

# 哌拉西林/他唑巴坦钠致骨髓抑制 25 例回顾分析

郑茹萍 林惠娥 黄鑫涛 甘惠贞

(中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院药学科 福建泉州 362000)

**摘要 目的:**探讨哌拉西林/他唑巴坦钠(TZP)致骨髓抑制的临床特征,为提高用药安全提供参考。**方法:**收集 2014~2019 年我院 TZP 致骨髓抑制的 25 例患者进行回顾性分析,对患者的性别、年龄、感染类型、TZP 使用情况、骨髓抑制临床表现、外周血象指标变化等进行统计分析,并根据同期医院 TZP 使用病例数计算 ADR 发生率。**结果:**6 年内我院 TZP 致骨髓抑制发生率为 0.93%,ADR 病例以年轻和老年男性为主。TZP 致骨髓抑制的平均累积剂量为(206.01±107.82)g,累积剂量集中在 100~300 g(15 例);出现骨髓抑制的平均时间为(15.56±6.37)d,时间分布以 8~28 d 为主。TZP 治疗后外周血 WBC、N 和 Plt 值在停药前均明显低于给药前,停药 1~7 d 内有明显回升( $P<0.05$ );而停药前 Hb 水平下降不明显( $P>0.05$ ),但在停药 7 d 后才有明显回升( $P<0.05$ )。25 例骨髓抑制的严重程度分级:Ⅰ级 2 例,Ⅱ级 6 例,Ⅲ级 12 例,Ⅳ级 5 例;Ⅲ级发生率最高为 0.45%,而Ⅳ级发生率也有 0.19%。细胞减少表现以单系 WBC 减少和二系细胞(WBC+Plt 或 Hb)减少为主,三系同时减少较罕见,发生率为 0.07%。**结论:**TZP 致骨髓抑制是可逆的,但后果可能很严重,应引起临床的重视。TZP 治疗时间超过 7 d,累积剂量超过 100 g 时骨髓抑制的风险明显增加。

**关键词** 哌拉西林/他唑巴坦钠;骨髓抑制;药品不良反应;回顾性分析

中图分类号:R978.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)01-0029-04

## Retrospective Analysis of 25 Cases of Myelosuppression Induced by Piperacillin/Tazobactam

Zheng Ruping, Lin Huie, Huang Xintao, Gan Huizhen

Department of Pharmacy, No. 910 Hospital of Joint Logistics Support Force, Quanzhou 362000, Fujian, China

**ABSTRACT Objective:** To explore the clinical characteristics of piperacillin/tazobactam (TZP) induced myelosuppression, and to provide a reference for improving medication safety. **Methods:** A total of 25 patients with myelosuppression induced by TZP in our hospital from January 2014 to December 2019 were collected for retrospective analysis. The gender, age, infection type, TZP medication, marrow suppression clinical manifestations, and peripheral blood indicators were statistically analyzed, and the incidence of adverse drug reaction (ADR) was calculated according to the number of TZP cases in the hospital during the same period. **Results:** The incidence of myelosuppression induced by TZP in our hospital was only 0.93% in 6 years, mainly young and old men. The average cumulative dose of marrow suppression induced by TZP was (206.01±107.82) g, and the cumulative dose was concentrated in the range of 100-300 g. The average time of occurrence of bone marrow suppression was (15.56±6.37) d, and the time distribution was mainly 8-28 days. After TZP treatment, peripheral blood WBC, N and Plt were significantly lower than before, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). However, the Hb did not decrease more significantly than before, and the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). Within 7 days after withdrawal, WBC, N and Plt were higher than before, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). However, more than 7 days after withdrawal, Hb was significantly higher than before, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). In terms of severity, the incidence of grade III myelosuppression was highest at 0.45%, while the incidence of severe grade IV myelosuppression was still 0.19%. The performance of cells was mainly reduced by single lineage WBC and decreased by two lineage cells (WBC+Plt or Hb), while simultaneous decrease of three line cells was rare, with an incidence rate of only 0.07%. **Conclusion:** The myelosuppression caused by TZP is reversible, but the consequences may be very serious. This adverse reaction should cause clinical attention. TZP treatment duration over 7 days and cumulative dose over 100 g significantly increased the risk of bone marrow suppression.

