

· 实践与交流 ·

哌拉西林他唑巴坦联合伏立康唑致重度血小板骤降 1 例



王金明^{1,2}, 李雪燕³

1. 台州市立医院/台州学院附属市立医院药剂科 (浙江台州 318000)
2. 台州学院医学院 (浙江台州 318000)
3. 玉环市中医院药剂科 (浙江玉环 317600)

【摘要】 1 例 73 岁男性患者因慢性阻塞性肺疾病伴有急性下呼吸道感染, 给予哌拉西林他唑巴坦 4.5 g, ivd, q8h 抗感染治疗, 治疗 1 周后仍咳嗽咳痰, 支气管镜下见大量分泌物, 宏基因组测序结果提示烟曲霉阳性, 考虑合并肺曲霉菌病, 加用伏立康唑片 200 mg, po, bid。治疗 4 d 后患者血小板计数 (Plt) 急剧下降至 $8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 考虑与哌拉西林他唑巴坦、伏立康唑有关, 遂停用相关药物, 经输注血小板及药物对症治疗后, 患者 Plt 逐渐恢复。采用 Naranjo's 评估量表进行关联性评价, 结果为“可能有关”。该病例提示临床对于合并用药复杂的老年患者, 使用哌拉西林他唑巴坦时需特别注意药物联用风险, 警惕严重血小板减少的发生。一旦发生, 需立即评估, 必要时停用可能引起血小板减少的药物并进行对症治疗, 以确保用药安全。

【关键词】 哌拉西林他唑巴坦; 伏立康唑; 血小板减少; 药品不良反应

【中图分类号】 R969.3 **【文献标志码】** A

A case report of severe thrombocytopenia caused by piperacillin-tazobactam in combination with voriconazole

WANG Jinming^{1,2}, LI Xueyan³

1. Department of Pharmacy, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou University Affiliated Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China
 2. School of Medicine, Taizhou University, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China
 3. Department of Pharmacy, Yuhuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yuhuan 317600, Zhejiang Province, China
- Corresponding author: WANG Jinming, Email: slyy_03022@tzc.edu.cn

【Abstract】 A 73-year-old male patient with chronic obstructive pulmonary disease complicated by acute lower respiratory tract infection was treated with piperacillin-tazobactam 4.5 g, ivd, q8h for anti-infective therapy. The patient continued to cough and produce sputum one week after treatment. Bronchoscopy revealed a large amount of secretions, and metagenomic sequencing results indicated *Aspergillus fumigatus* positivity. Combining pulmonary aspergillosis

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202509101

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划 (2025KY1872); 浙江省医学会临床科研基金项目 (2019ZYC-A62); 台州学院校立科研培育项目 (2019PY068)

通信作者: 王金明, 主任药师, Email: slyy_03022@tzc.edu.cn

was considered, and voriconazole tablets 200 mg, bid, po were added for antifungal treatment. After 4 days of treatment, the patient's platelet count (Plt) dropped sharply to $8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, which was considered to be associated with piperacillin-tazobactam and voriconazole. Therefore, the suspected drugs were discontinued. After symptomatic treatment such as platelet transfusion and application of platelet boosting drugs, the patient's Plt gradually recovered. The association evaluation was conducted using Naranjo's Assessment Scale, and the result was "probable". This case suggests that for elderly patients with complex concomitant medications, clinical use of piperacillin-tazobactam requires careful consideration of concomitant medications and vigilance for severe thrombocytopenia. In the event of thrombocytopenia, prompt assessment, discontinuation of suspected drugs and symptomatic treatment are necessary to ensure medication safety.

【Keywords】 Piperacillin-tazobactam; Voriconazole; Thrombocytopenia; Adverse reactions

