因果关系判断标准,找到可能导致 DITP 的药物。(2)怀疑 DITP 时应立刻停用可疑药物,病情严重者给予其他辅助治疗可加快 PLT 恢复时间。合并其他可导致 DITP 的药物可能会加重 DITP 的发生与严重程度,因此,应尽量减少不必要的联合用药。(3)必要时可通过实验室检测技术如流式细胞术等检测药物依赖性血小板抗体,明确致敏药物。(4)再次使用致敏药物会导致更严重的 DITP。药物依赖性抗血小板抗体可以持续很多年,必须告知患者,如非必要情况,应长期避免使用引起 DITP 的药物。

综上所述,哌拉西林他唑巴坦可通过免疫机制介导 DITP 的发生,一般在用药后 2~14 d 发生,PLT 可减少至 $20 \times 10^9 / L$ 以下,停药后可逐渐恢复正常。高

龄或联用可导致 DITP 的其他抗微生物药物可能是哌拉西林致 DITP 的高危因素,临床在应用哌拉西林他唑巴坦时应注意鉴别其导致的 DITP,及时诊治,以保障患者安全用药。

参考文献

- [1] GEORGE J N, ASTER R H. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009(1): 153-158.
- [2] ARNOLD D M, NAZI I, WARKENTIN T E, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia[J]. Transfus Med Rev, 2013, 27(3): 137-145.
- [3] RUSSELL C D, KOCH O, LAURENSEN I F, et al. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study[J]. J Hosp Infect, 2016, 92(3): 273-279.
- [4] 李祚勇, 吴晓鹏, 王金平, 等. 1 例哌拉西林他唑巴坦致血小板减少的药学监护[J]. 今日药学, 2016, 12(12): 882-884.
- [5] 范春蕾, 董金玲, 李磊, 等. 哌拉西林钠他唑巴坦钠致重症肝病患者贫血加重及血小板减少 3 例[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(3): 170-171.
- [6] 张赞玲, 尹桃. 静脉滴注哌拉西林钠-他唑巴坦钠致白细胞、血小板减少 1 例[J]. 中南药学, 2006, 4(6): 474.
- [7] 黄丽, 罗圣平, 谭秋红. 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致血小板减少 1 例[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(5): 313-314.
- [8] 曹娟, 王春, 范晓红. 哌拉西林/他唑巴坦钠致可逆性血小板减少 1 例报告[J]. 实用老年医学, 2014, 28(9): 792.
- [9] NGUYEN V D, TOURIGNY J F, ROY R, et al. Rapid-onset thrombocytopenia following piperacillin-tazobactam reexposure[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(12): e326-330.
- [10] OLIVERA E, LAKHANI P, WATANAKUNAKORN C. Isolated severe thrombocytopenia and bleeding caused by piperacillin[J]. Scand J Infect Dis, 1992, 24(6): 815-817.
- [11] YAN M T, CHU H Y, CHAU T, et al. Profound thrombocytopenia associated with piperacillin in a hemodialysis patient[J]. Clin Nephrol, 2009, 72(3): 240-243.
- [12] ANAND A, CHAUHAN H K. Piperacillin and vancomycin induced severe thrombocytopenia in a hospitalized patient[J]. Platelets, 2011, 22(4): 294-301.
- [13] UZUN G, ONEM Y, HATİPOĞLU M, et al. Piperacillin/tazobactam-induced neutropenia, thrombocytopenia, and fever during treatment of a diabetic foot infection[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(1): 73-76.
- [14] SHAIK S, KAZI HASEEB A, ENDER P T. Rapid-onset piperacillin-tazobactam induced thrombocytopenia[J]. J Pharm Pract, 2015, 28(2): 204-206.
- [15] MACWILLIAM J L, MISTRY R, FLOYD M S, et al. Piperacillin/tazobactam induced thrombocytopenia-a delayed response[J]. BMJ Case Rep, 2012(2012): 9. (下转第 3000 页)

