

Compr Canc Netw, 2018, 16 (5S): 594-596

9 Mitropoulou G, Daccord C, Sauty A, et al. Immunotherapy-induced airway disease: A new pattern of lung toxicity of immune checkpoint inhibitors [J]. Respiration, 2020, 99 (2):181-186

10 Larsen BT, Chae JM, Dixit AS, et al. Clinical and histopathologic features of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43 (10):1331-1340

11 Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17 (12): 1464-1472

12 Asher N, Marom EM, Ben-Betzalel G, et al. Recurrent pneumonitis in patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Oncologist,2019,24(5):640-647

(2021-03-30 收稿 2021-08-31 修回)

# 注射用美罗培南致血小板极度增多 1 例

甘惠贞 陈巧辉 陈德志 许燕玉 王佳坤

(中国人民解放军第九一〇医院药剂科 福建泉州 362000)

**关键词** 美罗培南;血小板增多;药品不良反应

**中图分类号:**R978 **文献标识码:**B

**文章编号:**1005-0698(2021)11-0780-02

**DOI:**10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.014

## 1 病例资料

患者,男,38岁。因“外伤致腹痛、伤口出血 2 h”于 2020 年 9 月 24 日收入我院普外科,诊断:①腹部开放性损伤;胃破裂? 肠破裂? 胰腺破裂? 腹腔异物残留,腹腔内脏器损伤待排;②急性弥漫性腹膜炎;③胸部开放性损伤;左侧肋骨多发骨折、双肺挫伤,其他脏器损伤待排;④脂肪肝。患者既往体健,否认肝炎、结核等传染病史,否认“高血压病、糖尿病、心脏病”等病史,否认手术史,否认其他外伤史,否认药物、食物过敏史,否认家族遗传疾病史。入院体检:T 36.9℃,P 83 次/min,R 21 次/min,BP 149/95 mmHg;发育正常,营养良好,痛苦面容,平卧位入科,神志清楚,言语清晰,对答切题,查体合作。左胸下前壁近肋弓处一长约 8 cm 横行伤口,可见肋骨外露,并可见骨折,切口重度污染,可见渗血,深达腹腔。左后背部局部皮肤稍隆起,可触及一异物,未穿出皮肤。腹部呈肥胖体型,未见胃肠型及蠕动波,腹壁静脉无曲张,腹肌紧;全腹部

压痛、反跳痛,以上腹部明显;全腹未触及异常包块,肝脾肋下未触及,移动性浊音阴性,肠鸣音未闻及。CT 提示:左下胸及左上腹联合损伤,并腹腔内空腔脏器穿孔改变;左前下胸壁肋骨骨折,左侧胸腔积液。血常规:WBC  $27 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 80.50%,RBC  $5.21 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ,Plt  $363 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

初步诊断患者胃破裂可能性大,且腹腔异物残留。9 月 24 日 21:45 在全麻下行剖腹探查术+腹腔金属异物取出+胃破裂修补+左肝破裂修补+空肠造瘘+左胸壁清创缝合术。手术时间 4 h,术后返回 ICU 病房进一步监护、治疗。术后诊断:①左胸前壁、左肝、胃体贯通伤;腹腔异物残留;②急性弥漫性腹膜炎;③胸部开放性损伤;左侧肋骨多发骨折、双肺挫伤;④脂肪肝。9 月 25 日予注射用头孢米诺钠 2.0 g, ivd, q8h 抗感染;注射用泮托拉唑 40 mg, ivd, bid 预防应激性溃疡;吸入用乙酰半胱氨酸溶液 0.3 g+硫酸特布他林雾化液 2 ml+吸入用布地奈德混悬液 2 ml, 雾化吸入, q8h 祛痰;盐酸氨溴索注射液 30 mg, iv, bid 祛痰;肠外营养注射液 20.72 g+丙氨酰谷氨酰胺注射液 20 g, ivd, qd 肠外营养支持;钠钾镁钙葡萄糖注射液 1 000 ml, ivd, qd 补液治疗等。9 月 26 日复查血常规:WBC  $15.36 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 79.74%,Plt  $289 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,PCT  $32.11 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ;患者间断发热,血培养未报结果。9 月 26 日医嘱停用头孢米诺钠,给予注射用美罗培南[住友制药(苏州)有限公司,批号:2431C] 1.0 g+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, q8h 抗感染;并给予枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 0.5 g, po, q12h;双歧杆菌乳杆菌三联活菌片 2 g, po, q8h 调节肠道菌群。10 月 2 日体检:T 36.9℃,P 78 次/min,R 20 次/min,BP 127/69 mmHg;血常规:WBC  $14.32 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 81.5%,Plt  $408 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,PCT  $3.172 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。医嘱维持当前治疗方案,同时加用低分子肝素钠 3 200 IU, ih, qd 预防血栓形成。10 月 5 日,复查血常规:WBC  $15.71 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 80.10%,Plt  $609 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,PCT  $0.411 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。停用乙酰半胱氨酸溶液、特布他林、布地奈德雾化。停用泮托拉唑,给予埃索美拉唑肠溶胶囊 20 mg, po, q12h。10 月 9 日,患者 T 36.8℃,P 97 次/min,R 20 次/min,BP 128/68 mmHg;血常规:WBC  $14.08 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 73.24%,Plt  $897 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。10 月 12 日,复查血常规:WBC  $13.33 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 74.10%,Plt  $1 280 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,PCT  $0.173 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。患者感染症状控制明显,但 Plt 持续升高,虽无明显血栓发生。医嘱加用双嘧达莫片 50 mg, po, q8h 抗血小板;停用美罗培南。10 月 14 日复查血常规:WBC  $11.56 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 60.64%,Plt  $1 050 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。10 月 19 日,WBC  $9.59 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 61.80%,Plt  $718 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。10 月 23 日,WBC  $8.35 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 56.60%,Plt  $574 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。患者出院,继续服用双嘧达莫片。1 周后门门诊复查血常规:WBC  $10.77 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 52.76%,Plt  $399 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