药源性血小板减少症 (drug-induced thrombocytopenia, DITP) 是指药物致使外周血液中血小板计数 (platelet count, Plt) 减少至低于正常范围从而引发出血等疾病的疾病, 是临床最常见的一种继发性血小板减少症^[1]。临床表现为皮肤瘀点、瘀斑, 口鼻黏膜出血, 消化道出血、颅内出血等内脏出血, 若不及时治疗, 病死率极高^[2]。哌拉西林他唑巴坦 (piperacillin-tazobactam, TZP) 导致血小板减少是其常见的不良反应, 相关报道^[3-7]较多, 尤其在老年患者中风险增加^[3]。然而, 关于TZP与伏立康唑联用诱发重度血小板骤降的病例报道相对较少。本文报道1例老年慢性阻塞性肺疾病伴有急性下呼吸道感染患者使用TZP联合伏立康唑后出现血小板急剧下降的案例并进行分析, 以期临床识别和处理此类药物联用风险, 特别是在特殊人群中的应用提供参考。本研究已获得台州市立医院伦理委员会审批 (批号: LWYJ2025284), 并豁免患者知情同意。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者, 男, 73岁, 慢性阻塞性肺疾病6余年, 否认高血压、糖尿病、肿瘤、自身免疫性疾病史, 有头孢类药物过敏史。2025年8月22日受凉后出现阵发性咳嗽, 程度较剧烈, 咳白色黏痰, 胸闷气喘较为明显, 院外抗感染治疗, 效果不佳, 于8月29日收入台州市立医院呼吸科住院治疗。患者曾于2024年10月29日至11月9日住院治疗, 诊断“慢性阻塞性肺疾病伴有急性下呼吸道感染”, 予以TZP抗感染, 止咳化痰、平喘等治疗好转后出院。

入院体检: 神志清, 精神软, 口唇无发绀,

气管位置居中, 浅表淋巴结未及肿大, 胸廓桶状胸, 肋间隙增宽, 触觉语颤对称, 两肺叩诊呈清音, 两肺呼吸音粗, 两肺闻及干啰音。血常规: WBC $7.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Neu% $6.77 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (86.90%), 单核细胞计数 (monocyte, M) $0.33 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, RBC $5.03 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $138 \text{ g} \cdot L^{-1}$, Plt $222 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, CRP $3.27 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, PCT $0.03 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 大便常规及尿常规、电解质、肝肾功能、凝血功能等均无异常。ESR $21 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$; 动脉血气分析: pH 7.41, K^+ $2.9 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, FiO_2 29.0%, $PaCO_2$ 37.9 mmHg , PaO_2 107 mmHg , 实测 SO_2 96%。胸部CT示: 左肺下叶肺不张, 左肺下叶支气管狭窄; 双肺多发小结节; 两肺散在少许纤维增殖灶。入院诊断: 慢性阻塞性肺疾病伴有急性下呼吸道感染, 肺结节, 肺不张。

1.2 治疗经过

入院后, 8月29日开始予以TZP (瑞阳永康, 瑞阳制药有限公司, 规格: 2.25 g, 批号: 25050941) 4.5 g, ivd, q8h, 抗感染; 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 $40 \text{ mg} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 20 mL , iv, qd, 抗炎; 吸入用异丙托溴铵溶液 $0.5 \text{ mg} +$ 吸入用沙丁胺醇溶液 $2.5 \text{ mg} +$ 吸入用布地奈德混悬液 2 mg , 雾化吸入, bid 抗炎平喘; 多索茶碱注射液 0.3 g , ivd, qd, 扩张支气管; 孟鲁司特钠 10 mg , po, qn, 抗炎降低气道高反应; 复方甘草片 3 片 , po, tid, 止咳; 注射用盐酸溴己新 $4 \text{ mg} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 20 mL , iv, q12h, 祛痰及氯化钾补钾等对症治疗。8月30日, 患者咳嗽较剧烈, 咳较多白痰, 加用乙酰半胱氨酸泡腾片 0.6 g , po, bid, 祛痰; 酮替芬片 1 mg , po, qn, 抗过敏; 奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg , po, qd, 护胃。9月1日, 患者胸闷好转, 予以停用甲泼尼龙, 痰培养发现

少量白色念珠菌。9月2日，支气管镜提示气道内大量分泌物，予吸痰处理。肺泡灌洗液真菌G试验（隐球菌）结果阴性。9月4日，气管镜下取样宏基因组测序结果：烟曲霉阳性；考虑合并肺曲霉病，加用伏立康唑片（威凡，辉瑞制药，规格：200 mg，批号：HW5420）200 mg，po，bid，抗真菌治疗。实验室检查：WBC $7.90 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Neu% 75.10%，M $0.54 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，RBC $5.11 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，Plt $171 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，CRP $6.22 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ；肝肾功能正常。