**KEY WORDS** Piperacillin/tazobactam; Myelosuppression; Adverse drug reactions; Retrospective analysis

哌拉西林钠/他唑巴坦(piperacillin/tazobactam, TZP)是由哌拉西林钠和他唑巴坦以 8:1 的比例配

伍而成的青霉素类+β-内酰胺酶抑制药复合制剂,对大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、肠球菌、金黄色葡萄球菌等均有较强抗菌活性,且能抑制β-内酰胺酶的活性,对产超广谱β内酰胺酶(extended spectrum β-lactamases, ESBLs)的革兰阴性杆菌特别有效,还有部分抗厌氧菌作用,临床广泛用于败血症、社区/医院获得性肺炎、泌尿系感染和腔内感染的治疗<sup>[1,2]</sup>。

近年来随着TZP的使用增加,国内外对于该药引起严重骨髓抑制的病例报道也逐渐增多<sup>[3~8]</sup>,该药的血液系统安全性需引起足够关注。本文采用回顾性分析方法,收集我院2014~2019年TZP导致骨髓抑制的病例资料,对临床特征进行分析,总结发生骨髓抑制的特点,为临床安全使用TZP提供参考,报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

提取我院2014年1月~2019年12月上报至全军药品不良反应监测中心的TZP(美国惠氏制药,规格:每支4.5g)致骨髓抑制不良反应(adverse drug reaction, ADR)报告25例。并应用医院信息管理系统(HIS)调取我院同期使用TZP的住院病例,排除既往血液病史及出现过类似ADR者,以及合用其他影响血象的药物(部分抗菌药、抗肿瘤药和免疫抑制药等)的患者,共纳入病例2680例。

#### 1.2 诊断标准

骨髓抑制程度根据《临床肿瘤内科手册》中引述的WHO标准<sup>[9]</sup>分为0~Ⅳ级:0级:WBC≥4.0×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N≥2.0×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,Hb≥110g·L<sup>-1</sup>,Plt≥100×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>;Ⅰ级:WBC(3.0~3.9)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N(1.5~1.9)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,Hb(95~100)g·L<sup>-1</sup>,Plt(75~99)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>;Ⅱ级:WBC(2.0~2.9)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N(1.0~1.4)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,Hb(80~94)g·L<sup>-1</sup>,Plt(50~74)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>;Ⅲ级:WBC(1.0~1.9)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N(0.5~0.9)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,Hb(65~79)g·L<sup>-1</sup>,Plt(25~49)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>;Ⅳ级:WBC(0~0.9)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N(0~0.4)×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,Hb<65g·L<sup>-1</sup>,Plt<25×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>。骨髓象检查符合骨髓抑制的表现<sup>[10]</sup>。

#### 1.3 数据提取与观察指标

提取25例ADR病例的数据资料,包括患者性别、年龄、感染类型、累积剂量、治疗时间、治疗前及停药前后外周血WBC、N、Hb和Plt等血常规指标。评估病例骨髓移植严重程度及细胞减少的表现,计

算不同类型患者骨髓抑制发生率。

#### 1.4 ADR 关联性评价

参照文献[11]的分级方法,分为6级:肯定:用药及反应发生时间顺序合理,停药以后反应停止,或迅速减轻或好转;再次使用,反应再现,并可能明显加重;很可能:无重复用药史,余同“肯定”;可能:用药与反应发生时间关系密切,有文献佐证;可能无关:ADR与用药时间的相关性不密切,反应表现与已知该药ADR不吻合,原患疾病发展同样可能有类似的临床表现;待评价:报表内容填写不齐全,等待补充后再评价,或因果关系难以定论,缺乏文献资料佐证;无法评价:报表缺项太多,因果关系难以定论,资料又无法补充。