- 点及临床意义[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 31(3): 201-209.
- [29] DURANTON F, LUNDIN U, GAYRARD N, et al. Plasma and urinary amino acid metabolomic profiling in patients with different levels of kidney function[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(1): 37-45.
- [30] KIMURA T, HAMASE K, MIYOSHI Y, et al. Chiral amino acid metabolomics for novel biomarker screening in the prognosis of chronic kidney disease[J]. Sci Rep, 2016(6): 26137.
- [31] TAVARES G, VENTURINI G, PADILHA K, et al. 1,5-Anhydroglucitol predicts CKD progression in macroalbuminuric diabetic kidney disease: results from non-targeted metabolomics[J]. Metabolomics, 2018, 14(4): 39-48.
- [32] SOLINI A, MANCA M L, PENNO G, et al. Prediction of Declining Renal Function and Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes by Metabolomics[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2): 696-704.
- [33] KANG H M, AHN S H, CHOI P, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development[J]. Nat Med, 2015, 21(1): 37-46.
- [34] NIEWCZAS M A, SIRICH T L, MATHEW A V, et al. Uremic solutes and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes: metabolomic study[J]. Kidney Int, 2014, 85(5): 1214-1224.
- [35] PENA M J, LAMBERS HEERSPIK H J, HELLEMONS M E, et al. Urine and plasma metabolites predict the development of diabetic nephropathy in individuals with Type 2 diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2014, 31(9): 1138-1147.
- [36] NIEWCZAS M A, MATHEW A V, CROALL S, et al. Circulating modified metabolites and a risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and chronic kidney disease[J]. Diabetes Care, 2017, 40(3): 383-390.
- [37] WANG M, CHEN L, LIU D, et al. Metabolomics highlights pharmacological bioactivity and biochemical mechanism of traditional Chinese medicine[J]. Chem Biol Interact, 2017, 273: 133-141.
- [38] MEN L H, PI Z F, ZHOU Y, et al. Metabolomics insights into diabetes nephropathy and protective effects of Radix Scutellariae on rats using ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Rsc Advances, 2017, 7(27): 16494-16504.
- [39] 胡兰, 肖智博, 吕富荣, 代谢组学在相关妇科肿瘤中的发展及应用[J]. 重庆医学, 2015, 44(34): 4857-4860.
- [40] MIRZOYAN K, KLAVINS K, KOAL T, et al. Increased urine acylcarnitines in diabetic ApoE^{-/-} mice: Hydroxytetradecadienoylcarnitine (C14: 2-OH) reflects diabetic nephropathy in a context of hyperlipidemia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 487(1): 109-115.
- [41] SAS K M, KAYAMPILLY P, BYUN J, et al. Tissue-specific metabolic reprogramming drives nutrient flux in diabetic complications[J]. JCI Insight, 2016, 1(15): e86976.
- (收稿日期: 2019-01-06 修回日期: 2019-04-12)
-
- (上接第 2991 页)
- [16] CHEN H, FAN Z, GUO F, et al. Tazobactam and piperacillin-induced thrombocytopenia: a case report[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(4): 1223-1226.
- [17] BOYCE K, BRAR H, STABLER S N. Piperacillin/tazobactam-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41(6): 730-732.
- [18] 解沛涛, 汪震. 临床药师参与处理 1 例哌拉西林钠他唑巴坦钠引起的血小板减少症患者的分析[J]. 上海医药, 2017, 38(15): 71-74.
- [19] 张传洲, 陈杰, 魏丽娜, 等. 哌拉西林钠他唑巴坦钠致重度血小板减少 1 例[J]. 药品评价, 2017, 14(22): 59-61.
- [20] 都丽萍, 梅丹. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(6): 414-419.
- [21] BOUGIE D W, WILKER P R, ASTER R H. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both "drug-dependent" and "drug-specific" antibodies[J]. Blood, 2006, 108(3): 922-927.
- [22] ARNOLD D M, NAZI I, WARKENTIN T E, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia[J]. Transfus Med Rev, 2013, 27(3): 137-145.
- [23] GEORGE J N, RASKOB G E, SHAH S R, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports[J]. Ann Intern Med, 1998, 129(11): 886-890.
- [24] 曹新丽, 李琦晖. 哌拉西林/他唑巴坦致尿毒症患者血小板急剧减少 1 例[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(17): 2682-2683.
- [25] 凡炼炼, 白凤芝, 焦林英. 老年肺内感染伴药源性血小板减少 1 例[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(9): 1650-1651.
- [26] 鄢由秦. 重症支气管扩张患者静脉滴注哌拉西林/他唑巴坦致血小板急剧下降一例报告[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(24): 145.
- [27] REESE J A, LI X, HAUBEN M, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods[J]. Blood, 2010, 116(12): 2127-2133.
- [28] ARNOLD D M, KUKASWADIA S, NAZI I, et al. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(1): 169-176.
- [29] 赵娟, 杨远荣. 抗菌药物致血小板减少文献分析[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 2025-2030.
- (收稿日期: 2019-01-04 修回日期: 2019-04-10)