9月8日11时，Plt $10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，患者诉头晕不适，请血液内科急会诊，并复查血常规，完善头颅CT检查。13时Plt $8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，查体有全身散在针尖样出血点，以下肢为主，符合血小板下降表现。立即组织呼吸内科、重症医学科、感染科、血液内科等多学科疑难病例讨论，讨论血小板急剧下降原因及下一步治疗方案，考虑血小板下降原因：“药物性？免疫相关性？”。患者血小板急剧下降，出血风险极高，根据讨论意见予以停用所有药物（孟鲁司特钠片除外），并完善血小板相关抗体、Coombs试验检查，复查血常规、生化、凝血功能等检查，输注血小板10 U，予以酚磺乙胺、氨甲环酸防止出血，予甲泼尼龙50 mg，ivd，qd，调节免疫，注射用罗普司亭N01 250 μg ，ih，st等对症治疗。9月9日，患者头晕较前好转，血常规：WBC $7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Neu% 92.7%，Plt $59 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，CRP $22.56 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。9月10日，患者头晕好转，咳嗽减轻，咳少量白痰，全身散在瘀点较前减退。纤维蛋白原 $6.65 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ，各项自身免疫相关抗体检测（总抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、直接及间接抗人球蛋白试验）均为阴性，电解质： $K^+ 3.3 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ，血常规：WBC $14.40 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Neu% 92.20%，Plt $87 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。治疗后患者Plt较前升高好转，停用酚磺乙胺、氨甲环酸、甲泼尼龙。9月11日，查血常规：WBC $13.40 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Neu% 93.10%，Plt $126 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，CRP $4.03 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ，血小板抗体检查未见异常。患者Plt较前升高，炎症指标下降，考虑本次血小板下降与TZP相关性大，再次予以伏立康唑片200 mg，po，bid，抗真菌治疗，同时密切关注Plt数值。9月13日，患者头晕好转，咳嗽减轻，咳少量白痰，全身散在瘀点明显减退，WBC $6.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Neu% 64.20%，Hb $141 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ，Plt $227 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，CRP $1.35 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ；

再次予以奥美拉唑肠溶胶囊20 mg，po，qd，护胃。9月14日，WBC $9.50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Neu% 66.80%，Plt $346 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，CRP $3.89 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ，患者Plt已恢复正常，咳嗽气喘好转，感染炎症指标正常，9月15日出院，出院带药伏立康唑片口服继续抗真菌治疗。

2 讨论

2.1 药品不良反应关联性分析

入院时患者Plt在正常范围内，给予TZP抗感染1周后Plt出现下降但仍在正常范围内，9月4日因肺曲霉病加用伏立康唑片，4 d后Plt急剧下降，停用TZP、伏立康唑，同时输注血小板、应用罗普司亭，约5 d后痊愈。患者血小板减少的发生与TZP、伏立康唑的应用有合理的时间相关性。TZP、伏立康唑说明书均记载了血小板减少的不良反应，发生频率为常见；且血小板减少是TZP常见的药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）^[3]，导致重度血小板减少的文献报道^[4-7]较多，也有报道^[8-9]伏立康唑可致重度血小板减少。而同期使用的注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、吸入用复方异丙托溴铵溶液、吸入用沙丁胺醇溶液、吸入用布地奈德混悬液、多索茶碱注射液、复方甘草片、注射用盐酸溴己新、酮替芬片等药物的说明书中无相关记载也未见文献报道。乙酰半胱氨酸泡腾片说明书记载，在一些研究中证实有血小板聚集降低的现象，但尚未确定其临床意义；奥美拉唑肠溶胶囊说明书提示罕见引起血小板减少，且有少量文献^[10]报道；虽然日本曾警示孟鲁司特钠血小板减少症风险^[11]，但近10年来，孟鲁司特钠引起血小板减少的案例也极少有报道^[12]。采用国家药品不良反应关联性评价标准《个例药品不良反应收集和报告指导原则》^[13]进行ADR关联性评价：①用药与不良反应的发生存在合理的时间关系：患者血小板减少与TZP和伏立康唑存在合理的时间相关性；②同时有说明书或文献资料佐证：说明书上有记载且有文献报道TZP和伏立康唑均可导致严重血小板减少，符合该ADR类型；③停药后反应消失或迅速减轻及好转（即去激发阳性）：停用TZP、伏立康唑，输注血小板和应用升血小板药物治疗后，患者Plt逐渐恢复至正常；④再激发情况：未再使用TZP；再次使用伏立康唑片后，未再次出现Plt减