将评价结果为肯定、很可能、可能的ADR病例纳入研究。

#### 1.5 统计学方法

应用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后及停药后的比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 ADR 病例的性别、年龄分布及其发生率

6年内,2680例使用TZP的住院患者中出现骨髓抑制病例25例,发生率为0.93%。其中男15例,女10例,发生率分别为1.31%和0.77%。患者以30岁以下及60岁以上者居多。不同年龄、性别的TZP致骨髓抑制患者分布情况及其发生率见表1。

表1 不同年龄、性别的TZP致骨髓抑制患者分布情况及其发生率

年龄(岁)	性别	总例数(n)	发生 ADR 例数(n)	构成比(%)	发生率(%)
<20	男	128	5	20.0	3.91
	女	74	2	8.0	2.70
20~29	男	212	3	12.0	1.42
	女	248	2	8.0	0.81
30~39	男	166	0	0	0
	女	121	0	0	0
40~49	男	181	0	0	0
	女	225	0	0	0
50~59	男	233	1	4.0	0.43
	女	101	1	4.0	0.99
60~69	男	221	3	12.0	1.36
	女	308	3	12.0	0.97
>70	男	236	3	12.0	1.27
	女	226	2	8.0	0.88
合计		2680	25	100.0	0.93

#### 2.2 ADR 病例的感染类型分布

25例患者多使用TZP治疗血流感染、肺部感染

和腹腔感染。具体分布见表2。

表2 TZP 致骨髓抑制患者的感染类型分布

感染类型	例数(n)	构成比(%)
血流感染	6	24.0
肺部感染	5	20.0
腹腔感染	4	16.0
骨与关节感染	3	12.0
胆道感染	3	12.0
尿路感染	2	8.0
皮肤及软组织感染	2	8.0
合计	25	100.0

### 2.3 TZP 的累积剂量和治疗到出现 ADR 的时间

25 例患者使用 TZP 致出现骨髓抑制的平均累积剂量为(206.01±107.82)g,其中累积剂量 100~300 g 的 15 例,高于<100 g 和>300 g 的病例。见表3。

表3 25 例患者使用 TZP 致骨髓抑制的累积剂量

累积剂量(g)	例数(n)	构成比(%)
<100	5	20.0
100~200	8	32.0
201~300	7	28.0
>300	5	20.0
合计	25	100.0

25 例患者使用 TZP 致出现骨髓抑制的平均时间为(15.56±6.37)d,其中 2 例患者为 1~7 d,10 例为 8~14 d,11 例为 14~28 d,另有 2 例>28 d。

### 2.4 骨髓抑制临床表现

25 例患者使用 TZP 治疗后,外周血 WBC、N 和 Plt 值在停药前均明显低于给药前水平,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而 Hb 值停药前下降不明显( $P>0.05$ )。停药后 1~7 d 内,患者 WBC、N 和 Plt 值均较停药前明显升高( $P<0.05$ )。而 Hb 水平在停药 7 d 后才有明显回升( $P<0.05$ )。见表4。

25 例患者的骨髓抑制严重程度分级结果: I 级 2 例, II 级 6 例, III 级 12 例, IV 级 5 例,发生率分别为 0.07%, 0.22%, 0.45%, 0.19%。患者细胞减少的表现:单系(WBC)减少 6 例(发生率 0.22%),单系(Plt)减少 2 例(发生率 0.07%);两系(WBC+Plt)同时减少 9 例(发生率 0.34%);二系(WBC+

Hb)同时减少 6 例(发生率 0.22%);三系(WBC+Hb+Plt)同时减少 2 例(发生率 0.07%)。

### 2.5 ADR 关联性评价

25 例患者中,20 例报道了使用 TZP 累积剂量超过 100 g,且停药后症状好转,此后未再使用 TZP,症状未再出现,故评价为“很可能”。其余 5 例患者累积剂量低于 100 g,停药后症状未见好转,考虑低剂量下文献少有报道骨髓抑制等原因评价为“可能”。