## 2 讨论

血小板增多症可分为原发性血小板增多症及继发性血小板增多症。原发性血小板增多常见于骨髓增生性疾病等,继发性血小板增多症则多由急性感染、恶性肿瘤、溶血、脾切除、药物等导致<sup>[1]</sup>。患者入院手术及术后第2天开始使用美罗培南,术后第6天监测Plt正常;在使用美罗培南6d后Plt开始上升,并且呈进行性增加升高,使用美罗培南第16天,Plt升至 $1\ 280\times 10^9\cdot L^{-1}$ 。第17天停用美罗培南后,Plt开始下降,第27天降至 $574\times 10^9\cdot L^{-1}$ 。文献报道,严重感染导致血小板增多发生于儿童人群,且随着感染的控制病情好转而逐渐降低<sup>[2]</sup>。该患者本身无骨髓增生性疾病史,病情逐步好转,体温及相关感染指标降至正常时,Plt仍进行性升高。因此血小板增加与外伤应激及感染无明显关系,与使用美罗培南存在明确时间相关性。术后合并治疗使用的其他药物,如头孢米诺钠、泮托拉唑、乙酰半胱氨酸、特布他林、布地奈德等药品说明书中无血小板增多的不良反应记载。美罗培南致血小板增多有文献报道<sup>[1-4]</sup>。依据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》的药品不良反应关联性判断标准<sup>[5]</sup>,关联性评价结果为“很可能”。

美罗培南主要用于治疗多重耐药菌感染和重症感染,主要不良反应有皮疹、发热、腹泻、肝酶升高,也可引起癫痫<sup>[6]</sup>、嗜酸粒细胞增多或血小板减少等。近几年,国内外也报道了碳青霉烯类抗菌药物引起血小板增多的案例<sup>[1-4,7-10]</sup>,但导致血小板极度增多( $Plt>1\ 000\times 10^9\cdot L^{-1}$ )<sup>[11]</sup>的现象极少,尚未见在成人中有报道。肖兰等<sup>[12]</sup>报道了1例2岁10个月的儿童使用亚胺培南/西司他丁钠治疗左肺大叶性肺炎,导致血小板极度增多( $Plt\ 1\ 349\times 10^9\cdot L^{-1}$ )。吴海燕等<sup>[11]</sup>报道了1例6个月患儿使用美罗培南治疗婴儿脑膜炎引起极度血小板增多症( $Plt\ 1\ 038\times 10^9\cdot L^{-1}$ )。美罗培南致血小板增多的发生机制尚未明确,国内外尚未见有文献<sup>[3,4]</sup>研究,临床仅表现为Plt升高,极少引起血栓性并发症,一般患者都能耐受<sup>[13,14]</sup>。但血小板极度增多可能导致血栓栓塞或出血症状,严重者可危及生命<sup>[1,11]</sup>,应及时停药或减量并进行抗凝对症处理。

本例患者,在使用美罗培南抗感染治疗时出现了血小板极度增多( $Plt\ 1\ 280\times 10^9\cdot L^{-1}$ ),提醒临床在监测美罗培南相关血小板不良反应时,除了关注儿童<sup>[15]</sup>、老年人、肾功能不全及缺铁性贫血患者<sup>[16]</sup>外,对其他人群也应引起重视,及时发现异常,尽早减量或停药,对症处理,确保患者用药安全。

### 参 考 文 献

1 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
- 2 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
- 3 李园园,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
- 4 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,2018,5(19):181,184
- 5 原国家卫生部.药品不良反应报告与监测管理办法[S].卫生部令第81号.2011
- 6 张丽琼,杨炳所,盛长城.1例美罗培南导致癫痫样反应的病例分析[J].中国执业药师,2016,13(11):53-56
- 7 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
- 8 李永胜,陈伟,周璇,等.比阿培南致继发性血小板增多症病例报告并文献复习[J].内科急危重症杂志,2014,20(6):394-395
- 9 Docobo RA, Bukhari S, Baloch ZQ. Ertapenem-induced thrombocytosis[J]. Cureus,2017,9(5):e1263
- 10 黄亭,张静,刘源,等.亚胺培南西司他丁钠致血小板增多1例[J].中南药学,2019,17(10):1803-1804
- 11 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
- 12 肖兰,杨明莉.亚胺培南-西司他丁钠致继发性血小板增多症[J].药物不良反应杂志,2009,11(6):443-444
- 13 Lin YF, Yang CH, Sindy H, et al. Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics[J]. Clin Infect Dis, 2014,58(10):1377-1385
- 14 Khan MU, Yousuf RI, Shoaib MH. 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
- 15 盛伟武,高春彪.170例儿童继发性血小板增多症发病情况分析[J].国际检验医学杂志,2016,37(17):2416-2417,2420
- 16 Toblli JE, Di Gennaro F. Switching patients with non-dialysis chronic kidney disease from oral iron to intravenous ferric-carboxymaltose: Effects on erythropoiesis-stimulating agent-requirements, costs, hemoglobin and iron status[J]. PLoS One,2015,10(4):e0125528

(2021-03-21 收稿 2021-08-02 修回)