少；⑤已排除原患疾病等其他混杂因素影响：基本可排除原患疾病和合并用药导致不良反应发生的可能性；本例患者在感染好转后仍出现血小板骤降，提示感染是非主要因素。综合评价TZP和伏立康唑致患者血小板减少的关联性判定均为“可能”。采用Naranjo's 评估量表^[14]对怀疑药品与血小板减少的关联性进行评价（表1），TZP、伏立康唑、奥美拉唑、孟鲁司特分别得分为4、3、2、1分，提示该不良反应与TZP、伏立康唑、奥美拉唑、孟鲁司特均为“可能有关”；然而奥美拉唑、孟鲁司特的评分较低，表明与ADR间的必然联系相对较弱，应该归属于“既不能够被充分证实，又不能够被完全否定的情况”。另外，再激发试验的结果是确认ADR因果关系最直接有效的证据，本例孟鲁司特一直未停用，奥美拉唑再次给药后ADR未复发，进一步降低了其可能性；因此在综合评估时，仍以TZP与伏立康唑为主要因素。综上分析，本例血小板减少考虑为TZP联合伏立康唑所致。

2.2 血小板减少的严重程度分级

根据《药品不良反应术语使用指南》血小板减少严重程度分级标准^[15]：1级： $< (正常值下限 \sim 75) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；2级： $< (75 \sim 50) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；3级： $< (50 \sim 25) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；4级： $< 25 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；其中，1、2级为轻中度，3级及以上为严重。该患者用药后Plt减少至 $8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，符合4级（重度）血小板减少的判定标准。

2.3 DITP的机制探索

DITP的发生机制主要有免疫介导、骨髓抑制

和氧化应激，大部分药物导致的DITP主要机制为免疫介导^[16]。TZP属于广谱青霉素类复方制剂，其诱发DITP主要存在免疫介导破坏与直接骨髓造血抑制双重机制，其中免疫介导为核心机制。从免疫层面，哌拉西林及其代谢产物可作为半抗原，与血小板膜表面糖蛋白（GP II b/III a、GP I b-IX等）共价结合形成药物-血小板膜蛋白免疫复合物，刺激机体B淋巴细胞活化，产生药物依赖性抗血小板特异性IgG/IgM抗体；该抗体可通过Fc段与脾脏巨噬细胞Fc受体结合，介导血小板被单核-巨噬细胞系统吞噬清除，亦可激活补体通路直接破坏血小板，此为青霉素类药物致DITP的经典半抗原型免疫机制^[16-17]。有文献报道，13例TZP相关DITP患者均在2~14 d出现血小板下降，停药后血小板快速恢复，提示免疫机制占重要比例^[18]。部分TZP相关血小板减少伴随其他血细胞（如白细胞）下降，提示药物对造血系统的直接抑制作用^[3]。

伏立康唑是CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4的底物，同时对这些酶具有抑制作用^[19]。在本例中，虽然TZP主要经肾脏清除、非CYP代谢，但伏立康唑的CYP抑制作用可能通过影响药物代谢环境，与TZP的免疫介导机制产生叠加或协同效应，加剧了血小板下降的严重程度和速度。另外，严重感染期间炎症因子可下调CYP表达，进一步降低伏立康唑代谢，使其血药浓度升高，可能直接或间接增强对血小板生成或功能的抑制^[20]。

依据文献数据（TZP与伏立康唑均为常见血

表1 病例的Naranjo's 评估量表评分

Table 1. The Naranjo's Assessment Scale scores of the case

相关问题	问题分值			得分			
	是	否	未知	TZP	伏立康唑	奥美拉唑	孟鲁司特
1. 该不良反应是否有结论性报告?	1	0	0	1	1	0	0
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	2	-1	0	2	2	2	2
3. 该不良反应是否在停用可疑药物或应用拮抗剂后缓解?	1	0	0	1	1	1	0
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现?	2	-1	0	0	-1	-1	-1
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	-1	2	0	-1	-1	-1	-1
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	1	0	0	0	0	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	1	0	0	0	0	0	0
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?	1	0	0	0	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于同类药物并出现过类似反应?	1	0	0	0	0	0	0
10. 是否有客观证据证实该不良反应?	1	0	0	1	1	1	1
总分值				4	3	2	1