## 3 讨论

TZP 具有广谱抗菌和抑制  $\beta$ -内酰胺酶的双重特征,常用于治疗革兰阴性菌(特别是铜绿假单胞菌)为主的感染,以及产酶菌、厌氧菌及其混合感染。哌拉西林属酰胺基类青霉素,具有广谱、高活性等特点,但其耐药情况日趋严重。他唑巴坦是舒巴坦的衍生物,能够有效抑制各种质粒介导的  $\beta$ -内酰胺酶。因此 TZP 尤其适用于对敏感的产  $\beta$ -内酰胺酶细菌引起的中、重度感染的治疗<sup>[12]</sup>,受到临床医生的青睐,使用量逐年增加。

TZP 药品说明书记载的常见 ADR 包括头痛、恶心、呕吐、腹痛、皮疹、瘙痒等,血液系统 ADR 中以 Plt 减少较常见( $1\% \leq$ 发生率 $<10\%$ ),WBC 减少较少见( $0.1\% \leq$ 发生率 $<1\%$ ),全血细胞减少为非常罕见(频率未知)。国内外文献报道显示,单系 WBC 减少或 Plt 减少并不少见,但二系和三系减少的严重骨髓抑制并不多见,以个例报道为主<sup>[13]</sup>。本文结果提示,TZP 所致血象异常发生率:全血细胞减少 $<0.1\%$ 属于罕见,二系减少 $\geq 0.1\%$ 和 $<1\%$ 属于少见,WBC 减少属于少见,与说明书相符,而 Plt 减少 $<0.1\%$ 属于罕见,低于说明书标注的范围。这可能与 ADR 上报的自发性以及 Plt 减少的混淆因素较多有关。TZP 致骨髓抑制的机制目前尚不明确,可能原因:① $\beta$ -内酰胺类对髓细胞前体直接毒性作用引起骨髓抑制或免疫介导,从而破坏骨髓造血前体细胞或外周血中性粒细胞,导致白细胞下降<sup>[14]</sup>;②由抗青霉素 IgG 介导的溶血性贫血和血小板减少症<sup>[15]</sup>;

表4 25 例 TZP 致骨髓抑制患者不同时期外周血常规指标变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

血常规指标	给药前	停药前	停药后		
			1~3 d	4~7 d	>7 d
WBC( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	14.25±4.49	2.08±1.70 <sup>a</sup>	3.91±1.57 <sup>b</sup>	4.92±0.89 <sup>b</sup>	5.75±1.08 <sup>b</sup>
N( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	11.38±4.08	1.22±1.31 <sup>a</sup>	2.54±1.14 <sup>b</sup>	3.72±0.91 <sup>b</sup>	4.40±1.13 <sup>b</sup>
Hb(g·L <sup>-1</sup> )	116.12±27.91	113.16±14.56	115.92±21.82	116.92±23.04	130.40±10.50 <sup>b</sup>
Plt( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	132.28±3.95	88.92±43.09 <sup>a</sup>	107.76±31.89 <sup>b</sup>	124.48±24.61 <sup>b</sup>	138.96±10.57 <sup>b</sup>

注:与给药前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与停药前比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

③药物过敏引起的过敏性粒细胞减少症<sup>[16]</sup>;④药物作为一种半抗原,在敏感者体内与蛋白结合形成抗原,刺激机体产生抗白细胞抗体,导致白细胞破坏或溶解,使白细胞减少<sup>[17]</sup>。