注：总得分 ≥ 9 分，表明该药物与不良反应的关联性为肯定有关；5~8分为很可能有关；1~4分为可能有关； ≤ 0 分为可疑或基本无关。

小板降低药物)以及本例的时间-剂量-血小板变化特征,本例ADR可能的机制是TZP通过免疫介导触发血小板快速清除,伏立康唑抑制CYP酶导致自身血药浓度升高,同时因炎症降低代谢能力,使血小板相关酶活性受抑制,进一步削弱血小板生成或加速破坏。

2.4 DITP的对症治疗

DITP一般可逆,停药后,血小板可逐渐回升^[12]。但抗感染治疗期间发生血小板减少症无疑会增加患者出血风险,延长住院时间并增加医疗费用;特别是发生Plt骤降,严重者可出现消化道、颅内等内脏出血,若不及时治疗,可导致死亡。对于存在严重出血患者可给予糖皮质激素,Plt恢复正常后即可停药,危重患者可输注血小板改善症状^[21]。本例发生Plt骤降后,立即停用了可疑药物TZP和伏立康唑片,因患者咳嗽咳痰气喘等症状好转,其他对症治疗的相关药物也给予停用,并给予输注血小板10U,予以酚磺乙胺、氨甲环酸针防止出血,给予甲泼尼龙针调节免疫,应用罗普司亭升血小板积极治疗,患者Plt逐渐回升至痊愈。

2.5 老年患者注意事项

TZP导致DITP以老年患者为主(占60.87%)^[18],可能与老年患者基础疾病多,合并用药较多,肝肾功能减退,代谢能力及耐受能力较差有关,而联合使用抗菌药物患者更易发生,需引起高度重视。本例患者为73岁,且在TZP治疗基础上合并使用了伏立康唑,最终出现了重度血小板骤降,充分体现了老年患者药物联用是该不良反应的重要风险因素。建议老年患者联用TZP和伏立康唑片时,需密切监测Plt,避免联用其他致血小板减少的药物,警惕血小板减少症的发生。

TZP在临床被广泛应用于肺部感染的治疗,其血小板减少的不良反应临床常见,但常因程度较轻,易被忽视。本文报道了1例老年患者联用TZP和伏立康唑致血小板骤降的严重病例,重点分析了伏立康唑可能通过药酶抑制等机制加剧TZP所致血小板减少的可能性。提示在临床使用过程中,应警惕联用抗菌药物引起的血小板减少症。对于高龄、需联合用药时,应更加密切关注Plt变化,一旦发生Plt减少,及时评估,必要时停用所有具有潜在血小板减少的药物并对症处理,以确保用药安全。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 聂晓璐,马静瑶,孙凤,等.药源性血小板减少症的发生机制及诊断[J].中国药物警戒,2024,21(7):829-835.[Nie XL, Ma JY, Sun F, et al. Pathogenesis and diagnosis of drug-induced thrombocytopenia[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2024, 21(7): 829-835.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.20240054.
- 2 Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 576-583. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.576.
- 3 陈沈珏,李昕,刘丽华,等.36例哌拉西林/他唑巴坦致血小板减少症的回顾性分析[J].药物流行病学杂志,2020,29(10):670-674.[Chen SJ, Li X, Liu LH, et al. Retrospective analysis of 36 thrombocytopenia induced by piperacillin-tazobactam[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2020, 29(10): 670-674.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.10.004.
- 4 Roh S, Hashimoto K, Kiriishi R, et al. Piperacillin-tazobactam-induced sudden severe thrombocytopenia in a patient with a pressure ulcer: a case report[J]. J Wound Care, 2024, 33(Sup6): S25-S30. DOI: 10.12968/jowc.2021.0074.
- 5 Guimares L, Piedade J, Rocha T, et al. Severe thrombocytopenia in cirrhotic patients treated with Piperacillin-Tazobactam[J]. J Liver Transplant, 2023, 12: 100170. DOI: 10.1016/j.liver.2023.100170.
- 6 井军虎.哌拉西林他唑巴坦致重度血小板减少1例[J].中国新药与临床杂志,2022,41(5):315-316.[Jing HJ. One case of severe thrombocytopenia caused by piperacillin and tazobactam[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2022, 41(5): 315-316.] DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2022.05.13.
- 7 薛晓燕,孙明芬,丁尧.哌拉西林/他唑巴坦致重度血小板骤降1例[J].医药导报,2025,44(6):995-997.[Xue XY, Sun MF, Ding Y. A case report of severe thrombocytopenia caused by piperacillin-tazobactam[J]. Herald of Medicine, 2025, 44(6): 995-997.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2025.06.026.
- 8 Voriconazole: Thrombocytopenia complicated to fatal intracranial haemorrhage: case report[J]. Reactions Weekly, 2018, 1692(1): 357-357. DOI: 10.1007/s40278-018-42884-z.
- 9 黄翠丽,高奥,王嘉熙,等.抗菌药物相关血小板减少症的自动监测与评价研究[J].中国药物警戒,2023,20(7):807-811.[Huang CL, Gao A, Wang JX, et al. Automatic monitoring and assessment of antibiotics-related thrombocytopenia[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2023, 20(7): 807-811.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.20220348.
- 10 李庆华,唐静怡.奥美拉唑致老年患者血小板减少16例[J].临床军医杂志,2015,43(2):215.[Li QH, Tang JY. Omeprazole-induced thrombocytopenia in 16 elderly patients[J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2015, 43(2): 215.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2015.02.038.

- 11 The WHO Pharmaceuticals Newsletter. 日本警示孟鲁司特钠的血小板减少症风险[J]. 中国药物评价, 2015, (4): 201. [The WHO Pharmaceuticals Newsletter. Japan issues warning regarding thrombocytopenia risk associated with montelukast sodium[J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2015, (4): 201.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2015.04.005.
- 12 杨强, 姚宇, 张鹏, 等. 药师参与头孢哌酮钠舒巴坦钠联合孟鲁司特钠致严重血小板减少的药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(6): 710-714. [Yang Q, Yao Y, Zhang P, et al. Pharmaceutical care of severe thrombocytopenia caused by cefoperazone sodium/sulbactam sodium combined with montelukast sodium[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(6): 710-714.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202306014.
- 13 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告(2018年第131号)[EB/OL]. (2018-12-19) [2025-09-17]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_zdyz/202009/t20200924_47831.html
- 14 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- 15 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 2016: 68.
- 16 张静, 郝丽娜. 基于美国 FAERS 数据库儿童药源性血小板减少症的警戒信号挖掘[J]. 药物评价研究, 2025, 48(4): 964-970. [Zhang J, Hao LN. Risk signal mining of drug induced thrombocytopenia in children based on FAERS database[J]. Drug Evaluation Research, 2025, 48(4): 964-970.] DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.018.
- 17 许志连, 郑颖, 何飞燕. 哌拉西林他唑巴坦诱发溶血性贫血的文献病例分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(6): 688-696. [Xu ZL, Zheng Y, He FY. Analysis of literature case reports on hemolytic anemia induced by piperacillin-tazobactam[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(6): 688-696.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202402027.
- 18 奚鑫, 黄贵丽, 杜倩, 等. 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[J]. 重庆医学, 2019, 48(17): 2988-2991, 3000. [Xi X, Huang GL, Du Q, et al. Analysis of clinical characteristics of DITP induced by piperacillin-tazobactam[J]. Chongqing Medical Journal, 2019, 48(17): 2988-2991, 3000.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.026.
- 19 Zhao YC, Lin XB, Zhang BK, et al. Predictors of adverse events and determinants of the voriconazole trough concentration in kidney transplantation recipients[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(2): 702-711. DOI: 10.1111/cts.12932.
- 20 Veringa A, Avest MT, Span LFR, et al. Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(1): 261-267. DOI: 10.1093/jac/dkw349.
- 21 Al-Sardi M, Ali H, Handoo F, et al. A rare case of rapid onset thrombocytopenia induced by piperacillin-tazobactam in a liver transplant recipient[J]. Cureus, 2021, 13(9): e18000. DOI: 10.7759/cureus.18000.

收稿日期: 2025 年 09 月 19 日 修回日期: 2026 年 01 月 23 日

本文编辑: 桂裕亮 李绪辉