本文结果显示,我院 2014~2019 年 TZP 致骨髓抑制发生率为 0.93%,25 例骨髓抑制患者中男性多于女性,年龄主要集中在 30 岁以下及 60 岁以上,与国外文献报道年轻或老年男性患者居多的情况相符<sup>[6,18]</sup>。TZP 治疗血流感染、肺部感染和腹腔感染时易出现骨髓抑制,可能与上述患者的感染较严重、发展迅速、机体抵抗力下降有关,故出现不良反应的概率可能随之增加。另据国内外文献报道<sup>[19,20]</sup>,TZP 致骨髓抑制的治疗时间大多超过于 10 d,累积剂量大于 150 g。本文结果也显示,当 TZP 治疗时间超过 7 d,累积剂量超过 100 g 时患者出现骨髓抑制明显增多。比较患者外周血象变化,发现 WBC、N 和 Plt 值在 TZP 给药后均有明显下降,但停药 7 d 内均可恢复。而 Hb 水平因红细胞平均生存时间较长,治疗前后下降不显著,但恢复则较慢,停药 7 d 后才恢复正常。从严重程度看,患者Ⅲ级骨髓抑制发生率最高为 0.45%,而严重的Ⅳ级骨髓抑制发生率仍有 0.19%,提示该 ADR 应引起重视,否则可能出现严重后果。细胞减少表现以单系 WBC 减少和二系(WBC+ Plt 或 Hb)减少为主,三系同时减少罕见。

综上所述,TZP 致骨髓抑制是可逆的,但后果可能很严重,仍需引起临床重视,用药期间应定期监测血常规,尤其是疗程较长(>7 d)和累积剂量较高(>100 g)的患者。一旦发现骨髓抑制 ADR 应及时停药并采取应对措施,以免发生严重后果。

参 考 文 献

- 1 王从容. 29 例由注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠引起药物热的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(22):2334-2337
- 2 翟静,李向欣,赵鹏程. 人免疫球蛋白联合哌拉西林钠/他唑巴坦钠治疗重症肺部感染的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8):1954-1959
- 3 孙海雁. 哌拉西林钠/他唑巴坦钠致急性骨髓抑制[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(1):55-57
- 4 苏志德,王光芳,王有森. 哌拉西林/他唑巴坦钠致严重骨髓抑制 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(9):864
- 5 El Salem S, Elawad S, Ahmed A, et al. A case of probable piperacillin/tazobactam-induced bone marrow suppression in

- a pregnant woman[J]. Eur J Hosp Pharm, 2019, 26(3):170-172
- 6 Kumar A, Choudhuri G, Aggarwal R. Piperacillin induced bone marrow suppression: a case report [J]. BMC Clin Pharmacol, 2003, 3(1):2
- 7 Lee KW, Chow KM, Chan NP, et al. Piperacillin/tazobactam induced myelosuppression[J]. J Clin Med Res, 2009, 1(1):53-55
- 8 He ZF, Wu XA, Wang YP, et al. Severe bone marrow suppression and hepatic dysfunction caused by piperacillin/tazobactam[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(11):885-887
- 9 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 142
- 10 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京:科学出版社, 2007:1-176
- 11 郭代红,张晓东,刘饭阳. 医疗机构药物安全性监测 [M]. 北京:人民军医出版社, 2010: 86-87
- 12 Ciarambino T, Giannico OV, Campanile A, et al. Acute kidney injury and vancomycin/piperacillin/tazobactam in adult patients: a systematic review[J]. Intern Emerg Med, 2020, 15(2):327-331
- 13 杨媛,张威,毛璐,等. 哌拉西林钠/他唑巴坦钠致白细胞减少的临床特征分析[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(7):550-552
- 14 米佳丽,张兴,袁琳. 头孢曲松联合青霉素致白细胞减少症 1 例[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(9):862-863
- 15 Scheetz MH, McKoy JM, Parada JP, et al. Systematic review of piperacillin-induced neutropenia [J]. Drug Saf, 2007, 30(4):295-306
- 16 张建华. 老年人临床抗生素的应用[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(2):126-127
- 17 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
- 18 Khan FY. Severe neutropenia secondary to piperacillin/tazobactam therapy[J]. Indian J Pharmacol, 2005, 37(3):192-193
- 19 何忠芳,郑茂华,武新安,等. 哌拉西林钠/他唑巴坦钠致白细胞减少[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(5):308-309
- 20 Maulidi H, Godambe S, Chow P. Suspected drug reaction with piperacillin/tazobactam, in a premature infant[J]. Br J Clin Pharmacol, 2008, 65(6):971-972

(2020-05-13 收稿 2020-09-18 修回)